



10 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	452-778	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		27 OCT. 1976	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
51 NUMERO		
P 25 48 248.8	28.10.75	República Federal Alemana.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D;AGAK	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CEFALOSPORINAS.

71 SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

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

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

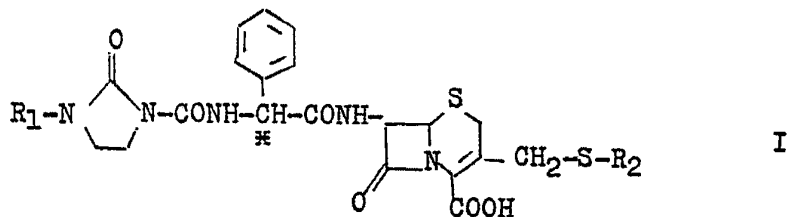
5. La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas cefaloesporinas, útiles como medicamentos en la medicina humana y animal, como medio terapéutico en aves, mamíferos y peces, como aditivos a los piensos y como medio fomentador del crecimiento en los animales, especialmente para empleo oral y parenteral como agente antibacterial en las enfermedades infecciosas provocadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas.

10. Es sabido que determinados ácidos acetamidocefaloesporánicos, por ejemplo, la cefaloglicina, que en la posición α del grupo acetamido llevan un resto arilo y un grupo amino, se pueden obtener sintéticamente y se pueden utilizar como agentes antibacteriales. Estos se describen en las publicaciones alemanas DOS Nº 1.670.625, 1.795.188 y 1.795.292, en las patentes US 3.303.193, 3.352.858, 3.485.819 y 3.624.416, en la solicitud japonesa Nº 16.871/66, así como en la patente británica Nº 1.073.530. Sin embargo, no son capaces de combatir las infecciones que se originan, por ejemplo, por bacterias del grupo de las pseudomonas.

20. Otros ácidos acetamidocefaloesporánicos sustituidos en determinada manera se describen en la publicación alemana DOS 2.428.139.

Se han descubierto las nuevas cefaloesporinas de fórmula general I:

25.



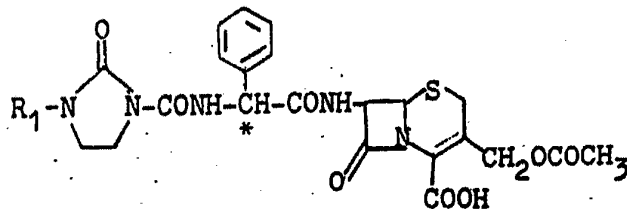
30.

5 donde R_1 significa metilo o metilsulfonilo y R_2 significa 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo ó 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, y que con respecto a su centro de quiralidad C^* se pueden presentar en las dos configuraciones posibles R y S y como mezclas de los diastereómeros de ellas resultantes, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

10 Sorprendentemente muestran los compuestos de la invención un efecto antibacterial considerablemente superior, especialmente contra las bacterias de las familias de los Enterobacteriaceae y Pseudomonadaceae, que, por ejemplo, las cefaloesporinas cefalexina y cefalotina conocidas por el estado de la técnica.

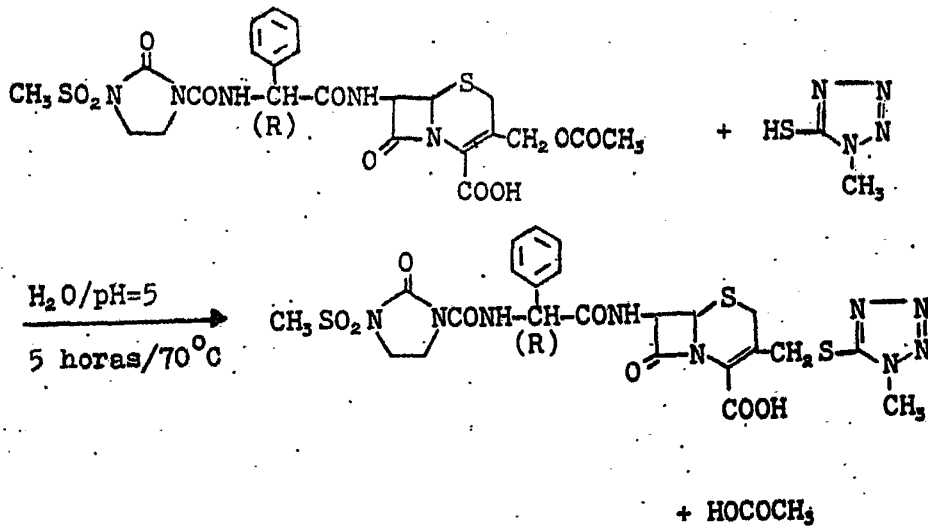
Las sustancias de la presente invención representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

