

361989

PATENTE DE INVENCION

Case 6348/1-3

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  
DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO".

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE A 61  
WOLKAS K

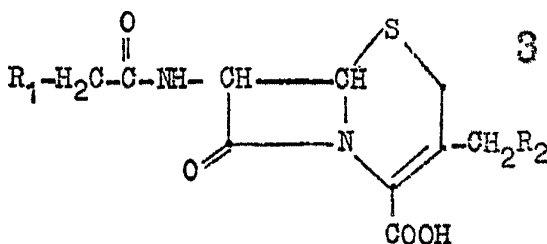
*Solicitante*

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,  
residente en : BASILEA, Suiza.

El objeto de la presente invención es un  
procedimiento para la obtención de nuevos derivados,  
terapéuticamente activos, del ácido 7-amino-cefalo-  
esporánico, de fórmula I:



30 DIC 1964



5. en la que  $R_1$  significa un radical imidazolio o imidazolilo, en caso dado, hidrogenado, que está enlazado con un átomo de nitrógeno al radical acetilamino y en la que  $R_2$  significa un radical hidroxilo libre o esterificado por un ácido carboxílico, en el que los átomos de oxígeno del éster pueden estar sustituidos por átomos de azufre, un radical carbamoiloxi, en caso dado, N-sustituido, en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por azufre o un radical de amonio cuaternario y, en caso dado, sus sales internas.
- 10.

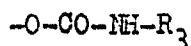
Bajo un imidazol hidrogenado se entiende una imidazolidina. Los restos imidazol pueden estar también sustituidos, especialmente por radicales alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo, además, por ejemplo, por radicales alquilmercapto inferior o átomos de halógeno. Los anillos pueden mostrar uno o varios sustituyentes iguales o distintos.

15. Un radical hidroxilo esterificado  $R_2$ , en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por azufre, se deriva de un ácido carboxílico y es, preferentemente, el radical acetoxi, por ejemplo, el radical arilcarboniloxi o -tiocarboniloxi, mono- o bicíclico, sustituido por estos alquilo inferior, alcoxi inferior o alquilmercapto inferior, átomos de halógeno o
- 20.



el radical nitro, radicales arilcarbonilmercapto o -tiocarbonilmercapto, especialmente el radical benzoilmercapto. Como ulteriores ejemplos de  $R_2$  son de mencionar:

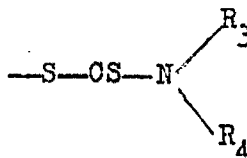
5. a) un radical carbamoiloxi de fórmula:



10. en la que  $R_3$  significa un resto alifático, aromático, aralifático o heterocíclico, especialmente un resto alquilo inferior sin sustituir o sustituido, preferentemente sustituido por uno o varios radicales alcoxi inferior o átomos de halógeno, lineal o ramificado, tal como el resto metilo, etilo, preferentemente, sin embargo, el resto  $\beta$ -cloroetilo; o

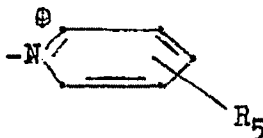
- b) un radical tiocarbamoilmercapto de fórmula:

15.



en la que  $R_3$  tiene el significado arriba indicado y  $R_4$  significa hidrógeno o  $R_3$ ; o

20. c) un radical de amonio cuaternario en el que el átomo de nitrógeno cuaternario forma parte, por ejemplo de un anillo aromático, tal como de un anillo de quinolina, isoquinolina o pirimidina, especialmente, sin embargo, de un anillo de piridina sin sustituir o sustituido, por ejemplo, de fórmula:





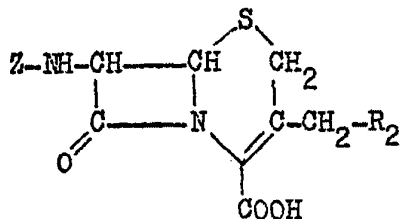
en la que  $R_5$  significa hidrógeno o uno o varios radicales de alquilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, carbamoilo o carboxilo o uno o varios átomos de halógeno.

