

34996

5



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY.

RESIDENCIA: Thompson Road, East Syracuse, New
York, EE. UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-
CION DE AGENTES ANTIBACTERIANOS".

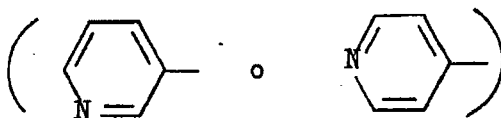
Prioridad: Patente estadounidense n.º 607.378 del 5-1-67.

IG.

-1-



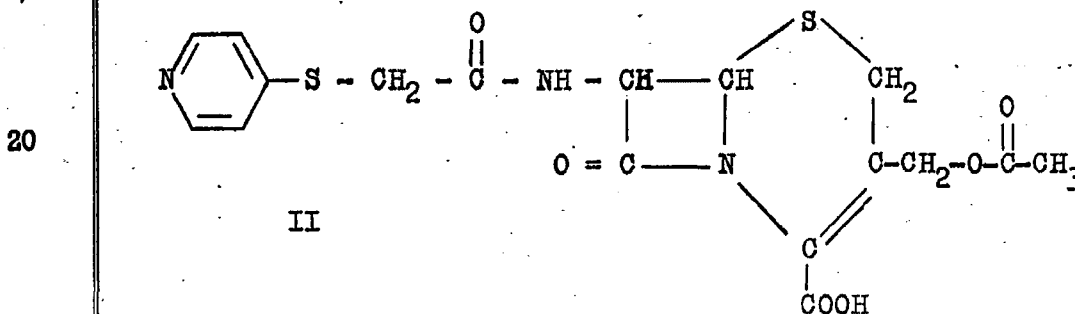
1 donde Z es 3-piridilo o 4-piridilo



5 A es hidrógeno, hidroxilo, alcanoil(inferior)oxi de 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, acetoxi, propionoil-oxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, etc., benzoiloxi, un radical de amonio cuaternario, por ejemplo, piridinio, quinolinio, picolinio, lutidinio o, cuando se toma junto con N, una unión carbono-oxígeno monovalente; y

10 M es hidrógeno un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable, una carga aniónica cuando A es el radical de amonio cuaternario o, cuando se toma junto con A, un enlace monovalente carbono-oxígeno.

15 Con fines ilustrativos, se da más abajo la fórmula del compuesto cuando Z es 4-piridilo, A es acetoxi y M es H en la fórmula I.

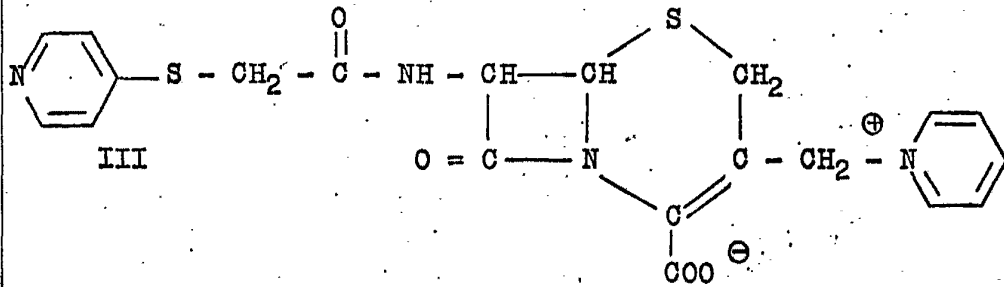


25 También con fines ilustrativos, se dan a continuación las fórmulas del compuesto cuando, en la fórmula I, Z es 4-piridilo, H es un radical de amonio cuaternario (piridinio) y M es una carga aniónica (III) y cuando A y M unidos son un enlace monovalente carbono-oxígeno (IV).

30

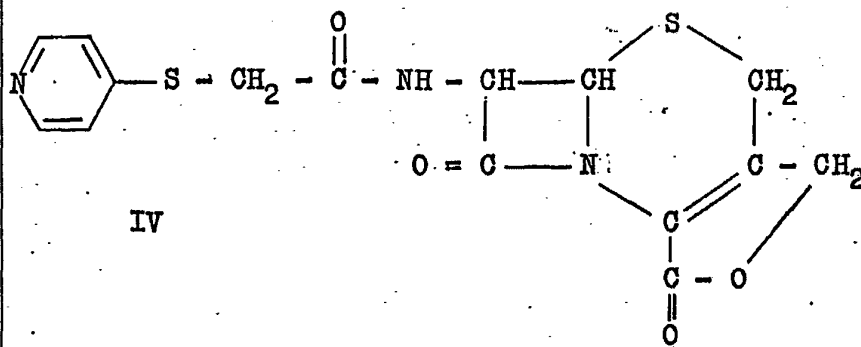


1



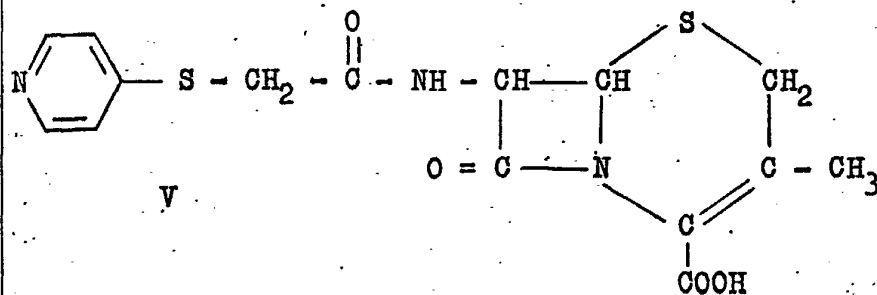
5

10



Otro ejemplo: A es hidrógeno, M es hidrógeno y Z es 4-piridilo.

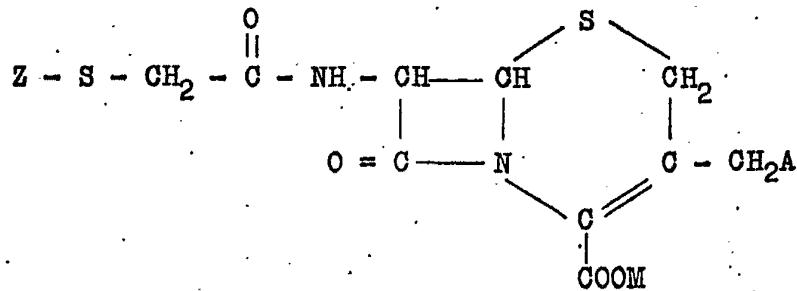
15



20

El grupo preferido de compuestos dentro del presente invento es el grupo de fórmula:

25



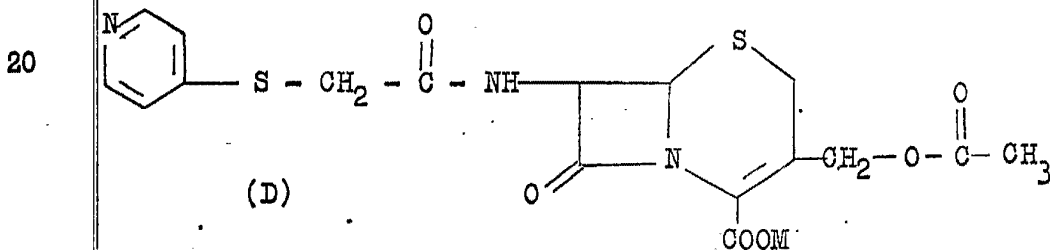
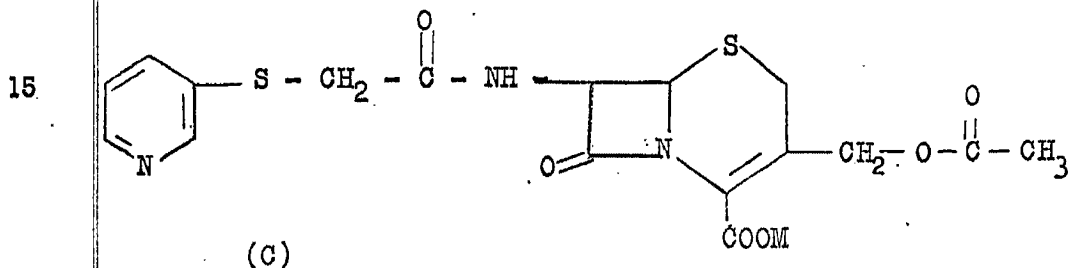
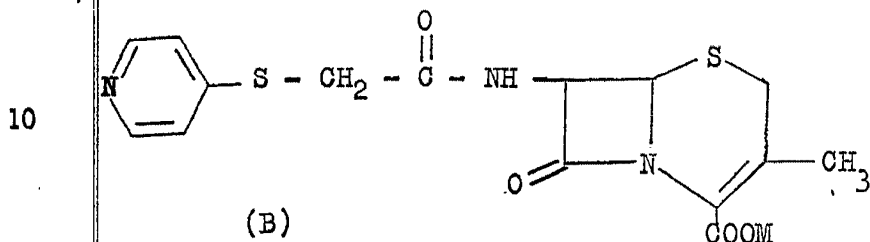
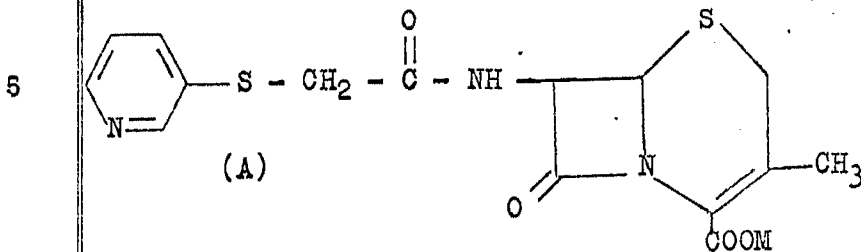
30

donde A es hidrógeno o acetoxi, M es hidrógeno o un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable y Z es 3-piridilo o



1 4-piridilo.

El grupo más preferido de compuestos dentro del presente invento son los de fórmula:



25

donde M es hidrógeno o un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

Los cationes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables son cationes metálicos como sodio, potasio, calcio y aluminio y cationes amínicos orgánicos tales como trialquil-

30



1 aminas, por ejemplo trietilamina, procaína, dibencilamina,
N-bencil- β -fenetilamina, 1-éfenamina, N,N'-dibenciletiledi-
amina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletiledi-
5 piperidina, y otras aminas que han sido utilizadas para for-
mar sales con la bencilpenidilina.

Como los compuestos del presente invento son capaces,
por definición, de formar sales con los ácidos debido a sus
funciones nitrogenadas básicas, los compuestos son anfóte-
10 ros en un sentido y comprenden las sales de adición con áci-
dos de los mismos, no tóxicas (es decir, las sales de la fun-
ción amina) incluidas las sales de adición con ácidos mine-
rales tales como el hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro,
sulfato, sulfamato y fosfato y las sales de adición con áci-
15 dos orgánicos tales como el maleato, acetato, citrato, suc-
cinato benzoato, tartrato, fumarato, malato, mandelato, as-
corbato y similares.

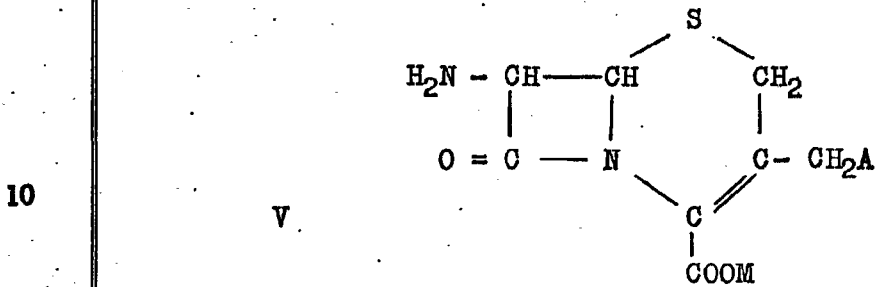
Los compuestos del presente invento se preparan por
un procedimiento en dos etapas nuevo y original. Hasta aho-
20 ra ha sido práctica común acilar el ácido 7-aminocefalospora-
nico con un haluro de acilo o su equivalente funcional. Es-
te método produce buenos rendimientos y un producto de gran
calidad en condiciones normales pero no conduce fácilmente
a un buen rendimiento o a un producto de gran calidad cuan-
do la cadena lateral del agente acilante contiene una fun-
25 ción nitrogenada básica, tal como una amina primaria o se-
cundaria capaz de formar amidas. En la preparación del agen-
te acilante que contiene un grupo amina, no es desusado en
absoluto que el haluro de acilo o su equivalente funcional
30 se autocondense produciendo alquitranes poliméricos y pro-



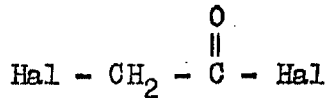
1 ductos de descomposición. El procedimiento en dos etapas del presente invento elude este problema y da lugar a productos con rendimientos comercialmente interesantes.

5 Los productos del presente invento se preparan siguiendo un procedimiento en dos etapas:

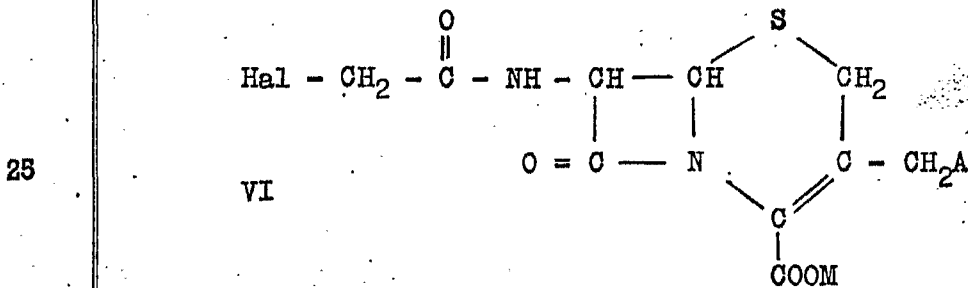
1. Un compuesto de fórmula



15 donde A y M son los descritos anteriormente (de preferencia en forma de sal neutra, como la sal sódica o la sal de trietilamina, es decir, cuando A es hidrógeno, hidroxilo, alcanoil(inferior)oxi o benzoiloxi), se mezcla con un haluro de ácido de fórmula



20 donde Hal es un halógeno como cloro, bromo o yodo, o con su equivalente funcional como agente acilante del grupo amino primario, para producir un compuesto de fórmula



30 El agente de acilación preferido es un haluro de haloacetilo, preferiblemente el bromuro de bromoacetilo.

Los equivalentes funcionales son los correspondientes



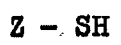
1 anhídridos de ácido, incluidos los anhídridos mixtos y espe-
cialmente los anhídridos mixtos preparados a partir de áci-
dos más fuertes tales como los monoésteres alifáticos infe-
5 riores del ácido carbónico, de los ácidos alquilsulfónicos
y arilsulfónicos y de ácidos más impedidos tales como el
ácido difenilacético.

