

374426

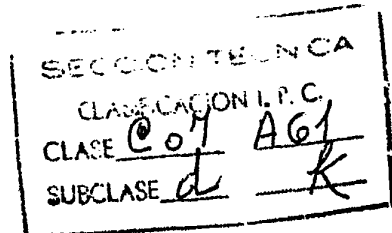
Memoria Descriptiva

sobre:

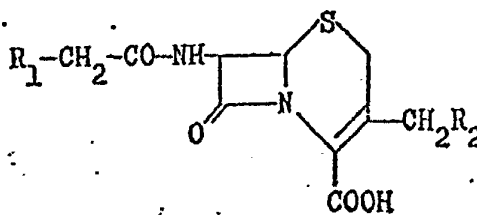


Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-aminocefaloesporáico.

Solicitante: CIIBA SOCIETE ANONYME,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

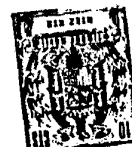


El objeto de la invención es la obtención de nuevos derivados terapéuticamente eficaces del ácido 7-aminocefaloesporáico (ACA) de fórmula I



-2- 374426

21 ENE 1970



5. en la que R_1 significa un resto 5-amino tetrazólico, y R_2 significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado por un ácido carboxílico, en el que átomos de oxígeno del éster, pueden estar sustituidos por átomos de azufre, un grupo carbamoiloxi, en caso dado N- sustituido, en el que átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por azufre, o un grupo amino cuaternario, y sus sales, en caso dado internas.

10. Un grupo hidroxilo esterificado R_2 , en el que átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por azufre, se deriva de un ácido carboxílico y es, por ejemplo, un grupo alcaniloxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, por átomos de halógeno, especialmente cloro, tal como formiloxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloiloxi, cloroacetoxi, especialmente acetoxi, o un grupo arilcarboniloxi o -tiocarboniloxi, mono- o dicíclico, en caso dado sustituido, por ejemplo, por restos de alquilo inferior, alcoxi inferior o alquilo inferior-mercapto, átomos de halógeno o el grupo nitro, el grupo alquilcarbonilmercapto o -tio carbonilmercapto, especialmente el grupo benzoilmercapto.
- 15.
- 20.

25. R_2 puede ser también un grupo carbamoiloxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, un grupo de fórmula $-O-CO-NH-R_3$, donde R_3 significa hidrógeno o un resto alifático, aromático, aralifático o heterocíclico, especialmente un resto alquilo inferior sin sustituir o sustituido, preferentemente sustituido por uno o varios grupos de alcoxi inferior o átomos de halógeno, recto o ramificado, tal como el resto metilo, etilo,
- 30.

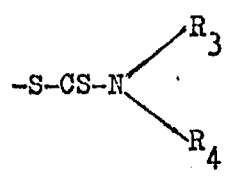
37442621



-3-

ante todo, sin embargo, el resto (3-cloroetilo.

R₂ puede ser además un grupo tiocarbamoilmercapto de fórmula

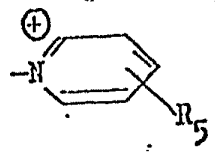


en la que R₃ tiene el significado arriba indicado y R₄ significa hidrógeno o R₃.

5.

R₂ significa, además, un grupo amino cuaternario en el que el átomo de nitrógeno cuaternario es, por ejemplo, parte de un anillo aromático, tal como de un anillo quinolinico, isoquinolinico o pirimidínico, especialmente, sin embargo, de un anillo piridínico sin sustituir o sustituido, por ejemplo, de fórmula

10.



donde R₅ significa hidrógeno o uno o varios grupos de alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo o carboxilo o uno o varios átomos de halógeno.

15.

Las sales de los nuevos compuestos son sales metálicas, ante todo aquellas de metales alcalinos o alcalino-térreos de aplicación terapéutica, tales como sodio, potasio, amonio, calcio o sales con bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, N-etilpiperidina, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina,

20.



