

27 JUN 1967

MP/.

3 423 79

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO una Patente de Invención, por veinte años en España,

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
(sociedad japonesa)

RESIDENCIA Y DOMICILIO Higashi-ku, Osaka (Japón)
No. 3, Doshomachi 4-chome

OBJETO "Procedimiento para preparar nuevos derivados de sidnona y sidnonalmina de ácido 7-aminocefalosporánico".

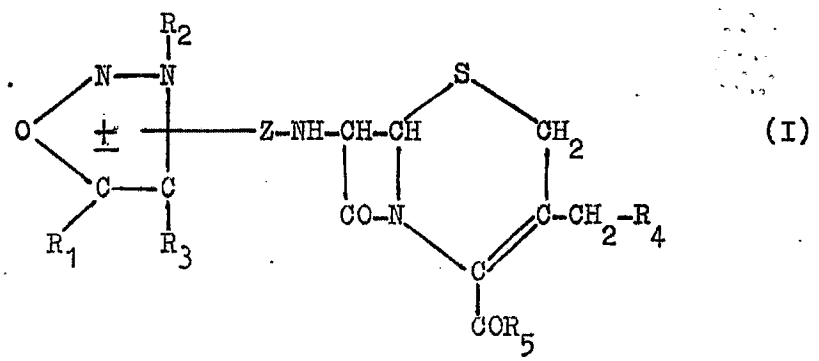
INVENTORES: Tadayoshi Takano; Hirokichi Harada; Sueo Atarashi; Masaru Kurita; Yoshihisa Saito; Tsutomu Teraji; Susumu Horibe; Masashi Hashimoto; Hiroo Nikaido; Masashi Mera; Nobukiyo Konishi; Ritsujo Nakagawa, todos de nacionalidad japonesa.

PRIORIDAD: Sol. Pte. japonesa No. 42615/66 del 29 Junio 1966
" Sol. Pte. japonesa No. 72514/66 del 2 Noviembre 1966
" Sol. Pte. japonesa No. 72516/66 del 2 Noviembre 1966
" Sol. Pte. japonesa No. 72517/66 del 2 Noviembre 1966
" Sol. Pte. japonesa No. 73149/66 del 7 Noviembre 1966
" Sol. Pte. japonesa No. 74304/66 del 12 Noviembre 1966
" Sol. Pte. japonesa No. 10526/67 del 18 Febrero 1967.

342379

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de sidnona y sidnonaimina de ácido 7-aminocefaloporánico que poseen actividad altamente antibiótica tanto contra los organismos gram-positivos como gram-negativos.

Los compuestos de objeto de esta invención son los que siguen:



en donde R₁ es oxígeno, imino, acilamino, alquilcarbamoilimino inferior, arilcarbamoilimino, alquilcarbamoilimino inferior o ariltiocarbamoilimino;

R₂ es alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior; R₃ es hidrógeno, alógeno, alquilo inferior, arilo o arilalquilo inferior; Z es carbonilo, alquilenos carbonilo inferior, aril alquilenos carbonilo inferior, o arileno-alquilenos, carbonilo inferior, cuando R₃ se reemplaza por Z, o Z es alquilenos carbonilo inferior, arilalquilenos carbonilo inferior o arileno alquilenos, carbonilo inferior cuando R₂ se reemplaza por Z; R₄ es acetoxi azido, piridinio, arilamino, N-alquilarilemino inferior, alquiltio inferior, ariltio,



342379

1

aciltio, heterocíclico carboniltio, hetericiclictio, alquil-
imidoiltio inferior, arilimidoiltio, amidinotio, alquilami-
dinotio di-inferior, diarilamidinotio, alcoxi inferior, al-
5 ooxitiocarboniltio inferior, ariloxi inferior alcoxi tiocar-
boniltio, alquilaminotiocarboniltio N-inferior, N-arilamino
tiocarboniltio, arilaminotiocarboniltio N-inferior alquila-
minotio carboniltio N,N-inferior donde los grupos di-alquil-
lamino inferior juntos pueden formar un radical monocíclico
10 o heterocíclico con o sin oxígeno y hidrógeno.

R_5 es OH, O⁻, alcoxi, ariloxi, alcoxi heterocícli-
co-inferior, hidroxilamino, alquilamino, alquiltio inferior
heterocíclicotio, y las sales no tóxicas farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

15

El átomo de halógeno al que se hace referencia en
la presente incluyó cloro, bromo y similares.

El grupo alquilo inferior al que se hace referen-
cia en la presente incluye radicales alifáticos inferiores
que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y radicales tanto
20 de cadena recta como de cadena ramificada y que pueden subs-
tituirse por halógeno, hidroxil, amino o carboxilo tal como
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, clo-
rometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carboxietilo o amino-
etilo.

25

El grupo alquilo de alcoxi y alquilamino al que
se hace referencia como R_5 incluye un radical alifático su-
perior y un radical alifático inferior que puede estar subs-
tituido por uno o más grupos tales como halógeno, hidroxil,

30



342379

1

alcoxi inferior, ariloxi, amino, alquil amino di-inferior, acilamino, acilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, arilo, furilo ó tienilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopro

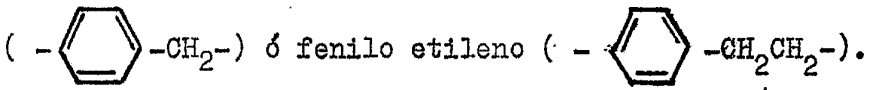
5 pilo, butilo, isobutilo, octilo, decilò, laurilo, estearilo, clorometilo diclorometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxietilo, fenoxietilo, aminoetilo, dietilaminoetilo, 2-oxopropilo, 2-oxobutilo, 1-hidroximetilo, 2-hidroxi-2-(p-nitrofenil)-etilo, carboximetilo, carboxipropilo, etoxicarbonil-

10 metilo, metoxicarboniletilo, 2-dicloroacetilamino-3-hidroxi-3-(p-nitrofenil)-propilo, furfurilo, tienilmetilo y similares.

El grupo alquileno inferior al que se hace referencia en la presente incluye un radical alifático divalente tanto de cadena recta como de cadena ramificada, tal como me

15 tileno, etileno, propileno, butileno o metilmetileno.

El grupo arileno-alquileno inferior se refiere a radicales divalentes tales como fenilenometileno - - -



20 El grupo arilo se refiere a un radical hidrocarburo aromático y puede estar substituído con halógeno, nitro, amino, sulfo, alquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxilo o carbamoilo, tal como fenilo, naftilo, o-clorofenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,4,5

25 -triclorofenilo, p-nitrofenilo, o-aminofenilo, p-sulfofenilo, p-metoxifenilo, p-carboxifenilo, o-carbamoilfenilo, 4-amin-naftilo ó 4-nitro-1-naftilo.

El grupo acilo se refiere a un residuo de un hidro

30

342379

1

carburo carboxílico y un ácido carboxílico aromático que puede estar substituído por halógeno o nitro tal como acetilo, propionilo, isopropionilo, butirilo, isobutirilo, benzoiilo, fenilacetil, p-cloro-acetil, dicloroacetil, p-clorobencil ó p-nitrobenzoiilo.

5

El grupo heterocíclico se refiere a radicales piridilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo ó triazolopiridilo que pueden estar substituídos por halógeno, nitro, alquilo inferior, arilo o arilalquilo inferior.

10

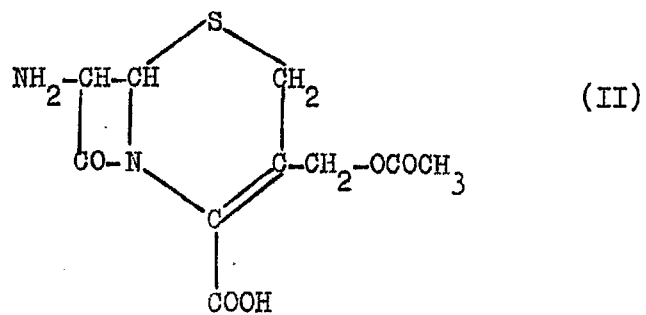
El grupo heterocíclico monocíclico a que se hace referencia antes incluye radicales que contienen N y que pueden estar substituídos por alquil inferior, arilo o arilalquilo inferior tales como pirrolidino, piperidino, 2-metilpiperidino, morfolino, piperazinilo, 1-metil-4-piperazinil, 1-etil-4-piperazinil, 1-(2-hidroxi)etil-4-piperazinil, 1-fenil-4-piperazinil, 1,1-dimetil-4-piperadinio, 1,1-dietil-4-piperazinio y similares.

15

20

El compuesto de la invención puede prepararse por la acilación del ácido 7-aminocefalosporánico de la fórmula:

25



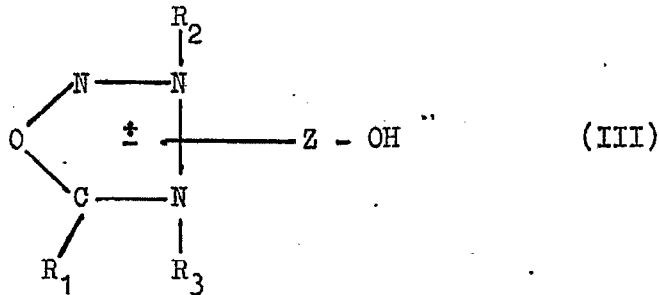
30

27 JUN 1967

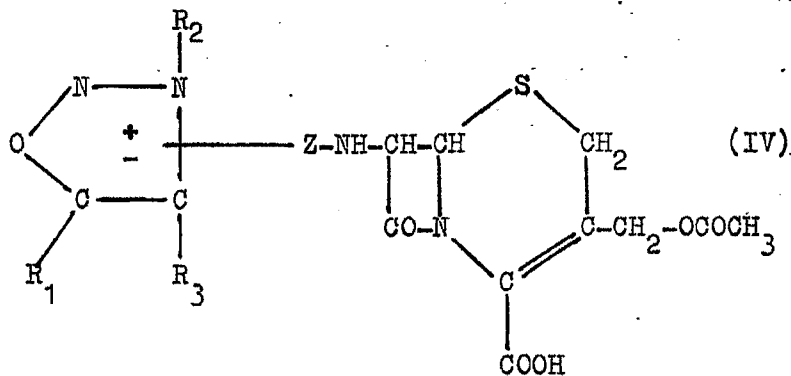
342379

- 5. -

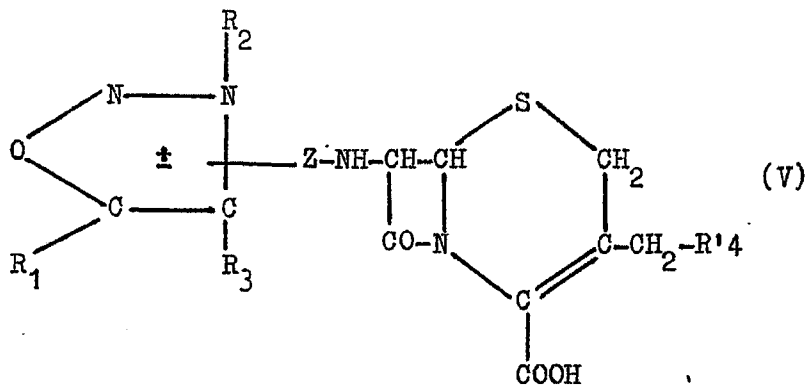
con un compuesto de sidnona de la fórmula:



10 y un derivado reactivo del mismo para obtener el derivado 7-substituído correspondiente a la fórmula:



20 y si es necesario, por el desplazamiento nucleofílico del derivado 7-substituído (IV) con un nucleofílico substituído para obtener el correspondiente derivado 3-substituído de la fórmula:



30

27 JUN.



- 6. -

342379

1

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y Z tienen el mismo significado que se les ha dado arriba y R_4 es igual que R_4 con la excepción de acetoxi, y además, si se necesita, por amidación o esterificación del derivado 7-substituído (IV) ó 3-substituído (V) por un alcohol adecuado, tiol, haluro de alquilo o amina.

5

El ácido 7-aminicefalosporánico (II) que se va a usar en esta invención puede obtenerse por eliminación del grupo D-delta aminoadipilo de la cefalosporina C con un ácido, bajo condiciones moderadas, un antibiótico que fué descubierto en 1953 entre los antibióticos producidos por un Cephalosporium sp. que fué aislado de fluidos de cultivo en 1954. (biochemica Journal, 79, 408-416 (1961), y también por hidrólisis de la cefalosporina C con anhídrido acético y cloruro de nitrosilo, en buen rendimiento (The Journal of the American Chemical Society, 84, 3400-3401 (1962). En caso de usar compuestos (II) como una sal en la reacción también pueden prepararse las sales correspondientes.

10

15

20

El ácido 7-aminocefalosporánico (II) es anfotérico y puede usarse en forma libre o como una sal de adición de un ácido tal como ácido fórmico, o sales básicas con el metal alcalino, amoniaco, trietilamina o dicitclohexilamina.

25

Los compuestos de sidnona (III) que se usan en esta invención pueden prepararse a partir de los derivados N-nitroso de alfa-aminoácidos N-substituídos o con alfaamino-nitrilos N-substituídos de acuerdo con el método que se describe en Chemical Review, 84, 129-147 (1964)

30

Los compuestos (III) incluyen ácidos sidnona car-

27 JUN. 1957

- 7. -

342379

1
boxílicos, sidnona alifáticos, sidnona aromáticos, sidnona imino carboxílicos, sidnona-imino-alifáticos y sidnona imino aromáticos. Los ácidos de sidnona y sidnona imina carboxílicos se refieren a ácidos sidnona-4-carboxílicos y sidnoni-
5 mina-4-carboxílicos. Los ácidos sidnona y sidnona imina alifáticos se refieren a ácidos 3 (ó 4) acéticos, 3 (ó 4) propionicos 3 (ó 4) butíricos, sidnona-3 (ó 4)-(2-metil)-acéticos, sidnona-3 (ó 4) (2-fenilo)acéticos, sidnonimina-
10 3 (ó 4) acéticos, sidnonimina-3 (ó 4) propiónicos, sidnonimina-3-(ó 4)-butíricos, sidnonimina-3 (ó 4)-(2-metil)acéticos y sidnonimina -3-(ó 4)-(2-fenil)acéticos.