Además, puede emplearse una azida de ácido o un éster
o tioéster activo (por ejemplo, con p-nitrofenol, 2,4-dini-
trofenol, tiofenol, ácido tioacético, etc.) o el propio áci-
do libre puede combinarse con el ácido 7-aminocefalosporáni-
co después de hacer reaccionar primero dicho ácido libre con
10 cloruro de N,N'-dimetilcloroformiminio [véase patente ingle-
sa 1.008.170 y Novak y Weichet, *Experientia* XXI/6, 360
(1965)] o mediante el uso de enzimas o de un N,N'-carbonil-
diimidazol o un N,N'-carbonilditriazol [véase memoria de la
15 patente sudafricana 63/2684] de un reactivo de carbodiimida
[especialmente N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopro-
pilcarbodiimida o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodi-
imida; véase Sheehan y Hess, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 1067
20 (1955)], o de un reactivo alquinilamina [véase R. Buijle y
H.G. Viehe, *Angew. Chem. International Edition* 3, 582 (1964)]
o de un reactivo de cetenimina [véase C.L. Stevens y M.E.
Mond, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 4065 (1958)], o de una sal de
isoxazolio [véase R.B. Woodward, R.A. Olofson y H. Mayer,
25 *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 1010 (1961)]. Otro equivalente del
cloruro de ácido es la azolida correspondiente, es decir,
una amida del correspondiente ácido cuyo nitrógeno amídico
es un miembro de un anillo de cinco eslabones casi aromáti-
co que contiene por lo menos dos átomos de nitrógeno, por
30 ejemplo imidazol, pirazol, los triazoles, bencimidazol, ben-

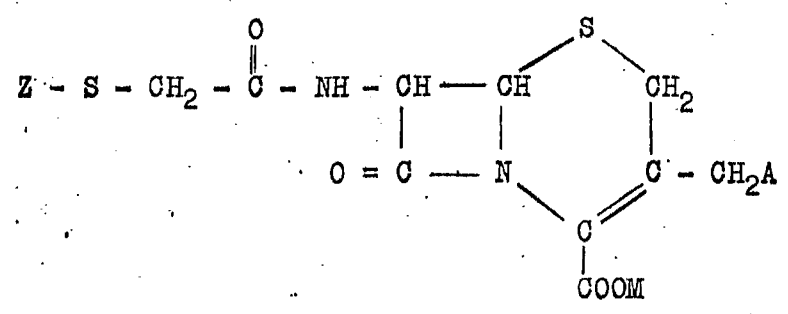


1 zotriazol y sus derivados sustituidos. Como ejemplo del mé-
 todo general para la preparaci3n de una azolida se hace
 reaccionar N,N'-carbonildiimidazol con un 1cido carboxilico
 3 en proporciones equimoleculares, a la temperatura ambiente,
 en tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida o un di-
 solvente inerte similar, para formar la imidazolida de 1ci-
 do carboxilico con un rendimiento pr1cticamente cuantitati-
 vo y con liberaci3n de di3xido de carbono y un mol de imida-
 10 zol. Los 1cidos dicarboxilicos dan diimidazolidas. El sub-
 producto, imidazol, precipita y puede ser separado aislando
 la imidazolida, pero 1sto no es esencial. Los m1todos para
 realizar estas reacciones y producir una cefalosporina y
 los m1todos utilizados para aislar la cefalosporina as1 pro-
 ducida son bien conocidos en la t1cnica (v1anse las paten-
 15 tes estadounidenses n1ms. 3.079.314, 3.117.126 y 3.129.224
 y las patentes inglesas n1ms. 932.644, 957.570 y 959,054).

2. La segunda etapa del proceso se lleva a cabo mez-
 clando el material de f3rmula VI con un mercaptano nitroge-
 nado b1sico de f3rmula



20 donde Z es 3-piridilo o 4-piridilo, para producir compues-
 tos de f3rmula I:



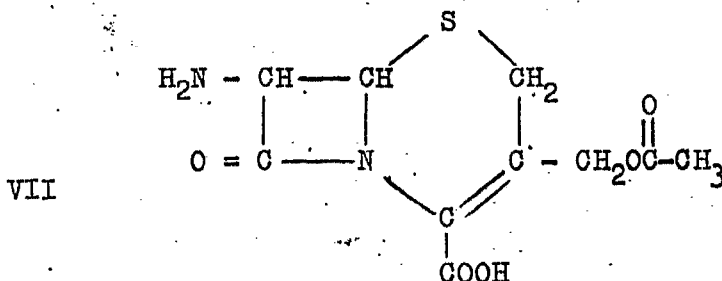
Los materiales de partida utilizados en el presente
 invento son el 1cido 7-aminocefalospor1nico y los derivados

30



1 del ácido 7-aminocefalosporánico. El primero se prepara por hidrólisis de la cefalosporina C y tiene la fórmula

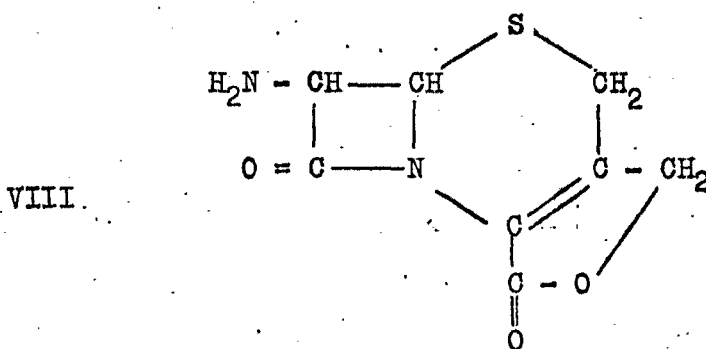
5



10

La hidrólisis ácida de la cefalosporina C para producir ácido 7-aminocefalosporánico da lugar a la producción simultánea de la lactona, del ácido 3-hidroximetil-7-amino-decefalosporánico, formada en la hidrólisis posterior del grupo acetoxi y subsiguiente esterificación interna. La lactona responde a la fórmula

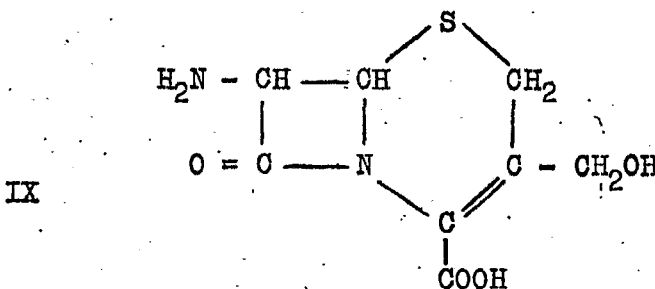
15



20

La hidrólisis enzimática del grupo acetoxi del ácido 7-aminocefalosporánico da lugar a la formación de ácido 3-hidroximetil-7-aminodecefalosporánico de fórmula

25



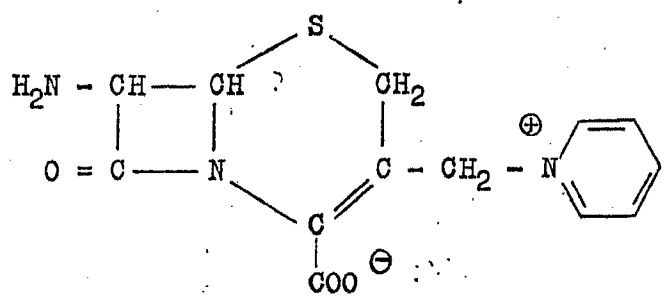
30

y este compuesto puede esterificarse de nuevo con ácido ben-



1 zoico o un ácido alcanico inferior, por ejemplo ácido acé-
 tico, ácido propiónico y similares, para formar otros éste-
 res. Preferiblemente la nueva esterificación se realiza so-
 bre un ácido 3-hidroximetil-7-(α-hidroxitienilacetamido)de-
 5 cefalosporánico que se obtiene por hidrólisis enzimática de
 un ácido 7-(α-hidroxitienilacetamido)cefalosporánico.

