



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 501/59
A 61 K 31/54

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

644 611

⑫① Gesuchsnummer: 1832/79

⑫② Anmeldungsdatum: 23.02.1979

⑫③ Priorität(en): 23.02.1978 JP 53-20675

⑫④ Patent erteilt: 15.08.1984

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.08.1984

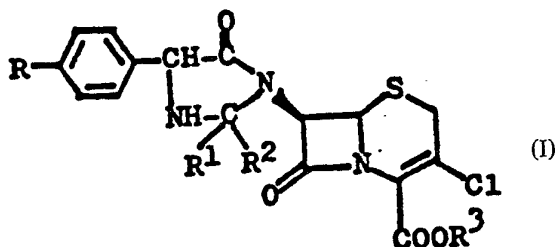
⑫⑦ Inhaber:
Shionogi & Co., Ltd., Higashi-ku/Osaka (JP)

⑫⑧ Erfinder:
Yoshinobu Ko'oka, Miki-shi/Hyogo Pref. (JP)
Mariko Munekage, Amagasaki-shi/Hyogo Pref.
(JP)
Hitoshi Minato, Toyonaka-shi/Osaka Pref. (JP)

⑫⑨ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑫④ **Substituierte Imidazolidinyl-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen derselben.**

⑫⑤ Es werden die Verbindungen der Formel I



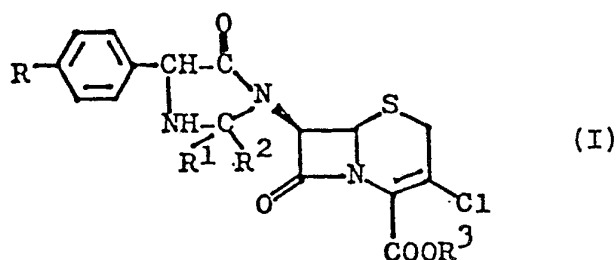
beschrieben, worin R, R¹, R² und R³ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

Sie werden durch Umsetzung einer 7β-(α-D-Phenylglycyl)amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure oder eines Carboxylatsalzes davon mit einem Aldehyd oder Keton der Formel R¹R²C=O hergestellt.

Die Verbindungen haben gute antibakterielle Eigenschaften zur Bekämpfung von grampositiven und gramnegativen Bakterien und sind zur Anwendung in der Human- und Veterinärmedizin geeignet.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der Formel I



worin R Wasserstoff oder Hydroxy ist, R¹ und R² Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Thienyl oder gemeinsam Alkylen bedeuten, das ein Heteroatom einschliessen kann, oder gemeinsam Oxaazapentamethylen sind und R³ Wasserstoff oder eine organische oder anorganische Base ist, die ein Carboxylatsalz bildet.

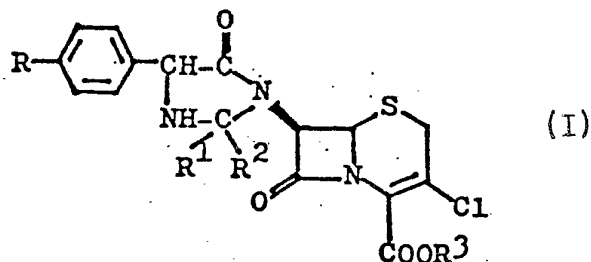
2. Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R Wasserstoff ist.

3. Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und/oder R² Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl, Benzyl, Chlorbenzyl, Methoxybenzyl, Phenyl, Toluyl, Chlorphenyl, Methoxyphenyl, Thienyl, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen oder Äthylen-2-aminoäthyl ist.

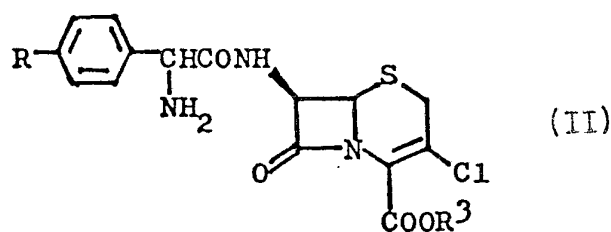
4. Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R³ Wasserstoff ist.

5. Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R³ Natrium, Kalium oder Calcium ist.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



worin R Wasserstoff oder Hydroxy ist, R¹ und R² Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Thienyl oder gemeinsam Alkylen bedeuten, das ein Heteroatom einschliessen kann, oder gemeinsam Oxaazapentamethylen sind und R³ Wasserstoff oder eine organische oder anorganische Base ist, die ein Carboxylatsalz bildet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II



umgesetzt wird mit einem Keton oder Aldehyd der Formel III



worin R, R¹, R² und R³ dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt haben.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,

2

dass die Reaktion in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

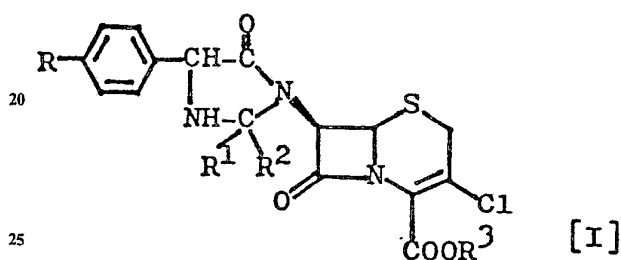
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel ein stark polares Lösungsmittel ist.

9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion unter Entfernung des bei der Reaktion gebildeten Wassers durchgeführt wird.

10. Pharmazeutisches Präparat enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff.

10

Die Erfindung bezieht sich auf 7β-substituierte Imidazolidin-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäuren der folgenden Formel I



worin R Wasserstoff oder Hydroxy ist, R¹ und R² Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Thienyl oder gemeinsam Alkylen bedeuten, das ein Heteroatom einschliessen kann, oder gemeinsam Oxaazapentamethylen sind und R³ Wasserstoff oder eine organische oder anorganische Base ist, die ein Carboxylatsalz bildet.

Beispiele für die vorstehend genannten Substituenten sind die folgenden.

Das Alkyl für R¹ und R² kann 1 bis 18 Kohlenstoffatome enthalten, geradkettig, verzweigt, zyklisch oder teilweise zyklisch sein, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sekundäres Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, t-Pentyl, Hexyl, Octyl, Cyclohexyläthyl, Nonyl, Decyl, Adamantyl, Dodecyl, Hexadecyl und dergleichen.

