



(10) ES	(11) NUM. INT.	(12) A1
(21)	449142	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	23 JUN 1976	

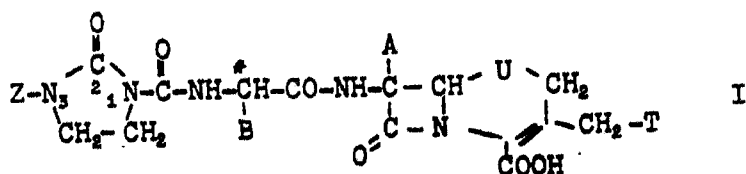
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) INTRO P 25 28 077.7	(32) FECHA 24 de junio de 1.975	(33) PAIS Alemania
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANTIBIOTICOS DE β -LACTAMA.		
(71) SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES) Dr.Hans-Bodo Köning, Dr.Karl Georg Metzger, Dr.Michael Preiss y Dr.Wilfried Schröck.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.,		

La presente invención se refiere a nuevos antibióticos de β -lactama, a un procedimiento para su obtención, así como a su empleo como medicamentos, especialmente como medios antibacteriales y como medio para fomentar el crecimiento y para mejorar el aprovechamiento de los piensos en los animales.

Ya es conocido que determinadas α -(imidazolidin-2-oxo-1-il-carbonilamino)-bencilpenicilinas y las correspondientes cefalosporinas con una cadena lateral de imidazolidin-2-oxo-1-il-carbonilamino tienen eficacia antibacterial (véanse las publicaciones alemanas DOS 2 104 580, 2 152 967, 2 258 973, 2 402 465 y 2 428 139).

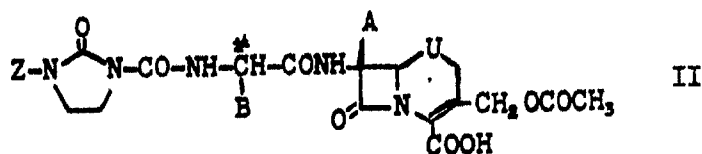
Se ha descubierto que los nuevos antibióticos de β -lactama de fórmula I



donde A significa hidrógeno o metoxi,
B significa fenilo; fenilo sustituido por hidroxilo, halógeno, metoxi, -CN y/o $\text{CH}_3\text{-SO}_2$; tienilo; ciclohexenilo ó 1,4-ciclohexadien-1-ilo;
T significa hidroxilo, piridinium, aminopiridinium, azido, ciano, tiocarbamoilto, el grupo -S-fenilo, que puede estar sustituido, ó el grupo -S-Het, donde Het significa un anillo heterocíclico de 5 ó de 6 miembros, en caso dado sustituido,
U significa oxígeno, azufre ó el grupo $-\text{CH}_2$ y
Z significa cicloalquilo, cicloalquenilo ó cicloalcadienilo, en caso dado sustituido, donde los grupos $-\text{CH}_2$ de los restos

cicloalquilo también pueden estar sustituidos por un átomo de oxígeno y/o de azufre y/o un grupo -SO- ó -SO₂ y/o uno o dos grupos -CO y donde en estos anillos puede estar condensado un anillo benzoico; ó un anillo pseudoaromático heterocíclico de 5 ó de 6 miembros, en caso dado sustituido; y donde el antibiótico de β-lactama de fórmula I con respecto al centro de quiralidad ^{*}C se puede presentar en las dos configuraciones R y S posibles y como mezclas de los diastereómeros de ello resultantes, y las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles de estos compuestos, tienen fuertes efectos antibacteriales, así como la propiedad de fomentar el crecimiento y el aprovechamiento de los piensos de los animales.

También se ha descubierto que los antibióticos de β-lactama de la fórmula I, así como las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles de estos compuestos, se obtienen si compuestos de fórmula II



donde A, B, U, Z y ^{*}C tienen los significados arriba indicados, o bien sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general III

T - H

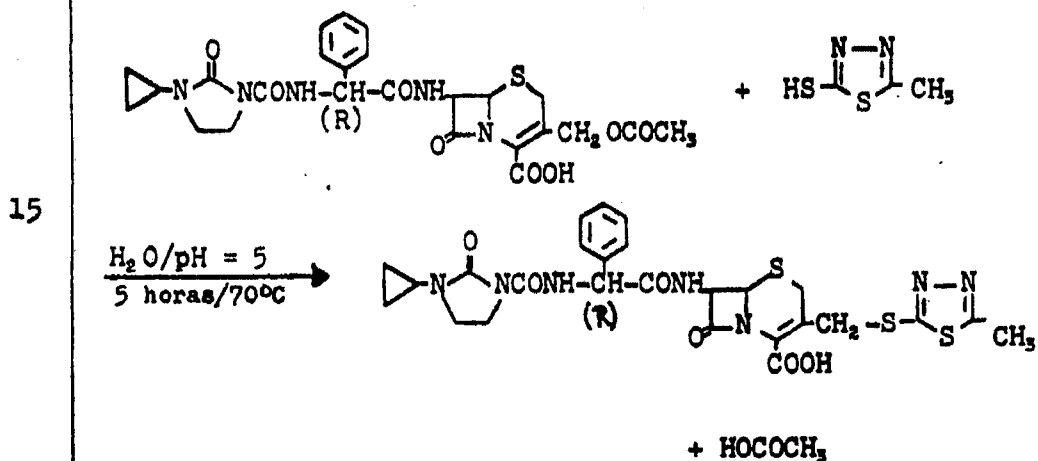
III

donde T tiene el significado arriba indicado, o bien sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en presencia o bajo ausencia de un catalizador, en presencia de un disolvente, y los antibióticos de β-lactama obtenidos se transforman en

sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, 6 de las sales en caso dado obtenidas, si se desea, se preparan los ácidos libres.

