



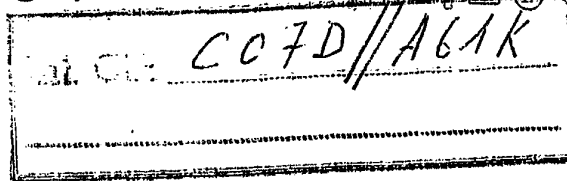
P.- 54.091

Hoe 72/F14OK

414238

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.C. 5-11-75



para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS

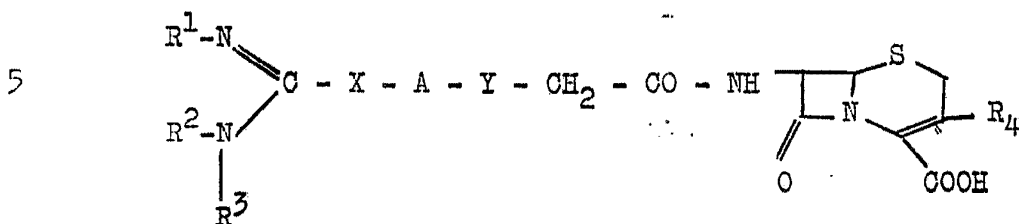
ACILAMINOCEFEMCARBOXILICOS"

(Clase Internacional C07d)



414238

Objeto del presente invento son ácidos acilaminocefemcarboxílicos de la fórmula general I



10 en la que R¹, R² y R³ significan hidrógeno o radicales alcoholo inferior, pudiendo formar R¹ y R² conjuntamente también un radical alcoholeno eventualmente sustituido, R₄ significa un radical alcoholo lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono eventualmente interrumpido por heteroátomos, X significa un enlace simple o NH, A significa un radical fenileno o tienileno eventualmente sustituido, e Y significa un enlace simple u oxígeno, y sus sales fisiológicamente compatibles.

20 Objeto del invento es además la preparación de los ácidos acilaminocefemcarboxílicos de la fórmula general I y de sus sales fisiológicamente compatibles, en que se hace reaccionar un ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la fórmula general II

25

414238



Para R_4 se citarán a modo de ejemplo los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidrotienilo.

5 En calidad de radicales alcohileno, que pueden formarse a partir de los radicales R_1 y R_2 , entran en consideración especialmente los que contienen 2 a 4 átomos de carbono. Como sustituyentes del radical alcohileno pueden citarse a modo de ejemplo radicales alcoholo de bajo peso
10 molecular con 1 a 4 átomos de carbono, que a su vez pueden estar cerrados también para formar un anillo eventualmente interrumpido por un heteroátomo, preferiblemente un átomo de oxígeno. También los sustituyentes alcohílicos del radical alcohileno que no están cerrados para formar un anillo
15 pueden contener un heteroátomo, preferiblemente un átomo de oxígeno.

A representa especialmente el radical 1,4-fenileno o el radical 2,5-tienileno, pudiendo estos radicales a su vez estar sustituidos por ejemplo por alcoholo de bajo
20 peso molecular (de 1 a 4 átomos de carbono), por alcoxi o por halógeno, preferiblemente cloro.

De acuerdo con el invento entran en consideración como materiales de partida, por ejemplo, los siguientes compuestos de la fórmula III:
25 Acido 4-amidino-fenilacético;

414238

30



- Acido 4-N-metil-amidino-fenilacético;
- Acido 4-N,N-dimetil-amidino-fenilacético;
- Acido 4-N,N'-dimetil-amidino-fenilacético;
- Acido 4-N,N,N'-trimetil-amidino-fenilacético;
- 5 Acido 4-N-etil-amidino-fenilacético;
- Acido 4-N,N'-dipropil-amidino-fenilacético;
- Acido 4-N-iso-pentil-amidino-fenilacético;
- Acido 4-N,N-dimetil-N'-etilamidino-fenilacético;
- Acido 4-(2-imidazolinil)-fenilacético;
- 10 Acido 4-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenilacético;
- Acido 4-(1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenilacético;
- Acido 4-5,5-bis-(2-metoxi-etil)-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil7-fenilacético;
- 15 Acido 4-(1,5-dimetil-2-imidazolinil)-fenilacético;
- Acido 4-(1-metil-5-butil-2-imidazolinil)-fenilacético;
- Acido 4-(5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenilacético;
- Acido 4-(1,4,6,7,8,9-hexahidroxi-5H-ciclopenténil/d/pirimidil-2)-fenilacético;
- 20 Acido 4-(9-oxa-2,4-diazospiro/5,5/undec-2-en-3-il)-fenilacético;
- Acido 4-(2,4-diazospiro/5,5/undec-2-en-il)-fenilacético;
- Acido 4-(2,4-diazospiro/5,4/dec-2-en-3-il)-fenilacético;
- 25 Acido 4-N,N'-tetrametilen-amidino-fenilacético;

