

28



413094

PATENTE DE INVENCION

Case 4-8097/1+2

413094

Int. Cl. C. 4D

Memoria Descriptiva F. e 13-11-75

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS
DEL ACIDO PENAM-3-CARBOXILICO Y CEFEM-4-CARBOXILICO

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

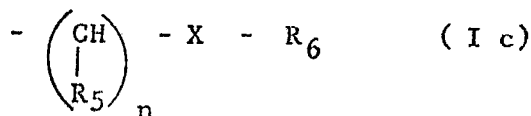
La invención se refiere a nuevos derivados, terapéuticamente valiosos, del ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico y del ácido 7-amino-cef-3-em-4-carboxílico y sus sales, a procedimientos para su obtención y a preparados farmacéuticos que contienen los nuevos compuestos.



geno, por ejemplo, fluor-, cloro-, trifluormetilo, el grupo ni-
 tro y, ante todo, carbamoilo y acilo, especialmente alcanilo
 inferior, tal como acetilo, acilamino, especialmente alcanilo
 inferior-amino y alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo,
 5 acetilamino, terc.butiloxicarbonilamino, dialquilo inferior-
 amino, por ejemplo, dimetilamino, alcaniloxi inferior, tal co-
 mo acetoxi y alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxicarbo-
 nilo. Los restos cíclicos son, preferentemente restos insusti-
 tuidos. R_1+R_2 representan, junto con el átomo de carbono, en pri-
 10 mer lugar ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando R_2 significa tie-
 nilo o furilo, estos restos están enlazados en la posición 2
 ó 3, preferentemente en la posición 2.

En primer lugar R_1 significa hidrógeno y R_2 fenilo
 insustituido.

15 B significa un resto de fórmula general Ic



donde $n = 0$ ó 1 y X significa azufre, cuando $n = 0$, ó carbo-
 niloxi (-CO-O-) ó sulfonilo (SO_2), cuando $n = 1$, y donde R_6
 significa un resto orgánico y R_5 significa hidrógeno o un res-
 20 to orgánico. Cuando $n = 1$, B significa por lo tanto $-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_6$
 ó $\text{CH}-\text{SO}_2-\text{R}_6$, donde R_5 y R_6 tienen el significado indicado.

25 Un resto orgánico R_6 es un resto alifático, ciclo-
 alifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático
 hidrocarburo, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifá-
 tico.

Un resto hidrocarburo alifático R_6 es, ante todo,
 un resto alquilo inferior, especialmente un resto con 1 - 4
 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropi-



413094

lo, n-butilo, terc.butilo. Un resto de éstos está preferentemente sin sustituir, pero también puede estar sustituido por uno o varios sustituyentes.

5 Como sustituyentes son de mencionar los grupos hidroxilo o mercapto libres, esterizados o eterados, tales como halógeno (con un peso atómico de máximo 127), especialmente cloro o fluor, aciloxi, ante todo alcanoiloxi inferior, tal como acetoxi o aroiloxi, tal como benzoiloxi, alcoxi inferior, tal como metoxi, ariloxi, tal como fénoxi, en caso dado sustituido especialmente por halógeno, nitro, alquilo inferior o al
10 coxi 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 metoxycarbonilo, ciano, carbamoilo, en caso dado sustituido,
15 por ejemplo, N-alquilo inferior-carbamoilo, tal como N-metil-carbamoilo, el grupo nitro y los grupos acilo, especialmente el acilo de ácidos carboxílicos, por ejemplo, alcanilo inferior, tal como acetilo o aroilo monocíclico, tal como benzoilo.

20 Un resto hidrocarburo cicloalifático R_G es, por ejemplo, un resto cicloalquilo o cicloalquenilo con 3 - 8, preferentemente 5 - 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclohexilo, ciclohexenilo; un resto hidrocarburo cicloalifático-alifático es, por ejemplo, un resto cicloalquilo- o cicloalquenilo-alquilo inferior, donde cicloalquilo, cicloalquenilo y alquilo inferior tienen los significados indicados, por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclohexenilmetilo. Estos restos pueden estar sustituidos en igual forma como los restos hidrocarburo alifáticos arriba descritos; como sustituyentes pueden llevar también
25 grupos de alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, terc.
30

413094



butilo.

Un resto aromático R_6 es un resto mono- ó bicíclico, por ejemplo, naftilo, fenilo preferentemente. Estos restos pueden estar sustituidos en igual forma como los restos cíclicos alifáticos. Sustituyentes son, preferentemente, halógeno, ante todo cloro, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

5

Los restos alifáticos R_6 pueden ser igualmente mono o bicíclicos. Ante todo 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 y, especialmente, los sustituyentes preferentes para los restos aromáticos.

10

Los restos heterocíclicos R_6 son restos mono- ó bicíclicos, que como heteroátomos contienen nitrógeno, azufre y/ u oxígeno. Estos tienen por anillo 5 - 8, preferentemente 5 - 6 miembros de anillo. Pueden estar saturados o insaturados. Preferentemente tienen carácter aromático. Tienen 1 - 4, 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, tetrahidrofuranilo, pirrolidilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidropiranilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, piperidilo, morfolinilo, tiamorfolinilo.

15

20

25

Los anillos pueden llevar sustituyentes como más arriba se ha indicado para los anillos cicloalifáticos.

Los restos heterociclil-alifáticos R_6 son, ante todo, los restos heterociclil-alquilo inferior, por ejemplo, los restos heterociclil-metilo. Aquí el resto heterociclilo es un

30



413094

resto como arriba descrito. También estos restos pueden llevar los sustituyentes indicados más arriba para los restos cicloalifáticos.

5 R_5 en la fórmula Ic de arriba significa, como ya se ha mencionado, hidrógeno o un resto orgánico. El resto orgánico puede tener el mismo significado que se ha indicado para R_6 . R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes. Preferentemente R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior, ante todo metilo, fenilo ó heterociclilo con un heteroátomo, por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo.

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

15 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 debilmente alcalino, se puede dissociar solvolítica, por ejemplo, por hidrólisis o alcoholólisis, hidrogenolítica, reductiva, por intercambio nucleófilo, fotolítica ó enzimáticamente al grupo carboxilo libre.

20 Los grupos éster que se pueden dissociar fácilmente por solvolólisis con un disolvente que contiene grupos hidroxilo, por ejemplo, agua o alcoholes, tal 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 describan, por ejemplo, en la patente británica 1 073 530, en la publicación

30



de 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 $R_7R_8R_9Si-OCO-$ ó $R_7R_8R_9Sn-OCO-$, donde R_7 , R_8 y R_9 son iguales o diferentes y significan alquilo, especialmente alquilo inferior, arilo, por ejemplo, fenilo, o aralquilo, tal como fenilalquilo inferior, tal como bencilo.