Los ácidos de sidnona y sidnona imina aromáticos se refieren a ácidos sidnona-3- (ó 4)fenil acéticos, sidnona
15 3 (ó 4) fenil propiónicos, ácido sidnonimina-3 (ó 4)-fenil-acéticos, y sidnonimina-3 (ó 4) fenil propiónicos.

Ejemplos de los ácidos acéticos de sidnona son:
ácido sidnona-3-acético, ácido 3 (ó 4)-metil-sidnona-4-(ó 3) acético, ácido 3 (ó 4) etilsidnona-4- (ó 3) acético, 3 (ó 4) -propilsidnoa-4(ó 3)-acético, 3 (ó 4)-isopropilsidnona-4(ó 3) acético, 3(ó 4)-butilsidnona-4(ó 3)-acético, ácido 3(ó 4)-isobutilsidnona-4(ó 3)-acético, ácido 3(ó 4)-hidroximetilsid-
20 nona-4(ó 3)-acético, ácido 3(ó 4)metoxietilsidnona-4(ó 3)-acético, ácido 3(ó 4)-acetoxietilsidnona-4-(ó 3)-acético, ácido 3(ó 4)-fenilsidnona-4(ó 3)-acético, ácido 3 (ó 4)-(p-
25 hidroxifenil)-sidnona-4(ó 3) acético, ácido 3(ó 4)-(p-metoxi fenil)-sidnona-4(ó 3)-acético, ácido 3(ó 4)-bencilsidnona-4-(ó 3)-acético, ácido 3(ó 4)-(p-nitrobencil)sidnona-4(ó 3)



27

342379

1

acético, ácido 3 (ó 4)-(2-feniletil)sidnona-4 (ó 3) acético, y similares.

5

También son ejemplos de los ácidos acéticos de sidnona imina: ácido sidnonimina-3 (ó 4)-acético, ácido N-acetilsidnonimina-3 (ó 4)-acético, ácido N-propionilsidnonimina-3 (ó 4) acético, ácido N-benzoilsidnonimina-3 (ó 4) acético, ácido N-(m-clorobenzoil)aidnonimina-3 (ó 4) acético, ácido N-metilcarbamoilsidnonimina-3 (ó 4)acético, ácido N-etilcarbamoilsidnonimina-3 (ó 4)-acético, ácido N-fenilcarbamoilsidnonimina-3 (ó 4) acético, ácido N-(m-clorcfenil)carbamoilsidnonimina-3 (ó 4)-acético, ácido N-(p-nitrofenil)-carbamoilsidnonimina-3 (ó 4) acético, ácido N-metiltiocarbamoilsidnonimina-3(ó 4)-acético, ácido N-feniltiocarbamoil sidnonimina-3(ó 4) acético y similares, y los compuestos anteriores pueden llevar los mismos substituyentes que se definieron en los ácidos sidnona acéticos anteriores.

10

15

20

Otros compuestos de sidnona pueden tener los mismos substituyentes que se mencionan antes en la posición 3- ó 4- cuando no están unidos a Z.

25

Los compuestos (III) también pueden usarse como derivados reactivos de los mismos en la reacción y son ejemplos de los derivados reactivos los haluros de ácido, las amidas de ácido, tales como las amidas activas con imidazola, ésteres de ácido tales como los ésteres activos con p-nitrofenol, o-nitrofenol ó N-hidroxiftalimida, y anhídridos de ácido mezclados tales con los anhídridos con clorocarbonatos de etilo, clorocarbonato de isopropilo, ó clorocarbo-

30

27 JUN 1967

- 9.-

342379

1 nato de isobutilo o con cloruros de pivaloilo, vareloilo o isovaleroilo.

5 La acilación de los compuestos (II) con compuestos (III) ó derivados reactivos de los mismos puede llevarse al cabo en un solvente en ausencia o presencia de una base y de un agente de condensación.

10 Ejemplos de los solventes son acetona, dioxano, cloroformo, cloruro de etileno, tetrahidrofurano y cualquier otro solvente orgánico inerte para la reacción. Los hidrofílicos pueden usarse de preferencia con agua. Ejemplos de las bases son carbonatos de hidrógeno de metal alcalino (tal como carbonato de hidrógeno de sodio), trialquilamina (tal como trietilamina) y piridina. Ejemplos de los agentes de condensación son N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-di-n-propilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N, N'-di-n-butylcarbodiimida, N,N'-diisobutilcarbodiimida, N-propil-N'-alilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N-etil-N'-(4-etilmorfolino)carbodiimida, N,-ciclohexil-N'-morfolino
20 etilcarbodiimida, N,N'-carbonildi(2-metilindazola), pentametilenoacetona-N-ciclohexilimina, difenilcetona-N-ciclohexilimina, 1-etoxi-1-cloroetileno, fosfito de tetraetilo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, cloruro de oxidóforo, tricloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y sulfanato N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-. Los solventes preferidos son cloroformo y tetrahidrofurano, la base preferida es trietilamina y el agente de condensación preferida es N-N'-diciclohexilcarbodiimida.

25

30

342379

1

El desplazamiento nucleofílico de los compuestos (IV) puede llevarse al cabo en los nucleófilos apropiados en un solvente en ausencia o presencia de una base, de preferencia con un agente promotor tal como tiocianato de potasio o yoduro de potasio.

5

Ejemplos de los solventes son agua, acetona, metanol, etanol, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, formamida, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y cualquier otro solvente orgánico inerte y los hidrofílicos pueden usarse con agua. Ejemplos de bases son carbonatos de metal alcalino-hidrógeno tales como carbonato de sodio hidrógeno y trietilamina tal como trietilamina.

10

15

Ejemplos de nucleófilos adecuados son los siguientes:

(a) las azidas de metal alcalino tales como amidas de sodio o de potasio.

(b) piridinas tales como piridina, 2-aminopiridina ó 2-amino-6-metilpiridina.

20

(c) aminas aromáticas tales como anilina, m-nitroanilina, p-nitroanilina, ácido p-aminobenzóico, p-sulfoanilina, o-cloroanilina, 4-cloro-2-nitroanilina, 2,5-dicloroanilina, N-metilanilina, 2,6-dimetilanilina, 1-naftilamina ó 4-nitro-1-naftilamina.

25

(d) tioles alifáticos y aromáticos tales como metilmercaptano, etilmercaptano, ácido mercaptoacético, 2-etilmercaptano, ácido 2-mercapto-1-aminopropiónico, bencenotiol, o-aminobencenotiol, o-clorobencenotiol, p-clorobence-

30



- 11.-

342379

1
notiol, 2-amino-4-nitrobenzenotiol, p-metilbenzenotiol, p-
étilbenzenotiol, p-metoxibenzenotiol, p-nitrobenzenotiol,
ácido o-mercaptobenzóico, 2,4,5-triclorobenzenotiol, 1-
5 naftalenotiol, 4-amino-1-naftalenotiol, 2-naftalenotiol, ó
1-cloro-2-naftalenotiol.

(e) tioles heterocíclicos tales como (i) - piri-
dinotioles, por ejemplo, piridino-2-tiol, (ii) oxazolatio-
les, por ejemplo oxazola-2-tiol, 4-metiloxazola-2-tiol 5-
10 metiloxazola-2-tiol, ó 5-feniloxazola-2-tiol, (iii) imida-
zolatios por ejemplo imidazola-2-tiol, 1-metilimidazola-
2-tiol, 4,5-dimetilimidazola-2- tiol ó 5-fenilimidazola-2-
tiol, (iv) tiazolatios, por ejemplo, tiazola-2-tiol, 4-me-
tiltiazola-2-tiol, 4-etiltiazola-2-tiol, 4,5-dimetiltiazola-
15 -2-tiol, 4-feniltiazola-2-tiol o tiazola-2-tiol, (V) pirazo-
latios, por ejemplo, pirazola-4-tiol ó 3-metil-1,5-dife-
nilpirazola-4-tiol, (vi) triazolatioles, por ejemplo, s-tria-
zola-3-tiol, 3-amino-a-triazola-5-tiol, 4-metil-s-triazola-
3-tiol, 3-amino-a-triazola-5-tiol, 4-metil-s-triazola-3-
20 tiol, 1,3-dimetil-1H,1,2,4-triazola-5-tiol, 4,5-dimetil-
4H,1,2,5-triazola-3-tiol, 3-p-etoxifenil-s-triazola-5-tiol-
3-p-metoxifenil-s-triazola-5-tiol, 1-metil-3-fenil-1H,1,2,
4-triazola-5-tiol, 3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazola-5-tiol,
3-bencil-s-triazola-5-tiol, 1-bencil-3-metil-1H-1,2,4-tria-
25 zola-5-tiol, 4-amino-5-bencil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol, 5-
bencil-4-metil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol, 5-bencil-4-fenil-
4H-1,2,4-triazola o 5-(-cloro-4-nitrofenil)-4-fenil-4H-1,2,
4-triazola-3-tiol, (vii) tetrazolatios, por ejemplo, 1H-

30



27 1967

342379

1

tetrazola-5-tiol, 1-metil-1H-tetrazola-5-tiol, 1-fenil-1H-tetrazola-5-tiol, 1-p-clorofenil-1H-tetrazola-5-tiol, 1-o-metoxifenil-1H-tetrazola-5-tiol, 1-o-metilfenil-1H-tetrazola-

5

-5-tiol, 3,4-dimetoxifenil-1H-5-tetrazola-5-tiol, 1-p-dimetil-aminofenil-1H-tetrazola-5-tiol, ó 1-nencil-1H-tetrazola-5-tiol, (viii) oxidiazolatioles, como por ejemplo, 2-metil-

10

1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-fenil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 3-fenil-1,2,4-oxadiazola-5-tiol, 2-etil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-propil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-isopropil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-p-clorofenil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 3-o-metoxifenil-1,2,4-oxadiazola-5-tiol, 5-gamma-piridil-

15

1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-beta-piridil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol ó 2-alfa-piridil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-bencil-1,2,4-oxadiazola-5-tiol ó 2-amino-1,3,5-triazina. (ix) triadiazolatioles, por ejemplo, 1,3,4-tiadiazola-2-tiol, 2-metil-1,3,4-tiadiazola-5-

20

tiol, 2-etil-1,3,4-tiadiazola-5-tiol, 2-amino-1,3,4-tiadiazola-5-tiol, 2-metilamino-1,3,4-tiadiazola-5-tiol, 2-fenil-1,3,4-tiadiazola-5-tiol, 2-alfa-piridil-1,3,4-tiadiazola-5-tiol, 2-beta-piridil-1,3,4-tiadiazola-5-tiol, 2-gamma-piridil-

25

1,3,4-tiadiazola-5-tiol, 1,2,4-tiadiazola-5-tiol, 3-metil-1,2,4-tiadiazola-5-tiol, 3-metil-1,2,4-tiadiazola-5-tiol, 3-etil-1,2,4-tiadiazola-5-tiol ó 3-fenil-1,2,4-tiadiazola-5-tiol, (x) benzoxazolatioles, por ejemplo, 2-benzoxazola-

30

tiol, 5-clorobenzoxazolatiol, 5-amino-2-benzoxazolatiol, 5-ter-butil-7-cloro-2-benzoxazolatiol, 5,7-diclorobenzoxazolatiol, 5,7-dimetil-2-benzoxazolatiol, 5-metoxi-2-benzoxazo-



27 JUN 1967

- 13.-

342379

1

5

10

15

20

25

30

latiol, 5-nitro-2-benzoxazolatiol ó 4,5,7-tricloro-2-benzoxazolatiol, (xi) bencimidazolaticoles, por ejemplo, 2-bencimidazolatiol, 5--amino-2-bencimidazolatiol, 5-amino-2-bencimidazolatiol, 5-cloro-2-bencomidazolatiol, 6-cloro-2-bencimidazolatiol, 1-fenil-5-cloro-2-bencimidazolatiol, 6-fluoro-2-bencimidazolatiol, 5-fluoro-2-bencimidazolatiol, 5-nitro-2-bencimidazolatiol, 5-nitro-2-bencimidazolatiol, 6-nitro-2-bencimidazolatiol, 5-metil-6-nitro-2-bencimidazolatiol, 5-nitro-6-metil-2-bencimidazolatiol, 1-metil-2-bencimidazolatiol ó 1-p-clorobencil-2-bencimidazolatiol (xii) benzotiazolaticoles, por ejemplo 2-mercaptobenzotiazola, 2-mercapto-6-nitro-benzotiazola, 2-mercapto-4-metilbenzotiazola ó 2-mercapto-6-metilbenzotiazola, (xiii) triazolopiridinoticoles, por ejemplo, s-triazolo [4,3-a]piridina ó v-triazola [4,5-b] piridina-6-tiol,

(f) tioanilidas tales como tioacetanilida ó tio-benzanilida.

(g) tioureas tales como 2-tiourea, 1-metil-3-metil-2-tiourea, 1,3-dimetil-2-tiourea, 1-dietil-3-metil-2-tiourea, 1,3-diisopropil-2-tiourea, 1,3-dibutil-2-tiourea, 1,3-difenil-2-tiourea, 1,3-dibencil-2-tiourea ó 1,3-dinaftil-2-tiourea.