15 También se ha descubierto que las nuevas cefaloesporinas de fórmula general I se obtienen si, compuestos de fórmula general II



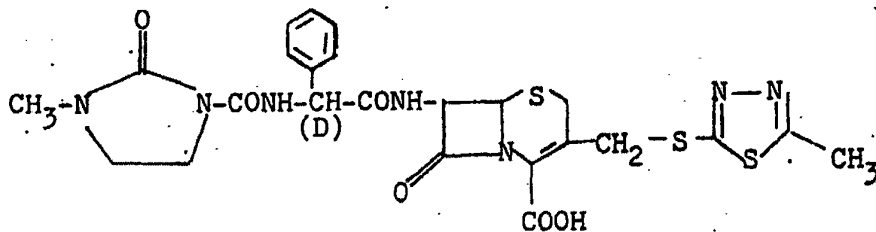
20 donde R_1 y C^* tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol ó 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol en agua, en disolventes acuosos o en disolventes anhidro a un pH de 2 - 9 y a una temperatura de 20 - 100°C y las cefaloesporinas obtenidas se transforman en caso da-
25 do en el ácido libre o en sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

Empleando, por ejemplo, ácido 7- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico y 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:

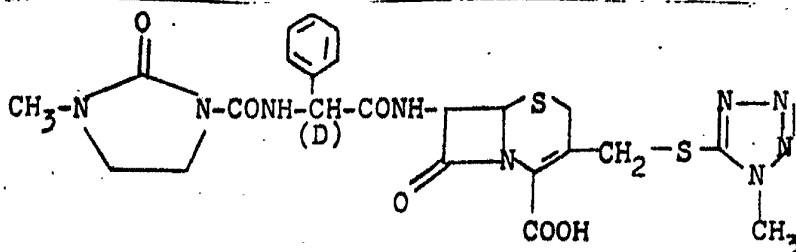


Como compuestos de fórmula general I sean mencionados en detalle:

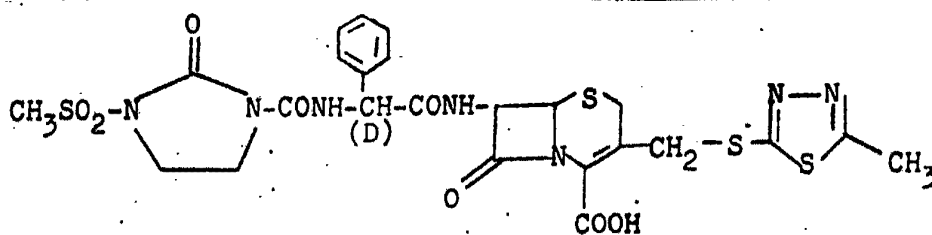
10 ácido 7- { α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-[(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico



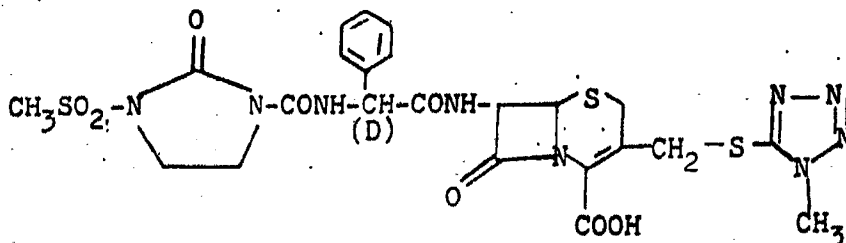
ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico



5 ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-[(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico



10 ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico



Compuestos especialmente preferentes son aquí el ácido 7- $\left\{ D-\alpha-\left[(2\text{-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3- $\left[(2\text{-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il})\text{-tiometil} \right]$ -cef-3-em-4-carboxílico y ácido 7- $\left\{ D-\alpha-\left[(2\text{-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3- $\left[(1\text{-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il})\text{-tiometil} \right]$ -cef-3-em-4-carboxílico.