Bevorzugte Alkylgruppen sind Methyl, Äthyl und Propyl.

Aralkyl für R¹ und R² können 7 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls substituiert sein, z.B. durch Halogen, Amino, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₂-C₅-Alkanoylamino oder C₂-C₅-Alkanoyloxy, wie beispielsweise Benzyl, Halogenbenzyl, Methoxybenzyl, Aminobenzyl, Alkanoylaminobenzyl, Phenäthyl, Phenylpropyl, Thienylmethyl oder dergleichen.

Bevorzugte Aralkylgruppen für R¹ und R² sind Benzyl, Chlorbenzyl, Methoxybenzyl und Phenäthyl.

Aryl für R¹ und R² kann eine monozyklische oder dizyklische carbozyklische aromatische Gruppe sein, die gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Nitro, Amino, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₂-C₅-Alkanoylamino oder C₂-C₅-Alkanoyloxy. Beispiele sind Phenyl, Toluyl, Xylyl, Mesityl, Chlorphenyl, Aminophenyl, Methoxyphenyl, Propoxyphenyl, Acetaminophenyl und Naphthyl. Bevorzugte Arylgruppen für R¹ und R² sind Phenyl, Toluyl, Chlorphenyl und Methoxyphenyl. Eine weitere bevorzugte Gruppe ist die Thienylgruppe.

Alkylengruppen, die gegebenenfalls ein Heteroatom in ihrem Skelett aufweisen, wenn R¹ und R² zusammen genommen werden, können C₄-C₅-Alkylen sein, das gegebenenfalls ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom in der Kohlenstoffkette aufweist. Es kann beispielsweise Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen oder Azapentamethylen sein. Überdies kann R¹ und R² zusammen auch Oxaazapentamethylen bedeuten. Bevorzugte zweiwer-

tige Gruppen für R¹ und R² sind Tetramethylen, Pentamethylen und Hexamethylen.

Das 4-Carboxylatsalz für R³ kann ein pharmazeutisch annehmbares anorganisches oder organisches Salz sein, wie es auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine bekannt ist. Geeignet sind beispielsweise Alkalimetallsalze, z.B. das Natrium- oder Kaliumsalz, ein Erdalkalimetallsalz, z.B. Calcium- oder Magnesiumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, oder das Salz einer organischen Base, z.B. Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, N-Äthylpiperidin oder ähnliche Salze. Bevorzugte Carboxylatsalze für R³ sind Natrium-, Kalium- und Calciumsalze.

Wenn R¹ und R² nicht dieselben oder symmetrisch sind, ist die 2-Stellung des Imidazolidinrings asymmetrisch und die Verbindung ist schwierig zu kristallisieren. Daher sind R¹ und R² vorzugsweise dieselben oder symmetrisch. Insbesondere wenn R¹ oder R² Aryl ist, neigt das Produkt dazu, in Form einer Schiff'schen Base vorzuliegen und eine geringere Menge der Imidazolidinylverbindung kann in reiner Form isoliert werden. Daher ist eine Struktur, die nicht konjugiert zu der 2-Stellung des Imidazolidinrings ist, bevorzugt. Größere R¹ oder R² Reste machen die Verbindung lyophil und bevorzugt für pharmazeutische Präparate, die einen solchen Charakter erfordern.

Bevorzugte Beispiele für Verbindungen der Formel I sind die folgenden:

7β-(2-Äthyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-Äthyl-2-methyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-Isobutyl-2-methyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2,2-Tetramethylen-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2,2-Pentamethylen-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2,2-Äthylenaminoäthylen-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-Phenäthyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-Phenyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-Methyl-2-phenyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-Äthyl-2-phenyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-p-Methoxyphenyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-Methyl-2-p-chlorphenyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2-Thienyl-2-methyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;
 7β-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-p-hydroxyphenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure und deren Salze.

In den folgenden Veröffentlichungen werden Verbindungen beschrieben, die eine gewisse Ähnlichkeit zu denen der vorliegenden Erfindung aufweisen:

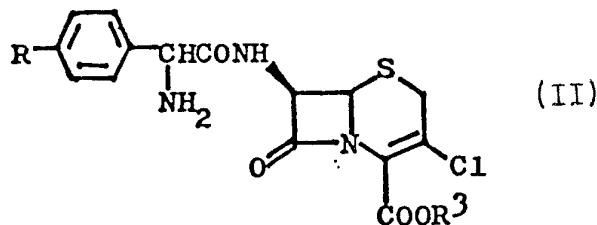
Japanische Patentanmeldung Nr. 52-100492 (nicht geprüft)
 6β-(2-Alkyl, Alkenyl oder Phenyl-4-p-hydroxyphenyl-5-oxo-1-imidazolidinyl) penicillinsäure;
 Japanische Patentanmeldung Nr. 43-17194 (geprüft)
 7β-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-oxo-1-imidazolidinyl) cephalosporansäure;

Japanische Patentanmeldung 47-42795 (geprüft)
 7β-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-oxo-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure;
 Japanische Patentanmeldung Nr. 48-64094 (nicht geprüft)
 5 7β-(2,2-Wasserstoff, Alkyl oder Aryl-4-thienyl oder Phenyl-5-oxo-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure;
 Japanische Patentanmeldung Nr. 46-4825 (geprüft).
 7β-(2,2-Dimethyl-3-nitroso oder Wasserstoff-5-oxo-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure; und
 10 Japanische Patentanmeldung Nr. 48-40794 (geprüft)
 7β-(2,2-Dimethyl-3-nitroso-3-phenyl-5-oxo-1-imidazolidinyl)-3-bromäthyl-3-cephem-4-carbonsäure-1-oxid und Ester Derivate derselben.

15 In den vorstehend genannten Patentanmeldungen wird die Stabilisierung der Verbindung insbesondere in wässriger Lösung im Vergleich zu ihren Ausgangs-Arylglycylaminoverbindungen beschrieben, die Nicht-Toxizität, die gute Absorption bei oraler Verabreichung und die guten pharmakologischen Eigenschaften im menschlichen Körper. Es wird erwähnt, dass sie auch geeignet als Zwischenprodukte sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der vorstehend genannten Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der

25 Formel II



35 umsetzt mit einem Keton oder Aldehyd der Formel III



40 worin R, R¹, R² und R³ die oben genannten Bedeutungen haben.