El tratamiento de la cefalosporina C con una amina ter-
 ciaria, por ejemplo piridina, lutidinas, picolinas y simi-
 lares, seguido de hidrólisis ácida, produce un núcleo que,
 10 en el caso de la piridina, tiene la fórmula

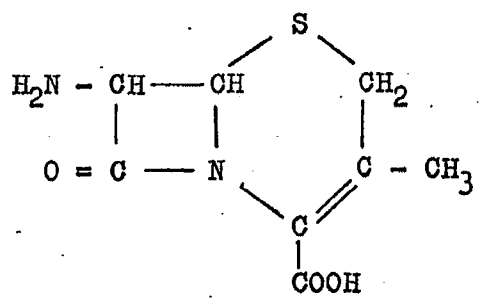


15

y recibe el nombre de sal interna del ácido 3-piridinio-
 metil-7-aminodecefalosporánico.

Los núcleos anteriores y la preparación de los mismos
 20 son conocidos en la técnica y están descritos, por ejemplo,
 en la patente estadounidense 3.117.126 y las patentes ingle-
 sas 932.644, 957.570 y 959.054.

El ácido 3-metil-7-aminodecefalosporánico de fórmula



25

30

es producido por reducción catalítica de la cefalosporina C,



1 seguido de separación hidrolítica de la cadena lateral de 5-aminoadipoylo como se describe en la patente estadounidense 3.129.224.

5 El proceso de preparación de los compuestos de este invento se realiza generalmente disolviendo una cantidad de un mol de un compuesto de las fórmulas VII, VIII, IX, X u XI, en una solución 2:1 de agua-acetona que se tampona con tres moles de un bicarbonato.

10 La solución se agita rápidamente y se enfría a 0°C, añadiendo rápidamente un mol de un haluro de haloacetilo, preferiblemente bromuro de bromoacetilo. La temperatura se mantiene a 0°-5°C durante 10 minutos y después se agita durante 1 hora más mientras se permite que la temperatura se acerque a 25°C. La mezcla se concentra a vacío a 20°C hasta aproximadamente la mitad de su volumen y después se duplica el volumen por adición de agua. Se extrae dos veces con éter y los extractos etéreos se desprecian. La solución acuosa se cubre con una capa de acetato de etilo o su equivalente, se agita y se enfría, acidulando mientras tanto la solución hasta pH 2 mediante adición de H₃PO₄ al 40 %.

20 Se filtra la mezcla y se separa la capa de acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y después se trata con una solución de 2-etilhexanoato sódico o potásico (EHS-EHK) en n-butanol. El aceite que se forma se rasca para inducir la cristalización. Los cristales resultantes se recogen, se lavan varias veces con acetona y se secan a vacío sobre P₂O₅ para dar un 7-(α-bromoacetamido)cefalosporanato sódico o potásico o el derivado del mismo correspondiente al material de partida.

30 El derivado de bromoacetamidocefalosporanato se di-



1 suelve en cierta cantidad de agua a la temperatura ambiente
y se agita rápidamente mientras se añade gota a gota, duran-
te un periodo de 1 hora, una solución formada por cantida-
des equimoleculares de un mercaptano nitrogenado básico y
5 un carbonato alcalino, por ejemplo sódico, potásico, etc.
La agitación se prosigue durante 90 minutos más y después
se añade ácido fosfórico al 40 % hasta que se alcanza un pH
de 2,5-3,0. El producto, que generalmente cristaliza, se
recoge y después se lava con agua y acetato de etilo dando
10 el material deseado de fórmula I.

En el procedimiento para la preparación de los com-
puestos anteriores de fórmulas I y VI, algunas veces los
compuestos se encuentran en solución acuosa en forma de su
sal sódica o potásica. Estos compuestos en la fase acuosa
15 pueden ser convertidos entonces en el ácido libre, preferi-
blemente en frío, bajo una capa de disolvente orgánico, me-
diante la adición de ácido mineral, por ejemplo H_3PO_4 al
40 %, hasta pH 2-3. El ácido libre puede ser extraído des-
pués en un disolvente orgánico neutro, no miscible con el
20 agua, tal como acetato de etilo, se lava el extracto con
agua rápidamente y en frío, si se desea, y se seca, por
ejemplo con sulfato sódico anhidro, recuperándose el ácido
libre de la solución en disolvente orgánico. El producto
del extracto en acetato de etilo en su forma de ácido li-
25 bre puede ser convertido después en cualquier sal metálica
o de amina deseada, especialmente las sales amínicas no tó-
xicas y farmacéuticamente aceptables antes descritas, por
tratamiento con la base apropiada, por ejemplo una amina li-
bre tal como una base de procaína o una solución de 2-etil-
30 hexanoato potásico en n-butanol seco. Estas sales son gene-

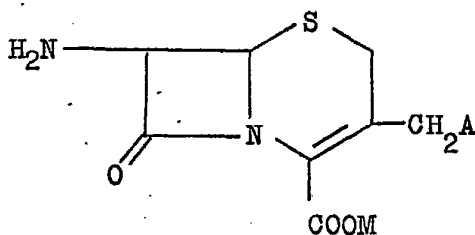


1 ralmente insolubles en disolventes como el acetato de etilo
y pueden ser recuperadas en forma pura por simple filtra-
ción.

5 Los objetivos del presente invento han sido consegui-
dos mediante la provisión, de acuerdo con el mismo, del pro-
cedimiento para la síntesis de los ácidos 7-(piridilmercap-
toacetamido)cefalosporánicos que comprende las etapas conse-
cutivas de

a) mezclar un compuesto de fórmula

10



15

donde

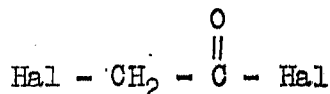
A es hidrógeno, hidroxilo, alcanoil(inferior)oxi,
benzoiloxi, un radical de amonio cuaternario o, unido a M,
un enlace monovalente carbono-oxígeno; y

20

M es hidrógeno, un catión no tóxico y farmacéutica-
mente aceptable, una carga aniónica cuando A es un radical
amonio cuaternario o, junto con A, un enlace monovalente
carbono-oxígeno,

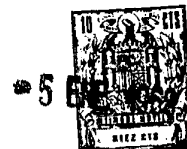
25

con aproximadamente 1 a 1,5 equivalentes en moles,
pero preferiblemente alrededor de 1 equivalente en moles,
de un haluro de α -haloacetilo de fórmula

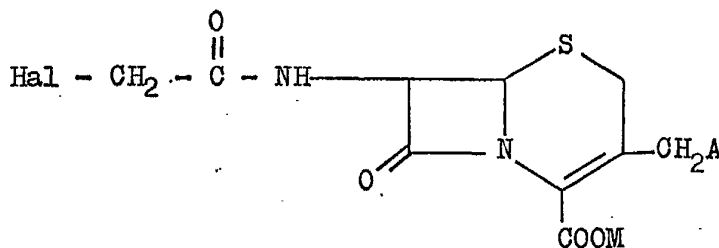


30

donde Hal es un halógeno seleccionado entre el grupo forma-
do por cloro, bromo y yodo, pero es preferiblemente bromo,
o con su equivalente funcional como agente acilante para un



1 grupo amino primario, en presencia de aproximadamente 1 a
 4,0 equivalentes en moles, pero preferiblemente de 2 a 3
 equivalentes en moles, de una base seleccionada entre el grupo
 5 po formado por carbonatos y bicarbonatos de metales alcali-
 nos, por ejemplo, NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , etc., o pi-
 ridina, en un sistema disolvente de agua y cetona miscible
 con el agua, tal como una combinación de agua con acetona,
 metil-isobutil-cetona (MIBC), butanona, etc., pero preferi-
 10 blemente con acetona, a una temperatura comprendida entre
 unos -20°C y 50°C , pero preferiblemente en el intervalo de
 0°C a 25°C , para producir un compuesto de fórmula



