

417555

19 000



E. - 54.984

Case M-278168-II

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de E.R. SQUIBB & SONS, INC.

entidad norteamericana

establecida en Lawrenceville-Princeton Road, Princeton,  
Nueva Jersey 08540, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CIANOMETILMIOACETIL  
CEFALOSPORINAS"

(Clase Internacional CO7d)

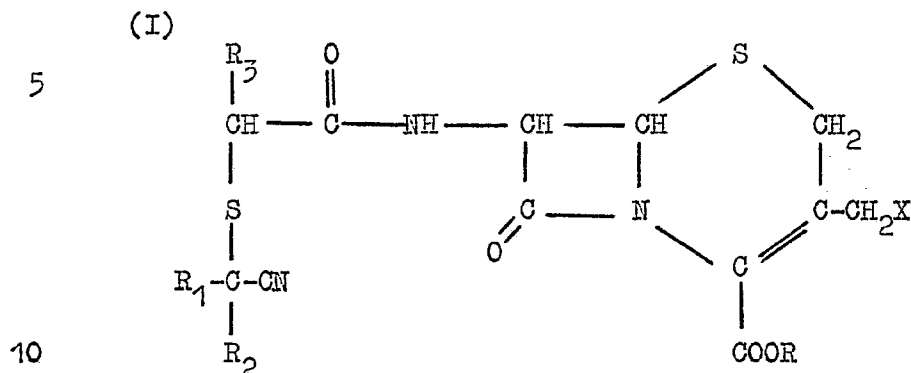
10.9.73.

PROCESO DE REGISTRO  
COMISION NACIONAL DE INVESTIGACION CIENTIFICA  
SECRETARIA DE EDUCACION Y CULTURA

**POOR  
QUALITY**



Esta invención se refiere a nuevas ciano-  
metiltioacetilcefalosporinas antibacterianas que tienen  
la fórmula



R representa hidrógeno, alcoholo inferior, aralcoholo,  
tri(alcoholo inferior) sililo, una sal que forma ion o  
el grupo  $-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_4$ ;  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , los cuales pueden ser  
15 los mismos o diferentes, representa cada uno hidrógeno,  
alcoholo inferior, alqueno inferior, arilo o aralco-  
hilo, cada uno de los cuales (distinto del hidrógeno)  
puede estar sustituido con halógeno, alcoholo inferior  
o alcoxi inferior;  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , además, pueden formar un  
20 anillo carbocíclico con el carbono al cual están unidos;  
 $\text{R}_3$  representa hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno  
inferior, cicloalcoholo inferior, cicloalcoholo inferior  
insaturado; arilo, el cual puede estar sustituido con  
halógeno, hidroxilo, amino, alcoholo inferior o alcoxi  
inferior, aralcoholo o ciertos grupos heterocíclicos;



$R_4$  representa alcoholo inferior, arilo o aralcoholo;  
X es hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi inferior, alcoholi  
inferior, alcoholtilio inferior, aroiloxi, aralcanoiloxi,  
el radical de una base de nitrógeno o un radical de  
5 amonio cuaternario. Además X y R pueden representar un  
enlace que une carbono y oxígeno en un anillo de lacto-  
na.

Los miembros preferidos dentro de cada  
grupo son los siguientes: R es hidrógeno, o un ion que  
10 forma sal, especialmente un metal alcalino como sodio o  
potasio;  $R_1$  y  $R_2$  cada uno es hidrógeno, alcoholo infe-  
rior, especialmente metilo o etilo, alquenilo inferior,  
especialmente alilo, fenilo, hidroxifenilo, clorofenilo,  
bencilo o fenetilo, más preferiblemente  $R_2$  es hidrógeno  
15 cuando  $R_1$  es distinto de hidrógeno, y también  $R_1$  y  $R_2$   
juntos completan el anillo de ciclopentilo o ciclohexi-  
lo;  $R_3$  es un hidrógeno, un alcoholo inferior, especial-  
mente metilo o etilo, un alquenilo inferior, especial-  
mente alilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, hidrox*í*  
20 fenilo, aminofenilo, clorofenilo, bencilo, furilo, tie-  
nilo, pirrolidilo o piridilo; y X es hidrógeno, alcanoi-  
loxi inferior, especialmente acetoxi, un alcoholi infe-  
rior, especialmente metoxi, alcoholtilio inferior, espe-  
cialmente metiltio o piridinio.

25  
10.9.73.

Los distintos grupos representados median



te los símbolos tienen los significados definidos más abajo y estas definiciones se mantienen a través de esta Memoria Descriptiva.

5 Los grupos alcohilo inferior son radicales hidrocarbonados de cadena recta o ramificada que tienen de uno a siete carbonos en la cadena, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo o semejantes. El alcoxi inferior y los grupos alcohiltio inferior contienen los mismos  
10 radicales. Los grupos alquenilo inferior son radicales hidrocarbonados con doble enlace monoinsaturados del mismo tipo, siendo preferidos los miembros de dos a cuatro carbonos, especialmente alilo.

15 Los grupos ciclo-alcohilo inferior incluyen grupos cicloalifáticos que tienen de cuatro a siete carbonos en el anillo como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cíclicos pueden ser también insaturados, por ejemplo, grupos ciclo-alqueno y ciclo-alcadieno del mismo tipo, por ejemplo,  
20 ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, etc. El enlace o enlaces dobles pueden estar localizados en sitios diferentes. Un radical preferido es el grupo 1,4-ciclohexadienilo.

25 Los anteriores pueden ser simplemente sustituidos como se define más arriba, con uno a tres grupos.  
10.9.73.



pos tales como halógeno, hidroxilo, amino, alcoholo inferior o alcoxi inferior, preferiblemente un solo sustituyente.

5 Los grupos arilo son fenilo y fenilo simplemente sustituido que contiene de uno a tres sustituyentes (preferiblemente uno solo) como se ha definido arriba. Los grupos aralcoholo incluyen fenil-alcoholo inferior y aquellos sustituidos similarmente en el anillo de fenilo como se ha definido arriba.

10 Los grupos alcanoiloxi inferior, arcoiloxi y aralcanoiloxi representados por X incluyen el grupo acilo de los ésteres de ácidos. Los radicales alcanoiloxi inferior son los radicales acilo de ácidos grasos inferiores que contienen radicales alcoholo del tipo descrito arriba. Los grupos alcanoiloxi inferior incluyen, 15 por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi y semejantes. Los grupos arooiloxi son grupos benzoiloxi y los grupos aralcanoiloxi que consisten en radicales fenil-alcanoiloxi inferior del tipo descrito. X también representa el radical de una amina, por ejemplo, una alcohol-ami 20 na inferior como metilamina, etilamina, dimetilamina, trietilamina, fenil-alcoholamina inferior como dibencilamina, fenil-alcoholpiridinio inferior como N,N'-dibencilpiridinio, piridinio, l-quinolinio, l-picolinio, etc.