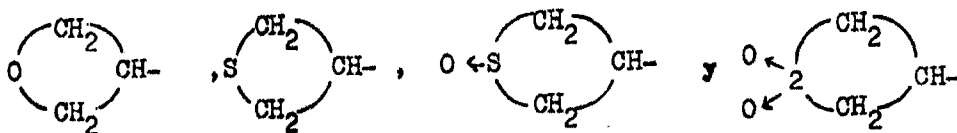
5 Sorprendentemente presentan los antibióticos de β -lactama de la presente invención con buena compatibilidad una eficacia muy buena contra un amplio espectro de agentes patógenos. Las sustancias de la presente invención representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

10 Empleando ácido 7-{D- α -[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico y 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción del procedimiento de la presente invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:



20 En las fórmulas significa cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalcadienilo Z, en caso dado sustituido, aquél con 3 a 7, preferentemente 3 a 6 átomos de carbono de anillo. Como ejemplo 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-ci-

clopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, ciclohexilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexen-1-ilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo, así como los restos



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

furilo (preferentemente furilo-2); pirrilo (preferentemente 2-pirrilo); 1-metilpirrilo-2 ó -3; tienilo (preferentemente 10 2-tienilo); oxazolilo (enlazado en la posición 2, 4 ó 5); tiazolilo (enlazado en la posición 2, 4 ó 5); 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); 20 pirimidinilo (enlazado en la posición 2, 4 ó 5); α -pironilo (enlazado en la posición 3, 4 ó 5); γ -pironilo (enlazado en la posición 2 ó 3) y benzotiazolilo-2.

25 El cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalcadienilo Z, así como los anillos de 5 ó de 6 miembros heterocíclicos Z, pueden estar mono-, di- ó tri- preferentemente mono- ó disustituidos, especialmente mono-sustituidos. Como sustituyentes sean mencionados, por 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 metiltio-
5 metilo; trifluormetilo; hidroximetilo; formilo; alcancilo inferior, especialmente acetilo; alcanciloxi inferior-metilo, especialmente acetoximetilo; bencilo; arilo, especialmente fenilo; cianometilo; los grupos $\text{CH}_3\text{-NH-CO-CH}_2\text{-}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{N-CO-CH}_2\text{-}$;
10 $\text{CH}_2\text{-}$; alcoxi inferior-carbonilo, especialmente metoxicarbonilo y etoxicarbonilo; carboxi; ciano; hidroxii; alcanciloxi inferior, especialmente acetoxi; alcoxi inferior, especialmente metoxi y etoxi; benciloxi; halógeno, especialmente fluor, cloro, bromo, preferentemente cloro; alquiltio inferior, es-
15 pecialmente metiltio y etiltio; 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 $\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-N(CH}_3\text{)-}$.

20 Preferentemente, los restos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalcadienilo Z estaran sin sustituir, debiendose destacar especialmente el resto ciclopropilo insustituido.

Los anillos de 5 ó de 6 miembros heterocíclicos Z estan con especial preferencia insustituidos o mono-sustituidos, siendo de mencionar como sustituyentes preferentes el alquilo inferior, trifluormetilo, alquilo inferior-sulfonilo, alquiltio inferior y trifluormetilo. Como anillos heterocíclicos Z especialmente preferentes sean mencionados:
25 piridilo-2, -3 ó -4; furilo; 5-metiltio-(1,3,4-tiadiazol)-2-
30

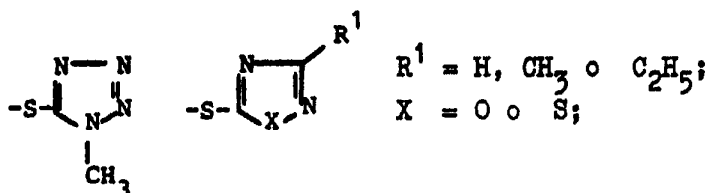
ilo; 5-i-propiltio-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo; 5-metilsulfonil-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo; 5-trifluormetil-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo; 5-sec-butil-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo, benzotiazolil-2 y pirimidinil-2.

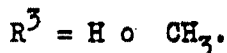
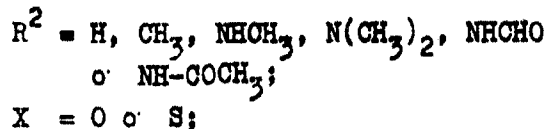
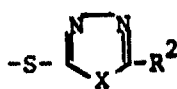
5 A significa con especial preferencia hidrógeno.

U significa especialmente azufre.

T significa preferentemente -OH y -S-Het.

El anillo heterocíclico Het en -S-Het (definición de T) se compone de 5 ó de 6 miembros de anillo y contiene 1 a 4, preferentemente 2 a 4, con especial preferencia 3 ó 4 heteroátomos iguales o diferentes, donde como heteroátomos están oxígeno, azufre y nitrógeno. Preferentemente está el anillo heterocíclico insaturado y contiene con especial preferencia 2 enlaces dobles. El anillo heterocíclico puede contener uno o varios, preferentemente 1 ó 2, especialmente un sustituyente. Como sustituyentes sean mencionados como ejemplo: halógeno, tal como fluor, cloro, bromo y iodo, preferentemente cloro y bromo; amino, alquilo inferior-amino; dialquilo inferior-amino, alquilo inferior, cicloalquilo (con 3 a 7, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo), alquilo inferior (significado de "alquilo inferior" vease mas abajo), trifluormetilo, fenilo, bencilo y acilamino, preferentemente con 2 a 5, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono. Como -S-Het sean mencionados como especialmente preferentes:





El resto tiocarbamoilitio en la definición de T puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno por uno o dos
5 restos de alquilo inferior. Además, este átomo de nitrógeno puede ser componente de un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina ó N⁴-alquilo inferior-piperazina.

El resto -S-fenilo en la definición de T puede llevar uno o varios, preferentemente 1 a 3, especialmente 1 ó
10 2 sustituyentes iguales o diferentes, dándose preferencia como sustituyentes aquellos que mas arriba se mencionan como posibles sustituyentes del resto -S-Het.