A las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, arriba mencionadas, de los compuestos de fórmula I pertenecen las sales del grupo carboxilo ácido, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y amonio, y las sales de amonio sustituidas no tóxicas con aminas, tales como di- y trialquilaminas (preferentemente C_1-C_4 -alquilo), procaína, dibencilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencil-(β -fenil-etilamina, N-metil- y N-etilmorfolina, 1-efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletildiamina, N-alquilo inferior-piperidina y otras aminas empleadas generalmente en la química farmacéutica, por ejemplo, aquéllos que también se emplean para la formación de las sales de penicilinas.

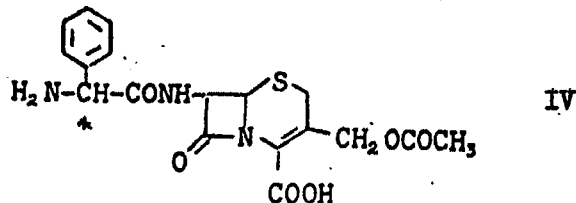
Sales preferentes de los compuestos de fórmula I son las sales sódicas.

Todas las formas cristalinas, sales y formas de hidrato de los compuestos de fórmula general I son en igual forma adecuados como agentes antibacteriales en el sentido de la presente invención. Así son en igual forma adecuados como agentes antibacteriales en el sentido de la presente invención, por ejemplo, los ácidos libres y las sales sódicas, tanto en forma amorfa como en forma cristalina y tanto en forma anhidro como en distintas formas de hidrato, por ejemplo, como monohidrato.

La obtención de los productos de partida de fórmula general II se describe en los ejemplos; según una propia propo-

sición, se obtienen como sigue:

Los compuestos de fórmula IV



5 donde C* tiene el significado arriba indicado, o sus sales, por ejemplo, las sales sódicas, se hacen reaccionar con cantidades aproximadamente equimolares de los compuestos de fórmula V



10 donde R₁ tiene el significado arriba indicado y W significa halógeno, especialmente cloro, a temperaturas entre preferentemente 0 y 25°C, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo/agua. Aquí se mantiene, mediante adición de bases, por ejemplo, trietilamina, el pH entre unos 7,0 hasta 7,5. Como disolvente se puede emplear, por ejemplo, un 20 % (partes en volumen) 15 de tetrahidrofurano (THF) acuoso. Se sigue agitando hasta que para mantener este pH ya no se necesite agregar más trietilamina. Después se diluye con agua, el pH se ajusta en caso dado a 7,0, el tetrahidrofurano se elimina ampliamente en el evaporador rotativo, la solución que queda se lava una vez con éster acético, después se recubre con éster acético fresco, bajo agitación y enfriamiento se acidifica con ácido clorhídrico diluido 20 hasta un pH de 2,0, se separa la fase orgánica, la fase acuosa

se vuelve a agitar con éster acético y después, los extractos éster acéticos reunidos, una vez lavados con solución de sal común saturada, se secan sobre $MgSO_4$. Después de retirar el agente secador se diluye con el mismo volumen de éter y, 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.

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 y 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 R_1 tiene el significado arriba indicado, con, por ejemplo, cantidades molares de fosgeno en disolventes orgánicos inertes, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o en mezclas de agua y disolventes orgánicos inertes, tal como, por ejemplo, cloroformo, a temperaturas de 0 a 25°C bajo ausencia o en presencia de la cantidad molar de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, y ulterior elaboración y purificación.

Los compuestos de fórmula general II se pueden emplear como productos de partida para la presente invención en forma de todas sus formas cristalinas, formas de hidrato, sales o

de los derivados fácilmente dissociables del grupo carboxilo ácido, tal como, por ejemplo, de los ésteres fácilmente dissociables, amidas o hidrazidas.

5 El 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol y el 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol son en sí conocidos. Su obtención se describe, por ejemplo, en J.prakt.Chem. 124, 275, (1930) o bien en la patente belga 804.264.