21 ENE

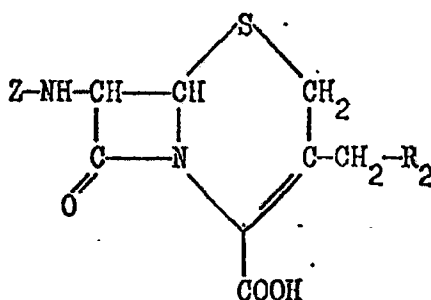
374426

N,N'-dibenciletilendiamina, procaina, efenamina, Si R₂ es básico entonces se pueden formar también sales internas.

5. Los nuevos compuestos muestran un efecto antibacterial especialmente bueno. Sin eficaces tanto contra las bacterias gram-positivas como, ante todo, también contra las bacterias gram-negativas, por ejemplo, contra Staphylococcus aureus, penicilin-resistentes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhosa y Bacterium proteus, como se demuestra en ensayos con animales, por ejemplo, en ratones. En éstos actúan en aplicación subcutánea, según la clase de la infección bacterial, químicoterapéuticamente con 0,1 - 100 mg/kg. Los compuestos 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 agente de desinfección. Son especialmente valiosos los compuestos en los cuales R₂ es el grupo β-cloroetilcarbamoilo o un grupo piridínico, sin sustituir o sustituido como arriba indicado.
- 10.
- 15.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Así se obtienen si

20. a) un compuesto de fórmula 11



11,

374426 -5-

21 E



- donde Z significa un resto halogenoacetilo, tal como el resto fluor-, cloro-, yodo- o, ante todo, bromo-acetilo y R_2 significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado (donde en el grupo éster átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por átomos de azufre), se hace reaccionar con 5-amino tetrazol o
5. b) un compuesto de fórmula II, en la que Z significa hidrógeno y R_2 es hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado (donde en el grupo éster átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por átomos de azufre)
10. se acila por el grupo R_1-CH_2-CO- , donde R_1 tiene el significado indicado, y, si se desea, los compuestos obtenidos, en los cuales R_2 significa el grupo acetoxi, se transforman en compuestos con grupo hidroxilo
15. R_2 libre y los compuestos con grupo hidroxilo libre R_2 en compuestos que contienen otros grupos éster que el grupo acetoxi (en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos, en caso dado, por átomos de azufre) o en un grupo carbamoiloxi, en caso dado N-sustituido, en el que átomos de oxígeno pueden estar sustituidos los átomos de azufre, y, si se desea, en los compuestos obtenidos, en los cuales R_2 significa un grupo hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico
20. (en el que átomos de oxígeno del éster pueden estar sustituidos por átomos de azufre), este grupo se sustituye por un grupo amónico cuaternario y, en caso dado, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales metálicas terapéuticamente aplicables, tales como las sales alcalinas o alcalino-térreas,
25. o las sales se transforman con amoniaco o bases orgáni-
- 30.



cas o de las sales obtenidas se forman los ácidos carboxílicos libres o, en caso dado, las sales internas.

- La reacción del compuesto II, donde Z significa un grupo halogenoacetílico, con 5-amino tetrazol, se realiza a temperatura ambiente o temperatura ligeramente aumentada o disminuída, preferentemente a 20-40°C. Se realiza preferentemente en un disolvente orgánico inerte, tal como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, tetrahydrofurano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de un agente aceptor de hidrógeno halogenado, por ejemplo, de una base inorgánica débil, tal como un carbonato, bicarbonato o acetato alcalino o de una amina terciaria, especialmente de una trialquilo inferior-amina, preferentemente diisopropiletilamina (base de Hünig).
- 5.
 - 10.
 - 15.

- La acilación del compuesto II, donde Z significa hidrógeno, se efectúa en la forma conocida, para la acilización de aminoácidos, por ejemplo, mediante un haluro de ácido, especialmente un cloruro de ácido o azida de ácido o un anhídrido de ácido, especialmente un anhídrido mixto, por ejemplo, de un anhídrido mixto formado con ácido carbónico monoesterificado, ácido piválico o ácido tricloroacético, o con el ácido libre mismo en presencia de un agente de condensación tal como un carbodiimida, por ejemplo, del dicitclohexilcarbodiimida. La acilización del compuesto II se puede realizar también sililizando o estannilizando primeramente el compuesto II, donde Z significa hidrógeno, acilando el compuesto de sililización o bien de estannilización con el ácido o un derivado de ácido ca-
- 20.
 - 25.
 - 30.