(h) xantatos tales como ácido fenoxietilxantico, ácido p-clorofenoxietilxantico ó ácido p-nitrofenoxietilxantico.

(i) ditiocarbamantos tales como ácido N,N-dimetil tiocarbámico, ácido N,N-dietilditiocarbámico, ácido N,N-dii

342379

1
sopropil-ditiocarbámico,, ácido N,N-propilditiocarbámico,
ácido N-metil-N-etilditiocarbámico, ácido N-metil-N-fenil-
ditiocarbámico, ácido N-etil-N-fenilditiocarbámico, ácido
5 N,N-dihidroxi-etilditiocarbámico, ácido N-metil-N-hidroxi-
tilditiocarbámico, ácido pirrolidinotiocarbámico, ácido
piperidinotiocarbámico, ácido 2-metilpiperidinotiocar-
boxílico, ácido 1-metil-4-piperazinilditiocarbámico, áci-
do 1-etil-4-piperazinil-ditiocarbámico, ácido 1-hidroxi-
10 etil-4-piperazinilditiocarbámico, ácido 1-bencil-4-pipe-
razinilditiocarbámico, ácido 1-fenil-4-piperazinilditio-
carbámico ó ácido morfolinotiocarbámico.

(j) tioácidos tales como los ácidos tioacético,
tiopropiónico, tioisopropiónico, tiobenzóico, p-cloro-tio-
15 benzóico, tiofeno-2-tiocarbámico, piridina-alfa-tiocarbo-
xílico ó piridina-gamma-tiocarbámico.

Los ditiocarbamatos a los cuales se hace referen-
cia para usarse incluyen sales de metal alcalino tales como
las sales de sodio o de potasio, las sales de metal alcali-
20 no térreos tales como las sales de cinc ó las sales de amo-
nio. Los xantatos pueden usarse de preferencia como las
sales de metal alcalino.

Los derivados de ditiocarbamilato de piperazina se pueden
convertir de preferencia en la forma convencional a las sa-
25 les de amonio cuaternario correspondientes.

Los compuestos (IV) y los compuestos (V) ó sus
sales pueden tratarse con alcoholes, tioles, aminas o halu-
ros de alquilo en un solvente en presencia de una base y un
30



27

- 15.-

342379

1 agente de condensación para obtener los derivados 4-substituidos correspondientes por ejemplo, a los ésteres, tioésteres ó amidas.

5 Ejemplos de solventes son agua, acetona, cloroformo, dimetil sulfóxido, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida y cualquier otro solvente orgánico inerte. Ejemplos de las bases y de los agentes de condensación son los mismos que los que se usan para los procedimientos de acilación.

10 Ejemplos de alcoholes para los procedimientos de esterificación de esta invención son los alcanoles, compuestos de hidroxí aromáticos ó alcanoles heterocíclicos tales como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol metoximetílico, fenol, o-clorofenol, o-carbamoilfenol, alcohol bencílico, alcohol fenoxietílico, alcohol p-clorobencílico, alcohol p-nitrobencílico, alcohol octílico, alcohol decílico, alcohol laurílico, alcohol estearílico, N,N-dietilaminoetanol, alcohol furfúrico, cloramfenicol y similares. Los alcoholes pueden usarse también en la forma de ésteres con ácido sulfúrico, acético, succínico o tartárico. Ejemplos de los tioles son alquilmercaptano inferior ó heterocíclictiol tales como: metilmercaptano, etilmercaptano, 2-fenil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-benzoxazolatiol, 2-p-clorofenil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 2-benzoxazolatiol, 2-p-clorofenil-1,3,4-oxadiazola-5-tiol, 5-cloro-2-benzoxazolatiol ó 5-amino-2-benzoxazolatiol.

30

27 JUN. 1967



- 16.-

342379

1 Ejemplos de los haluros de alquilo son yoduro de metilo y yoduro de metoximetilo.

5 Ejemplos de las aminas para el proceso de amidación son hidroxilamina y alquilamina tales como alanina, glicina, bencilamina, p-nitrobencilamina, o-clorobencilamina, feniletilamina, 3-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol, éster de metil alanina, y éster de etil glicina, ó ácido gamma-aminobutírico.

10 El compuesto objeto (I) puede prepararse tratando primero compuestos (II) con los nucleófilos apropiados o con los alcoholes, tioles, haluros de alquilo o aminas apropiados y luego tratando los derivados 3- ó 4-substituídos con compuestos (III).

15 Los compuestos obtenidos (I) en donde R_5 es hidroxilo pueden convertirse en la manera convencional por tratamiento con una base adecuada para dar la sal correspondiente. Las sales son las sales de metal alcalino tales como sales de sodio o de potasio, sales de amonio y las sales orgánicas
20 tales como las sales de difenilenodiamina, dicitclohexilamina, N-metil-N-n-butoxietyl bencilamina, N,N-di-n-butoxietyl bencilamina, tri-n-butoxietylamina, di-n-butoxietylamina, N-metil-N-n-butoxietylamina, N-metil-piperazina, N-metil-4-cloropiperidina, N-metil-morfolina, N,N'-dibenciletyl enodiamina,
25 N,N-dietyl-p-aminobenciloximetil amina, guanil urea, N,N-dibencil-beta-aminoetanol, tri-n-butylamina, dibencil amina, trietylamina y similares.

30 Todos los compuestos en esta invención son novedo-



2 30

342379

1
5
10
15
20
25
30

esos y útiles como agentes antibióticos potentes contra tanto los organismos gram-positivos como los gram-negativos.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero no para limitar la invención.

Ejemplo 1.-

Se añadió una solución de 4 ml. de tetrahidrofurano que contenía 650 mg. de dicitclohexilcarbodiimida a 10 ml. de una solución de tetrahidrofurano que contenía 570 mg. de ácido 3-isopropilsidnona-4-carboxílico. La solución resultante se agitó durante 20 minutos y luego se le añadió en frío una solución de 820 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico en 4 ml. de trietilamina y 25 ml. de cloroformo. La solución resultante se agitó durante una hora en frío y durante 4 horas a la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Luego se añadió 30 ml. de una solución acuosa que contenía 800 mg. de carbonato de sodio hidrógeno. La solución fué filtrada, concentrada bajo presión reducida y extractada con 35 ml. de una solución acuosa de acetona (6:1). El extracto se concentró bajo presión reducida y el concentrado se trató con 20 ml. de benceno y 20 ml. de éter para obtener un polvo (430 mg) de ácido 7-(3-isopropilsidnona-4-carbonamido) cefalosporánico que fundía a 215°C. (con descomposición).

UV (tetrahidrofurano)			
λ _{inf}	260 m μ	1 %	
		E	165
		1 cm	
λ _{inf}	305 m μ	1 %	
		E	151
		1 cm	



342379

Ejemplo 2

Se añadió una solución de tetrahidrofurano (6 ml.) que contenía 70 mg. de dicitclohexilcarbodiimida a una solución de 620 mg. de ácido 3-fenilsidnona-4-carboxílico en 10 ml. de tetrahidrofurano. La solución se agitó durante 40 minutos y luego se le añadió 50 ml. de solución de cloroformo que contenía 820 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico y 300 mg. de trietilamina. La solución resultante se agitó durante 2 horas a entre 5° y 10°C, durante 3 horas a la temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se diluyó con agua, se ajustó a un pH de 7.4 con carbonato de sodio hidrógeno, se filtró, se aciduló con ácido sulfúrico y se extractó cuatro veces con 40 ml. de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en 10 ml. de acetona y se trató con 60 ml. de éter para obtener 142 mg. de ácido 7-(3-fenilsidnona-4-carbonamido)cefalosporánico, que fundió a 230°C. (con descomposición)

UV (95% etanol)

λ_{inf}	234 m/ μ	E 1%	145
		1 cm	
λ_{max}	265 m/ μ	E 1%	110
		1 cm	
λ_{max}	314 m/ μ	E 1%	83
		1 cm	

Ejemplo III

Se añadió una solución de tetrahidrofurano (2 ml)

27



- 19.-

342379

1

que contenía 412 mg. de dicitclohexilcarbodiimida a 30 ml. de una solución de tetrahidrofurano que contenía 288 mg. de ácido sidnona-3-acético y luego se agitó durante 25 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió a la solución resultante 30 ml. de una solución de cloroformo que contenía 544 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico y 202 mg. de trietilamina, se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida.

5

10

El residuo se disolvió en una solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno al 10%. La solución resultante se filtró, se ajustó a un pH de 3.0 con ácido clorhídrico y se extractó con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató después con éter de petróleo para obtener un polvo (80 mg) de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y se fundió a entre 145^o - 148^oC. (con descomposición).

15

20

UV (95 % etanol)
 λ_{max} 277 m μ $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 242
 MIC (mcg/ml) E.coli 10, Staph. aureus 1

Ejemplo IV

25

Una solución de 1.36 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 1 ml. de trietilamina en 20 ml. de cloroformo se añadió a una solución de 1.44 g. de ácido sidnona-3-acético y 1.5 g. de dicitclohexilcarbodiimida en 20 ml. de acetona anhidra. La solución resultante se agitó durante 2.5 horas

30



1 **342379**

a la temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en una solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno y la solución se filtró y se aciduló con ácido clorhídrico y se extractó con acetato de etilo.

5 El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en acetona y se dejó reposar. El resultante sólido formado se trató con 95% de etanol para obtener 1.2 g. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

10 Ejemplo V

Se añadió a una solución que consistía de 2.8 g. de ácido sidnona-3-acético en 20 ml. de tetrahidrofurano, 20 ml. de tetrahidrofurano y 20 ml. de diclorometano, 3.0 g. de dicitclohexilcarbodiimida. La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se añadió en frío una solución consistente de 2.7 g. de ácido 7-aminocefalosporánico, 30 ml. de trietilamina y 30 ml. de cloroformo.

15 La solución resultante se agitó durante 6 horas y se dejó reposar toda la noche, se filtró y se extractó tres veces con agua y después con una solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno. El extracto se lavó con acetato de etilo, se aciduló con ácido clorhídrico y se extractó con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró para obtener un polvo (1.05 g.) de ácido 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporánico.

25 Ejemplo VI

30 Una solución de 1.4 g. de dicitclohexilcarbodiimida en 10 ml. de tetrahidrofurano se añadió a una solución enfriada de 1.4 g. de ácido sidnona-3-acético en 15 ml. de

27 JUN 1954



- 21.-

342379

1

tetrahidrofurano. Después la solución resultante se hizo reaccionar con 0,9 g. de sal de dicitclohexilamina, de ácido 7-aminocefalosporánico durante una hora a 0°C, y durante una hora a la temperatura ambiente. El precipitado se suspendió en agua y fué tratado con trietilamina.

La solución se filtró, se ajustó a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico y se extractó con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró para obtener 0.5 g. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

Ejemplo VII

Se añadió una solución enfriada de cloruro de sidnona-3-acetil en cloroformo a una solución de 1.1 g. de ácido 7-aminocefalosporánico y 0.56 ml. de trietilamina en 40 ml. de cloroformo y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se ajustó a un pH de 7.0 y se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente, se filtró y se ajustó a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico, se extractó con acetato de etilo y se concentró para obtener 60 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporánico.

Ejemplo VIII

A una solución de 1.2 g. de ácido sidnona-3-acético y 1.1 g. de trietilamina en 40 ml. de tetrahidrofurano, se añadió 1,3 g. de isobutil clorocarbonato a -25°C. Después se virtió a - 15°C. una solución de 2.7 g. de ácido 7-aminocefalosporánico y 1.1 g. de trietilamina en 40 ml. de cloroformo. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 25°C. durante una hora a 0°C y después durante 3 horas a la temperatura ambiente.

30

27 JUN.



342379

1

La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua.

5

La solución fué alcalinizada con carbonato de sodio hidrógeno al 10%, lavada con acetona de etilo, acidulada con ácido clorhídrico al 10% y extractada con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre el sulfato de sodio y se concentró para dejar un residuo que fué tratado con éter para obtener un polvo (0.97 g) de ácido 7-

10

Ejemplo IX

15

Se vertió en una solución de 1.44 g. de ácido de sidnóna-3-acético y y 1.01 g. de trietilamina en 50 ml. de tetrahidrofurano, a -10°C, una solución de 1.53 g. de oxixloruro de fósforo. La adición requirió 5 minutos. La solución se agitó durante 10 minutos a -10°C, y se enfrió a -20°C. Una solución anhidra de cloroformo de 2.72 g. de ácido 7-aminocefalosporánico y 2.02 g. de trietilamina, se añadieron a -20°C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a entre -10 y -20°C., y después durante 2 horas a la temperatura ambiente.

20

25

La mezcla de la reacción fué filtrada, concentrada y diluida con 100 ml. de una solución de carbonato de sodio hidrógeno al 10% y se trató con éter. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró para dejar un aceite que fué tratado con éter para obtener ácido 7-(sidnóna-3-acetamido)cefalosporánico.

30

El residuo que se obtuvo filtrando la mezcla de

27 JUN. 1987



- 23.-

342379

1 reacción se trató como se describe arriba, para obtener el compuesto buscado.

Ejemplo X.

5 Se añadió en frío una solución de 460 mg. de ácido 3-bencilsidnona-4-acético en 20 ml. de tetrahidrofurano, con 30 ml. de ciclohexilcarbodiimida y después con una solución de 270 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico y 300 mg. de trietilamina, en 10 ml. de cloroformo.

10 Después la solución resultante se agitó durante 7 horas y se dejó reposar en frío durante 35 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dejar un residuo que se disolvió en agua, se lavó con acetato de etilo, se aciduló con ácido clorhídrico y después se extractó con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución
15 acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 350 mg. de ácido 7-(3-bencilsidnona-4-acetamido)cefalosporánico que fundió a entre 105 y 112°C. (con descomposición).

