

424728

Case 4 - 8707/4
=====

Int. Cl. CO7D//A61K

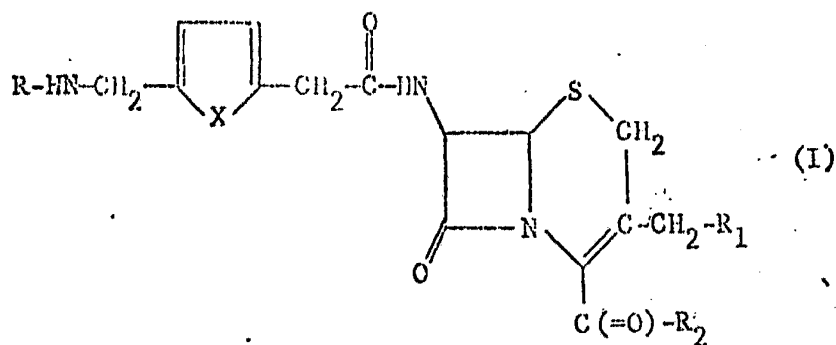
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS AMINOMETILICOS

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

La presente invención se refiere a compuestos aminometílicos, especialmente a compuestos de ácido 7β -acil-amino-cef-3-em-4-carboxílicos de fórmula



5 en la que X significa azufre u oxígeno, R significa hidrógeno o un grupo protector amino, R_1 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo o mercapto libre, eterado o esterificado, ó un grupo amonium sustituido, R_2 significa hidroxilo o un resto protector carboxilo que junto con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)$ forma un grupo carboxilo protegido, así como a sus sales, además, a procedimientos para su obtención, así como a los preparados farmacéuticos que contienen tales compuestos y al empleo de tales preparados farmacéuticos.

15 Un grupo protector amino R es cualquiera de los grupos protectores amino, fácilmente dissociables, conocidos en la química de los péptidos y en la química de las penicilinas y cefaloesporinas. Tales grupos protectores pueden ser, por ejemplo, grupos acilo, arilmetilo, 2-carbonil-1-vinilo, ariltio ó arilalquilo inferior-tio, además, grupos aril-sulfonilo, así como grupos orgánicos sililo o estanilo.

20 Un grupo acilo fácilmente dissociable es, por ejemplo, el grupo formilo o el resto acilo de un semiéster del ácido carbónico, tal como un grupo alcoxi-inferiorcarbonilo preferentemente sustituido en el átomo de carbono en la posición α con relación al grupo oxo varias veces alifáticamente, o ramificado y/o sustituido aromática o heteroaromáticamente, ó un grupo metoxicarbonilo sustituido por un resto arilcarbo-

nilo, especialmente un resto benzoilo, o un grupo alcoxi inferior-carbonilo, sustituido en la posición β por halógeno, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilo, terc.pentilóxicarbonilo, fenacilóxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 2-iodoetoxicarbonilo ó un grupo transformable en éste último, tal como 5 2-cloro- ó 2-bromo-etoxicarbonilo, además, cicloalcoxicarbonilo, preferentemente policíclico, por ejemplo, adamantilóxicarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, hidroxialcoxi inferior 10 o nitro, especialmente α -fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-hidroxi-3,5-bis-terc.butil-benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo ó α -4-bifenilal- α -metiletiloxicarbonilo, además, difenilmetoxicarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, 15 por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, ó furilalcoxi inferior-carbonilo, en primer lugar, α -furilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, furfuraloxicarbonilo. Un grupo acilo para la protección del grupo amino puede ser también el resto correspondiente de un ácido carboxílico adecuado, tal como el 20 resto ftaloílico o trifluoracetílico.

Grupos arilmetilo fácilmente dissociables a destacar son, por ejemplo, los grupos poliarilmetilo, en caso dado sustituidos, tales como los grupos triarilmetilo, por ejemplo, tritilo en caso dado sustituido por alcoxi inferior, 25 especialmente por o- y/o p-metoxi.

Grupos de 2-carbonil-1-vinilo fácilmente dissociables, que junto con el grupo amino bien forman una enamina o la cetimina tautómera a ésta, son, por ejemplo, los grupos 2-alcoxi inferior-carbonil-1-alquilo inferior-vinilo, especialmente 30 el grupo 2-metoxicarbonil-1-metil-1-vinilo.

Grupos ariltio ó arilalquilo inferior-tio fácilmente dissociables son, por ejemplo, grupos feniltio sustituidos, por ejemplo, sustituidos por nitro o halógeno, tales como el grupo o-nitrofeniltio, el grupo 2,4-dinitrofeniltio ó el grupo pentaclorofeniltio, además, los grupos triarilmetiltio, por ejemplo, el grupo trifenilmetiltio.