- paz de reacción, que contenga el grupo R_1-CH_2-CO- , y disociando los grupos silícicos o estannílicos, en caso dado existentes, con alcohol o agua; véase, por ejemplo, la patente británica 1 073 530 y la solicitud holandesa 67,17107.
- 5.
- Los derivados cefaloesporínicos, empleados como productos de partida, son conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos. Los compuestos de fórmula II, donde Z significa hidrógeno y R es un grupo éster distinto al grupo acetoxi, se preparan ventajosamente según el procedimiento descrito en la solicitud suiza Nr. 8379/68 (Case 6300/6217).
- 10.
- La transformación del compuesto de fórmula I, donde R significa el grupo acetoxi, en un compuesto con grupo hidroxilo libre y su reesterificación con otros ácidos que el ácido acético o su transformación en derivados carboxílicos o compuestos en los que R significa un grupo amino cuaternario, se efectúa en forma en sí conocida.
- 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 realizan 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.
- 25.
- 30.
- Los nuevos compuestos se pueden emplear



5. como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los compuestos en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral, topical o parenteral. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellas sustancias que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicol, polialquilenglicoles, vaselina, colesteroína u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, ungüentos, cremas 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.
- 20.

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

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

Sistema 52 = n-butanol-acido acético glacial-agua

(75:7,5:21)

30.

374426 -9-

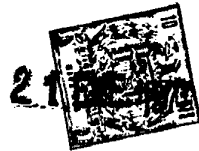


Sistema 101 A = n-butanol-piridina-ácido acético
glacial-agua (42:24:4:30).

Ejemplo 1 -

- 7,86 g de ácido bromoacetilaminocefalo-
esporico se disuelven, bajo adición de 6,9 cc de
5. N,N-diisopropiletilamina en 40 cc de cloruro metilénico. A esto se agrega una solución que ha sido preparada disolviendo 2,46 g de monohidrato de 5-amino-
10. tetrazol en 20 cc de dimetilformamida y ulterior dilución con 30 cc de cloruro metilénico. Se enjuaga ulteriormente con 10 cc de cloruro metilénico. Después de 45 horas se separa lo mas completamente posible el cloruro metilénico por destilación en vacío a la trompa de agua, y la dimetilformamida a 0,3 mm de vacío y
15. a una temperatura de 30°. El aceite viscoso residual se disuelve en 100 cc de agua, se recubre con 200 cc de éster acético y el pH de la fase acuosa se ajusta, agitando repetidas veces, con solución 2-N de carbonato sódico a 5,4. Después de la separación se extrae
20. la fase acuosa una segunda vez con 200 cc de éster acético. Las fases orgánicas se lavan dos veces, cada una con 20 cc de tampón del pH 6 y después se desechan. Las soluciones acuosas reunidas se recubren con 800 cc de éster acético y mediante agitación con ácido
25. clorhídrico 2-N se ajusta el pH a 1,8. Después de la separación de fases se recubre la fase acuosa con 400 cc de éster acético, se satura con sal común y mas tarde se vuelve a extraer ulteriormente con 200 cc de éster acético. Las soluciones acuosas se lavan con
30. 40 cc de solución saturada de sal común, se seca con