25 X y R pueden también unirse, como se indica anteriormente  
10.9.73.



te, para formar un enlace que une carbono y oxígeno en un anillo de lactona.

Los grupos heterocíclicos representados por  $R_3$  son radicales monocíclicos heterocíclicos de 5 a 6 miembros (excluyendo el hidrógeno) que contienen nitrógeno, azufre u oxígeno en el anillo además de carbono (no más de dos átomos diferentes), y miembros de este grupo simplemente sustituidos como se trata más arriba con relación a los grupos fenilo. Los radicales heterocíclicos incluyen piridilo, pirrolidilo, morfolinilo, tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y semejantes, así como los miembros simplemente sustituidos, especialmente los miembros sustituidos con halógeno, alcoholo inferior (particularmente metilo y etilo), alcoholo inferior (particularmente metoxi y etoxi), fenilo e hidroxialcoholo inferior (particularmente hidroximetilo e hidroxietilo).

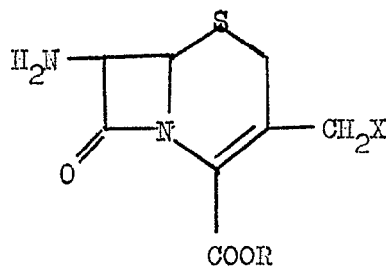
Los iones que forman sal pueden ser iones metálicos, por ejemplo, aluminio, iones metálicos alcalinos tales como sodio o potasio, iones metálicos alcalinotérreos tales como calcio o magnesio, o un ion de sal de amina, de los cuales son conocidos un cierto número con este fin, por ejemplo, aralcoholamina como, dibencilamina, N,N-dibenciletilendiamina, alcoholamina inferior como metilamina, trietilamina, procaína, alcohol

10.9.73.

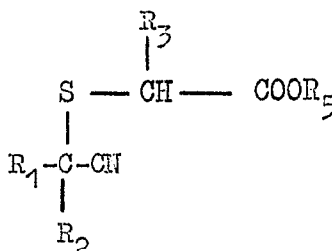


piperidina inferior como N-etilpiperidina, etc.

Los compuestos de fórmula I se producen mediante la acilación de un compuesto de fórmula (II)



donde X y R tienen los significados definidos arriba, con un derivado reactivo de un ácido de fórmula (III)



donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados definidos anteriormente y  $R_5$  es en este caso hidrógeno.

Los derivados reactivos de los ácidos de fórmula III incluyen, por ejemplo, halogenuros de ácidos, anhídridos de ácidos, o anhídridos mixtos del ácido con monoésteres del ácido carbónico, ácido trimetila cético o ácido benzoico, óxidos de ácido, ésteres acti-

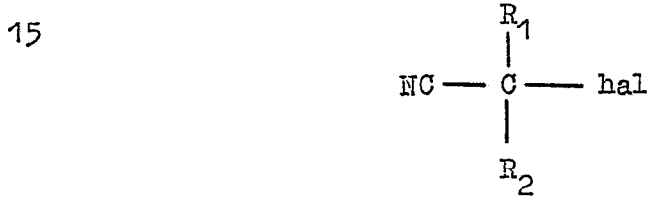
25  
10.9.73.



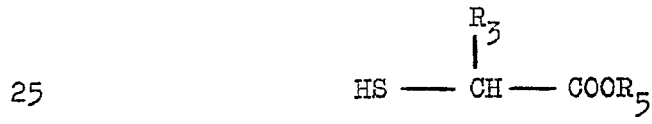
vos como el éster cianometilo, éster p-nitrofenilo o éster 2,4-dinitrofenilo, o amidas activas como acilimidazoles.

5 Un ácido de fórmula III se puede también hacer reaccionar con un compuesto de fórmula II en presencia de una carbodiimida, por ejemplo, N,N-dicilohexil carbodiimida, una sal de isoxazolio por ejemplo, N-etil-5-fenilisoxazolio-3-sulfonato o éster del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico.

10 Los ácidos de fórmula III y sus ésteres de fórmula VI son nuevos compuestos que se pueden producir a partir de los derivados correspondientes de haloacetónitrilos que tienen la fórmula (IV)



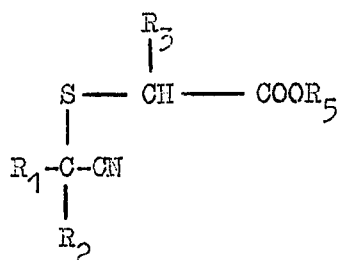
20 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados definidos más arriba y hal es un halógeno, especialmente cloro, mediante la reacción con un éster del ácido tioacético de fórmula (V)



10.9.73.



donde  $R_3$  tiene el significado definido más arriba y  $R_5$  es aquí un alcoholo inferior, especialmente metilo o etilo, en presencia de un agente de fijación de ácido. El éster formado mediante esta reacción tiene la fórmula (VI)



y éste es convertido, a la terminación de la reacción, en el ácido libre de fórmula III mediante la saponificación convencional.

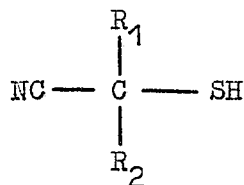
Alternativamente, los ácidos de fórmula III, es decir, donde  $R_5$  es hidrógeno se pueden producir directamente mediante la reacción de un haloacetnitrilo de fórmula IV con un ácido tioacético de fórmula V, es decir,  $R_5$  es hidrógeno en la fórmula V, en presencia de una base, por ejemplo, una alcoholamina como la trietilamina.

Un procedimiento alternativo para la producción de un compuesto de fórmula III es mediante la reacción de un tioacetnitrilo de fórmula

10.9.73.

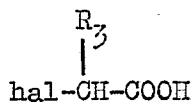


(VII)



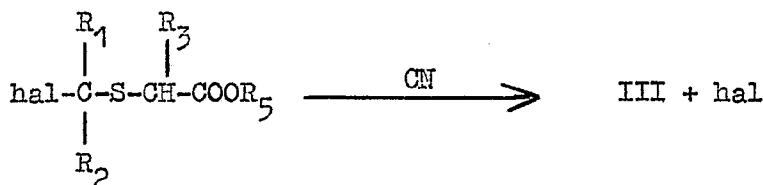
5 con un ácido haloacético de fórmula

(VIII)



10 donde hal es halógeno, preferiblemente cloro, en presencia de un agente de fijación de ácido.

