

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	471771	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

14 JUL. 1978

15 ENE. 1979

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 27 32 323.5	16 de julio de 1.977,	República Federal Alemana.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE β -LACTAMA.

(71) SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR (ES)
Michael Preiss, Hans-Bodo König, Karl Georg Metzger.

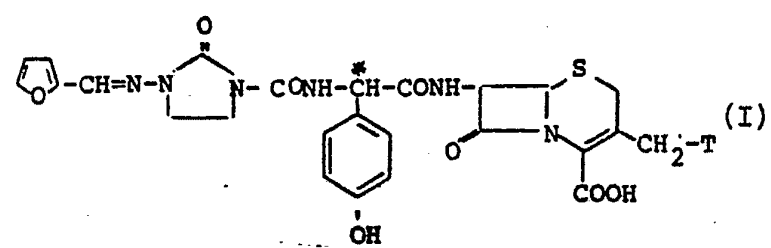
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
GOMEZ ACEBO.

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

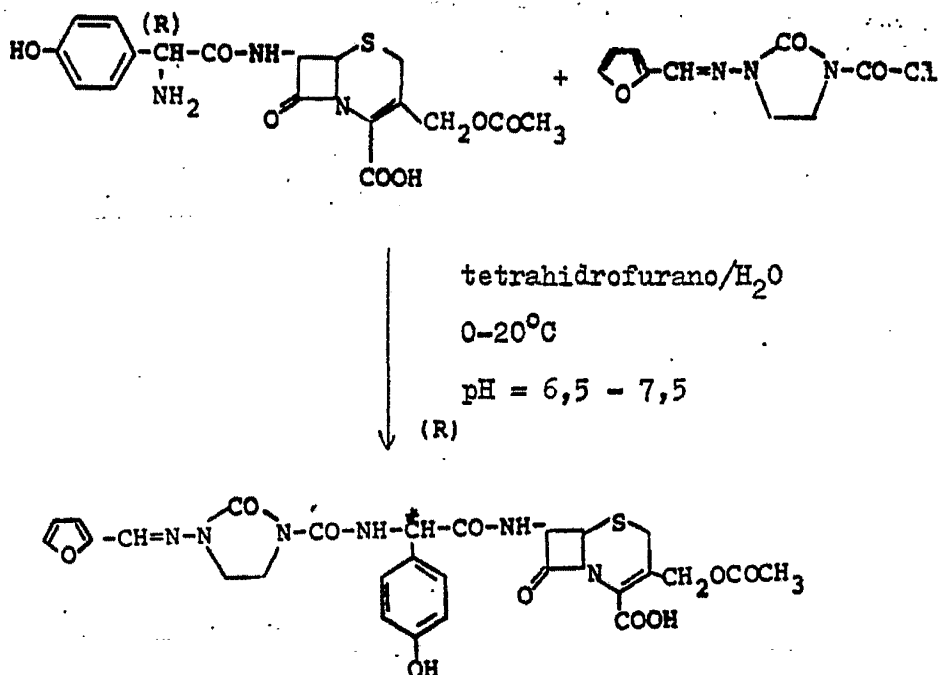
Ya es conocido que determinadas α -(3-hetarilidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-il-carbonilamino)-benzil-penicilina tienen eficacia antibacterial (véase publicación alemana DOS 2.525.541).

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



donde T significa hidrógeno, alquilo-CO-O, piridinium, 4-carbamoilpiridinium, aminopiridinium, carbamoiloxi, azido, ciano, hidroxí, el grupo -S-fenilo, que puede estar sustituido, o el grupo -S-Het, donde Het significa un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclicos, en caso dado sustituidos, pudiendose presentar estos compuestos de fórmula I con respecto al centro de quiralidad C en las dos posibles configuraciones R, S, así como mezclas de los diastereómeros de ellos resultantes, y donde los compuestos de fórmula I, con respecto al grupo imino se pueden presentar tanto en la forma syn como también en la forma anti, y donde estos compuestos de fórmula I también se pueden presentar en las distintas formas de hidratos, y las sales farmacéuticamente utilizables, de estos compuestos de fórmula I

1-clorocarbonil-3-furfurilidenamino-imidazolidin-2-ona como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:

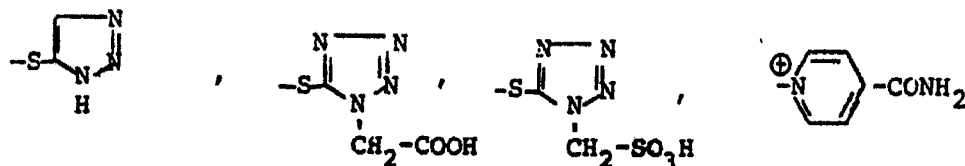
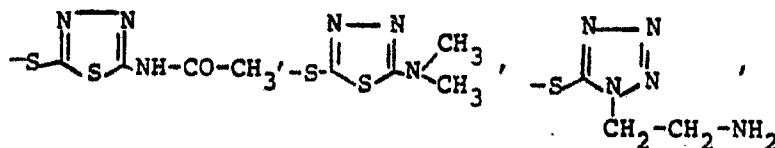
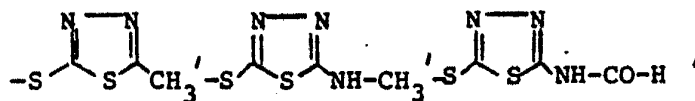
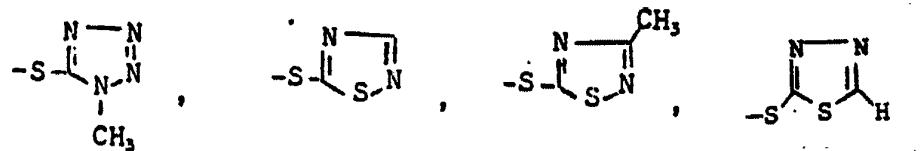


10 En la definición de T el alquilo en el alquilo-CO-O- significa preferentemente alquilo con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados el metilo y etilo, teniendo especial preferencia el metilo.

15 El anillo heterocíclico Het en -S-Het (definición de T) se compone de 5 o de 6 miembros de anillo y contiene 1 hasta 4, preferentemente 1 hasta 3 heteroátomos iguales o diferentes, estando por heteroátomos el oxígeno, azufre y nitrógeno. Preferentemente, el anillo heterocíclico estará insaturado y contendrá con especial preferencia dos enlaces dobles. El anillo heterocíclico puede contener uno o varios, preferentemente 1 ó 2, en especial un sustituyente. Como sustituyentes sean mencionados como ejemplo: halógeno, tal como fluor, cloro y bromo, preferentemente cloro y bromo, amino, 20 alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alquilo in-

ferior, cicloalquilo (con 3 hasta 7, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo), alquilo inferior, trifluormetilo, fenilo, bencilo y acilamino, preferentemente con 2 hasta 5, en especial 2 ó 3 átomos de carbono. Como -S-Het sean mencionados como especialmente preferentes:

5



10

El resto -S-fenilo en la definición de T puede llevar 1 ó varios, preferentemente 1 hasta 3, en especial 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes, teniendo preferencia como sustituyentes aquellos que más arriba se mencionan como posibles sustituyentes del resto -S-Het.

Tienen especial preferencia los compuestos de la presente invención donde C^{*} se presenta en la configuración R.

15

Asimismo tienen igual eficacia antibacterial las formas de cristal y formas de hidrato de los compuestos según la

presente invención de fórmula general I y sus sales.

El halógeno W está por fluor, cloro y bromo, preferentemente por bromo o cloro, especialmente por cloro.

5 Bajo grupos de salida nucleófugos en la definición de W se han de entender todos los grupos nucleofúgos empleados generalmente en la química orgánica y, ante todo, aquellos que se describen en *Angewandte Chemie*, 81 (1969), página 543.

