

20 MS



412838

PATENTE DE INVENCION

Case 4-8082/1-3/4

Int. Cl.: C07D/A61K

412838

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido penam-3-carboxílico y ácido cefem-4-carboxílico

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G. entidad suiza, residente en Basilea, Suiza

La invención se refiere a nuevos derivados terapéuticamente valiosos del ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico y del ácido 7-amino-cef-3-em-4-carboxílico y a sus sales, a procedimientos para su obtención, y a preparados farmacéuticos que contienen los nuevos compuestos.



5 po nitro y, ante todo, carbamoilo y acilo, especialmente alcan-
noilo inferior, tales como acetilo, acilamino, especialmente
alcanoilo inferior-amino y alcoxi inferior-carbonilamino, por
ejemplo, acetilamino, terc.butiloxicarbonilamino, dialquilo
inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino, alcanoiloxi infe-
rior, tal como acetoxi y alcoxi inferior-carbonilo, tal como
metoxicarbonilo. Los restos cíclicos están preferentemente sin
sustituir. $R_1 + R_2$ junto con el átomo de carbono representan,
en primer lugar, ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando R_2 signi-
fica tienilo o furilo, estos restos están enlazados en la po-
10 sición 2 ó 3, preferentemente en la posición 2.

R_1 representa en primer lugar hidrógeno y R_2 fenilo
insustituido.

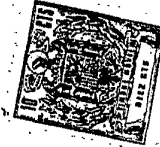
15 R significa, como ya se ha mencionado, hidrógeno o
un resto enlazado a través de oxígeno, azufre o nitrógeno, pre-
ferentemente, sin embargo, a través de carbono o nitrógeno.

Un resto enlazado a través de carbono (denominado
a continuación como R_a) es un resto hidrocarburo alifático,
cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o arali-
fático, en caso dado sustituido, ó un resto heterocíclico o he-
20 terociclál-alifático o un resto formilo sustituido.

Un resto hidrocarburo R_a alifático es, ante todo
un resto alquilo inferior con 1 - 5 átomos de carbono, tal
como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc.butí-
25 lo. Un resto de estos puede estar, en caso dado, sustituido por
uno o varios sustituyentes.

Como sustituyentes son de mencionar los grupos hi-
droxi o mercapto libres, esterizados o eterados, tales como
halógeno, especialmente cloro o fluor, o alcanoiloxi inferior,
30 tal como acetoxi, alcoxi inferior, tal como metoxi, ariloxi,

- 4 -
412838



tal como fenoxi en caso dado sustituido, especialmente por halógeno, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior, por ejemplo p-clorofenoxi, alquilo inferior-mercapto, tal como metilmercapto, además, trifluormetilo, grupos carboxilo libres o funcionalmente modificados, por ejemplo, grupos éster, especialmente alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ciano, carbamoilo en caso dado sustituido, por ejemplo, N-alquilo inferior-carbamoilo, tal como N-metil-carbamoilo ó N-halógeno-alquilo inferior-carbamoilo, tal como

5

10 β -cloroetilcarbamoilo, grupos amino, en caso dado sustituidos, tales como mono- ó di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino, ó acilamino, especialmente alcanilo inferior amino, por ejemplo, acetilamino, ó sulfonilamino, por ejemplo, metilsulfonilamino, los grupos nitro y acilo, especialmente

15

mente acilo de ácidos carboxílicos, por ejemplo, alcanilo inferior, tal como acetilo ó aroilo monocíclico, tal como benzilo.

Un resto hidrocarburo R_a cicloalifático es, por ejemplo, un resto cicloalquilo o cicloalquenilo con 3 - 8,

20

preferentemente 5 - 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclohexilo, ciclohexenilo; un resto hidrocarburo cicloalifático-alifático es por ejemplo un resto cicloalquilo o cicloalquenil-alquilo inferior, donde cicloalquilo, cicloalquenilo y alquilo inferior tienen los significados mencionados, por ejemplo,

25

ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo. Estos restos pueden estar sustituidos en igual forma como los restos hidrocarburo alifáticos arriba descritos; como sustituyentes pueden llevar también grupos alquilo inferior.

Un resto aromático R_2 es un resto mono- ó bicíclico, por ejemplo, fenilo, preferentemente naftilo. Estos restos pue

30



den estar sustituidos en igual forma como los restos alifáticos cíclicos. Son de mencionar, por ejemplo, p-nitrofenilo, m-metoxifenilo, m-carboxifenilo, dicarboxifenilo, metilsulfonilaminofenilo, ante todo α - y β -naftilo.

5 Los restos aralifáticos R_a pueden ser asimismo mono- ó bicíclicos. En primer lugar son restos de fenil-alquilo inferior, tales como bencilo o feniletilo. También estos restos pueden llevar los sustituyentes arriba indicados para los restos alifáticos cíclicos.

10 Los restos heterocíclicos R_2 son los restos mono- ó bicíclicos que como heteroátomos contienen nitrógeno, azufre y/u oxígeno. En cada anillo tienen 5 - 8, preferentemente 5 - 6 miembros de anillo. Pueden estar saturados o insaturados. Preferentemente son de carácter aromático. Tienen 1 - 4, 15 preferentemente 1 - 2 heteroátomos, ante todo un heteroátomo. Pueden llevar un anillo bencénico condensado. Como ejemplos son de mencionar: furilo, tienilo, pirrilo, indolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurano, pirrolidilo, 20 piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidropirano, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, piperidilo, morfolinilo, tiamorfolinilo. Los anillos pueden llevar sustituyentes como arriba se ha indicado para los anillos cicloalifáticos.

25 Los restos heterocíclico-alifáticos R_a son ante todo los restos heterociclil-alquilo inferior, por ejemplo, los restos heterociclil-metílicos. Aquí es el resto heterociclílico un resto como arriba se ha descrito. También estos restos pueden llevar los sustituyentes arriba indicados para los restos 30 cicloalifáticos.

412838



5 Un resto formilo sustituido es, ante todo, el grupo carbamoilo, además, un alcanilo inferior, tal como el resto acetilo, o un resto aroilo monocíclico, tal como un resto benzoilo, en caso dado sustituido. Los sustituyentes del resto aromático son los arriba mencionados.

10 Un resto R enlazado a través de un átomo de oxígeno o de azufre (denominado a continuación como R_p) es, por ejemplo, un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aralifático ó aromático, en caso dado sustituido, enlazado a través de un átomo de oxígeno o de azufre. El resto hidrocarburo tiene el mismo significado como más arriba se ha mencionado para R_a ; también los sustituyentes son los mismos que más arriba se han indicado para R_a .

15 Un resto enlazado a través de un átomo de nitrógeno (a continuación denominado como R_c) es un grupo amino insustituido o sustituido. El grupo amino puede llevar dos sustituyentes, preferentemente tiene sin embargo un sustituyente. Sustituyentes del grupo amino son restos hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituidos, o restos heterociclic-alifáticos como arriba se ha definido como R_a , ante todo un resto monoaza- ó diazacíclico de carácter aromático. El grupo amino puede estar sustituido por un resto enlazado a través de un átomo de oxígeno como arriba se ha indicado para R_p , además
20 por un grupo OH, un grupo NH_2 en caso dado sustituido por un resto R_a , un grupo CN ó un grupo acilo, donde el acilo se puede derivar de un ácido mono- ó dicarboxílico o, ante todo, de un ácido sulfónico. Los ácidos mono- y dicarboxílicos son, ante todo, aquellos con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo,
25 ácido ftálico, ácido maléico, ácido malónico, ácidos alcanoin-

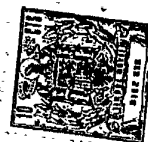


5 ferior, tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido butí-
rico. Ácidos sulfónicos son especialmente los ácidos mono- o
bicíclicos aromáticos, además, alifáticos, tales como el ácido
bencenosulfónico, los ácidos toluenosulfónicos, los ácidos naf-
talinsulfónicos, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosul-
fónico. Los ácidos pueden estar sustituidos por los sustituy-
10 entes mencionados para R_a . Un resto heterocíclico sustui-
dor del grupo amino puede estar enlazado también a través de
un átomo de nitrógeno de anillo con el grupo amino, por ejem-
plo, un resto tiazol-3-ilo ó rodanin-3-ilo. El grupo amino
puede formar también, junto con el sustituyente, un grupo guani-
dino, alquilenimino, oxaalquilenimino, tialquilenimino ó aza-
alquilenimino, por ejemplo, un grupo piperidino, morfolino,
tiamorfolino ó piperazino. En los restos cíclicos mencionados
15 significa "alquileno" un grupo $(CH_2)_n$, donde n representa 2 -
7, preferentemente 4 - 5. Estos grupos pueden estar sustitui-
dos, especialmente por grupos alquilo inferior, por ejemplo,
metilo.

20 El sustituyente R_3 existente en los derivados de
ácido penicilánico y ácido cefaloesporánico de fórmula Ia y
Ib es, como ya se ha mencionado, un grupo carboxilo libre ó
protegido. Bajo un grupo carboxilo protegido se ha de entender
aquí un grupo carboxilo funcionalmente modificado, tal como
un grupo carboxilo esterizado o amidado ó un grupo carboxilo
25 presente en una forma anhídrido.

30 Un grupo carboxilo esterizado R_3 es preferentemente
un grupo fácilmente dissociable, por ejemplo, un grupo que, en
caso dado en un medio ácido o débilmente alcalino, se puede di-
sociar solvolíticamente, por ejemplo, por hidrólisis o alcoholó-
lisis, hidrogenolítica, reductivamente, por intercambio nucleo-

8
- 412838



fílico, fotolítica o enzimáticamente, al grupo carboxilo libre

Los grupos éster que se pueden disociar fácilmente por solvolisis con un disolvente que contenga grupos hidroxilo, por ejemplo, agua o alcoholes, tales como, por ejemplo, metanol o etanol, preferentemente bajo condiciones neutras, son, ante todo, aquellos que se derivan del alcohol silílico, germanílico, plumbílico o estannílico. Tales grupos se describen, por ejemplo, en la patente británica 1 073 530, en la publicación de la solicitud de patente holandesa 67/17107 y en la publicación de la solicitud de patente alemana 1 800 698. Entran especialmente en consideración los grupos de fórmula $R_5R_6R_7Si-OCO-$ ó $R_5R_6R_7Sn-OCO-$ donde R_5 , R_6 y R_7 son iguales o diferentes y significan alquilo, especialmente alquilo inferior, arilo, por ejemplo, fenilo, o aralquilo, tal como fenil-alquilo inferior, tal como bencilo.

En medio ácido, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico o ácido bromhídrico o de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o mezclas de estos con agua, se disocian con especial facilidad ante todo los ésteres que se derivan de alcoholes poliramificados en la posición α ó de alcoholes inferiores conteniendo en la posición α uno o varios donadores de electrones, tales como restos de hidrocarburo, en caso dado sustituidos, aromáticos, ó restos heterociclílicos de carácter aromático, tal como fenilo, furilo, tienilo ó aroilo, tales como benzoilo ó restos aciloxi, tal como aroiloxi o alcanoiloxi inferior. Tales grupos éster son, por ejemplo, terc. butiloxicarbonilo, terc. amiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, furfuraloxicarbonilo, 2-tetrahidrofuriloxicarbonilo, 2-tetrahidropira-



niloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-metoxi-benciloxicarbonilo, α -metil- α -bifenilil-metiloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetiloxicarbonilo, di-(p-metoxifenil)-metiloxicarbonilo, trifenilmetiloxicarbonilo, benzoilmetoxicarbonilo, benzoiloximetiloxicarbonilo, acetoximetilcarbonilo, pivalliloximetiloxicarbonilo.