10 Como disolventes en la reacción de la presente invención de los compuestos de fórmula general II con 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol ó 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol son adecuados, en primer lugar, el agua; sin embargo, también se pueden emplear como medio de reacción las mezclas de agua con acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, isopropanol, etanol, sulfóxido dimetílico y otros
15 disolventes miscibles con agua, o los disolventes aquí mencionados (individualmente o como mezclas) sin la adición de agua.

El pH de la reacción de la presente invención se puede variar entre amplios límites mediante la adición de ácidos o bases o mezclas tampón, por ejemplo, entre 2 y 9, tiene, sin
20 embargo, preferencia un pH de 5.

Las temperaturas de reacción se pueden variar entre un amplio margen. Por lo general, se trabaja entre unos +20 y unos 100°C, preferentemente entre 50 y 80°C.

25 Como en la mayoría de las reacciones químicas se pueden emplear temperaturas más altas o más bajas a las indicadas en los ejemplos. Si se sobrepasan, sin embargo, considerablemente los valores allí indicados, se presentarán cada vez en mayor escala reacciones secundarias, que reducen el rendimiento o que influyen desventajosamente la pureza de los productos. Por
30 otra parte, unas temperaturas de reacción demasiado bajas reducen

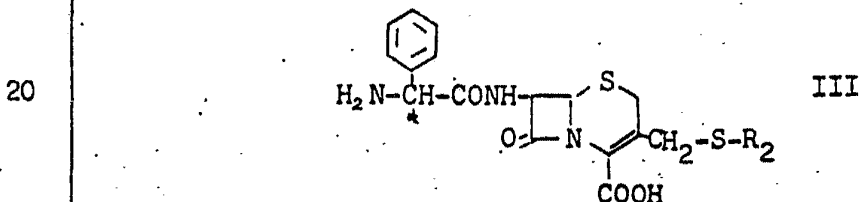
la velocidad de reacción tanto que se pueden presentar rendimientos más inferiores.

5 La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más reducida o más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

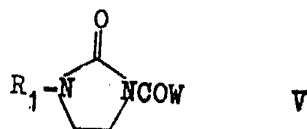
10 En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden hacer reaccionar entre sí los reactantes en cantidades equimoleculares. Sin embargo, frecuentemente es conveniente emplear el 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol o el 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol en un exceso de 0,5-2,5 moles-equivalentes, para alcanzar una reacción total con los reactantes de fórmula general II.

15 La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de las cefalosporinas de la presente invención y de sus sales se efectúa por regla general en la forma conocida en la química de las cefalosporinas.

También se ha descubierto que se obtienen los nuevos compuestos de fórmula general I si compuestos de fórmula general III

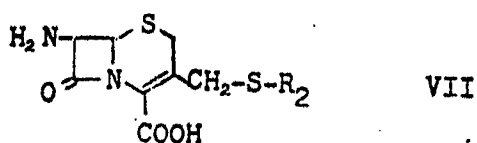


donde R_2 y C^* tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general V

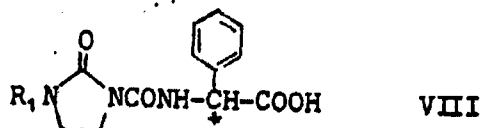


donde R_1 y W tienen los significados arriba indicados, en disol-
ventes anhidro o acuosos o en agua en presencia de una base a
una temperatura en la zona entre -20 hasta $+50^\circ\text{C}$ y las cefaloes-
porinas, así obtenidas, se transforman en caso dado en sus sales
5 no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

También se ha descubierto que los nuevos compuestos
de fórmula general I se obtienen asimismo si compuestos de fór-
mula general VII



10 donde R_2 tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccio-
nar con compuestos de fórmula general VIII



donde R_1 y C^* tienen los significados arriba indicados y en la
forma en general conocida en la química de los péptidos, de
15 las penicilinas y de las cefaloesporinas se activan en el grupo
carboxilo. La activación se puede efectuar, por ejemplo, por
transformación en un éster activado, por ejemplo, con p-nitro-
fenol o N-hidroxisuccinimida, o por transformación en un anhí-
drido mixto, por ejemplo, por reacción con ésteres de ácido clo-
20 rofórmico, cloruro pivalóilico, cloruro dimetiloloroformimídico
o cloruro tetrametilcloroformamídico, o por reacción con una
carbodiimida, tal como dicitlohexilcarbodiimida. La activación

se puede efectuar también, por ejemplo, por transformación de los ácidos carboxílicos de fórmula general VIII en los haluros de ácido o azidas.