10 Las sales farmacéuticamente utilizables de los compuestos de fórmula I son las sales de estos compuestos con bases inorgánicas y orgánicas en el grupo carboxilo ácido, o bien los grupos carboxilo ácido, y ácido sulfónico. Como bases para ello se pueden emplear todas las bases generalmente empleadas en la química farmacéutica, especialmente en la química de los antibióticos. Como bases inorgánicas sean menciona-

15 das como ejemplo: los hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, los carbonatos alcalinos y alcalinotérreos y los hidrógeno-carbonatos alcalinos, tales como hidróxido sódico, y potásico, hidróxido de calcio y de magnesio, carbonato de sodio y de potasio, carbonato de calcio, hidrógeno carbonato de sodio y

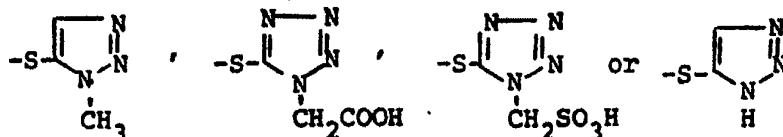
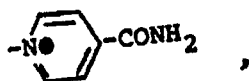
20 potasio; el hidróxido de aluminio y el hidróxido de amonio. Como aminas orgánicas se pueden emplear las aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias así como las aminas heterocíclicas. Como ejemplos sean mencionadas: Las di- y trialquilo inferior-aminas, por ejemplo dietilamina, trietilamina, tri- β -hidroxietilamina, procaina, 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. Tam-

25 bién se pueden emplear los así llamados aminoácidos básicos, tales como la lisina o arginina ventajosamente como bases. Sa-

30

les especialmente preferentes son las sales del sodio.

Compuestos de fórmula I muy especialmente preferentes son aquellos en los cuales T significa un resto del grupo



5 y C⁺ se presenta en la configuración R así como las sales farmacéuticamente utilizables de estos compuestos, especialmente las sales sódicas.

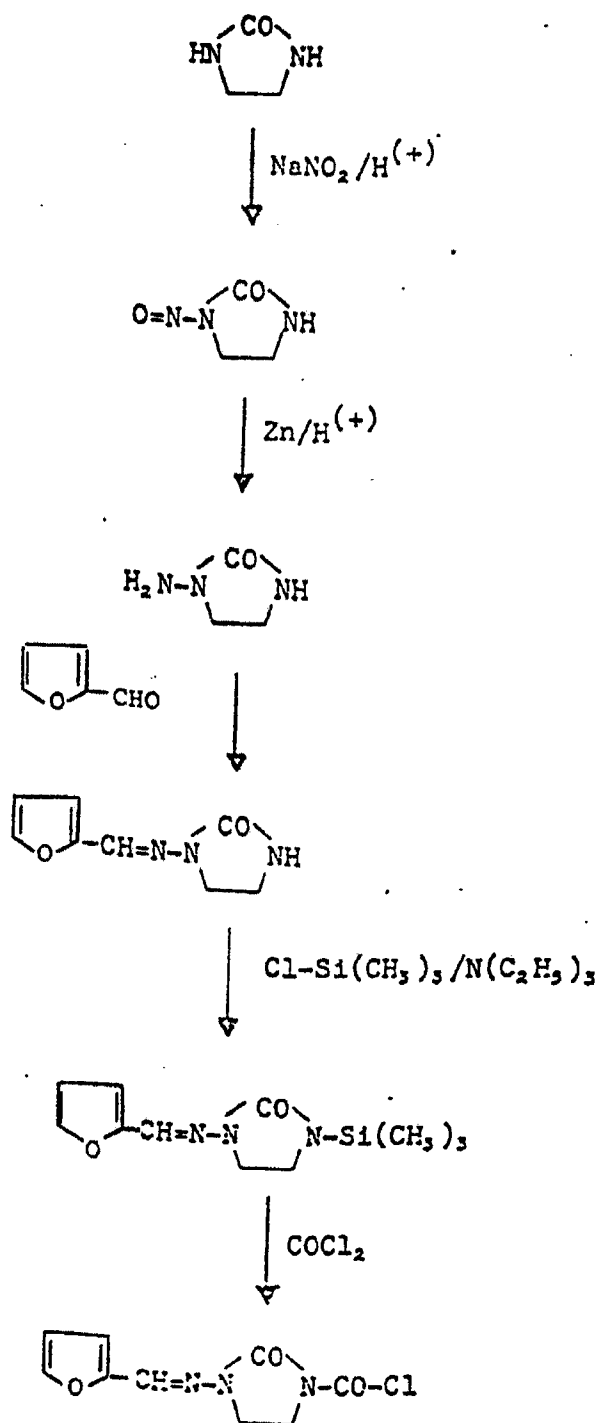
10 Los compuestos de fórmula general II empleados como productos de partida ya son conocidos o se obtienen según métodos conocidos. Para el procedimiento de la presente invención son adecuados como productos de partida todas las formas de cristal, formas de hidrato y sales de los compuestos de fórmula general II.