20 UV (95% etanol)
 λ max 297 m $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 190

Ejemplo XI

25 En forma similar a la que se describe en el ejemplo X, los compuestos relacionados se pueden preparar comenzando por el ácido: 7-aminocefalosporánico y los ácidos sustituidos sidnona alifáticos.

a) ácido 7-(3m-clorobencilsidnona-4-acetamido)cefalosporánico.

30



342379

1

p. de f. 97 - 102°C (con descomposición)

UV (2 % dimetilformamida)

λ		1 %	
max 268 m	E	1 cm	154

5

MIC (mcg/ml), E. coli 40

Staph. aureus. 1

b) ácido 7-(4-fenilsidnona-3-acetamido)cefalosporánico

p. de f. 158-164°C. (con descomposición)

UV (95% etanol)

10

λ		1 %	
max 264 m/ μ	E	1 cm	238

λ		1 %	
max 256 m/ μ	E	1 cm	221

λ		1 %	
max 319 m/ μ	E	1 cm.	173

15

MIC (mcg/ml) E. coli 20,

Staph. aureus 0.25

c) ácido 7-(sidnona-3-propionamido)cefalosporánico.

p. de f. 145-149°C.

UV. (95 % etanol)

20

λ		1 %	
max 276 m/ μ	E	1 cm	140

MIC (mcg/ml) E. coli 40,

Staph. aureus 2.5

d) ácido 7-(3-isobutilsidnona-4-acetamido)cefalosporánico

p. de f. 112-115°C (con descomposición)

UV (95% etanol)

25

λ		1 %	
max 280 m/ μ	E	1 cm	208

MIC (mcg/ml) E. coli 40

Staph. aureus 1.

30



27 JUN 1967

342379

1
5
10
15
20
25
30

e) ácido 7-(4-metilsidnona-3-acetamido)cefalosporánico.
p. de f. 122-125°C. (con descomposición).

UV. (95% etanol)

λ
max 275 m/ μ E₁¹ % cm 177

MIC. (mcg/ml) E. coli 20

Staph. aureus 2

f) ácido 7-(3-feniletilsidnona-4-acetamido)cefalosporánico
p. de f. 144 - 148°C. (con descomposición)

UV (95 % de etanol)

λ
max 297 m/ μ E₁¹ % cm. 202

MIC (mcg/ml) E. coli 40

Staph aureus 1

g) ácido 7-(3-p-metoxibencilsidnona-4-acetamido)cefalosporánico.

p. de f. 114-118°C. (con descomposición).

UV (95 % etanol)

λ
max 226 m/ μ E₁¹ % cm 333.6

λ
max 275.5 m/ μ E₁¹ % cm 226.8

λ
max 281.5 m/ μ E₁¹ % cm 226.8

λ
inf 297-298 m/ μ E₁¹ % cm 200.9

MIC (mcg/ml) E coli 40.

Staph aureus 2

h) ácido 7-(3-metilsidnona-4-acetamido)cefalosporánico
p. de f. 124-129°C (con descomposición)

UV (95% etanol)

λ
max 275 m/ μ E₁¹ % cm 202.3

MIC (mcg/ml) E. coli 40, Staph. aureus 5



342379

1 i) ácido 7-(p-3-sidnona)fenilacetamido)cefalosporánico

p. de f. 194 - 198°C. (con descomposición)

UV (amortiguador de fosfato) (pH 6.4)

5 λ
max 262 m μ E_{1 cm}^{1 %} 340

λ
inf 30 m μ E_{1 cm}^{1 %} 123

MIC (mcg/ml) E coli 20, Staph aureus 0.2.

Ejemplo XII

10 Se hizo reaccionar una solución de 223 mg. de ácido 4-bromo-3-sidnonacético y 121 mg. de trietilamina, en 10 ml. de tetrahidrofurano con 120 mg. de cloruro de pivaloil durante 30 minutos a 25°C. Después se vertió una solución de 272 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico y 121 mg. de trietilamina en cloroformo, a la mezcla de reacción, a -10°C.

15 La solución resultante fué agitada durante 30 minutos a menos de -10°C. durante una hora a entre 0 y 5°C, y durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fué filtrada y concentrada al vacío. El aceite resultante fué tratado con carbonato de sodio hidrógeno al 10% y después
20 con éter; se ajustó el pH a entre 1.0 y 2.0 con ácido clorhídrico al 10%. La solución acuosa fué tratada con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de sodio y se concentró al vacío para dejar un aceite que fué
25 tratado con éter para obtener un polvo (6 mg) de ácido 7-4-bromo-3-sidnonacetamido)cefalosporánico que se fundió a 163 - 172°C (con descomposición).

UV (2% dimetilformamida)



342379

1

λ				
max	252 m/ μ	E	1 %	
			1 cm	184
λ				
max	306 m/ μ	E	1 %	
			1 cm	150
MIC (mcg/ml)		E coli 40, Staph aureus		10

5

Ejemplo XIII

En forma similar a la que se describió en el Ejemplo XII, se pueden preparar compuestos relacionados a partir del ácido 7-aminocefalosporánico y los compuestos substituidos de sidnona apropiados.

10

a) ácido 7-(α -metil-3-sidnonacetamido)cefalosporánico)

UV (2% dimetilformamida)

λ				
max	275 m/ μ	E	1 %	
			1 cm.	229

15

Mic. (mcg/ml) E. coli 40, Staph. aureus 2

b) ácido 7-(α -fenil-3-sidnonacetamido)cefalosporánico

p. de f. 102 - 107°C (con descomposición)

UV (tetrahidrofurano)

λ				
max	270 m/ μ	E	1 %	
			1 cm	159

20

λ				
max	306 m/ μ	E	1 %	
			1 cm	108

MIC (mcg/ml) E coli 20. Staph. aureus 2

Ejemplo XIV

25

Se añadió 2.5 g de trietilamina y 3.34 g de éster de polifosfato a una suspensión de 1.28 g. de ácido 7-(aminocefalosporánico y 1.2 g. de ácido 5-metilcarbamoilsidnonimina-3-acético en 60 ml. de cloroformo absoluto. La solución clara se sometió a reflujo durante 30 minutos con agitación y se concentró bajo presión reducida. Después se agregó al

30



342379

1

residuo agua, y hielo machacado. La solución resultante
 fué tratada con 500 mg. de carbonato de sodio hidrógeno, se
 agitó durante 3 horas, se aciduló con ácido clorhídrico y se
 5 extractó con éter para obtener 267 mg. de ácido 7-(5-metil-
 carbamoilsidnonimina-3-acetamido)cefalosporánico y que fun-
 dió a entre 186 y 190°C. (con descomposición).

UV (con solución acuosa de carbonato de sodio hi-
 drógeno al 0.2%).

10

λ		$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	
max	233 m/ μ		226.5

MIC (mcg/ml)	E. coli 40.	Staph aureus 20.
--------------	-------------	------------------

Ejemplo XV

15

Se preparó una solución disolviendo 400 mg. de
 clorhidrato de 5-benzoilsidnonimina-3-acético y 285 mg. de
 trietilamina en 10 ml. de tetrahydrofurano y se enfrió a
 entre -25 y -30°C. Después se vertió gota a gota una solu-
 ción de 170 mg. de clorhidrato de 2,2-dimetilpropionilo en
 5 ml, de tetrahydrofurano. La solución resultante se agitó
 durante 20 minutos, se enfrió a -20°C. y se reaccionó con

20

una solución de 385 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico y
 con 285 mg. de trietilamina en 10 ml. de cloroformo. La so-
 lución resultante se agitó durante 15 minutos a -20°C, se
 calentó lentamente a la temperatura ambiente y se agitó du-
 rante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó

25

con agua. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo, se
 ajustó a un pH de 4.2 con ácido clorhídrico diluido y se
 extractó con acetato de etilo. El extracto de acetato de
 etilo se lavó con agua y se secó para dejar un residuo que

30



342379

1

se trató con éter para obtener 107 mg. de ácido 7-(5-benzoil
sidnonimina-3-acetamido)cefalosporánico, y se fundió a entre
155 y 156°C. (con descomposición).

5

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4))

λ			
max	258 m μ	E ₁ 1 %	336
		1 cm.	
λ			
max	335 m μ	E ₁ 1 %	345
		1 cm	
MIC (mcg/ml)		E coli 10, Staph. aureus 0.5	

Ejemplo XVI

10

En forma similar a la que se describe en el ejem-
plo XV, los compuestos relacionados se pueden preparar, co-
menzando por el ácido 7-aminocefalosporánico y las sidnonas
iminas, apropiadas; ácido 7-(5-o-clorofenil-carbamoylsidno-
nimina-3-acetamido)cefalosporánico.

15

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4))

λ			
max	252 m μ	E ₁ 1 %	400
		1 cm	
λ			
max	334 m μ	E ₁ 1 %	262
		1 cm	
MIC (mcg/ml)		E coli 20, Staph aureus 0.25	

20

Ejemplo XVII

Se hizo reaccionar una solución en acetona de 4.0
g. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico con una
solución en acetona de alfa-etilhexanoato de sodio para ob-
tener de 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánato de sodio,
y se fundió a 183.5°C. (con descomposición).

25

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4))

λ			
max	271 m μ	E ₁ 1 %	245
		1 cm	
MIC (mcg/ml)		E coli 10, Staph. aureus 1.	

30



342379

1

Ejemplo XVIII

Una solución acuosa de 4.0 g. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y 1.0 g. de carbonato de potasio hidrógeno, se trató con 24 ml. de 95% de etanol para obtener 3,35 g. de 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporanato de potasio.

5

UV	(con agua)		
λ		1 %	
max	270 m μ	E	247
		1 cm.	

10

Ejemplo XIX

Una solución de ácido 7-(3-isopropilsidnona-4-acetamido)cefalosporánico en 5 ml. de acetona, se hizo reaccionar con 103 mg. de dicitclohexilamina para obtener 170 mg. de la sal de dicitclohexilamina del ácido 7-(3-isopropilsidnona-4-acetamida-cefalosporánico, y se fundió a entre 172 y 174°C. (con descomposición).

15

UV	(95% etanol)		
λ		1 %	
max	265 m μ	E	154
		1 cm	

20

λ		1 %	
max	298 m μ	E	111
		1 cm	

MIC	(mcg/ml)	E. coli 40, Staph. aureus 2.5
-----	----------	-------------------------------

Ejemplo XX

Una mezcla de 500 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y 380 mg. de bencilamina de N-metil-N-n-butoxietilo en 20 ml. de cloroformo, se agitó a la temperatura ambiente y se concentró al vacío para dejar un aceite que fué tratado con éter para obtener un polvo (673 mg.) de sal de bencilamina N-metil-N-n-butoxietilo de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

25

30



27 JUN 1959

342379

1

na-3-acetamido)cefalosporánico, que fundió a entre 105 y 110°C. (con descomposición).

5

	UV	(95% etanol)		
λ	max	270 m/ μ	E 1 %	186
			1 cm	
	MIC	(mcg/ml)	E coli 40, Staph, aureus 2	

Ejemplo XXI

10

En forma similar a la que se describe en el ejemplo XX, los compuestos relacionados fueron preparados a partir de los aminos apropiados y derivados de sidnona;

a) sal de bencilamina de N-N-di-n-butoxietilo y de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

15

p. de f. 180 - 113°C (con descomposición)

	UV	(95% etanol)		
λ	max	275 m/ μ	E 1 %	168
			1 cm	
	MIC	(mcg/ml)	E coli 5, Staph, aureus 1	

b) sal de tri-n-butoxietilamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

20

p. de f. 110 - 118°C. (con descomposición)

	UV	(95 % etanol)		
λ	max	274 m/ μ	E 1 %	147
			1 cm	
	MIC	(mcg/ml)	E. coli 40, Staph. aureus 2	

c) sal de di-n-butoxietilamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

25

p. de f. 122-125°C. (con descomposición)

	UV	(agua)		
λ	max	272 m/ μ	E 1 %	186
			1 cm.	
	MIC	(mcg/ml)	E. coli 10. Sraph. aureus 1	

30



342379

1

d) sal de N-metil-N-n-butoxiethylamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

p. de f. 112-118°C. (con descomposición).

5

UV (agua)

λ_{max} 272 m μ E_{1 cm}^{1 %} 222

MIC (mcg/ml) E. coli 20. Staph. aureus 1

e) sal de N,N'-dibenciletilendiamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

10

p. de f. 198°C. (con descomposición)

UV (agua)

λ_{max} 270 m μ E_{1 cm}^{1 %} 210

MIC (mcg/ml) E. coli 40. Staph aureus 1

f) sal de N-p-aminobenzoiloximetil-N,N-dietilamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

15

p. de f. 65-70°C. (con descomposición)

UV (agua)

λ_{max} 288 - 289 m μ E_{1 cm}^{1 %} 342

MIC (mcg/ml) E. coli 40 Staph aureus 2

g) sal de tri-n-butylamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

20

p. de f. 85 - 95°C. (con descomposición)

UV (agua)

λ_{max} 271 m μ E_{1 cm}^{1 %} 173

MIC (mcg/ml) E. coli 20, Staph aureus 1.