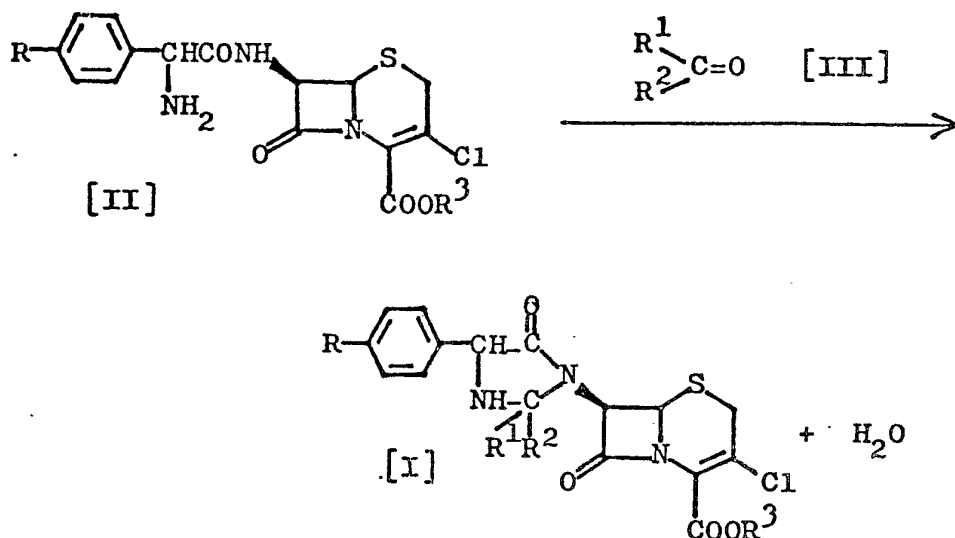
Das Ausgangsprodukt der Formel II kann hergestellt werden nach dem Verfahren, wie es in der Japanischen Patentanmeldung Nr. 49-110 689 (nicht geprüft) beschrieben ist. Beispielsweise wird 7-Phenoxyacetamidocephalosporansäure mit Thioharnstoff umgesetzt, wobei ein Isothiuroniumsalz erhalten wird, das mit Zink und einem Überschuss von 90% Ameisensäure reduziert wird, wobei 7-Phenoxyacetamido-3-exo-methylencephem-4-carbonsäure erhalten wird. Das Produkt wird in Gegenwart eines Halogen/Wasserstoffakzeptors mit p-Nitrobenzylbromid verestert und einer Ozonolyse in Methylenchlorid bei -70°C unterworfen. Anschließend erfolgt die reduktive Spaltung mit Schwefeldioxid, wobei 7-Phenoxyacetamido-3-hydroxy-4-cephem-4-carbonsäure p-Nitrobenzylester erhalten wird. Dieser wird behandelt mit Phosphortrichlorid in N,N-Dimethylformamid, wobei die 3-Stellung chloriert wird. Anschließend wird mit Phosphorpentachlorid behandelt durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Pyridin, Methanol und Wasser, wobei 7-Amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure p-Nitrobenzylester erhalten wird. Diese Verbindung wird mit p-Phenylglycylchlorid Hydrochlorid oder D-p-Hydroxyphenylglycylchlorid Hydrochlorid acyliert und ergibt Cefaclor-p-nitrobenzyl-ester, aus dem durch Abspaltung der p-Nitrobenzylestergruppe die in Frage stehende Verbindung II erhalten wird.

Das Ausgangsprodukt der Formel II (R=H), das ausge-

zeichnete antibakterielle Aktivität besitzt, ist eine bekannte Verbindung, die im allgemeinen «Cefaclor» genannt wird.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der Ver-

bindungen der Formel I kann durch das folgende Reaktionsschema wiedergegeben werden



worin R, R¹, R² und R³ die vorgenannte Bedeutung haben.

Von dem Aldehyd oder Keton der Formel III wird vorzugsweise 1 Mol oder mehr, bezogen auf 1 Mol des Ausgangsproduktes der Formel II verwendet.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel durchgeführt, wobei ein beliebiges Lösungsmittel, das die Reaktion nicht beeinträchtigt, verwendet werden kann. Bevorzugte Lösungsmittel sind Alkohole, Amide, Sulfoxide, Wasser und ähnliche hochpolare Lösungsmittel. Bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel wird das Reaktionsmedium vorzugsweise neutral oder leicht basisch eingestellt. Es ist möglich, einen grossen Überschuss des Aldehyds oder Ketons zu verwenden, wobei diese gleichzeitig als Lösungsmittel fungieren.

Die Umsetzung verläuft im allgemeinen ausreichend bei Zimmertemperatur oder unter Kühlen, obwohl sie durch Erwärmen beschleunigt wird. Das Ausgangsprodukt der Formel II ist schwer löslich in einem aprotischen organischen Lösungsmittel oder in einem neutralen wässrigen Medium, jedoch löst es sich in dem Umfang, wie die Reaktion fortschreitet, bis zum Ende der Reaktion. Die Reaktion ist beendet, wenn sich das Ausgangsprodukt vollständig gelöst hat.

Die Umsetzung kann beschleunigt werden durch Entfernen des während der Reaktion gebildeten Wassers, z.B. durch azeotrope Destillation, Zugabe von Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, eines Molekularsiebs oder Natriumcar-

In wässrigem Aceton ist die Reaktion im Gleichgewicht unter Bevorzugung eines neutralen oder basischen Mediums für die Herstellung der Verbindung der Formel I.

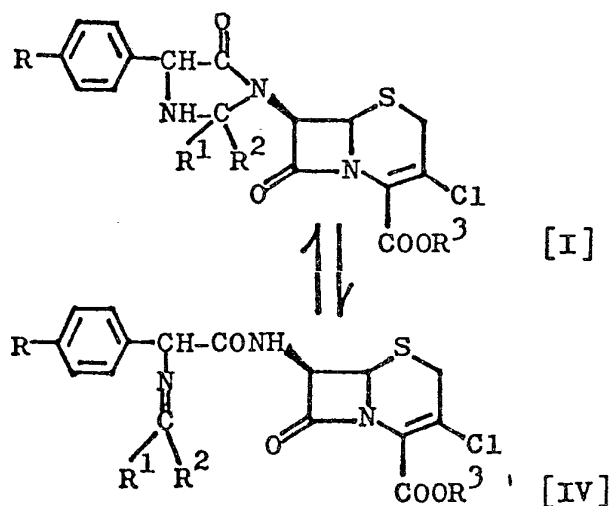
Die auf diese Weise hergestellten Verbindungen der Formel I können isoliert werden durch Zugabe von unlöslichen Lösungsmitteln (z.B. Methanol, Äthanol, Wasser, Petroläther/Hexan, Benzol), Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, Umkristallisation und andere übliche Verfahren. Diese Verfahren können allein oder in Kombination angewandt werden.