En medio ácido, por ejemplo, en presencia de cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, ó de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoracético, ácido fórmico o sus mezclas con agua, se disocian facilmente ante todo los ésteres que se derivan de alcanos inferiores policamificados en la posición α o de alcoholes inferiores que contienen en la posición α uno o varios donadores de electrones, tales como restos hidrocarburo aromáticos, en caso dado sustituidos, o restos heterociclilo de carácter aromático, tales como fenilo, furilo, tienilo o restos arilo, tales como benzoilo o restos aciloxi, tales como ariloxi o alcanoiloxi inferior. Tales grupos éster son, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilo, terc.amiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, furfuriloxicarbonilo, 2-tetrahidrofuriloxicarbonilo, 2-tetrahidropiraniiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-metoxi-benciloxicarbonilo, α -metil- α -bifenililmetoxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetiloxicarbonilo, di(p-metoxifenil)-metiloxicarbonilo, trifenilmetiloxicarbonilo, benzoilmetoxicarbonilo, benzoiloximetiloxicarbonilo, acetoximetilcarbonilo, pivaloiloximetiloxicarbonilo.

Grupos éster hidrolíticamente dissociables bajo con-



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

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, ó por reducción electrolítica. Tales grupos se derivan ante todo de los 2-halogeno-alcoholes inferiores, por ejemplo, de 2,2,2-tricloroetanol, 2-cloroetanol, 2-bromoetanol y 2-iodoetanol, además, de benzoinmetanol o de 4-piridilmetanol. Estos grupos de alcohol se pueden retirar mediante tratamiento con agentes de reducción químicos, preferentemente bajo condiciones neutras o débilmente ácidas, por ejemplo, con zinc en presencia de ácido acético acuoso o ácido fórmico, ó zinc en un alcohol inferior, o en piridina o por reactivos de cromo-(II). El grupo 4-piridilmetiloxi se retira convenientemente por reducción electrolítica.

Fotolíticamente, especialmente por radiación con luz ultravioleta, preferentemente bajo condiciones neutras o ácidas, se pueden disociar fácilmente los grupos éster que se derivan de metanoles que contienen uno o dos restos arilo, que por ejemplo, están sustituidos por grupos alcoxi inferior, especialmente metoxi y/o grupos nitro. Tales grupos con, ante todo, 3-metoxi- y 4-metoxi-bencilóxicarbonilo, 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.

5 Esteres enzimáticamente dissociables son, ante todo, aquellos que contienen un grupo éster dissociable bajo condiciones fisiológicas. Estos ésteres se pueden resorber bien en el organismo y por lo tanto, como tales, terapéuticamente aplicables. Esteres de esta clase se describen, por ejemplo, en la

10 patente británica 1 229 453 y en la solicitud de patente alemana DT 1 951 012. Los ésteres se derivan de alcoholes de fórmula $\text{HO-CH}_2\text{OCO-OCO-R}_3^{\text{II}}$, donde R_3^{II} significa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, un resto cicloalquilo, un resto cicloalquiloalquilo, un resto arilo, un resto aralquilo o un resto heterociclilo. En especial R_3^{II} puede significar un resto alquilo

15 inferior con máximo 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ante todo terc. butilo, además, un resto cicloalquilo monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono; un resto cicloalquilo bicíclico, tal como un

20 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-naftilo, un resto 2-naftilo ó un resto naftilo sustituido; un resto aralquilo mono- ó bicíclico, por ejemplo, un resto bencil-

25 ó feniletilo ó un resto naftil-alquilo inferior, tal como naftilmetilo. R_3^{II} puede representar también un resto heterociclilo con 5-6 átomos de anillo y como mínimo un átomo de nitrógeno, azufre ú oxígeno, por ejemplo, tienilo, furilo, pirrilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo.

30 Ejemplos de los sustituyentes en los sistemas de



5 anillo de arriba, que forman una parte de R_3 son, entre otros, restos de alquilo inferior, restos de alcoxi inferior, restos de alquilmercapto inferior, restos de halógenoalquilo inferior tales como los restos mono-, di- ó trihalogenoalquilo, en los cuales el halógeno puede ser fluor, cloro o bromo, así como los grupos nitro. Procedimientos para la obtención de los ésteres de arriba se describen en la patente británica y en la solicitud de patente alemana mencionadas.

10 El grupo carboxilo R_3 puede estar también esterizado por un alcohol inferior, tal como metanol o etanol.

15 En el grupo carboxilo amidado R_3 el átomo de nitrógeno del amida puede estar sustituido, en caso dado, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos monovalentes o bivalentes, 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 se ha mencionado, especialmente metilo, o alquilenos inferiores, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno, oxaalquilenos inferiores, por ejemplo, 3-oxa-1,5-pentileno, ó azaalquilenos inferiores, por ejemplo, 3-metil-3-aza-1,5-pentileno.

20 Un grupo carboxilo protegido R_3 , presente en forma de anhídrido, preferentemente en forma de un anhídrido mixto, 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, o el resto acilo de un monoéster de ácido carbónico, especialmente el éster monoalquilo inferior, por ejemplo, etoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo.

30 El resto R_4 en los derivados de ácido cefaloesporá-



nico de fórmula Ib representa, como ya se ha mencionado, un átomo de hidrógeno (donde falta 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 eterado, un grupo carbamoiloxi o tiocarbamoilmercapto, en caso dado N-sustituido, un grupo amónico cuaternario o el grupo ciano.

Un grupo hidroxilo esterizado contiene como resto ácido, ante todo, un resto de un ácido carboxílico o tiocarboxílico, por ejemplo, alcanilo inferior, en caso dado sustituido por átomos de halógeno, especialmente cloro, tal como formilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, cloroacetilo, especialmente acetilo, ó aroilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o nitro, arilalcanoilo inferior, por ejemplo, benzoilo o fenilacetilo, además, como resto de ácido tiocarboxílico, especialmente aroiltio, en caso dado sustituido como más arriba se ha indicado, ante todo benzoiltio. Además, son de mencionar 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.

Los grupos hidroxilo eterados se describen, por ejemplo, en la patente belga 719 710. Son de destacar alcoxi inferior, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, furanilo, piranilo.

Los grupos mercapto eterados contienen como restos a eterar, por ejemplo, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, además, fenilo, en caso dado sustituido, o heterociclilo, donde los sustituyentes pueden ser los mismos como se ha indica-



do para los restos aromáticos y heterocíclicos R₆. Los 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 el 2-piridilo 1-oxidado, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidilo, purinilo. Son de destacar especialmente los restos heterociclilo en caso dado sustituidos 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, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc.butilo, restos alcoxi inferior o alquiltio inferior con 1 - 5 átomos de carbono, especialmente metiltio, cicloalquilo inferior, tal como ciclopentilo, ciclohexilo, ó fenilo sustituido por restos arilo o fenilo sustituido, por ejemplo, por uno o varios grupos nitro o átomos de halógeno o fenilo sustituido por grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, o por tienilo insustituido o sustituido, especialmente tienilo(2), o tienilo sustituido como indicado para fenilo, o grupos amino, en caso dado mono- o disustituidas, por ejemplo, acetilamino, terc.butiloxicarbonilamino, terc.amiloxicarbonilamino, sulfonilamino.