El resto fenilo en la definición de B puede llevar uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, preferen-
15 temente 1 a 3, en especial 1 ó 2 y muy especialmente uno 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).

Halógeno, como sustituyente en el resto fenilo B, significa fluor, cloro, bromo y iodo, especialmente fluor,
20 cloro y bromo, en especial fluor y cloro.

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

25 Las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles de los compuestos de fórmula I, así como de los com-

puestos de partida de fórmulas II y III 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 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 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 mencionadas: di- y trialquilo inferior-aminas, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, tri- β -hidroxi-etilamina, procaína, dibencilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencil- β -fenil-etilamina, N-metil- y N-étilmorfolina, l-efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletilendiamina, 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.

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 la expresión "alquilo inferior" sólo a la parte alquilo del grupo correspondiente.

Compuestos especialmente preferentes de fórmula general I son aquellos en los cuales

A significa hidrógeno;

5 B significa fenilo, hidroxifenilo (con especial preferencia p-hidroxifenilo) ó 1,4-ciclohexadien-1-ilo;

U significa azufre;

T significa OH, 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-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio;

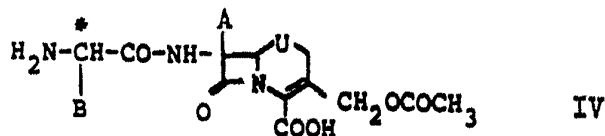
10 Z significa ciclopropilo, furilo (preferentemente furilo-2), piridilo o pirimidinilo;

*
C se encuentra presente en la configuración D--R, así como las sales sódicas de estos compuestos.

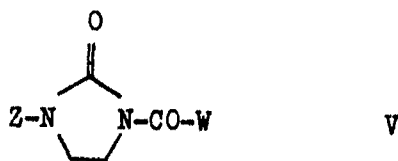
15 Todas las formas de cristal y formas de hidrato de los compuestos de la presente invención de fórmula I y sus sales son en igual forma antibacteriamente eficaces.

Los compuestos de fórmula general II, empleados como compuestos de partida, se obtienen, según una proposición propia, de la manera siguiente:

20 Los compuestos de fórmula IV



25 donde A, B, C* y U tienen los significados de arriba ó sus sales, por ejemplo, las sales sódicas, se hacen reaccionar con cantidades aproximadamente equivalentes de compuestos de fórmula V



5 donde Z tiene el significado arriba indicado y W significa halógeno, especialmente cloro, a temperaturas entre, preferentemente 0 y 25°C, por ejemplo, bajo enfriamiento con agua de hielo. Aquí se mantiene, mediante adición de base, por ejemplo, trietilamina, el margen pH desde unos 7,0 hasta 7,5. Como disolvente se puede emplear, por ejemplo, un 20 % (partes en volumen) de tetrahidrofurano (THF) acuoso.

10 Se sigue agitando hasta que para mantener este pH ya no se haya de agregar mas trietilamina. Después se diluye con 40 partes en volumen de agua, el pH se ajusta en caso dado a 7,0, el tetrahidrofurano se elimina ampliamente en el evaporador rotativo, la solución residual se lava una vez con éster acético, después se recubre con éster acético fresco, bajo agitación y enfriamiento se acidifica con ácido
15 clorhídrico diluido a un pH de 2,0, la fase orgánica se separa, la fase acuosa se vuelve a agitar con éster acético y después, los extractos éster acéticos reunidos se secan después de haberlos lavado con solución saturada de sal común, sobre
20 MgSO₄. Después de retirar el agente secador se diluye con el mismo volumen de éter y después, mediante adición de una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter (que contiene aproximadamente un 10 % de metanol) se precipita la sal sódica del compuesto de fórmula II, se separa por filtración y se seca.
25

Los compuestos de fórmula IV ya son conocidos o se obtienen según métodos conocidos (véase, por ejemplo, E.

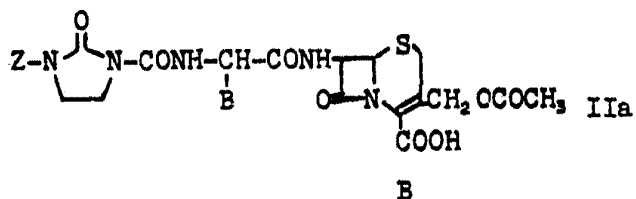
H.Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York and London, 1972).

Los compuestos de fórmula V son conocidos, o bien se obtienen según métodos conocidos. Se pueden obtener, por ejemplo, en la forma usual por reacción de los compuestos heterocíclicos de fórmula general VI:













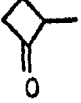




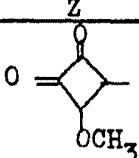


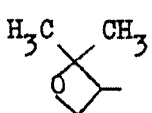

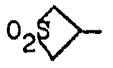

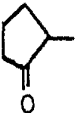





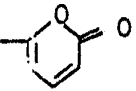

donde Z tiene el significado arriba indicado, con, por ejemplo, cantidades molares de fosgeno en disolventes orgánicos inertes, tales como tetrahidrofurano ó en mezclas de agua y disolventes orgánicos inertes, tales como, por ejemplo, cloroformo a temperaturas entre 0 y 25°C en ausencia o en presencia de la cantidad molar de una base, tal como trietilamina y elaboración y purificación en la forma usual.