25

h) sal de N-hidroxi-etil-N-N-dibencilamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

p. de f. 60 - 65°C. (con descomposición)

30

27 JUN 1967



342379

- 33.-

1
5
10
15
20
25
30

UV (agua)
 λ
 max 269 m μ E 1 %
 1 cm 165
 MIC (mcg/ml) E coli 40, Staph aureus 1

i) sal de trietilamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporánico.

p. de f. 185°C (con descomposición)

UV (agua)
 λ
 max 270 m μ E 1 %
 1 cm 230
 MIC (mcg/ml) E coli 20, Staph aureus 1

j) sal de dibencilamina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporánico.

p. de f. 118-123°C (con descomposición)

UV (agua)
 λ
 max 269 - 270 m μ E 1 %
 1 cm 173
 MIC (mcg/ml) E coli 20, Staph aureus 1

k) sal de guanilurea de ácido 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporánico.

p. de f. 158 - 160°C. (con descomposición)

UV (agua)
 λ
 max 270 m μ E 1 %
 1 cm 193
 MIC (mcg/ml) E coli 40, Staph aureus 1.

Ejemplo XXII

Se preparó una solución disolviendo 400 ml. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico en 20 ml. de tetrahidrofurano, se agregó gota a gota 120 mg. de N-metil piperazina y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. El residuo que se formó se lavó con tetrahidrofu

27 JUN



342379

1

rano anhidro y se trató con 10 ml. de éter anhidro para obtener 400 mg. de sal de N-metilpiperazina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporénico que fundió a entre 139 y 143°C. (con descomposición).

5

UV (agua)

λ				
max	271 m μ	E 1 %		208
		1 cm		

MIC (mcg/ml) E coli 10, Staph aureus 1

Ejemplo XXIII

10

En forma similar a la que se describe en el Ejemplo XXII, los compuestos relacionados se prepararon comenzando por los derivados de sidnona y las aminas apropiadas:

a) sal de 1-metil-4-cloropiperidina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporénico.

15

p. de f. 163 - 164°C. (con descomposición)

UV (agua)

λ				
max	271 m μ	E 1 %		208
		1 cm		

MIC (mcg/ml) E coli 10, Staph aureus 1

b) sal de N-metil-morfolina de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporénico.

20

p. de f. 161 - 162°C. (con descomposición)

UV (agua)

λ				
max	270 m μ	E 1 %		217
		1 cm		

MIC (mcg/ml) E coli 20, Staph aureus 1

25

Ejemplo XXIV

Se agregó 130 mg. de azida de sodio a una solución de 400 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporénico y 86 mg. de carbonato de sodio hidrógeno en 5 ml. de agua.

30



342379

1

La solución resultante se hizo reaccionar durante 7 horas a 60°C, se ajustó a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en una solución acuosa de acetona y se concentró para obtener cristales (140 mg) de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-azido-metil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a entre 193 y 195°C. (con descomposición)

5

10

UV	(95% etanol)		
λ		E 1 %	256
max	280 m/ μ	1 cm	
MIC	(mcg/ml)	E coli 20, Staph aureus 1	

Ejemplo XXV

15

Una suspensión de 0.4 g de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y 0.15 ml de ácido mercapto-acético en 20 ml. de agua, se ajustaron a un pH de 7.0 con hidróxido de sodio diluido y se hicieron reaccionar durante 7 horas a 60°C.

20

La solución resultante se enfrió, se ajustó a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución de cloruro de sodio al 50%, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se trató con éter para obtener un polvo de 100 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-carboximetiltiometil-3-cefam-4-carboxílico; que fundió a 120°C. (con descomposición)

25

UV	(agua)		
λ		E 1 %	215
max	277 m/ μ	1 cm	

30



342379

1

MIC (mcg/ml) E coli 40, Staph aureus 10

Ejemplo XXVI

5

Una solución de 0.4 g de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y 0.2 g. de cistina en 10 ml. de agua se ajustó a un pH de 7.0 con hidróxido de sodio diluido y se hizo reaccionar durante 40 horas a 42°C. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna con Dowex 1 (x8) (forma de acetato.

10

El absorbente se lavó con agua y se eluyó con una solución amortiguadora de acetato de piridina, (pH 5.6) se evaporó para dejar un concentrado que se trató con acetona y se mantuvo en frío para obtener 100 mg. de ácido 7-(sidhona-3-acetamido)-3-(2-amino-2-carboxietiltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a 158°C. (con descomposición).

15

UV (95% etanol)
 λ
 max 270 m μ E 1%
 1 cm 113

Ejemplo XXVII

20

En forma similar a la descrita en el Ejemplo XXVI, los compuestos relacionados pueden ser preparados a partir de los derivados de sidnona y los tioles alifáticos sustituidos apropiados:

ácido 7-(sidnona-3-acetamido-3-(2-aminoetiltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

25

p. de f. 208°C. (con descomposición)

UV (95% etanol)
 λ
 max 277 m μ E 1%
 1 cm 125

MIC (mcg/ml) E coli 40 Staph aureus 5

30



342379

1

Ejemplo XXVIII

Se agregó una solución de 440 mg. de sodio-7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánato y 84 mg. de carbonato de sodio hidrógeno en 4 ml. de agua, a una solución de 140 mg. de bencenetiól en 4 ml de acetona. La solución resultante se agitó durante 4 horas a 65°C. se dejó reposar, se filtró, se ajustó a un pH de 4.5 con ácido sulfúrico diluído y se trató con éter. La capa de agua que se separó fué ajustada a un pH de 3.0 y se extractó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre el sulfato de sodio y se concentró, dejando una capa amarilla que se extractó con una solución de acetato de benceno-etilo (1:1). El extracto se concentró para dejar un polvo amarillo que se disolvió en acetato de etilo, se cromatografió sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo.

El eluado se evaporó y se trató con una solución de acetato de acetona-etilo, para obtener 10 mg. de ácido 7-sidnona-3-acetamido)-3-feniltiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a 175°C. (con descomposición)

	UV	(95% etanol)		
	λ		E	1 %
	max	283 m/ μ	E	1 cm 297
	λ		E	1 %
	max	255 m/ μ	E	1 cm 268
	MIC	(mcg/ml)	E coli 40. Staph. aureus 1.	

25 Ejemplo XXIX

Con un método similar al que se describió en el Ejemplo XXVIII, los compuestos relacionados se pueden preparar comenzando por los derivados de sidnona y por los tioles

30



27

342379

1

aromáticos apropiados.

5

a) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-p-metilfeniltiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 125°C. (con descomposición).

UV (95 % etanol)

λ				
max	253 m μ	E ₁	1 %	290
		1	cm	
λ				
inf	286 m μ	E ₁	1 %	130
		1	cm	
MIC	(mcg/ml)	E. coli	40,	> Staph. aureus 2

10

b) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)3-p-nitrofeniltiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 110°C (con descomposición).

UV (95 % etanol)

λ	
max	335 m μ

15

c) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-o-aminofeniltiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 153°C. (con descomposición).

UV (95 % etanol)

λ			
max	294 m μ	E ₁	1 %
		1	cm
243			
λ			
inf.	256 m μ	E ₁	1 %
		1	cm
225			
MIC	(mcg/ml)	E coli	40, Staph aureus 2

20

d) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-o-carboxifeniltiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión: 110 y 130°C. (con descomposición).

25

UV (95 % etanol)

λ			
max	262 m μ	E ₁	1 %
		1	cm
270			
λ			
max	250 m μ	E ₁	1 %
		1	cm
254			

30

27



342379

- 39.-

1

MIC (mcg/ml) E coli 40, Staph, aureus 5
 e) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-p-clorofeniltiometil-3-
 cefem-4-carboxílico. Punto de fusión: 161 y 163°C. (con
 descompesición).

5

UV (95 % etanol)
 λ_{max} 261 m/ μ E $\frac{1}{1}$ % 274
 1 cm

MIC (mcg/ml) E coli > 40, Staph aureus 1

Ejemplo XXX

10

Una solución de 5.48 g. de sodio 7-(sidnona-3-ace-
 tamido)-cefalosporanato, y 4.0 g. de tiobenzoato de potasio
 en 160 ml. de amortiguador de fosfato (pH 6.4), se hicieron
 reaccionar durante 7 horas a 65°C, con agitación, y después
 se enfriaron a 5°C.

15

La mezcla de reacción se ajustó a un pH de 2.0 con
 ácido clorhídrico al 10% y se extractó con un l. de acetato
 de etilo.

20

El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfa-
 to de sodio y se concentró bajo presión reducida. El resi-
 duo resultante se trató con éter para obtener un sólido ama-
 rillo naranja que se lavó entonces con acetona y se recrís-
 talizó de una solución acuosa de acetona para obtener un
 prisma blanco (902 mg) de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-
 benzoiltiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a entre
 201 y 202°C.

25

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)
 λ_{max} 277 m/ μ E $\frac{1}{1}$ % 526
 1 cm
 λ_{max} 245 m/ μ E $\frac{1}{1}$ % 247.5
 1 cm

30

342379

Ejemplo XXXI

Con un método similar al que se describió en el Ejemplo XXX, los compuestos relacionados se pueden preparar comenzando por los derivados de sidnona y los tioácidos apropiados;

a) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-acetildiometil-3-cefem-4-carboxílico.

p. de f. 193 - 196°C. (con descomposición)

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4)

λ _{max}	275 m/μ	E ^{1%} _{1 cm}	356
--------------------------	---------	---------------------------------	-----

b) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-tieniltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

p. de f. 213 - 214°C. (con descomposición)

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4)

λ _{max}	294 m/μ	E ^{1%} _{1 cm}	481
--------------------------	---------	---------------------------------	-----

λ _{max}	255 m/μ	E ^{1%} _{1 cm}	334
--------------------------	---------	---------------------------------	-----

Ejemplo XXXII

Se agregó a una suspensión de 0.8 g. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico en 5 ml. de agua, una solución de 5 ml. de piridina en 1 ml. de agua. La solución resultante se calentó por medio de gas de nitrógeno durante 5 horas, a 60°C., y después se concentraron bajo presión reducida.

El aceite que se formó fué tratado con éter, después con acetona, y se disolvió en agua. La solución se eluyó por medio de una columna de Dowex ^R-1)x8) forma de



342379

1

acetato) y el eluado se concentró. El residuo resultante se trató con acetona, se filtró y se cromatografió en forma similar a la anterior, para obtener 100 mg. de sal interior de hidróxido N-(4-carboxi-7-sidnona-3-acetamido)3-cefem-3-il)metilpiridina, que fundió a 95°C. (con descomposición).

5

	UV	(agua)		
	λ_{max}	259 m μ	E 1 % 1 cm	246
	λ_{max}	279 m μ	E 1 % 1 cm	204
	MIC	(mcg/ml)	E coli 40, Staph aureus 1.	

10

Ejemplo XXXIII

Una mezcla de 176 g. de ácido 7(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y 0.6 g. de anilina en 10 ml. de agua se agitó durante 4 horas a 60°C, y el aceite viscoso que se formó fué identificado por electroferesis en papel a 14 V/cm durante 2 horas en un amortiguador de acetato de piridina (pH 4.5) y también se detectó por medio de una bioautografía sobre un plato de agar inoculado con Bacillus megatherium, como el ácido 7-(sidnona-3-acetamido)3-anilinoetil-3-cefem-4-carboxílico.

15

20

Ejemplo XXXIV

Una mezcla de 1.9 g. de 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporinato de potasio y 650 mg. de N-metilanilina en 5 ml. de agua y 4 ml. de etanol se agitó durante 5 horas a 60°C. y la mezcla de reacción se identificó en forma similar a la descrita en el Ejemplo XXXIII como el ácido 7-(sidnona-3-acetamido-)3-N-metilanilinoetil-3-cefem-4-carboxílico.

25

30



342379

1

Ejemplo XXXV

5

Una mezcla de 1.9 g. de 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporánato de potasio y 1.5 g. de p-aminobenceno sulfonato de sodio en 10 ml. de agua se agitó durante 5 horas a 60°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se ajustó a un pH de 2 a 3, con ácido clorhídrico diluido y se extractó con acetato de etilo. La capa de agua se extractó con cloroformo y la capa resultante de agua se separó.

10

La capa se ajustó a un pH de 6.0, con una solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno, se concentró al vacío y se trató con acetona para obtener un polvo (1.45 gm). El polvo (1.0 g.), se disolvió en 15 ml. de agua y se eluyó a través de una columna con Dowex^R -1 (x8) (en forma acetato).

15

Los eluados se concentraron al vacío y se trataron con acetona, después con etanol al 95% para obtener un polvo (310 mg.). El polvo (aproximadamente 100 mg.), se sometió además a una precipitación fraccional para obtener cristales crudos (aproximadamente 20 mg.) de 7-(sidnona-3-acetamido)3-p-sulfoanilino-metil-3-cefem-4-carboxilato de di-sodio, que fundió a entre 265 y 270°C., (con descomposición).

20

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4)
λ max 269 m/μ E₁^{1%}_{1 cm} 330

25

MIC (mcg/ml) E coli > 40, Staph. aureus 10

Ejemplo XXXVI

Con un método similar al que se describe en el Ejemplo XXXV, los compuestos relacionados se pueden prepara-

30



342379

1

rar a partir de los derivados de sidnona y las aminas aromáticas:

5

a) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-carboxianilino-metil-3-cefem-4-carboxílico.

p. de f. 270°C. (con descomposición)

UV (amortiguador de fosfato (pH 8.0))

λ_{max} 256 m/ μ E_{1 cm.}^{1%} 375

λ_{max} 268 m/ μ E_{1 cm.}^{1%} 375

10

MIC (mcg/ml) E coli 40, Staph. aureus 10

b) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-p-nitroanilino-metil-3-cefem-4-carboxílico.

UV (2% dimetilformamida)

15

λ_{max} 322 - 324 m/ μ E_{1 cm.}^{1%} 415

MIC (mcg/ml) E coli 40, Staph aureus 10

c) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-naftilaminometil-3-cefem-4-carboxílico.

p. de f. 170 - 175°C. (con descomposición)

20

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4))

λ_{max} 287 m/ μ E_{1 cm.}^{1%} 270

MIC (mcg/ml) E coli 40, Staph aureus 2.