374426 -10-



5. sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. 6,3 g de este producto en bruto se suspenden en 36 cc de metanol y se disuelve mediante adición de 7,7 cc de solución 3m-metanólica de λ -etilhexanoato de sodio.
10. Agitando bien se gotean 4,5 cc de etanol absoluto. El precipitado impuro se separa por filtración y se desecha. El filtrado se mezcla en igual forma con 300 cc de etanol absoluto, se enfría y se deja reposar durante 30 minutos a -10° .
15. Se filtra en vacío, se lava con 40 cc de etanol y se obtiene la sal sódica del ácido 7- $\sqrt{5}$ -aminotetrazolil-acetilamino-7-cefaloesporáico. La forma ácido correspondiente se obtiene mediante re-extracción en éster acético a un pH de 2 $Rf_{52} = 0,13$, $Rf_{101A} = 0,36$; $[\alpha]_D^{20} = +148^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1, en agua, como sal sódica). Espectro ultravioleta en agua como sal sódica: λ_{max} : 227 m μ ($\epsilon = 8350$) y 260 m μ ($\epsilon = 8200$).
20. Espectro RMN en deutero-dimetilsulfóxido (100 Mc); Además de las señales características para el 7-ACA se presenta un singlete en $\delta = 4,92$ ppm, que se puede adjudicar al grupo $-CH_2$ del resto aminotetrazolilacetílico, y un singlete con base amplia en $\delta = 6,7$ ppm para el grupo NH_2 que se encuentra en el carbono del anillo tetrazólico.
25. Ejemplo 2 -
30. 9,42 g de ácido 3-(desacetoximetil)-3-benzotioacetil-7-bromoacetilamino-cafaloesporáico se disuelven bajo adición de 7,0 cc de N,N-diisopro-

374426 -11-



piletilamina en 60 cc de dimetilformamida. A esto se agrega una solución de 2,46 g de monohidrato de 5-aminotetrazol en 20 cc de dimetilformamida. Se enjuaga ulteriormente con 13 cc de dimetilformamida.

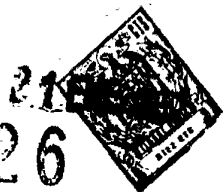
5. Después de reposar durante 36 horas a temperatura ambiente se separa el disolvente por destilación a 0,3 mm de vacío contra un refrigerador de -60° . El aceite residual se introduce en un sistema bifásico fuertemente agitado de 500 cc de éster acético y 250 cc de tampón de fosfato del pH 6,5. Mediante adición de un poco de solución 2-N de carbonato sódico se ajusta la fase acuosa a continuación a un pH de 6,5. Se separan inmediatamente las fases y la fase acuosa se extrae nuevamente con 20 cc de éster acético.
10. Las fases orgánicas se lavan consecutivamente con 50 cc de tampón de fosfato del pH 6,5 y se desechan.
15. Ahora se recubren las soluciones acuosas reunidas inmediatamente con 500 cc de éster acético y el pH se ajusta a 2 bajo fuerte agitación mediante adición de ácido clorhídrico 2-N. El precipitado, que así se forma, se puede retirar por filtración. Después de la separación de fases se satura la solución acuosa con sal común y se extrae ulteriormente con 300 cc y 200 cc de éster acético. Las fases orgánicas se lavan consecutivamente dos veces, cada una con 50 cc de solución saturada de sal común, se seca con sulfato sódico y se filtra a través de una columna (diámetro 4,5 cm) de 60 g de gel de sílice. El filtrado recogido se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 30 cc
20. de tetrahidrofurano y se mezcla con tanto metanol (unos
- 25.
- 30.

374426

-12-



- 100 cc) de manera que se forme un ligero coloreamiento. Calentando ligeramente en el baño de aire y soplando en corriente de nitrógeno se concentra entonces lentamente la solución, con lo que se obtiene el ácido
5. 3-(desacetoximetil)-3-benzoiltiometil-7- \square 5-aminotetrazolil-acetilamino \square -cefaloesporáico cristalino. P.f. 190-193° (descomposición).
Rf₅₂ = 0,40. Rf_{101A} = 0,55
Espectro ultravioleta (en 0,1 mol de bicarbonato sódico): λ_{\max} a 240 m μ (ϵ = 16500) y a 276 m μ (ϵ = 19900)
10. El producto de partida se puede preparar como sigue: Una solución de 17,5 g de ácido 3-(desacetoximetil)-3-benzoiltiometil)-7-amino-cefaloesporáico (véase patente belga 650 444) y 12,5 cc de trietilamina en 1 l de dimetilformamida se gotea durante 1 hora en una solución bien agitada y mantenida a -13° hasta -15° de 9,2 cc de bromuro bromoacetílico en 100 cc de cloruro metilénico (atmósfera de nitrógeno). Se deja subir la temperatura durante 1 1/2 horas lentamente
15. a 10° y se mantiene allí durante 1/2 hora. Después se separa por destilación la mayor parte del disolvente en vacío a 0,5-1 mm de Hg contra un refrigerador de hielo seco-acetona. El producto oleinoso se vierte sobre un tampón de fosfato de pH de 6 y se agita
20. con 1 l de éster acético. En el límite de las dos fases se forma un precipitado que se separa por filtración o centrifugación. El pH de la fase acuosa se ajusta a 2, se satura con sal común y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae ulteriormente con
25. 600 y 400 cc de éster acético. Después de lavar con
- 30.