- Las sales de los nuevos compuestos son sales metálicas, preferentemente, aquellas de metales alcalinos o alcalinotérreos de aplicación terapéutica, tales como sodio, potasio, amonio, calcio, o sales con bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, n-etilpiperidina, dibenciletildiamina, procaina. Si los radicales  $R_1$  o  $R_2$  son básicos pueden formar sales internas.

- Los nuevos compuestos muestran un efecto antibacterial especialmente bueno. Son eficaces, tanto contra las bacterias gram-positivas, como también ante todo contra las bacterias gram-negativas, por ejemplo, contra *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhosa* y *Bacterium proteus* como se demuestra también en el ensayo con animales, por ejemplo, en los ratones. Se pueden emplear por lo tanto, para combatir las infecciones que son provocadas por tales microorganismos, además como aditivos a los piensos, para la conservación de los alimentos o como agentes de desinfección. Especialmente valiosos son los compuestos en los cuales  $R_1$  significa un anillo imidazol sin sustituir o sustituido en la posición 2 o 3 por metilo, el radical acetoxi, el radical  $\beta$ -cloroetilcarbamoilo o un radical piridinio, sin sustituir o sustituido como más arriba se ha indicado.

Los nuevos compuestos se obtienen si

- a) un compuesto de fórmula II:



II

5. en la que Z significa un resto haloacetilo, tal como el resto fluor-, cloro-, o, preferentemente, bromoacetilo y R<sub>2</sub> tiene el significado anteriormente indicado, se hace reaccionar con un imidazol, en caso dado, hidrogenado o
- b) un compuesto de fórmula II en la que Z significa hidrógeno se acila con el radical R<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- en la que R<sub>1</sub> significa un radical imidazolilo, en caso dado, hidrogenado y, si se desea, los compuestos obtenidos con radical hidroxilo R<sub>2</sub> libre o esterificado por un ácido carboxílico se transforman entre sí y, si se desea, en los compuestos obtenidos en los cuales R<sub>2</sub> significa un radical hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico, en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por átomos de azufre, estos radicales se sustituyen, en forma en sí conocida, por un radical carbamoiloxi, en caso dado, N-sustituido, en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por azufre, o por un radical de amonio cuaternario y, si se desea, en caso dado, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales metálicas, tales como metálicas alcalinas o alcalinotérreas, o sales con amoniaco o bases orgánicas, o de las sales obtenidas se forman los ácidos carboxílicos libres o, en caso dado, las sales internas.



- La reacción del compuesto II, en el que Z significa un radical haloacetilo, con un imidazol o un imidazol hidrogenado se efectúa, preferentemente, en un disolvente inerte para el compuesto, tal como
5. cloruro metilénico, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo en presencia de un agente aceptor de hidrógeno halogenado, por ejemplo, una base inorgánica débil, tal como un carbonato, bicarbonato o acetato
10. alcalinos, o una amina terciaria, preferentemente, etildisopropilamina. Como agente aceptor de hidrógeno halogenado puede servir también un exceso de imidazol o del imidazol hidrogenado. La reacción se realiza a temperatura ambiente en el plazo de algunas horas; si se desea, se puede realizar también a temperatura
15. más baja o ligeramente aumentada.

- La acilación del compuesto II en el que Z significa hidrógeno, se efectúa en la forma ya conocida para la acilación de aminoácidos, por ejemplo,
20. mediante un haluro de ácido, especialmente cloruro de ácido o ácido de ácido o un anhídrido de ácido, especialmente un anhídrido mixto, por ejemplo, un anhídrido mixto formado con ácido carbónico monoesterificado, ácido pivalico o ácido tricloroacético, o con el mismo
25. ácido libre en presencia de un agente de condensación, tal como una carbodiimida, por ejemplo, la dicitclohexilcarbodiimida. La acilación del compuesto II, se puede realizar también introduciendo primeramente en el
30. compuesto II en el que Z significa hidrógeno, un radical sililo o estannilo, acilando a continuación el producto que contiene el radical sililo o estannilo con



5. el ácido o con un derivado del ácido capaz de reacción que contenga el radical  $R_1-S-CH_2-CO-$ , y disociando finalmente los radicales sililo o estannilo, en caso dado existentes, mediante alcohol o agua, véase, por ejemplo, la patente británica nº 1.073.530 y la solicitud holandesa nº 67.17107.