Un grupo sililo o estanilo orgánico, fácilmente dissociable puede llevar como sustituyentes preferentemente restos hidrocarburo especialmente alifáticos, en caso dado sustituidos, tales como alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo o terc.butilo, ó halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, 2-cloroetilo, además, grupos funcionales, por ejemplo, grupos hidroxí eterados o esterificados, tales como alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, ó halógeno, por ejemplo, cloro. Tales restos de sililo o estanilo son, entre otros, trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo ó terc.butildimetilsililo, alcoxi inferior-alquilo inferior-halógeno-sililo, por ejemplo, cloro-metoxi-metil-sililo, ó trialquilo inferior-estanilo, por ejemplo, tri-n-butil-estanilo.

Un grupo hidroxí o mercapto eterado R_1 es, por ejemplo, un grupo $-O-R_2$ ó bien $-S-R_2$, donde R_2 significa un resto hidrocarburo alifático inferior y, en primer lugar, alquilo inferior, especialmente metilo, ó un grupo $-S-R_4$, donde R_4 significa el resto de un sistema de anillo mono- o bicíclico, heterocíclico, en caso dado sustituido, unido con un átomo de carbono del anillo con el azufre, con 1 a 4 átomos de carbono y, en caso dado un ulterior heteroátomo de anillo del grupo oxígeno y azufre, ó un grupo $-S-R_5$, donde R_5 significa el resto de un sistema de anillo mono- o bicíclico, heterocíclico, en caso dado sustituido, con un átomo de carbono del

anillo enlazado con el azufre, que contiene un anillo de seis miembros con uno ó dos átomos de nitrógeno, llevando un átomo de nitrógeno de este sistema de anillo un grupo óxido ó un átomo de carbono un grupo oxo.

5 Un grupo alquilo inferior R_3 puede ser ramificado o sin ramificar y tiene, por ejemplo, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono; tales restos son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo, así como n-pentilo, isopentilo,
10 n-hexilo, isohexilo o n-heptilo.

Un grupo R_4 es, por ejemplo, un grupo diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazotriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, triazolopiridilo ó purinilo, que en caso dado puede estar
15 sustituido por halógeno, por ejemplo, fluor, cloro ó bromo, amino, tal como amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, amino, metilamino ó dimetilamino, nitro, alquilo inferior, por ejemplo, como arriba mencionado, cicloalquilo, por ejemplo, ciclopentilo ó ciclohexilo, alcoxi inferior,
20 inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi, arilo, por ejemplo, fenilo, ó por fenilo sustituido, por ejemplo, conteniendo halógeno, tal como cloro, ó aralquilo, por ejemplo, bencilo, furilo, tienilo u oxazolilo, pudiendo estar presentes uno o varios de tales sustituyentes.

25 Grupos R_4 preferentes son imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-metil-1-fenil-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-
30 1H-tetrazol-5-ilo, 1-n-propil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1H-

tetrazol-5-ilo, 1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-tiazolilo,
4-(2-tienil)-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 1,3,4-tia-
diazol-2-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,3,4-
5 tiadiazol-5-ilo, 2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-isopro-
pil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 5-tiatriazolilo, 5-oxazolilo, 4-
metil-5-oxazolilo, 2-oxazolilo, 4,5-difenil-2-oxazolilo, 3-me-
til-5-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxa-
diazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 5-p-nitrofenil-
1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
10 2-benzimidazolilo, 5-cloro-2-benzimidazolilo, 2-benzoxazolilo,
5-nitro-2-benzoxazolilo, 5-cloro-2-benzoxazolilo, s-triazolo
[4,3-a]pirid-3-ilo, 3H-v-triazolo[4,5-b]pirid-5-ilo, purin-
2-ilo, purin-6-ilo u 8-cloro-2-metilpurin-6-ilo.

Un grupo R₅ es, por ejemplo, un grupo N-oxido-
15 piridilo, N-oxido-piridazinilo ó 2-oxo-pirimidilo, en donde
el anillo de seis miembros heterocíclico puede estar sustitui-
do, por ejemplo, por uno o varios átomos de halógeno, por gru-
pos nitro, amino, mono- o dialquilo inferior-amino, alquilo
inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, tal como
20 hidroximetilo, ó carboxilo, además un grupo oxo-purinilo.

Grupos R₅ preferentes son 1-oxido-2-piridilo,
1-oxido-4-cloro-2-piridilo, 2-oxido-6-piridazinilo, 1-oxido-
3-cloro-6-piridazinilo, 1-oxido-6-metil-3-piridazinilo, 1-oxi-
do-3-metoxi-6-piridazinilo, 1-oxido-3-etoxi-6-piridizanilo,
25 1-oxido-3-butoxi-6-piridazinilo ó 1-oxido-3-(2-etilhexiloxi)-
6-piridazinilo. De los grupos 2-oxo-pirimidinilo sean men-
cionados, por ejemplo, el grupo 2-oxo-4-pirimidinilo, 6-metil-
2-oxo-4-pirimidinilo, 5-metil-2-oxo-4-pirimidinilo, 6-amino-
2-oxo-4-pirimidinilo, 6-dimetilamino-2-oxo-4-pirimidinilo,
30 5-carboxi-2-oxo-4-pirimidinilo ó el grupo 6-carboxi-2-oxo-4-

pirimidinilo. Como grupo oxopurinilo R_3 puede ser, por ejemplo, el grupo 2-oxo-6-purinilo.