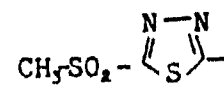
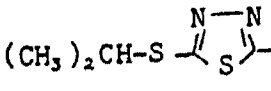
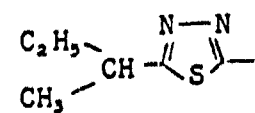
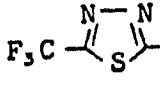
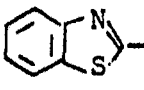

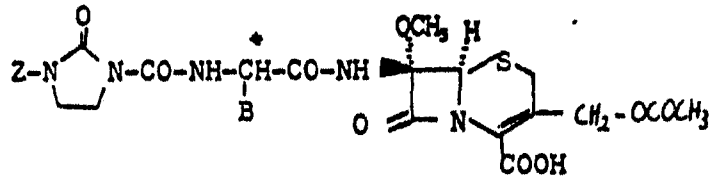





Como ejemplos sean mencionados en detalle (Fórmulas IIa y IIb):



20		fenilo
	"	4-hidroxifenilo
	"	ciclohexa-1,4-dian-1-ilo
	"	tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		fenilo
		"

	Z	B
		fenilo
	Cl 	"
	CH ₃ O 	"
5	CH ₃ CO 	"
		"
		"
		"
		"
10	H ₂ C 	"
	H ₃ C-O 	"
	O 	"
	H ₃ C 	"
		"
15		"
		"

	Z	B
		fenilo
		"
		"
5		"
		"
		"
		"
		"
10		"
		"
		"
		"
		"
15		"
		"

	Z	B
5		fenilo
		"
		"
		"
		"
		"
		II b
	Z	B
10		fenilo
		"
		"
		"
		"

Todas las formas de cristal, formas de hidrato y sales de los compuestos de fórmula general II (a y b) son adecuadas como productos de partida para el procedimiento de la presente invención.

5 Los compuestos de fórmula general III, empleados como productos de partida, son reactivos nucleófilos, que se obtienen según métodos conocidos. En el procedimiento de la presente invención sustituyen estos reactivos nucleófilos el grupo acetoxi en los reactantes de fórmula general II.

10 Tales reacciones ya son conocidas, por ejemplo, con piridinas (Hale et al., Biochem. J., 79 (1961) 403, Spencer et al., J. Org. Chem. 32 (1967) 500), con mercaptoheterociclos pseudocaromáticos (Hale et al, véase mas arriba, Kariyone et al., J. Antibiotics, 23 (1970) 131, Spencer et
15 al., vease más arriba), con ditiocarbamatos (Van Heyningen et al., J. Chem. Soc. (Londres) 1965, 5015) como reactivos nucleófilos.

Como productos de paetida preferentes de fórmula general III sean mencionados:

20 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol,
3-metil-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol,
2-mercapto-1,3,4-tiadiazol,
5-mercapto-1,2,4-tiadiazol,
1-metil-5-mercapto-tetrazol,
25 1-metil-2-mercapto-1,3,4-triazol,
2-metil-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol y
agua (para la obtención de los compuestos en los cuales T significa OH).

Como diluyentes entran en consideración para

el procedimiento de la presente invención (reacción de los compuestos de fórmula general II con los compuestos de fórmula general III) en primer lugar el agua, pero también todos los demás disolventes generalmente empleados.

5 Como disolventes orgánicos sean mencionados, por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, isopropanol, etanol, sulfóxido dimetílico y otros disolventes miscibles con agua, individualmente o como mezclas entre si. También se pueden emplear las mez-
10 clas de estos disolventes con agua.

 El pH de la reacción de la presente invención se puede variar entre amplios márgenes mediante la adición de ácidos o de bases o de mezclas tampón, por ejemplo, entre 2 y 9, siendo preferente un pH de 4 - 7, con especial prefe-
15 rencia un pH de 5. Como bases se pueden emplear todas las bases inorgánicas u orgánicas empleadas generalmente en la química orgánica, tales como, hidróxidos alcalinos o alcalino-terreos, óxidos alcalino-terreos, carbonatos alcalinos y al-
20 calino-terreos e hidrogenocarbonatos, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas, así como las bases heterocíclicas. Como ejemplo, sean mencionados el hidróxido de sodio, de potasio y de calcio, óxido de calcio, carbonato sódico y potásico, hidrogenocarbonato sódico y potásico, etilamina, metil-etilamina, trietilamina, hidro-
25 xietilamina, anilina, piridina y piperidina.

 Como mezclas tampón sean mencionados como ejemplos los tampones de fosfato y de citrato.

 Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos
30 +20°C y unos 100°C, preferentemente entre 35°C y 75°C.

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

5 En la reacción de la presente invención es frecuentemente ventajoso emplear catalizadores, tales como ioduros de metal alcalino (por ejemplo, NaI, KI), tiocianato de metal alcalino (por ejemplo, $NaSCN$, $KSCN$), ácidos Lewis, tales como $SnCl_4$, $TiCl_4$, $ZnCl_2$ ó, en caso de que T sea hidróxi-
do, una acilasa específica microbiológica, animal o vegetal,
10 especialmente la conocida citrusacilasa.

En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden hacer reaccionar los participantes en la reacción entre si en cantidades equimoleculares. Sin embargo, frecuentemente es conveniente, en especial emplear
15 los compuestos de fórmula III, por ejemplo, el metilmercaptotiadiazol o el metilmercaptotetrazol en un exceso de 0,5 - 2,5 mol-equivalentes para lograr una reacción total de los reactantes de fórmula general II. Los catalizadores se emplean, en caso de que sea deseable su presencia en la mezcla
20 de reacción, referido a los compuestos de partida de fórmula II, en cantidades de 0,01 hasta 10 moles, preferentemente 0,1 hasta 0,5 moles ó, sin embargo, también solo en restos.

La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de las cefalosporinas de la presente invención y de sus sales, se efectua en general en la forma
25 generalmente conocida en la química de las cefalosporinas, por ejemplo, por eliminación del disolvente, recepción en disolventes orgánicos, precipitación y recristalización.

Las sales sódicas se obtienen en forma especial
30 mente preferente por precipitación con 2-etilhexanoato de só-

dio de una solución de los ácidos libres en éter, éster acético ó dimetilformamida/éter.

5 Las sustancias activas de la presente invención muestran, con reducida toxicidad, una fuerte eficacia antimicrobial. Estas propiedades permiten su empleo como sustancias activas químico-terapéuticas en la medicina, así como sustancias para la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, especialmente de materiales orgánicos de toda clase, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera y de alimentos y del agua.