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, polí-
10 meros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera y de alimentos y del agua.

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

Las sustancias activas de la presente invención son especialmente eficaces contra bacterias y microorganismos similares a las bacterias. Son, por lo tanto, especialmente adecuadas para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas en la medicina humana y veterinaria provocadas por
20 estos agentes patógenos.

Por ejemplo, se pueden tratar y/o evitar enfermedades locales y/o sistémicas provocadas por los siguientes agentes patógenos o por mezclas de los siguientes agentes patógenos:
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 -hemolizantes, estreptococos no (γ)-hemolizantes, Str. viridans, Str. faecalis (enterococos) Str. agalactiae, Str. lactis, Str. equi, Str. anaerobis y Diplococcus pneumoniae (pneumococos) (Str. = streptococcus);

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. acnes, C.parvum, C.bovis, C.renale, C.ovis. C.murisepiticum.

Enterobacteriaceae, tales como Escherichiae-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.ozanae, Erwiniae, por ejemplo, Erwinia spec., Serratia, por ejemplo, Serratia marcescens (E. = Enterobacter) (K. = Klebsiella);

Proteae - bacterial del grupo Proteus: Proteus, por ejemplo, Proteus vulgaris, Pr. morganiik pr. rettegeri, Pr. mirabilis, Providencia, por ejemplo, Providencia sp. (Pr. = Proteus),

Salmonelleae : Salmonella-bacterias, por ejemplo, Samonella parathyphi A y B, S.thyphi, 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);

Pseudomonadaceae, tales como Pseudomonas-bacterias, por ejemplo, Pseudomonas aeruginosa, Ps. pseudomellei, (ps. = pseudomonas), Aeromonas-bacterias, por ejemplo, Aeromonas liquefacines, 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. aegypticus* (*H.* = *Haemophilus*).

Bacterioidaceae, tales como *Bacteroides*-bacterias, por ejemplo, *Bacteroides fragilis*, *B. serpens* (*B.* = *Bacteroides*).

15 *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. septicum*, *Cl. oedematiens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. tetani*, *Cl. botulinum* (*Cl.* = *Clostridium*).

La enumeración de los agentes patógenos de arriba es sólo ejemplar y no se debe considerar como limitativa.

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

25 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 co-

30

mo a procedimientos para la obtención de estos preparados.

La presente invención comprende asimismo los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Estos 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 $1/2$ o a $1/3$ o a $1/4$ de una dosis diaria.

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

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

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

rios, (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
5 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 sustancias activas
10 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, en caso dado, con uno o varios de los excipientes arriba mencionados también en forma microcapsulada.
15

Los supositorios contienen además de la o las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles o hidróinsolubles 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.
20

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
25 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
30

sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes de propulsión usuales, por ejemplo, hidrocarburos cloro-fluorados.

5 Las soluciones y las emulsiones pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la solución y emulsio-
nantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato
10 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 sorbitano o mezclas de estas sustancias.

15 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 isocetearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbitano,
20 celulosa microcristalina, metahidróxido 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 aditivos mejoradores del olor y sabor, por ejemplo, aceite de menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.
25

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

30 Los compuestos terapéuticamente eficaces deberán presentarse en los preparados farmacéuticos arriba mencionados.

preferentemente en una concentración de un 0,1 a 99,5, preferentemente de un 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

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

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

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

15 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.

20 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, 25 en caso dado en forma de varias, por ejemplo, de 3 administraciones individuales, para lograr los resultados deseados. Una administración individual contiene la o las sustancias activas de la presente invención, preferentemente, en cantidades de aproximadamente 2 a unos 300, especialmente 5 a 100 mg/kg de 30 peso corporal. Sin embargo, pudiera ser necesario variar las

dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del período o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior de sustancia activa a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria y la clase de aplicación de las sustancias activas se puede efectuar por cualquier especialista en base de sus conocimientos.

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

Las nuevas cefalosporinas se caracterizan por fuertes efectos antibacteriales, que se pueden comprobar in vivo e in vitro y por una resobción oral.