- solución saturada de sal común se secan las fases orgánicas sobre sulfato sódico y consecutivamente se filtra a través de una columna de 100 mg de gel de sílice. Los filtrados se concentran por evaporación en vacío hasta sequedad, el residuo se mezcla con 30 cc de etanol y se cristaliza a -20°, Se obtienen 7,8 g de ácido 3-(desacetoximetil)-3-benzoiltiometil-7-bromoacetilamino-cefaloesporáico del P.f. 137-138°. Rf₅₂ = 0,55.
- 5.
10. La sal sódica muestra en el espectro ultravioleta en agua:
- λ_{max} 243 m μ ($\epsilon = 16'800$) y
275 m μ ($\epsilon = 20'600$).
- $\Delta\epsilon_D^{20} = -47 \pm 1^2$ (c = 1; en 0,1 mol de bicarbonato sódico-acetona (1:1).
15. Ejemplo 3 -
- 2,51 g de ácido 3-(desacetoximetil)-3-benzoiltiometil-7- $\sqrt{5}$ -aminotetrazolil-acetilamino/-cefaloesporáico se disuelven en 41,5 cc de una mezcla de partes iguales de dioxano y piridina, se mezcla con 12,2 cc de solución acuosa al 40% de perclorato de mercurio y se deja reaccionar durante 45 minutos a 45° y ultrasonido de 45 KHz bajo nitrógeno. Se enfría, se mezcla con 6,5 cc de ácido tiobenzóico y se agita durante 5 minutos. Los disolventes se separan por destilación en vacío y una solución del residuo en 65 cc de agua se filtra a través de "Celite". El filtrado se lava consecutivamente con 50 cc de tolueno, dos veces cada una con 33 cc de "Amberlite" LA-2 en 66 cc de tolueno y dos veces, cada una con
- 20.
- 25.
- 30.



- 50 cc de tolueno. A continuación se filtra la fase acuosa a través de una columna que desde abajo hacia arriba contiene 4,1 cc de "Sephadex" CM C-25 (forma H⁺), 16,5 cc de "Alox", 4,1 cc de "Zeo-Karb" 226 (forma H⁺), 16,5 cc de "Alox", 4,1 cc de "Dowex 1" (forma acetato) y 4,1 cc de "Sephadex" CM C-25 (forma H⁺). La "Celite", las fases orgánicas y la columna se extraen dos veces, cada una con 15 cc de agua, la columna se eluye además con otros 150 cc de agua. Los extractos reunidos se concentran por evaporación en vacío, se retira una pequeña cantidad de precipitado por filtración y se evapora hasta sequedad.

10. El residuo se digiere con unos 50 cc de etanol absoluto y da el ácido 3-(desacetoximetil)-3-piridinometil-7- $\sqrt{5}$ -aminotetrazolil-acetilamino-7-cefaloesporáico puro. $[\alpha]_D^{20} = +60^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en agua), espectro ultravioleta: $\lambda_{\max} 256 \text{ m } \mu$ ($\epsilon = 11600$); $Rf_{52} = 0,01$; $Rf_{101A} = 0,10$.

Espectro RMN en deutero-dimetilsulfóxido (100 Mc):

20. Además de las señales características para el cuerpo básico se presenta un singlete en $\delta = 4,96$ ppm que se puede adjudicar al grupo -CH₂ del resto aminotetrazolilacetílico y un singlete con base ancha en $\delta = 6,76$ ppm para el grupo -NH₂ que se encuentra en el carbono del anillo tetrazólico.