10 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 por estos agentes patógenos.

15 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 y sistémicas en la medicina humana y veterinaria provocadas por estos agentes patógenos.

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

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

30 *Lactobacteriaceae*, tales como estreptococos, por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*, estreptococos α - o bien, β -hemoli-

zantes, estreptococos no (γ)-hemolizantes, *Str. viridans*, *Str. faecalis* (enterococos) *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str. equi*, *Str. anaerobius* y *Diplococcus pneumoniae* (pneumococos) (*Str.* = *streptococcus*);

5 *Neisseriaceae*, tales como neisserias, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos), *N. meningitidis* (meningococos), *N. catarrhalis* y *N. flavida* (*N.* = *Neisseria*);

Corynebacteriaceae, tales como corinebacterias, por ejemplo, *Corynebacterium diphtheriae*, *C. pyogenes*, *C. diphtheroides*, *C. acnes*, *C. parvum*, *C. bovis*, *C. renale*, *C. ovis*, *C. murisepticum*,
10 *Listeria*-bacterias, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix*-bacterias, por ejemplo, *Erysipelothrix indidiosa*, *Kurtzia*-bacterias, por ejemplo, *Kurtzia zoofii* (*C.* = *Corynebacterium*);

15 *Enterobacteriaceae*, tales como *Escherichia*-bacterias del grupo coli;

Escherichia-bacterias, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Enterobacter*-bacterias, por ejemplo, *E. aerogenes*, *E. cloacae*,
Klebsiella-bacterias, por ejemplo, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*,
20 *Erwinia*, 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*),

25 *Salmonellae*: *Salmonella*-bacterias, por ejemplo, *Salmonella 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*);

30 *Pseudomonadaceae*, tales como *Pseudomonas*-bacterias, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ps. pseudomallei*, (*ps.* = *pseudomonas*), *Aeromonas*-bacterias, por ejemplo, *Aeromonas liquefa-*

- cines, *A. hydrophila*, (a. = *Aeromonas*);
- Spirillaceae, tales como *Vibrio*-bacterias, por ejemplo, *Vibrio cholerae*, *V. proteus*, *V. fetus* (*V.* = *Vibrio*), *Spirillum*-bacterias, por ejemplo, *Spirillum minus*;
- 5 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*);
- 10 *Haemophilus*-bacterias, por ejemplo, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *H. suis*, *H. canis*, *H. aegyptius* (*H.* = *Haemophilus*), *Bordetella*-bacterias, por ejemplo, *Bordetella pertussis*, *B. bronchiseptica* (*B.* = *Bordetella*);
- Moraxella*-bacterias, por ejemplo, *Moraxella lacutana*;
- 15 Bacteroidaceae, 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*);
- 20 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*);
- 25 *Spirochaetaceae*, tales como *Borrelia*-bacterias, por ejemplo, *Borrelia recurrentia*, *B. vincentii* (*B.* = *Borrelia*), *Treponema*-bacterias, por ejemplo, *Treponema pallidum*, *Tr. pertinax*, *Tr. carateum* (*Tr.* = *Treponema*), *Leptospira*-bacterias *Leptospira*
- 30 *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 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, 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.

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

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

10 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden contener la o las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como (a) materiales de carga, y diluyentes, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo, glicerina, (d) desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico, (e) facilitadores de la solución, 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).

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

30 La o las sustancias activas se pueden presentar, 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-C₁₄ con ácido graso-C₁₆) o mezclas de estas sustancias.

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

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

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

5 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.

10 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
15 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
20 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 in-
25 tervalo 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
30 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 una mejora en el aprovechamiento del pienso.

10 Los nuevos compuestos de β -lactama se caracterizan por fuertes efectos antibacteriales, que se comprobaron in vivo e in vitro, y por resorción oral.

15 Los compuestos de β -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 β -lactama de la presente invención se puede demostrar como ejemplo mediante los ensayos in vitro siguientes:

a) Ensayos in vitro

25 Los compuestos de los ejemplos 1 a 5, 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, 1×10^5 hasta 2×10^5 de bacterias por mililitro. Los tubitos con este preparado se incubaron, en cada caso, durante 24 horas y a continuación se determinó

el grado de enturbiamiento. La libertad de enturbiamiento indica eficacia. Con una dosificación de 100 $\mu\text{g}/\text{cc}$ estaban libres de enturbiamiento los siguientes cultivos de bacterias (sp. = species);

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;
10 Bordetella bronchiseptica; Staphylococcus aureus 133; Neisse-
ria catarrhalis sp.; Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococ-
cus pyogenes W.; Enterococcus sp.; Lactobacillus sp.;
Corynebacterium diphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes
M; Clostridium botulinium; Clostridium tetani; Borrelia sp.

15 El procedimiento de la presente invención se
explicará a base de los ejemplos siguientes.

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

20 s = singlet
 d = duplet
 t = triplet
 q = cuartet
 m = multiplet

25 Los espectros infrarrojo IR de los compuestos
de la presente invención se registraron, siempre que no se
indique otra cosa, en suspensiones de aceite de parafina-(nu-
jol).

30 Explicaciones de las abreviaciones empleadas en
los ejemplos:

THF = tetrahidrofurano

DMF = dimetilformamida

éster = dietiléter

éster acético = acetato de etilo

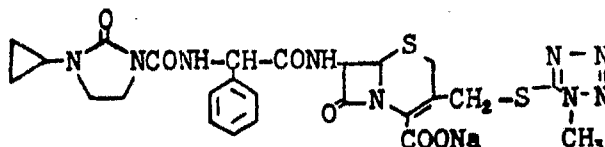
Temperatura ambiente = unos 20°C

5 p.desc. = punto de descomposición

Las indicaciones de rendimiento indicadas en porcentos significan % de la teoría. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

10 a)



7-(D-α-(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino)-3-fenilacetamido-3-(1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil-7-cef-3-em-4-carboxilato de sodio

15 La mezcla de 1,2 partes en peso de 7-(D-α-(2-oxo-3-ciclopropilimidazolidin-1-il)-carbonilamino)-3-fenilacetamido-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio y 0,4 partes en peso de 1-metil-tetrazol-5-tiol se agita en 15 partes en volumen de tampón de fosfato a un pH de 5 bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas a 70°C. A continuación se
20 deja enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a un pH de 7, se extrae dos veces, cada una con 10 partes en volumen de éster acético, que se desecha y la fase acuosa se acidifica con HCl 2-n a un pH de 2, después de haber recubierto con 20 partes en volumen de éster acético fresco. La fase éster acética se separa, la fase acuosa se extrae aún dos veces, cada
25

una con 20 partes en volumen de éster acético, las soluciones orgánicas reunidas se lavan con agua y se seca sobre $MgSO_4$.