Las cefalosporinas de la presente invención se pueden combinar para ampliar el espectro de eficacia y para aumentar la eficacia con antibióticos de aminoglicosidos, tales como gentamicina, canamicina, sisomicina, amicacina y tobramicina.

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

a) Ensayos in vitro

Las cefaloesporinas de los ejemplos 1, 2 y 3, 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 µg/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 µg/cc estaban libres de enturbiamiento los siguientes cultivos de bacterias (sp. = species);

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

b) Ensayo in vivo

De la tabla 1 se desprende el efecto de una de las cefaloesporinas de la presente invención, que se puede considerar como típica para los compuestos según la presente invención, contra una serie de bacterias en ensayos en el ratón blanco. Los ratones blancos de la familia CF₁ se infectaron intraperitonealmente con la clase de bacterias indicada en cada caso.

Tabla 1 Ensayo con el ratón blanco

Determinación del ED₅₀ después de 24 horas

Germen	Dosis en mg de la cefaloesporina del ejemplo 1 y 2 por kg de peso corporal (subcutáneamente)
E. coli Neumann Ps. aerug. W	1 x 200 } 4 x 150 } Ejemplo 1
E. coli Neumann Klebsiella 63	1 x 100 2 x 50

Terapia: 1 vez: 30 minutos después de la infección
2 veces: 30 minutos y 90 minutos después de la infección
4 veces: 30 minutos después de la infección y 2,4 y 6 horas después de la infección.

El ED₅₀ es la dosis en la que un 50 % de los animales infectados sobreviven después de 24 horas.

El procedimiento de la presente invención se explica mediante los ejemplos siguientes:

Explicación de las abreviaciones empleadas:

Ester acético = éster etílico de ácido acético

DMSO = sulfóxido dimetílico

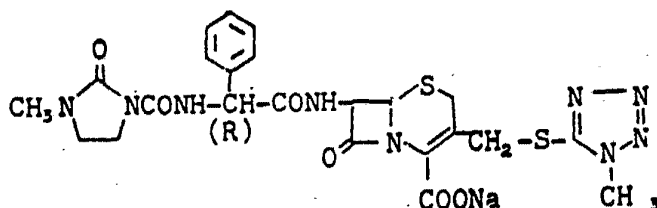
Eter = dietiléter

Mesilo = metilsulfonilo

Todas las indicaciones de rendimiento en % se refieren al % de la teoría. Todas las temperaturas se indican en °C.

Ejemplo 1

a)



La mezcla de 2,0 partes en peso de 7- {D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)carbonilamino]-fenilacetamido}-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico, 0,67 partes en peso de
5 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol y 20 partes en volumen de tampón de fosfato 1-molar (pH=7) se calienta a un pH de 5 bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas a 70°C, después se enfría a temperatura ambiente, se ajusta a un pH de 7, se extrae una
10 vez con 20 partes en volumen de éster acético, que se desecha, y a continuación se ajusta a un pH de 2 después de haber recubierto con 150 partes en volumen de éster acético. Se separa del precipitado de ácido cefaloesporínico existente y se lava
15 ulteriormente con 50 partes en volumen de éster acético. El ácido se disuelve en poca dimetilacetamida, se mezcla con 0,5 partes en volumen de una solución 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter metanólico y con éter hasta completar el precipitado de la sal sódica de la cefaloesporina.
Rendimiento de la primera fracción: 13,5 %.

20 La fase éster acética arriba obtenida se separa, se lava una vez con 50 partes en volumen de agua, se seca sobre MgSO₄ y se mezcla con 2,5 partes en volumen de una solución 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter metanólico. Se evapora
25 en el evaporador rotativo hasta obtener una consistencia oleaginosa, se disuelve en dos veces su cantidad en volumen de metanol y bajo fuerte agitación se gotea en 10 % de metanol enfriado con

hielo conteniendo éter. Se separa por succión, se lava con éter y se seca sobre P_2O_5 en el secador.

2ª fracción: Rendimiento en sal sódica de cefaloesporina 59 %.