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida que conducen a los productos finales, especialmente eficaces mencionados.

10. Los derivados de cefaloesporina empleados como productos de partida son conocidos o se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos.

15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o en las cuales los componentes de reacción se presentan, en caso dado, en forma de sus sales.

20. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los compuestos en mezcla con un material excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral, topical o parenteral. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos productos que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales, por ejem
- 25.
- 30.



5. plo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicol, polialquilenglicoles, vaselina, colessterina y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cremas, ungüentos, cápsulas o en forma líquida, como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado, estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según métodos usuales.
- 10.
- 15.

La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

20. Para el ácido 7-aminocefaloesporánico se emplea a continuación la abreviatura 7-ACA.

En la cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice se emplean los siguientes sistemas:

25. Sistema 52 = n-butanol-ácido acético glacial-agua (75:7,5:21)
- Sistema 101 A = n-butanol-piridina-ácido acético glacial-agua (42:24:4:30).

EJEMPLO 1 -

30. 5,92 g (15 milimoles) de bromoacetil-7-ACA se disuelven en 45 cc de dimetilformamida y se agrega



5. a la solución de 2,58 g (31,5 milimoles) de 1-metilimidazol en 27 cc de cloruro metilénico. Después de 7 horas se agrega 1 cc de ácido acético glacial y la mezcla de reacción se mezcla con 12,5 cc de cloruro metilénico-tetrahidrofurano (4:1, V:V). Se decanta del precipitado resinoso y el decantado se mezcla con 75 cc de la misma mezcla de disolventes hasta que se obtiene un producto granulado y éste se aspira, se lava con tetrahidrofurano y se seca en alto vacío. Se obtienen así 4,95 g de ácido 7- $\alpha$ -metilimidazolio-(3)-acetilamino-7-cefaloesporánico en bruto; otros 1,6 g se pueden obtener del filtrado mediante adición de tetrahidrofurano.

15. Para la transformación en la sal sódica se disuelven 2,5 g del producto en bruto en 9,25 cc de metanol y se mezcla con 3,25 cc de una solución metanólica 3M de  $\alpha$ -etilhexanoato sódico y después con 12,5 cc de tetrahidrofurano. Al dejar reposar en frío se separa por cristalización la sal sódica. Esta se disuelve fácilmente en agua. Contiene un ión de bromo que posiblemente está en el nitrógeno cuaternario del anillo imidazólico. Después de recrystalizar se descompone en tubos capilares evacuados a 178°, sin fundir.

20.  $[\alpha]_D^{20} = + 113^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1 en agua).  
Rf<sub>52</sub> = 0,01, Rf<sub>101 A</sub> = 0,35.  
El espectro ultravioleta en agua muestra máximas en  $\lambda = 260 \text{ m}\mu$   
( $\epsilon = 8.500$ ) y  $\lambda = 340 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 350$ ).

EJEMPLO 2 -

30. 5,92 g (15 milimoles) de bromoacetil-7-ACA



se disuelven en 45 cc de dimetilformamida. A esto se agrega una solución de 3,37 g (49,5 milimoles) de imidazol en 22,5 cc de cloruro metilénico. Se enjuaga ulteriormente con 7,5 cc de cloruro metilénico. Como la

5. mezcla de reacción se calienta se pone el matraz durante breve tiempo en agua de hielo. Después de 6 horas se agregan 1,17 cc de ácido acético glacial y el ácido 7-imidazolil(1)-acetilamino-cefaloespóránico se aísla por precipitación fraccionada.

10. Para esta finalidad se mezcla la solución de reacción con 37,5 cc de una mezcla de 4 partes en volumen de cloruro metilénico y 1 parte en volumen de tetrahidrofurano con lo que se forma un precipitado que se retira por filtración en vacío.

