

277871

P.- 22.877

nº 58.127

U.S. Serial nº 115.612

Case X 2647



277871

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 1 de junio de 1962, con el nº 277.871

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 740 South Alabama Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO

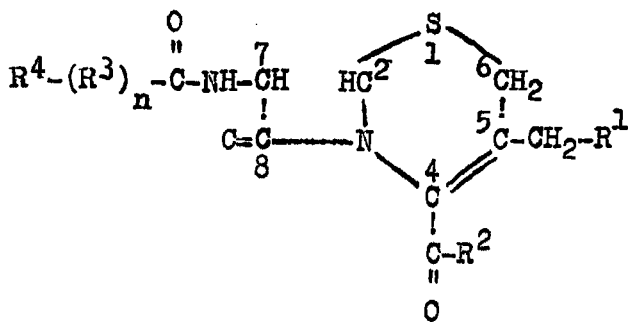
ANTIBIOTICO DE CEFALOSPORINA"

Este invento se refiere a nuevos compuestos orgánicos y a métodos para su preparación.

Los nuevos compuestos del presente invento son acilderivados heterocíclico-sustituídos de los núcleos de compuestos de la clase de cefalosporina C, que tienen el grupo acilamido heterocíclico-sustituído en la posición 7 del compuesto cefalosporina C, en lugar del grupo 5'-amino-N'-adipamilo. Los nuevos compuestos se representan por la fórmula siguiente:

5

277871



5

10

donde R^1 , considerado solo, es $-\text{OH}$, $\text{C}_1 - \text{C}_8$ aciloxi, o amino terciario, R^2 es $-\text{OH}$ cuando R^1 es $-\text{OH}$, R^2 es $-\text{OH}$ cuando R^1 es $\text{C}_1 - \text{C}_8$ aciloxi, R^2 es $-\text{O}$ cuando R^1 es amino terciario, R^1 y R^2 , cuando se consideran juntos, son $-\text{O}-$, n es cero o 1, R^3 es $\text{C}_1 - \text{C}_8$ alquileo, y R^4 es un radical heteromonocíclico que contiene O, S y/o N.

15

Así, por ejemplo, R^1 puede ser acetoxi, propionoxi, butiroxi, capriloxi, o análogo; O N-piridilo, N-pirimidilo, trimetilamino, trietilamino, tributilamino, u otro grupo amino terciario, tal como los producidos por reacción de cefalosporina C con nicotina, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, nicotinamida, 2-amino-

20

piridina, 2-amino-6-metilpiridina, 2,4,6-trimetilpiridina, 2-hidroximetilpiridina, sulfapiridina, 3-hidroxipiridina, ácido piridina -2,3-dicarboxílico, quinolina, sulfadiazina, sulfatiazol, ácido picolínico y análogos.

25

R^3 puede ser metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, y los productos de sustitución metílicos, dimetílicos, etílicos, dietílicos, y otros alcoholes conteniendo un máximo de seis átomos de carbono.

30

R^4 puede ser dioxanilo, 2-furilo, 3-furilo, imida-

277871



zolilo, isoxazolilo, morfolino, oxazolilo, pirenilo, pi-
razinilo, pirazolilo, N-piridilo, 2-piridilo, 3-piri-
dilo, pirimicilo, N-pirriilo, 2-pirriilo, 3-pirriilo, tia-
zolilo, 2-tianilo, 3-tienilo, triazinilo, triazolilo,
5 y análogos; sus derivados parcial y completamente hi-
drogenados, tal como tetrahidrofurilo, imidazolinilo,
imidazolidilo, piperidilo, tetrahidropirimidilo, pirro-
lidilo, y análogos, y sus derivados conteniendo cloro,
flúor, bromo yodo, nitro, metoximetilo, etilo, n-propi-
10 lo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, u otro C₁-C₈ alco-
hól-sustituyente en una o más posiciones en el anillo,
p.ej: los picolilos, los metilfurilos, los metiltienil-
los, nitrofurilo, nitropiridilo, nitrotienilo, cloro-
furilo, bromopiridilo, fluorotienilo, metaxipiridilo
15 y análogos.