15 Como ejemplos sean mencionados: ácido 7-/[α-amino-(4-hidroxifenil)-acetamido]-3-metil-ceph-3-em-4-carboxílico, ácido 7-/[α-amino-(4-hidroxifenil)-acetamido]-3-/[1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil]-ceph-3-em-4-carboxílico, ácido 7-/[α-amino-(4-hidroxifenil)-acetamido]-3-/[1H-1,2,3-triazol-5-il)-tiometil]-ceph-3-em-4-carboxílico.

20 Como sales de los compuestos de fórmula II se pueden emplear preferentemente las sales con bases que se mencionan como adecuadas para la formación de las sales de los compuestos de fórmula I. Tienen especial preferencia las sales sódicas.

Los compuestos de fórmula general III empleados como

productos de partida, se obtienen según métodos conocidos. Se pueden obtener por ejemplo, de la manera siguiente (véase también J.A.C.S. 78 (1956) 5349):



Aquellos compuestos de fórmula general III en los cuales W significa azida se obtienen en la forma usual, por ejemplo, de los correspondientes compuestos III donde W significa halógeno, por reacción, por ejemplo con azidas alcalinas.

Como diluyentes entran en consideración en el procedimiento de la presente invención el agua así como todos los disolventes orgánicos inertes, preferentemente aquellos que son miscibles con agua. Entre estos se encuentran, ante todo, las dialquilcetonas inferiores, por ejemplo, acetona, metiletilcetona, los éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahydrofurano y dioxano; los nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, las dialquiformamidas inferiores, por ejemplo dimetilformamida; los alcoholes alquílicos inferiores, por ejemplo, etanol e isopropanol así como sulfóxido dimetílico. Estos disolventes se pueden emplear también en mezclas entre sí, así como en mezclas arbitrarias individuales de los distintos o de varios de estos disolventes con agua. El procedimiento de la presente invención se puede realizar, por lo tanto, en presencia de: (a) exclusivamente agua (b) exclusivamente uno o varios disolventes orgánicos o (c) agua y uno o varios de los disolventes orgánicos. Si debido a la presencia de agua es posible una medición del pH durante la reacción según la presente invención se mantendrá el pH de la mezcla de reacción, mediante adición de bases o mediante el empleo de mezclas tampón, preferentemente entre 6,5 y 7,5. El procedimiento de la presente invención se puede realizar sin embargo también muy bien en otro margen pH, por ejemplo, entre 4,5 y 9,0, o bajo un pH de 2,0 hasta 4,5. Además es posible efectuar la reacción en disolventes no miscibles con agua, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales

como cloroformo o cloruro metilénico, bajo adición de bases orgánicas, preferentemente alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, dietilamina o bases cíclicas, por ejemplo, N-etilpiperidina. Además, la reacción se puede realizar en una mezcla de agua y un disolvente no miscible con agua, tal como por ejemplo alquilo inferior-éteres, tal como dietiléter, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro metilénico; sulfocarbono, isobutilmetilcetona; ésteres, tales como acetato de etilo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, siendo conveniente agitar fuertemente y mantener el pH mediante adición de bases o empleando soluciones de tampón usuales, por ejemplo, tampón de fosfato, de acetato o de citrato, entre 4,5 y 9,0 o, por ejemplo, 2,0 y 4,5. La reacción se puede realizar sin embargo, también en agua sola bajo ausencia de disolventes orgánicos en presencia de una base orgánica o inorgánica, o bajo adición de las sustancias tampón usuales.