25.

Ejemplo 4 -

30. 10,8 g de sal sódica de ácido 7- $\sqrt{5}$ -aminotetrazolil(1)-acetilamino-7-cefaloesporáico se disuelven en 300 cc de agua, se calienta a 37° y mediante lejía sódica 0,2-N se ajusta a un pH de 7,6. Se agre-

374426

-15-



- ga entonces una suspensión de 240 mg de acetilacetarasa (de *Bacillus subtilis* ATCC 6633, véase patente belga 1 080 904) en unos 5 cc de agua, y el ácido acético formado se neutraliza continuamente
5. con lejía sódica 0,2-N (graduación a un pH de 7,6; temperatura 37°). Después de 5 horas ha terminado la reacción. El pH se ajusta a 6,5, la solución se filtra a través de una frita de cristal G4 y se liofiliza. Se obtienen 11,88 g de una resina amarillenta
10. del ácido 7-(5-amino-tetrazolil)-acetilamino-0-desacetil-cefaloesporáico.

- 9,92 g de este producto en bruto se suspenden en 150 cc de dimetilformamida absoluta y a continuación se agregan 0,15 cc de $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ (óxido estannoso tributílico). Después se gotea en el plazo
15. de 15 minutos una solución de 10,6 cc de β -cloroetil isocianato en 45 cc de dimetilformamida y se sigue agitando durante 1 1/4 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora en alto vacío hasta sequedad. El residuo resinoso se frota tres veces,
20. cada una con 500 cc de éter absoluto (la parte soluble en éter se separa y se desecha) y después se recoge en 250 cc de tampón de fosfato al 10% del pH 6,7. Se extrae consecutivamente con 1,5 l y 0,5 l de éster acético. Las fases orgánicas se vuelven a extraer dos veces, cada una con 100 cc de tampón del
25. pH 6,7 y después se desechan. Las fases acuosas se reúnen, se recubren con 1,5 l de éster acético, mediante adición de ácido clorhídrico 2-N y agitación se ajusta a un pH de 2,4 y las fases se separan. Des-
- 30.



- pués de saturar con sal común se extrae la fase acuosa aún dos veces, cada una con 1 litro de éster acético, las fases orgánicas se lavan sucesivamente dos veces, cada una con 200 cc de solución saturada de sal común, se secan con sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtienen 8,0 g de un residuo amorfo del que mediante α -etilhexanoato de sodio se obtiene un cristalizado en bruto de la sal sódica. Esta se transforma de nuevo por acidificación y extracción con éster acético en la forma de ácido cristalina. De éste se puede obtener en la forma arriba descrita la sal sódica cristalina pura del ácido O-desacetil-
 10: -O-(β -cloroetilcarbamoil)-7-(5-aminotetrazolil)-acetilamino-cefaloesporáico. Espectro ultravioleta
15. $\lambda_{max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8,500$).
 Giro óptico $[\alpha]_D^{20} = + 116^\circ \pm 1^\circ$. Cromatograma de capa delgada en gel de sílice: $Rf_{52} = 0,23$, $Rf_{101A} = 0,5$.

N O T A

20. 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 dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 18 516/68 de 12 de diciembre de 1.968 y 6150/69 de 23 de abril de 1.969 accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo
- 25.
- 30.

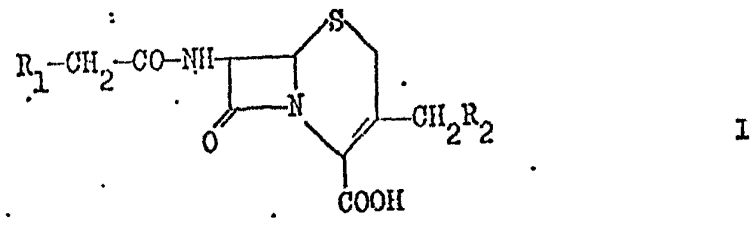


374426 -17-

lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-aminocefaloesporáico; caracterizándose por lo siguiente:

5.