Un grupo hidroxí esterificado R_1 es, por ejemplo, un grupo $-O-R_6$, donde R_6 significa alcanoilo inferior con hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Alcanoilo inferior es, por ejemplo, formilo, propionilo, valerilo, hexanoilo, heptanoilo y, especialmente acetilo.

Un grupo mercapto esterificado R_1 es, por ejemplo, un grupo mercapto esterificado por ácido benzoico, o también un grupo $-S-R_6$, donde R_6 tiene el significado arriba indicado, ó un grupo $-S-C(=O)-R_4$, donde R_4 tiene el significado arriba indicado y representa, especialmente, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo ó 5-isotiazolilo.

Un grupo hidroxí esterificado R_1 es, además, un grupo $-O-R_7$, donde R_7 significa un resto carbamoilo de fórmula $-CO-NH-(CO)_n-R_8$, donde n es 1 ó preferentemente puede ser 0, y R_8 significa un resto alquilo inferior sin sustituir ó sustituido por halógeno, preferentemente con hasta 4 átomos de carbono, y donde el sustituyente, por ejemplo, cloro, se encuentra en primer lugar en la posición β ó γ , o donde R_8 , cuando n es 0, también puede ser hidrógeno.

Representativos de tales grupos R_7 son, por ejemplo, el grupo carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-(2-cloroetil)-carbamoilo y el grupo N-acetil-carbamoilo.

Un grupo amoníum cuaternario R_1 es un grupo R_9^{\oplus} derivado de una amina terciaria, donde el átomo de nitró-

geno está enlazado al átomo de carbono del metilo y, por lo tanto está presente en forma cuaternizada, cargado positivamente. Grupos amonio cuaternarios R_9^{\oplus} son, por ejemplo, trialquilo inferior-amonium, tal como trimetil-, trietil-, tripropil- ó tributilamonium, así como grupos amonium aromáticos heterocíclicos, mono- o di-sustituídos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, hidroxialquilo inferior, tal como hidroximetilo, amino, sulfonamido, tal como p-aminobencenosulfonamido, hidroxil-, halógeno, halógeno-alquilo inferior, tal como trifluormetilo, sulfonilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxicarbonilo, ciano, carboxamido en caso dado N-mono- ó N,N-disustituído por alquilo inferior ó hidroxialquilo inferior, carboxialquilo inferior, tal como carboximetilo, alcanoil inferior, tal como acetilo o N-alquilo inferior-pirrolidinilo, tal como 2-N-metilpirrolidinilo, con 1 ó 2 átomos de nitrógeno y, en caso dado un átomo de azufre, tal como pirimidinium, piridazinium, tiazolium, quinolinium y, en primer lugar, piridinium.

Grupos amonium heterocíclicos R_9^{\oplus} son, por ejemplo, piridinium, 2-, 3- ó 4-metil-, 3,5-dimetil-, 2,4,6-trimetil-, 2-, 3- ó 4-etil-, 2-, 3- ó 4-propil- ó, especialmente 4-hidroximetil-, 2-amino-, 2-amino-6-metil-, 2-sulfanilamido-, 3-hidroxi-, 3-fluor-, 3-cloro-, 3-iodo- ó, especialmente 3-bromo-, 4-trifluormetil-, 3-sulfonil-, 2-, 3- ó 4-carboxi-, 2-, 3-dicarboxi-, 4-metoxicarbonil-, 3- ó 4-ciano-, 3-carboximetil-, 3- ó 4-acetil-, 3-(1-metil-2-pirrolidinil)- y, especialmente, 4-carboxamido- ó también 3-carboxamido-, 3- ó 4-N-metilcarboxamido-, 4-N,N-dimetilcarboxamido-, 4-N-etilcarboxamido-, 3-N,N-dietilcarboxamido-, 4-N-propilcarboxamido-, 4-isopropilcarboxamido- y 4-hidroximetilcarboxamido-piridinium, ade-

más pirimidinium, piridazinium, tiazolium ó también quinolinium.

Un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2$ es, en primer lugar, un grupo carboxilo esterificado preferentemente fácilmente dissociable, donde el resto protector carboxilo R_2 representa un grupo hidroxí eterado.