Grupos éster disociables bajo condiciones hidrolíticas debilmente básicas o ácidas son, por ejemplo, los ésteres activados que se derivan de fenol, en caso dado sustituido o de alcohol bencílico, tal como ésteres de 2-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 4-nitrobencilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,3,4,5,6-pentaclorofenilo, además, por ejemplo, los ésteres de ftaliminometilo, succiniminometilo, trifenilmetilo, bis-(4-metoxifeniloxi)-metiló.

Por hidrogenólisis se pueden disociar, por ejemplo los grupos éster que se derivan de alcohol bencílico, en caso dado sustituido, por ejemplo, alcohol p-nitrobencílico. De mayor importancia son los grupos éster que se pueden disociar reductivamente sin la actuación de catalizadores, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno nascente o por reducción electro-lítica. Tales grupos se derivan, ante todo, de los 2-halógenoalcanoles inferiores, por ejemplo, de 2,2,2-tricloroetanol, 2-cloroetanol, 2-bromoetanol y 2-iodoetanol, además, por ejemplo, de benzoilmetanol ó 4-piridilmetanol. Estos grupos alcohol se pueden retirar por tratamiento con agentes de reducción químicos, preferentemente bajo condiciones neutras o debilmente ácidas, por ejemplo, con zinc en presencia de ácido acético acuoso o de ácido fórmico o zinc en un alcohol inferior o en piridina o por reactivos de cromo-(III). El grupo 4-piridilme-



tiloxi se retira convenientemente por reducción electrolítica.

Los grupos éster fácilmente dissociables fotolíticamente, especialmente por radiación con luz ultravioleta, preferentemente bajo condiciones neutras o ácidas, se derivan de metanoles que contienen uno o dos restos arilo, que están sustituidos por grupos alcoxi inferior, especialmente grupos metoxi y/o nitro. Tales grupos son, ante todo, 3-metoxi- y 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxi- y 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, 4,5-dimetoxi-2-nitrobenciloxicarbonilo, α -fenil- α -(3,4-dimetoxi-6-nitro-fenil)-metiloxicarbonilo, α -metil- α -(3,4-dimetoxi-6-nitrofenil)-metiloxicarbonilo.

Los ésteres enzimáticamente dissociables son, ante todo, aquellos que contienen un grupo éster dissociable bajo condiciones fisiológicas. Estos ésteres tienen buena resorcpción en el organismo y, por lo tanto, tienen aplicación terapéutica. Los ésteres de esta clase se describen, por ejemplo, en la patente británica 1 229 453 y en la solicitud de patente alemana DT 1 951 012. Los ésteres se derivan de alcoholes de fórmula $\text{HO}-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{R}''$, donde R'' significa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, un resto cicloalquilo, un resto cicloalquilalquilo, un resto arilo, un resto aralquilo o un resto heterociclilo. R'' puede significar especialmente un resto alquilo inferior con máximo 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ante todo, terciobutilo, además, un resto cicloalquilo monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono; un resto cicloalquilo bicíclico, tal como un resto 1-biciclo-(2,2,2)-octilo ó adamantilo; un resto arilo monocíclico, por ejemplo, un resto fenilo, en caso dado sustituido; un resto arilo bicíclico, tal como un resto 1-naf-



tilo, 2-naftilo ó un resto naftilo sustituido; un resto aral-
quilo mono- o bicíclico, por ejemplo, un resto bencilo o fenil
etilo ó un resto naftil-alquilo inferior, tal como naftilmeti-
lo. R_3'' puede representar también un resto heterociclilo con 5
5 - 6 átomos de anillo y como mínimo un átomo de nitrógeno, azu-
fre u oxígeno, por ejemplo, tienilo, furilo, pirrilo, oxazoli-
lo, tiazolilo, imidazolilo.

Ejemplos de sustituyentes en los sistemas de anillo
de arriba, que forman una parte de R_3'' son, entre otros, restos
10 de alquilo inferior, restos alcoxi inferior, restos alquilomer-
capto inferior, restos halogenoalquilo inferior, tales como
restos mono-, di-, o trihalogenoalquilo, en los cuales el haló-
geno puede ser fluor, cloro o bromo, así como grupos nitro.

Procedimientos para la obtención de los ésteres mencionados
15 se describen en las patente británica y en la solicitud de
patente alemana indicadas.

El grupo carboxilo R_3 puede estar también esteri-
zado por un alcohol inferior, tal como metanol ó etanol.

En el grupo carboxilo amidado R_3 el átomo de nitro-
20 geno del amida puede estar sustituido en caso dado por ejem-
plo, por restos hidrocarburo alifáticos monovalentes o biva-
lentes, que en caso dado pueden estar interrumpidos por átomos
de oxígeno, nitrógeno o azufre. Tales restos son, en primer
lugar, alquilo inferior, por ejemplo, como arriba mencionado,
25 especialmente metilo, o alquileno inferior, por ejemplo, 1,4-
butileno ó 1,5-pentileno, oxaalquileno inferior, por ejemplo,
3-oxa-1,5-pentileno, o azaalquileno inferior, por ejemplo, 3-
metil-3-aza-1,5-pentileno.

Un grupo carboxilo protegido, presente en forma de
30 anhídrido, preferentemente en forma de un anhídrido mixto R_3 ,



es, ante todo, un grupo hidrolíticamente dissociable. El segundo resto acilo es, por ejemplo, el resto acilo de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido alcano inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo, pivaloilo, ó el resto acilo de un monoéster del ácido carbónico, especialmente el éster de monoalquilo inferior, por ejemplo, etoxicarbonilo, isobutiloxycarbonilo.

El resto R_4 en los derivados de ácido cefalosporánicos de fórmula I significa, como ya se ha mencionado, un átomo de hidrógeno (faltando la cadena lateral en la posición 3 de la cefalosporina C) ó un grupo metilo insustituido o sustituido. Sustituyentes del grupo metilo son, ante todo, un grupo hidroxilo libre, esterizado o eterado, un grupo mercapto esterado, un grupo carbamoilo ó tiocarbamoiloximercapto en caso dado N-sustituido, un grupo amónico cuaternario o el grupo ciano.

Un grupo hidroxilo esterizado contiene como resto ácido, ante todo el resto de un ácido carboxílico o tiocarboxílico, por ejemplo, alcanoilo inferior, en caso dado sustituido por átomos de halógeno, especialmente cloro, tal como formilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, cloroacetilo, especialmente acetilo, ó arilo o arilalcanoilo inferior, en caso dado sustituido por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o nitro, por ejemplo, benzoilo o fenilacetilo, además, como resto tiocarboxílico, ariltio especialmente sustituido en caso dado como ya se ha mencionado, ante todo benzoiltio. Son de mencionar, además, los grupos hidroxilo esterizados por hidrácidos halogenados; el grupo metilo R_4 puede, por lo tanto, estar sustituido por ejemplo, por fluor, cloro o bromo.

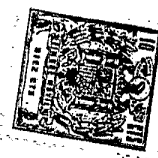


Grupos hidroxilo eterados son, por ejemplo, los descritos en la patente belga 719 710. Son de destacar alcoxi inferior, tales como metoxi, etoxi, n-propiloxi, furanilo, piranilo.

5 Los grupos mercapto eterados contienen como restos eterizantes por ejemplo, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, además, fenilo, en caso dado sustituido, o heterociclilo, donde los sustituyentes pueden ser los mismos que se han indicado más arriba para los restos aromáticos y heterocíclicos R_a . Los
10 restos heterociclilo tienen preferentemente 5 - 6 átomos de anillo y contienen como heteroátomos nitrógeno, en caso dado en la forma N-oxidada, y/o oxígeno o azufre. Como ejemplos son de mencionar 2-piridilo 1-oxidado, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirinilo.

15 Son de destacar especialmente los restos heterocíclicos, en caso dado sustituidos, de caracter aromático, con 5 átomos de anillo, que contienen como mínimo 2 átomos de nitrógeno y además otro heteroátomo del grupo nitrógeno, oxígeno y azufre. Sustituyentes preferentes son los restos de alquilo inferior con 1 - 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo,
20 propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc.butilo, restos de alcoxi inferior ó alquiltio inferior con 1-5 átomos de carbono, especialmente metiltio, cicloalquilo tal como ciclopentilo, ciclohexilo, ó fenilo sustituido por restos arilo, por ejemplo, fenilo sustituido por uno o varios grupos nitro ó
25 átomos de halógeno o grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, ó tienilo insustituido o sustituido, especialmente tienilo(2) o tienilo sustituido como se ha indicado para fenilo, ó grupos amino, en caso dado mono- ó disustituidos, por ejemplo, acetil-
30 amino, terc.butiloxicarbonilamino, terc.amiloxicarbonilamino,

412838



5 sulfonilamino. Como ejemplos del resto heterociclilo son de
 mencionar: 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, 5-me-
 til-1,3,4-triazol-2-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1-fenil-3-
 metil-1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-
 10 ilo, 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-me-
 til-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-n-propil-
 1H-tetrazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-n-butil-
 1H-tetrazol-5-ilo, 1-ciclopentil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-
 1H-tetrazol-5-ilo, 1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-tia-
 diazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo,
 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metil-
 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-e-
 til-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo,
 2-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-tiadiazol-5-
 15 ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxa-
 diazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-etil-1,3,4-
 oxadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-p-nitrofe-
 nil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(2)-1,3,4-oxadiazol-5-
 ilo, tiatriazol-5-ilo.

20 Un grupo carbamoiloxi en caso dado N-sustituido o
 grupo tiocarbamoiloximercapto es, por ejemplo, un grupo de
 fórmula $-O-CO-NH-R_8$ ó $-S-CS-N$ $\begin{matrix} R_8 \\ \diagdown \\ R_9 \end{matrix}$ donde R_8 significa un res-
 to alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, y
 R_9 significa hidrógeno o es R_8 . R_8 es, ante todo, metilo, eti-
 25 lo o metilo sustituido por cloro o etilo, especialmente β -clo-
 roetilo.

En un grupo amoniometílico cuaternario R_4 es la
 parte amónica, preferentemente un grupo piridino, en caso dado
 sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, como arriba mén-
 30 cionado, o carboxilo en caso dado sustituido, tal como alcoxi



412838

inferior-carboniló, por ejemplo, etoxicarbonilo, o carbamoilo.

Las sales de los compuestos de la presente invención son, en primer lugar, las sales no tóxicas, de aplicación farmacéutica, de aquellos compuestos que son capaces de formar sales con bases. Tales sales son, en primer lugar, las sales metálicas o amónicas, tales como las sales de metal alcalino o metal alcalino-térreo y metal térreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio o aluminio, así como las sales amónicas con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, entrando en consideración, en primer lugar, las mono-, di- o poliaminas primarias, secundarias o terciarias alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas, así como las bases heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina ó tri-(2-hidroxietil)-amina, los ésteres básicos, alifáticos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-di-etilaminoetilo, alquilenos inferior-aminas, por ejemplo, 1-etilpiperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina, ó bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además, las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina o quinolina.

Los nuevos compuestos se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros, por ejemplo, racematos, o de distintos isómeros, por ejemplo, antípodos ópticamente activos.

Los nuevos compuestos de fórmula I muestran un efecto farmacológico, especialmente un efecto antibacterial especialmente destacado. Son eficaces contra las bacterias gram-positivas, tales como Staphylococcus aureus, ante todo contra las gram-negativas, por ejemplo, Escheria coli, Klebsiella



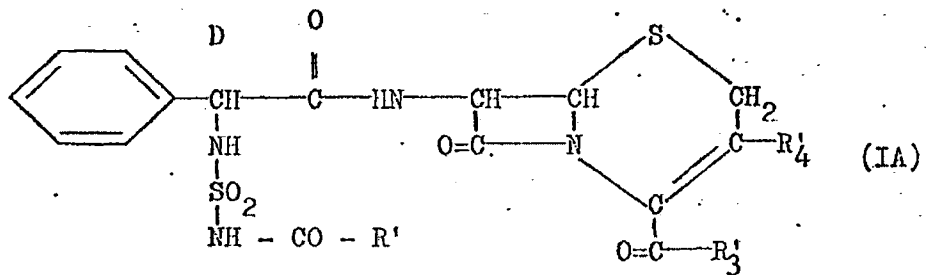
pneumonia, Salmonella typhosa y, especialmente contra Bacterium proteus asi como Pseudomonas aeruginosa. Inhiben el crecimiento de Pseudomonas aeruginosa en diluciones hasta 0,4% / cc. Se pueden emplear para combatir infecciones que son provocadas por tales microorganismos, además, como aditivos a los piensos, para la conservación de alimentos o como agentes de desinfección.