Como aceptores de ácido se pueden emplear todos los aceptores de ácido empleados generalmente en la química de los antibióticos. Entre estos se encuentran las bases inorgánicas y las bases orgánicas que son de difícil acilación, por ejemplo, debido a impedimento estérico. Como ejemplos de bases inorgánicas sean mencionados el hidróxido sódico y potásico. Como bases orgánicas entran en consideración prácticamente todas las aminas no o de difícil acilación, de cadena abierta o cíclica, y también las bases heteroaromáticas. Como bases sean mencionadas, por ejemplo, las aminas terciarias, las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina y/o las bases cíclicas, por ejemplo, piridina, así como amina secundaria de difícil acilación la dicitclohexilamina.

En el procedimiento de la presente invención es la adición de una base solo necesario cuando durante la reacción se forman compuestos ácidos, por ejemplo, en el caso de que W esté por halógeno o azida.

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

10 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.

15 En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden variar las proporciones de los reactantes de fórmulas II y III entre amplios límites sin que por ello se inflencie desventajosamente el resultado. Los productos de partida se pueden hacer reaccionar entre sí, por ejemplo, en cantidades equimolares. Sin embargo puede ser conveniente emplear uno de los dos reactantes en exceso para facilitar la purificación o la obtención pura de la penicilina deseada y elevar el rendimiento.

20 Por ejemplo se pueden emplear los reactantes de fórmula general II con un exceso de 0,1 hasta 0,3 mol-equivalentes y lograr así una descomposición más reducida de los reactantes de fórmula general III en una mezcla de disolventes que contenga agua. El exceso de los reactantes de fórmula general II se puede retirar fácilmente durante la elaboración de la mezcla de reacción debido a la buena solubilidad en ácidos minerales acuosos.

30 Por otra parte se puede emplear también ventajosamente

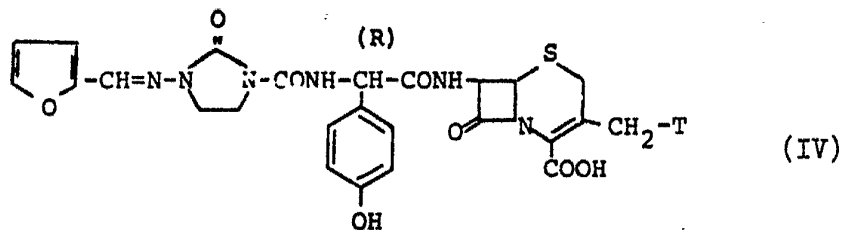
el reactante de fórmula general III en un exceso de por ejemplo 0,1 hasta 1,0 mol-equivalentes. De esta manera se aprovechan mejor los reactantes de fórmula general II y se compensa la descomposición de los reactantes de fórmula general III que se desarrolla como reacción secundaria en los disolventes que contienen agua. Como los compuestos de fórmula general III agregados en exceso se transforman en agua rápidamente en heterocícl^os nitrogenados neutros, que se pueden retirar fácilmente no se influencia por esta razón casi la pureza de los antibióticos.

La cantidad de las bases en caso dado empleada, está fijada, por ejemplo, por el mantenimiento deseado de un pH determinado. Donde no se efectue una medición y ajuste del pH, o donde no sea posible debido a la falta de cantidades suficientes de agua en el diluyente, o donde no tenga sentido, se agregaran preferentemente 2 mol-equivalentes de base. La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de los compuestos de la presente invención y de sus sales se efectua en todos estos cuerpos en forma por lo general conocida. También el aislamiento y la purificación de los compuestos de la presente invención así como la liberación de los ácidos libres de las sales o la transformación de los ácidos libres en sales se realizan según los métodos en general usuales en la química orgánica, conocidos por todos los especialistas.

Los compuestos de fórmula general I tienen eficacia bacterial tanto en forma del ácido libre como en forma cristalina, así como amorfa, y tanto en forma anhíd^{ro} como en las distintas formas de hidratos. Asimismo tienen en igual forma eficacia bacterial los compuestos de fórmula general I en forma de sus sales, por ejemplo, sales sódicas, tanto cristalina

comp amorfa, y asimismo anhídrido como conteniendo agua, por ejemplo, como hidrato.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas como ejemplo (fórmula IV):



	T
IVa	- OH
IVb	- OCOCH ₃
IVc	- OCONH ₂
IVd	
IVe	
IVf	
IVg	
IVh	

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 los 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.

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 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 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.

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

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.*

aquí, *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. murisepticum*.