Un grupo hidroxí eterado R_2 , que con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterificada, preferentemente fácilmente dissociable, es, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior preferentemente sustituido en primer lugar en la posición α , además, también en la posición β y/o ramificada en la posición α . Sustituyentes de un grupo de estos son, por ejemplo, arilo carbocíclico, tal como fenilo en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo interior, tal como terc.butilo, fenilo, hidroxí, alcoxi inferior, tal como metoxi, y/o nitro, furilo, tal como 2-furilo, ariloxi, tal como feniloxi en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi, arilcarbonilo, tal como benzoilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como bromo, ciano o acilamino, tal como diacilamino, por ejemplo, ftalimino o succinilimino; tales sustituyentes se encuentran preferentemente en la posición α del grupo alcoxi inferior R_2 , donde éste, según la clase de los sustituyentes puede contener uno ó dos, pero también tres de tales restos. Ulteriores sustituyentes que se encuentran preferentemente en la posición β del resto alcoxi inferior R_2 son halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o iodo, pudiéndose transformar en tales restos por ejemplo en cloro y el bromo fácilmente en iodo. Ejemplos de los grupos alcoxi inferior, en caso dado sustituidos, mencionados R_2 son terc.alcoxi inferior, por ejemplo, 1

terc.butiloxi o terc.pentiloxi, α -fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido en el resto fenilo, por ejemplo, como indicado, tal como 4-hidroxi-3,5-di-terc.butil-benciloxi, 2-bifenilil-2-propiloxi, 4-metoxi-benciloxi, 4,5-dimetoxi-2-nitro-benciloxi ó 4-nitro-benciloxi, difenilmetoxi, en caso dado sustituido en los fenilos, por ejemplo, como indicado, especialmente por alcoxi inferior, tal como benzhidriloxi ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, tritiloxi, bis-feniloximetoxi, en caso dado sustituido en los restos fenilo, por ejemplo, como indicado, especialmente por alcoxi inferior, tal como bis-4-metoxifeniloxi-metoxi, 2-halógeno-alcoxi inferior, tal como 2,2,2-tricloroetoxi, 2-bromoetoxi ó 2-iodoetoxi, fenaciloxi, en caso dado sustituido, especialmente por halógeno, tal como fenaciloxi ó 4-bromofenaciloxi, cianmetoxi ó diaciliminometoxi, tal como ftaliliminometoxi ó succiniliminometoxi.

Además, un grupo hidroxi eterado R_2 , que con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterizado, preferentemente fácilmente dissociable, es también un grupo cicloalcoxi, cuya posición α representa preferentemente un átomo de carbono de cabeza de puente. Un grupo cicloalcoxi R_2 de estos es, por ejemplo, 1-adamantiloxi.

Otros restos R_2 son grupos de sililoxi ó estanoloxi orgánicos que contienen 1 a 3 restos orgánicos, especialmente restos hidrocarburo alifáticos, en caso dado sustituidos, tales como alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo ó terc.butilo, ó halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, clorometilo o 2-cloroetilo, además restos hidrocarburo cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, tales como cicloalquilo, fenilo o fenilalquilo inferior, además, grupos funcionales orgánicamente sustituidos,

tales como grupos hidroxí eterados, por ejemplo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi y que, en caso dado, como ulteriores sustituyentes pueden contener, por ejemplo, halógeno, tal como cloro. Tales restos R_2 son, entre otros, trialquilo inferior-sililoxi, tal como trimetilsililoxi, terc.butildimetilsililoxi, alcoxi inferior-alquilo inferior-halógeno-sililoxi, por ejemplo, cloro-metoxi-metil-sililoxi ó trialquilo inferior-estanoloxi, por ejemplo, tri-n-butilestaniloxi.

El grupo R_2 puede significar también un grupo fosforiloxi, que contiene un átomo de fósforo sustituido, trivalente o pentavalente, y que junto con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)$ forma un grupo carboxilo protegido. Sustituyentes del fósforo trivalente son, entre otros, restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, tales como los correspondientes restos hidrocarburo alifáticos o aralifáticos, por ejemplo, alquilo inferior ó halógeno-alquilo inferior, tal como metilo, etilo ó clorometilo, ó fenilalquilo inferior, tal como bencilo, grupos hidroxí o mercapto eterados, tales como grupos hidroxí o mercapto eterados por restos hidrocarburo en caso dado sustituidos, alifáticos, aromáticos o aralifáticos, por ejemplo, alcoxi inferior o alquiltio inferior, tal como metoxi, etoxi, metiltio ó n-butiltio, feniloxi o feniltio, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior alcoxi inferior o halógeno, ó fenilalcoxi inferior ó fenilalquiltio inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno, por ejemplo, benciloxi o benciltio, halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo o un resto hidrocarburo bivalente, en caso dado sustituido y/o interrumpido por heteroátomos, tal como oxígeno o azufre, tal como un correspondiente resto alifático o aralifático, por

ejemplo, alquileno inferior, tal como 1,4-butileno ó 1,5-pentileno, ó 1-oxa-alquileno inferior, por ejemplo, 1-oxa-1,4-pentileno ó 1-oxa-1,5-pentileno, ó dos grupos hidroxí eterados por un resto hidrocarburo bivalente, en caso dado sustituido, tal como un correspondiente resto alifático, aromático o aralifático, tal como alquileno inferior o 1,2-fenileno. Sustituyentes del fósforo pentavalente son aquellos de fósforo trivalente y adicionalmente un grupo oxo.