5

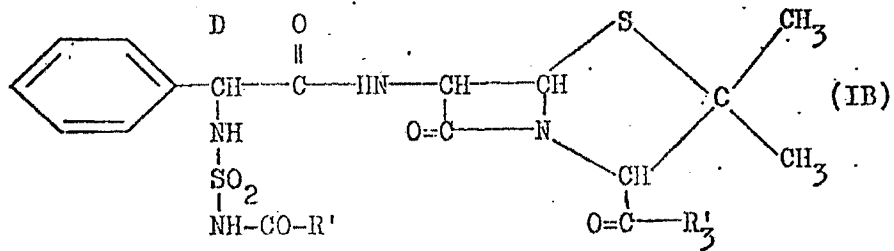
Son de destacar los compuestos de 3-cefem de fórmula

la

10



y especialmente los compuestos penam de fórmula



15

donde R₃ significa especialmente hidroxilo, además, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o terc.butiloxi, 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo 2,2,2-tricloroetoxi, 2-bromoetoxi ó 2-iodoetoxi, fenaciloxi, fenil-alcoxi inferior, por ejemplo, benciloxi ó difenilmetoxi, amino, alquilamino inferior, por ejemplo, metilamino, dialquilo inferior-amino, por ejemplo,



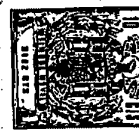
dimetilamino, o morfolino, y R_4 significa hidrógeno, metilo, alcanoiloxi inferior-metilo, por ejemplo, acetiloximetilo, piridino-metilo, 2-piridiltiometilo 1-oxidado, 1,3,4-tiadiazol-2-iltiometilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltiometilo ó 1-metil-5-tetrazoliltiometilo y donde R' tiene los siguientes significados:

5 a) un resto alquilo inferior, en caso dado mono- o disustituido por alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, halógeno, por ejemplo, cloro o fluor, cianó, carboxilo esterizado o amidado, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo tal
10 como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo o carbamoilo o un resto alquilo inferior mono- o disustituido por acilo, por ejemplo, alcanoil inferior, tal como acetilo, especialmente el resto metilo, ante todo metilo o metoximetilo, ó

15 b) un resto fenilo o fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi, halógeno, por ejemplo, cloro o fluor, carboxilo esterizado o amidado, por ejemplo, metoxicarbonilo, carbamoilo, amino en
20 caso dado mono- o disustituido, por ejemplo, dialquilo inferior-amino, alcanoil inferior-amino, por ejemplo, acetilamino, por ejemplo, p-acetilaminofenilo, p-dimetilaminofenilo, especialmente un resto naftilo, ó

25 c) un resto monocíclico, azacíclico, en caso dado sustituido, con 1 - 2 átomos de nitrógeno de anillo y 5 - 6 átomos de anillo, donde los sustituyentes son los mencionados bajo b), además, el grupo hidroxilo, ante todo, piridilo, especialmente piridilo(3), o pirrol(3),

30 d) un resto monocíclico monooxacíclico o monotiacíclico, en caso dado sustituido, de caracter aromático con



5 - 6 átomos de anillo, donde los sustituyentes con los mencionados bajo c), ante todo furilo(2) o tienilo(2) ó

5 e) un resto alcoxi inferior, feniloxi, alquiltio inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, un resto metil-
tio, o feniltio, que como sustituyentes puede llevar átomos de halógeno, especialmente cloro, ó un grupo dialquilo inferior-amino, especialmente el grupo dimetilamino; ante todo el resto metoxi,

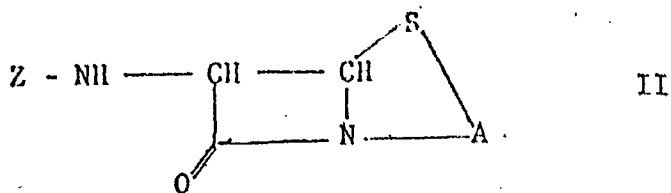
10 f) un resto amino, en caso dado sustituido, que como sustituyentes lleva alquilo inferior, por ejemplo metilo, o fenilo, en caso dado sustituido o un grupo alquilen-(poli-
metileno interrumpido por nitrógeno, oxígeno o azufre, que con el grupo amino puede formar un anillo con 5 - 6 átomos de anillo, por ejemplo, un grupo morfolino, o especialmente un res-
15 to mono- o diazacíclico de caracter aromático, tal como un resto piridilo, pirimidilo o pirizinilo. Como sustituyentes entran en consideración los mencionados bajo c). En primer, el grupo amino está sustituido por un ácido sulfónico aromático.

20 Terapéuticamente son especialmente valiosos los compuestos de penam de fórmula IB donde R' significa un resto piridilo o naftilo insustituido o sustituido como ya se ha mencionado, o un resto sulfonilamino aromático y donde R₂ significa hidroxí, así como las sales no tóxicas, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, de sodio o potasio, o
25 de metal alcalino-térreo, tales como las sales de calcio de estos compuestos.

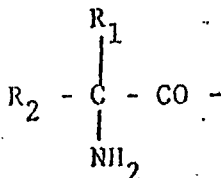
Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos. Así se pueden obtener si

a) un compuesto de fórmula II

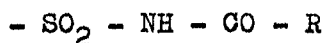
412838



en la que Z significa el resto

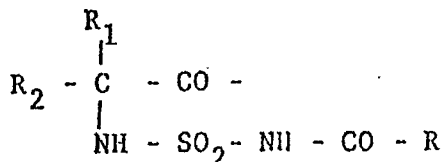


donde R_1 , R_2 y A tienen el significado en la fórmula I, se N-acila con un resto de fórmula III



donde R tiene el significado indicado en la fórmula I, 6

b) un compuesto de fórmula II, donde Z significa hidrógeno, se N-acila con un resto acilo de fórmula IV



donde R, R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la fórmula I, y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula Ia ó Ib, un grupo carboxilo R_3 , en caso dado funcionalmente modificado, se transforma en otro grupo R_3 y/o un grupo metilo R_4 en caso dado sustituido, se transforma en otro grupo R_4 y/o si se desea, un compuesto obtenido como ácido libre se transforma en una sal o una sal obtenida en el ácido libre y/o una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

En un producto de partida de fórmula II el grupo

412838



R₃ en el resto -S-A- significa preferentemente uno de los grupos carboxilo funcionalmente modificados arriba mencionados, especialmente esterizado, tal como un grupo carboxilo esterizado por dialquilo inferior-halógenosililo o trialquilo inferior sililo ó un grupo carboxilo esterizado por fenil-alquilo inferior. Un derivado N-sililado o N-estannilado de un producto de partida contiene, enlazado al grupo amino, por ejemplo, los restos sililo o estannilo orgánicos arriba mencionados, tal como trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo.

5

10 Las sales de los productos de partida de fórmula II son especialmente aquellas de aquellos compuestos con grupo carboxilo libre, en primer lugar las sales amónicas, tales como las sales trialquilo inferior-amónicas, por ejemplo, las sales trietilamónicas, además, las sales de metal alcalino.

15 La acilación del compuesto II según a) ó b) con el resto acilo III y IV se efectua según métodos en sí conocidos, especialmente en la forma conocida por la química de los péptidos para la acilación de grupos amino débilmente básicos. Como agente acilante, que contenga el resto acilo III ó IV,

20 sirve bien el ácido correspondiente, en cuyo caso se trabaja en presencia de un agente de condensación, por ejemplo, de un carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida, o de un reactivo de Woodward K ó L, o un derivado de ácido reactivo, por ejemplo, un haluro de ácido, especialmente un cloruro o bromuro, un azida de ácido, un éster activado o un anhídrido mix-

25 to, por ejemplo, uno con ácido carbónico monoesterizado, tal como carbonato de alquilo inferior, por ejemplo, de metilo, o con un ácido alcano inferior en caso dado sustituido por halógeno, tal como ácido fórmico, ácido pivalínico, ácido tricloroacético. En primer lugar se emplea para la acilación con

30



5 el resto acilo III un haluro de ácido, ante todo el cloruro, y para la acilación con el resto acilo IV un éster activado, especialmente el resto p-nitrofenilo, éster 2,4-dinitrofenilo, éster 2,4,5- ó 2,4,6-triclorofenilo, éster pentaclorofenilo, además, por ejemplo, el éster cianometilo, el éster H-hidroxi-succinimida, el éster N-hidroxipiridina, el éster N-hidroxifthalimido.

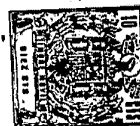
10 Las reacciones de acilación se efectuan en presencia de un disolvente o diluyente, si se desea en presencia de un catalizador y/o, si es necesario, especialmente al emplear haluros de ácido, en presencia de agentes básicos, tales como bases de nitrógeno alifáticas, aromáticas o heterocíclicas, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dietilaminoacetato de etilo, N-etilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 15 piridina, p-dimetilaminopiridina, colidina, 2,6-lutidina.

Se trabaja a temperatura ambiente o bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de -70 a $+100^{\circ}$ C, en caso dado en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno y/o bajo exclusión de humedad.

20 En un compuesto obtenido según la presente invención de fórmula I se puede transformar un grupo carboxilo R_3 protegido, especialmente un grupo carboxilo esterizado fácilmente transformable en el grupo carboxilo libre, en la forma arriba indicada en el grupo carboxilo libre. Antes de la disociación del grupo éster el grupo éster se puede transformar en otro grupo éster, por ejemplo, un grupo éster 2-bromo-etílico en un grupo éster 2-iodoetílico.

25 En un compuesto obtenido según la presente invención de fórmula I o en un compuesto empleado como producto de partida de fórmula II, donde R_3 significa un grupo carboxilo 30

412838



libre, éste se puede transformar en forma en si conocida, en un grupo carboxilo protegido, especialmente funcionalmente modificado. Así se puede esterizar un grupo carboxilo libre, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto diazoico, tal como un alcano inferior diazoico, por ejemplo, diazometano o diazoetano, o un fenil-diazoalcano inferior, por ejemplo, fenildiazometano o difenildiazometano, ó por re-esterización con un alcohol adecuado para la esterización, en presencia de un agente de esterización, tal como de una carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, asi como carbonildiimidazol, o según cualquier otro procedimiento de re-esterización conocido, tal como la reacción de una sal del ácido con un éster reactivo de un alcohol con un ácido inorgánico fuerte, asi como de un ácido sulfónico orgánico fuerte. Además, los haluros de ácido, tal como los cloruros (obtenidos, por ejemplo, por tratamiento con cloruro oxalílico), éster activados (formado, por ejemplo, con compuestos de N-hidroxinitrógeno) o anhídridos mixtos (obtenidos, por ejemplo, con halogenoformiato de alquilo inferior, tal como cloroformiato de etilo, o con halogeno-acetato de haluros, tal como cloruro de ácido tricloroacético) se pueden transformar por reacción con alcoholes, en caso dado en presencia de una base, tal como piridina, además, un anhídrido mixto con un semiéster de ácido carbónico bajo disociación de dióxido de carbono, en un grupo carboxilo esterizado.