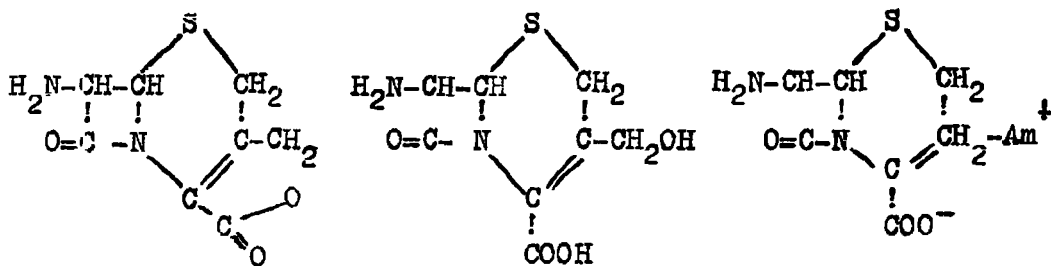
El invento proporciona también un compuesto de
cefalosporina de la clase de cefalosporina C, que tiene
un grupo acilamido heteromonocíclicol-sustituido en la
posición 7.

20 Los nuevos compuestos del presente invento están
relacionados con cefalosporina C por el hecho de que
contienen el anillo 5,6-dihidro-2H-1,3-tiazina con un
anillo beta-lactama soldado en la posición 2,3, que es
característico de la cefalosporina C. Sin embargo, a di-
25 ferencia de la cefalosporina C, que contiene el grupo
5'-amino-N'-adipamilo en la posición 7, los compuestos
del presente invento se caracterizan por un grupo aci-
lido heterocíclico-sustituido en la posición 7, además,
a diferencia de la cefalosporina C, que posee una acción
30 antibacteriana relativamente baja, los compuestos del



presente invento son agentes antibacterianos de gran
 eficacia. Además se caracterizan por resistencia a la
 penicilinas, estabilidad a los ácidos y actividad con-
 tra una gran variedad de microorganismos, incluyendo los
 patógenos Gram-positivos y Gram-negativos.

Como se observará por las fórmulas dadas arriba,
 el invento incluye una diversidad de compuestos afines
 que tienen la estructura de anillo bicíclica de cefalos-
 porina C, pero con variaciones en los grupos sustitu-
 yentes unidos a la misma. Entre tales compuestos están
 los que tienen los núcleos de los productos del tipo
 cefalosporina conocidos como cefalosporina C_c, desace-
 tilcefalosporina C, y cefalosporina C_A, estando repre-
 sentados estos núcleos por las siguientes fórmulas, res-
 pectivamente:



donde Am representa un radical amino terciario, indi-
 cado como ejemplo arriba. Como se verá por las fórmulas
 anteriores, el núcleo de la cefalosporina C_c incluye
 un anillo de lactona soldado, mientras que el núcleo
 de cefalosporina C_A forma una sal interna o "zwitterión".

Como sucede con las penicilinas, con las que en
 cierto modo están relacionados los compuestos, de es-
 te invento, pueden prepararse numerosas sales, ésteres,
 amidas y derivados análogos de los mismos por combina-
 ción con cationes, aniones, residuos alcohólicos, amo-

277871



miaco, y aminas no tóxicas, farmacéuticamente acepta-
bles, y tales derivados deben considerarse como equi-
valentes completos de los compuestos aquí descritos y
reivindicados y, por tanto, incluidos dentro del alcan-
5 ce de este invento.

Para fines ilustrativos, pueden mencionarse varios
tipos de sales catiónicas que pueden prepararse a partir
de compuestos que contienen el núcleo cefalosporina C,
incluyendo, por ejemplo, sales acuosas, tal como las
10 sales de sodio, potasio, litio, amonio, y sales de amo-
nio sustituidas, así como las sales menos solubles en
agua, tal como las de calcio, bario, procaina, quinina
y dibencil-etileno-diamina. Los compuestos que contienen
el núcleo cefalosporina C_A no forman sales catiónicas,
15 sino que forman sales aniónicas, es decir, sales por
adición de ácido, con ácidos fuertes, tal como clorhí-
drico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y ácidos aná-
logos.

La cefalosporina C puede prepararse cultivando un
20 organismo productor de cefalosporina C en un medio nutrien-
te adecuado, tal como se describe en la patente británi-
ca 810.196, publicada el 11 de marzo de 1.959.