15 Otra vía para la síntesis de los ésteres de fórmula III, es decir, donde R<sub>5</sub> es un alcohol inferior, es convertir un éster de ácido halometilmercaptoacético [C. A. 58, 5630 (1963)] con cianuro como sigue:



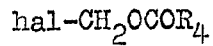
20 Cuando R es el grupo aciloximetilo

-CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-R<sub>4</sub>, este grupo se puede introducir en el resto del ácido 7-aminocefalosporánico o bien antes de o seguido a la reacción con el agente de acilación mediante tratamiento con uno o dos moles de un éster halometilo de fórmula

25  
10.9.73.



(IX)



5 donde hal es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo, en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, acetona, dioxano, benceno o semejantes a aproxima-  
damente la temperatura ambiente o inferior.

10 Los productos de esta invención forman sales que son también parte de esta invención. Las sales básicas se forman con el resto del ácido como se ha discutido arriba cuando el símbolo R es hidrógeno.

15 Se apreciará que ciertos compuestos de esta invención existen en diversos estados de solvatación así como en diferentes formas isómeras u ópticamente activas. Las distintas formas así como sus mezclas están dentro del alcance de esta invención.

Detalles adicionales del procedimiento se proporcionan en los ejemplos.

20 Los compuestos de esta invención tienen un amplio espectro de actividad antibacteriana contra organismos tanto gram-positivos como gram-negativos tales como Staphylococcus aureus, Salmonella schottmuelleri, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Escherichia coli y Streptococcus pyogenes. Se pueden usar como agentes antibacterianos de manera profiláctica, por ejemplo,  
25 en composiciones para la limpieza o para la desinfección

10.9.73.



de superficies, o para combatir de otra forma las infecciones debidas a organismos tales como los mencionados arriba, y en general se pueden utilizar de manera similar a la cefalotina y a otras cefalosporinas. Por ejemplo, se puede usar un compuesto de fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en diversas especies de animales en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 mg/kg, diariamente, por vía oral o parenteral, en dosis única o de dos a cuatro dosis divididas para tratar infecciones de origen bacteriano, por ejemplo, 5,0 mg/kg en ratones.

Se pueden incorporar hasta aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en forma de dosis oral tal como tabletas, cápsulas o elixires o en forma inyectable en un vehículo acuoso estéril preparado de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Se pueden también usar en composiciones limpiadoras o desinfectantes, por ejemplo, para la limpieza de establos o equipo de lechería, en una concentración de aproximadamente 0,2 a 1 % en peso de dichos compuestos mezclados con, en suspensión o disueltos en vehículos secos o acuosos, inertes convencionales para la aplicación mediante lavado o pulverización.

25  
10.9.73.

Son también útiles como complementos nutri



tivos en la alimentación animal.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están en la escala centígrada. Se pueden producir variaciones adicionales de la misma manera mediante la sustitución apropiada del material de partida.

#### Ejemplo 1

##### Ester metílico del ácido 2-[(cianometil)tio]acético

Se añaden 31,8 g (0,3 moles) del éster metílico del ácido tioacético a 150 ml (0,3 moles) de una solución de metilato de sodio 2N. Se añaden 22,6 g (0,3 moles) de cloroacetoneitrilo disuelto en 30 ml de metanol, gota a gota mientras se enfría y se agita. Se agita durante toda la noche, luego se somete a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfría y el disolvente se evapora. Se añaden 100 ml de agua al residuo y la solución acuosa se extrae dos veces con éter. Los extractos etéreos reunidos se decoloran con carbón activado y se secan con sulfato de magnesio. El éter se separa por destilación y el residuo se destila bajo vacío. Se obtienen 30,5 g del éster metílico del ácido 2-[(cianometil)tio]acético p.e.  $10\text{mm}$  132-134°.

#### Ejemplo 2

##### Sal potásica del ácido 2-[(cianometil)tio]acético

Se disuelven 14,5 g (0,1 moles) del éster



metílico del ácido 2-[(cianometil)tio]acético en etanol y se añade una solución de 6,7 g (0,12 moles) de hidróxido de potasio en 40 ml de etanol gota a gota mientras se enfría. Esto se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente y 1 hora a 0°. El precipitado resultante se filtra bajo succión, se lava con etanol y éter y se seca. Se obtienen 15,4 g de sal potásica del ácido 2-[(cianometil)tio]acético, p.f. 203-205° (con descomposición). El ácido libre se obtiene disolviendo la sal de potasio en agua y tratándola con una cantidad equivalente de ácido sulfúrico acuoso. La solución etérea se seca y se concentra para obtener el ácido libre.

### Ejemplo 3

#### Cloruro de 2-[(cianometil)tio]acetilo

Se llevan a suspensión 30 g de sal potásica del ácido 2-[(cianometil)tio]acético en benceno, se añaden 5 gotas de piridina y la mezcla se enfría a 10°. A esta temperatura se vierten lentamente gota a gota 76,7 g de cloruro de oxalilo en 150 ml de benceno con agitación. Después que el desprendimiento vigoroso de gas se ha detenido, la mezcla de la reacción se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Esto luego se filtra y el filtrado se concentra a la temperatura ambiente. El residuo se destila bajo vacío para obtener 19,8 g de cloruro de 2-[(cianometil)tio]acético, p.e.

25  
10.9.73.





solución se vierte en 300 ml de éter. El precipitado se filtra bajo succión y se lava con éter.

5 El rendimiento asciende a 1,8 g de la sal de potasio del ácido 7-2-2-(cianometil)tio/acetamido/3-desacetoxicefalosporánico, p.f. 175° (con descomposición). El producto amorfo se cristaliza a partir de un poco de metanol, p.f. 197-200° (con descomposición).

Ejemplo 5

Acido 7-2-2-(cianometil)tio/acetamido/-cefalosporánico

10 Se obtienen, sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 4, el ácido 7-amino-3-desacetoxicefalosporánico por ácido 7-amino-cefalosporánico, ácido 7-2-2-(cianometil)tio/acetamido/cefalosporánico y la sal de potasio cristalina, p.f. 168-170° (con descomposición).

15

Ejemplo 6

Para obtener la trietilamina del ácido 7-2-2-(cianometil)tio/acetamido/cefalosporánico, se añade de una cantidad equivalente de trietilamina a una solución en etanol del ácido 7-2-2-(cianometil)tio/acetamido/cefalosporánico y el producto de la reacción se concentra a presión reducida para depositar el producto.