Los grupos carboxilo esterizados por grupos de sililo o estannilo orgánicos se pueden formar en forma en si conocida, por ejemplo, tratanto los compuestos de fórmula I ó II, donde R_3 significa un grupo carboxilo libre, o las sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sa-



les sódicas del mismo, con un agente de sililación adecuado, tal como un dialquilo inferior-dihalógenosilano, por ejemplo, dimetildiclorosilano, un trialquilo inferior-sililhaluro, por ejemplo, cloruro trimetilsilílico, o una N-(tri-alquilo inferior-sililo)-amina, en caso dado N-mono-alquilada, N,N-di-alquilada, N-trialquilo inferior-sililada ó N-alquilo inferior-N-trialquilo inferior sililada (véase por ejemplo, la patente británica nº 1.073.530) ó con un agente de estannilización adecuado, tal como un bis-(tri-alquilo inferior-estaño)-óxido, por ejemplo, bis-(tri-n-butil-estaño)-óxido, un hidróxido de tri-alquilo inferior-estaño, por ejemplo, hidróxido trietilestánnico, un compuesto trialquilo inferior-alcoxi inferior-estaño, tetra-alcoxi inferior-estaño ó tetraalquilo inferior-estaño, así como un haluro de trialquilo inferior-estaño, por ejemplo, tri-n-butil-estaño-cloruro (vease por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente holandesa 67/17107).

Los anhídridos mixtos de los compuestos de fórmula I ó II, donde R_3 significa un grupo carboxilo libre, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de estos, preferentemente una sal, especialmente una sal de metal alcalino o la sal amónica con un derivado reaccionable, tal como un haluro, por ejemplo, el cloruro, de un ácido, por ejemplo, de un halogenoformiato de alquilo inferior ó un cloruro de ácido alcanano inferior-carboxílico.

Un compuesto obtenido de fórmula I, donde el grupo R_3 significa un grupo carboxilo libre, se puede transformar en forma en si conocida en la amida correspondiente. Así se puede tratar, por ejemplo, el ácido o un haluro de ácido correspondiente o el anhídrido mixto, o un éster correspondiente, espe-



412838

5 cialmente un éster activado, pero también por ejemplo, un ester de alquilo inferior, tal como de metilo o etilo, con amoníaco o una amina primaria o secundaria, empleando, al emplear un ácido, un agente de condensación adecuado, tal como un carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida. El ácido carboxílico libre se puede hacer reaccionar también con un isocianato que se deriva de la amina correspondiente, y transformar el anhídrido mixto formado bajo disociación de dióxido de carbono en la amida deseada.

10 En los compuestos de fórmula I, donde la parte -S-A- significa el grupo de fórmula Ib, un resto R_4 se puede transformar en otro grupo de esta clase. Así se puede tratar un compuesto con un resto hidroximetílico esterizado R_4 , donde el grupo hidroxilo esterizado significa especialmente alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi, con piridina a temperatura más elevada, o reaccionar primero con ácido tiobenzoico y después con piridina en presencia de una sal de mercurio, o con una sal adecuada, tal como rodanuro potásico, ioduro potásico o nitrato potásico, y reaccionar con piridina en presencia de agua a un pH de aproximadamente 6,5 ajustado por ejemplo, con ayuda de ácido fosfórico, y obtener así el correspondiente compuesto piridinmetílico que, si es necesario, se puede transformar en la sal interna (forma zwitteriónica) por ejemplo, por tratamiento con un reactivo intercambiador de iones adecuado. Además, los compuestos con un grupo alcanoiloxi inferior-metilo, por ejemplo, acetiloximetilo, como resto R_4 , se pueden reaccionar con un compuesto mercapto, tal como alquilo inferior-, fenil- o heterociclicilmercaptano, en caso dado sustituido, y obtener así los compuestos de fórmula I, donde R_4 en la fórmula parcial Ib representa un

15

20

25

30

412838



grupo mercapto eterado.

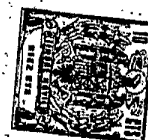
5 Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma en si conocida. Asi se pueden formar las sales de los compuestos de fórmula I, donde R_3 significa un grupo carboxilo libre, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido α -etil-caprónico, o con amoniaco o una amina orgánica adecuada.

10 Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados o intercambiadores de iones.

15 Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en si conocidos, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía de absorción (cromatografía de columna o de capa delgada) u otros procedimientos de separación adecuados. Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodas en la forma usual, en caso dado después de la introducción de agrupaciones formadoras de sal adecuadas, por ejemplo, por formación de las sales diastereoisómeras con agentes formadores de sal ópticamente activos, separación de la mezcla en las sales diastereómeras y transformación de las sales separadas en los compuestos libres o por cristalización fraccionada de disolventes ópticamente activos .

25 El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales los productos intermedios, que se obtienen, se emplean como productos de partida y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento

30



412838

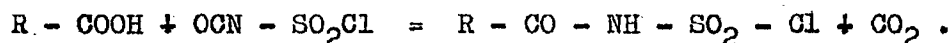
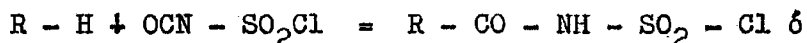
to se interrumpe en cualquier etapa; además, los productos de partida se pueden emplear en forma de derivados o formarlos durante la reacción.

5 Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos destacados al principio como especialmente preferentes.

10 Los productos de partida de fórmula II son conocidos o se pueden obtener según los procedimientos ya mencionados.

15 Los agentes de acilación empleados para la introducción del grupo acilo III ó IV son asimismo conocidos o se pueden obtener según métodos en si conocidos. Estos agentes de acilación no necesitan presentarse en forma aislada sino se pueden presentar por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones, en los cuales se obtienen en su preparación.

20 Un derivado adecuado para la introducción del grupo acilo III, por ejemplo, un cloruro de ácido de fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{-NH-CO-R}$, donde R tiene el significado arriba indicado, se puede obtener en forma sencilla por reacción del compuesto R-H ó R-COOH con isocianato clorosulfonílico según las ecuaciones



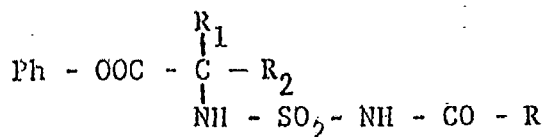
25 Como disolvente se emplea, por ejemplo, acetonitrilo, éster, hidrocarburos, tales como benceno, hidrocarburos halogenados, especialmente clorados, tales como tetraclorocarbono, cloroforno, cloruro metilénico, y las mezclas de estos disolventes. Como disolvente pueden servir, en caso dado, también los reactivos. 30 4a reacción se efectúa preferentemente en presencia de un



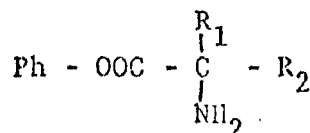
catalizador, por ejemplo, de una amina terciaria, tal como trietilamina.

5 Se trabaja por ejemplo, a temperatura ambiente, pero también se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas, por ejemplo desde -20 a +100°.

Un derivado adecuado para la introducción del grupo acilo IV, por ejemplo, un éster activado de fórmula



10 donde Ph significa un resto fenilo sustituido por nitro o halógeno y R, R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado, se puede obtener, por ejemplo, por reacción del éster



con R-CO-cloruro sulfamílico.

15 Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente adecuados, que sean utilizables para la aplicación enteral, o preferentemente parenteral. Asi
20 se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio
25 o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio,

412838



féculas, tales como fécula de maíz, trigo, arroz ó maranta, gelatina, traganta, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes o agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Preferentemente se emplean los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en forma de preparados administrables en forma inyectable, por ejemplo, intravenosamente, o soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones acuosas isotónicas o bien suspensiones, pudiéndose preparar estos preparados liofilizados que contienen la sustancia activa sola o junto con material excipiente, por ejemplo, manita, antes de su empleo. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización humectación y/o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos, que si se desea pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en forma en si conocida, por ejemplo, por procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageación, disolución o liofilización y contienen desde un 0,1 % hasta un 100 %, especialmente desde un 1 % a un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa.

En relación con la presente descripción, los restos orgánicos denominados "inferiores" contienen hasta 6, preferentemente hasta 4 átomos de carbono; los restos acilo contienen hasta 20, preferentemente hasta 12 átomos de carbono.

Los ejemplos siguientes sirven para la ilustración



de la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

En la cromatografía de capa delgada se emplean los siguientes sistemas:

- 5 Sistema 52 n-butanol-ácido acético glacial-agua (75:7,5:21)
- 96 sec.butanol-ácido acético glacial-agua (67:10:23)
- 100 éster acético-piridina-ácido acético glacial-agua (62:21:6:11)
- 110 éster acético-n-butanol-piridina-ácido acético glacial-agua (42:21:21:6:10)
- 10 200 n-butanol-tetraclorocarbono-metanol-ácido fórmico-agua (30:40:20:5:5).

Ejemplo 1

15 Una solución de cloruro nicotinoilsulfamílico en cloruro metilénico, que se obtiene mezclando una solución de 2,45 g de ácido nicotínico en 50 cc de acetonitrilo con 3 gotas de trietilamina y una solución de 3,45 cc de isocianato clorosulfonílico en 5 cc de acetonitrilo, calentando durante una hora a 80°, evaporando hasta sequedad y recogiendo el residuo en 25 cc de cloruro metilénico, se gotea en atmósfera de nitrógeno, a -70°, bajo agitación, a una solución de 6-(D-α-fenilglicolamino)-penicilinato de trimetilsililo (N-trimetilsililada) obtenida de 6,1 g de ácido 6-(D-α-fenilglicilamino)-penicilánico como descrito más abajo. Efectuada la adición se agita aún durante 1 1/2 horas a 0°, la mezcla se evapora a 0,1 Torr y el residuo se recoge a 0° en 0,5 litros de éter y 0,4 litros de tampón de fosfato 1-m del pH 7. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae aún dos veces con éter. 25 La fase acuosa se ajusta a unos 0° con ácido clorhídrico con-

412838



centrado a un pH de 2 y después de saturar con cloruro de sodio se extrae con éster acético. La solución éster acética lavada con solución saturada de cloruro de sodio y secada sobre sulfato de calcio anhidro da al concentrar por evaporación el

5 ácido 6- \overline{D} - α -nicotinoilsulfamilamino)-fenilacetamido-7-penicilánico del p.f. 163 - 165° (descomposición). El giro óptico $[\alpha]_D^{20} = +187^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n).

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es Rf₅₂ = 0,54, Rf₉₆ = 0,59, Rf₁₀₀ 0,45 y Rf₂₀₀ = 0,69.

10 La solución de 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilinato de sililo se puede obtener de la manera siguiente:

Se mezcla una suspensión de 6,1 g (15 mmoles) de trihidrato de ácido 6-(D- α -fenilglicolamino)-penicilánico en 150 cc de cloruro de metileno con 2,5 cc de trietilamina y 3,8 cc (30 mmoles) de trimetilclorosilano, se agita durante 30 minutos a 28°

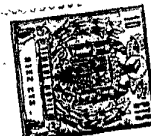
15 y entonces se agregan 18 cc de piridina.