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

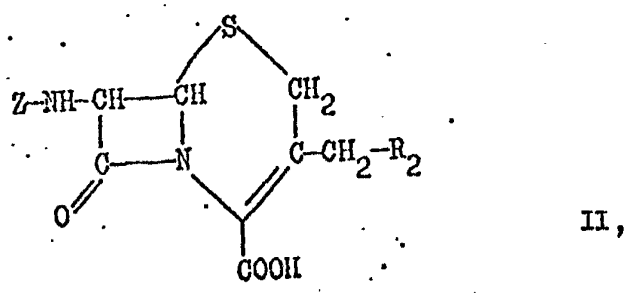


10.

en la que R₁ significa un resto 5-aminotetrazólico, y R₂ significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado por un ácido carboxílico, en el que átomos de oxígeno del éster pueden estar sustituidos por átomos de azufre, un grupo carbamoiloxi en caso dado N-sustituido, en el que átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por azufre o un grupo amino cuaternario, o sus sales en caso dado interiores se obtienen según métodos en sí conocidos.

15.

2ª - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II





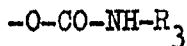
374426 -18-

- donde Z significa un resto halogenoacetilo y R_2 significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado (donde en el grupo éster átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por átomos de azufre)
5. se hace reaccionar con 5-aminotetrazol, o un compuesto de fórmula II, en la que Z significa hidrógeno y R_2 es hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado (donde en el grupo éster átomos de oxígeno pueden estar sustituidos por átomos de azufre)
10. se acila por el grupo R_1-CH_2-CO- , donde R_1 tiene el significado indicado y, si se desea, los compuestos obtenidos, en los cuales R_2 significa el grupo acetoxi, se transforman en compuestos con grupo hidroxilo R_2 libre y los compuestos con grupo hidroxilo libre R_2 en compuestos que contienen otros grupos éster que el grupo acetoxi (en el que los átomos de oxígeno pueden estar sustituidos, en caso dado, por átomos de azufre) o en un grupo carbamoiloxi, en caso dado N-sustituido, en el que átomos de oxígeno pueden estar sustituidos los átomos de azufre,
15. y, si se desea, en los compuestos obtenidos, en los cuales R_2 significa un grupo hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico (en el que átomos de oxígeno del éster pueden estar sustituidos por átomos de azufre), este grupo se sustituye por un grupo amónico cuaternario y, en caso dado, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales metálicas terapéuticamente aplicables, tales como las sales alcalinas o alcalino-térreas, o las sales se transforman con amoniaco o bases orgánicas o de las sales
- 20.
- 25.
- 30.



obtenidas se forman los ácidos carboxílicos libres, o, en caso dado, las sales internas.

5. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula II, donde Z significa el resto bromoacetilo.
10. 4ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I, en la que R₁ tiene el significado indicado y R₂ significa el grupo acetoxi.
15. 5ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I donde R₁ tiene el significado indicado y R₂ significa un grupo piridinio, en caso dado sustituido.
20. 6ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I en la que R₁ tienen el significado indicado y R₂ significa el grupo piridinio.
25. 7ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I, en la que R₁ tiene el significado indicado y R₂ significa un grupo alquilo inferior-carbamiloxi.
30. 8ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I en la que R₁ tiene el significado indicado y R₂ significa un grupo carbamiloxi de fórmula



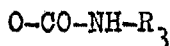
374426

-20-



en la que R_3 significa un resto alquilo inferior sustituido por uno o varios grupos de alcoxi inferior o halógeno.

5. 9ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I en la que R_1 tiene el significado indicado y R_2 significa un grupo carbamoiloxi de fórmula



10. en la que R_3 es un resto alquilo inferior sustituido por uno o varios átomos de cloro.

15. 10ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I, en la que R_1 tiene el significado indicado y R_2 es el grupo β -cloroetilcarbamoiloxi.

20. 11ª - Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-aminocefaloesporico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 21 ENE. 1970

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MODAY
p. p. Firmado: F. Hernández Rolo