Bei Verbindungen der Formel I, bei denen die 4-Carboxygruppe am Cephemring geschützt wurde, wird diese Schutzgruppe in üblicher Weise entfernt, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wird.

Unter Carboxyschutzgruppen werden die in der Penicillin- oder Cephalosporinchemie üblichen Schutzgruppen verstanden, beispielsweise esterbildende Gruppen wie Acyloxymethyl, Acyloxyäthyl, Phthalidyl, Indanyl, Benzyl, Anisyl, Nitrobenzyl, Trichloräthyl oder Phenacyl oder ähnliche Carboxyschutzgruppen, wie sie beschrieben sind in der Japanischen Patentanmeldung Nr. 49-110689 (nicht geprüft).

Die Entfernung der Schutzgruppen kann in üblicher Weise durchgeführt werden unter Bedingungen, die keine Aufspaltung des Imidazolidinrings verursachen. Diese Bedingungen werden entsprechend dem Typ der Schutzgruppe festgelegt.

Die Verbindungen der Formel I und IV sind im Gleichgewicht.



Natriumalginat, Tragacanth, Carboxymethylcellulose, Syrup, Sorbitol, Polyvinylpyrrolidon), Zerfallsmittel (z.B. Stärke, Agar, Carbonate, Natriumlaurylsulfat), Gleitmittel (z.B. Stearinsäure, Talcum, Paraffin, Borsäure, Kieselsäure, Natriumbenzoat, Polyäthylenglycol, Kakaoöl, Magnesiumstearat), Emulgiermittel (z.B. Lecithin, Sorbitanmonooleat, Acacia), Suspensionsmittel (z.B. Sorbitol, Methylcellulose, Glucose oder Zuckersyrup, Gelatine, Hydroxyäthylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel, hydrierte Fette), Lösungsmittel (z.B. Wasser, Puffer, Erdnussöl, Sesamöl, Methyloleat), Preservationsmittel (z.B. Methyl- oder Äthyl-p-hydroxybenzoat, Sorbinsäure), essbare Farbstoffe, aromatische Substanzen, die Löslichkeit bewirkende Substanzen, Puffer, Stabilisationsmittel, Analgetika, Dispersionsmittel, Netzmittel, Antioxidantien und ähnliche Verbindungen der Formel I, die in Form eines Carbonsäuresalzes vorliegen, sind löslich in Wasser und können als Lösungen verwendet werden für Intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektionen gemäss üblichen Verfahren. Zur Herstellung einer Lösung in einer Ampulle können die Verbindungen in wässrigen oder öligen Lösungsmitteln für die Injektion gelöst werden, jedoch ist es im allgemeinen zur Erzielung einer verlängerten Lagerfähigkeit auch möglich, Präparate herzustellen, die Kristalle, Pulver, Mikrokristalle oder Lyophilisate der Verbindung I enthalten und Auflösung oder Suspendieren des Wirkstoffes vor dem Gebrauch mit dem genannten Lösungsmittel für die Injektion. Die Zubereitung kann vorzugsweise die genannten Preservative enthalten. Diese Präparate oder Injektionen können verabreicht werden in einer täglichen Dosierung von beispielsweise 5 bis 50 mg/kg Körpergewicht, in Abhängigkeit der zu bekämpfenden Bakterien, der Bedingungen des Patienten und der Intervalle bei der Verabreichung.

Ferner können Verbindungen der Formel I als Suppositorien, Salben für topische oder okuläre Anwendung, Pulver für topische Anwendung und ähnliche Präparate, die nach bekannten Verfahren hergestellt werden können, angewandt werden. Geeignete Basisstoffe für Suppositorien sind Kakao-butter, Glycergelatine, Macrogol und dergleichen, Basisstoffe für Salben sind Vaseline, Paraffin, flüssiges Paraffin, gereinigtes Lanolin, Glycole und dergleichen. Das Präparat kann 0,01 bis 99% der Verbindung der Formel I zusammen mit der notwendigen Menge eines pharmazeutischen Trägerstoffes, wie oben erwähnt, sowie mit einer kleinen Menge eines oberflächenaktiven Stoffes enthalten. Eine geeignete Menge zur Anwendung beträgt z.B. 1 µg bis 100 mg des Präparates.

Verbindungen der Formel I können durch das digestive Organ absorbiert werden und können dem Menschen oder dem Tier verabreicht werden als Pulver, Tabletten, Granulate, Kapseln, trockener Syrup, Emulsion, Lösung, Suspension und ähnliche orale Präparate. Diese Präparate können den reinen Wirkstoff oder eine Komposition enthaltend eine Verbindung der Formel I und einen pharmazeutischen Trägerstoff enthalten. Die Präparate können nach üblichen Verfahren hergestellt werden und können verabreicht werden in einer täglichen Dosierung von beispielsweise 10 bis 50 mg/kg Körpergewicht, in Abhängigkeit von der Bedingung des Patienten und der Erkrankung. Die Präparate gemäss der Erfindung sind geeignet zur Behandlung und Vermeidung von bakteriziden Infektionen beim Menschen und Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der

Formel I in einer täglichen Dosis von beispielsweise 5 bis 50 mg/kg Körpergewicht bei der Injektion oder beispielsweise 5 bis 200 mg/kg Körpergewicht bei oraler Verabreichung oder 10 µg bis 1 mg bei topischer Verabreichung, in einem Intervall von etwa 3 bis 13 h.