Ejemplo XXXVII

25

Se añadió una solución de 500 mg. de 1-p-clorofenil-1H-tetrazola-5-tiol y 20 mg. de carbonato de sodio hidrógeno, en 20 ml. de una solución acuosa de acetona al 75% a una solución de 800 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y 170 mg. de carbonato de sodio hidrógeno en

30



342379

1
5
10
15
20
25
30

8 ml. de agua. La solución resultante se sometió a reflujo durante 6 horas con agitación y la acetona se apartó. El líquido resultante se ajustó a un pH de 4.0 con ácido clorhídrico al 5% y se trató con éter. La capa acuosa se lavó con éter, se ajustó a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico y se extractó con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para obtener 105 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-yl)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a entre 123 y 128°C., (con descomposición).

UV (0.2% de solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno)

λ_{max} 273 m μ $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 262

MIC (mcg/ml) E coli 5, Staph. aureus 2,5

Ejemplo XXXVIII

En forma similar a la que se describió en el Ejemplo XXXVII, los compuestos relacionados se pueden preparar comenzando por los derivados de sidnona y los nucleofilos apropiados:

a) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(fenil-1H-tetrazol-5-yl)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

p. de f. 174°C., (con descomposición).

UV (20% tetrahidrofurano)

λ_{max} 272 m μ $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 323

MIC (mcg/ml) E coli 20, Staph. aureus 2.5

b) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(s-triazolo[4, 3-a]pirid-3-yl)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.



342379

1

p. de f. 92 - 95°C., (con descomposición)

UV (en solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno al 2%)

5

λ_{max} 237 m μ E_{1 cm.}^{1 %} 290

λ_{max} 287 m μ E_{1 cm.}^{1 %} 249

Ejemplo XXXIX

10

Se añadió una solución de 1.0 g. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y 220 mg. de carbonato de sodio hidrógeno en 10 ml. de agua, a una solución de 600 mg. de 2-metil-5-triazola-5-tiol y 440 mg. de carbonato de sodio hidrógeno en 10 ml. de agua. La solución resultante se agi-

15

tó durante 5 horas a 60°C., se ajustó a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico diluido y se extractó con éter. La capa acuosa se trató entonces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, fué concentrada al vacío y se trató con éter. El re-

20

siduo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de acetona y se trató con éter para obtener ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-metil-s-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a entre 100 y 110°C., (con descomposición).

25

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4)

λ_{max} 276 m μ E_{1 cm.}^{1 %} 250

MIC (mcg/ml) E coli 10, Staph. aureus 1

Ejemplo XL

Se trató una solución de 800 mg de 2-metil-1,3,4-

30



!-46.-

342379

1
5
-oxadiazola-5-tiol, 575 mg. de carbonato de sodio hidrógeno y 2.0 g. de 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporanato de sodio, en 10 ml. de agua durante 7 horas a 60°C. La mezcla de reacción se ajustó a un pH de 3.0 con ácido clorhídrico de al 5%, se extractó con acetato de etilo y se destiló al vacío.

10
15
El polvo resultante se trató con éter y se disolvió en acetona para obtener 8 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a 196°C., (con descomposición). Dicha substancia de acetona, también se concentró al vacío y se trató con 10 ml. de acetato de etilo para obtener el objeto del compuesto (40 mg.). La solución destilada mencionada, se trató con 10 ml. de éter para obtener el compuesto buscado (152 mg.).

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4))
 λ_{max} 277 m μ $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 330.

Ejemplo XLI

20
De manera similar a la que se describe en el Ejemplo XL, los compuestos relacionados se pueden preparar comenzando por los derivados de sidnona y los tioles heterocíclicos apropiados:

25
a) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

p. de f. 175 - 187°C. (con descomposición)

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4))
 λ_{max} 279 - 280 m μ $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 510

30



342379

b) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-p-clorofenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

p, de f. 191 - 194°C., (con descomposición)

UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4))

λ_{max} 283 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 546

c) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-bencil-1,3,4-oxadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

p. de f. 86 - 90°C. (con descomposición).

UV (95% etanol)

λ_{max} 267 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 323

Ejemplo XLIII

Se agitó durante 5.5 horas a 60°C., una solución de 1.194 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico, 980 mg. de 5-nitro-2-benzoxazola-tiol y 672 mg. de carbonato de sodio hidrógeno en 20 ml. de agua. La mezcla de reacción se trató con acetona, se filtró y se concentró.

El líquido resultante se lavó con éter, se ajustó a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico y se extractó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua,

tratada a la sequedad, y se concentró hasta dejar un residuo

que se lavó a su vez con éter, con acetona y éter para obtener

355 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(5-nitro-2-benzoxazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a

entre 175 y 176°C., (con descomposición).

UV (0.2% de solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno)

λ_{max} 274 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 561.



342379

1

Ejemplo XLIII

De manera similar a la descrita en el Ejemplo XLIII, los compuestos relacionados se pueden preparar a partir de los derivados de sidnona y los tioles heterocíclicos de benceno fusionadas:

5

a) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-bencimidazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión: 130 - 140°C (con descomposición).

10

UV (0.2% de solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno)

λ_{max} 285 m/ μ E_{1 cm.}^{1 %} 265

λ_{max} 292 m/ μ E_{1 cm.}^{1 %} 269

MIC (mcg/ml) E coli 20, Staph aureus 5

15

b) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 186°C., (con descomposición)

UV (95% etanol)

λ_{max} 245 m/ μ E_{1 cm.}^{1 %} 341

20

λ_{max} 290 m/ μ E_{1 cm.}^{1 %} 457

λ_{max} 296 - 297 m/ μ E_{1 cm.}^{1 %} 486

c) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-benzotiazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 168 - 173 °C., (con descomposición).

25

UV (95% etanol)

λ_{max} 224 m/ μ E_{1 cm.}^{1 %} 447

λ_{max} 284 m/ μ E_{1 cm.}^{1 %} 422

30

27



342379

- 49. -

1

λ_{max}	291 m/ μ	E _{1 cm.} 1 %	423
------------------------	--------------	------------------------	-----

λ_{max}	300 m/ μ	E _{1 cm.} 1 %	374
------------------------	--------------	------------------------	-----

5

d) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-benzoxazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 150 - 155 °C., (con descomposición)

UV (etanol al 95%)

λ_{max}	251 m/ μ	E _{1 cm.} 1 %	332
------------------------	--------------	------------------------	-----

10

λ_{max}	287 m/ μ	E _{1 cm.} 1 %	520
------------------------	--------------	------------------------	-----

Ejemplo XLIV

15

Se preparó una solución disolviendo 2.2 g. de 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporanato de sodio y 2.2 g. de tioacetanilida en 10 ml. de acetona y 20 ml. de agua, se ajustó a un pH de 8.0 con carbonato de sodio hidrógeno al 10%, se agitó durante 24 horas a 60°C., y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se ajustó a un pH de 8.0 con carbonato de sodio hidrógeno al 10% y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó entonces a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico al 10%. El precipitado resultante se trató con acetato de etilo y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 22 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-N-fenilacetamidoil-tiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a entre 158 y 164°C., (con descomposición).

25

UV (etanol al 95%)

λ_{max}	286.5 m/ μ	E _{1 cm.} 1 %	214
------------------------	----------------	------------------------	-----

MIC (mcg/ml)	E coli 40, Staph. aureus 5
--------------	----------------------------

30



342379

Ejemplo XLV

Con un método similar al que se describe en el Ejemplo XLIV, los compuestos relacionados se pueden preparar a partir de los derivados de sidnona y las tionilidas apropiadas:

ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-N-fenilbencimidotiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión: 180 - 188°C., (con descomposición).

UV (etanol al 95%)

λ_{max} 281 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 255

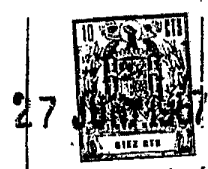
MIC (mcg/ml) E coli 10, Staph. aureus 1

Ejemplo XLVI

Se mezcló una solución de 1.9 g. de tiourea, 1.0 g. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico, y 0.21 g. de carbonato de sodio hidrógeno, en 50 ml. de agua durante 5 horas a 60°C. La mezcla de reacción se trató con 450 ml. de acetona para formar un amorfismo que se separó por centrifugación (10,000 r.p.m.), durante 15 minutos. El supernatante se evaporó a 40°C. El residuo fue disuelto en agua y se adsorbió con Dowex 1-(x8) (forma de acetato) y se eluyó con agua. El eluado se evaporó a 40°C, se disolvió en acetona y se trató con éter para obtener 328 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-amidinotiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a entre 196 y 200°C., (con descomposición)

UV (solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno al 0.2%)

λ_{max} 275.5 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 178.5



342379

- 51.4

1

λ inf 234 m/ μ E₁¹ % 139
1 cm.

MIC (mcg/ml) E. coli >40, Staph. aureus 0.5

Ejemplo XLVII.

5

Con un método similar al que se describe en el Ejemplo XLVI, los compuestos relacionados se pueden preparar a partir de los derivados de sidnona y las tioureas apropiadas: ácido 3-N,N-difenilamidinotiometil-7-(sidnona-3-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión:

10

130 - 134°C., (con descomposición).

UV (etanol al 95%)

λ max 281 m/ μ E₁¹ % 283
1 cm.

MIC (mcg/ml) E. coli 10, Staph. aureus 1

Ejemplo XLVIII

15

Se añadió una solución de 450 mg. de fenoxietilxantato de potasio, en 5 ml. de agua a una solución de 660 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de sodio en 7 ml. de agua. La solución resultante se agitó durante 2.5 horas a 60°C., se aciduló con ácido clorhídrico y se extractó con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre el sulfato de sodio y se concentró hasta dejar un residuo que se trató con éter para obtener un polvo (120 mg.) de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-fenoxietoxitiocarboniltiometil-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a entre 85 y 95°C.

20

25

UV (etanol al 95%)

λ max 278 m/ μ E₁¹ % 190
1 cm.

MIC (mcg/ml) E. coli 20, Staph. aureus 0.5

30



342379

1

Ejemplo XLIX

Se agitó durante 2.5 horas a 65°C., una mezcla de 796 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico, 409 mg. de pirrolidina-1-ditiocarboxilato de sodio y 168 mg. de carbonato de sodio hidrógeno, en 15 ml. de agua. La mezcla de reacción se ajustó a un pH de 5.0 con ácido clorhídrico diluído y se extractó con éter. La capa de agua se extractó entonces con acetato de etilo y el disolvente se separó hasta obtener un sólido (180 mg.). La solución de acetato de etilo se ajustó a un pH de 3.0 con ácido clorhídrico diluído. El precipitado resultante se recuperó por filtración, se lavó con éter y se extractó con agua y después con una solución de acetona-acetato de etilo (1 : 4).

La capa de acetona-acetato de etilo se concentró hasta obtener un sólido (148 mg.). Ambos sólidos (328 mg.) se trataron con una pequeña cantidad de metanol, hasta obtener 157 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-pirrolidinil-tiocarbonil-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que fundió a 204°C.; (con descomposición).

UV (en solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno al 2%)

λ			
max	272 m μ	E ₁ %	533
		1 cm.	
MIC	mcg/ml)	E coli 5, Staph. aureus	0.5

25 Ejemplo L

Con un método similar al que se describe en el Ejemplo XLIX, los compuestos relacionados se pueden preparar a partir de los derivados de sidnona y los ditiocarbamatos apropiados:

30

27 JUN 1967



342379

- 53.-

1
5
10
15
20
25
30

a) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperaciniiltiocarboniltiometil]-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión: 142 - 146°C., (con descomposición)

UV (en solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno al 2%)

λ
max 275.5 m/ μ E₁¹ % 319
1 cm.

MIC (mcg/ml) E. coli 10, Staph aureus 2

b) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(4-metil-1-piperazinil tiocarboniltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión: 176 - 181°C., (con descomposición)

UV (en solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno al 2%).

λ
max 275 m/ μ E₁¹ % 400 - 410
1 cm.

MIC (mcg/ml) E. coli 10, Staph. aureus 1

c) sal interna de hidróxido de 4-, 7-(sidnona-3-acetamido)-4-carboxi-3-cefem-4-il metiltiocarbonil.-1,1-dimetilpiperacina. Punto de fusión: 220 - 230°C., (con descomposición).

UV (amortiguador de fosfato (pH 7.1))

λ
max 277 m/ μ E₁¹ % 383
1 cm.

MIC (mcg/ml) E. coli 20, Staph. aureus 1

d) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(1-bencil-4-piperazinil tiocarboniltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión: 180 - 185°C.

UV (en solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno al 5%).

λ
max 276 m/ μ E₁¹ % 344
1 cm.

MIC (mcg/ml) E. coli 40, Staph. aureus 1



342379

1

e) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(morfolinotiocarbonil-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 280°C.

UV (en solución acuosa de carbonato de sodio hidrógeno al 2%)

5

λ
max > 280 m μ E₁^{1%}
1 cm. 210.2

MIC (mcg/ml) E. coli 20 Staph. aureus 5

f) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-N-fenilaminotiocarbonil-tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

10

g) ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-N-metilanilino-tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Ejemplo II

15

Una solución de 0.5 g. de 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporanato de sodio, en 6 ml. de dimetilformamida, se trató con 1 ml. de yoduro de metilo y la solución resultante se agitó durante una hora a la temperatura ambiente.

20

La mezcla de reacción se evaporó y el concentrado se vertió en 20 ml. de agua. La solución se trató con acetato de etilo y se neutralizó con carbonato de sodio hidrógeno. El acetato de etilo separado, se lavó a su vez con una solución acuosa de agua y carbonato de sodio hidrógeno, se secó y se concentró hasta dejar un residuo que se trató con éter.