Son de destacar especialmente los grupos carboxilo esterificados $-C(=O)-R_2$, disociables bajo condiciones fisiológicas. En un grupo de estos R_2 es, en primer lugar, un grupo aciloximetoxi, donde Acilo significa, por ejemplo, el resto de un ácido carboxílico orgánico, en primer lugar de un ácido alcano inferior-carboxílico, en caso dado sustituido, ó donde el aciloximetilo forma el resto de una lactona. Tales grupos R_2 son alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, acetiloximetoxi ó pivaloiloximetoxi, amino-alcanoiloxi inferior-metoxi, especialmente α -amino-alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, L-valiloximetoxi ó L-leuciloximetoxi, además, ftalidiloxi.

Las sales son especialmente aquellas de los compuestos de fórmula I con un grupo carboxi libre $-C(=O)-R_2$, en primer lugar las sales metálicas o amónicas, tales como las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, por ejemplo, sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas, así como las sales amónicas con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, entrando en consideración en primer lugar las mono-, di- o poliaminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias o terciarias, así como las bases heterocíclicas para la formación de la sal, tales como

las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidro-
xialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina,
bis-(2-hidroxi-etil)-amina ó tris-(2-hidroxi-etil)-amina, los
ésteres alifáticos básicos de ácidos carboxílicos, por ejemplo
5 4-aminobenzoato de 2-dietilamino-etilo, alquilenos inferior-ami-
nas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, cicloalquilaminas, por
ejemplo, dicitclohexilamina, ó bencilaminas, por ejemplo, N,N'-
dibencil-etilendiamina, además, las bases del tipo piridina,
por ejemplo, piridina, colidina o quinolina. Los compuestos
10 de fórmula I pueden formar asimismo sales de adición de ácido
por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido carbóni-
drico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, ó con ácidos carbo-
xílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido
trifluoracético. Los compuestos de fórmula I con un grupo áci-
15 do y un grupo básico pueden presentarse también en forma de
sales internas, es decir, en forma zwitteriónica.

Los compuestos de fórmula I, donde X y R₁ tie-
nen los significados arriba indicados, R significa hidrógeno
y R₂ significa hidroxilo o un resto que forma junto con la agru-
20 pación carbonilo de fórmula -C(=O)- un grupo carboxi esterifi-
cado dissociable bajo condiciones fisiológicas y sus sales fi-
siológicamente aceptables, son valiosas sustancias de efecto
antibiótico que se pueden emplear especialmente como antibió-
tico antibacterial. Por ejemplo tienen eficacia contra los mi-
25 croorganismos, tales como bacterias gram-positivas, por ejem-
plo, Staphylococcus aureus (por ejemplo, en los ratones en do-
sis de unos 2 a 5 mg/kg s.c.) y bacterias gram-negativas, por
ejemplo, Escherichia coli (β -lactamasa-negativo) (por ejem-
plo en los ratones en dosis de unos 20 a 70 mg/kg s.c.) ó
30 Escherichia coli (β -lactamasa-positivo) (por ejemplo, en los

ratones en dosis de unos 60 mg/kg s.c.). El efecto antibacterial in vitro se puede demostrar en una zona hasta unos 0,03 γ /cc. Estos nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto en forma correspondiente, por ejemplo, en forma de preparados de eficacia antibiótica.

Los productos de fórmula I, donde X, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y R significa un grupo protector amino, así como sus sales, son valiosos productos intermedios.

La presente invención se refiere en primer lugar a aquellos compuestos de fórmula I donde X significa oxígeno o especialmente azufre, R es un grupo protector amino o especialmente significa hidrógeno, R₁ significa alcanoiilo inferior, especialmente acetiloxi, o un resto de fórmula -S-R₄, -S-R₅ ó -R₉[⊕], y donde R₂ significa un resto protector carboxilo que forma junto con la agrupación carbonilo de fórmula -C(=O)- un grupo carboxilo protegido, ó especialmente hidroxilo, así como las sales, especialmente las sales no tóxicas, de aplicación farmacéutica, especialmente las sales alcalinas o alcalino-térreas, así como las sales internas de tales compuestos.