Como ejemplos para resto heterocíclico son de mencionar: 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, 5-metil-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-ilo, 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-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-butyl-1H-tetra-



zol-5-ilo, 1-ciclopentil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1H-tetra-
 zol-5-ilo, 1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-
 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-
 5 tiadiazol-5-ilo, 2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,3,
 4-tiadiazol-5-ilo, 2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-isopro-
 pil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,
 4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-
 ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-etil-1,3,4-oxadiazol-5-
 10 ilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-p-nitrofenil-1,3,4-oxadi-
 azol-5-ilo, 2-[tíenil(2)]-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, triazol-5-ilo.

Un grupo carbamoiloxi en caso dado N-sustituido ó
 tiocarbamoilmercapto es, por ejemplo, un grupo de fórmula

$$-O-CO-NH-R_{10} \text{ ó } -S-CS-N \begin{matrix} \swarrow R_{10} \\ \searrow R_{11} \end{matrix}$$
 donde R_{10} significa un resto
 15 alquilo inferior, en caso dado halógeno-sustituido y R_{11} sig-
 nifica hidrógeno ó R_{10} . R_{10} es, ante todo, metilo, etilo ó eti-
 lo cloro-sustituido, especialmente β -cloroetilo.

En un grupo amoniometílico cuaternario R_4 es la par-
 te amónica preferentemente un grupo piridino en caso sustitui-
 20 do por ejemplo, por alquilo inferior, como arriba mencionado,
 ó carboxilo, en caso dado sustituido, tal como alcoxi inferior-
 carbonilo, por ejemplo, etoxicarbonilo, o carbamoilo.

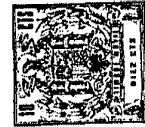
Las sales de los compuestos de la presente invención
 son, en primer lugar, las sales no tóxicas, farmacéuticamente
 25 aplicables de aquellos compuestos que son capaces de formar
 sales con bases. Tales sales son, en primer lugar, las sales
 metálicas o las sales amónicas, tales como las sales de metal
 alcalino, de metal alcalino-térreo y de metal térreo, tales
 como, por ejemplo, las sales del sodio, potasio, magnesio, cal-
 30 cio o aluminio, así como las sales amónicas con amoniaco o ami-



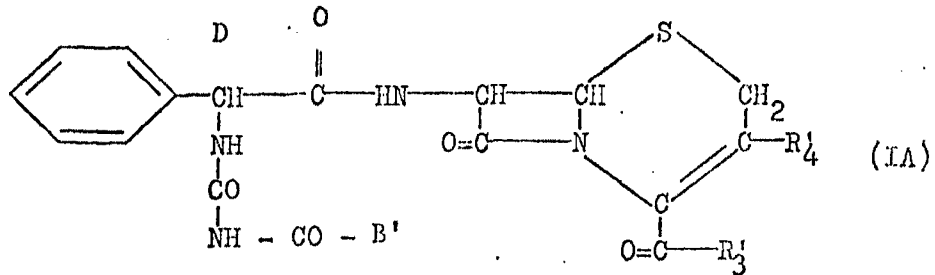
nas orgánicas, entrando en consideración para la formación de las sales en primer lugar las mono-, di- ó poliaminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias o terciarias, así como las bases heterocíclicas, tales como alquilo inferior-aminas, por ejemplo, 5 trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina ó tri-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres alifáticos básicos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-dietilaminoetilo, 10 alquilenos inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina, ó bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibenzil-etilendiamina, además, las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina o quinolina.

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

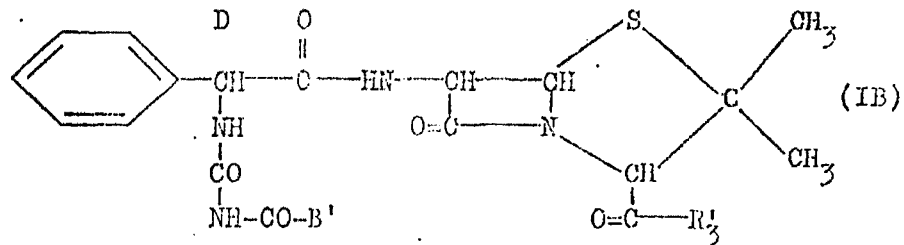
Los nuevos compuestos de fórmula I tienen un efecto 20 farmacológico, especialmente un efecto antibacterial especialmente destacado. Así muestran efectos contra las bacterias gram-positivas, tal como Staphylococcus aureus, ante todo sin embargo contra las bacterias gram-negativas, por ejemplo, Escheria coli, Klebsiella pneumonia, Salmonella typhosa y, 25 especialmente contra Bacterium proteus así como Pseudomonas aeruginosa. Inhiben el crecimiento de Pseudomonas aeruginosa en diluciones hasta 0,4 μ /cc. Se pueden emplear, por lo tanto, para combatir las infecciones provocadas por tales microorganismos, además, como aditivos a los piensos, para la conservación 30 de alimentos y como medio de desinfección.



Son de destacar los compuestos 3-cefem de fórmula



y, especialmente los compuestos penam de fórmula



- 5 donde R_3^1 significa especialmente hidroxilo, o alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó terc.butiloxi, 2-halógenoalcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-bromoetoxi ó 2-iodoetoxi, fenaciloxi, fenilalcoxi inferior, por ejemplo, benciloxi ó difenilmetoxi, amino, alquilo inferior-amino, por ejemplo, metilamino, dialquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino, ó morfolino, y R_4^1 significa hidrógeno, metilo, alcanciloxi inferior-metilo, por ejemplo, acetiloximetilo, piridinmetilo, 2-piridiltiommetilo 1-óxidado, 1,3,4-tiadiazol-2-il-tiommetilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiommetilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-tiommetilo ó 1-metil-5-tetrazoliltiommetilo y donde B^1 significa $-S-R_6^1$, $-\underset{R_5^1}{CH}-O-CO-R_6^1$ ó $-\underset{R_5^1}{CH}-SO_2-R_6^1$, donde R_5^1 significa hidrógeno, alquilo inferior, ante todo metilo, fenilo, tienilo, furilo o piridilo y R_6^1 tiene los siguientes significados:
- 10
- 15



5 a) un resto alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo, iodo, bromo ó fluor, especialmente cloro, trifluormetilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, ariloxi, tal como fenoxi, ó alcanoi-loxi inferior, tal como acetoxi, ante todo, metilo, etilo, isopropilo, clorometilo, dicloroetilo, fenoximetilo; ó

10 b) un resto fenilo, naftilo o bencilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, halógeno, por ejemplo, cloro, fluor, trifluormetilo o nitro, por ejemplo, fenilo, naftilo, bencilo, p-nitrofenilo, p-terc.butilo, ó

15 c) un resto heterociclilo monocíclico, en caso dado sustituido, de caracter aromático, con 1 - 2 heteroátomos de anillo y 5 - 6 átomos de anillo, o un resto heterociclimetilo correspondiente, donde los sustituyentes son los mencionados bajo b), ante todo, furilo, tienilo, furfurilo, tenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo.