La cefalosporina C se convierte fácilmente en ce-
falosporina C₆ calentando con agua bajo condiciones áci-
25 dos. Esto separa el grupo acetilo de su punto de unión,
a través del oxígeno, al grupo metilo que está en la po-
sición 5 del anillo tiazina, y se produce luego esponta-
neamente una lactonización, dando la lactona cíclica sol-
dada.

30 La cefalosporina C se convierte también fácilmente

277871



en compuestos del tipo de cefalosporina C_A calentando a reflujo en solución acuosa con un exceso de piridina, por ejemplo. La reacción es aplicable, en general, a las aminas terciarias, de las que se indican arriba numerosos ejemplos, dando los derivados correspondientes del tipo cefalosporina C_A donde la amina terciaria está unida el grupo metilo que está en la posición 5 del anillo triazina, y forma una sal interna con el grupo carboxilo que se encuentra en la posición 4.

5
10 La desacetilcefalosporina C se prepara convenientemente tratando cefalosporina C con acetilesterasa cítrica durante varias horas en tampón de fosfato acuoso a pH 6,5-7, según el método de Jansen, Jang y MacDonnell. Archv. Biochem., 1947-48, 1516;

15 Partiendo de los diversos compuestos de cefalosporina C así aseguibles, se obtiene fácilmente el correspondiente núcleo escindiendo la cadena lateral 5'-amino-N'-adipamilo entre su nitrógeno amídico y su grupo carbonilo amídico. Así, por ejemplo, puede obtenerse ácido
20 7-aminocefalosporánico por digestión de cefalosporina C durante un período prolongado en presencia de un ácido mineral. La hidrólisis se realiza convenientemente en ácido clorhídrico 0,1 N, dejando en reposo la mezcla de cefalosporina C y ácido hasta que se ha obtenido un rendimiento máximo de núcleo, dependiendo el tiempo requerido
25 de la severidad de las condiciones empleadas, pero siendo normalmente del orden de unos pocos días. El núcleo puede separarse de los otros productos de reacción y del material de partida que ha quedado sin transformar,
30 por cromatografía, electroforesis, cristalización frac-

277871



cionada, etc. Es conveniente proteger el grupo 5'-amino, antes de la operación de escisión, uniendo al mismo un grupo, tal como 2,4-dinitrofenilo o 2-nitrocarbometoxi, que persistirá en dicha posición durante la hidrólisis.

5 Los compuestos del presente invento se preparan por acilación del núcleo cefalosporina C apropiado, ya sea el núcleo de cefalosporina C mismo o de cefalosporina C₀, o de cefalosporina C_A, u otra variante. Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de las clases
10 cefalosporina C₀, C_A y desacetilcefalosporina C aplicando a los ácidos 7-acilamidocefalosporánicos apropiados los procedimientos de conversión mencionados arriba para producir compuestos que tengan los núcleos respectivos.

Para la acilación del grupo 7-amino del núcleo
15 cefalosporina, tal como se ha definido arriba, puede emplearse cualquiera de los procedimientos de acilación corrientes, utilizando cualquiera de los diversos tipos de agentes acilantes conocidos que tengan una composición que dé la cadena lateral buscada.

20 Un agente acilante conveniente es el acilcloruro o el acilbromuro heterocíclico-sustituido apropiado. La acilación se realiza en agua o en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente bajo condiciones sustancialmente neutras, y preferiblemente a temperatura reducida,
25 es decir, por encima del punto de congelación de la mezcla de reacción y hasta unos 20°C. En un procedimiento típico, se disuelve ácido 7-aminocefalosporánico o uno de sus derivados, tal como se ha definido arriba, junto con una cantidad suficiente de bicarbonato sódico u otro
30 álcali apropiado para favorecer la solución, en acetona



acuosa al 50% en volumen, siendo la concentración del ácido 7-amino cefalosporánico entre 1 y 4 por ciento, aproximadamente, en peso. La solución se enfría a una temperatura de alrededor de 0,-5°C. y se añade una solución del agente acilante en un exceso de, aproximadamente, 20 por ciento, agitando y enfriando. Si el pH de la mezcla tiende a variar, puede mantenerse alrededor del nivel neutro haciendo burbujear por la misma dióxido de carbono. Después de haberse completado la adición del agente acilante, se continua la agitación de la mezcla de reacción y se deja la mezcla que se calienta a temperatura ambiente. El producto de reacción se acidifica entonces a pH alrededor de 2 y se extrae con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se ajusta a pH 5.5, aproximadamente con una base que contenga el catión deseado del producto final, y se extrae con agua. La solución acuosa se separa y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en una cantidad mínima de agua, y el producto buscado se precipita por adición de un gran exceso de acetona y, si es necesario, éter. El producto - cristalino obtenido de este modo se filtra, se lava con acetona y se seca.