Ejemplo 2

Una solución de cloruro de piridil(2)-carbonilsulfamilo en tetrahidrofurano, que se obtiene recubriendo 5,08

20 g de ácido piridin-2-carboxílico con 7,0 cc de isocianato clorosulfónico, agregando 6 gotas de acetonitrilo, dejando reposar durante 2 horas, retirando entonces a 0,1 Torr el acetonitrilo y el isocianato en exceso y disolviendo el residuo en 60 cc de tetrahidrofurano, se vierte a una solución de 6-

25 (D-fenilglicilamino)-penicilinato de sililo, enfriada a -30°, obtenida como mas abajo descrito, en cloruro de metileno y a continuación se agita durante 1 hora a -10°. Después se elabora el preparado como descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 5,2 g de ácido 6- \overline{D} - α - \overline{P} piridil(2)-carbonilsulfamilamino)-fenilace-



412838

tamido γ -penicilánico. Para su limpieza éste se disuelve en 50 cc de acetona y con 8 cc de α -etilhexanoato de sodio β -m metanólico se transforma en la sal sódica cristalina. Los cristales se separan y se lavan con acetona y éter. Para volver a transformar en el ácido se disuelve la sal, a 0°, en dihidroge
5 nofosfato potásico 0,5-m, se recubre con éster acético, mediante adición de ácido clorhídrico concentrado y agitación se ajusta el pH a 2,0 y se separa la fase. Después de saturar con cloruro de sodio se extrae la fase acuosa con éster acético, las
10 fases orgánicas se secan con sulfato de calcio y se evaporan en vacío. Se obtienen 2,1 g de ácido que para su ulterior limpieza se digiere con éter. El ácido 6-D- α -[piridil(2)-carbonil-sulfamilamino γ -fenilacetamido γ -penicilánico puro obtenido muestra en el cromatograma de capa delgada en gel de sílice
15 los siguientes valores Rf: Rf₅₂ = 0,58; Rf₉₆ = 0,82; Rf₁₀₀ = 0,78; Rf₂₀₀ = 0,92. $[\alpha]_D^{20} = +139^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n).

La solución de 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilinato de sililo se puede obtener como sigue: 7,0 g de ácido 6-(D-fenilglicolamino)-penicilánico anhidro se recogen en 120 cc
20 de cloruro metilénico, a -10° se agitan con 5,1 cc de trimetilclorosilano, 10,7 cc de trietilamina y 0,76 g de p-dimetilaminopiridina durante 30 minutos a -10°.

Ejemplo 3

La solución de cloruro isonicotinoilsulfamílico
25 en tetrahidrofurano, que se obtiene análogo a la solución de cloruro piridil(2)-carbonilsulfamílica en el ejemplo 2, pero calentando la mezcla de reacción durante una hora a 90°, se vierte, bajo nitrógeno, a una solución obtenida como descrito en el ejemplo 2, enfriada a -30°, de 6-(D- α -fenilglicil-



amino)-penicilinato de sililo y se sigue actuando como en el ejemplo 2. Se obtienen 3,2 g de ácido 6- β -D- α -piridil(4)-carbonilsulfamilo- γ -fenilacetamido- γ -penicilánico del p.f. 164 - 167°. En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice el Rf₅₂ es = 0,54; Rf₉₆ = 0,60; Rf₁₀₀ = 0,48; Rf₂₀₀ = 0,69. $[\alpha]_D^{20} = +158^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n).

Ejemplo 4

Una solución obtenida según el ejemplo 1 de cloruro nicotinoilsulfamilo se gotea a -70° bajo nitrógeno en la solución más abajo descrita de 7-(D- α -fenil-glicilamino)-cefalo-esporanato de sililo. Terminada la adición se deja reaccionar aún bajo agitación durante 30 minutos a 0°. La elaboración efectuada como en el ejemplo 1 da 3,2 g de ácido 7-(D- α -nicotinoil-sulfamilo- γ -fenilacetamido)-cefalo-esporánico cristalino del p.f. 184 - 187°. En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el Rf₅₂ = 0,37; Rf₉₆ = 0,45, Rf₁₀₀ = 0,31; Rf₁₁₀ = 0,45. $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n).

La solución de éster silílico se obtiene como sigue: Una suspensión de 8,8 g de dihidrato de 7-(D-fenilglicilamino)-cefalo-esporánico en 200 cc de cloruro metilénico se mezcla con 7 cc de trietilamina y 10 cc de clorosilano trimetilico, se agita durante 30 minutos a 21° y se mezcla con 31 cc de piridina.

Ejemplo 5

Una solución de cloruro 2-metoxicarbonil-piridil(3)-carbonilsulfamílico en acetonitrilo, que se obtiene si 3,5 g de ácido 2-metoxicarbonilpiridin-3-carboxílico en 100 cc de

412838



5 acetonitrilo se mezcla con 4 gotas de trietilamina y 3,4 cc de isocianato clorosulfónico, se agita durante 1 hora a 35°, se evapora a 0,1 Torr y el residuo se disuelve en 50 cc de acetonitrilo, se gotea en una atmósfera de nitrógeno bajo agi-
tación, a -70° a una solución, obtenida como más abajo descri-
to, de 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilinato de trimetilsililo y la mezcla se agita a continuación durante 30 minutos a 0°. La elaboración como descrito en el ejemplo 1 da 4,5 g de ácido
10 6-{D- α -[2-metoxicarbonil-piridil(3)-carbonilsulfamilamino]-fe-
nilacetamido}-penicilánico cristalino del p.f. 150 - 152°.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice el $R_{f_{52}}$ es = 0,46; $R_{f_{96}}$ = 0,55; $R_{f_{100}}$ = 0,38; $R_{f_{110}}$ = 0,52.
 $[\alpha]_D^{20} = +146 \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n).

La solución de éster silílico se obtiene como sigue:

15 Una suspensión de 6,1 g (15 mmoles) de trihidrato de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico en 150 cc de cloruro metilénico se mezcla con 2,5 cc de trietilamina y 3,8 cc de trimetilclorosilano y se agita durante 35 minutos a 25 - 28°. Antes de la ulterior elaboración se agregan 18 cc de piridina.

20 Ejemplo 6

En igual forma como se ha descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar una solución de cloruro 6-oxipiridil(3)-carbonilsulfámico, que se obtiene si una suspensión de 2,71 g de ácido 6-oxipiridin-3-carboxílico en 70 cc de acetoni-
25 trilo se mezcla con 4 gotas de trietilamina y 1,71 cc de isocianato clorosulfámico y se agita a 40° durante 1 hora, con la solución de éster trimetilsilílico descrita en el ejemplo 1 de 6,1 g de trihidrato de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico. Se obtiene el ácido 6-{D- α -[6-oxipiridil(3)-car-

412838



bonilsulfamilamino7-fenilacetamido)-penicilánico del p.f. 167-171°.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,63$; $Rf_{96} = 0,67$; $Rf_{100} = 0,19$; $Rf_{110} = 0,25$.

5 Ejemplo 7

En igual forma como se ha descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar una solución de cloruro formil-sulfamílico, que se obtiene si una solución de 1,6 cc de isocianato cloro-sulfonílico en 10 cc de acetonitrilo se gotea a -20° a una solución de 0,8 cc de ácido fórmico en 10 cc de acetonitrilo y la mezcla se calienta en el plazo de una hora a 0° , con la solución éster trimetilsilílica descrita en el ejemplo 1 de 6,1 g de trihidrato de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico. Se obtienen 2,2 g de ácido 6- \bar{D} - α -(formilsulfamilamino)-fenilacetamido7-penicilánico cristalino del p.f. 136 - 139°.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,25$; $Rf_{96} = 0,43$; $Rf_{100} = 0,12$; $Rf_{110} = 0,22$.

Ejemplo 8

Una solución de cloruro acetilsulfamílico, que se obtiene si 3,5 cc de isocianato clorosulfonílico se gotea bajo enfriamiento con hielo a 2,3 cc de ácido acético glacial, después de reposar durante 30 minutos a 20° los cristales se liberan en vacío de las partes volátiles y el residuo se disuelve en 130 cc de cloruro metilénico, se agrega a -30° , bajo nitrógeno a una solución obtenida como mas abajo descrito de 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilinato de trimetilsililo. Después de elaborar como en el ejemplo 1 se obtienen 7,4 g de ácido 6-(D- α -acetilsulfamilamino-fenilacetamido)-penicilánico

412838



del p.f. 140 - 142°.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,69$; $Rf_{96} = 0,69$; $Rf_{100} = 0,44$; $Rf_{200} = 0,80$.
 $[\alpha]_D^{20} = +171^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

5 La solución éster silílica se obtiene dejando reaccionar una suspensión de 11,2 g (32 mmoles) de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico anhidro en 180 cc de cloruro metilénico en presencia de 16,8 cc (0,12 moles) de trietilamina y 1,2 g de p-dimetilamino-piridina con 8,0 cc (64 mmoles)
10 de trimetilclorosilano a -10° durante 30 minutos.

Ejemplo 9

Como descrito en el ejemplo 8 se hace reaccionar una solución de cloruro metoxiacetil-sulfamílico, que se obtiene si 2,25 g de ácido metoxiacético se mezcla con 2,2 cc de
15 cloruro clorosulfonílico, se calienta durante 15 minutos a 70° se deja reposar durante 1 1/2 horas a 22° y se disuelve en 50 cc de cloruro metilénico, con una solución de éster de sililo obtenida según el ejemplo 8 de 20 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico.

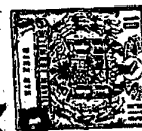
20 Se obtiene el ácido 6-(D- α -metoxiacetilsulfamiloamino-fenilacetamido)-penicilánico que disolviendo en 50 cc de acetona y mezclando con α -etilhexanoato de sodio en exceso se puede transformar en la sal sódica cristalina.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,62$; $Rf_{96} = 0,67$; $Rf_{100} = 0,59$; $Rf_{200} = 0,81$.
25 $[\alpha]_D^{20} = +139^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplo 10

Análogo al ejemplo 8 se hace reaccionar una solución

412838



de cloruro cianacetil-sulfamílico, que se obtiene si 2,12 g de ácido cianacético se disuelven en 25 cc de acetonitrilo, se agregan 4,55 cc de clorosulfonilisocianato, se agita durante una hora a 90°, se evapora y el residuo se recoge en 40 cc de tetrahidrofurano, con una solución de éster de sililo obtenida según el ejemplo 8 de 20 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico y se elabora. El producto en bruto cristalino se trata en solución metanólica con carbón activo. El filtrado evaporado se digiere con éster acético + éter (1 : 2) y se obtiene, como parte soluble, el ácido 6-(D- α -cianacetilsulfamilamino-fenilacetamido)-penicilánico.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,66$; $Rf_{96} = 0,73$; $Rf_{100} = 0,54$; $Rf_{200} = 0,76$.
 $[\alpha]_D^{20} = +125^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplo 11

Análogo al ejemplo 8 se hace reaccionar una solución de cloruro pentan-2,4-dion-3-il-sulfamílico, que se obtiene si 2,5 g de acetilacetona se mezcla con 2,2 cc de isocianato clorosulfonílico, se enfría con agua de hielo y los cristales obtenidos se disuelven en 50 cc de cloruro metilénico, con una solución de éster silílico obtenido según el ejemplo 8 de 20 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico y se elabora. Se obtiene el ácido 6- \overline{D} - α -(pentan-2,4-dion-3-il-carbonilsulfamilamino)-fenilacetamido- $\overline{7}$ -penicilánico del p.f. 153-159° de difícil solución en éster acético.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,16$; $Rf_{96} = 0,33$; $Rf_{100} = 0,05$; $Rf_{200} = 0,16$.
 $[\alpha]_D^{20} = +137^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplo 12

5 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una solución de cloruro dicianacetilsulfamílico, que se obtiene si 1,7 g de nitrilo malónico-sodio se recogen en 30 cc de cloruro metilénico, se mezcla con 3,8 cc de trimetilclorosilano, se agita durante 15 minutos a 25° y durante 25 minutos a 40°, se enfría a -5°, se agregan 1,8 cc de isocianato clorosulfamílico y 2,8 cc de trietilamina y se agita durante 1 hora a 0°, con una solución de éster de sililo obtenida según el ejemplo 5 de 10 15 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico y se elabora. Se obtienen 3,8 g de ácido 6-(D- α -dicianacetilsulfamilamino-fenilacetamido)-penicilánico.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,67$; $Rf_{96} = 0,68$; $Rf_{100} = 0,20$; $Rf_{110} = 0,23$.