20 Terapéuticamente especialmente valiosos son los compuestos penam de fórmula IB, donde B' significa acetoximetilo, α -acetoxietilo, α -(cloroacetoxi)-etilo, α -fenoxiacetoxietilo, fenilsulfonilmetilo, p-terc.butilfenilsulfonilmetilo, naftilsulfonilmetilo ó benciltio, y donde R₃ significa hidroxí, así como las no tóxicas, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas o potásicas, de metal
25 alcalino-térreo, tal como las sales de calcio de estos compuestos.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

Se pueden obtener si

30 a) un compuesto de fórmula II



cialmente esterizado, tal como un grupo carboxilo esterizado por dialquilo inferior-halógenosililo ó trialquilo inferior-sililo, preferentemente, sin embargo, un grupo carboxilo libre. Un derivado N-sililado ó N-estannilado de un producto de partida contiene, enlazado al grupo amino, por ejemplo, los restos de sililo o estannilo orgánicos arriba mencionados, tales como trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo. 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.

La reacción del compuesto II con el acilisocianato según a) se efectua en forma en si conocida. Como disolventes se emplean, por ejemplo, los hidrocarburos halogenados, especialmente clorados, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, di- ó tetracloruro etilénico, o los hidrocarburos tales como benceno, además, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éteres o mezclas de estos disolventes. La reacción se efectua preferentemente en presencia de una base, por ejemplo, de una base de nitrógeno orgánica terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dietilaminoacetato de etilo, N-etilmorfolina, N,N-dimetilanilina, piridina, p-dimetilaminopiridina, colidina ó 2,6-lutidina. Se trabaja a temperatura ambiente o temperatura ligeramente más elevada o, preferentemente, bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de -40 a $+60^{\circ}$. Los arilisocianatos de fórmula III son conocidos o se pueden obtener en forma conocida. Así se pueden obtener por reacción de haluros de ácidos, por ejemplo, los cloruros, con cianato de plata. Preferentemente se obtie-

413094



nen según el procedimiento descrito por A.J. Speciale et al. (J. Org. Chem. 30, 4306 (1965)) por reacción de amidas primarias de fórmula B-CO-NH₂, donde B tiene el significado indicado, con cloruro oxálfico. La reacción se realiza en un disolvente inerte, ante todo en un hidrocarburo halogenado como arriba se ha indicado. Se trabaja bajo exclusión de humedad, a temperaturas de unos 20 - 120°C. Los acilisocianatos no necesitan ser aislados sino que se pueden emplear por ejemplo en forma de las soluciones o suspensiones en las que se obtienen durante su preparación.

La acilación del compuesto II según b) con el resto acilo IV se efectúa según métodos conocidos, especialmente en la forma conocida por la química de los péptidos para la acilación de grupos amino ligeramente básicos. Como agente acilante, que contiene el resto acilo IV, 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 del reactivo de Woodward K ó L, o un derivado de ácido capaz de reacción, por ejemplo, un haluro de ácido, especialmente el cloruro o bromuro, un azida de ácido, un éster activado, ó un anhídrido mixto, por ejemplo, uno con ácido carbónico monoesterizado, tal como carbonato de alquilo inferior, por ejemplo, de metilo, o bien con un ácido alcano inferior halógeno-sustituido, tal como ácido fórmico, ácido pivalínico, ácido tricloroacético. En primer lugar se emplea para la acilación un éster activado, especialmente el éster p-nitrofenílico, el éster 2,4-dinitrofenílico, el éster 2,4,5- ó 2,4,6-tricloro-fenílico, el éster pentacloro-fenílico, además, por ejemplo, el éster cianmetílico, el éster H-hidroxisuccinimídico, el éster N-hidroxipiperidínico, el éster N-hidroxisuccinimídico, el éster N-hidroxipiperidínico, el éster N-hidroxisuccinimídico.



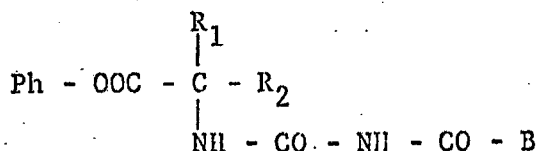
droxiftalimídico.

La reacción de acilación se efectúa en presencia de un disolvente o diluyente, si se desea, en presencia de un catalizador y/o en presencia de agentes básicos, tales como bases de nitrógeno alifáticas, aromáticas ó heterocíclicas, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dietilaminoacetato de etilo, N-etilmorfolina, N,N-dimetilanilina, piridina, 2-hidroxipiridina, p-dimetilaminopiridina, colidina, 2,6-lutidina.

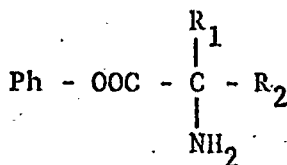
Se trabaja a temperatura ambiente o bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de -70 a $+100^{\circ}\text{C}$, en caso dado en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo de nitrógeno y/o bajo exclusión de humedad.

Los agentes de acilación son conocidos o se pueden obtener en forma en si conocida.

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



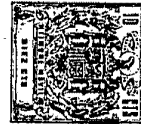
donde Ph representa un resto fenilo nitro- ó halógeno sustituido, y B, R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado, se puede obtener, por ejemplo, por reacción del éster



con el acilisocianato $\text{B}-\text{CO}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$.



En la reacción de a) ó b) se protegen en caso dado los grupos hidroxilo, mercapto, amino y/o carboxilo libres existentes en los componentes de reacción, especialmente mediante grupos protectores fácilmente dissociables, tal y como se conocen por ejemplo, por la síntesis de los peptidos, vease Schröder and Lübke "The Peptides", Vol. I, Academic Press, New York and London, 1965, y Th. Wieland, Angew. Chem. 63 (1951) 7 - 14, 66 (1954), 507 - 512, 69 (1957), 362 - 372, 71 (1959), 417 - 425 y 75 (1963), 539 - 551. Como grupos protectores amino son de mencionar, por ejemplo, los grupos aralquilo, en caso dado sustituidos, tales como los grupos difenilmetilo ó trifenilmetilo, ó los grupos acilo, tales como formilo, trifluoracetilo, ftaloilo, p-toluenosulfonilo, bencil-sulfonilo, bencenosulfonilo, o-nitrofenilsulfenilo, ó, ante todo, los grupos que se derivan del ácido carbónico o del ácido tiocarbónico, tales como los grupos carbobenzoxi, en caso dado sustituidos en el resto aromático por átomos de halógeno, grupos nitro, grupos alquilo inferior o alcoxi inferior o carbaloxi inferior, por ejemplo, el carbobenzoxi, p-bromo- ó p-clorocarbobenzoxi, p-nitrocarbobenzoxi, p-metoxicarbobenzoxi, los grupos benciloxicarbonilo coloreados, tales como p-fenilazo-benciloxicarbonilo y p-(p'-metoxifenilazo)-benciloxicarbonilo, toliloxicarbonilo, 2-fenil-isopropiloxicarbonilo, 2-tolil-isopropiloxicarbonilo y, ante todo, 2-(para-bifenilil)-2-propiloxicarbonilo, además, los grupos oxicarbonilo alifáticos, tales como, por ejemplo, aliloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, terc.amiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, 2-iodoetoxicarbonilo y, en primer lugar terc.butiloxicarbonilo, además, por ejemplo, carbamoilo, tiocarbamoilo, N-fenilcarbamoilo y -tiocarbamoilo. Los



grupos éster para la protección de un grupo carboxilo libre ya se han mencionado más arriba. Los grupos hidroxilo se protegen preferentemente por eteración, por ejemplo, con terc.butanol. Como grupo mercapto es adecuado, por ejemplo, el tritilo.