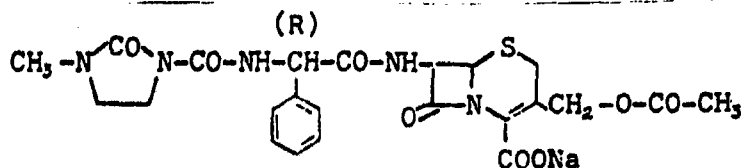
5 Rendimiento total 1ª y 2ª fracción en 7- $\left\{ D-\alpha-\left[(2\text{-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino}\right]\text{-fenilacetamido} \right\}$ -3- $\left[(1\text{-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il})\text{-tiometil}\right]$ -cef-3-4m-4-carboxilato sódico: 72,5 %.

Contenido en β -lactama según el espectro IR y RMN: 75 %.

10 Bandas IR en 3270, 1780, 1765, 1660, 1612, 1554, 1540, 1412, 1296 y 1263 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN en $\tau = 2.3\text{-}2.8(5H)$; $4.25(1H)$; $4.45(1H)$, $4.95(1H)$; $5.8(2H)$; $6.0(3H)$, $6\text{-}6.8(6H)$ y $7.15\text{ ppm}(3H)$ (en CD_3OD).

b)



15 2,2 partes en peso de cefaloglicina se disuelven en 30 partes en volumen de tetrahidrofurano acuoso al 80 % mediante la cantidad de trietilamina justamente necesaria. A 20°C se introducen entonces bajo agitación 0,85 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-metil-imidazolidina. Mediante adición correspondiente de trietilamina se mantiene aquí y a continuación el pH

20 en 7,0. Se sigue agitando ulteriormente hasta que para mantener el pH de 7,0 no se haya de agregar ninguna trietilamina más (aproximadamente 1 hora).

Se diluye entonces con el mismo volumen de agua, el

pH se ajusta a 6,5, el tetrahidrofurano se retira en vacío, la solución acuosa residual se recubre con una mezcla de éter y acetato de etilo (1:1), se acidifica bajo agitación y ligero enfriamiento a un pH de 2, se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y con una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter metanólico se precipita la sal sódica de la cefaloesporina. La sal sódica se obtiene como precipitado gelatinoso, pero succionable. Después de lavar con éter se seca en el secador.

10 Rendimiento: 2,1 partes en peso de 7- $\{D-\alpha\}$ - $\{3\}$ -metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-carbonilamino $\}$ -fenilacetamido $\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

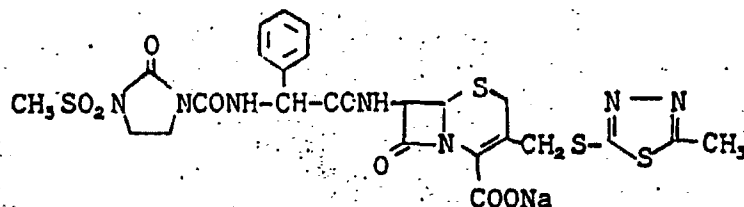
Contenido en β -lactama: aproximadamente 75 %.

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

Señales RMN en $\gamma = 2.4-2.8(5H)$; $4.15-4.35(1H)$; $4.9-5.2(4H)$; $6.2-6.8(6H)$; $7.2(3H)$ y $7.95 \text{ ppm}(3H)$.

Ejemplo 2

a)



20 Esta cefaloesporina se obtiene de 1,23 partes en peso de 7- $\{D-\alpha\}$ - $\{3\}$ -oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\}$ -fenilacetamido $\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico y 0,66 partes en peso de 2-metil-5-mercaptopo-1,3,4-tiadiazol en la forma descrita en el ejemplo 1a).

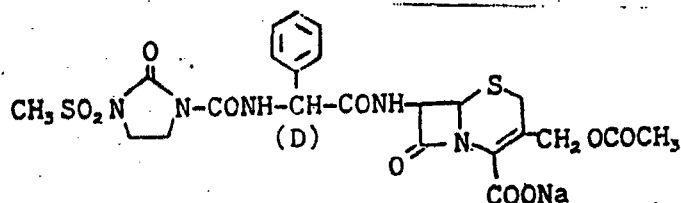
Rendimiento en 7- { D- α -[(2-oxo-3-mesil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-[(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxilato sódico: 64 %.

Contenido en β -lactama según el espectro infrarrojo y RMN: 85 %.