A continuación se mezcla con 2 partes en volumen de una solución 1-molar de 2-etil-hexanoato sódico en éter metanólico,

5 se evapora en el evaporador rotativo casi hasta sequedad, se disuelve en poco metanol y bajo fuerte agitación se vierte en 50 partes en volumen de una mezcla 10:1 enfriada con hielo de éter y metanol. El producto se separa por succión, se lava primeramente con éter/metanol 10:1 y a continuación con éter
10 puro y se seca durante la noche en el secador de vacío.

Rendimiento en 7-(D)-2-(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino-7-fenilacetamido-3-(1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cef-3-em-4-carboxilato de sodio: 55 %.

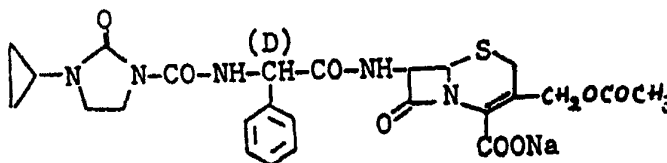
Contenido en lactama según el espectro IR y RMN: 60 %

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

Señales RMN en τ : 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)

20 (en CD_3OD)

b)



A la suspensión de 1,5 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina en 50 partes en volumen de tetrahydro-
25 furano acuoso al 80 % se agrega bajo agitación tanta trietilamina hasta que se alcance un pH de aproximadamente 8,0.

Bajo enfriamiento con hielo/agua se introducen entonces 0,94

partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-ciclopropilimidazo-
lidina y el pH de la mezcla se mantiene entre 7,0 y 7,5 me-
diante adición correspondiente de trietilamina. Se sigue agi-
tando hasta que para mantener este pH no se precise agregar
5 mas trietilamina. Después se diluye con 40 partes en volumen
de agua, el pH se lleva en caso dado a 7,0, el tetrahidrofurano
se elimina ampliamente en el evaporador rotativo, la
solución residual se lava una vez con éster acético, después
se recubre con éster acético fresco, bajo agitación y enfria-
10 miento se acidifica con ácido clorhídrico a un pH de 2,0, se
separa la fase orgánica, la fase acuosa se agita nuevamente
en éster acético y después, los extractos ester acéticos reu-
nicos se lavan con solución saturada de sal común y se seca
sobre $MgSO_4$. Después de retirar el agente secador se diluye
15 con el mismo volumen de éster y después, mediante la adición
de una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhexanoato
sódico en éster se precipita la sal sódica de la cefaloespori-
na.

Rendimiento: 1,6 partes en peso de 7-(D- α -[(3-ciclopropil-
20 imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido)-3-
acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

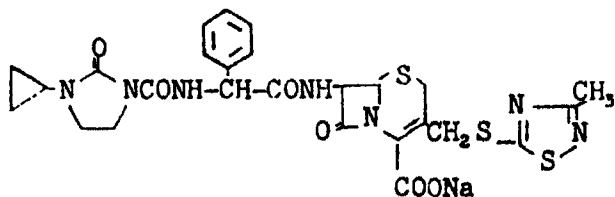
Contenido en β -lactama: 89 %

Espectro IR (zona carbonilo): 1790, 1735 (escalón), 1715,
(en nujol) 1680 (escalón), 1615 y 1550 -
25 1530 cm^{-1}

Señales RMN en τ = 2,35 - 2,75 (5H), 4,2 - 4,5 (2H), 4,95 -
5,2 (3H), 6,1 - 6,7 (6H), 7,3 - 7,7 (1H),
7,95 (eH) y 9,15 - 9,35 ppm (4H).

La sustancia contiene unos 2-mol-equivalentes
30 de agua y 0,35 mol-equivalentes de éster acético. Esto se tu-

Ejemplo 3



7-{D-α-[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-carboxilato de sodio

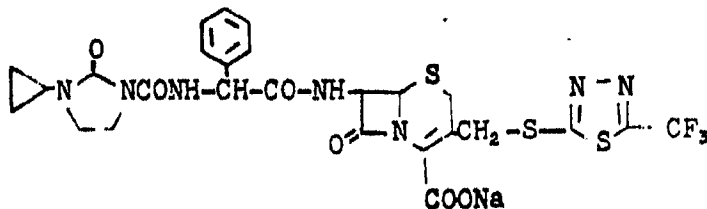
Esta cefaloesporina se prepara según la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,2 partes en peso de 7-{D-α-[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio y 0,53 partes en peso de 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tio, en un rendimiento del 62 %.

Contenido en β-lactama según el espectro IR y RMN: unos 85 - 90 %

Bandas IR en 3250, 1762, 1715, 1658, 1618, 1540 y 1288 cm⁻¹ (en nujol).

Señales RMN en τ = 2,4 - 3,0 (5H), 4,25 - 4,6 (2H), 5,1 (1H), 5,6 (2H), 6,0 - 7,0 (6H), 7,5 (3H), 7,6 (1H) y 9,3 ppm (en CD₃OD).