20

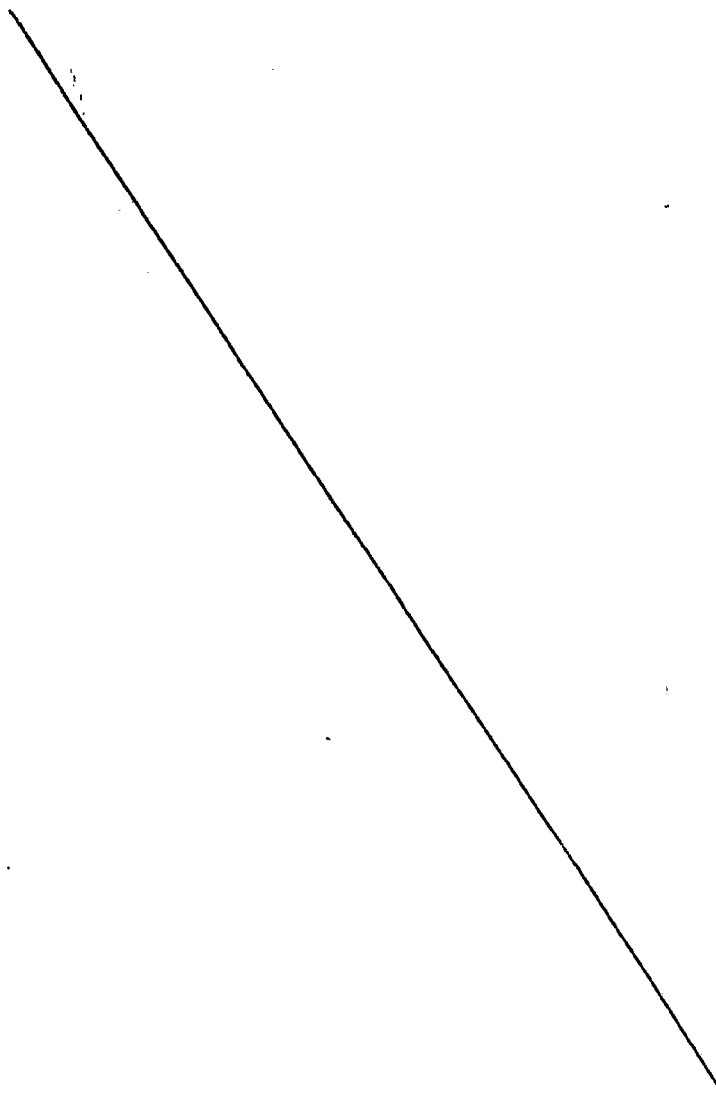
Los productos adicionales siguientes se obtienen de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 mediante la sustitución del cloruro de 2-2-(cianometil)tio/

25

10.9.73.



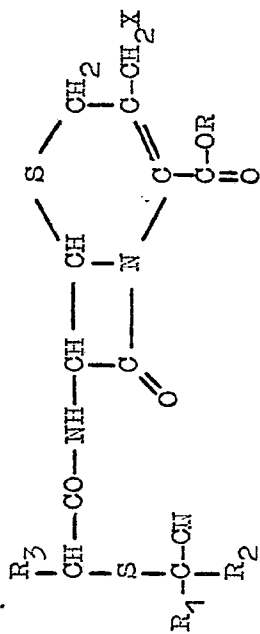
acetilo por el derivado apropiadamente sustituido y sus  
tituyendo el 7-ADCA por el derivado apropiadamente sus  
tituido:



10.9.73.

10.9.73.


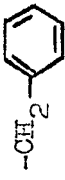


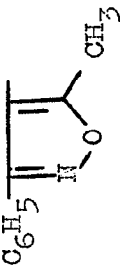


TABLA



Ejemplo	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
7	H	H	H	NH <sub>2</sub>	H
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	OH
10	K	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	piridinio
11	-CH <sub>2</sub> OC(=O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	OCOCH <sub>3</sub>

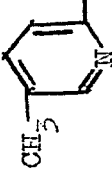
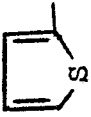

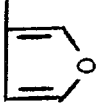

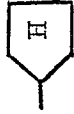



10.9.73.

Ejemplo	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
12	$-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2-$	H	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4-$	$\text{OCOCH}_3$
13	K		H	$3,4-(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3-$	H
14	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$3,4,5-(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2-$	$\text{OCOCH}_3$
15	H		$-\text{CH}_2-$ 	$4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{OCOCH}_3$
16	lactona (+X) $\text{C}_2\text{H}_5$		H	$3,4-(\text{Br})_2\text{C}_6\text{H}_3-$	lactona (+R)
17	K		H	$2,4-(\text{Cl})_2\text{C}_6\text{H}_3-$	$\text{OCOCH}_3$
18	K	H	H		$\text{OCOCH}_3$
19	$\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	H		$\text{OCOCH}_3$



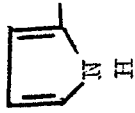




10.9.73.

Ejemplo	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
20	Na	H	H		OCOCH <sub>3</sub>
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub>	H		OCOCH <sub>3</sub>
22	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>		H		OOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
23	$\text{-CH}_2\text{OC(=O)CH(CH}_3\text{)}_2$	-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	H
24	$\text{-CH}_2\text{O-C(=O)-CH(CH}_3\text{)}_2$		H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	-OOO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
25	H		H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	H
26	Na		H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	H









10.9.73.

Ejemplo	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
27	$-\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$			$\text{C}_6\text{H}_5^-$	$-\text{OCOCH}_3$
28	$-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$\text{C}_2\text{H}_5^-$	H
29	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	$\text{CH}_3$	H	$\text{C}_6\text{H}_5^-$	H
30	IIa		H	$\text{C}_6\text{H}_5^-$	$-\text{OCOCH}_3$
31	K	H	H		$-\text{SCH}_3$
32	H	H	H		$-\text{OCH}_3$
33	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{C}_6\text{H}_5$	H	H		H
34	K	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H
35	H	H	H	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	$-\text{OCOCH}_3$



10.9.73.



Ejemplo	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
36	H	H	H	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OCOCH <sub>3</sub>
37	K	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		H
38	H	H	H	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	OCOCH <sub>3</sub>
39	K	CH <sub>3</sub>	H		H
40	H	H	H		piridinio
41	K	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		H
42	H	H	H		OCOCH <sub>3</sub>
43	K	H	H		H



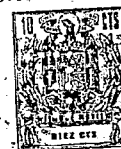
33

10.9.73



Ejemplo	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
44	H	H	H		COOCH <sub>3</sub>
45	H	CH <sub>3</sub>	H		H

10.9.73.