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

10 En un compuesto de fórmula I obtenido según la presente invención o en un compuesto de fórmula II, empleado como producto de partida, donde R_3 significa un grupo carboxilo 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 diazoalcano inferior, por ejemplo, diazometano o diazoetano, o un fenil-diazoalcano inferior, por ejemplo, fenildiazometano ó difenildiazometano, o por reacción con un alcohol adecuado para la esterización en presencia de un agente de esterización, tal como de un carbodiimida, por ejemplo, dicitlohexilcarbodiimida, así como carbonildiimidazol, o según 25 cualquier otro procedimiento de esterización conocido y adecuado, tal como la reacción de una sal del ácido con un éster reactivo de un alcohol con un ácido inorgánico fuerte, así como un ácido sulfónico orgánico fuerte. Además, los haluros de 30 ácido, tales como los cloruros (obtenidos por tratamiento, por



ejemplo, con cloruro oxalílico), ésteres activados (formados, por ejemplo, con compuestos de N-hidroxi-nitrógeno) ó anhídridos mixtos (obtenidos, por ejemplo, con halogenoformiatos de alquilo inferior, tales como cloroformiato de etilo, ó con halogenoacetato-haluros, tales como cloruro tricloroacético) 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 orgánicos de sililo o estannilo se pueden formar, en forma en si conocida, por ejemplo, tratando 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 sales sódicas del mismo, con un agente de sililización adecuado, tal como un dihalógenosilano de dialquilo inferior, por ejemplo, dimetildiclorosilano, un sililhaluro de trialquilo inferior, por ejemplo, cloruro trimetilsilílico, ó una N-(trialquilo inferior-silil)-amina, en caso dado N-mono-alquilada inferior, N,N-di-alquilada inferior, 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 óxido de bis-(tri-alquilo inferior-estaño), por ejemplo, óxido bis-(tri-n-butil-estánnico), un hidróxido tri-alquilo inferior-estánnico, por ejemplo, trietil-estaño-hidróxido, un compuesto tri-alquilo inferior-alcoxi inferior-estánnico, tetra-alcoxi inferior-estánnico ó tetraalquilo inferior-estánnico, así como un haluro tri-alquilo inferior-estánnico, por ejemplo, cloruro tri-n-butil-estánnico (véase por ejemplo, publicación de



patente holandesa 67/17107).

5 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 o, preferentemente una sal, especialmente una sal de metal alcalino o amónica del mismo, con un derivado reactivo, tal como un haluro, por ejemplo, el cloruro, de un ácido, por ejemplo, un halogenoformiato de alquilo inferior o cloruro alcanoinferior-carboxílico.

10 Un compuesto obtenido de fórmula I, donde el grupo R_3 significa un grupo carboxilo libre, se puede transformar en forma conocida en la amida correspondiente. Así se puede tratar, por ejemplo, el ácido o un haluro de ácido correspondiente o un anhídrido mixto, ó un éster correspondiente, especialmente un éster activado, pero también un éster de alquilo inferior, tal como metilo o etilo, con amoníaco o una amina primaria o secundaria utilizándose al emplear el ácido, un agente de condensación correspondiente, tal como un carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida. El ácido carboxílico libre se puede hacer reaccionar también con un isocianato que se derive de la amina correspondiente y transformar el anhídrido mixto formado bajo disociación de dióxido de carbono en la amida correspondiente deseada.

25 En los compuestos de fórmula I, donde la parte $-S-A^+$ significa el grupo de fórmula Ib, se puede transformar un resto R_4 en otro grupo de esta clase. Así se puede tratar un compuesto con un resto hidroximetilo R_4 esterizado, donde el grupo hidroxí esterizado representa especialmente alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi, con piridina a temperatura más elevada o hacer reaccionar primeramente con ácido

30

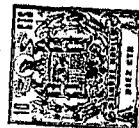


tiobenzóico y después con piridina en presencia de una sal de mercurio o con una sal adecuada, tal como rodanuro potásico, ioduro potásico o nitrato potásico, y hacer reaccionar con piridina en presencia de agua a un valor de aproximadamente 5 6,5 ajustado, por ejemplo, con ayuda de ácido fosfórico y obtener así el correspondiente compuesto piridinometílico que, si es necesario, por tratamiento con un reactivo intercambiador de iones adecuado, se puede transformar en la sal interna (forma zwitteriónica). Además, los compuestos que como R_4 llevan 10 un grupo alcaroiloxi inferior-metilo, por ejemplo, acetiloxi-metilo, se pueden hacer reaccionar con un compuesto mercapto, tal como un alquilo inferior-, fenil- ó heterociclil-mercaptano, en caso dado sustituido, y obtener así compuestos de fórmula I, donde el resto R_4 en la fórmula parcial Ib representa 15 un grupo mercapto eterado.

Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma en si conocida. A si se pueden formar las sales de los compuestos de fórmula I, donde R_3 significa un grupo carboxilo libre, por ejemplo, por tratamiento con 20 compuestos metálicos, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, en la sal sódica del ácido α -etil-caprónico, ó con amoniaco o una amina orgánica adecuada.

Las sales se pueden transformar en la forma usual 25 en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados o intercambiadoras de iones.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en si conocidos, por 30 ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía de ad-



5 sorbección (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 introducir agrupaciones formadoras de sal
10 adecuadas, por ejemplo, por formación de una mezcla de 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 en disolventes ópticamente activos.

15 El procedimiento comprende también aquellas formas de realización según las cuales los productos intermedios que se obtienen se emplean como productos de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan con estos productos, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además, los productos de partida se pueden emplear en forma derivados o ser formados durante la reacción.

20 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.

Los productos de partida II son conocidos ó se pueden obtener según el procedimiento ya mencionado.