En especial se refiere la presente invención a los compuestos cef-3-em de fórmula I, donde X significa oxígeno o especialmente azufre, R significa un grupo protector amino o significa especialmente hidrógeno, R₁ significa alcanoiilo inferior, por ejemplo, acetiloxi ó el resto de fórmula -S-R₄' , donde R₄' significa un resto monocíclico, de cinco miembros heterocíclico, de carácter aromático, que está enlazado con el átomo de azufre a través de un átomo de carbono y que contiene 2 a 4 átomos de nitrógeno de anillo y en caso

dado contiene un átomo de oxígeno de anillo o de azufre de anillo y que, en caso dado, puede estar sustituido por alquilo inferior, especialmente metilo, ó un resto de fórmula $-S-R_5'$, donde R_5' significa un resto insaturado, monocíclico, de seis miembros heterocíclico, que está enlazado a través de un átomo de carbono con el átomo de azufre y contiene dos átomos de nitrógeno de anillo, donde bien un átomo de nitrógeno de anillo contiene un grupo óxido o bien un átomo de carbono de anillo contiene un grupo oxo, y que en caso dado puede estar sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó halógeno, por ejemplo, cloro, o el resto $-R_5^{\oplus}$, que significa un resto piridinium, que en caso dado puede estar sustituido por halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, alquilo inferior, por ejemplo, 4-metilo ó 4-etilo, carboxi, carbamoilo o hidrazinocarbamoilo, y donde R_2 significa un resto protector carboxilo que forma junto con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)-$ un grupo carboxilo protegido ó especialmente significa hidroxilo, así como las sales, especialmente las sales no tóxicas de aplicación farmacéutica, especialmente las sales alcalinas o alcalino-térreas, así como las sales internas de tales compuestos.

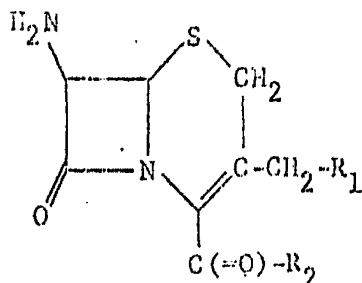
Tienen preferencia los compuestos cef-3-em de fórmula I, donde X significa oxígeno o especialmente azufre, R significa un grupo protector amina ó especialmente hidrógeno, R_1 significa acetiloxi, ó un grupo de fórmula $-S-R_4''$, donde R_4'' significa un resto tiadiazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo de azufre, por ejemplo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo ó 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, o el resto tetrazolilo, por ejemplo, 1-metil-

5-tetrazolilo, ó un grupo de fórmula $-S-R_5$, donde R_5 significa un resto N-óxido-piridazinilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o halógeno, por ejemplo, cloro, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo de azufre, por ejemplo, 6-metil-1-óxido-3-piridazinilo, 6-metoxi-1-óxido-3-piridazinilo ó 6-cloro-1-óxido-3-piridazinilo, ó un grupo de fórmula $-R_9^{\oplus}$ que significa un resto piridinium en caso dado sustituido por carbamoilo, por ejemplo, piridinium ó 3-carbamoil-piridinium, y donde R_2 significa un grupo protector carboxilo que junto con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo protegido o especialmente hidroxilo, así como las sales, especialmente las sales no tóxicas de aplicación farmacéutica, especialmente las sales alcalinas o alcalino-térreas, así como las sales internas de tales compuestos.

Como representantes de esta clase de compuestos son de destacar, por ejemplo, el ácido 3-acetoximetil-7 β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 3-acetoximetil-7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 3-metil-7 β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 3-metil-7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-[6-metil-1-óxido-piridazin-3-iltio]-metil]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-3-[6-metil-1-óxido-piridazin-3-iltio]-metil]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-[1-metil-1H-tetrazol-5-iltio]-metil]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-ace-

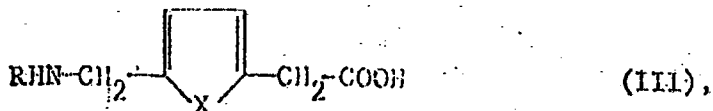
5 tilamino/3-[(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)-metil]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-metil]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-metil]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-piridiniummetil-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-3-piridiniummetil-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 3-carbamoiloximetil-7 β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 3-carbamoiloximetil-7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, así como sus sales, que en las dosis indicadas muestran excelentes efectos antibióticos y en forma correspondiente se pueden emplear como preparados de efecto antibiótico.

20 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma en sí conocida acilando en un compuesto de fórmula



25 en la que el grupo amino está en caso dado sustituido por un grupo que permita la acilación, y donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, o en una sal del mismo, el gru-

po amino mediante tratamiento con un ácido de fórmula



5 donde X y R tienen los significados arriba indicados, ó con un derivado funcional reactivo del mismo y, si se desea o es necesario, en un compuesto obtenido un grupo amino protegido en el resto aminometilo se transforma en el grupo amino libre, y/o un grupo carboxilo protegido de fórmula $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2$ se transforma en un grupo carboxilo libre o protegido de otra manera, y/o un grupo R_1 se transforma en otro grupo R_1 , y/o si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal o un compuesto libre obtenido se transforma en una sal.