414238



Acido 3-amidino-fenilacético;

Acido 4-amidino-2-metil-fenilacético;

Acido 4-amidino-2-metoxi-fenilacético;

Acido 4-amidino-2-butoxi-fenilacético;

5 Acido 4-amidino-2-cloro-fenilacético;

o los correspondientes ácidos fenoxiacéticos, tienilacéticos o tieniloxiacéticos, o asimismo los correspondientes ácidos de la fórmula III en que X = NH.

10 Como compuestos de la fórmula II pueden citarse a modo de ejemplo los siguientes:

Acido 3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

Acido 3-etil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

Acido 3-isopropil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

Acido 3-n-propil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

15 Acido 3-ciclopentil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

La preparación de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III, en la que X significa un enlace simple, se efectúa de manera de por sí conocida partiendo de ésteres de ácido 4-ciano-fenilacético, de ácido 4-ciano-fenoxiacético o de ácido 5-ciano-tienilacético o de ácido 5-ciano-tieniloxiacético. Después de transformación del grupo nitrilo en un iminoéter se hace reaccionar con amoníaco o con una amina o una diamina para formar la amidina y finalmente se saponifica el grupo éster de ácido carboxílico o un grupo amida de ácido que se deriva del mismo.

20

25

414238



La preparación del ácido carboxílico de la fórmula general III, en la que X significa NH se efectúa de manera de por sí conocida a partir de los correspondientes ácidos aminocarboxílicos o derivados de ácidos aminocarboxílicos, haciendo reaccionar el grupo amino de estos compuestos con cianamidas, carbodiimidias, tioureas, S-alcoholisotioureas, O-alcoholisoureas eventualmente sustituidas o sustancias similares (Houben-Weyl 8, 180-195). Por otro lado, también se puede hacer reaccionar el grupo amino de los derivados de ácidos aminocarboxílicos arriba citados de manera de por sí conocida (Houben-Weyl 9, 887) para formar tioureas o S-alcohol-isotioureas, y luego hacer reaccionar éstas con aminas para formar los ácidos carboxílicos de la fórmula general II, en la que X significa NH.

La preparación de los ácidos 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílicos de la fórmula II empleados de acuerdo con el invento como material de partida puede efectuarse de modo conocido en la bibliografía o de acuerdo con las patentes francesas ... (solicitudes de patente 71/47761 ó 72/31699).

Los nuevos derivados acílicos del ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la fórmula II se obtienen de modo especialmente ventajoso haciendo reaccionar el ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la fórmula II en forma de una sal de metal alcalino o de amina terciaria por ejemplo

414238

30



plo de la sal de sodio, de potasio o de trietilamina, con un derivado capaz de reaccionar de un ácido carboxílico de la fórmula general III en un margen de pH lo más neutro que sea posible, preferiblemente con un valor de pH de 6 a 9.

5 Las sales del ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico de la fórmula II pueden ser empleados directamente, o
también sólo en la solución utilizada para la reacción a
base de ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la fórmu-
la II y por ejemplo bicarbonato de sodio, hidrógenofosfato
10 disódico o trietilamina.

El ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la
fórmula II puede ser empleado también en forma de sus deri-
vados, tal como especialmente sus ésteres, prefiriéndose
aquellos ésteres que se pueden desdoblar en condiciones re-
lativamente suaves, por ejemplo por hidrogenólisis o por sa-
15 ponificación, por ejemplo, con ácido trifluoracético, tales
como por ejemplo el éster benzhidrílico, el éster bencílico,
el éster 4-metoxibencílico, el éster 4-nitrofenílico, el és-
ter ter-butílico y el éster tricloroetílico.

20 Los derivados capaces de reaccionar pueden ser
empleados en casos apropiados no sólo en forma de un clor-
hidrato, sino también en forma de otras sales que resultan
por ejemplo durante la preparación.

En general, la reacción de acuerdo con el inven-
25 to se lleva a cabo en agua. No obstante, puede trabajarse

414238

30



también en presencia de disolventes miscibles con agua, tales como por ejemplo acetona, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, dioxano o tetrahidrofurano.