15. Al filtrado se le agregan bajo agitación 30 cc de cloruro metilénico y 150 cc de tetrahidrofurano. El precipitado incoloro formado se filtra en vacío y se lava con tetrahidrofurano. Como el material contiene aún algo de dimetilformamida se frota con 75 cc de

20. cloruro metilénico-tetrahidrofurano (4:1), se filtra en vacío y nuevamente se lava con tetrahidrofurano. Después de secar en alto vacío se obtiene el ácido 7-imidazolil-(1)-acetilamino-cefaloespóránico como polvo casi incoloro.

25. La sustancia se tinte de color amarillento a 131° y funde entre 141° y 150° bajo descomposición en los tubos capilares evacuados.  $[\alpha]_D^{20} = +127^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (en agua, c = 1).

$$Rf_{52} = 0,03; \quad Rf_{101 A} = 0,50.$$



EJEMPLO 3 -

393 mg (1,0 milimol) de bromoacetil-7-ACA se disuelven en 2,5 cc de dimetilformamida. A esto se agrega una solución de 254 mg (3,1 milimoles) de 2-metil-imidazol en una mezcla de 1,5 cc de cloruro metilénico y 0,5 cc de dimetilformamida. Se lava posteriormente con 0,5 cc de cloruro metilénico. Después de 200 minutos se agregan 0,066 cc de ácido acético glacial y la 2-metil-imidazolilacetil-7-ACA se aísla por precipitación fraccionada.

Para esta finalidad se mezcla la solución de reacción con 4,5 cc de una mezcla de 4 partes en volumen de cloruro metilénico y 1 parte en volumen de tetrahidrofurano y el precipitado coposo que se forma se separa por filtración.

Al filtrado se le agregan bajo agitación 20 cc de tetrahidrofurano y el precipitado formado se aspira en el filtro de vacío. Como este último contiene aún dimetilformamida se frota intensamente con 5 cc de mezcla de cloruro metilénico-tetrahidrofurano (4:1) se vuelve a filtrar en vacío y se lava con tetrahidrofurano. Después de secar en alto vacío se obtiene el ácido 7-[2-metil-imidazolil-(1)-acetilamino]-cefaloesporánico como polvo incoloro. La sustancia se tñe de color marrón a 145° y funde entre 160° y 170° bajo descomposición en los tubos capilares evacuados.

$$[\alpha]_D^{20} = + 136^\circ \pm 1^\circ \text{ (en agua; } c = 1 \text{)}.$$

$$Rf_{52} = 0,03; \quad Rf_{101 A} = 0,48.$$

EJEMPLO 4 -

11,75 g de ácido 3-(desacetoximetil)-3-ben-



- zoiltiometil-7-bromoacetilamino-cefaloesporánico, se disuelven en 45 cc de dimetilformamida bajo adición de una solución de 5,25 g de imidazol en 12 cc de dimetilformamida. La solución se mezcla con 1,45 cc de
5. ácido acético glacial y, bajo exclusión de luz, se deja reposar a temperatura ambiente. Después de 23 horas se agregan agitando bien y enfriando en agua de hielo lentamente 56 cc de ácido clorhídrico 1/12N. El precipitado oleaginoso marrón se separa por filtración a
10. través de una capa delgada de Hyflo. El filtrado se mezcla agitando muy intensamente y enfriando con hielo rápidamente con otros 570 cc de ácido clorhídrico 1/12N después de lo cual se sigue agitando y enfriando durante 1 hora. El precipitado coposo formado del
15. ácido 3-(desacetoximetil)-3-benzoiltiometil-7-imidazolil(1)-acetilamino-7-cefaloesporánico se separa por aspiración en vacío y se lava con 10 cc de agua.

$$R_f 52 = 0,13; R_f_{101 A} = 0,35.$$

- En el espectro ultravioleta en solución de
20. bicarbonato sódico 0,1M es  $\lambda_{max} = 243 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 14.200$ )  
 $\lambda_{max} = 273 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 15.600$ ).