15 Ejemplo 13

Una solución de cloruro benzoilsulfamílico, que se obtiene si 4,8 g de ácido benzoico se recubren con 3,5 cc de cloruro clorosulfonílico, se calienta durante 30 minutos a 40° y los cristales se disuelven en 180 cc de cloruro metilénico, 20 se agita durante 1 hora a -10° con una solución de éster de sililo obtenida según el ejemplo 8 de 32 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico y el producto se elabora como en el ejemplo 1. Se obtienen 11,0 g de ácido en bruto que se disuelven en 75 cc de acetona y se mezcla con 51 25 mmoles de sal sódica del ácido α -etilcaprónico. Cristalizan 9,2 g de sal sódica del ácido 6-(D- α -benzoilsulfamilamino-fenilacetamido)-penicilánico.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,65$; $Rf_{96} = 0,68$; $Rf_{100} = 0,49$; $Rf_{200} = 0,86$.



$$[\alpha]_D^{20} = +129^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 1 \text{ en NaHCO}_3 \text{ 0,5-n}).$$

412838

Ejemplo 14

Como descrito en el ejemplo 8 se hace reaccionar una solución de cloruro p-dimetilaminobenzoil-sulfamílico, que se
5 obtiene si una suspensión de 4,23 g de ácido p-dimetilaminoben-
zoico se mezcla en 75 cc de benceno con 2 cc de acetonitrilo
y 4,4 cc de isocianato clorosulfonílico, se hierve durante
1 1/2 horas bajo reflujo y el residuo cristalino se recoge en
50 cc de tetrahidrofurano, con una solución de éster de sililo
10 obtenida según en el ejemplo 8 de 20 mmoles de ácido 6-(D- α -
fenilglicilamino)-penicilánico. El producto de reacción se
evapora a 0,1 Torr, el residuo se recoge en 100 cc de metanol,
con piridina se ajusta a un pH de 4,3 y se vuelve a evaporar.
El residuo se digiere consecutivamente con éter, éster acéti-
15 co, éster acético-acetona (3:1) y acetona. Las partes solubles
en los tres últimos disolventes contienen 12,9 g de ácido en
bruto. Descolorease con carbón en solución de éster acético-
acetona (1:3) y se precipita con sodio-etilhexanoato como sal
sódica. Se obtienen 4 g de sal sódica de ácido 6- \overline{D} - α -(p-dime-
20 tilaminobenzoil-sulfamilamino)-fenilacetamido $\overline{7}$ -penicilánico.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice
es el $Rf_{52} = 0,59$; $Rf_{96} = 0,69$; $Rf_{100} = 0,65$; $Rf_{200} = 0,91$.

$$[\alpha]_D^{20} = +88^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 1 \text{ en NaHCO}_3 \text{ 0,5-n}).$$

Ejemplo 15

25 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una suspen-
sión de cloruro o-carbamoilbenzoilsulfamílico, que se obtiene
si 3,22 g de ácido ftalimídico en 100 cc de acetonitrilo sus-
pendidos se mezcla con 4 gotas de trietilamina y 3,4 cc de



isocianato clorosulfonílico, se agita durante una hora a 35°, se evapora y los cristales se suspenden en 50 cc de acetonitrilo, con una solución de éster de sililo obtenida según el ejemplo 5 de 15 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico, y se elabora. Se obtienen 1,4 g de ácido 6- \sqrt{D} - α -(o-carbamoilbenxoilsulfamilamino)-fenilacetamido-7-penicilánico.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,70$; $Rf_{96} = 0,67$; $Rf_{100} = 0,15$; $Rf_{110} = 0,18$.

Ejemplo 16

10 Análogo al ejemplo 8 se hace reaccionar una solución de cloruro furan-2-carbonilsulfamílico, que se obtiene si una solución de 2,83 g de furano en 5 cc de éter se gotea 35° a una solución de 3,6 cc de isocianato clorosulfonílico en 25 cc de éter y la mezcla se agita durante 1 hora a 30-35°, con una solución de éster de sililo obtenida según el ejemplo 8 de 20 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico y se elabora. Se obtienen 3,1 g de ácido 6- \sqrt{D} - α -(furan-2-carbonilsulfamilamino)-fenilacetamido-7-penicilánico cristalino del p.f. 156 - 159°.

20 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,61$; $Rf_{96} = 0,66$; $Rf_{100} = 0,26$; $Rf_{200} = 0,85$. $[\alpha]_D^{20} = +168^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n)

Ejemplo 17

25 Análogo al ejemplo 8 se agrega una solución de cloruro pirrol-3-carbonilsulfamílico, que se obtiene si una solución de 1,68 g de pirrol en 40 cc de cloruro metilénico se mezcla con una solución de 25 cc de cloruro metilénico y se agita durante 45 minutos a 20 - 25°, a una solución de éster



de sililo obtenida como en el ejemplo 8 (unos 20 mmoles) y el preparado se elabora como allí indicado. Después de digerir con éter se obtienen 4,2 g de ácido 6- β - α -(pirról-3-carbon-sulfamilamino)- fenilacetamido γ -penicilánico.

5 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,64$; $Rf_{96} = 0,73$; $Rf_{100} = 0,60$; $Rf_{200} = 0,81$.
 $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplo 18

10 Análogo al ejemplo 8 se hace reaccionar una suspensión de cloruro imidazolcarbonilsulfamílico, que se obtiene si 1,7 g de imidazol en 2,0 cc de acetonitrilo se mezclan con 4,4 cc de isocianato clorosulfonílico, después de diluir con 20 cc de acetonitrilo se agita durante 1 hora a 90° , se evapora y el residuo cristalino se recoge en 50 cc de tetrahidrofurano,
15 con una solución de éster de sililo de 20 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico y se elabora. Se obtienen 4,6 g de ácido 6-(D- α -imidazolcarbonilsulfamilamino)-penicilánico del p.f. $173 - 175^\circ$.

20 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,62$; $Rf_{96} = 0,65$; $Rf_{100} = 0,21$; $Rf_{200} = 0,92$.
 $[\alpha]_D^{20} = +172^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplo 19

25 Se agrega una solución de 0,8 g de cloruro metoxi-carbonilsulfamílico en 10 cc de cloruro metilénico, a -10° a una solución de éster de sililo que se obtiene si una suspensión de 4 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-cefaloespóránico en 30 cc de cloruro metilénico con 3,2 cc de piridina se mezcla con 1 cc de trimetilclorosilano y se agita durante

412838



30 minutos hasta que se haya disuelto claro a 22°, se deja durante 30 minutos a 0° y terminar de reaccionar durante 30 minutos a 20°. La elaboración efectuada como en el ejemplo 1 da 1,4 g de ácido 6-(α -metoxicarbonilsulfamilamino-fenilacetamido)-penicilánico. Este se transforma en solución acetónica con α -etilhexanoato de sodio en la sal sódica cristalina.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,58$; $Rf_{96} = 0,67$; $Rf_{110} = 0,59$; $Rf_{200} = 0,72$. $[\alpha]_D^{20} = +171^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en NaCHO_3 0,5-n).

10 Ejemplo 20

Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una solución de cloruro 2,2,2-tricloroetoxicarbonilsulfamílico, que se obtiene si 2,0 cc de 2,2,2-tricloroetanol se gotea a una solución de 1,7 cc de cloruro clorosulfonílico en 5 cc de cloruro tetraclorocarbono-metilénico (4:1, V:V), se vibra durante 15 minutos a 50° y después se diluye con 10 cc de éter, con una solución de éster de sililo de 15 mmoles ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico y se elabora. Después de recrystallizar varias veces en éter + hexano se obtienen 3,2 g de ácido 6-(D- α -(2,2,2-tricloroetoxicarbonilsulfamilamino)-fenilacetamido)-penicilánico del p.f. 146°.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,68$; $Rf_{96} = 0,75$; $Rf_{100} = 0,59$; $Rf_{200} = 0,96$. $[\alpha]_D^{20} = +138^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

25 Ejemplo 21

Análogo al ejemplo 19 se hace reaccionar una solución de 0,8 g de cloruro metoxicarbonilsulfamílico con una solución de éster de sililo que se obtiene a 20° y durante 15 mi

412838



5 nutos de tiempo de reacción de 4 mmoles de ácido 7-(D-fenilglicilamino)-cefaloesporánico, 1 cc de trimetilclorosilano, 3,2 cc de piridina y 30 cc de cloruro metilénico, y se elabora. El ácido 7-[D- α -(metoxicarbonilsulfamilamino)-fenilacetamido]-cefaloesporánico obtenido se mezcla, en solución metanólica, con 2 mmoles de α -etilhexanoato de sodio, la mezcla se evapora y el residuo se digiere con hexano-éter. Se obtiene la sal sódica del ácido.

10 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,45$; $Rf_{96} = 0,60$; $Rf_{110} = 0,57$; $Rf_{200} = 0,60$. $[\alpha]_D^{20} = +89^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplo 22

15 Una solución de cloruro 2,2,2-tricloroetoxicarbonilsulfamílico, que se obtiene si 1,7 g de isocianato clorosulfonílico y 1,8 g de 2,2,2-tricloroetanol se disuelven en 20 cc de cloruro metilénico y se agita durante 30 minutos a 35 - 37°, se gotea a -15° a una solución de éster de sililo que se obtiene si 4 g de ácido 7-(D- α -fenilglicilamino)-cefaloesporánico anhidro se recogen en 100 cc de cloruro metilénico, se agregan 8 cc de piridina y 2,5 cc de trimetilclorosilano y se agita durante 30 minutos a 20°. A continuación se agita durante 30 minutos a 20°. La elaboración como en el ejemplo 1 da 5,5 g de ácido 7-[D- α -(2,2,2-tricloroetoxicarbonilsulfamilamino)-fenilacetamido]-cefaloesporánico que con α -etilhexanoato de sodio en acetona-éter se transforma en la sal sódica cristalina.

25 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,58$; $Rf_{96} = 0,61$; $Rf_{110} = 0,51$; $Rf_{200} = 0,67$. $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).



412838

Ejemplo 23

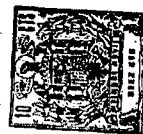
5 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una solución de cloruro 2-dimetilamino-etoxicarbonilsulfamílico, que se obtiene si una solución de 1,7 cc de isocianato clorosulfonílico se mezcla en 5 cc de acetonitrilo con una solución de 2,0 cc de 2-dimetilaminoetanol en 5 cc de acetonitrilo y se vibra durante 30 minutos a 20°, con una solución de éster de sililo obtenida como en el ejemplo 5 de 15 mmoles de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico. La mezcla de reacción
10 evaporada se disuelve en 150 cc de metanol y se vuelve a evaporar. El residuo se frota varias veces con éter y después con éster acético+acetona (1+2) y finalmente se suspende en 50 cc de agua. Se filtra, el residuo de filtración se disuelve en metanol, se descolorea con carbón y después de evaporar el disolvente se obtienen 1,9 g de ácido 6- α -(2-dimetilamino-etoxicarbonil-sulfamilamino)-fenilacetamido- γ -penicilánico.
15

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,14$; $Rf_{96} = 0,25$; $Rf_{100} = 0,03$; $Rf_{200} = 0,21$.
 $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n).

20 Ejemplo 24

Una solución de éster de sililo, que se obtiene si una suspensión de 6,1 g de trihidrato de ácido 6-(D-fenilglicilamino)-penicilánico en 150 cc de cloruro metilénico se mezcla con 2,5 cc de trietilamina, se agita durante 45 minutos
25 a 25°, se agregan 12 cc de piridina y 3,8 cc de trimetilclorosilano y la mezcla se sigue agitando durante 30 minutos a 25°, se mezcla a -10° con 3,7 g de cloruro isopropiloxicarbonilsulfamílico y se agita durante 2 horas a 0°. La elaboración como en el ejemplo 1 da, después de frotar con éter, 6,5 g de ácido

412838



6- \overline{D} - α -(isopropiloxicarbonilsulfamilamino)-fenilacetamido7-penicilánico.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,83$; $Rf_{96} = 0,83$; $Rf_{100} = 0,60$; $Rf_{200} = 0,89$.