#### Ejemplo 46

Se prepara un polvo estéril para reconstitución para uso intramuscular a partir de los siguientes ingredientes los cuales suministran 1000 viales que contienen cada una 250 mg de ingrediente activo:

Acido 7- <u>2</u> - <u>[(cianometil)tio]</u> acetamido/cefa-	
losporánico, estéril	250 g
Polvo de lecitina, estéril	50 g
Carboximetilcelulosa sódica, estéril	20 g

Los polvos estériles se mezclan asépticamente y se llenan los viales estériles y se cierran herméticamente. La adición de 1 ml de agua por inyección al vial proporciona una suspensión para una inyección intramuscular.

#### Ejemplo 47

##### Acido DL-2-[(cianometil)tio]-2-fenil-acético

Se disuelven 16,8 g (0,1 moles) de ácido DL-2-feniltioacético y 22,7 g (0,225 moles) de trietilamina en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro. La solución se enfría de 0 a 5º y se añade una solución de 7,54 g (0,1 moles) de cloroacetonitrilo gota a gota a esta temperatura. La mezcla se agita de 0 a 5º durante tres horas y luego se mantiene durante la noche a la temperatura ambiente. La solución se concentra, el residuo se toma con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se

25  
10.9.73.



extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan con sulfato de magnesio y se concentran. El residuo cristaliza para dar 20,6 g de ácido DL-2-[(cianometil)tio]-2-fenil-acético, p.f. 110-112°. Después de la recrystalización en benceno, el ácido funde a 114°.

Ejemplo 48

Acido 7-[(DL-2-[(cianometil)tio]-2-fenilacetamido]cefa-  
losporánico

10 Se disuelven 1,1 g (0,0054 moles) de ácido DL- $\alpha$ -(cianometilmercapto)-fenilacético en 12,5 ml de dioxano. Se añade una solución de 0,98 g de 2,4-dinitrofenol en 12,5 ml de dioxano, la mezcla se enfría con agua con hielo y se añaden 1,08 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se agita durante 30 minutos con enfriamiento y 15 30 minutos a la temperatura ambiente, y el precipitado resultante (1,1 g de dicitclohexilurea) se filtra bajo succión. El filtrado se concentra a la temperatura ambiente bajo vacío. Al residuo oleoso se añade con enfriamiento una solución preparada a partir de 1,36 g (0,05 20 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,06 g de trietilamina en 12,5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente.

25 Se elimina una ligera turbidez mediante filtración y la solución se añade lentamente a 200 ml  
10.9.73.



de éter frío, agitado vigorosamente. Después de filtrar bajo succión, el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se re-precipita de la misma manera como se describe anteriormente. El rendimiento asciende a 1,7 g de sal de trietilamina del ácido 7-DL-2-[(cianometil)tio]-2-fenilacetamido/cefalosporánico. Una muestra del producto muestra solamente trazas de dinitrofenol mediante cromatografía en capa delgada.

10                    Para producir el ácido libre, se disuelven 1,6 g de la sal de trietilamina en 40 ml de agua, se cubre con acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico 2N mientras se enfría y agita. Las capas se separan, la capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos reunidos se lavan tres veces con agua, se decoloran con carbón vegetal activado, se secan con sulfato de magnesio y luego la solución se evapora a sequedad. El residuo viscoso se disuelve en 25 ml de cloruro de metileno y la solución se vierte en 200 ml de éter de petróleo agitado vigorosamente. Precipitan 0,9 g del ácido 7-DL-2-[(cianometil)tio]-2-fenilacetamido/cefalosporánico.

25                    La sal de potasio se produce mediante la disolución de 0,8 g del ácido en 10 ml de metanol y se añade a ésto 1,25 ml de una solución de hexanoato de  
10.9.73.



5 etilo 2N en n-butanol. Se elimina por filtración una ligera turbidez y la solución se vierte lentamente en 200 ml de éter agitado vigorosamente. Se obtienen 0,75 g de la sal de potasio, p.f. por debajo de 60° (con descomposición).

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 4 de Agosto de 1972, bajo el Nº 278.168, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### 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:

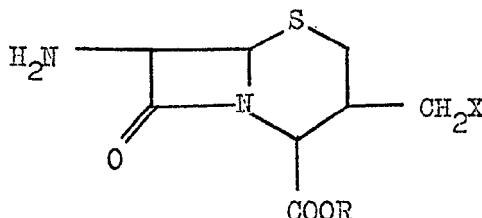
15 1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula

10.9.73.

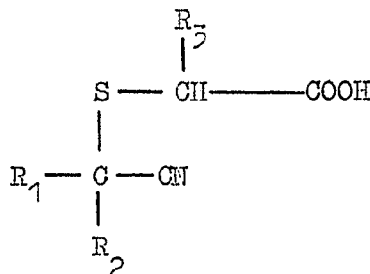




nilo, tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazoli-  
lo y los miembros sustituidos por halógeno-, alcoholo  
inferior-, alcoxi inferior-, fenilo- o hidroxilo de di-  
chos heterocíclicos;  $R_4$  es alcoholo inferior, fenilo o  
5 fenil-alcoholo inferior; X es un hidrógeno, hidroxilo,  
alcanciloxi inferior, alcoxi inferior, alcoholtio infe-  
rior, benzoiloxi, fenil-alcanciloxi inferior, alcohola-  
mina inferior, fenil-alcoholamina inferior, fenil-alco-  
hil-piridinio inferior, piridinio, quinolinio o picoli-  
10 nio o X y R forman un enlace que une carbono y oxígeno  
en un anillo de lactona caracterizado por acilar un com-  
puesto de fórmula



donde X y R se definen anteriormente con un ácido de  
fórmula



10.9.73.



o un derivado reactivo del mismo, donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido previamente.

5           2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, donde R es hidrógeno o uno de dichos iones que forman sales,  $R_1$  y  $R_2$  es cada uno hidrógeno, alcohol inferior, alquenilo inferior, fenilo, hidroxifenilo, clorofenilo, bencilo, fenetilo, o  $R_1$  y  $R_2$  juntos completan un grupo ciclopentilo o ciclohexilo,  $R_3$  es hidrógeno, alcohol inferior, alquenilo inferior, ciclo  
10           pentilo, ciclohexilo, fenilo, hidroxifenilo, aminofenilo, clorofenilo, bencilo, furilo, tienilo, pirrolidilo o piridilo, y X es hidrógeno, alcanoiloxi inferior, alcoxi inferior, alcoholito inferior o piridinio.

15           3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno hidrógeno.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno hidrógeno, R es hidrógeno o metal alcalino y X es hidrógeno, acetoxi, metoxi o metiltio.

20           5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, donde R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X son cada uno hidrógeno.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X son cada uno hidrógeno y R es un metal alcalino.

25  
10.9.73.

22 ENE. 1975

7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno hidrógeno y X es acetoxi.

5 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno hidrógeno, X es acetoxi y R es un metal alcalino.

9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno hidrógeno, R<sub>3</sub> es fenilo y X es acetoxi.