La acilación puede realizarse también con los correspondientes ácidos alcánicos heterocíclico-sustituídos, empleados en una unión con una proporción equimolar de una carbodiimida tal como N,N'-di-isopropilcarbodi-imida, N,N'-d ciclohexilcarbodi-imida, N,N'-bis(p-dimetilaminofenil)carbodi-imida, N-etil-N'-(4'-etil-morfolinil)carbodi-imida, o análogos y la acilación trans-



277871

5 curre a temperaturas ordinarias en tales casos. Alternativamente, los ácidos alcanóicos heterocíclico-sustituidos pueden convertirse en el correspondiente anhídrido de ácido o en la azida, o en un éster activado, puede usarse cualquiera de estos derivados para efectuar la acilación deseada. Otros agentes que pueden emplearse se podrán elegir facilmente por los expertos en esta técnica.

10 Muchos de los agentes acilantes, junto con los métodos para su preparación, están descritos en la bibliografía, y muchos de ellos se encuentran en el comercio. Todos pueden prepararse facilmente por métodos bien conocidos en esta especialidad.

15

Ejemplo 1

Acido 7-(2'-furoilamido)cefalosporánico

Se disolvieron ácido 7-aminocefalosporánico (1,0gr) y bicarbonato sódico (aprox. 1 gr.) en una mezcla de 50 ml. de agua y 40 ml. de acetona. La solución se agitó en un baño de hielo y se añadieron sobre la misma 450 mg. de cloruro de 2-furoilo (asequible en el comercio) disueltos en 10 ml. de acetona, a lo largo de un período de unos 30 minutos, después de lo cual se agitó la mezcla aproximadamente durante 2 horas y media en frio. La mezcla de producto de reacción se privó luego de acetona por arrastre en vacio, y se añadieron 100 ml. de acetato de etilo, seguido de ácido clorhídrico 1 N a pH 2. Se separó la fase acuosa, se lavó con 50 ml. de acetato de etilo, y se tiró. Las capas de acetato de etilo se juntaron y se lavaron con 50 ml. de agua. El extracto de ace-

20

25

30

277871



ato de etilo de lavado se agitó con 100 ml. de agua y
se ajustó a pH 5,5 con solución acuosa de hidróxido po-
tásico 0,5 N. El extracto acuoso resultante se separó
y se evaporó a sequedad en vacío. El residuo se tritu-
5 ró con acetona acuosa, y los sólidos se separaron por
filtración y se secaron en vacío. El rendimiento fue
de 870 mg. de ácido 7-(2'-furoilamido)cefalosporánico
en forma de la sal potásica, que tenía un máximo en su
espectro ultravioleta a 257 m μ (ϵ = 19.000).

10 Se prepararon las siguientes composiciones adicio-
nales, empleando métodos y condiciones aproximadamente
iguales que los precedentes:

Ejemplo 2

15 Ácido 7- β - (2'-fúril)propionamidocefalosporánico,
sal potásica, con un máximo en su espectro de absorción
ultravioleta a 260 m μ (ϵ = 7350). Rendimiento, 980 mg.
de producto a partir de 590 mg. de cloruro de β - (2-
fúril)propionilo, preparado a partir de ácido β - (2-
20 fúril)propiónico (Dunlop, The Furans, New York; Reinhold
1952. pag. 588) por el siguiente procedimiento:

Se disolvió ácido β - (2-fúril)propiónico (1,4
gr.) con bicarbonato sódico (0,84 gr.) en 20 ml. de agua,
y la solución se evaporó a sequedad en vacío. El rendi-
25 miento se pulverizó en un mortero y se secó en una estu-
fa durante la noche. El polvo seco se convirtió en una
papilla con benceno y se enfrió en un baño de hielo, agre-
gando luego sobre la papilla dos gotas de piridina y 3,8
gr. de cloruro de oxalilo. La reacción comenzó inmedia-
30 tamente. Al cabo de una hora, se retiró el baño de hielo



27777

y se continuó la agitación durante dos horas mientras la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad en vacío. El residuo se trituró con benceno, se arrastró de nuevo, y se trituró otra vez con benceno. La solución se filtró para separar los sólidos inorgánicos. El filtrado se arrastró en vacío hasta dar un líquido de color claro, constituido principalmente por cloruro de 3-(2-bencil)propionilo. Esta sustancia es inestable y, por tanto, se empleó rápidamente para la acilación deseada.

Ejemplo 3

Ácido 7-(2'-furylacético)cefalosporánico, sal potásico, 1.4 gr. a partir de 510 mg. de cloruro de 2-furylacético. La recristalización del producto bruto de una mezcla de alcoholes metílico e isopropílico dio 650 mg. de material purificado que tenía un máximo en su espectro de absorción ultravioleta a 259 m μ ($\epsilon=8240$).

El cloruro de 2-furylacético se obtuvo a partir de ácido 2-furanacético (Plucker y col., J. Am. Chem. Soc. 62 (1940), 1512) por reacción con cloruro de oxalilo de según se ha descrito en el ejemplo 2.

Ejemplo 4

Ácido 7-(2'-tienilacético)cefalosporánico, sal potásico, con un máximo en su espectro de absorción ultravioleta a 236 m μ ($\epsilon = 11.500$). Rendimiento, 1.04 gr. de producto, a partir de 560 mg. de cloruro de 2-tienilacético, obtenible por tratamiento de ácido 2-tienilacético (Ernst, Berichte, 19 (1886), 3281) con

27787



cloruro de tionilo de la manera corriente.

Ejemplo 5

5 Acido 7-(3'-tienilacetamido)cefalosporánico, sal
potásica, agujas brillantes por cristalización de agua,
con máximos en el espectro de absorción ultravioleta a
235 m μ (ϵ = 10.170) y 260 m μ (ϵ = 7.240). Preparado
a partir de 470 mg. de cloruro de 3-tienilacetilo, ob-
tenido a partir de ácido 3-tienilacético (Campaigne y
10 Le Suer, J. Am. Chem. Soc., 70 (1948), 1555) por tra-
tamiento con cloruro de tionilo por un procedimiento
corriente.

Ejemplo 6

15 Acido 7-(γ -2'-tienil-n-butiramido) cefalosporá-
nico, sal potásica, a partir de 695 mg. de cloruro de
 γ -2-tienil-n-butirilo. La recristalización del produc-
to bruto a partir de alcoholes metílico e isopropílico
20 dió 650 mg. de material purificado que tenia un máximo
en su espectro de absorción ultravioleta a 235 m μ (ϵ
= 11.750) y un saliente a 260 m μ (ϵ = 7.700). El clo-
ruro de acilo se preparó por tratamiento del correspon-
diente ácido (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wis-
consin) con cloruro de tionilo por un procedimiento co-
25 rriente.

Ejemplo 7

30 Acido 7-(3'-metil-2'-tienil)acetamidocefalosporá-
nico, sal potásica, 610 mg. a partir de 630 mg. de cloru-



277871

ro de 3-metil-2-tienilacetilo. El producto tenia un má-
ximo en su espectro de absorción ultravioleta a 243 m μ
(ϵ = 11,420). El cloruro de acilo se preparó por el mé-
todo de Hartough y col. J. Am. Chem. Soc., 69, (1947).

5 3092.

Ejemplo 8

Acido 7-(5'-t-butil-2'-tienil)acetamidocefalospo-
ránico, sal potásica, a partir de cloruro de 5-t-butil
10 -2-tienilacetilo. El producto, después de cristalización
de alcoholes metílico e isopropílico, pesaba 850 mg.
y tenia un máximo en su espectro de absorción ultravio-
leta a 243 m μ (ϵ = 13.700). El cloruro de acilo (800
mg) se obtuvo a partir de ácido 5-t-butil-2-tienilacéti-
15 co (Prescott y col., J. Am. Chem. Soc 72 (1950) 1210 a
2111) por tratamiento con cloruro de tionilo en las
condiciones corriente.