Ejemplo 4



1,0 partes en peso de 7-{D-α-[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-acetoximetil-def-3-em-4-carboxilato de sodio se disuelven en 10 partes en

volumen de una solución de tampón de fosfato del pH 7,0, se agregan 0,35 partes en peso de 2-mercapto-5-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol y la mezcla se calienta durante 6 horas a 70°C. Con ayuda de un autosecador se agrega aquí lejía sódica 5 0,1-n de manera que el pH se mantenga constante en 5,1. Después se enfría a 0°-5°C, se retira una pequeña cantidad de insoluble por filtración y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 2-n a un pH entre 1,0 y 1,5. Se precipita así el ácido libre de la cefaloesporina. Este se separa por succión, se lava bien con agua y se exprime bien. 10

Este producto se disuelve entonces en poca dimetilformamida, a esta solución se agregan 1,7 partes en volumen de una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter metanólico y después se agrega inmediatamente aún mucho éter. La sal sódica formada sedimenta primeramente en forma oleaginosa. La solución sobrenadante se decanta. Si a la sal sódica oleaginosa se le agrega algo de isopropanol esta solidifica. Después de diluir con éter se separa por succión, se lava con éter y en secado se seca sobre P₄O₁₀. 15 20

Rendimiento: 0,5 partes en peso de 7-{D-α -[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-[(2-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

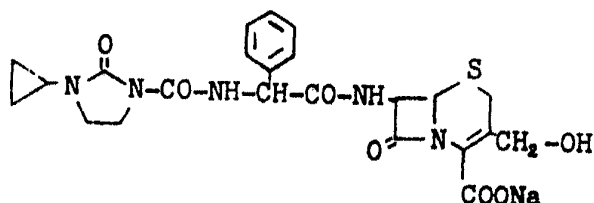
25 Contenido en β-lactama: 89 % (determinado iodométricamente).
Bandas IR en: 3400 (escalón), 3230, 1770 (escalón), 1760, 1715, 1660, 1600, 1530 y 1280 cm⁻¹ (en nujol).
Punto de fusión: a partir de unos 208°C volviéndose pegajoso y oscuro.

30 Al esparcirse a unos 260°C una fusión prime-

ramente clara, que sin embargo, debido a una rápida descomposición se vuelve inmediatamente oscura y de nuevo solidifica (Banco de Kofler).

Ejemplo 5

5



10 A una solución de 1,0 partes en peso de 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-} \\ \text{7-} \end{array} \right\} \left[\begin{array}{l} \text{-(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \\ \text{-fenilacetamido} \end{array} \right] \text{-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de}$
sodio en 5 partes en volumen de agua se agregan 20 partes en
volumen de una solución acuosa de citrusicetilésterasa (obte-
nida de 3,4 kg de cáscara de naranja (según métodos conocidos)
y disuelto en 210 partes en volumen de agua) y a 35°C y medi-
ante un autotitrador se mantiene el pH de la mezcla durante
10 - 13 horas en 7,0. Después de enfriar a 0°C - 5°C se re-
cubre la solución de reacción con 400 partes en volumen de
éster acético y bajo agitación se acidifica con HCl 2-n a
un pH de 1,0. Se sigue agitando aún durante algún tiempo has-
ta que el ácido cefaloesporínico precipitado primeramente en
forma sólida se haya disuelto en él éster acético. La fase
orgánica es entonces separada y se lava dos veces con solu-
ción saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y en vacío se con-
centra a un volumen de unas 100 partes. Después se agrega la
cantidad calculada de una solución 1-molar de 2-etilhexanoato
sódico en éter metanólico, la sal sódica de la cefaloespori-
na precipitada se separa por succión, se lava con éter que

15

20

25

contiene un 10 % de metanol y después con éter puro y se seca en el secador sobre P_4O_{10} .

Rendimiento: 0,9 partes en peso de 7-{D- α -[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-

5 hidroximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

Contenido en β -lactama: 55 % (según espectro IR)

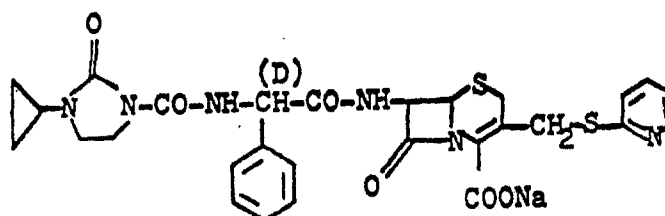
Bandas IR en: 3400, 3250, 1780, 1760, 1720, 1655 cm^{-1}

(en nujol)

10 Señales RMN en τ = 2,55 (5H), 4,0 - 4,35 (1H), 4,5 (1H), 4,8 - 5,1 (1H), 5,6 (2H), 6,0 - 6,9 (6H), 7,2 - 7,7 (1H) y 9,1 - 9,4 ppm (4H).

Punto de fusión: a partir de 188°C pegajoso, fuerte descomposición a partir de unos 212°C (banco de Kofler).

15 Ejemplo 6



20 2,0 partes en peso de 7-{D- α -[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio se disuelven en 40 partes en volumen de una solución de tampon de fosfato del pH 7, se agregan 0,8 partes en peso de 2-mercaptopiridina y la mezcla se calienta durante 7 horas a 70°C. El pH inicial de 7,0 baja así a 6,0. Se enfría a 20°C, el precipitado separado se separa por succión, se lava con agua, se seca (rendimiento: 1,0 partes en peso) y como descrito en el ejemplo 4 se transforma en la sal sódica.

Rendimiento: 0,95 partes en peso de 7-{D- α -[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-[(2-piridil)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

Punto de fusión: descomposición rápida a partir de 260°, pero ninguna fusión clara.

Contenido en β -lactama: 87 %

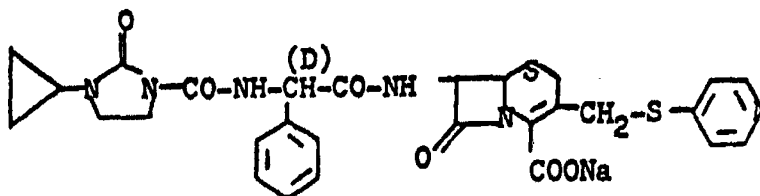
Espectro IR: (zona carbonilo): 1760, 1725-30, 1660, 1600 y 1530 cm^{-1} (en nujol).