25 Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, de aplicación farmacéutica, que sean adecuados para administración enteral ó, preferentemente, parenteral. Así
30 se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la

413094



sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y agentes lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como féculas de maiz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disociación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico 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 farmacologicamente activos de la presente invención en forma de preparados inyectables, por ejemplo, preparados de administración intravenosa o de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones isotónicas pudiéndose éstas preparar antes de su uso por ejemplo a partir de preparados liofilizados que contienen la sustancia activa sola o junto con un excipiente, por ejemplo, manita. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, humectación y/o emulsion, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos, que si se desea pueden contener ulteriores sustancias farmacologicamente valiosas, se preparan en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageación, disolución o liofilización y contienen desde un 0,1% a un 100 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50%, los liofilizados has-

413094



ta un 100 % de sustancia activa.

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

Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

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

Sistema 52A n-butanol-ácido acético glacial-agua (67:10:23)

67 n-butanol-etanol-agua (40:10:50, fase superior)

101 n-butanol-piridina-ácido acético glacial-agua (38:24:8:30)

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

Ejemplo 1

Una suspensión de 1,70 g de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico, anhidro, en 30 cc de cloruro metilénico se mezcla a temperatura ambiente, bajo agitación y exclusión de humedad, con 1,05 cc de trietilamina y después se enfría a -10° . En la solución clara se gotea bajo agitación y enfriamiento en el plazo de 5 minutos a -10° , una solución de 1,07 g de acetoxiacetilisocianato (obtenido según el método de A.J. Speziale et al., J. org. Chem. 30, 4306 (1965)) en 10 cc de cloruro metilénico. Se cuida de que la temperatura interior no sobrepase los 0° . La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0° y a continuación se extrae con 70 cc de solución tampón de fosfato del pH 7,5. La solución tampón de fosfato se



5 extrae dos veces con acetato de etilo, después se recubre la fase acuosa con acetato de etilo, se pone ácido bajo agitación y enfriando en un baño de hielo a 10° mediante adición de ácido fosfórico al 20 % (pH 2,5) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos acetato etílicos se reúnen, se lavan dos veces, cada una con 50 cc de solución de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora en el evaporador rotativo a 45°. El producto residual se purifica mediante precipitación de éter de petróleo. El ácido 6- α -(-)- α -(3-acetoxiacetil-1-ureido)-fenilacetamido γ -penicilánico fun-
10 de a 151 - 155° (bajo descomposición).

Cromatograma de capa delgada con gel de sílice: Rf_{52A} = 0,62;

Rf₁₀₁ = 0,60; Rf₆₇ = 0,23; Rf_{101A} = 0,55.

$[\alpha]_D^{20} = +166^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,00 en NaHCO₃ 0,5-n).

15 Obtención del isocianato acetoxiacetílico:

18,70 g de 2-(acetoxi)-acetamida se disuelven en 80 cc de 1,1,2-tricloroetano, después se vierten, bajo agitación a temperatura ambiente, 17,0 cc de cloruro oxalílico y la mezcla de reacción se hierve durante 2,5 horas bajo reflujo.

20 A continuación se enfría la solución oscura y se fracciona a 50 Torr. El isocianato acetoxiacetílico hierve a 100 - 103° / 50 Torr.

Ejemplo 2

25 El ácido 6- α -(-)- α -(3-fenilsulfonilacetil-1-ureido)-fenilacetamido γ -penicilánico se obtiene como en el ejemplo 1 por reacción de 3,0 g de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico anhidro en 40 cc de cloruro metilénico en presencia de 1,80 cc de trietilamina con una solución de 2,10 g de isocianato fenilsulfonilacetílico en 15 cc de cloruro metilénico.

413094



5 nico. El producto en bruto (4,0 g, 81 % de la teoría) se purifica por filtración en 40 veces su cantidad de gel de sílice con acetato de etilo como disolvente y a continuación por precipitación en solución de acetato etílico con una mezcla de éter y éter de petróleo.

Punto de fusión: 159 - 161°, bajo descomposición.

Cromatograma de capa delgada en gel de sílice: $Rf_{52} = 0,56$,

$Rf_{101} = 0,60$, $Rf_{67} = 0,31$, $Rf_{101A} = 0,54$.

$[\alpha]_D^{20} = +136^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,810$ en sulfóxido dimetílico).

10 Obtención del isocianato fenilsulfonilacetílico:

11,90 g de 2-(fenilsulfonil)-acetamida se suspenden en 100 cc de cloruro etilénico, después se vierten en la suspensión, bajo agitación a temperatura ambiente, 7,70 cc de cloruro oxalílico y la mezcla de reacción se hierve durante 15 5 horas bajo reflujo. Después de evaporar el disolvente en el evaporador rotativo a 60° se fracciona el aceite residual a 0,8 Torr. Durante todo el tiempo de reacción se conduce nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción. El isocianato fenilsulfonilacetílico hierve a 160 - 166°/0,8 Torr.

20 Ejemplo 3

El ácido 6- β (-)- α -(3-L(+)- α -acetoxi-propionil-1-ureido)-fenilacetamido- β -penicilánico se obtiene, como en el ejemplo 1, por reacción de 20,0 g de ácido 6-(D- α -fenilglicil-amino)-penicilánico anhidro en 300 cc de cloruro metilénico 25 en presencia de 12,20 cc de trietilamina con una solución de 11,00 g de isocianato L(+)- α -acetoxipropionílico en 70 cc de cloruro metilénico.

El producto en bruto (24,8 g, 85 % de la teoría) se cromatografía en 30 veces su cantidad de gel de sílice. Mas



fracciones eluidas con una mezcla de cloruro metilénico-acetato de etilo (1:1) como disolvente, se reúnen. el disolvente se evapora a 40° en el evaporador rotativo y la espuma residual se purifica por precipitación en solución de acetato de etilo con una mezcla de éter y éter de petróleo.

Punto de fusión: 149 - 152° bajo descomposición.

Cromatograma de capa delgada en gel de sílice: $Rf_{52A} = 0,70$,

$Rf_{101} = 0,67$, $Rf_{67} = 0,45$, $Rf_{101A} = 0,61$.

$[\alpha]_D^{20} = +138^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,030 en NaHCO_3 0,5-n).

10 Obtención del isocianato L(+)- α -acetoxipropionílico:

15 15,0 g de amida de ácido L(+)-acetil láctico se disuelven en 60 cc de 1,1,2-tricloroetano, después se vierten bajo agitación, a temperatura ambiente, 12,80 cc de cloruro oxalílico y la mezcla de reacción se hierve durante 5 horas bajo reflujo. A continuación se fracciona a 50° la solución oscura. Durante todo el tiempo de reacción se conduce nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción. El isocianato L(+)- α -acetoxipropionílico hierve a 95-97°/50 Torr.

20 Ejemplo 4

25 El ácido 6- β -D(-)- α -(3- α -acetoxi-fenilacetil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico se obtiene por reacción, como en el ejemplo 1, de 3,49 g de ácido 6-(α -fenilglicilamino)-penicilánico anhídrido en 70 cc de cloruro metilénico en presencia de 2,10 cc de trietilamina con una solución de 3,28 g de isocianato α -acetoxifenilacetílico en 50 cc de tetrahydrofurano. El producto en bruto (3,9 g, 70 % de la teoría) se purifica por precipitación en solución de acetato de etilo con una mezcla de éter y éter de petróleo.