10 10ª.- Un procedimiento para preparar cianometiltioacetilcefalosporinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

22 ENE. 1975

P.A.

Fernando de Elzaburu  
Por Poder.

16.1.75.  
AMC.



Fig.1

158

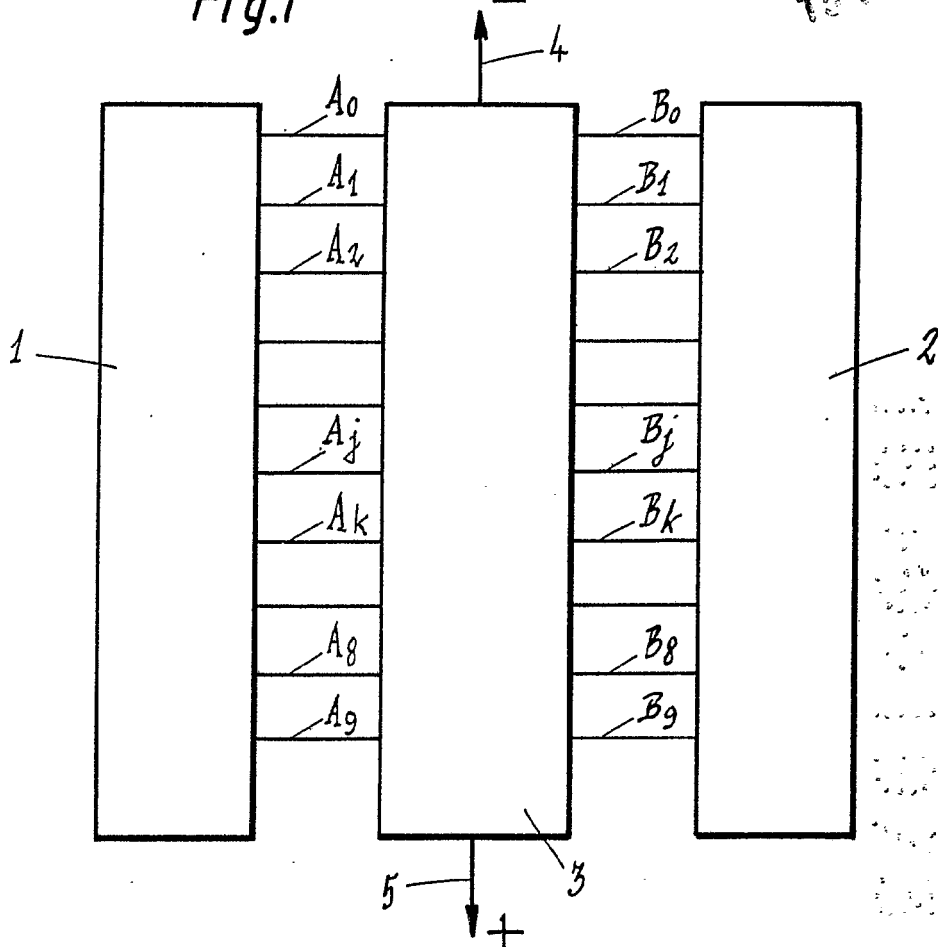
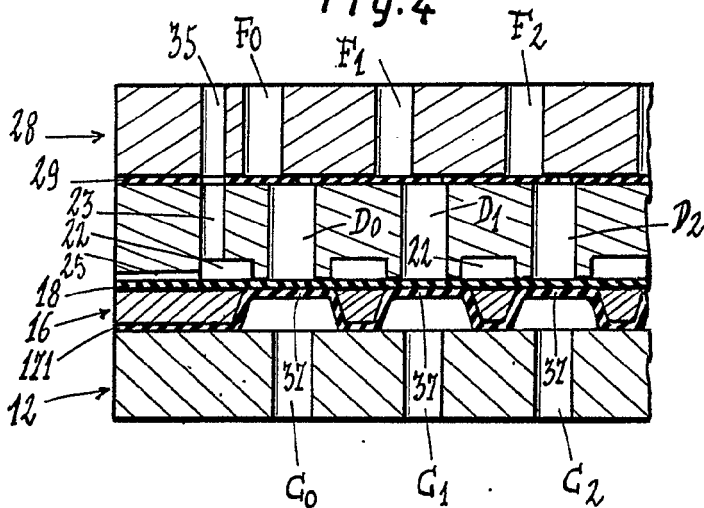


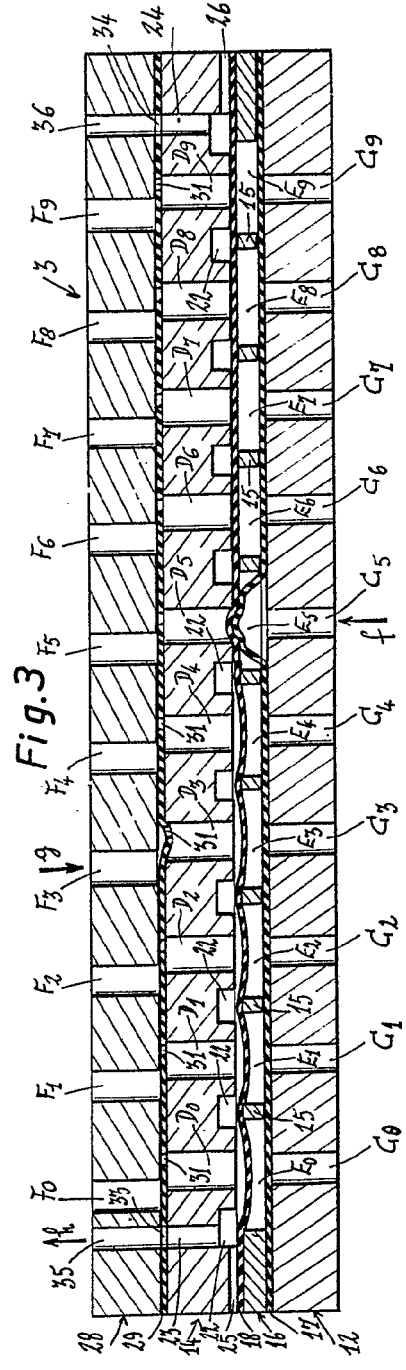
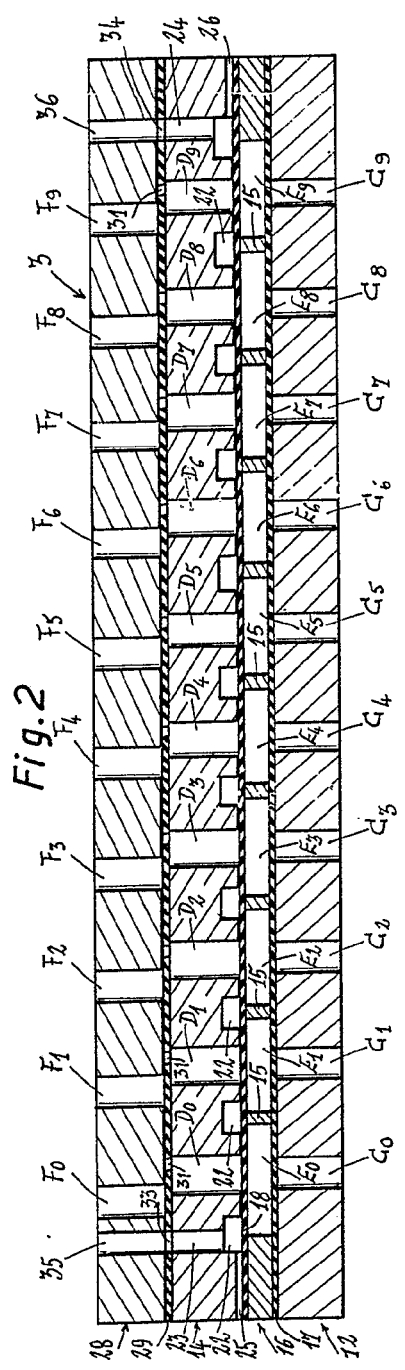
Fig.4