El producto de partida se puede preparar de la manera siguiente:

- Una solución de 17,5 g de ácido 3-(desacetoximetil)-3-benzoiltiometil)-7-amino-cefaloesporánico
25. (véase patente belga nº 650.444) y 12,5 cc de trietilamina en 1 litro de dimetilformamida se gotea durante 1 hora en una solución bien agitada y mantenida a  $-13^\circ$  hasta  $-15^\circ$  de 9,2 cc de bromuro bromoacético en 100
30. cc de cloruro metilénico (atmósfera de nitrógeno). Se



deja subir la temperatura lentamente durante una hora y media a 10° y se mantiene así aún durante otra media hora.

5. Después se separa por destilación la mayor parte del disolvente en vacío a 0,5-1 mm Hg con un refrigerador de hielo seco-acetona. El producto oleaginoso se vierte sobre un tampón de fosfato del pH 5 y se agita con 1 litro de éster acético. En el límite de las dos fases se forma un precipitado que se separa por filtración o centrifugación. Después se ajusta el pH de la fase acuosa a 2, se satura ésta con sal común y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae ulteriormente con 600 y 400 cc de éster acético. Después de lavar con solución de sal común saturada se secan las fases orgánicas sobre sulfato sódico y consecutivamente se filtran a través de una columna de 100 mg de gel de sílice. Los filtrados se concentran por evaporación en vacío, el residuo se mezcla con 30 cc de etanol y se deja cristalizar a -20°. Se obtienen 7,8 g del ácido 3-(desacetoximetil)-3-benzotiometil-7-bromoacetilamino-cefaloesporánico del punto de fusión 137-138°. Rf 52 = 0,55. La sal sódica muestra en el espectro ultravioleta en agua:
- 10.
- 15.
- 20.

$$\lambda \text{ max } 243 \text{ nm } (\epsilon = 16.800) \text{ y}$$

$$\lambda \text{ max } 275 \text{ nm } (\epsilon = 20.600).$$

25.

$$[\alpha]_D^{20} = -47 + 12 (c = 1; \text{ en } 0,1 \text{ moles bicarbonato sódico-acetona } (1:1)).$$

EJEMPLO 5 -

30. 5,13 g del ácido 3-(desacetoximetil)-3-benzotiometil-7-imidazolil(1)-acetilamino-cefaloespo-



30

- ránico se disuelven en 45 cc de piridina y la solución se mezcla con 45 cc de dioxano. Después se agregan 26 cc de una solución de perclorato de mercurio al 40% y se deja reaccionar a 45° agitando fuerte durante 45 minutos (atmósfera de nitrógeno). Se enfría, se mezcla con 13,8 cc de ácido tiobenzóico y se agita durante 5 minutos. Los disolventes se separan por destilación en vacío y una solución del residuo en 250 cc de agua se filtra a través de "Celite". El filtrado se lava consecutivamente con 110 cc de tolueno, 2 veces, cada una con 68 cc de "Amberlite" LA-2 en 140 cc de tolueno y 2 veces con cada una 110 cc de tolueno. A continuación se filtra la fase acuosa a través de una columna que contiene, desde abajo hacia arriba, 10 cc de "Sephadex" CM C-25 (forma H<sup>+</sup>), 42 cc de "Alox", 10,5 cc de "Zeo-Karb" 226 (forma H<sup>+</sup>), 42 cc de "Alox", 10,5 cc de "Dowex-1" (forma de acetato) y 10 cc de "Sephadex" CM C-25 (forma H<sup>+</sup>). La "Celite", las fases orgánicas y la columna se extraen ulteriormente 2 veces, cada una con 30 cc de agua, las columnas se eluyen además con otros 300 cc de agua. Los eluidos reunidos se concentran por evaporación en vacío, se retira una pequeña cantidad de precipitado por filtración y se evapora hasta sequedad. El residuo se digiere con 10 cc de alcohol y da el ácido 3-(desacetoximetil)-3-piridinometil-7-[imidazolil(1)-acetilamino]-cefaloesporánico puro.
- $[\alpha]_D^{20} = + 76^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1 en H<sub>2</sub>O). Espectro ultravioleta en agua  $\lambda_{\max} 257 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 11.650$ );  $Rf_{101 A} = 0,05$ .