Ejemplo 9

20 El ácido 7-(2'-tienil)acetamidocefalosporánico se
preparó en forma de sal sódica haciendo reaccionar ácido
7-aminocefalosporánico (3,8 gr) con bicarbonato sódico
(2 gr.) y cloruro de 2-tienilacetilo (3,0 gr.) siguiendo
en general el procedimiento descrito arriba, empleando
25 hidróxido sódico acuoso para la extracción final. El pro-
ducto, cristalizado de alcoholes metílico e isopropili-
co pesaba 3,55 gr. y tenia un máximo en su espectro de
absorción ultravioleta a 236 m μ (ϵ = 12.950) y un salien-
te a 260 m μ (ϵ = 9.350).

30



Acido 7-(1'-Pirazolacetamido)cefalosporánico

5 Sobre una solución de ácido 1-pirazolacético (1,26 gr. preparado como se describe en J.Org. Chem. 19 (1954 1432) disuelto en 50 ml. de tetrahidrofurano, se añadió gota a gota una solución de 2,1 gr. de dicitclohexilcarbodi-imida en 50 ml. de tetrahidrofurano, seguido de una solución de 2,72 gr. de ácido 7-aminocefalosporánico en 10 ml. de agua, efectuandose la disolución de este último mediante adición de una cantidad minima de trietila-

10 mina. La mezcla resultante se agitó durante la noche, luego se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad en vacio.

15 Sobre el residuo se añadieron 100 ml. de agua y 100 ml. de acetato de etilo, y la mezcla se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 por ciento. Una pequeña cantidad de sólido se separó por filtración y se tiró. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se tiró. Se juntaron las capas etilicas y se ajustaron a pH 5,5 con hidróxido potásico acuoso 1 N. Se separaron las capas y la capa acuosa se evaporó a sequedad en vacio. Los sólidos obtenidos de este modo se disolvieron en metanol, se diluyó con alcohol isopropílico y se evaporó hasta algo menos de la mitad del

20 volumen primitivo de la solución metanólica. Los sólidos resultantes se separaron por filtración y se secaron. El rendimiento fue 1,03 gr. de ácido 7-(1'-pirazolacetamido)cefalosporánico en forma de sal potásica, que tenia

25 un máximo en su espectro de absorción ultravioleta a 260 m/ μ ($\epsilon = 7.700$).

30



Ejemplo 11

Se preparó el ácido 7-(1', 2', 4',-triazol-1'-acetamido) cefalosporánico, sal potásica, 650 mg., siguiendo el procedimiento del ejemplo 10 a partir de 1.63 gr. de ácido 1,2,4-triazol-1-acético (Ainsworth y col. J. Am. Chem. Soc. 77 (1955), 621 y 622). El producto tenía un máximo en su espectro de absorción ultravioleta a 257 m μ (ϵ = 5170).

Ejemplo 12

Se preparó ácido 7-(2',4'-dimetiltiazol-5'-acetamido)cefalosporánico, sal potásica, 310 mg. siguiendo el procedimiento del ejemplo 10 a partir de 1,71 gr. de ácido 2,4-dimetiltiazol-5-acético (Burger y col., J. Org. Chem 12 (1947), 342 a 350). El producto tenía un máximo en su espectro de absorción ultravioleta a 254 m μ (ϵ = 10.750).

Ejemplo 13

Acido 7-(N'-metil-2'-pirril) acetamidocefalosporánico

Una solución de 1,5 gr. de dicitolohexilcarbodi-imida en 25 ml. de tetrahydrofurano se añadió sobre 1,0 gr. de ácido 1-metil-2-pirrolacetico (Nenitzescu y col. Berichte, 64 (1931) 1927) en 25 ml. de tetrahydrofurano. Sobre la mezcla resultante se añadió una solución de ácido 7-aminocefalosporánico, preparada por mezclado de 2,0 gr. de ácido 7-aminocefalosporánico con 10 ml. de agua y añadiendo trietilamina a pH 7, y la mezcla total se agitó durante la noche.