OSCAR ELIZABURU  
PARIS

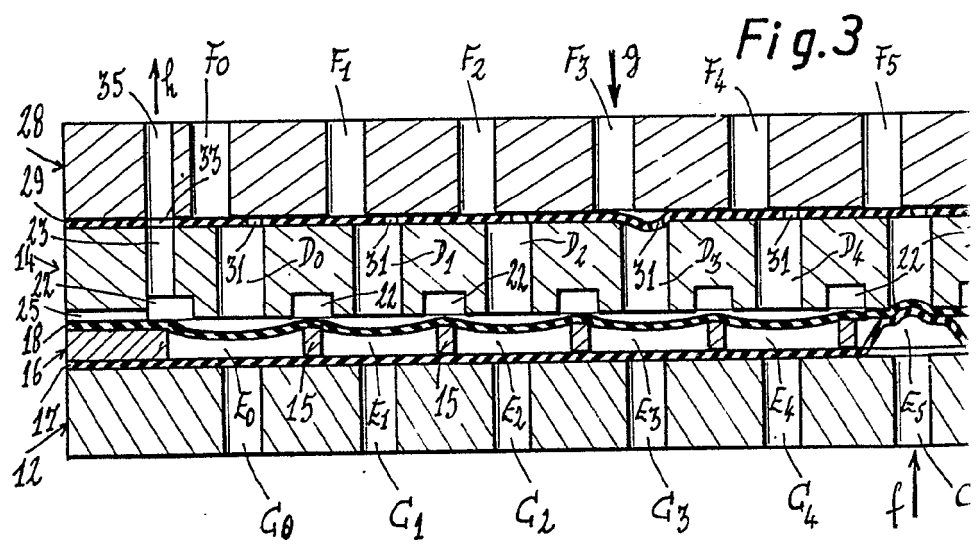
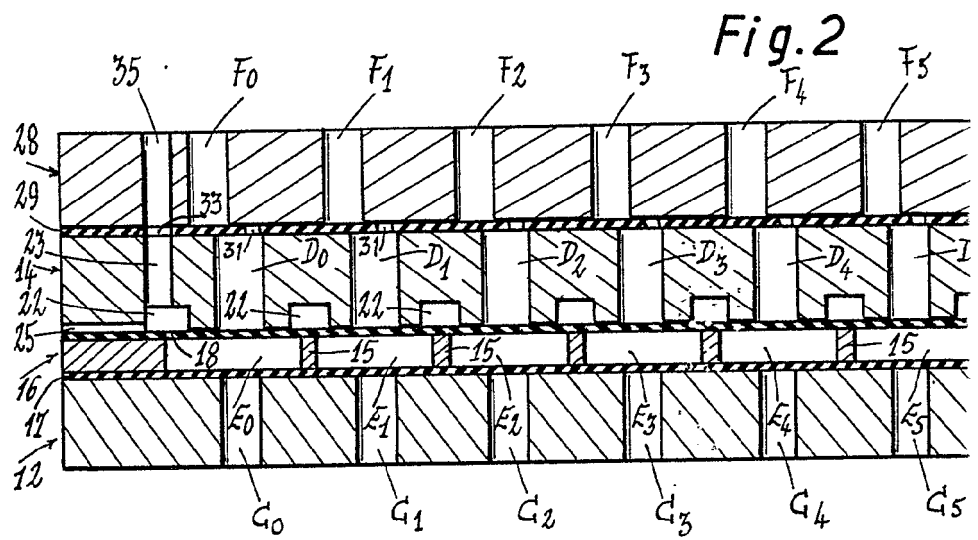