25

Los cristales que se formaron se recrystalizaron de una solución de etanol-acetona al 95% hasta dejar agujas (100 mg.) de 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de éster de metil, que fundió a 189°C., (con descomposición)

UV (tetrahydrofurano al 70%)
 λ
max 280 m μ E₁^{1%}
1 cm 240

30



27

342379

1

Ejemplo LIII

Con un método similar al que se describe en el Ejemplo LI, los compuestos relacionados se pueden preparar a partir de los derivados de sidnona y los haluros de alqui-
lo apropiados: 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico éster de metoximetilo.

5

p. de f. 137°C, (con descomposición)

UV (tetrahidrofurano al 70%)

10

λ_{max} 283 m μ $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 214

MIC (mcg/ml) E. coli 10, Staph. aureus 1

Ejemplo LIIII

15

Se añadió a una mezcla de 600 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico y 170 mg. de bencilalcohol en 30 ml. de tetrahidrofurano absoluto, 210 mg. de diclohexilcarbodiimida. La solución resultante se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente, se filtró y se concentró hasta dejar un residuo que se suspendió en 10 ml. de agua, se ajustó a un pH de entre 7.5 y 8.0 con hidróxido de sodio diluido y se extractó con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se trató con éter, se recogió y se secó hasta obtener un polvo (44mg.) del éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de bencilo, que fundió a entre 78 y 84°C., (con descomposición).

20

25

UV (etanol al 95%)

λ_{max} 280 m μ $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 160

Ejemplo LIV

De manera similar a la que se describe en el Ejem-

30



342379

1

plo LIII, los compuestos relacionados se pueden obtener a partir de los derivados de sidnona y los alcoholes apropiados:

5 a) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de metoxietilo. Punto de fusión: 142 - 147°C., (con descomposición)

UV (etanol al 95%)

λ_{max} 282.5 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 153.1

MIC (mcg/ml) E. coli 4C, Staph aureus 5

10 b) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de fenoxietilo. Punto de fusión: 89 - 95°C., (con descomposición)

UV (etanol al 95%)

λ_{max} 250 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 130

λ_{max} 272 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 127.5

15

λ_{max} 278 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 137.5

λ_{max} 289 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 136

c) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de laurilo
p. de f. 132 - 135°C., (con descomposición)

20

UV (etanol al 95%)

λ_{max} 279 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 158.6

d) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de estearilo.
p. de f. 129 - 133°C. (con descomposición)

25

UV (etanol al 95%)

λ_{max} 279 m/ μ $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 131.7

30



27

342379

- 57.-

1

e) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de furfuril. Punto de fusión: 134 - 137°C., (con descomposición)

UV (etanol al 95%)

λ			
max	278 m μ	E ₁ ¹ %	163.5
		1 cm.	

5

f) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico 2'-diethyl amino de etilo. Punto de fusión: 149°C. (con descomposición).

UV (tetrahidrofurano al 70%)

λ			
max	278 m μ	E ₁ ¹ %	160
		1 cm.	

MIC (mcg/ml) E. coli > 40, Staph. aureus 5

10

g) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico D(-)-treo -2'-dicloroacetamido-1'-p-nitrofenilpropilo. Punto de fusión: > 140°C., (con descomposición)

UV (tetrahidrofurano al 90%)

λ			
max	278 m μ	E ₁ ¹ %	204
		1 cm.	

MIC (mcg/ml) E. coli 10, Staph. aureus 40

15

h) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico isopropilo. Punto de fusión: 150°C., (con descomposición)

UV (tetrahidrofurano al 70%)

λ			
max	279 m μ	E ₁ ¹ %	169
		1 cm	

MIC (mcg/ml) E. coli 40, Staph. aureus 2

20

i) éster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico o-carbamoyl fenilo 143°C., (con descomposición)

UV (tetrahidrofurano al 70%)

λ			
max	282 m μ	E ₁ ¹ %	174
		1 cm	

MIC (mcg/ml) E. coli 40, Staph. aureus 2

25

j) éster 7-(sidnona-acetamido)cefalosporánico de o-cloro

30



342379

fenilo. Punto de fusión: 141°C.

UV (tetrahidrofurano al 70%)
 λ max 281 m/ μ E₁^{1%}_{1 cm.} 177

MIC (mcg/ml) E. coli 40, Staph. aureus 2

Ejemplo LV

Se añadió a una solución de 400 mg. de ácido 7-(sidnona-3acetamido)cefalosporánico en 20 ml. de tetrahidrofurano anhidro, 100 mg. de metilcarptano y 300 mg. de dicitclohexil carbodiimida. La solución resultante se agitó durante una hora, se filtró y se evaporó. El residuo se extractó con 30 ml. de acetato de etilo. El extracto se filtró, se lavó con 0.5 N de hidróxido de sodio y después con agua. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó hasta dejar un residuo que se trató con éter para obtener un polvo de tioéster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de metilo que fundió a 162°C., (con descomposición).

UV (etanol al 95%)
 λ max 282 m/ μ E₁^{1%}_{1 cm.} 153

Ejemplo LVI

Con un metodo similar al que se describe en el Ejemplo IV, los compuestos relacionados se pueden preparar a partir de los derivados de sidnona y los tioles alifáticos apropiados:

a)) Tioéster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de (2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo). Punto de fusión: 132°C., (con descomposición)



342379

UV (etanol al 95%)
 λ_{max} 285 m μ E. 1%
1 cm. 215

b) Tioéster 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de (2-benzoxazolil). (Punto de fusión: 140°C. (con descomposición))

UV (etanol al 95%)
 λ_{max} 283 m μ E. 1%
1 cm. 169

Ejemplo LVII

Se añadió a una suspensión de 600 mg. de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico en 20 ml. de acetona anhidra, 240. mg. de diciteloexilcarbodiimida. La solución resultante se agitó durante 30 minutos, se hizo reaccionar con una solución acuosa (2 ml.) de 106 mg. de clorhidrato de hidroxilamina en 120 mg. de carbonato de sodio hidrógeno durante 2 horas, con agitación, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El concentrado resultante se filtró para apartar la urea. El filtrado se diluyó con 20 ml. de agua y se filtró hasta dejar un residuo para obtener 200 mg. de 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico de N-hidroxilamida, que fundió a 205°C., (con descomposición)

UV (tetrahidrofurano al 70%)
 λ_{max} 291 m μ E. 1%
1 cm. 156

LIC (mcg/ml) E. coli 40, Staph. aureus 5

Ejemplo LVIII

Con un método similar al descrito en el Ejemplo LVII, los compuestos relacionados se pueden preparar a partir de los derivados de sidnona y las aminas apropiadas:

a) N-carboximetilamida 7-(sidnoa-3-acetamido)cefalosporá-



342379

- 1 nico. Punto de fusión: 121°C., (con descomposición)
- UV (tetrahidrofurano al 70%)
- λ_{max} 285 m/ μ $E_{1 \text{ cm.}}^{1\%}$ 146
- MIC (mcg/ml) E. coli 40, Staph. aureus 5
- 5 b) N-(3-carboxipropil)amida 7-(sidnona-3-acetamida)cefalosporánico. Punto de fusión: 140°C., (con descomposición)
- UV (amortiguador de fosfato (pH 6.4))
- λ_{max} 272 m/ μ $E_{1 \text{ cm.}}^{1\%}$ 188
- 10 c) N-etoxicarbonilmetilamida 7-(sidnona-3-acetamida)cefalosporánica. Punto de fusión: 134°C., (con descomposición).
- UV (tetrahidrofurano al 70%)
- λ_{max} 278 m/ μ $E_{1 \text{ cm.}}^{1\%}$ 157
- MIC (mcg/ml) E. coli 40, Staph aureus 10
- 15 d) N- [1-hidroximetil-2-hidroxi-2-(p-nitrofenil)etil] amida 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánica. Punto de fusión 156°C., (con descomposición).
- UV (tetrahidrofurano al 70%)
- λ_{max} 227 m/ μ $E_{1 \text{ cm.}}^{1\%}$ 185.

20

EJEMPLO LIX

25

30

A una solución de 0,6 g de sodio 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporanato en 60 ml. del amortiguador de fosfato (pH5.19) comprendiendo M/15 fosfato de potasio y M/15 difosfato de potasio se añadieron 2,0 g. de 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol. La solución después se agitó a 60-62°C durante 4 horas. La resultante mezcla de reacción se ajustó con 10% de ácido clorhídrico a pH 2.0 y se extrajo con 650 ml. de etilacetato. La capa de etilacetato después se

27 JUN 1957



342379

- 61.-

1 lavó con dos porciones de 40 ml. de una solución saturada
de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concen
tró para obtener ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-metil-
5 1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, fun-
diéndose a 194 - 196°C., con descomposición.

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

λ
max 280 m μ , E 1% 331
1 cm

10 EJEMPLO IX

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo
LIX, los siguientes compuestos pueden ser preparados par-
tiendo de los compuestos de sidnona cefalosporina y los apro-
piados tioles heterocíclicos:

15 (a) Acido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-fenil-1,
3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, punto de
fusión 186°C. (descompuesto).

UV (95% de etanol)

20 λ
max 298 m μ , E 1% 441
1 cm.

MIC (mcg/ml) E. coli 2.5, Staph. aureus 0.25.

(b) Acido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(1,3,4-tiadia
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión 208 - 209°C (descompuesto),

25 (c) Acido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-amino-1,
3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

30 λ
max 286 m μ , E 1% 325
1 cm.

30



342379

1

H-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 155 - 160°C. (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4).

5

$$\lambda_{\text{max}} \quad 279 \text{ m}/\mu, \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} \quad 228$$

MIC (mcg/ml) E. coli 10, Staph. aureus 2.

(i) Acido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 172 - 180°C. (descompuesto).

10

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

$$\lambda_{\text{max}} \quad 279 \text{ m}/\mu, \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} \quad 237$$

MIC (mcg/ml) E. coli 5, Staph. aureus 2.5

15

(j) Acido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 187 - 189°C. (descompuesto).

UV (95% de etanol)

20

$$\lambda_{\text{max}} \quad 274 \text{ m}/\mu, \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} \quad 408.$$

MIC (mcg/ml) E. coli 10, Staph. aureus 1.

(k) Acido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(4-fenil-1,5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 199 - 204°C (descompuesto).

25

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

$$\lambda_{\text{max}} \quad 281 \text{ m}/\mu, \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} \quad 211$$

(l) Acido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(1-metil-1H-

30

27 JUN 1967



342379

- 64.-

1

1,2,4-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 103 - 107°C (descompuesto)

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

5

λ_{max} 278 m/ μ , E^{1%}_{1cm} 259

(m) Ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico.

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

10

λ_{max} 284 m/ μ , E^{1%}_{1cm} 208.

(n) Ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(4-metil-5-fenil-4-H-1,2,4-triazol-3-iltiometil)3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 161 - 164°C. (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

15

λ_{max} 274, 250 m/ μ , E^{1%}_{1cm} 271, 271.

20

(o) Acido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 199 - 200°C (descompuesto).

UV (95% de etanol)

λ_{inf} 283 m/ μ , E^{1%}_{1cm} 416

λ_{max} 253 m/ μ , E^{1%}_{1cm} 576

25

(p) Ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(9H-purin-8-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 172 - 180°C. (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

30

27 JUN 1967



342379

- 65.-

1

λ_{\max} 294 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 425

(q) Ácido 7-(4-metilsidnona-3-acetamido)-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

5

Punto de fusión 140 - 150°C. (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

λ_{\max} 261.5 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 274

10

(r) Ácido 7-(metilsidnona-3-acetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 140 - 145°C. (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

λ_{\max} 274.5 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 223.

15

(s) Ácido 7-(4-metilsidnona-3-acetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 133 - 140°C. (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

20

λ_{\max} 282 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 251

(t) Ácido 7-(4-metilsidnona-3-acetamido)-3-(1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 138 - 145°C. (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

25

λ_{\max} 279 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 245.

EJEMPLO LXI

A una suspensión de 2,0 g de sodio 7-(sidnona-3-

30



342379 - 66.-

1 acetamido) cefalosporanato y 790 mg. de 2-propil-1,3,4-oxadiazol-5-diol en 20 ml. de agua se agregaron 3 ml. de carbonato hidrogenado sódico acuoso al 10%. La solución se agitó a 60°C. durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se extrajo con etilacetato y ajustó, con ácido clorhídrico acuoso al 10%, a pH 1.0 - 2.0.

5 La capa orgánica así obtenida, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El gel resultante se purificó con éter para obtener 1,0 g. de polvos de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-propil-1,3,4-oxadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 153 - 157°C.

10 UV (95% de etanol)

15 λ
max 280 m μ , E_{1cm}^{1%} 265

MIC (mcg/ml) E. coli 5, Staph. aureus 0.5

De una manera similar a la arriba descrita, pueden prepararse los compuestos relacionados, partiendo de los oxadiazoltioles y compuestos de sidnona cefalosporina:

20 Ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-isopropil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 131 - 135°C. (descompuesto).

25 UV (95% de etanol)

λ
max 279 m μ , E_{1cm}^{1%} 250.

MIC (mcg/ml) E. coli 5, Staph. aureus 0.5

EJEMPLO LXII.