15

donde A y M son los descritos anteriormente, y

20

b) mezclar dicho α -haloacetamido-derivado con apro-
 ximadamente 1 a 1,5 equivalentes en moles, pero preferible-
 mente alrededor de 1 equivalente en moles, de un mercaptano
 de fórmula



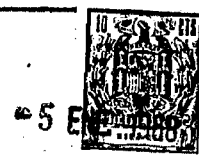
donde Z está seleccionado entre los grupos de fórmula

25

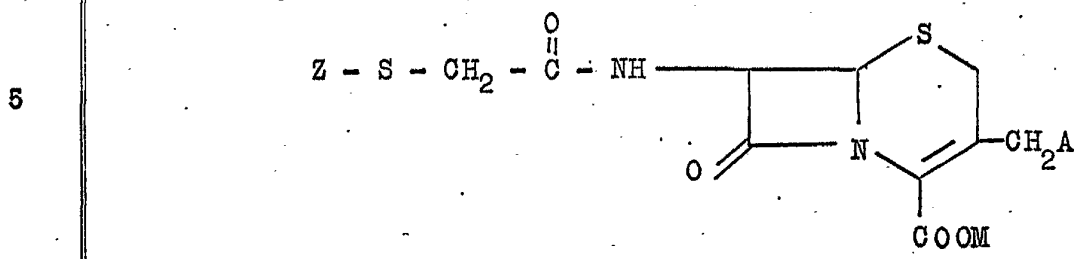


30

en presencia de aproximadamente 1 a 1,5 equivalentes en mo-
 les, pero preferiblemente alrededor de 1 equivalente en mo-
 les, de una base seleccionada entre el grupo formado por un
 hidróxido, bicarbonato y carbonato de metal alcalino, es de-
 cir, NaOH , KOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , etc., en un



1 sistema disolvente acuoso, a una temperatura comprendida entre -20° y 50°C aproximadamente, pero preferiblemente entre unos 10°C y unos 35°C, para producir un compuesto de fórmula



donde Z, A y M son los descritos anteriormente.

10 Se ha realizado un estudio comparando las C.M.I. (Concentraciones Mínimas de Inhibición) en $\mu g/ml$ de 2-piridilmercaptometilcefalosporina (A), 4-piridilmercaptometilcefalosporina (B) y 3-piridilmercaptometilcefalosporina (C) contra una variedad de organismos, como se indica en la Tabla I.

TABLA I

15

Organismo	Compuesto		
	A	B	C
<u>Diplococcus pneumoniae</u> A9585 + 5 % de suero	0,5 [†]	0,063	0,125
<u>Streptococcus pyogenes</u> A9604	0,063	0,016	0,032
<u>Staphylococcus aureus</u> Smith	0,125	0,125	0,063
20 <u>S. aureus</u> Smith + 50 % suero	0,8	0,2	0,2
<u>S. aureus</u> Smith BX 1633-2	0,4	0,2	0,2
<u>Salmonella enteritidis</u> A 9531	12,5	0,4	0,8
<u>Escherichia coli</u> Juhl	100	12,5	25
25 <u>E. coli</u> A 9675	>100	50	>100
<u>Klebsiella pneumoniae</u> A 9977	50	3,2	12,5
<u>K. pneumoniae</u> A15130	100	12,5	50
<u>Proteus morgani</u> A15133	>100	>100	>100
30 <u>Pseudomonas aeruginosa</u> A 9843	>100	>100	>100



1 Los datos indican que los compuestos 3-piridilo y 4-
piridilo son ligeramente más activos que el compuesto 2-piri-
dilo contra las bacterias Gram-positivas.

5 Sin embargo, es más sorprendente la marcada superio-
ridad de los compuestos 3-piridilo y 4-piridilo sobre el
compuesto 2-piridilo contra las bacterias Gram-negativas.
Se calcula que ambos compuestos 3- y 4-piridilo son de 30 a
60 veces más activos que el compuesto 2-piridilo contra las
bacterias Gram-negativas.

10 El valor DC_{50} (Dosis Curativa en el 50 % de los ca-
sos) de los compuestos A, B y C se determinó en ratones in-
fectados con dosis letales de los siguientes organismos, in-
dicados en la Tabla II.

TABLA II

15	Organismo	A	B	C	
	<u>S. aureus</u> Smith	IM	0,9 x 2 [*]	0,7 x 2	2 x 2
		PO	9 x 2	2 x 2	3 x 2
	<u>S. aureus</u> 1633-2	IM	9 x 1	12 x 1	-
		PO	35 x 1	12 x 1	-
20	<u>D. pneumoniae</u>	IM	11 x 2	3 x 2	4,5 x 2
		PO	190 x 2	36 x 2	74 x 2
	<u>Sal. enteritidis</u>	IM	130 x 2	28 x 2	28 x 2
		PO	260 x 2	94 x 2	-

25 * Intramuscular (IM) u oral (PO). DC_{50} en mg/kg x número de
tratamientos.

De nuevo es evidente que la 2-piridilmercaptometil-
cefalosporina es inferior a los compuestos 3-piridilo y 4-
piridilo.

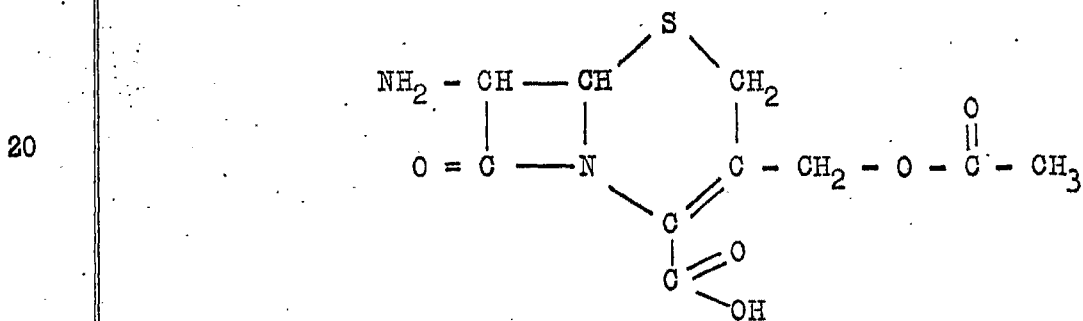
30 En el tratamiento de las infecciones bacterianas en



1 el hombre, los compuestos de este invento se administran por
vía oral o parenteral, de acuerdo con los procedimientos con-
vencionales para la administración de antibióticos, en can-
tidades comprendidas entre unos 5 y 60 mg/kg/día y preferi-
5 blemente de unos 20 mg/kg/día en dosis fraccionadas, por
ejemplo 3 a 4 veces al día. Se administran en unidades de
dosificación que contienen, por ejemplo, 125, 250 ó 500 mg
de ingrediente activo con vehículos o excipientes fisioló-
gicamente aceptables. Las unidades de dosificación pueden
10 estar en forma de preparaciones líquidas como soluciones,
dispersiones o emulsiones o en forma sólida como tabletas,
cápsulas, etc.

Los siguientes ejemplos ilustrarán este invento sin
limitarlo a los mismos. Todas las temperaturas se dan en
15 grados centígrados.

En los ejemplos dados a continuación, el símbolo ACA
representa el compuesto de fórmula



25 Análogamente, en los ejemplos que siguen, CMI repre-
senta la Concentración Mínima de Inhibición en mcg/ml del
compuesto requerida para inhibir el desarrollo del organis-
mo de ensayo descrito.