Para la acilación del ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-
5 -4-carboxílico de la fórmula II de acuerdo con el invento se han acreditado, como derivados capaces de reaccionar de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III, especialmente los cloruros de ácido. Estos pueden obtenerse de manera de por sí conocida a partir de los ácidos carboxílicos
10 por acción de cloruro de tionilo en un disolvente inerte tal como por ejemplo un hidrocarburo aromático. En este caso resultan en forma de clorhidratos, que se pueden utilizar directamente para la ulterior reacción. Además de los cloruros de ácido pueden emplearse también otros derivados capaces
15 de reaccionar de los ácidos carboxílicos de la fórmula III, tales como por ejemplo bromuros de ácido, ésteres activados, tales como por ejemplo el éster para-nitrofenílico, el tioéster para-nitrofenílico o el éster cianometílico, azidas de ácidos o anhídridos simétricos o mixtos. Pueden encontrar utilización también compuestos por adición
20 reactivos a base de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III y por ejemplo las carbodiimidias que actúan como agentes de condensación, utilizándose el ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la fórmula II ventajosamente
25 con un grupo carboxilo protegido, por ejemplo también en



414238

forma de una sal o de un éster. Los derivados capaces de reaccionar pueden ser empleados no sólo en forma del clorhidrato, sino también en forma de otras sales, que se forman por ejemplo durante la preparación.

5 La acilación del ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la fórmula II se lleva a cabo ventajosamente agregando a la solución de una sal del ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la fórmula II en agua o en una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, cantidades equimolares o un pequeño exceso de un compuesto de la fórmula III en forma de su derivado capaz de reaccionar.

10 Se ha acreditado especialmente el caso en que el clorhidrato del cloruro de ácido se incorpora en forma sólida. Para la fijación del cloruro de hidrógeno se añaden a la solución de antemano dos equivalentes de una base, tal como por ejemplo bicarbonato de sodio o trietilamina. La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o a temperaturas ligeramente reducidas, preferiblemente entre -5 y +5°C. El valor de pH, débilmente alcalino en primer término, disminuye durante la reacción hasta aproximadamente 7.

15 Los ácidos cefemcarboxílicos básicos de la fórmula general I se presentan en forma de sales internas y se separan por cristalización directamente en la mayor parte de los casos y pueden ser filtrados con succión. En algunos

414238



casos deben ser precipitados con un no disolvente tal como por ejemplo acetona y después de ello, para efectuar la purificación, pueden ser recristalizados o disueltos y precipitados de nuevo en mezclas de disolventes apropiados.

5 Los nuevos ácidos acilaminocefemcarboxílicos de la fórmula general I contienen en la molécula un grupo amidino o guanidino eventualmente sustituido y por lo tanto poseen carácter anfótero, Forman sales internas y la mayor parte de las veces son bien solubles en agua con un valor de pH de aproximadamente 5.

10 Los productos de acuerdo con el invento pueden entrar en utilización tal como están, en forma de sus sales fisiológicamente compatibles o eventualmente también en forma de los productos brutos arriba descritos. Como tales
15 agentes formadores de sales fisiológicamente compatibles se citarán a modo de ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido amidosulfónico, ácido cítrico, ácido acético, así como bases apropiadas tales como hidróxido de sodio, amoníaco o etanolamina. La formación de sal se efectúa por
20 ejemplo combinando cantidades equivalentes en solución y concentrando por evaporación.

 Los nuevos ácidos acilaminocefemcarboxílicos poseen sobresalientes propiedades antibacterianas. El efecto contra bacterias gram-positivas es comparable con el de las
25 penicilinas. Además de ello tienen también la ventaja de



414238

una buena actividad contra estafilococos formadores de penicilinas.

Concentración inhibitoria mínima en γ /ml

Bacteria : Staph. aur. 285

5

| Sustancia | GIM |
|-----------------|------|
| Penicilina-G-Na | 125 |
| Penicilina-V-K | 125 |
| 10 Ampicilina | 100 |
| Ejemplo 1 | 6,25 |
| " 2 | 25 |
| " 3 | 12,5 |
| " 4 | 6,25 |
| 15 " 5 | 12,5 |
| " 6 | 1,25 |
| " 7 | 25 |
| " 8 | 6,25 |
| " 11 | 12,5 |
| 20 " 12 | 12,5 |
| " 13 | 3,1 |
| " 14 | 12,5 |
| " 15 | 3,1 |
| " 16 | 6,25 |
| 25 " 17 | 6,25 |