417558



*Handwritten signature or mark.*

4 573





417356

Fig. 2

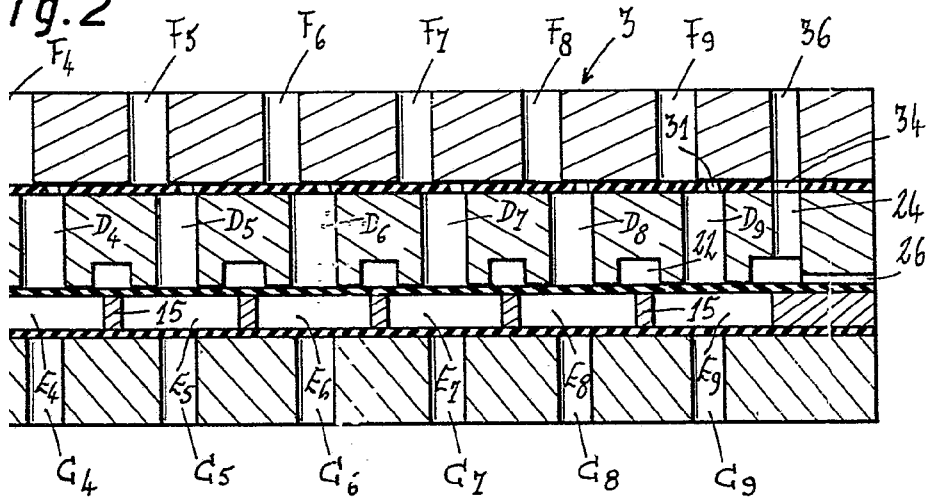
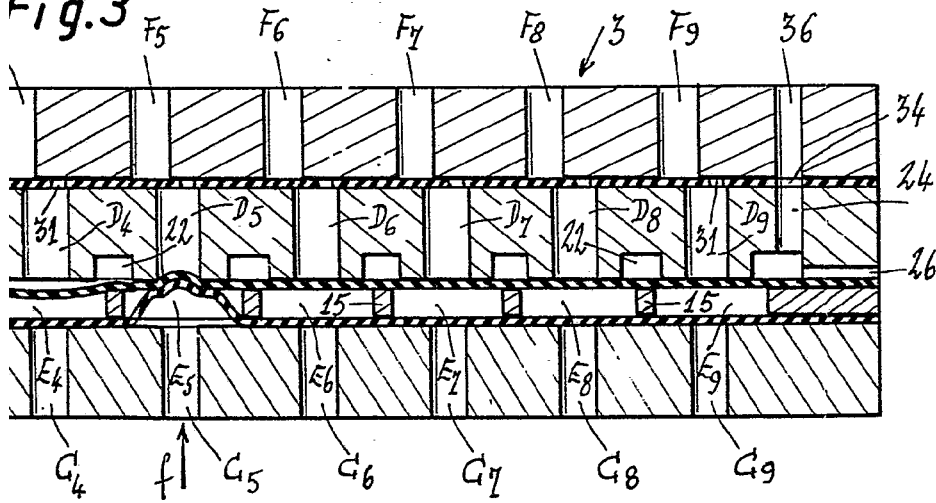
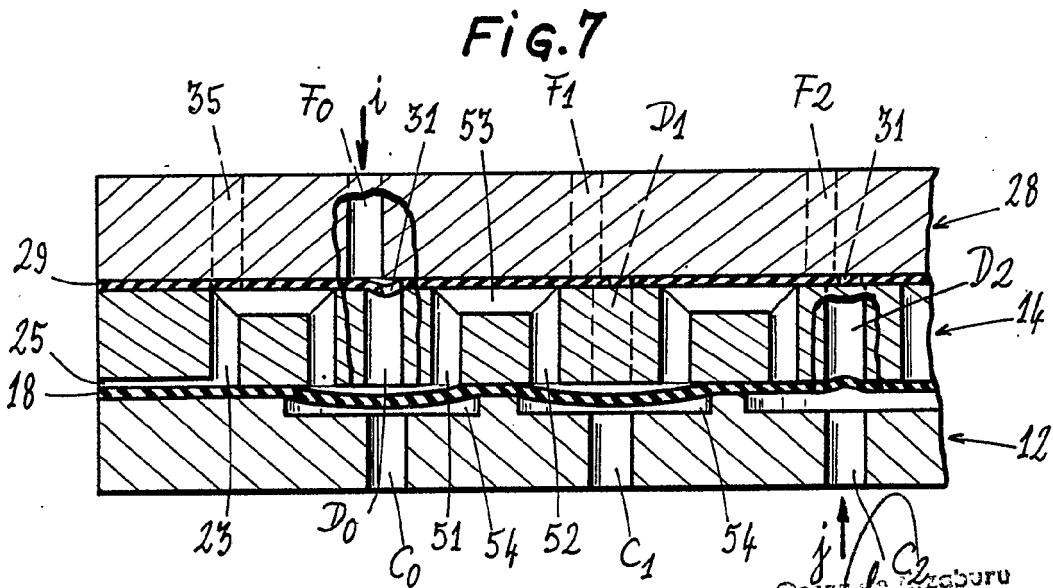
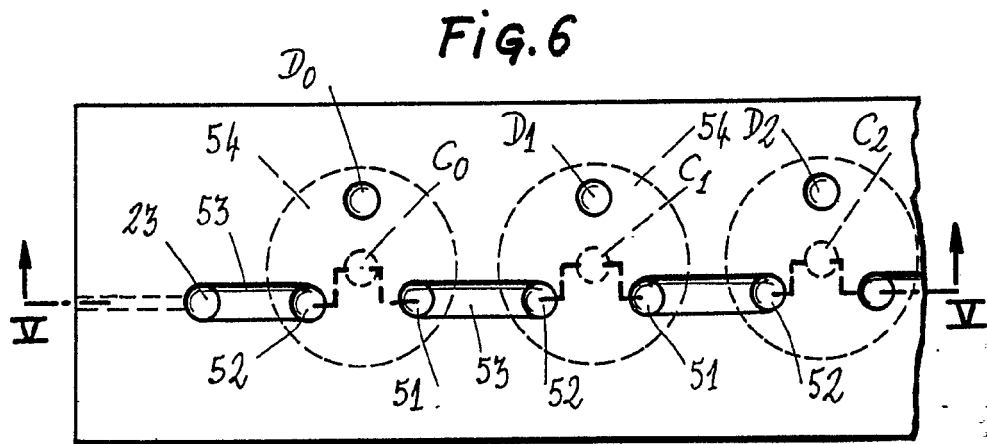
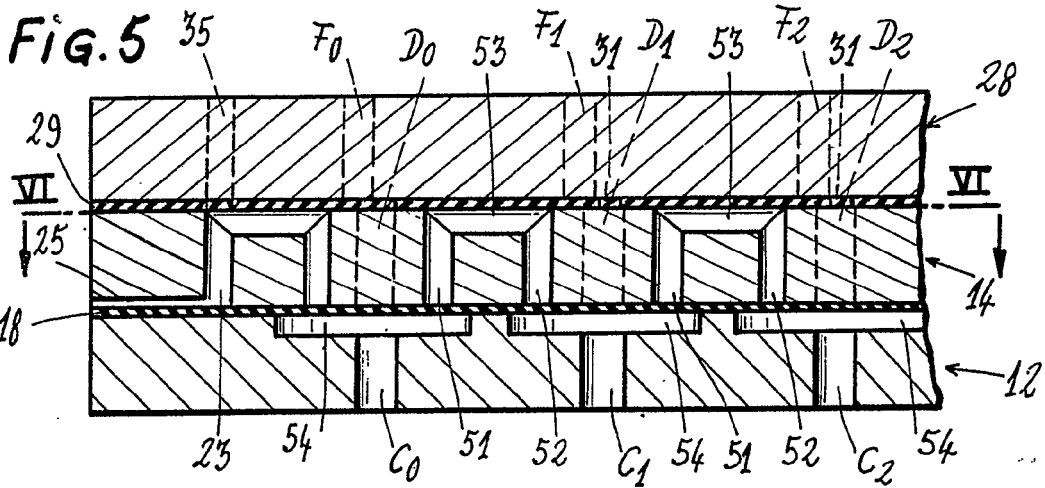


Fig. 3



Patent Office  
New Delhi  
*[Signature]*



Geometrische Zeichnung  
Par Roger