Listeria-bacterias, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix*-bacterias, por ejemplo *Erysipelothrix indiosa*, *Kurthia*-bacterias, por ejemplo, *Kurtia zoofii* (C.= *Corynebacterium*);

Mycobacteriaceae, tales como los provocadores de las micobacteriosis por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, así llamadas micobacterias atípicas de los grupos Runyon: I, II, III, IV, *M. leprae* (M.= *Mycobacterium*);

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. ozaenae*, *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*),

Salmonelleae: *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);

5 Pseudomonadaceae, tales como Pseudomonas-bacterias, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ps. pseudomallei*, (ps.= pseudomonas), Aeromonas-bacterias, por ejemplo, *Aeromonas liquefácines*, *A. hydrophila*, (a.=Aeromonas);

10 Spirillaceae, tales como Vibrio-bacterias, por ejemplo, *Vibrio cholerae*, *V. proteus*, *V. fetus* (V.= Vibrio), *Spirillum*-bacterias, por ejemplo, *Spirillum minus*;

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

Haemophilus-bacterias, por ejemplo *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *H. suis*, *H. canis*, *H. aegypticus* (H.= Haemophilus).

20 Bordetella-bacterias, por ejemplo, *Bordetella pertussis*, *B. bronchiseptica* (B.= Bordetella);

25 Moraxella-bacterias, por ejemplo, *Moraxella lacutana*; 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);

30 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. oedema-*

tiens, Cl. histolyticum, Cl. tetani, Cl. botulinum (Cl.= Clostridium);

Spirochaetaceae, tales como Borrelia-bacterias, por ejemplo, Borrelia recurrentia, B. vincentii (B.= Borrelia),
5 Treponema-bacterias, por ejemplo, Treponema pallidum, Tr. perti-
nue, Tr. carateum (Tr.= Treponema), Leptospira-bacterias, Lep-
tospira interrogans, por ejemplo, Leptospira icterohaemorrhagi-
ae, L. canicola, L. grippotyphosa, L. pomona, L. mitis, L. bovis,
(L.= Leptospira);

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

Com 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
15 respiratorias y de la boca: otitis, faringitis, pneumonie,
peritonitis, pielonefritis, cistitis, endocarditis, infecciones
sistémicas, bronquitis, artritis, infecciones locales.

La presente invención comprende los preparados far-
macéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, far-
20 macéuticamente 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 prepa-
25 rados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto signifi-
ca que los preparados se presentan en forma de piezas indivi-
duales, 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 uni-
30 dades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4

5 dosis individuales o $1/2$, $1/3$, $1/4$ 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.

10 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.

15 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 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 mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a) a (i).

30 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden estar dotados de los revestimientos y envol-

turas conteniendo los agentes opaquizadores, en caso dado, usuales, y estar compuestos de manera que cedan la o las sustancias activas solo o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada, empleándose como sustancia de encamado, por ejemplo, sustancias polímeros 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.

Los supositorios contienen además de la o las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles o hidroinsolubles 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 sorbitano o mezclas de estas sustancias.

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

Las suspensiones pueden contener, además de la o de las sustancias activa, los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoesterálicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbitano, 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.

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.

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.

5 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.

10 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.

15 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 5 hasta 800, preferentemente 20 a 200 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, 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 1 a unos 250, especialmente 10 a 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado, y de la aplicación del medicamento, así como del período o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos

20

25

30

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 y gram-positivas, u 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 comprobaron in vivo e in vitro y por una resorcpción oral.

Las cefalosporinas de la presente invención se pueden combinar para ampliar el espectro de eficacia y para lograr un aumento en la eficacia especialmente en las bacterias formadoras β -lactamas con otras sustancias activas antimicrobiales, por ejemplo, con penicilinas que sean especialmente resistentes a la penicilinasa. Una combinación de estas sería, por ejemplo, con oxacilina o dicloxacilina.

Las cefalosporinas de la presente invención se pueden combinar para ampliar el espectro de eficacia y para lograr un aumento de la eficacia también con antibióticos de aminoglicósido, tales como por ejemplo, gentamicina, sisomicina, canamicina, amicacina o tobramicina.