Es können Erkrankungen behandelt und verhindert werden, die von Bakterien verursacht werden, wie beispielsweise Pneumonia, Bronchitis, Pneumonitis, Infektionen des respiratorischen Traktes, Empyema, Nasopharyngitis, Tonsillitis, Rhinitis, Dermatitis, Pustulosis, Ulceration, Abszesse, Wunden und Infektionen des Weichgewebes, Ohreninfektionen, Osteomyelitis, Septicemia, Gastroenteritis, Enteritis, Infektionen des Harntraktes und Pyelonephritis, wenn diese verursacht werden von Bakterien, die empfindlich sind gegenüber Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise verabreicht in Form von pharmazeutischen Zubereitungen, z.B. Pulver, trockenen Syrup, Tabletten, Troches, Granulat, Kapseln, Pillen; Suppositorien, Injektionen, Salben, Dispersionen, Inhalationsmittel, Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Syrup und Elixiers. Sie können in einer Einheitsdosierung vorliegen, z.B. Tabletten, Troches, Kapseln, Injektionen, Ampullen, als Granulat oder Pulver in einem getrennten Behälter oder Verpackung.

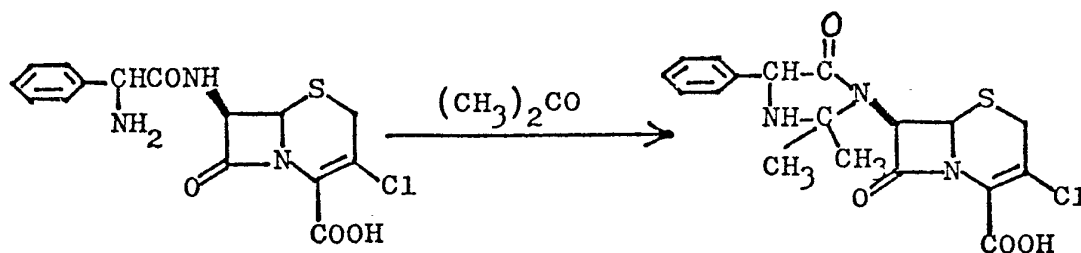
Für pharmazeutische Zubereitungen werden vorzugsweise die folgenden Verbindungen verwendet:

- 7β-(2-Äthyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze;
- 7β-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze;
- 7β-(2-Äthyl-2-methyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze;
- 7β-(2-Isobutyl-2-methyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze;
- 7β-(2,2-Tetramethylen-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze;
- 7β-(2,2-Pentamethylen-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze;
- 7β-(2,2-Äthylenaminoäthylen-5-oxo-4-phenyl-imidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze;
- 7β-(2-Phenäthyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze;
- 7β-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-p-hydroxyphenyl-imidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Die folgenden Beispiele zeigen Ausführungsformen gemäss der Erfindung. Die Schmelzpunkte sind bestimmt aus den Differentialkurven der thermischen Analyse.

Wenn R¹ und R² verschieden sind, ist die Verbindung der Formel I eine Mischung der Stereoisomeren an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom des Imidazolidinrings.

Beispiel 1



1) Eine Suspension von 4 g 7β-(α-D-Phenylglycyl)-amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure in 300 ml Aceton wird 2 h am Rückfluss behandelt, auf 100 ml eingengt, nochmals unter Erwärmen 1 h am Rückfluss behandelt und dann zur Entfernung des Acetons eingedampft. Der Rückstand wird gemischt mit 30 ml Methanol und bei Zimmertemperatur gerührt. Der ausgeschiedene Feststoff wird durch Filtration abgetrennt und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 3,8 g 7β-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure in 87,0%iger Ausbeute erhalten wird. F. 194°C (Zersetzung).

1124 cm⁻¹.

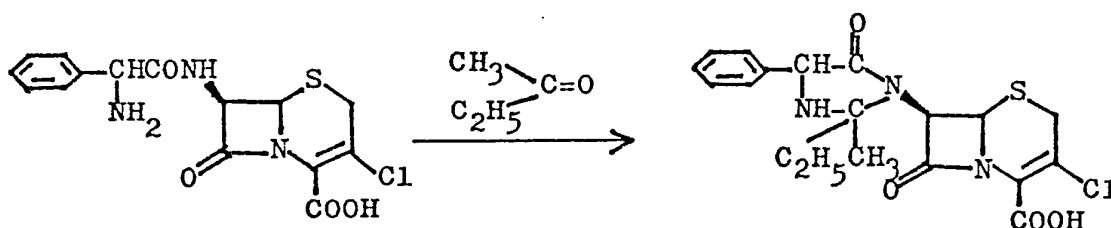
NMR: δ_{ppm}^{CD₃SOCD₃} 1,37s3H, 1,43s3H, (3,64+3,88)ABq(18Hz) 2H, 4,70s1H, (5,07+5,40)ABq 4Hz, 7,60-7,25 breit, 7,95m.

2) Zu einer Lösung von 0,15 g 7β-(α-D-Phenylglycyl)amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure in 30 ml Wasser werden 30 ml eines 0,1N Acetatpuffers und 30 ml Aceton zugefügt und die Mischung bei Zimmertemperatur 2 h stehen gelassen. Das Dünnschicht-Chromatogramm auf Cellulosepulver unter Verwendung von Tetrahydrofuran/Wasser (1:5) als Entwickler ergab Flecken von etwa gleichen Mengen 7β-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure und dem Ausgangsprodukt.

[α]_D²⁰ + 190°C (0,1N-HCl)

IR: γ_{max}^{KBr} 3400 breit, 1789, 1718, 1600, 1417, 1365, 1258, 1170,

Beispiel 2



Eine Suspension von 1,76 g 7β-(α-D-Phenylglycyl)-amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure in 200 ml Methyläthylketon wird unter Hitzen eine Stunde am Rückfluss behandelt unter Entfernen des entwickelten Wassers mittels eines Molekularsiebs 4A in einem «Dean Stark» Wasserabscheider und die erhaltene transparente Lösung wird auf etwa 5 ml eingengt, mit 10 ml Methanol gemischt und 30 min stehen gelassen. Die abgeschiedene Ausfällung wird durch Filtration abgetrennt, unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 7β-(2-Äthyl-2-methyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure erhalten wird.

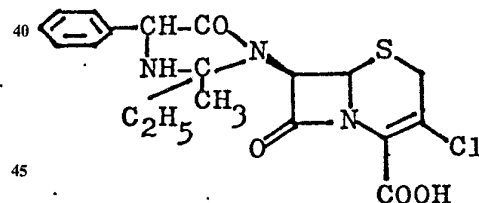
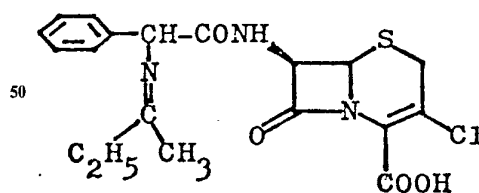
F. 188-189,5°C (Zersetzung)

IR: γ_{max}^{KBr} 1788, 1766(sh), 1710, 1595(br) cm⁻¹.