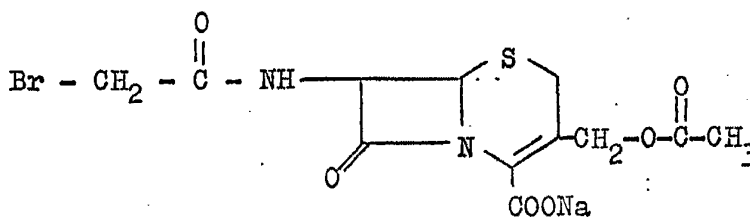
Descripción de las realizaciones preferidas

EJEMPLO 1

30 7-(α -Bromoacetamido)cefalosporanato sódico



1



5

10

15

20

25

30

Se mezclan 27,2 g (0,1 moles) de 7-ACA, 33,2 g (0,3 moles) de NaHCO₃, 200 ml de agua y 100 ml de acetona, se enfría a 0°C y se agita rápidamente mientras se añade de una sola vez 20,1 g (0,1 moles) de bromuro de bromoacetilo disueltos en 100 ml de acetona. La temperatura se mantiene a 0°-5°C durante 10 minutos, después se retira el baño de hielo y sal y se prosigue la agitación durante 1 hora mientras la temperatura se aproxima a 25°C. La mezcla se concentra a vacío a 20°C hasta la mitad de su volumen y se añaden 200 ml de agua. Se realizan dos extracciones con 400 ml de éter y los extractos se desprecian. La solución acuosa se cubre con 200 ml de acetato de etilo y se agita intensamente y enfría mientras se acidula hasta pH 2 con ácido fosfórico al 40 %. Se filtra la mezcla, se separa la capa de acetato de etilo y se lava con tres porciones de 100 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se trata con 30 ml de 2-etilhexanoato sódico en n-butanol (34 ml = 0,1 moles). El aceite que se deposita se rasca para inducir la cristalización. Después de agitar durante 20 minutos, se rasca el producto de las paredes del matraz y se recoge. La torta del filtro se lava con varias porciones de acetona, se seca al aire y después se seca a vacío sobre P₂O₅. El rendimiento es de 22,5 g y descompone a 193°C. Los espectros infrarrojos (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN) concuerdan



1 con el compuesto antes citado, 7-(α -bromoacetamido)cefalosporanato sódico. (Véase patente estadounidense 3.173.916).

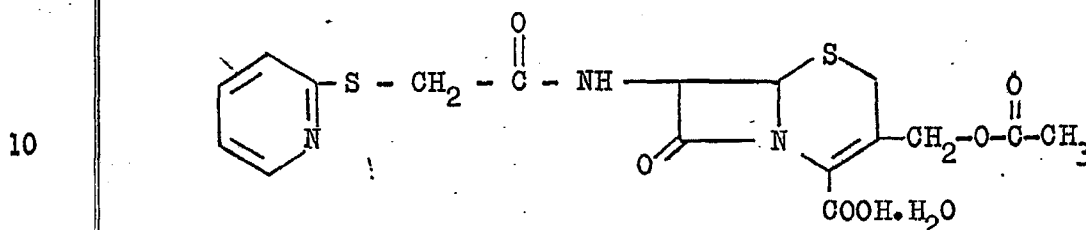
Análisis: Calculado para $C_{12}H_{12}BrN_2O_6S.Na$:

C, 34,70; H, 2,92

5 Encontrado: C, 32,43; H, 2,86; H_2O , 0,93 %.

EJEMPLO 2

Hidrato de ácido 7-[α -(2-piridiltio)acetamido]cefalosporánico



15 Una solución de 1,11 g (0,01 moles) de 2-mercaptopiridina y 1,06 g (0,01 moles) de Na_2CO_3 en 25 ml de agua se agrega gota a gota, a lo largo de un periodo de 45 minutos, sobre una solución agitada de 4,15 g (0,01 moles) de 7-(α -bromoacetamido)cefalosporanato sódico en 25 ml de agua. Después de agitar durante 1 hora más, se añaden 50 ml de acetato de etilo y se ajusta a pH 3 con H_3PO_4 al 40 %. El extracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca durante 15 minutos sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío a 20°C hasta un volumen de unos 20 ml. Rascando con una varilla de vidrio se induce la cristalización y se recoge un total de 1,7 g de sólido, se lava con acetato de etilo y se

20

25 seca al aire. Por recristalización en acetona-agua se obtiene 1,45 g de sólido que se descompone a 140°C. Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura del producto deseado, hidrato de ácido 7-[α -(2-piridiltio)acetamido]cefalosporánico.

30 Análisis: Calculado para $C_{17}H_{17}N_3O_6S_2.H_2O$:



1

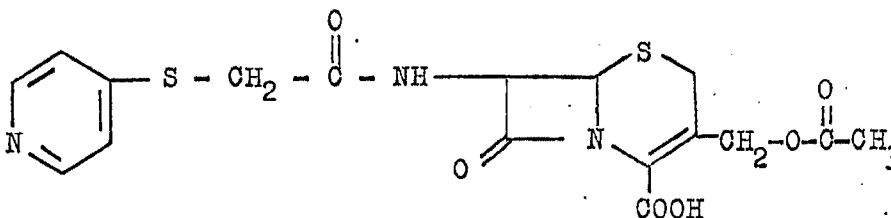
C, 46,26; H, 4,35; N, 9,53

Encontrado: C, 46,37; H, 4,63; N, 9,33.

EJEMPLO 3

Acido 7-[α -(4-piridiltio)acetamido] cefalosporánico

5



10

Sobre una solución agitada de 4,15 g (0,01 moles) de 7-(α -bromoacetamido)cefalosporanato sódico y 0,84 g (0,01 moles) de NaHCO₃ en 25 ml de agua se agregan 1,1 g (0,01 moles) de 4-mercaptopiridina. Se produce un intenso desprendimiento de dióxido de carbono. Al cabo de 10 minutos, se ajusta el pH a 2 con H₃PO₄ al 40 %, se extrae una vez con 25 ml de acetato de etilo y se desprecia el extracto. La solución acuosa se extrae a continuación con una solución de 4,44 g (0,01 moles) de "aerosol OT" (un ácido alquilaminosulfónico de cadena larga) en 50 ml de metil-isobutil-cetona (MIBC). El extracto en MIBC se lava una vez con 25 ml de agua y después se seca durante 10 minutos sobre Na₂SO₄. La solución en MIBC filtrada se diluye después hasta unos 100 ml con la MIBC procedente del lavado de la torta de Na₂SO₄. La solución se concentra a vacío a 20°C hasta un volumen de unos 50 ml y después se agregan con agitación 1,4 ml (0,01 moles) de trietilamina. El producto precipitado se recoge y se lava bien con MIBC, éter seco, acetona y finalmente "Skellysolve B". El material cristalino pesa 1,5 g y sus espectros IR y RMN concuerdan con la estructura del producto deseado, ácido 7-[α -(4-piridiltio)-

25

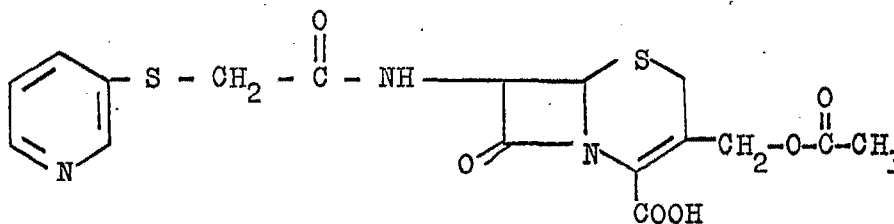
30



1 acetamido]cefalosporánico. La C.I.M. frente al Diplococcus
2 pneumoniae más 5 % de suero (disuelto en solución acuosa
3 diluida de bicarbonato sódico) es de 0,062 mcg/ml.