Ensayos in vivo.-

De la tabla 1 a continuación se desprende el efecto de uno de los compuestos de la presente invención contra las bacterias en el ensayo en el ratón blanco. Los ratones blancos de la cepa CF₁ se infectaron intraperitonealmente con la cepa de bacterias indicada en cada caso.

Tabla 1

Ensayo con el ratón blanco.

Determinación del ED₁₀₀ después de 24 horas

gérmen	Dosis en mg del -lactama-antibiótico por kg/peso corporal (subcutáneamente)
Escherichia coli Neum.	2 x 150
Klebsiella 63	2 x 100

Terapia: dos veces: 30 y 90 minutos después de la infección. El ED₁₀₀ es la dosis, bajo la cual 100% de los animales infectados sobreviven después de 24 horas.

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

En los espectros RMN de los compuestos de la presente invención significan las denominaciones entre paréntesis:

s = Singulett

d = Dublett

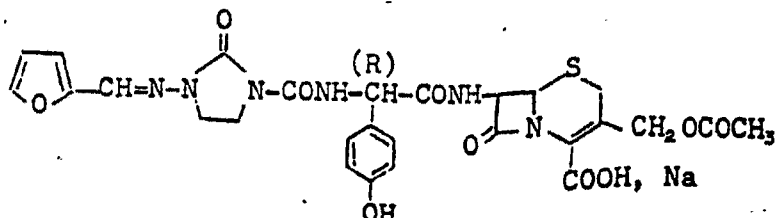
dd = dobles

A₂B₂ = sistema A₂B₂

Las indicaciones de rendimiento en porcentos significan... rendimientos en porcentos de la teoría.

EJEMPLO 1.-

7- { (D- α -[2-oxo-3-furfurilidneamino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-4-hidroxifenil-acetamido } 3-acetoxi-metil-ceph-3-em-4-carboxilato de sodio.



Una solución enfriada a 5°C de 7,0 partes en peso de ácido 7-(D- α -amino-4-hidroxifenil-acetamido)-3-acetoximetil-ceph-3-em-4-carboxílico en 120 partes en volúmen de THF acuoso al 50% se mezcla con lejía sódica 1-n hasta obtener un pH constante d 8. A esto se agregan en porciones 3,1 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-furfurilidenamino-imidazolidina mientras el pH se mantiene en 7,5 mediante adición de lejía sódica 0,5-n. Cuando ya no se consume más lejía se separa por succión de la reducida cantidad de insolubles, se agregan 120 partes en volúmen de agua y el THF se extrae cuidadosamente. La solución acuosa que queda se extrae una vez con éster acético, se enfria a 5°, se recubre con 100 partes en volúmen de éster acético enfriado con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico 0,5-n a un pH de 1,8 con lo que se precipita el ácido. Este se separa por succión, se lava una vez con éster acético, se exprime sobre arcilla y se seca en el secador sobre pentóxido de fósforo e hidróxido potásico (5,7 partes en peso = 69,9%). El ácido se suspende en 50 partes en volúmen de agua (5°) y se mezcla gota a gota con lejía sódica 0,3-n de manera que se pueda mantener un margen pH entre 6,0 y 7,5. Después de una disolución casi total del ácido (pH final 7,5) se filtra y la solución marrón clara se seca por congelación: Se obtienen 5,0 partes en peso (59,3%) del punto de descomposición 235°C.

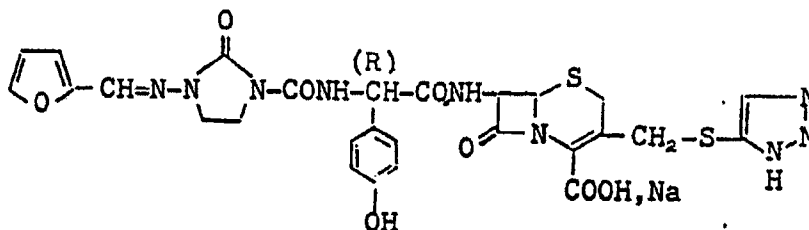
IR(KBr): 1765, 1725, 1660, 1600, 1415, 1230 cm^{-1}

RMN ($\text{CD}_2\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$): s 7,70 (1H), d 7,66 (1H, I=1Hz), A_2B_2 7,33 y 6,86 (4H) con H_β del anillo furano superpuesto en aprox. 6,88 centr. 6,56 (I=1Hz y 3Hz ; (1H), d 5,70 (1H), s 5,30 (1H), s (ancho), 3,90 (4H), s 2,10 (3H) ppm ().