413094



Punto de fusión: 157 - 160° bajo descomposición.

Cromatograma de capa delgada en gel de sílice: $Rf_{52A} = 0,63$,

$Rf_{101} = 0,60$, $Rf_{67} = 0,35$, $Rf_{101A} = 0,57$.

$[\alpha]_D^{20} = +164^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,154 en sulfóxido dimetílico).

- 5 Obtención del isocianato α -acetoxifenilacetílico:
 13,50 g de amida de ácido acetilmandélico se disuelven en 60 cc de 1,1,2-tricloroetano, después se vierten bajo agitación, a temperatura ambiente, 9,0 cc de cloruro oxalílico y la mezcla de reacción se hierve durante 5 horas bajo
- 10 reflujo. A continuación se evapora el disolvente a 60° en el evaporador rotativo y el aceite residual se fracciona a 0,2 Torr. Durante todo el tiempo de reacción se conduce nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción. El isocianato α -acetoxifenilacetílico hierve a 98 - 100°/0,2 Torr.

15 Ejemplo 5

El ácido 7- β -D(-)- α -(3-acetoxiacetil-1-ureido)-fenilacetamido]-cefaloespóránico se obtiene como en el ejemplo 1 por reacción de 1,80 g de D(-)-cefaloglicina en 300 cc de cloruro metilénico en presencia de 0,91 cc de trietilamina con

20 una solución de 0,93 g de isocianato acétoxiacetílico en 10 cc de cloruro metilénico. El producto en bruto (2,2 g, 89 % de la teoría) se purifica por cristalización en una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo.

Punto de fusión: 182 - 185° bajo descomposición.

25 Cromatograma de capa delgada en gel de sílice: $Rf_{52A} = 0,33$,

$Rf_{101} = 0,59$, $Rf_{67} = 0,23$, $Rf_{101A} = 0,55$.

$[\alpha]_D^{20} = +56^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,027 en sulfóxido dimetílico).

Ejemplo 6

Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(β -p-terc.butilfenilsulfonilacetil-1-ureido)-fenilacetamido $\overline{7}$ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato p-terc.butilfenilsulfonílico (p.eb. 174 - 176° / 1 Torr). P.f. 163 - 165°.

5 $[\alpha]_D^{20} = +158^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,784 en sulfóxido dimetílico).
 $Rf_{52A} = 0,72$, $Rf_{67} = 0,44$, $Rf_{101} = 0,63$, $Rf_{101A} = 0,68$.

Ejemplo 7

10 Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(β -L(+)- α -butiriloxi-propionil-1-ureido)-fenilacetamido $\overline{7}$ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato L(+)- α -butiriloxi-propionílico (p.eb. 90-92°/13 Torr). P.f. 125 - 130°.

15 $[\alpha]_D^{20} = +108^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,166 en sulfóxido dimetílico);
 $Rf_{52A} = 0,66$, $Rf_{67} = 0,42$, $Rf_{101} = 0,61$, $Rf_{101A} = 0,63$.

Ejemplo 8

20 Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(β -L(+)- α -(2-furoiloxi)-propionil-1-ureido)-fenilacetamido $\overline{7}$ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato L(+)- α -(2-furoiloxi)-propionílico (p.eb. 99 - 100°/0,8 Torr). P.f. 148 - 152°.

$[\alpha]_D^{20} = +221^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,176 en sulfóxido dimetílico).
 $Rf_{52A} = 0,78$, $Rf_{67} = 0,45$, $Rf_{101} = 0,70$, $Rf_{101A} = 0,55$.

25 Ejemplo 9

Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(β -L(+)- α -(2-tenoiloxi)-propionil-1-ureido)-



fenilacetamido γ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con L(+)- α -(2-tencoiloxi)-propionil-isocianato (p.eb. 120 - 121 $^{\circ}$ /1 Torr). P.f. 160 - 163 $^{\circ}$.

5 $[\alpha]_D^{20} = +220^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,063 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,79, Rf₆₇ = 0,43, Rf₁₀₁ = 0,70, Rf_{101A} = 0,55.

Ejemplo 10

Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- β (-)- α - β -D,L- α -acetoxi-(2-furilacetil)-1-ureido γ -fenilacetamido γ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato D,L- α -acetoxi-2-furilacetílico (p.eb. 95 - 97 $^{\circ}$ /1 Torr). p.f. 152 - 153 $^{\circ}$.

10 $[\alpha]_D^{20} = +150^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,079 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,64, Rf₆₇ = 0,33, Rf₁₀₁ = 0,57, Rf_{101A} = 0,62.

Ejemplo 11

15 Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- β (-)- α - β -D,L- α -acetoxi-(2-tienilacetil)-1-ureido γ -fenilacetamido γ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato D,L- α -acetoxi-2-tienilacetílico (p.eb. 113-115 $^{\circ}$ /1 Torr). P.f. 150 - 155 $^{\circ}$.

20 $[\alpha]_D^{20} = +148^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,014 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,67, Rf₆₇ = 0,32, Rf₁₀₁ = 0,61, Rf_{101A} = 0,60.

Ejemplo 12

25 Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- β (-)- α - β -L(+)- α -(p-nitrobencoiloxi)-propionil-1-ureido γ -fenilacetamido γ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato L(+)- α -(p-nitrobencoiloxi)-propionílico (p.eb. 177 - 178 $^{\circ}$ /1 Torr).

413094



P.f. 160 - 170°. $[\alpha]_D^{20} = + 1^\circ$ (c = 1,044 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,72, Rf₆₇ = 0,67, Rf₁₀₁ = 0,63, Rf_{101A} = 0,64.

Ejemplo 13

5 Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(3-L(+)- α -cloroacetoxi-propionil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato L-(+)- α -cloroacetoxi-propionílico (p.eb. 113-114°/15 Torr). P.f. 125 - 130°.
10 $[\alpha]_D^{20} = +110^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,996 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,68. Rf₆₇ = 0,35, Rf₁₀₁ = 0,56, Rf_{101A} = 0,54.

Ejemplo 14

15 Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(3-L(+)- α -fenoxiacetoxi-propionil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato L-(+)- α -fenoxiacetoxi-propionílico (p.eb. 135 - 136°/0,8 Torr). P.f. 27 - 29°
P.f. 135 - 140°. $[\alpha]_D^{20} = +134^\circ$ (c = 1,226 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,70, Rf₆₇ = 0,42, Rf₁₀₁ = 0,59, Rf_{101A} = 0,61.

20 Ejemplo 15

Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(3-n-propilmercaptocarbonil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato n-propilmercaptocarbonílico (p.eb. 95-97°/60 Torr). P.f. 147 - 149°. $[\alpha]_D^{20} = +196^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,160 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,70, Rf₆₇ = 0,45, Rf₁₀₁ = 0,65, Rf_{101A} = 0,61.