NMR: δ_{ppm}^{D₂O} 1,00t(7Hz) 3H, 1,60-2,05m2H, 3,57+3,93ABq(18Hz) 2H, 4,85s, 5,28s2H, 7,57s5H (interner Standard: DSS).

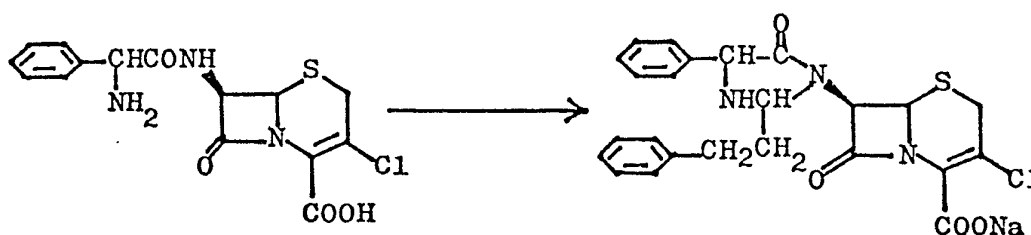
Das Produkt wird stehen gelassen, wobei sich aufgrund der folgenden Reaktion 7β-[α-D-Phenyl-α-(2-butylidenamino)-

acetamidol]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure ergibt:



55 NMR: δ_{ppm}^{D₂O} 1,00t(7Hz) 3H, 2,21s3H, 2,58q(7Hz) 3H, 3,40+3,80 ABq(18Hz), 4,74s, 5,13d(4,5Hz), 5,70d(4,5Hz), 7,53s5H (interner Standard: DSS).

Beispiel 3



Zu 100 ml einer wässrigen Suspension von 6 g 7β-(α-D-Phenylglycyl)amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure wird eine Mischung von 2,3 ml 2-Phenylpropionaldehyd und 2,5 ml 20%ige wässrige Natriumhydroxidlösung zugefügt, wobei Natrium-7-(2-phenäthyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat erhalten wird. Dieses wird mit 3N Salzsäure gemischt und ergibt die entsprechende freie Säure.

Beispiel 4

Die in Tabelle 2 angegebenen Verbindungen sowie die entsprechenden Aldehyde und Ketone können hergestellt werden aus 7β-(α-D-Phenylglycyl)amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure in ähnlicher Weise wie dies in den Beispielen 1, 2 und 3 beschrieben ist.

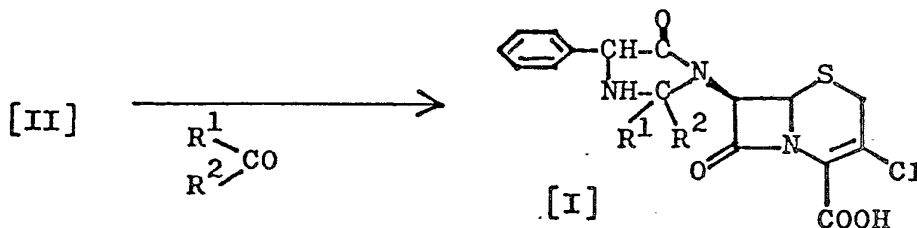
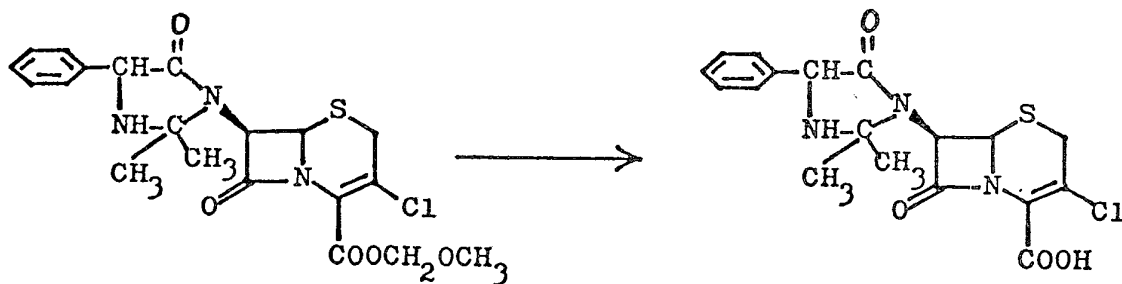


Tabelle 2

No.	R ¹	R ²
1	-H	-C ₂ H ₅
2	-H	-C ₆ H ₅
3	-H	-C ₆ H ₄ OCH ₃
4	-H	
5	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
6	-CH ₃	-C ₆ H ₅
7	-CH ₃	-C ₆ H ₄ Cl
8	-(CH ₂) ₅ -	
9	-CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	

Beispiel 5

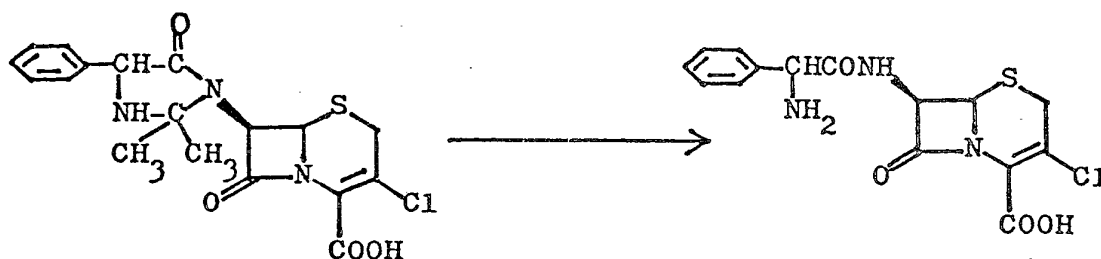


Eine Lösung von 0,5 g Methoxymethyl-7β-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat in 10 ml Methanol wird 1 h am Rückfluss behandelt und die Reaktionsmischung auf ein Drittel des Volumens eingedampft und 30 min unter Eiskühlen gerührt. Die erhaltene Ausfällung wird durch Filtration abgetrennt und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 0,4 g 7β-(2,2-Dimethyl-

5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure erhalten werden.