Los demás protones están cubiertos por la señal del disolvente y por la señal de los protones intercambiables.

El contenido en β -lactama asciende a un 95% (HPLC).

EJEMPLO 2.-

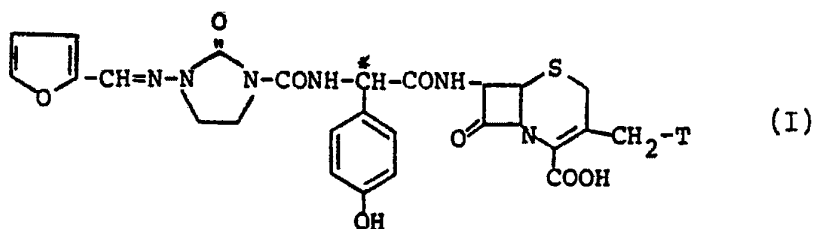


1,0 partes en peso de ácido 7- β -D- α -amino-(4-hidroxifenil)-acetamido-3- β -(1H-1,2,3-triazol-5-il)-metiltio-7-ceph-3-em-4-carboxílico (DOS 2.500.386) y 0,6 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-furfurilidenamino-imidazolidina se hacen reaccionar y se elaboran como en el ejemplo 1. Se obtienen 0,9 partes en peso de 7- β -D- α - β -(2-oxo-3-furfurilidenamino-imidazolidin-1-il)carboxilamino-7-(4-hidroxifenil)-acetamido-3- β -(1H-1,2,3-triazol-5-il)-metiltio-7-ceph-3-em-4-carboxilato sódico del punto de descomposición 230°.

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

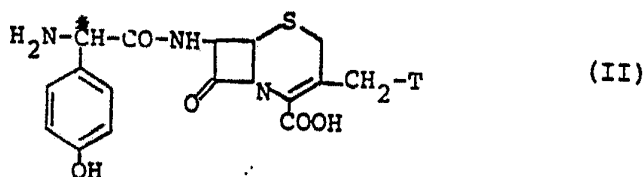
1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de β -lactama de fórmula I



5 donde T significa hidrógeno, alquilo-CO-O, piridinium, 4-carbamoilpiridinium, aminopiridinium, carbamoiloxi, azido, ciano, hidroxilo, el grupo -S-fenilo, que puede estar sustituido, o el grupo -S-Het, donde Het significa un anillo de 5 ó 6 miembros, heterocíclico, en caso dado sustituido, donde estos

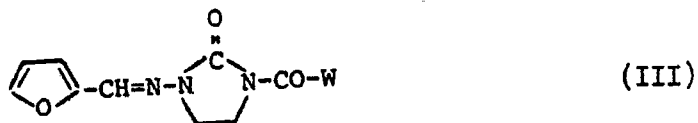
10 compuestos de fórmula I, con respecto al centro de quiralidad \ast C se pueden presentar en las dos configuraciones R y S posibles, así, como mezclas de los diastereómeros de ellos resultantes, y donde los compuestos de fórmula I, respecto al grupo imino se pueden presentar tanto en forma syn como también

15 en la forma anti, y donde estos compuestos de fórmula I también se pueden presentar en las distintas formas de hidratos, y las sales farmacéuticamente utilizables de estos compuestos, caracterizado porque compuestos de fórmula II



20 donde \ast C y T tienen los significados arriba indicados, o sus

sales, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula III



5 donde W significa halógeno, azida u otro grupo de salida nucleó-
fugo, en presencia de un disolvente y, en caso dado, de un
aceptor de ácido a temperaturas de unos -20°C hasta unos $+50^{\circ}\text{C}$
y los antibióticos de β -lactama obtenidos se transforman en
caso dado en sus sales farmacéuticamente utilizables, o, de
las sales obtenidas se preparan en caso dado los ácidos libres.

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

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

14 JUL. 1978

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ ACEBO Y DOMBO
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

15