5 $[\alpha]_D^{20} = +155^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

El cloruro isopropiloxicarbonilsulfamílico se puede obtener como sigue: A una solución de 1,7 cc de isocianato clorosulfonílico en 50 cc de tetraclorocarbono-cloruro metilénico (4:1, V:V) se gotean 15 cc de isopropanol y bajo agitación se enfría en el plazo de 45 minutos de $+50^{\circ}$ a -5° . La filtración de los cristales da 33,2 g de cloruro isopropiloxicarbonilsulfamílico del p.f. 66° .

Ejemplo 25

15 Una solución de cloruro fenoxicarbonilsulfamílico, que se obtiene si 1,7 g de fenol y 2,6 g de isocianato clorosulfonílico se agita durante 45 minutos a $35 - 40^{\circ}$ en 25 cc de cloruro metilénico, se agrega a -30° a una solución de éster de siliilo obtenida según el ejemplo 5 de 6,1 g (15 mmoles) de trihidrato de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico y la mezcla se agita durante 30 minutos a -20° y durante 1 hora a 0° . La elaboración como en el ejemplo 1 y la transformación en la sal sódica da 1,8 g de sal sódica de ácido 6-(D- α -fenoxicarbonilsulfamilamino-fenilacetamido)-penicilánico.

25 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,72$; $Rf_{96} = 0,75$; $Rf_{110} = 0,67$; $Rf_{200} = 0,91$.

$[\alpha]_D^{20} = +131^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplo 26

Análogo al ejemplo 25 se obtiene de cloruro 2,4-di-



clorofenoxicarbonilsulfamílico, obtenido a partir de 2,94 g de 2,4-diclorofenol y 15 mmoles de éster de sililo como en el ejemplo 25 la sal sódica del ácido 6- \bar{D} - α -(2,4-diclorofenoxicarbonilsulfamilamino)-fenilacetamido7-penicilánico.

5 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,66$; $Rf_{96} = 0,71$; $Rf_{110} = 0,30$; $Rf_{200} = 0,85$.
 $[\alpha]_D^{20} = +151^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en $NaHCO_3$ 0,5-n).

Ejemplo 27

10 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una suspensión de cloruro pirimidin-2-carbamilsulfamílico, que se obtiene si una suspensión de 2,38 g de 2-aminopiridina en 10 cc de acetonitrilo se agrega a una solución de 2,3 cc de isocianato clorosulfonílico en 15 cc de acetonitrilo, a continuación se
15 agita a 22° durante 75 minutos, se evapora y el residuo se suspende en 100 cc de tetrahidrofurano-cloruro metilénico (1:1), con una solución de éster de sililo como en el ejemplo 5 (unos 20 mmoles de éster de sililo) y se elabora. Después de digerir con acetona se obtienen 0,5 g de ácido 6- \bar{D} - α -(pirimidin-2-carbamilsulfamilamino)-fenilacetamido7-penicilánico insoluble
20 en acetona, del p.f. 134-138°.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,56$; $Rf_{96} = 0,62$; $Rf_{100} = 0,57$; $Rf_{200} = 0,76$.
 $[\alpha]_D^{20} = +102^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en $NaHCO_3$ 0,5-n).

Ejemplo 28

25 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una solución de cloruro pirazin-2-carbamilsulfamílico, que se obtiene si una solución de 1,8 g de 2-aminopirazina en 40 cc de acetonitrilo se agrega a una solución de 1,7 cc de isocianato clo-



rosulfonílico en 25 cc de acetonitrilo y se agita durante 45 minutos a 25°, con una solución de éster de sililo como en el ejemplo 5 (unos 15 mmoles de éster de sililo) y se elabora. Se obtienen 1,6 g de ácido 6- β - α -(pirazin(2)carbamil-sulfamila-

5 milamino)-fenilacetamido γ -penicilánico del p.f. 171 - 172°.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $R_{f_{52}} = 0,55$; $R_{f_{96}} = 0,78$; $R_{f_{100}} = 0,28$; $R_{f_{110}} = 0,38$.
 $[\alpha]_D^{20} = +147^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n).

Ejemplo 29

10 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una solución de cloruro piridin-2-carbamil-sulfamílico, que se obtiene si una solución de 1,8 g de 2-aminopiridina en 50 cc de acetonitrilo se agrega a una solución de 1,7 cc de isocianato cloro-

15 sulfonílico en 50 cc de acetonitrilo y se agita durante 40 minutos a 0°, con una solución de éster de sililo como en el ejemplo 5 (unos 15 mmoles de éster de sililo) y se elabora. Se obtienen 2,0 g de ácido 6- β - α -(piridin-2-carbamil-sulfamilamino)-

fenilacetamido γ -penicilánico.

20 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $R_{f_{52}} = 0,58$; $R_{f_{96}} = 0,79$; $R_{f_{100}} = 0,14$; $R_{f_{110}} = 0,23$.
 $[\alpha]_D^{20} = +177^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 en NaHCO₃ 0,5-n).

Ejemplo 30

25 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una solución de cloruro rodanin-3-carbamil-sulfonílico, que se obtiene si una solución de 3,11 g de 3-aminorodanina en 50 cc de acetonitrilo se agrega a una solución de 1,8 cc de isocianato cloro-

sulfonílico en 50 cc de acetonitrilo y se agita durante 40 minutos a 25°, con una solución de éster de sililo como en



5 el ejemplo 5 (unos 1,5 mmoles de éster de sililo) y se elabora. El producto en bruto obtenido se descolorea en solución acetónica con carbón activo y después se transforma con α -etilhexanoato de sodio en la sal sódica del ácido 6- \overline{D} - α -(rodanin-3-carbamilsulfamilamino)-fenilacetamido]-penicilánico.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,56$; $Rf_{96} = 0,76$; $Rf_{100} = 0,20$; $Rf_{110} = 0,28$.
 $[\alpha]_D^{20} = +110^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplo 31

10 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar una suspensión de cloruro acetamidobenzoilsulfamilico en acetonitrilo, que se obtiene si 4,66 g de ácido p-acetamidobenzoico en 120 cc de acetonitrilo se mezcla con 5 gotas de trietilamina y 2,27 cc de isocianato clorosulfonílico, se agita durante una hora a
 15 40° , se evapora hasta sequedad y el residuo se recoge en 60 cc de acetonitrilo, con solución de éster de sililo como en el ejemplo 5 (unos 20 mmoles) y se elabora. Se obtienen 3,1 g de ácido 6- \overline{D} - α -(p-acetamidobenzoilsulfamilamino)-fenilacetamido]-penicilánico del p.f. $165 - 168^{\circ}$.

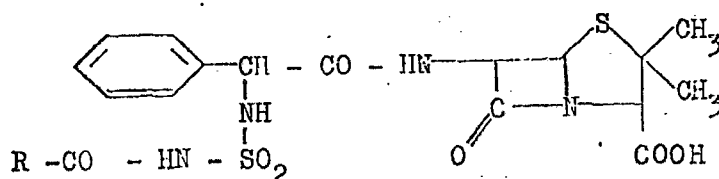
20 En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{52} = 0,70$; $Rf_{96} = 0,64$; $Rf_{100} = 0,53$; $Rf_{110} = 0,56$.
 $[\alpha]_D^{20} = +137^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en NaHCO_3 0,5-n).

Ejemplos 32 - 45

25 Una solución de éster de sililo, que se obtiene agitando durante media hora a 28° una mezcla de 8,1 g (20 mmoles) de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico, 3,3 cc (24 mmoles) de trietilamina y 5,1 cc (40 mmoles) de trimetilclorosilano en 150 cc de cloruro metilénico, se mezcla a 0° con



24 cc de piridina y 24 - 40 mmoles de un cloruro sulfónico de fórmula R-CO NHSO₂Cl, donde R tiene el significado indicado en la tabla a continuación, disuelto en 50 cc de acetonitrilo y se agita durante 30 minutos a 0°. La elaboración efectuada según el ejemplo 1 da un producto de fórmula



donde R tiene el significado indicado. Se precipita de éster acético o de una mezcla de éster acético-éter se cristaliza. En los productos que cristalizan bien se han indicado los puntos de fusión.

T A B L A

Ejemplo nº	R-	p.f.		Cromatograma de capa delg.			
		α	β	Rf ₅₂	Rf ₉₆	Rf ₁₀₀	Rf ₁₁₀
32	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	145-7°	+ 177°	0,69	0,73	0,73	0,70
15 33		-	+ 177°	0,58	0,64	0,17	0,19
34	Cl-	-	+ 145°	0,67	0,67	0,73	0,74
35	CH ₃ SO ₂ NH-	-	+ 118°	0,64	0,67	0,49	0,60
36	O ₂ N-	152-5°	+ 162°	0,69	0,75	0,68	0,73
37	CH ₃ O-	142-6°	+ 151°	0,75	0,86	0,62	0,66
20 38	HOOC-	-	+ 151°	0,72	0,73	0,65	0,67
39	HOOC-	194-7°	+ 160°	0,56	0,65	0,22	0,35
40		-	+ 159°	0,69	0,75	0,57	0,63



412838

Continuación tabla

Ejem plo nº	R-	p.f.	α/β ²⁰ _D	Cromatograma de capa delg.				
				Rf ₅₂	Rf ₉₆	Rf ₁₀₀	Rf ₁₁₀	
41		159-62°	+ 154°	0,55	0,64	0,32	0,44	
5	42		183-9°	+ 157°	0,47	0,58	0,19	0,25
	43		169-74°	+ 166°	0,45	0,50	0,34	0,46
	44	CH ₃ SO ₂ NH-	-	+ 134°	0,51	0,63	0,39	0,49
	45		-	+ 127	0,66	0,68	0,54	0,60

10 El cloruro sulfonílico RCONHSO₂Cl empleado en los ejemplos 32 - 39 se obtiene calentando una mezcla de 24 - 40 mmoles de ácido carboxílico de fórmula R-COOH, donde R tiene el significado indicado, en 120 cc de acetonitrilo con una cantidad equivalente de isocianato clorosulfonílico durante 30 minutos a 80°, después de evapora y disolviendo el residuo en 50 cc de acetonitrilo.

15 El cloruro sulfonílico empleado en los ejemplos 40 y 41 RCONHSO₂Cl se obtiene agitando 26 mmoles de amina de fórmula R-H y 26 mmoles de cloruro clorosulfonílico en 120 cc de acetonitrilo durante 30 minutos a -40°, evaporando y recogiendo el residuo en 50 cc de acetonitrilo.

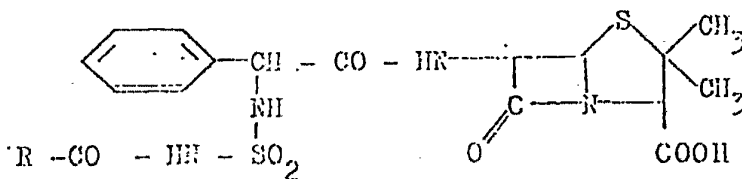
20 El cloruro sulfonílico R-CONHSO₂Cl empleado en los ejemplos 42 - 45 se obtiene calentando en cada caso 24 mmoles de amida de fórmula R-H y isocianato clorosulfonílico en acetonitrilo durante 30 minutos a 80°, evaporando y recogiendo el residuo en 50 cc de acetonitrilo.