414238

Ejemplo 18

12,5

Los nuevos ácidos acilaminocefemcarboxílicos muestran, especialmente frente a ácidos, una estabilidad esencialmente mayor que las penicilinas que se encuentran disponibles en el comercio:

T = 36°C pH = 1,7 Tiempo 24 horas
 Concentración = al 0,05 % en ácido clorhídrico acuoso 0,02 N.

| 10 | Sustancia | Porción destruida en % |
|----|-----------------|------------------------|
| | Penicilina-G-Na | 100 % |
| | Penicilina-V-K | 95 % |
| | Ampicilina | 72 % |
| 15 | Ejemplo 1 | 0 % |
| | " 2 | 5 % |
| | " 3 | 6 % |
| | " 4 | 0 % |
| | " 5 | 0 % |
| 20 | " 6 | 5 % |
| | " 7 | 10 % |
| | " 8 | 3 % |

En comparación con las cefalosporinas que se encuentran en el comercio, los nuevos ácidos acilaminocefem-

414238'

carboxílicos, al tiempo que tienen efecto similar contra bacterias gram-positivas manifiestan propiedades farmacocinéticas especiales:

5 En el caso de administración por vía intravenosa al perro pueden observarse niveles en la sangre mayores y que se conservan durante más largo tiempo:

Dosis: 10 mg/kg

Bacteria de ensayo: Bac. Subtilis ATCC 6633

Material investigado: suero

10 CIF: Concentración inicial ficticia

T^{50} : Tiempo de semivalor (horas)

Nivel de sustancia en γ /ml después de

| Preparado | CIF | 1/2h | 1h | 2h | 3h | 4h | 5h | 6h | t^{50} |
|-----------|-----|------|----|----|----|----|----|----|----------|
|-----------|-----|------|----|----|----|----|----|----|----------|

15

| | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cefalotina | 14,5 | 10,4 | 7,4 | 3,7 | 1,9 | 0 | 0 | 0 | 1,0 |
| Ejemplo 4 | 35,2 | 30,2 | 23,3 | 20,5 | 7,3 | 6,5 | 5,7 | 3,4 | 1,8 |
| Ejemplo 5 | 25,5 | 21,3 | 17,8 | 12,5 | 8,7 | 6,1 | 4,3 | 3,0 | 1,9 |

20

Tal como lo muestran los valores de las Tablas, los nuevos ácidos acilaminocefemcarboxílicos son comparables con los antibióticos que se encuentran disponibles en el comercio y en casos especiales son incluso superiores a éstos.

25

Los productos de acuerdo con el invento constitu

30 APR 1973

414238

5 yen por lo tanto valiosos agentes terapéuticos, que son apropiados de modo sobresaliente para combatir infecciones bacterianas. Pueden ser administrados tal como están o juntamente con sustancias auxiliares usualmente empleadas en terapéutica, por ejemplo tragacanto, lactosa, talco, agar-agar etc. en forma de preparados galénicos, tales como por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, así como también en forma de soluciones o suspensiones, que contienen la sustancia activa en una cantidad de aproximadamente 50 a 1000mg, 10 preferiblemente de 100 a 500 mg. Para la administración por vía parenteral entran en consideración preferiblemente suspensiones o soluciones en agua. No obstante, pueden agregarse también otros disolventes orgánicos fisiológicamente compatibles, tales como por ejemplo etanol, poliglicoles, 15 así como agentes favorecedores de la disolución. También es posible una combinación con otras sustancias activas. Así, con los compuestos de acuerdo con el invento pueden administrarse por ejemplo de modo simultáneo otros antibióticos, tales como los de la serie de las penicilinas, cefalosporinas, o compuestos que influyen favorablemente sobre 20 la sintomática de infecciones bacterianas, tales como por ejemplo agentes antipiréticos, analgésicos y antiflogísticos.

Ejemplos

25 Los nuevos ácidos acilaminocefemcarboxílicos des



414238

critos en los ejemplos fueron caracterizados por el cromatograma en capa delgada. Como capa se utilizó gel de sílice (Merck) y como agente eluyente se utilizó solución acuosa 0,1 N de acetato amónico. El revelado de las placas se efectúa mediante la acción de vapor de yodo. Los productos estaban libres del ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico que no había reaccionado, que se empleó en cada caso. En el espectro de IR los compuestos muestran las bandas de absorción a 1755 cm^{-1} características del anillo de β -lactama.