La mezcla de producto de reacción se filtró y el



277971 - 13

7
5 tetrahidrofurano se arrastró en vacío. La solución acuosa residual se agitó con 100 ml. de agua y 100 ml. de acetato de etilo y se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1 N. La fase acetato de etilo se separó y se ajustó a pH 6,5 con 50 ml. de agua y una cantidad suficiente de solución acuosa de hidróxido potásico 1 N. La fase acuosa se separó y se evaporó a sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con una mezcla de alcoholes metílico e isopropílico. El sólido resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento, 650 mg. de ácido 7-(N'-metil-2'-pirril)acetamidocefalosporánico en forma de sal potásica, que tenía un máximo en su espectro de absorción ultravioleta a 257 m μ (ϵ = 7850).

15 Ejemplo 14

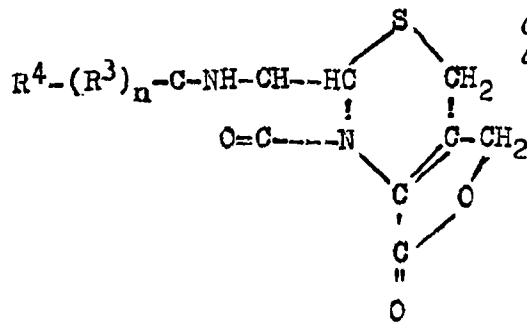
Acido 7-(N'-pirrilacetamido)cefalosporánico

Se hicieron reaccionar ácido 7-aminocefalosporánico (2,2 gr.) ácido N-pirrolacético (1,0 gr. preparado por el método de Clemo y col. J.Chem. Soc. 1931, 49) y dicitclohexilcarbodi-imida (1,7 gr.) en tetrahidrofurano siguiendo en general el procedimiento del ejemplo 13. El residuo obtenido por evaporación del extracto en acetato de etilo se disolvió en 20 ml. de etanol y se añadió sobre la solución 0,5 gr. de acetato potásico en 10 ml. de etanol. El precipitado resultante se recogió y se secó. El rendimiento fue de 300 mg. de ácido 7-(N'-pirrilacetamido)cefalosporánico en forma de sal potásica, que tenía un máximo en su espectro de absorción ultravioleta a 258 m μ (ϵ = 7670).

30



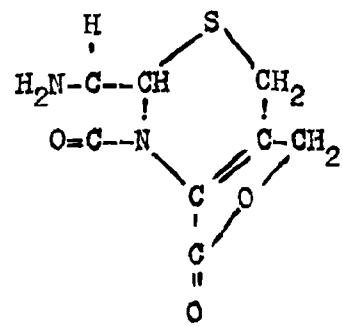
277871



5

en la cual R^3 , R^4 y n son como se han definido en el punto 1; porque se acila

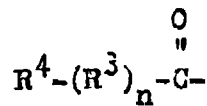
10



15

con un agente de acilación que tiene por lo menos un radical constituyente de la fórmula general

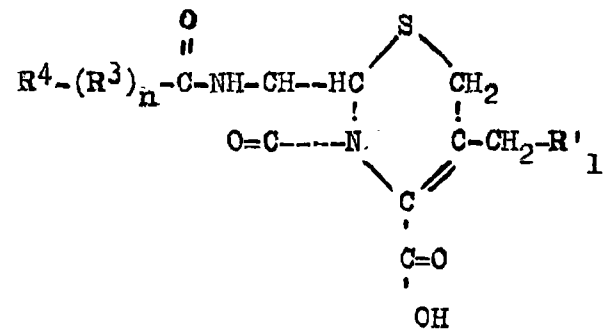
20



en la cual R^3 , R^4 y n son como se han definido arriba.