4 EJEMPLO 4

5 Acido 7-[α-(3-piridiltio)acetamido] cefalosporánico



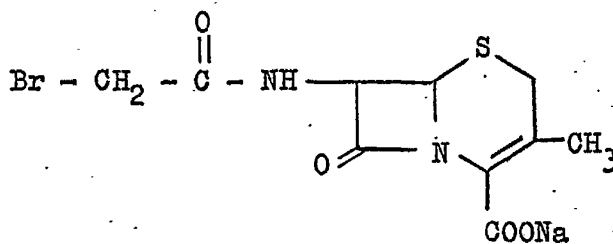
10

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo. 3 la 4-mercap-
topiridina utilizada allí por 3-mercaptopiridina se obtiene
ácido 7-[α-(3-piridiltio)acetamido] cefalosporánico, punto
de descomposición 163°C.

15

EJEMPLO 5

16 7-(α-bromoacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato sódico



20

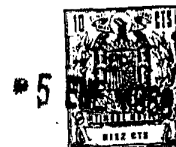
Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 1 el
7-ACA utilizado allí por ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-
carboxílico se obtiene 7-(α-bromoacetamido)-3-metil-3-cefem-
4-carboxilato sódico, p.f. 217°C con descomposición, rendi-
miento 22,4 g.

25

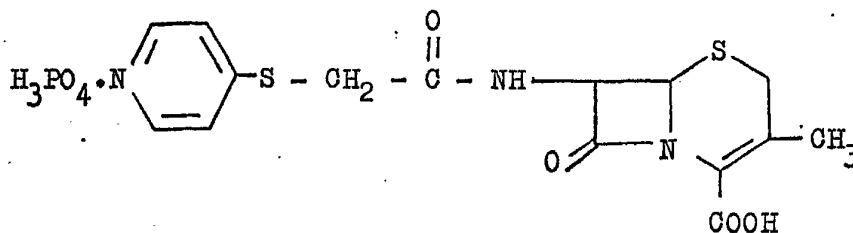
EJEMPLO 6

Monofosfato del ácido 3-metil-7-[α-(4-piridiltio)acetamido]-
3-cefem-4-carboxílico

30



1



5

10

15

20

Se agregan 3,33 g (0,03 moles) de 4-mercaptopiridina, con agitación, sobre una solución de 6,18 g (0,02 moles) de 7-(α -bromoacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato sódico y 1,68 g (0,02 moles) de bicarbonato sódico en 50 ml de agua. Durante unos 15 minutos se produce un intenso desprendimiento de dióxido de carbono. Al cabo de 30 minutos la solución se extrae con 3 porciones de 50 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidula a pH 2,5 con ácido fosfórico al 40 % y se enfría en un baño de hielo durante varias horas. El producto cristalino que se forma se separa por filtración, se lava con dos porciones de 20 ml de agua de hielo y cinco porciones de 20 ml de acetona. El rendimiento es de 4 g. El sólido, que resulta ser monofosfato de ácido 3-metil-7-[α -(4-piridiltio)acetamido]3-cefem-4-carboxílico, se recrystaliza en 50 ml de agua caliente (70°C) dando 3 g de producto cristalino, p.f. 192°C con descomposición.

25

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_4S_2 \cdot H_3PO_4$:
 C, 38,89; H, 3,93; N, 9,08

Encontrado: C, 38,95, 38,72; H, 4,16, 4,00;
 N, 9,18, 9,34.

30

La C.M.I. frente al Diplococcus pneumoniae más 5 % de suero (disuelto en solución acuosa diluida de bicarbonato sódico) es de 0,25 mcg/ml. La C.M.I. frente al Streptococcus pyogenes es de 0,062 mcg/ml. La C.M.I. frente al



1 S. aureus Smith es de 0,25 mcg/ml.

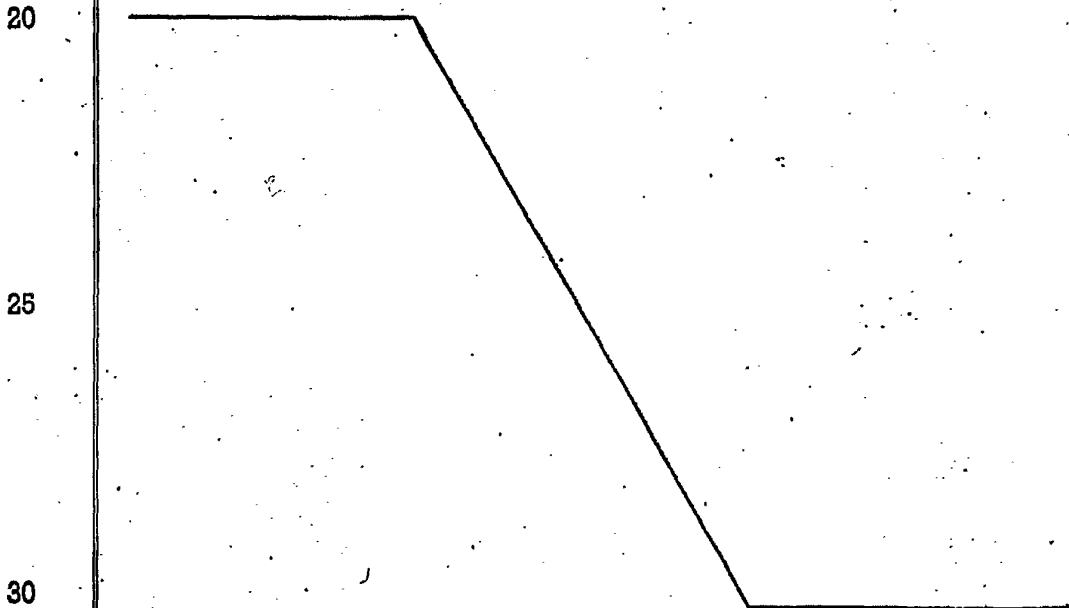
EJEMPLO 7

Acido 3-metil-7-[α -(2 ó 3-piridiltio)acetamido]-3-cefem-4-
carboxílico

5 Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 6 la
4-mercaptopiridina utilizada allí por 3-mercaptopiridina o
2-mercaptopiridina se obtiene, respectivamente, ácido 3-me-
10 til-7-[α -(3-piridiltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico o
ácido 3-metil-7-[α -(2-piridiltio)acetamido]-3-cefem-4-carbo-
xílico.

Aunque en la memoria precedente se han indicado di-
15 versas realizaciones de este invento con detalles específi-
cos y se han elaborado con fines ilustrativos, los expertos
en la técnica observarán que este invento es susceptible
de otras realizaciones y que muchos de los detalles pueden
ser variados ampliamente sin apartarse del concepto básico
y del espíritu y alcance del invento.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes:



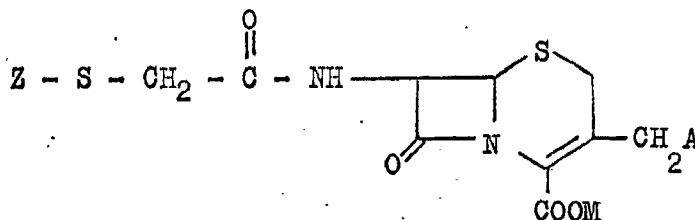


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de agentes antibacterianos de fórmula:

5



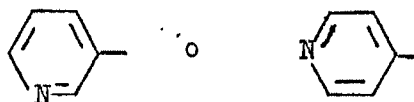
10

donde A es hidrógeno, hidroxilo, alcanoil(inferior)oxi, benzoiloxi, un radical de amonio cuaternario seleccionado entre el grupo formado por piridinio, quinolinio, picolinio y lutidinio o, cuando se toma junto con M, un enlace monovalente carbono-oxígeno; y