15 Los grupos que permiten la acilación, que se encuentran en caso dado en el grupo amino de un producto de partida de fórmula II son, por ejemplo, grupos sililo o estanilo orgánicos, además también grupos ilideno, que junto con el grupo amino forman una base de Schiff. Los mencionados grupos sililo o estanilo orgánicos son los mismos que también con el grupo carboxilo en el anillo cefem son capaces de formar el grupo carboxilo protegido $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2$. En la sililización o estanilación del grupo carboxilo se puede, al emplear un exceso del agente de sililización o estanilación, silizar o estanilizar simultáneamente el grupo amino.

25 Los mencionados grupos ilideno son, especialmente, los grupos arilmetileno, donde arilo significa especialmente un resto arilo carbocíclico, en primer lugar monocíclico, por ejemplo, fenilo en caso dado sustituido por nitro ó hidroxilo; tales grupos arilmetileno son, por ejemplo, bencilo-

deno, 2-hidroxibencilideno o 4-nitrobencilideno.

En un producto de partida de fórmula II se encuentran, en caso dado, además del grupo carboxilo existente, ulteriores grupos funcionales, tales como un grupo hidroxil libre R_1 , durante la reacción de acilación generalmente en forma protegida, su se desea, fácilmente dissociable; un grupo hidroxil libre puede estar presente, por ejemplo, en forma eterada o esterificada, fácilmente dissociable.

El producto de partida de fórmula III se puede emplear también en forma de una sal de adición de ácido en la que el grupo amino se encuentra en la forma protonizada iónica.

La acilación del grupo amino sustituido por un grupo que permita la acilación en el producto de partida de fórmula II se puede efectuar, en forma en si conocida, mediante tratamiento con un ácido de fórmula III ó un derivado funcional reactivo del mismo.

En caso de emplear un ácido libre de fórmula III, preferentemente con grupo amino protegido, para la acilación, se emplean usualmente agentes de condensación adecuados, tales como carbodiimidas, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexil- ó N-etil-N'- γ -dimetilaminopropilcarbodiimida, compuestos de carbonilo adecuados, por ejemplo, carbonildiimidazol, ó sales de isoxazolínium, por ejemplo, 3'-sulfonato de N-etil-5-fenil-isoxazolinium y perclorato de N-terc.butil-5-metil-isoxazolinium, ó un compuesto acilamino, por ejemplo, 2-etoxi-1-etoxi-carbonil-1,2-dihidroquinolina.

La reacción de condensación se efectúa preferentemente en uno de los medios de reacción anhidro menciona-

dos más abajo, por ejemplo, en cloruro metilénico, dimetilformamida ó acetonitrilo.

Un derivado funcional de un ácido de fórmula III, formador de amida, preferentemente con grupos amino protegidos, es en primer lugar un anhídrido de un ácido de estos, inclusive un anhídrido mixto, pero también un anhídrido interno. Anhídridos mixtos son, por ejemplo, aquellos con ácidos inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados, es decir, los correspondientes haluros de ácido, por ejemplo, los cloruros o bromuros, además, con un ácido fosfórico, ó con un ácido sulfúrico, por ejemplo, el ácido sulfúrico. Otros anhídridos mixtos son, por ejemplo, aquellos con ácidos carboxílicos orgánicos, tal como con ácidos alcano inferior-carboxílicos en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno, tal como fluor o cloro, por ejemplo, ácido pivalínico o ácido tricloroacético, ó con semiésteres de alquilo inferior del ácido carbónico, tal como el semiéster de etilo o de isobutilo del ácido carbónico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, especialmente alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

Otros derivados de ácido adecuados para la reacción con el grupo amino libre, de un ácido de fórmula III, son los ésteres activados, generalmente con grupo amino protegido en la agrupación aminometilo, tal como éster de fenilo sustituido, preferentemente por ejemplo por nitro o halógeno, tal como cloro, por ejemplo, éster de pentaclorofenilo o de 4-nitrofenilo ó éster de 2,4-dinitrofenilo, ésteres heteroaromáticos, tales como éster de benzotriazol, por ejemplo, éster de 2-benzotriazol, ó ésteres de diacilimino, tal como éste de succinilimino o de itililimino, además, el azida del ácido fórmula III, donde el grupo amino está preferentemente prote-

gido .

La acilación con un derivado de ácido, tal como con un anhídrido y especialmente con un haluro de ácido se puede efectuar en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo, de una base orgánica, tal como de una amina orgánica, por ejemplo, de una amina terciaria, tal como trialquilo inferior-
5 amina, por ejemplo, trietilamina, ó N,N-dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilanilina, de una base orgánica, por ejemplo, de un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, carbonato o bicarbonato alcalino o alcalino-térreo,
10 por ejemplo, hidróxido, carbonato o bicarbonato de sodio, potasio o calcio, o de un oxirano, por ejemplo, de un óxido de 1,2-alquileo inferior, tal como óxido etilénico u óxido propilénico.