413094



Ejemplo 16

Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(3-bencilmercaptocarbonil-1-ureido)-fenilacetamido $\overline{7}$ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato bencilmercaptocarbonílico (p.eb. 99-100°/2 Torr). P.f. 140 - 145°. $[\alpha]_D^{20} = +197^\circ$ (c = 0,956 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,68, Rf₆₇ = 0,43, Rf₁₀₁ = 0,60, Rf_{101A} = 0,59.

Ejemplo 17

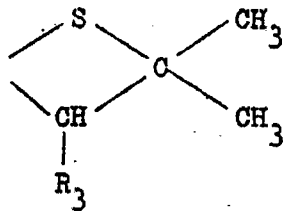
Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(3-p-clorofenilsulfonilacetil-1-ureido)-fenilacetamido $\overline{7}$ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato p-clorofenilsulfonilacetílico (p.eb. 174 - 176°/1 Torr, p.f. 58-60°). P.f. 158 - 161°. $[\alpha]_D^{20} = +146$ (c p 0,983 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,68, Rf₆₇ = 0,38, Rf₁₀₁ = 0,59, Rf_{101A} = 0,52.

Ejemplo 18

Según el procedimiento del ejemplo 1 se obtiene el ácido 6- $\overline{D}(-)$ - α -(3- β' -naftilsulfonilacetil-1-ureido)-fenilacetamido $\overline{7}$ -penicilánico por reacción de ácido 6-(D- α -fenilglicilamino)-penicilánico con isocianato β -naftilsulfonilacetílico (p.f. 160 - 164°, en dicloroetileno). P.f. 152 - 155°. $[\alpha]_D^{20} = +110^\circ$ (c = 0,902 en sulfóxido dimetílico). Rf_{52A} = 0,73, Rf₆₇ = 0,40, Rf₁₀₁ = 0,61.

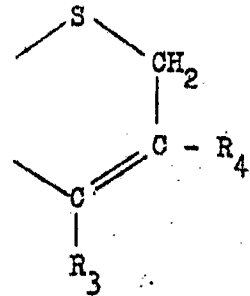
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse



(Ia)

6



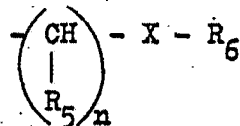
(Ib)

5

10

15

donde R_3 significa un grupo carboxílico, en caso dado protegido, y R_4 significa hidrógeno ó un grupo metilo, en caso da do sustituido, y donde, cuando los restos R_1 y R_2 están separados, R_1 significa hidrógeno y R_2 significa fenilo, tieni lo ó furilo, en caso dadosustituido, y cuando los restos R_1 y R_2 están unidos éstos junto con el átomo de carbono forman un anillo cicloalquilo, en caso dado sustituido, con 4 a 7 átomos de carbono, y donde B representa un resto de fórmula general Ic

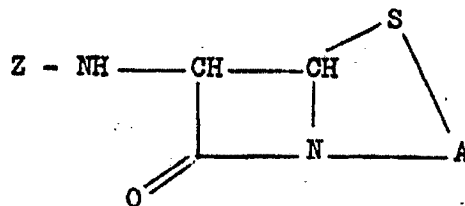


Ic

20

donde $n = 0$ ó 1 y X significa azufre, cuando $n = 0$, ó significa carboniloxi ó sulfonilo, cuando $n = 1$, y donde R_6 significa un resto orgánico y R_5 representa hidrógeno ó un resto orgánico, ó los ésteres y las sales de estos compuestos, caracterizado porque un compuesto de fórmula II

25



II

30

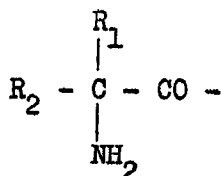




413094

en la que Z significa el resto

5



donde R_1 , R_2 y A tienen el significado indicado bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un acilisocianato de fórmula III

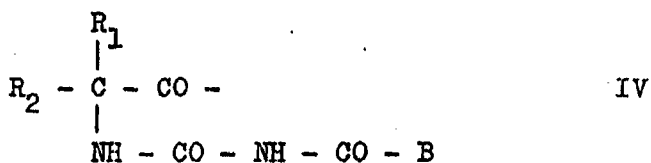
10



en la que B tiene el significado indicado bajo la fórmula I.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde Z significa hidrógeno, se N-acila con un resto acilo de fórmula IV

15



20

en la que B, R_1 y R_2 tienen el significado indicado bajo la fórmula I.

25

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno y R_2 significa fenilo, tienilo-(2) ó furilo-(2), en caso dado sustituido.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos

30

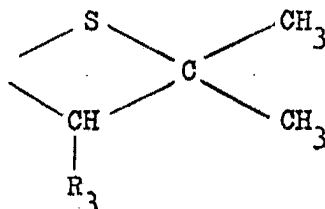




413094

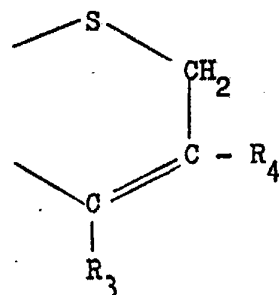
de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno y R_2 significa fenilo.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula I, donde -S-A- significa un resto de fórmula Ia



donde R_3 significa un grupo carboxilo libre.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula I, donde -S-A- significa un resto de fórmula Ib



25 donde R_3 significa un grupo carboxilo libre y R_4 significa un grupo acetoximetilo, un grupo metilo ó un grupo mercapto-metilo eterado.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos donde B significa un grupo α -alcanoiloxi inferior-etilo,

30





413094

en caso dado sustituido.

5

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos donde B significa un grupo alcanoiloxi inferior-metilo, en caso dado sustituido.

10

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos donde B significa un grupo benciltio, en caso dado sustituido.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos donde B significa un grupo fenilo ó naftilsulfometilo, en caso dado sustituido.

15

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos donde B significa un grupo α -alcanoiloxi inferior-bencilo, en caso dado sustituido.

20

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3-benciltiocarbonil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

25

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3- α -feniloxiacetoxi-propionil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

30

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3- α -cloroacetoxi-propionil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

15. Procedimiento según una de las reivindicaciones



413094



nes 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3-p-clorofenilsulfonil-acetil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

5

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3- β -naftilsulfonil-acetil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

10

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3- α -acetoxipropionil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

15

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3- α -butiriloxipropionil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

20

19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3-fenilsulfonilacetil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

25

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 6-[D- α -(3-acetoxiacetil-1-ureido)-fenilacetamido]-penicilánico.

21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos para formar el ácido 7-[D- α -(3-acetoxiacetil-1-ureido)-fenilacetamido]-cefaloesporánico.

30

22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se preparan las sales terapéuticamente aplicables de los compuestos mencionados.





413094

23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se preparan los ésteres terapéuticamente aplicables de los compuestos mencionados.

5

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

Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid 4 AGO. 1975
CIBA-GEIGY A.G.

J. GOMEZ ACEBS Y MUDET
F. p. Firmador L. Gaceta Forastera