EJEMPLO 6 -

5. 1,97 g de ácido 7-imidazolil(1)-acetilamino-cefaloespóránico se disuelven en 100 cc de agua, se calienta a 37° y mediante 57,5 cc de sosa cáustica 0,1N se ajusta a un pH de 7,5. Se agrega entonces una suspensión de 50 mg de acetilestearasa (de Bacillus subtilis ATCC 6633, véase patente inflesa nº 1.080.904) en 2 cc de agua y el ácido acético que se forma se neutraliza continuamente con ayuda de un valorador automático con sosa cáustica 0,1N (ajuste a un pH de 7,3). Después de 4 horas ha terminado la reacción. Se ajusta el pH a 6,5 la solución se filtra a través de una frita de cristal G4 y se liofiliza. Se obtienen 2,62 g de una resina amarillenta de la sal sódica del ácido 7-imidazolil(1)-acetilamino-0-desacetilcefaloespóránico.
- 10.
- 15.

- Este producto en bruto se recoge directamente en una mezcla de 22 cc de dimetilformamida absoluta y 6,15 cc de trietilamina, se mezcla con 3,7 cc de  $\beta$ -cloroetilisocianato y se agita durante media hora a temperatura ambiente. Después se retira el disolvente en alto vacío y el residuo marrón resinoso se frota varias veces, cada una con 100 cc de éter absoluto. El residuo insoluble en éter se recoge en 60 cc de agua y se extrae primeramente 2 veces, cada una con 300 cc, después 2 veces, cada una con 150 cc de éster acético. Las fases orgánicas se lavan entonces 2 veces, cada una con 15 cc de agua. La fase acuosa se filtra a través de una columna de Sephadex y se lava ulteriormente con agua. Para esta finalidad se toma una columna de 2,1 cm de diámetro y 9 cm de altura de Sephadex CM 25 C (forma H<sup>+</sup>).
- 20.
- 25.
- 30.



Los primeros 80 cc de eluado contienen un producto secundario. Los siguientes 150 cc de eluado se componen de una solución amarillenta de la suatancia activa. La solución se filtra a través de una capa delgada de "Celite" y se liofiliza. Se obtiene así el ácido O-desacetil-O-( $\beta$ -cloroetilcarbamoil)-7-[imidazolil(1)-acetilamino]-7-cefaloespárico altamente purificado como polvo voluminoso.

5. En el espectro ultravioleta posee un  $\lambda$  max en 254 mm, con  $\epsilon = 8050$  (en agua). La rotación óptica es:  $[\alpha]_D^{20} = + 154.9 \pm 1.0$  (c = 0,83 en agua). Muestra en el cromatograma de capa delgada los siguientes valores Rf: en el sistema 101A = 0,3; en el sistema éster acético-piridina-ácido acético glacial\_agua (62:21:6:11) = 0,07.

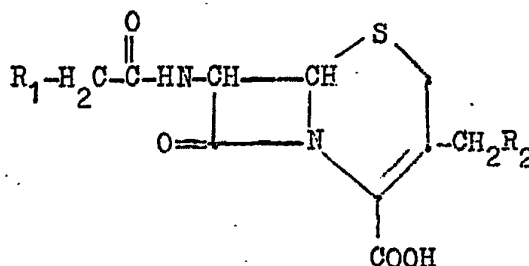
N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, con los números y fechas siguientes: 2/68 de 25. 2 de enero de 1.968, 13796/68 de 16 de septiembre de 1.968, y 17734/68 de 28 de noviembre de 1.968, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita una Patente de Invención, por 30. 20 años, en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO", caracterizándose por lo siguiente:

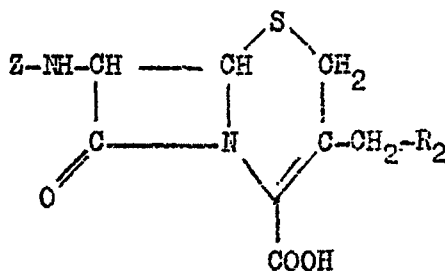
**POOR  
QUALITY**

30 DIC. 1968

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-aminocefaloesporánico, caracterizado porque los compuestos de fórmula I:



5. en la que R<sub>1</sub> significa un radical imidazolilo o imidazolilo, en caso dado, hidrogenado, que está enlazado con un átomo de nitrógeno al radical acetilamino y en la que R<sub>2</sub> significa un radical hidroxilo libre o esterificado por un ácido carboxílico, en el que los átomos de oxígeno del éster pueden estar sustituidos por átomos de azufre, un radical carbamoiloxi, en caso dado, N-sustituido, en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por azufre o un radical amonio cuaternario, y en caso dado, sus sales internas, si ~~es~~ un compuesto de fórmula II:
- 10.



II

15. en la que Z significa un resto haloacetilo y R<sub>2</sub> tiene el significado de arriba, se hace reaccionar con un imidazol, en caso dado, hidrogenado, o un compuesto de fórmula II en la que Z significa hidrógeno, se acila



- con el radical  $R_1-CH_2-CO-$ , en la que  $R_1$  significa un radical imidazolilo, en caso dado, hidrogenado y, si se desea, los compuestos obtenidos con un radical hidroxilo  $R_2$  libre o esterificado por un ácido carboxílico se transforman entre sí y, si se desea, en los compuestos obtenidos en los cuales  $R_2$  significa un radical hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico, en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por átomos de azufre, estos radicales se sustituyen en forma en sí conocida por un radical carbamoilo-
5. xi, en caso dado, N-sustituído, en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por azufre o por un radical amonio cuaternario y, si se desea, en caso dado, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales metálicas, tales como alcalinas o alcalinotérreas o sales conamoniaco o bases orgánicas, o de las sales obtenidas se forman los ácidos carboxílicos libres o en caso dado, las sales internas.
- 10.
- 15.

20. 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, en la que Z significa un resto bromoacetilo, se hace reaccionar con un imidazol, en caso dado, hidrogenado.

25. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup>, caracterizado porque se hace reaccionar con imidazol.

30. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup>, caracterizado porque se hace reaccionar con un imidazol o imidazolina que está sustituido por radicales alquilo inferior o alcoxi o radicales hidroxilo.



- 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I en la que R<sub>2</sub> significa el radical acetoxi.
5. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I en los cuales R<sub>2</sub> es un radical piridinio.
10. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I en los cuales R<sub>2</sub> es un radical alquilo inferior-carbamiloxi.
15. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I en los cuales R<sub>2</sub> significa un radical carbamiloxi de fórmula:
- $$-O-CO-NH-R_3$$
- en la que R<sub>3</sub> significa un resto alquilo inferior sustituido por uno o varios radicales alcoxi inferior o átomos de halógeno.
20. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I en los cuales R<sub>3</sub> significa un radical carbamiloxi de fórmula:
- $$-O-CO-NH-R_3$$
- en la que R<sub>3</sub> significa un resto alquilo inferior sustituido por uno o varios átomos de cloro.
25. 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I, en los cuales R<sub>3</sub> significa el



radical  $\beta$  -cloroetilcarbamoiloxi.

30D

11<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de ácido 7- $\beta$ -imidazolilacetilamino-7-cefaloesporánico, tal como se ha descrito en los ejemplos 1 hasta 3.

5. 12<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de ácido 7- $\beta$ -imidazolilacetilamino-7-cefaloesporánico, tal como se ha descrito en los ejemplos 4 ó 5.

10. 13<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de ácido 7- $\beta$ -imidazolilacetilamino-7-cefaloesporánico, tal como se ha descrito en el ejemplo 6.

14<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-aminocefaloesporánico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 20 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

30 DIC. 1968

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME

A. GOMEZ ACELLO Y MODEI

p. Firmado: F. Hernández Ruiz