10 Ejemplo 1

Acido 3-metil-7-(4-amidino-fenilacetamino)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

- 15 a) 5,35 g de ácido 4-amidinofenilacético (p. de f. $295-297^{\circ}\text{C}$ con descomposición) son suspendidos en 45 cm^3 de benceno anhidro. Se añaden dos gotas de dimetilformamida y 17,9 g de cloruro de tionilo y se calienta a reflujo durante 1/2 horas. Después del enfriamiento se filtra con succión el producto sólido, se le lava con benceno anhidro y se le seca en vacío. Se obtienen 6,9 g de clorhidrato de
- 20 cloruro de ácido 4-amidino-fenilacético de p. de f. $174-177^{\circ}\text{C}$ (con descomposición).
- b) 3,64 g de clorhidrato de cloruro de ácido 4-amidino-fenilacético se añaden en el espacio de aproximadamente 10 minutos a una solución enfriada a alrededor de 0°C de
- 25 2,78g de ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y



414238

3,36 g de bicarbonato de sodio en 50 ml de agua y 6 ml de acetona. Con formación de espuma resulta un precipitado cristalino incoloro, que después de una hora es filtrado con succión a 0°C, lavado con agua fría, con acetona y con éter, y es secado en aire. Se obtienen 5,5 g del ácido 3-metil-7-(4-amidino-fenilacetamino)- Δ 3-cefem-4-carboxílico de p. de f. 230-233°C (con descomposición).

Ejemplo 2.

Acido 3-metil-7-(4-amidino-fenoxiacetamino)- Δ 3-cefem-4-carboxílico.

a) Se suspenden 9,7 g de ácido 4-amidinofenoxiacético (p.de f. 324-326°C) en 50 cm³ de benceno anhidro, se agregan 29,7 g de cloruro de tionilo y se calienta a reflujo durante una hora sobre baño de vapor. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción se filtra con succión el producto sólido. Se obtienen 11,4 g de clorhidrato de cloruro de 4-amidino-fenoxiacetilo, que posee un punto de descomposición de 142-143°C.

b) De modo análogo al Ejemplo 1 se obtiene a partir de esto el ácido 3-metil-7-(4-amidino-fenoxiacetamino)- Δ 3-cefem-4-carboxílico en forma de cristales incoloros, que se descomponen a partir de 240°C.

Ejemplo 3.

Acido 3-metil-7-(5-amidino-2-tienilacetamino)- Δ 3-cefem-4-carboxílico



414238

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de ácido 5-amidino-tienil-2-acético y ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se obtiene el ácido 3-metil-7-(5-amidino-2-tienilacetamino)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en forma de cristales débilmente amarillentos, que funden con descomposición a alrededor de 225°C.

Ejemplo 4.

Ácido 3-metil-7-(4-(2-imidazolinil)-fenilacetamino)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

- 10 I a) 10 g de ácido 4-(2-imidazolinil)-fenilacético (p. de f. 196-197°C) son agitados a 50-60°C durante 5 horas con 150 ml de benceno anhidro y 90 ml de cloruro de tionilo. Después del enfriamiento se filtra con succión el producto cristalino, se le lava con benceno anhidro y se le seca en
- 15 vacío. Se obtienen 11 g de clorhidrato de cloruro de ácido 4-(2-imidazolinil)-fenilacético.
- b) 1,81 g de clorhidrato de cloruro de ácido 4-(2-imidazolinil)-fenilacético se añaden en el espacio de alrededor de 10 minutos a una solución enfriada a aproximadamente
- 20 0°C de 1,29 g de ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y 1,68 g de bicarbonato de sodio en 27 ml de agua y 3 ml de acetona. Después de una hora se filtra y, con ácido clorhídrico 6 N, se ajusta a un valor de pH de 1,7, resultando un producto a modo de gel. Este es filtrado con
- 25 succión, lavado con acetona, disuelto en 3 ml de agua y

30
10 113
APR 1973
REC 618

414238

neutralizado con acetato de sodio. El producto separado por cristalización es filtrado con succión y lavado con agua helada, acetona y éter. Se obtienen 1,6 g del ácido 3-metil-7- Δ^3 -(2-imidazolinil)-fenilacetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de p. de f. 235-237°C. El producto contiene medio mol de acetona. Los espectros de IR y de RMN están de acuerdo con la estructura esperada.