Das Ausgangsprodukt kann hergestellt werden durch Veresterung von 7β-(α-D-Phenylglycyl)amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure mit Methoxymethylchlorid und anschließender Behandlung mit Aceton.

Wiederherstellung einer Ausgangsverbindung



Eine Lösung von 3 g 7β-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure in einer Mischung von 50 ml Methanol und 5 ml 0,5N Salzsäure wird mit wässrigem Ammoniak auf einen pH von 4 bis 5 eingestellt. Die erhaltene Ausfällung wird durch Filtration abgetrennt, mit kaltem Wasser gewaschen und bei 25°C unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 2,2 g 7β-(α-D-Phenylglycyl)amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure als reine Prismen in 81%iger Ausbeute erhalten werden.

F. 199°C (Zersetzung)

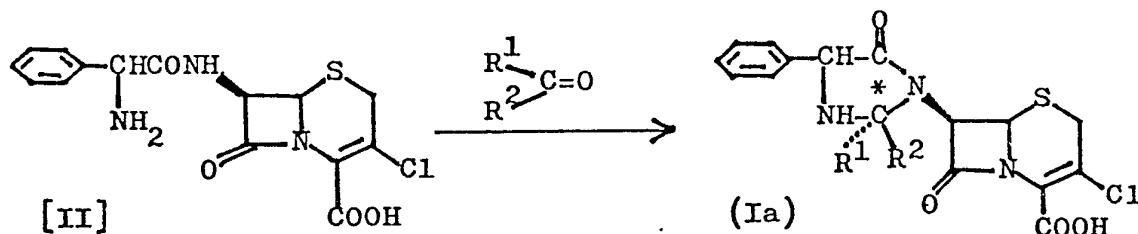
$[\alpha]_D^{20} + 116^\circ$ (Wasser)

UV : $E_{1cm}^{1\%}$ 249

IR : μ_{max}^{KBr} 3340, 3030, 1790, 1710, 1620, 1520, 1370, 1270, 1253, 1190, 1145, 1112, 1025 cm^{-1} .

NMR: $\delta_{ppm}^{D_2O+DCI}$ (3,82+3,48) ABq (J=18,6Hz), (3,48+3,82) ABq (J=18,6Hz), 4,88s & 1,5d (J=6Hz), 5,27s, 5,75d (J=6,Hz), 7,55s.

Beispiel 6



Wie in Tabelle 2 angegeben, werden durch Umsetzung der Carbonylverbindung mit dem Ausgangsprodukt II Ver-

bindungen der Formel I erhalten, auch wenn Wasser als Lösungsmittel verwendet wird.

Tabelle 3

Verbindung Nr.	Menge der Verb. II mg (mmol)	H ₂ O (ml)	Reagenz (mg)	Temp.	Zeit	R ¹	R ²	Ausbeute	
								mg	%
10	184 (0.5)	2	NaHCO ₃ (42) CH ₃ CHO (80)	rt	5 h	-CH ₃ -H	-H -CH ₃	142	72
11	184 (0.5)	2	NaHCO ₃ (42) CH ₃ COCH ₂ CH ₃ (0.75 ml)	rt	6.5 h	-CH ₃ -CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃ -CH ₃	51.0 + 50.8	24.2 + 24.1
12	184 (0.5)	3	NaHCO ₃ (42)  (286)	rt	7.5 h	-(CH ₂) ₄		-100	46.1

(Bemerkung) h = Stunde
rt = Zimmertemperatur

Beispielsweise kann eine Verbindung Nr. 11 der Formel Ia gemäss der folgenden Umsetzung hergestellt werden:

1) Zu einer Suspension von 184 mg (0,5 mmol) 7β-(α-D-Phenylglycyl)amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure (II) in 2 ml Wasser werden 42 mg (0,5 mmol) Natriumhydrogencarbonat zugefügt und die Mischung bei Zimmertemperatur 30 min gerührt, mit 0,75 ml Methyläthylketon gemischt, nochmals bei Zimmertemperatur 6,5 h gerührt, auf einen pH von 1,5 bis 2,0 mit 0,5 ml 1N Salzsäure eingestellt und mit 5 ml Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, mit Natriumchlorid gesättigt und 2mal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet,

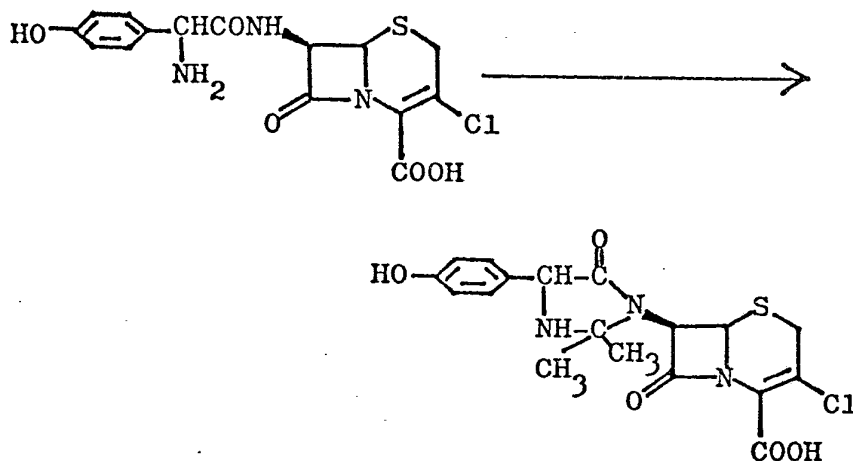
eingedampft und ergeben 167,6 mg Rückstand als hellgelbes Pulver.

2) Ein Teil des obigen Rückstandes (61,9 mg) wird mit Methylenchlorid gewaschen und ergibt 51,0 mg 7β-(2-Äthyl-2-methyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure (Ia) als hellgelbes Pulver.

3) Ein Teil des Rückstandes (95,2 mg) wird gewaschen mit Methanol und ergibt 50,8 mg 7β-(2-Methyl-2-äthyl-5-oxo-4-phenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure (Ia).

Die physikalischen Konstanten der Produkte Ia, hergestellt nach den Bedingungen, die in Tabelle 3 angegeben sind, werden in Tabelle 4 angegeben.