412838

Ejemplos 46 - 51

Una solución de éster de sililo, que se obtiene agitando durante media a 28° una mezcla de 8,1 g (20 mmoles) de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico, 3,3 cc (24 mmoles) de trietilamina y 5,1 cc (40 mmoles) de trimetilclorosilano en 150 cc de cloruro metilénico, se mezcla a 0° con 24 cc de piridina y 40 mmoles de un cloruro sulfónico de fórmula R-CO N₂SO₂Cl, donde R tiene el significado indicado en la tabla a continuación, disuelto en 50 cc de acetonitrilo, y se agita durante 30 minutos a 0°. Después de efectuada la elaboración según el ejemplo 1 se obtiene un producto de fórmula



donde R tiene el significado indicado. Se cristaliza o bien se precipita en éster acético o en una mezcla de éster acético - éster. En los productos de buena cristalización se han mencionado los puntos de fusión.

T A B L A

Ejemplo nº	R-	p.f.	$[\alpha]_D^{25}$ *	Cromatograma de capa delg.			
				Rf ₅₂	Rf ₉₆	Rf ₁₀₀	Rf ₁₁₀
46		-	+ 121°	0,74	0,77	0,49	0,63
20 47		-	+ 124°	0,84	0,73	0,64	0,68
48		-	+ 126°	0,76	0,73	0,52	0,68
49		-	+138°	0,68	0,85	0,70	0,75



412838

sigue la tabla

Ejem plo nº	R-	p.f.	$[\alpha]_D^{20}$	Rf ₅₂	Rf ₉₆	Rf ₁₀₀	Rf ₁₁₀
50		-	+ 147°	0,72	0,89	0,69	0,72
51		149-151°	+ 174°	0,61	0,66	0,51	0,61

5 * determinado en solución de bicarbonato sódico 0,5-n

El cloruro sulfonílico RCONHSO₂Cl empleado en los ejemplos 49 - 51 se obtiene calentando una mezcla de 40 mmoles de ácido carboxílico de fórmula R-COOH, donde R tiene el signifi-

10 ficado indicado, en 120 cc de acetonitrilo con una cantidad equivalente de isocianato clorosulfonilo durante 30 minutos a 80°, evaporando después y disolviendo el residuo en 50 cc de acetonitrilo.

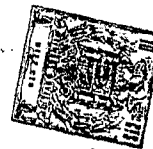
El cloruro sulfonílico R-CONHSO₂Cl empleado en los ejemplos 46 - 48 se obtiene calentando en cada caso 40 mmoles

15 de sulfonamida de fórmula R-H e isocianato clorosulfonílico en acetonitrilo durante 30 minutos a 80°, evaporando y recogiendo el residuo en 50 cc de acetonitrilo.

N O T A

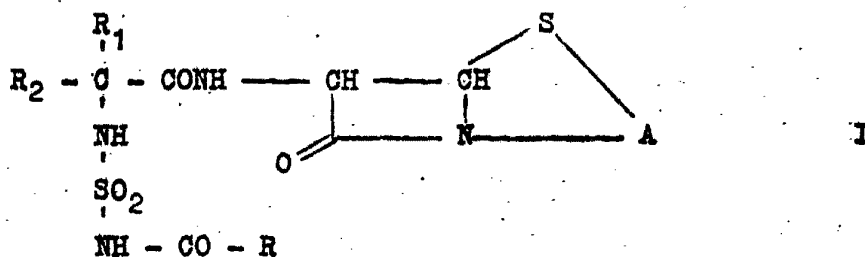
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, asi como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

25 corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza nº 4251/72 de 22 de marzo de 1972, nº 12919/72 de 1 de septiem

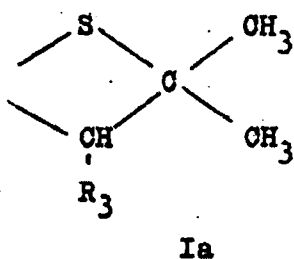


bre de 1972, nº 18530/72 de 20 de diciembre de 1972, nº 2383/73 de 19 de febrero de 1973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO PENAM-3-CARBOXILICO Y ACIDO CEFEM-4-CARBOXILICO; caracterizándose por lo siguiente:

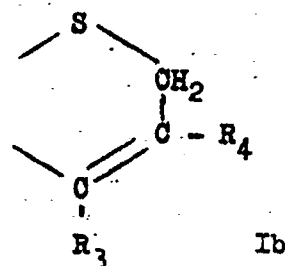
1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido penam-3-carboxílico y ácido cefem-4-carboxílico, caracterizado porque compuestos de fórmula I



donde la agrupación -S-A- significa un resto de fórmula Ia ó Ib.



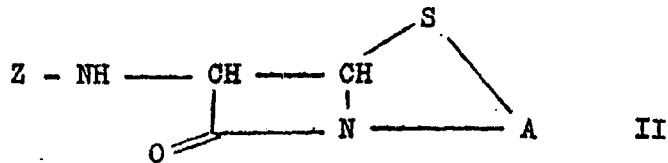
ó



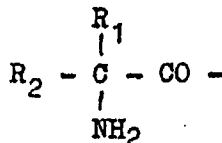
donde R₃ significa un grupo carboxilo, en caso dado protegido y R₄ significa hidrógeno o un grupo metilo, en caso dado sustituido, y donde, R₁ significa hidrógeno y R₂ significa fenilo, tienilo o furilo, en caso dado sustituido, y donde R significa hidrógeno o un resto enlazado mediante un átomo de car



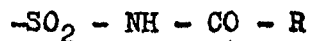
bono, oxígeno, azufre o nitrógeno, o las sales de estos compuestos, se obtienen si un compuesto de fórmula II



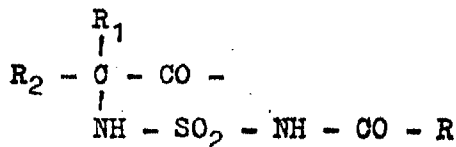
en la que Z significa el resto



y donde R_1 , R_2 y A tienen el significado indicado en la fórmula I, se N-acila con un resto acilo de fórmula III



donde R tiene el significado indicado en la fórmula I, ó un compuesto de fórmula II, donde Z significa hidrógeno y A tiene el significado indicado en la fórmula I, se N-acila con un resto acilo de fórmula IV



donde R, R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la fórmula I y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula Ia ó Ib un grupo carboxilo R_3 en caso dado funcionalmente modificado se transforma en otro grupo R_3 y/o un grupo metilo R_4 , en caso dado sustituido, se transforma en otro grupo R_4 , y/o, si se desea, un compuesto obtenido como ácido libre se transforma en una sal ó una sal obtenida en el ácido libre y/o una



mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

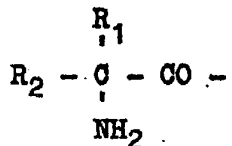
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula II el grupo R_3 en el resto -S-A- representa un grupo carboxilo funcionalmente modificado.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula II el grupo R_3 en el resto -S-A- representa un grupo carboxilo esterizado.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula II el grupo R_3 en el resto -S-A- representa un grupo éster de sililo.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque un producto de partida de fórmula II se acila empleando un ácido correspondiente al resto de fórmula III ó IV o de un haluro de ácido, anhídrido o éster activado del mismo.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde Z significa el resto



donde R_1 , R_2 y A tienen el significado indicado en la fórmula I, se acila con un haluro de ácido, especialmente el cloruro de ácido del resto acilo de fórmula III, donde R tiene el significado indicado en la fórmula I.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones



1 - 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde Z significa hidrógeno, se acila con un éster activado, especialmente con un éster de fenilo, en caso dado sustituido, del resto acilo de fórmula IV, donde R, R₁ y R₂ tienen el significado indicado en la fórmula I.

5

8.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el cloruro de ácido de fórmula R-CO-NH-SO₂-Cl se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R-H ó R-COOH, donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con isocianato clorosulfónico.

10

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un catalizador básico.

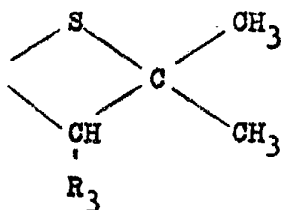
10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque R₁ significa hidrógeno y R₂ significa fenilo, tienilo(2) ó furilo(2), en caso dado sustituido.

15

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque R₁ significa hidrógeno y R₂ significa fenilo.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque -S-A- significa un resto de fórmula Ia

20



25

donde R₃ significa un grupo carboxilo libre.

13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque -S-A- significa un resto de

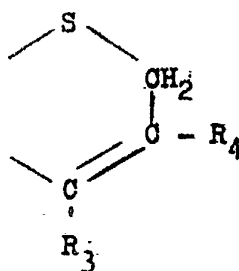
30

✓

412838

fórmula Ib

5

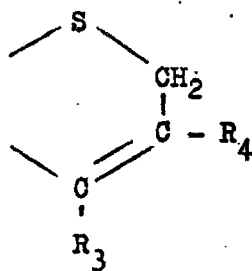


donde R₃ significa un grupo carboxilo libre y R₄ significa un grupo metilo.

10

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque -S-A- significa un resto de fórmula Ib

15

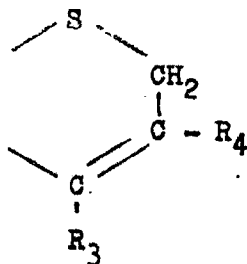


donde R₃ significa un grupo carboxilo libre y R₄ significa un grupo acetoximetilo.

20

15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque -S-A- significa un resto de fórmula Ib

25



30

donde R₃ significa un grupo carboxilo libre y R₄ significa



412838

un grupo mercaptometilo eterado.

5

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un grupo alquilo inferior, en caso dado mono- ó disustituido por alcoxi inferior, ariloxi, alcoxi inferior-carbonilo, alcanoilo inferior, halógeno o ciano.

10

17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un grupo fenilo o naftilo, en caso dado sustituido por nitro, alcoxi inferior, carboxi, alquilo inferior-sulfonilamino, arilsulfonilamino, halógeno, carbamoilo, alcanoilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino.

15

18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un anillo monocíclico azacíclico, en caso dado sustituido, de carácter aromático, con 5 - 6 átomos de anillo y 1 - 2 átomos de nitrógeno.

20

19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un resto piridino en caso dado sustituido.

25

20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un resto monocíclico, monooxacíclico o monotiacíclico, en caso dado sustituido, con 5 - 6 átomos de anillo.

21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un resto furilo(2) ó tienilo(2) en caso dado sustituido.

30

22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un resto alcoxi inferior o fenoxi, en caso dado sustituido.



23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un resto amino en caso dado sustituido.

5 24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un grupo amino en caso dado sustituido por restos mono- o diazacíclicos.

10 25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque R significa un grupo amino que está sustituido por un grupo acilo que se deriva de un ácido carboxílico o sulfónico.

26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de piridin-3-carbonilsulfamilamino.

15 27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de piridin-4-carbonilsulfamilamino.

20 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de piridin-2-carbonilsulfamilemino.

25 29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de furan-2-carbonilsulfamilamino.

30 30.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de pirrol-3-carbonilsulfamilamino.



31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de 2-metoxicarbonil-piridin-3-carbonilsulfamilamino.

5 32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de metoxiacetilsulfamilamino.

10 33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de acetyl-sulfamilamino.

15 34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de p-dimetilaminobenzoil-sulfamilamino,

20 35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de metoxicarbonilsulfamilamino.

36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de p-toluenosulfonilcarbamoil-sulfamilamino.

25 37.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de p-toluenosulfonilcarbamoilsulfamilamino.

30 38.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de p-toluenosulfonilcarbamoilsulfamilamino.

412838

- 60 -



do)-penicilánico se N-acila con cloruro de β -naftalinsulfonilcarbamoil-sulfemilamino.

5 39.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de β -naftoilsulfamilamino.

10 40.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque el ácido 6-(D- α -fenilacetamido)-penicilánico se N-acila con cloruro de α -naftoilsulfamilamino.

15 41.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido penam-3-carboxílico y ácido cefem-4-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 62 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 16 JUL 1975

CIBA-GEIGY. A.G.

J. GOMEZ ACEES Y MOUET
p. Firmador: L. García Fernández