II a) 1,24 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 10 ml de dimetilformamida se añaden gota a gota a una solución enfriada a 0°C de 1,9 g de éster benzhidrílico de ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico (p. de f. 153-154°C) y 1,2 g de clorhidrato de ácido 4-(2-imidazolinil)-fenilacético (p. de f. 223-224°C) en 50 ml de dimetilformamida. Después de una hora a 0°C y de reposar durante la noche a 20°C se filtra y a partir del filtrado se precipita con éter el producto en forma de aceite. Este aceite es cristalizado con acetona y recristalizado en etanol.

De este modo se obtiene clorhidrato de éster benzhidrílico de ácido 3-metil-7- Δ^3 -(2-imidazolinil)-fenilacetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en forma de cristales incoloros, que funden con descomposición a alrededor de 195-200°C.

El espectro de IR muestra las bandas características que se pueden esperar:

β -lactama: 1770, éster : 1715 y acilo : 1660 cm⁻¹.



414238

b) El éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 4, IIa) es suspendido en 2,5 ml de benceno y 0,2 ml de anisol y es tratado a la temperatura ambiente durante 15 minutos con 0,3 ml de ácido trifluoracético. Después de esto se separan por destilación en vacío los componentes volátiles y se lava el residuo con acetato de etilo. El residuo es disuelto en 10 ml de agua, la solución es filtrada y es ajustada a pH 7 con amoníaco diluido. Después de agregar algo de acetona y de enfriar se separa por cristalización el ácido 3-metil-7- Δ^3 -(2-imidazolinil)-fenilacetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Este es filtrado con succión y lavado con acetona/agua. Los cristales incoloros funden a 235°C.

Ejemplo 5.

15 Ácido 3-metil-7- Δ^3 -(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenilacetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

De modo análogo al Ejemplo 4, a partir de clorhidrato de ácido 4-(1,4,5,6)-tetrahidro-2-pirimidil-fenilacético (p. de f. 256-257°C con descomposición) y ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se obtiene el ácido 3-metil-7- Δ^3 -(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenilacetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de p. de f. 243-244°C (con descomposición).

El producto es recristalizado en agua/acetona y contiene entonces medio mol de acetona y medio mol de agua



414238

de cristalización, Los espectros de IR y de RMN están de acuerdo con la estructura esperada.

Ejemplo 6.

Acido 3-metil-7- Δ^3 -(2-imidazolinil)-fenoxiacetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- a) A una suspensión de 4,4 g de ácido 4-(2-imidazolinil)-fenoxiacético (p. de f. 278-280°C, con descomposición) en 25 cm³ de benceno anhidro se añaden 25 cm³ de cloruro de tionilo y se calienta durante 3 horas a reflujo. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción, el producto sólido se filtra con succión y se seca en vacío. Se obtienen 4,9 g de clorhidrato de cloruro de 4-(2-imidazolinil)-fenoxiacetilo, que se descompone a partir de 195°C.
- b) 4,35 g de clorhidrato de cloruro de 4-(2-imidazolinil)-fenoxiacetilo se añaden en el espacio de alrededor de 10 minutos a una solución enfriada a aproximadamente 0°C de 3,05 g de ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y 3,98 g de bicarbonato de sodio en 65 ml de agua y 7,5 ml de acetona. Después de una hora se ajusta a un valor de pH 4 con ácido clorhídrico 2 N, se filtra, se separa el disolvente por destilación en vacío, se disuelve el residuo en metanol caliente, se filtra y se precipita el producto con acetona. Se obtienen 2,9 g del ácido 3-metil-7- Δ^3 -(2-imidazolinil)-fenoxiacetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que se descompone a partir de aproximadamente 202-205°C.



414238

(Rf = 0,23).

Ejemplo 7.

Ácido 3-metil-7-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenoxi-
acetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

5 Análogamente al Ejemplo 6, a partir de clorhidra-
to de ácido 4-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenoxiacé-
tico (p. de f. 245-246°C) y ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico se obtiene el ácido 3-metil-7-(1,4,5,
6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenoxiacetamino- Δ^3 -cefem-4-car-
10 boxílico en forma de polvo amorfo, que es homogéneo según
cromatografía en capa delgada (Rf = 0,22).

Ejemplo 8.

Ácido 3-metil-7-(4-guanidino-fenilacetamino)- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico.