15

M es hidrógeno, un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable, una carga aniónica cuando A es un radical de amonio cuaternario o, junto con A, un enlace monovalente carbono-oxígeno, y

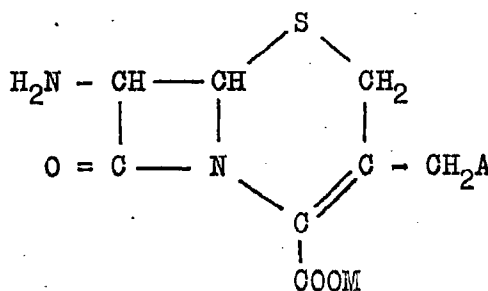
Z es



20

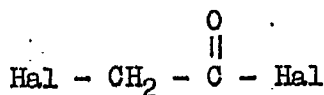
cuyo procedimiento comprende las etapas consecutivas de a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

25



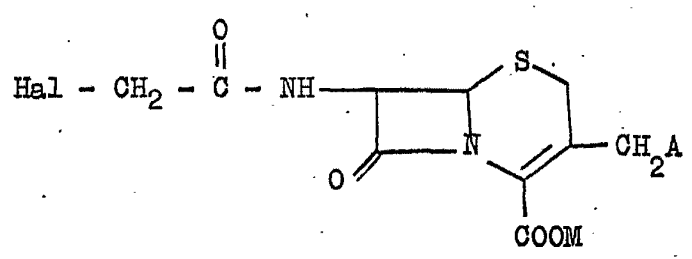
30

donde A y M son los descritos anteriormente, con un haluro de α -haloacetilo de fórmula

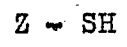




1 o su equivalente funcional como agente acilante, donde Hal
 es un halógeno seleccionado entre el grupo formado por clo-
 ro, bromo y yodo,
 en presencia de una base, para producir un compuesto de fórm-
 5 mula

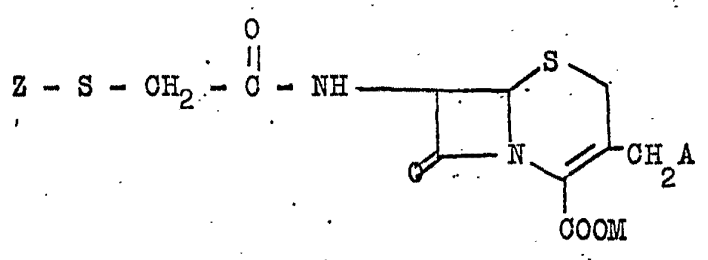


10 donde A y M son los descritos anteriormente; y
 b) hacer reaccionar dicho compuesto α -haloacetamido,
 en presencia de una base, con un mercaptano de fórmula



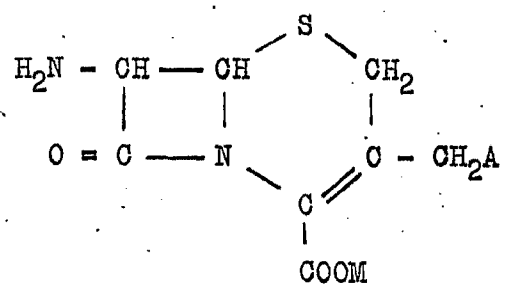
15 donde Z es

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
 la preparación de agentes antibacterianos de fórmula



20 que comprende las etapas consecutivas de

25 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

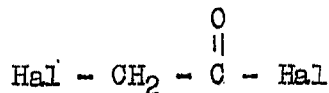


30



1

con 1 a 1,5 equivalentes en moles de un haluro de α -haloacetilo de fórmula



5

o su equivalente funcional como agente acilante, donde Hal es un halógeno seleccionado entre el grupo formado por cloro, bromo y yodo,

10

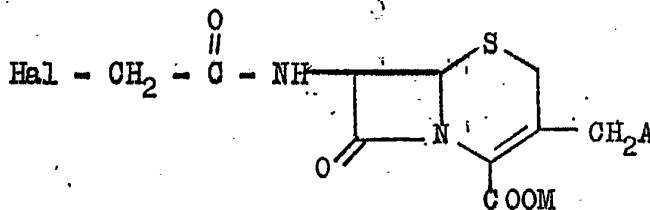
en presencia de una base seleccionada entre el grupo formado por piridina y bicarbonatos y carbonatos de metales alcalinos,

en un sistema disolvente de agua y cetona miscible con el agua,

a una temperatura comprendida entre -20°C y 80°C aproximadamente,

15

para producir un compuesto de fórmula



20

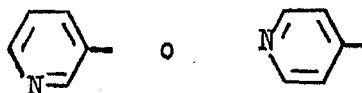
y

b) hacer reaccionar dicho compuesto α -haloacetamido con 1 a 1,5 equivalentes en moles de un mercaptano de fórmula

25



donde Z es



30

en presencia de una base seleccionada entre el grupo formado por piridina e hidróxidos, bicarbonatos y carbonatos de metales alcalinos,

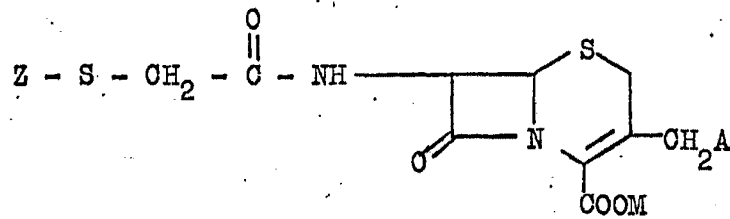


1

en un sistema disolvente acuoso, a una temperatura comprendida entre -20°C y 80°C aproximadamente.

5

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de agentes antibacterianos de fórmula

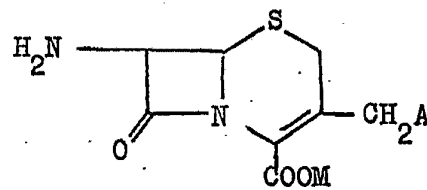


10

que comprende las etapas consecutivas de

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

15



20

con aproximadamente un equivalente en moles de bromuro de α-bromoacetilo o su equivalente funcional como agente acilante,

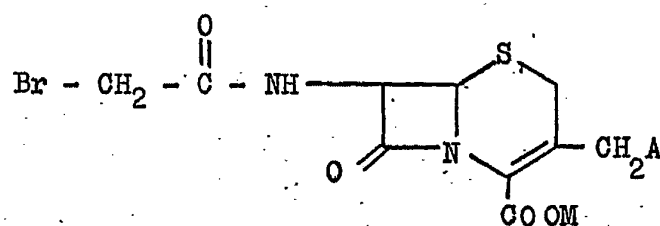
en presencia de aproximadamente 1 a 4 equivalentes en moles de una base seleccionada entre el grupo formado por bicarbonatos y carbonatos de metales alcalinos,

en un sistema disolvente acetona-agua,

25

a una temperatura de 0°C a 25°C aproximadamente, para producir un compuesto de fórmula

30





1 y

b) hacer reaccionar dicho compuesto α -bromoacetamido con aproximadamente 1 equivalente en moles de un mercaptano de fórmula

5



donde Z es



10

en presencia de 1 equivalente en moles aproximadamente de una base seleccionada entre el grupo formado por piridina, hidróxido, bicarbonato y carbonato de metal alcalino, en un sistema disolvente acuoso, a una temperatura de 10°C a 35°C aproximadamente.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es acetoxi o hidrógeno.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que A es acetoxi o hidrógeno.

20

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES ANTIBACTERIA-NOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 5 de Enero de 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

30