Una solución de 22.0 g. de sodio 7-(sidnona-3-ace

30

27



- 67.-

342379

1 tamido)cefalosporanato, 9.0 g. de 1-metiltetrazol-5-tiol y
6.4 g. de carbonato sódico hidrogenado en 150 ml. de amorti-
guador Britton-Robinson (pH 5.7) consistente en ácido acéti-
5 co, ácido bórico, ácido ortofosfórico e hidróxido sódico,
se agitó a 65°C durante 5.5 horas. La mezcla de reacción
se ajustó con ácido clorhídrico al 10% a pH 4.0 y se extra-
jo con éter. La capa acuosa resultante se acidificó ulte-
riormente con ácido clorhídrico a pH: 2.0 y se trató con
10 etilacetato. La capa orgánica (2.000 ml.) se lavó con 100
ml. de la solución saturada de cloruro sódico; después se
secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío has-
ta alrededor de 200 ml. El precipitado se obtuvo por fil-
tración y se recristalizó desde acetona para dar cristales
15 de ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(1-metil-tetrazol-5-il)
tiometil-3-cefem-4-carboxílico, fundiéndose a 186 - 187°C
con descomposición.

UV (95% de etanol)

λ
max 284 - 285 m/ μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 293.

20 MIC (mcg/ml) E. coli 10, Staph, aureus 1.

De una manera similar a la arriba descrita, los
compuestos relacionados pueden prepararse a partir de los
compuestos de sidnona-cefalosporina y de los apropiados
tioles heterocíclicos:

25 (a) Ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(1,3-tiazol-
2-iltio-2-metil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión
92 - 95°C (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4).

30



342379 - 68.-

1 λ
max 288 m/ μ , E $\frac{1\%}{1\text{cm}}$ 276.8

MIC (mcg/ml) E. coli 1L, Staph, aureus 1.

(b) Ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(4-metil-1,
5 3-tiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 192°C. (descompuesto).

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

λ
max 282.5 m/ μ , E $\frac{1\%}{1\text{cm}}$ 357.9

10 MIC (mcg/ml) E. coli 10, staph. aureus 0.5.

EJEMPLO LXIII

2,1 g. de sodio 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporanato se disolvieron en una solución de 0,6 g de 4-mercapto-
piridina en 20 ml. de agua. La solución resultante se ajustó a pH 7.0 con la solución deluída de hidróxido sódico y se trató a 60°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró para dejar un residuo aceitoso, que fué tratado con acetona. El residuo se obtuvo por filtración, se disolvió en agua y aciduló con ácido clorhídrico para formar un precipitado. El precipitado fué tratado con agua para obtener los productos amorfos, que se recrystalizaron desde 50% de tetrahidrofurano, ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(4-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO LXIV

Una solución de 2,0 g. de sodio 7-(sidnona-3-acetamido) cefalosporanato y 600 mg. de 2-mercaptopiridina en 30 ml. de agua se trató a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción resultante se ajustó a pH 4,0 y se extrajo con éter.



27

342379

- 69.-

1

La capa acuosa separada se extrajo con etilacetato y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo fué pulverizado con éter para obtener

5 ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico fundiéndose a 142 - 148°C con descomposición.

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

λ
max 254.5 m/ μ , E 1% 240
1cm

10

λ
max 286 m/ μ , E 1% 248
1cm

EJEMPLO LXV

15

A una solución de 4,0 g de sodio 7-(sidnona-3-acetamido)-cefalosporanato en 60 ml. de un amortiguador de fosfato a pH 6,4, se añadió 1,6 g de 1-isopropil-1H-tetrazol-5-tiol. La solución se agitó durante 30 minutos, se calentó a 60°C, se agitó durante 5,5 horas a la misma temperatura y se dejó reposar por la noche. La mezcla de reacción resultante se trató con 150 ml de éter y se ajustó al

20 pH 4,0 con ácido clorhídrico al 10%. La capa acuosa separada se ajustó con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con 300 ml. de etilacetato. La capa orgánica se separó, lavó con 20 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener

25 3,4 g del producto crudo, ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico. Después 480 mg. del producto crudo se disolvieron en 5 ml. de acetona. A la solución se agregaron 181 mg. de dicitclohexilamina para obtener las agujas de la sal de dicitclohexi

30



342379

1

lamina del mismo, fundiéndose a 163 - 166°C.

UV (95% de etanol)
 λ_{max} 281 m/ μ , E_{1%}^{1cm} 171

5

EJEMPLO IXVI

De una manera similar a la descrita en el ejemplo IXV se preparó el siguiente compuesto, partiendo de sodio 7-(sidnona-acetamido)cefalosporanato y 1-metil-imidazol-2-diol.

10

Acido 7-(sidnona--3-acetamido)-3-(1-metil-imidazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 155 - 160°C.

UV (amortiguador de fosfato, pH 6.4)

λ_{max} 280 m/ μ , E_{1%}^{1cm} 212

15

EJEMPLO IXVII

A una solución de 4.0 g de ácido 4-clorosidnona-3-acético en 200 ml. de tetrahidrofurano absoluto se añadieron 2,7 g. de trietilamina. A la solución, que se enfrió por debajo de -25°C, se agregaron 2,7 g. de cloruro de pivaloilo y la solución se agitó durante 30 minutos.

20

Una solución, que se preparó suspendiendo 6,1 g. de ácido 7-aminocefalosporánico en 200 ml de cloroformo absoluto y añadiendo 2,7 g de trietilamina, se agregó a la solución arriba indicada por debajo de -10°C durante el periodo de 20 minutos.

25

La solución fué agitada durante una hora por debajo de -15°C durante una hora a 0-5°C y durante una hora

30

27 JUN 1954



- 71.-

342379

1
5
10
15
20
25
30

a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dejando el residuo aceitoso; que fué tratado con bicarbonato sódico al 10%. La solución fué filtrada; el filtrado fué lavado con éter y ajustado a pH 1.0 - 2.0 con ácido clorhídrico al 10%. La fase acuosa separada, fué extraída con étilacetato para obtener la capa orgánica, que fué lavada con solución acuosa de cloruro sódico, secada sobre sulfato sódico y concentrada al vacío dejando la sustancia aceitosa. La sustancia aceitosa fué tratada con éter para obtener polvos.

Los polvos fueron disueltos en 20 ml de acetona y 365 mg. de *o*-etilhexanoato de sodio. La destilación de la acetona produjo la sustancia aceitosa, que fué pulverizada con éter para obtener 240 mg. de los polvos de sodio 7-(4-clorosidnona-3-acetamido)cefalosporanato.

UV (H₂O)

λ_{max} 263 m μ , E_{1cm}^{1%} 175,

λ_{max} 306 m μ , E_{1cm}^{1%} 109.

N O T A . -
=====

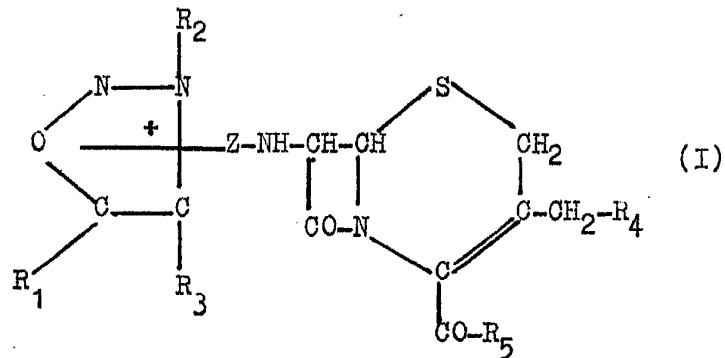
La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para preparar un compuesto de sidnona y derivados de imina de sidnona de ácidos 7-amino-



342379

1 cefalosporánicos de la fórmula:



10 en donde R_1 es oxígeno, imino, acilimino, alquilcarbamoilimino inferior o ariltiocarbamoilimino;

R_2 es alquilo inferior, arilo o arialquilo inferior;

15 R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, arilo o arialquilo inferior, Z es carbonilo, alquilenocarbonilo inferior, arialquilenocarbonilo inferior o arileno alquilenocarbonilo inferior cuando R_3 es reemplazado por Z, ó Z es alquileno inferior-carbonilo, aril-alquilenocarbonilo inferior o arileno alquileno carbonilo inferior cuando R_2 es reemplazado por Z;

20 R_4 es acetoxi, azido, piridinio, arilamino, alquilarilamino N-inferior, alquiltio inferior, ariltio, aciltio, heterociclicocarboniltio, heterociclictio, alquilimidoltio inferior, arilimidoltio, amidinotio, alquilamidinotio di-inferior, diarilamidinotio, alcoxi inferior-alcoxitiocarboniltio inferior, ariloxi-alcoxitiocarboniltio inferior, alquilaminotiocarboniltio N-inferior, N-arilaminotiocarboniltio, alquil-N-arilaminotiocarboniltio N-inferior, alquilaminotiocarboniltio N,N-di-inferior en donde los grupos alqui-

25

30

27



- 73.-

342379

1

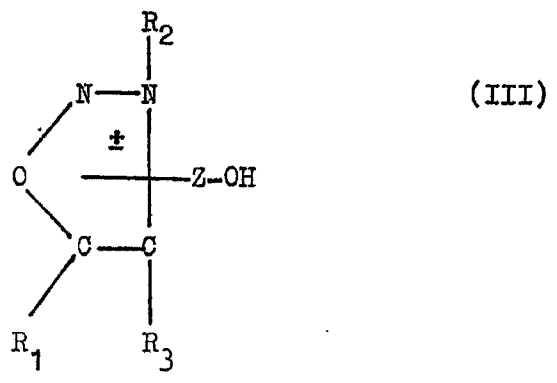
lamino di-inferior juntos pueden formar un radical heterocíclico monocíclico con o sin oxígeno o nitrógeno;

5

R₅ es OH, O⁻, alcoxi, ariloxi, heterocíclico-alcoxi inferior, hidroxilamino, alquilamino, alquiltio inferior o heterocíclico; ó

las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque comprende acilar un ácido 7-aminocefalosporánico (II) con un compuesto de sidnona de la fórmula:

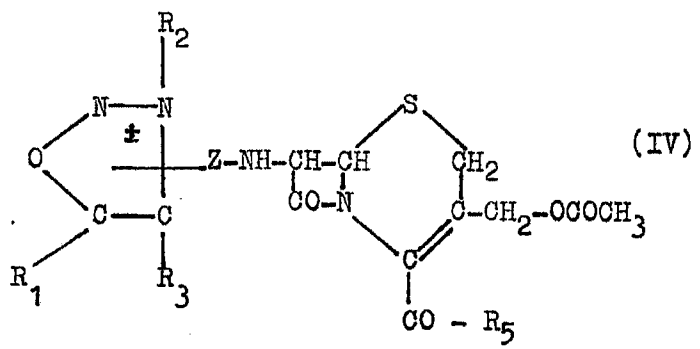
10



15

en donde R₁, R₂, R₃ y Z tienen los mismos significados que se les han dado antes, o un derivado reactivo de los mismos para obtener el compuesto 7-substituído correspondiente de la fórmula:

20



25

en donde R₁, R₂, R₃ y Z tienen el mismo significado que se se les ha dado arriba,

30

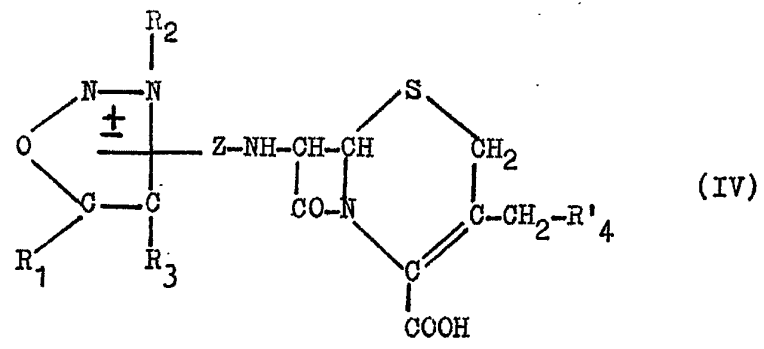
27 JUN 1967

342379

1

y, si se necesita, tratar el compuesto 7-substituido (IV) con un nucleófilo adecuado para obtener el compuesto 3-substituido correspondiente de la fórmula:

5



10

en donde R₁, R₂, R₃ y Z tienen el mismo significado que se les ha dado antes, R'₄ es igual a R₄ con la excepción de acetoxi y luego, si se necesita, tratar el compuesto 7-substituido (IV) o el compuesto 3-substituido (V) con un alcohol, tiol, haluro de alquilo, ó amina adecuado para obtener el compuesto 4-substituido correspondiente y además, si se necesita, convertir el compuesto obtenido de esta manera (I) a la sal correspondiente.

15

20

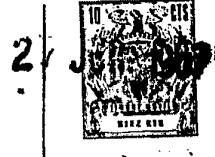
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se acila un ácido 7-aminocefalosporánico con un ácido sidnona-3-acético para obtener ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico.

25

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido 7-aminocefalosporánico se acila con ácido 5-benzoilsidnonimina-3-acético para obtener ácido 7-(5-benzoilsidnonimina-3-acetamido)cefalosporánico.

30

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalosporánico preparado a partir del ácido 7-aminocefalosporáni-



342379

1
5
10
15
20
25
30

co y el ácido sidnona-3-acético se trata con 2-benzoxazole-
tiol para obtener ácido 7-(sidnona-3-acetamido)-3-(2-benzo-
xazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el ácido 7-(sidnona-3-acetamido)cefalos-
poránico preparado a partir del ácido 7-aminocefalosporáni-
co y el ácido sidnona-3-acético se tratan con 2-metil-1,3,
4-oxadiazola-5-tiol para obtener ácido 7-(sidnona-3-aceta-
mido)3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo)tiometil-3-cefem-4-
carboxílico.

6.- Procedimiento para preparar nuevos derivados
de sidnona y sidnonaimina de ácido 7-aminocefalosporánico.

Según se describe y reivindica en la presente me-
moria descriptiva, la cual consta de setenta y cinco hojas
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 27 JUN. 1967.

CARLOS ROEB
P.P.
[Handwritten signature]