15 4,7 g de clorhidrato de cloruro de 4-guanidino-
fenilacetilo (p. de f. 126-128°C) se añaden en el espacio
de alrededor de 10 minutos a una solución enfriada a apro-
ximadamente 0°C de 3,1 g de ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico y 4,0 g de bicarbonato de sodio en 52 ml
20 de agua y 19 ml de tetrahidrofurano. Después de 10 minutos
a 0°C y 10 minutos a la temperatura ambiente se filtra,
el producto se precipita con acetona a partir del filtrado
y se recristaliza en agua/acetona. Se obtienen 3,1 g del
ácido 3-metil-7-(4-guanidino-fenilacetamino)- Δ^3 -cefem-4-
25 -carboxílico de p. de f. aproximadamente 270°C (con descom



414238

posición).

Ejemplo 9

Ácido 3-metil-7-(4-N,N'-tetrametilen-amidino-fenilacetamino)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

- 5 a) 1,24 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida con 10 ml de di-
metilformamida se añaden gota a gota a una solución en-
friada a 0°C de 1,9 g de éster benzhidrílico de ácido
3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico (p. de f. 153-
154°C) y 1,34 g de clorhidrato de ácido 4-N,N'-tetrame-
10 tilen-amidino-fenilacético (p. de f. 225-228°C con des-
composición) en 50 ml de dimetilformamida. Después de
una hora a 0°C y de reposar durante la noche a aproxima-
damente 20°C se filtra y a partir del filtrado se preci-
pita con éter el producto, se cristaliza con algo de
15 agua y acetona y se recristaliza en etanol. De este modo
se obtiene el clorhidrato de éster de ácido 3-metil-7-
-(4-N,N'-tetrametilen-amidino-fenilacetamino)- Δ^3 -cefem-
-4-carboxílico en forma de cristales incoloros, que fun-
den con descomposición anaproximadamente 175°C.

20 El espectro de IR muestra las bandas caracterís-
ticas que son de esperar:

β -lactama : 1770, éster : 1715; acrílo: 1.630 cm^{-1}

- b) El éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 9a) es sus-
pendido en 5 ml de benceno y 0,5 ml de anisol y es trata-
25 do a la temperatura ambiente durante 15 minutos con 0,75

414238



ml de ácido trifluoracético. Después de esto se separan los componentes volátiles por destilación en vacío y se lava el residuo con acetato de etilo. Este residuo es disuelto en 10 ml de agua y 1 ml de acetona, la solución es filtrada y ajustada a pH 7 con amoníaco diluido. Después de agregar algo de acetona y de enfriar se separa por cristalización de ácido 3-metil-7-(4-N,N-tetrametilenamidino-fenilacetamino)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Este es filtrado con succión y lavado con agua/cetona. Los cristales incoloros funden a aproximadamente 212°C con descomposición.

Ejemplo 10.

Ácido 3-metil-7-(4-(N-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenoxiacetamino)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

15 Análogamente al Ejemplo 6, a partir de ácido 4-(N-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenoxiacético y ácido 3-metil-7-amino- Δ^3 -cefem-carboxílico se obtiene el ácido 3-metil-7-(4-N-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenoxiacetamino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en forma de cristales incoloros, que funden con descomposición a aproximadamente 250°C (Rf = 0,34).

Ejemplo 11.

Ácido 3-etil-7-(4-guanidino-fenilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

25 0,59 g de clorhidrato de cloruro de 4-guanidino-fenilacetilo se añaden en el espacio de aproximadamente 10

414238

30



minutos a una solución enfriada a alrededor de 0°C de 0,46 g de ácido 3-etil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y 0,42 g de bicarbonato de sodio en 8 ml de agua y 0,8 ml de acetona. Con formación de espuma resulta un precipitado fino, que después de una hora a 0°C es filtrado con succión, lavado con un poco de agua fría, con acetona y con éter, y es secado en aire. Se obtienen 0,50 g de ácido 3-etil-7-(4-guanidino-fenilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que se descompone a partir de 250°C.

10 Ejemplo 12.

Ácido 3-etil-7-(4-(2-imidazolinil)-fenilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

De modo análogo al Ejemplo 11, a partir de 0,62 g de clorhidrato de cloruro de 4-(2-imidazolinil)-fenilacetilo y 0,46 g de ácido 3-etil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se obtienen 0,51 g de ácido 3-etil-7-(4-(2-imidazolinil)-fenilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que funde con descomposición a aproximadamente 195°C.

Ejemplo 13

20 Ácido 3-etil-7-(4-(N-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenoxiacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Análogamente al Ejemplo 11, a partir de 0,73 g de clorhidrato de cloruro de 4-(N-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-fenoxiacetilo y 0,46 g de ácido 3-etil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se obtienen 0,87 g de áci-

414238



do 3-etil-7- Δ^3 -(N-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-
fenoxiacetamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que funde con
descomposición a 235-237°C.