Beispiel 7



Zu einer Suspension von 190 mg 7β-(α-D-p-Hydroxyphenylglycyl)amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure in 25 ml Aceton werden 10 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zugefügt und die Mischung unter Erwärmen 2 h am Rückfluss behandelt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird gemischt mit Aceton und der unlösliche Anteil abfiltriert, wobei 110 mg 7β-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-p-hydroxyphenylimidazolidin-1-yl)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure als amorphes Pulver erhalten werden.

IR : $\mu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3200 breit, 1778, 1692, 1610, 1515, 1270, 1240, 1178 cm^{-1} .

NMR: $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ 6 1.38s3H, 1.43s3H (3,72+3,88) ABq (18Hz) 2H, 4.67s1H, (5,18+5,40) ABq (4Hz) 2H, 6.75-7.4m4H.

TLC: Rf 0,15 [mit SiO_2 überzogene Platte. EtOAc:AcOH:H₂O = 8:1:1]

Experiment 1 (Suppositorien)

Cefacloracetonid (Testverbindung: 500 mg) oder Cefaclor (Referenzverbindung: 500 mg) und Witepsol W-35 (synthetische Glyceride der Firma Dynamit Nobel Chemicals AG: 5 g) werden gemischt, bis sie eine einheitliche Suspension bilden. 60 mg eines Suppositoriums wurde rektal an männliche Ratten im Gewicht von 200 ± 30 Gramm verabreicht. 15, 30 und 60 min nach der Verabreichung wurden von jeder Probe drei Ratten getötet. Aus einer inneren vena cava wurde Blut gewonnen, zentrifugiert und das Plasma erhalten. Das Plasma wurde gemischt mit Methanol und zur Entfernung des Serumproteins zentrifugiert. Im Falle der Abreichung von Cefaclor wurde das erhaltene Plasma mit Chlorform gewaschen, um ölige physiologische Substanzen, die ein ähn-

liches Verhalten wie Cefaclor auf dem Chromatogramm zeigen, zu entfernen. Das erhaltene Plasma wurde einer hochwirksamen flüssigen Chromatographie unterworfen. Bei der Probe wurde die Spitze gemessen und der Blutgehalt als Mikrogramm der Probe pro Milliliter des Blutes der Ratte bestimmt. Die Daten sind in der folgenden Tabelle angegeben. Die Werte geben einen Mittelwert aus drei gleich behandelten Ratten an.

Tabelle

30 Blutspiegel ($\mu\text{g/ml}$) bei verschiedenen Zeiten (Min.) nach Verabreichung des Mittels

Zeit Verbindung	15	30	60
Cefaclor (Referenzbeispiel)	0,8	1,5	1,4
Cefacloracetonid	2,0	2,4	3,2

40

Experiment 2 (Kapseln)

200 g der Verbindung I ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$; $\text{R}^3=\text{H}$) werden innig gemischt mit 50 g Kornstärke, 5 g Talkum und 1 g Magnesiumstearat und sodann pulverisiert. 1000 Hartgelatinekapseln werden mit dem Pulver gefüllt, so dass Kapseln erhalten werden, die je 200 mg der Aktivsubstanz enthalten. An Erwachsene, die unter Infektionen des respiratorischen Traktes leiden, werden 3 Mal täglich je eine Kapsel verabreicht.

Tabelle 4

Verb. Nr.	F.	IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1})	NMR: (Hz Wert gibt die Kupplungskonstante an)	
			$\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ (Interner Standard TMS)	$\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ (Interner Standard DSS)
10	240°C (Zersetzung) - 165°C (Färbung)	1765, 1727, 1585 (br, w).	Isomeres A 1.32d(6Hz)3H, 3.65+4.08ABq(18Hz), 4.65s, 4.83q(6Hz), 5.23d(5Hz), 5.44d(5Hz), 7.25-7.72m. Isomeres B 1.40d(6Hz)3H, 3.67+3.85ABq(18Hz), 4.65s, 4.83q(6Hz), 5.20d(5Hz), 5.40d(5Hz), 7.25-7.72m5H.	Isomeres A 1.46d(6Hz)3H, 3.58+3.95ABq(18Hz), 4.77s, 4.94q(6Hz), 5.30s2H, 7.58s5H. Isomeres B 1.51d(6Hz)3H, 3.49+3.88ABq(18Hz), 4.77s, 4.94q(6 Hz), 5.30s2H, 7.58s5H.

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Verb. Nr.	F.	IR: $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1})	NMR: (Hz Wert gibt die Kupplungskonstante an)	
			$\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ (Interner Standard TMS)	$\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ (Interner Standard DSS)
11	Behandlung mit Methylenchlorid 290°C (Zersetzung) 1780, 1765sh, –150°C (Färbung) 1711, 1595 (br, w).		Isomeres A 0.93t(7Hz)3H, 1.37s3H, 1.46–1.88m2H, 3.66+3.91ABq(18Hz), 4.76s1H, 5.22d(4.5Hz), 5.32–5.51m, 7.25–7.70.	Isomeres A 1.00t(7Hz)3H, 1.53s3H, 1.87q(7Hz)2H, 3.58+3.95ABq(18Hz), 4.86s, 5.30s2H, 7.59s5H.
			Isomeres B 1.08t(7Hz)3H, 1.42s3H, 1.46–1.88m2H, 3.66+3.91ABq(18Hz), 4.76s1H, 5.22d(4.5Hz), 5.32–5.51m, 7.25–7.70.	Isomeres B 1.00t(7Hz)3H, 1.53s3H, 1.87q(7Hz)2H, 3.58+3.95ABq(18Hz), 4.86s, 5.30s2H, 7.59s5H.
	Behandlung mit Methanol 188–189.5°C 1788, 1766sh, (Zersetzung) 1710, 1595br.			Isomeres A 1.00t(7Hz)3H, 1.60–2.05m2H, 3.57+3.93ABq(18Hz)2H, 4.85s, 5.28s2H, 7.57s5H. Isomeres B 1.00t(7Hz)3H, 1.60–2.05m2H, 3.57+3.93ABq(18Hz)2H, 4.85s, 5.28s2H, 7.57s5H.
12	180–198°C (Zersetzung) –150°C (Färbung)	1780, 1690br, 1610 (br w).	1.45–2.15m8H, 3.64+3.87ABq(18Hz), 4.65s, 5.22d(5Hz)1H, 5.34d(5Hz)1H, 7.31–7.77m.	