Según el espectro RMN contiene la sustancia unos 0,26 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico y 5 mol-equivalentes de agua. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados a continuación:

Calculado: C 47,3 H 5,4 N 11,0 S 8,4

Encontrado: C 47,3 H 5,3 N 11,0 S 8,3

15 Ejemplo 7



Esta cefaloesporina se obtiene si 2,0 partes en peso de la cefaloesporina de partida del ejemplo 6 se hace reaccionar en la forma indicada en ese ejemplo con 0,8 partes en peso de 4-mercaptopiridina. El pH bajó aquí de 7,0 a 5,1.

Se separa entonces en caliente del precipitado pegajoso, esta solución se acidifica después de enfriar a un pH de 1,5, el ácido cefaloesporínico precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca.

25 Rendimiento: 0,7 partes en peso.

Punto de fusión: 242°C descomposición.

Esta sustancia se transformó como descrito en el ejemplo 4, en la sal sódica.

5 Rendimiento: 0,6 partes en peso de 7-{D-α-[2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-7-fenilacetamido}-3-[4-piridil)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

Punto de fusión: 260°C descomposición

Contenido en β-lactama: 67 %

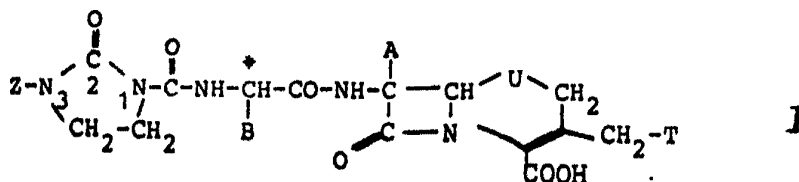
10 Espectro IR (zona carbonilo): 1760, 1710, 1600, 1605 y 1535 cm⁻¹ (en nujol).

NOTA

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

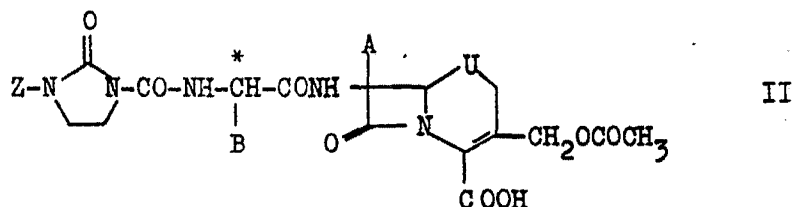
Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de antibióticos de β -lactama de fórmula I



- 5 donde A significa hidrógeno ó metoxi,
 B significa fenilo; fenilo sustituido por hidroxilo, halógeno, metoxi, -CN y/o $\text{CH}_2\text{-SO}_2$; tienilo, ciclohexenilo ó 1,4-ciclohexadien-1-ilo;
- 10 T significa hidroxilo, piridinilo, aminopiridinilo, azido, ciano, tiocarbamoylo, el grupo -S-fenilo, que puede estar sustituido, ó el grupo -S-Het, donde Het significa un anillo heterocíclico de 5 ó de 6 miembros, en caso dado sustituido,
- U significa oxígeno, azufre ó el grupo -CH_2 y
- 15 Z significa cicloalquilo, cicloalqueno ó cicloalcadieno, en caso dado sustituido, donde los grupos -CH_2 de los restos cicloalquilo también pueden estar sustituidos por un átomo de oxígeno y/o de azufre y/o un grupo -SO- ó -SO_2 y/o uno ó dos grupos -CO y donde estos anillos pueden estar condensados con un anillo benzoico; o un anillo pseudoaromático heterocíclico de 5 ó de 6 miembros, en caso dado sustituido; y donde
- 20 el antibiótico de β -lactama de fórmula I con respecto al centro de quiralidad C* se puede presentar en las dos configuraciones R y S posibles y como mezclas de los diastereómeros de ello resultantes, así como sus sales no tóxicas, far-

macéuticamente compatibles, caracterizado porque compuestos de fórmula



5 donde A, B, U, Z y $\overset{x}{C}$ tienen los significados arriba indicados, o bien sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general III



10 donde T tiene el significado arriba indicado, o bien sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, en presencia o bajo ausencia de un catalizador, en presencia de un disolvente, y los antibióticos de β -lactama obtenidos se transforman en sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, ó de las sales en caso dado obtenidas, si se desea, se preparan los ácidos libres.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula I A significa hidrógeno, B significa fenilo, hidroxifenilo ó 1,4-diclohexadien-1-ilo, U significa azufre, T significa OH, 1-metil-tetrazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-
 20 il-tio ó 2-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio, Z significa ciclopropilo, furilo, piridilo o pirimidinilo y $\overset{x}{C}$ se presenta en la configuración D= $\overset{x}{R}$, así como los compuestos se presentan en forma de sales sódicas.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se trabaja en un margen de temperaturas entre unos $+20^{\circ}\text{C}$ hasta unos 100°C .

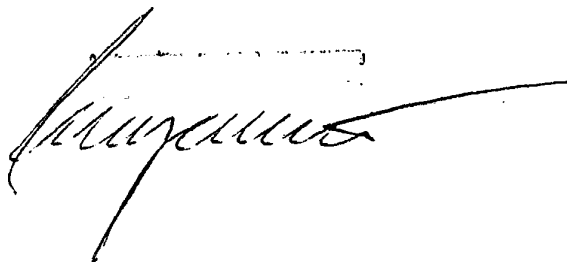
5 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se efectúa bajo un pH entre 2 y 9.

5. Procedimiento para la obtención de antibióticos de β -lactama, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

10 Esta memoria consta de 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 JUN. 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'M. J. ...', written over a faint horizontal line.