5 Bandas IR en 3350, 3270, 1780, 1745, 1655, 1595, 1520, 1342 y 1155 cm^{-1} (en nujol).

Señales RMN en τ = 0.7(1H); 1.15(1H); 2.3-3.0(5H); 4.1-4.6(2H); 5.1(1H); 5.5(2H); 6.1(4H); 6.6(3H); 6.3-6.9 (2H) y 7.34 ppm (3H) (en DMF- d_7).

10 b)

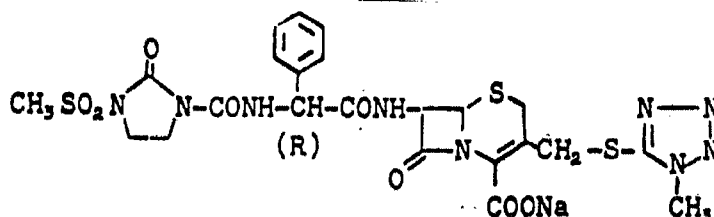


7- { D- α -[(2-oxo-3-mesil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico se prepara en la forma descrita en el ejemplo 1b) de 1,3 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina y 0,77 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-mesil-imidazolidina, en un rendimiento del 71 %.

Bandas IR en 3230, 1760, 1727, 1654, 1598, 1518, 1250, 1230, 1157, 1120 y 973 cm^{-1} .

20 Señales RMN en τ = 2.3-2.7(m, 5H); 4.25+4.95(AX, 1H+1H); 4.4(s, 1H); 5.1(d, 2H); 6.05(s, 4H); 6,6(m, 5H) y 7.9 ppm(3H).

Ejemplo 3



Esta cefalosporina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo la) de 2,0 partes en peso de 7- {D- α -[(2-oxo-3-mesil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido} -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico y 0,4 partes en peso de 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol en un rendimiento del 50 %.

Contenido en 7- {D- α -[(2-oxo-3-mesil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido} -3-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-tiometil]-cef-3-em-4-carboxilato sódico 93 % según el espectro IR y RMN.

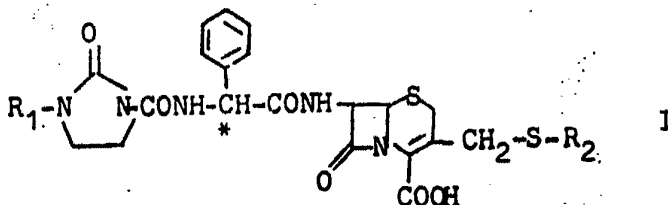
Bandas IR en 3270, 1770, 1740, 1715, 1655, 1598, 1512, 1348, 1245, 1160, 1120, 967, 753 y 696 cm^{-1} (en nujol).

Señales RMN en τ = 0.75(1H); 1.15(1H); 2.3-2.9(5H); 4.15-4.5(2H); 5.1(1H); 5.6(2H); 6.07(3H); 6.15(4H); 6.55(2H) y 6.6 ppm (3H).

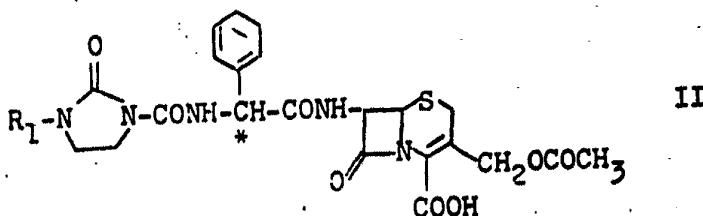
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de cefaloesporinas de fórmula I



5 donde R₁ significa metilo o metilsulfonilo y R₂ significa 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo ó 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo y que con respecto al centro de quiralidad C* se puede presentar en las dos configuraciones posibles R y S y como mezclas de los diastereómeros de ellas resultantes y de sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, caracterizado porque compues
10 tos de fórmula II



15 donde R₁ y C* tienen el significado arriba indicado se hace reaccionar con 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol ó 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol en agua, en disolventes acuosos o en disolventes anhídros a un pH de 2-9 y a una temperatura entre 20 y 100°C y las cefaloesporinas obtenidas se transforman en caso dado en los ácidos libres o en las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

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

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 30 SET. 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

J. M. SUAREZ ABEGO Y POMBO

p. d. Fernando J. Suarez Diaz