3ª. - El método del punto 1, caracterizado porque se prepara un compuesto antibiotico de cefalosporina que tiene la fórmula general

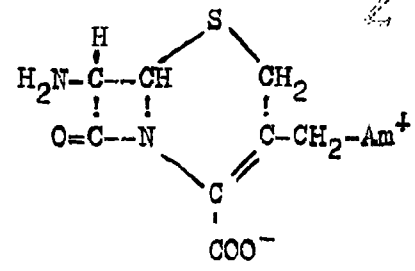
25



30

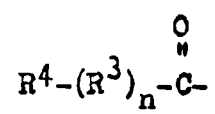


277971



5

con un agente de acilación que tiene por lo menos un radical constituyente de la fórmula general

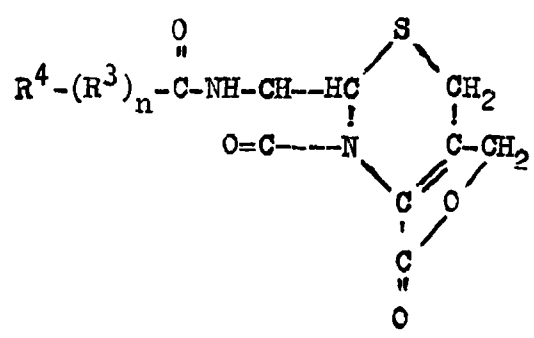


10

en la cual R³, R⁴ y n son como se han definido arriba.

5^a. - El método del punto 1, caracterizado porque se prepara un compuesto antibiotico de cefalosporina que tiene la fórmula general

15



20

en la cual R³, R⁴ y n son como se han definido en el punto 1; se acila ácido 7-aminocefalosporánico con un agente de acilación como se ha definido en el punto 1, y se calienta el producto con agua acidulada para formar el correspondiente derivado acilo heteromonocíclico de los núcleos de los compuestos de cefalosporina C₆.

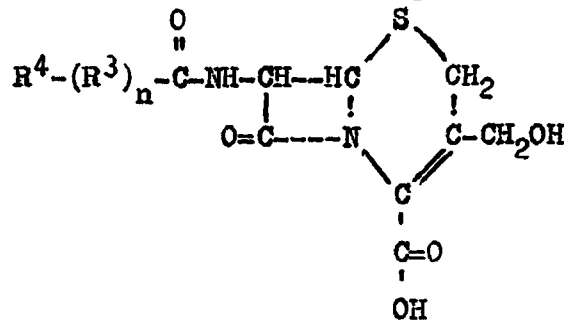
25

6^a. - El método del punto 1, caracterizado porque se prepara un compuesto antibiotico de cefalosporina que tiene la fórmula general

30



277871

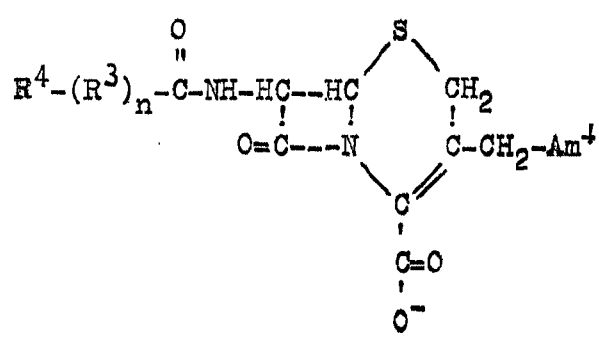


5

en la cual R^3 , R^4 y n son como se han definido en el punto 1; se acila ácido 7-aminocefalosporánico con un agente de acilación como se define en el punto 1, y se trata el producto con acetilesterasa citrica en un medio acuoso tamponado para formar el correspondiente derivado acilo heteromonocíclico de los núcleos de los compuestos de desacetilcefalosporina C.

15

7^a. - El método del punto 1, caracterizado porque se prepara un compuesto antibiotico de cefalosporina que tiene la fórmula general



20

en la cual R^3 , R^4 , n y Am^+ son como se han definido en el punto 1; se acila ácido 7-aminocefalosporánico con un agente de acilación como se define en el punto 1, y se pone el producto a reflujo en solución con un exceso de una amina terciaria correspondiente a Am^+ para formar el correspondiente derivado acilo heteromonocíclico de

30

277871



los núcleos de los compuestos de cefalosporina C_A.

8º. - El procedimiento del punto 1, caracteriza-
do porque se preparan derivados no tóxicos de los com-
puestos producidos por el método de los puntos 1 a 7,
5 combinando dichos productos con cationes, aniones, al-
coholes, amoniaco, aminas y semejantes, farmacéuticamen-
te aceptables.

9º. - Un método de preparación de un compuesto
antibiótico de cefalosporina.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, - 9 AGO 1962

P.A.

Alberto de Tapia
C. de E. de

MIG/