Ejemplo 14.

5 Acido 3-isopropil-7- Δ^3 -(2-imidazolinil)-fenilacetamido- Δ^3 -
-cefem-4-carboxílico.

Análogamente al Ejemplo 11, a partir de 0,13 g
de clorhidrato de cloruro de 4-(2-imidazolinil)-fenilace-
tilo y 0,09 g de ácido 3-isopropil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-car-
10 boxílico se obtienen 0,15 g de ácido 3-isopropil-7- Δ^3 -(2-
imidazolinil)-fenilacetamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que
funde con descomposición a partir de 201-203°C.

Ejemplo 15.

15 Acido 3-etil-7-(4-amidino-fenilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carbo-
xilico.

Análogamente al Ejemplo 11, a partir de 0,395 g
de clorhidrato de cloruro de 4-amidino-fenilacetilo y
0,385 g de ácido 3-etil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se
obtienen 0,60 g de ácido 3-etil-7-(4-amidino-fenilacetami-
20 do)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que funde con descomposición
a 224-226°C.

Ejemplo 16.

25 Acido 3-etil-7-(4-amidino-fenoxiacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carbo-
xilico.

Análogamente al Ejemplo 11, a partir de 0,50 g de

414238

30



clorhidrato de cloruro de 4-amidino-fenoxiacetilo y 0,455 g de ácido 3-etil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se obtienen 0,610 g de ácido 3-etil-7-(4-amidino-fenoxiacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que funde con descomposición a 239-
5 240°C.

Ejemplo 17.

Acido 3-isopropil-7-(4-amidino-fenilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Análogamente al Ejemplo 11, a partir de 0,40 g
10 de clorhidrato de cloruro de 4-amidino-fenilacetilo y 0,36 g de ácido 3-isopropil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se obtienen 0,57 g de ácido 3-isopropil-7-(4-amidino-fenilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que funde con descomposición a 233-235°C.

15 Ejemplo 18.

Acido 3-isopropil-7-(4-amidino-fenoxiacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Análogamente al Ejemplo 11, a partir de 0,43 g de
20 clorhidrato de cloruro de 4-amidino-fenoxiacetilo y 0,36 g de ácido 3-isopropil-7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se obtienen 0,54 g de ácido 3-isopropil-7-(4-amidino-fenoxiacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, que funde con descomposición a 247-249°C.

25

414238



5 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 5 de Mayo de 1.972, bajo el Nº P 22 22 140.5 y el 3 de Abril de 1.973, bajo el Nº P 23 16 541.5, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

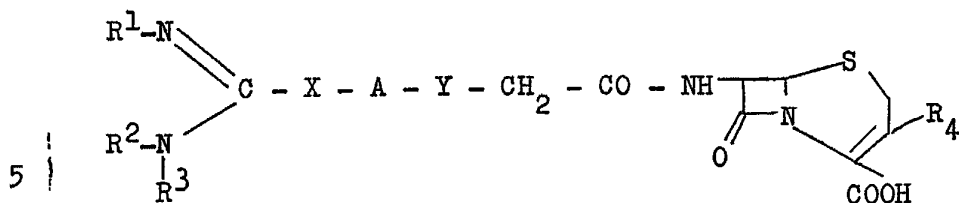
10
15
20
25

REIVINDICACIONES
=====

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

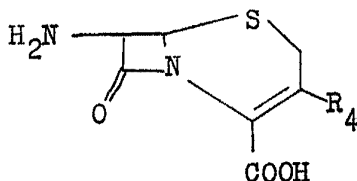
1ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos acilaminocefemcarboxílicos de la fórmula general I

414238



10 en la que R^1 , R^2 y R^3 significan hidrógeno o radicales alcoholo inferior, pudiendo R^1 y R^2 formar conjuntamente también un radical alcoholeno eventualmente sustituido, R_4 significa un radical alcoholo de cadena rec-
 15 ta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono eventual-
 mente interrumpido por heteroátomos, X significa un enlace simple o NH, A significa un radical fenileno o tienileno eventualmente sustituido e Y significa un
 20 enlace simple u oxígeno, y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílico de la fórmula general II

20



25

197

6-12-73



414238

Esta Memoria consta de treinta y una ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -8 JUL. 1975

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

4-7-75
VGD.