15 La acilación de arriba se puede efectuar en un disolvente acuoso o, preferentemente no acuoso, o mezcla de disolventes, por ejemplo, en una amida de ácido carboxílico, tal como N,N-dialquilo inferior-amida, por ejemplo, dimetilformamida, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, tetraclorocarbono o clorobenceno, en una cetona, por ejemplo, acetona, en un éster, por ejemplo, acetato de etilo, o en un nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo, o mezclas de los mismos y, si se desea, a temperatura más baja o
20 más elevada y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

25 En un ácido de fórmula III ó en un derivado de ácido del mismo se encuentra el grupo amino preferentemente en forma protegida y un derivado de ácido se puede, si se desea, formar in situ. Así se obtiene, por ejemplo, un anhídrido mixto por tratamiento de un ácido de fórmula III o de una
30

sal adecuada del mismo, tal como una sal amonium, por ejemplo, con una amina orgánica, tal como N-metilmorfolina, o de una sal metálica, con un derivado de ácido adecuado, tal como un haluro de ácido correspondiente de un ácido alcano inferior-carboxílico, en caso dado sustituido, por ejemplo, cloruro tricloroacetilico, ó con un semiéster de un semihaluro de ácido carbónico, por ejemplo, cloroformiato de etilo ó de isobutilo, y el anhídrido mixto así obtenido se emplea sin aislamiento.

10 En un compuesto obtenido se pueden transformar, si se desea o es necesario, los grupos funcionales en forma en si conocida en otros grupos funcionales. En primer lugar se puede liberar, en un compuesto obtenible según la presente invención, un grupo amino protegido RHN- en el sustituyente aminometilo del grupo acilamino y/o transformar una

15 agrupación carboxilo protegida de fórmula $-C(=O)-R_2$ en un grupo carboxilo libre; además, en forma en si conocida, se puede transformar un grupo carboxilo libre: de fórmula $-C(=O)-R_2$ en un grupo carboxilo protegido, especialmente, un grupo carboxilo esterificado fisiológicamente dissociable $-C(=O)-R_2$ y/o

20 un grupo R_1 en otro grupo R_1 . Estas transformaciones se efectúan en forma en si conocida, pudiendo ser arbitraria la secuencia de las transformaciones múltiples y dependiendo generalmente de la clase de los restos a transformar o a dissociar, así como de las reacciones para ello empleadas. Además es posible transformar más de un grupo funcionalmente protegido

25 simultáneamente en los correspondientes grupos funcionales libres. Así, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético, en caso dado en presencia de anisol, en un compuesto obtenido se puede transformar

30

5 simultaneamente un grupo terc.butiloxicarbonilamino ó difenilmetoxicarbonilamino en el sustituyente aminometilo del resto acilamino en la posición 7 y un grupo difenilmetoxicarbonilo representador del resto de fórmula $-C(=O)-R_2$, en el grupo amino o bien carboxi.

La transformación de un grupo amino protegido en el grupo amino libre se puede realizar en forma conocida por silvólisis o reducción.

10 Un grupo formilo como grupo protector amino se puede disociar, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o ácido clorhídrico, un medio debilmente básico, por ejemplo, amoniaco diluido, o un medio de descarboxilación, por ejemplo, cloruro de tris-(trifenilfosfin)-rodio.

15 En un compuesto obtenido se puede disociar de un grupo acilamino un grupo acilo fácilmente dissociable, tal como un grupo alcoxi inferior-carbonilo α -poliramificado, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilo, además, un grupo cicloalcoxicarbonilo policíclico, por ejemplo, 1-adamentiloxicarbonilo, un grupo difenilmetoxicarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, ó un grupo α -furalcoxi inferior-carbonilo, además, también un grupo 4-hidroxi-3,5-bis-terc.butil-benciloxicarbonilo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido fórmico ó
20 ácido trifluoracético, en caso dado en presencia de anisol, y un grupo 2-halogeno-alcoxi inferior-carbonilo, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 2-iodoetoxicarbonilo, ó un grupo fenaciloxicarbonilo por tratamiento con un metal reductor adecuado ó un compuesto de metal correspondiente, por ejemplo, zinc,
25 ó un compuesto de cromo-II, tal como el cloruro o acetato, ge-
30

neralmente en presencia de un medio generador junto con el metal o el compuesto de metal de hidrógeno nascente, preferentemente en presencia de ácido acético acuoso. Un grupo fenaciloxycarbonilo se puede disociar también por tratamiento con
5 un reactivo nucleófilo, preferentemente formador de sal, tal como tiofenolato de sodio.

Además, en un compuesto obtenido, un grupo amino protegido por un grupo benciloxycarbonilo sustituido adecuado, tal como 4-metoxi- ó 4-nitrobenciloxycarbonilo, se puede disociar hidrogenolíticamente, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladium.
10

Un grupo triarilmetilo, tal como el grupo tritilo, se puede disociar, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico.
15

Un grupo amino protegido en forma de una enamina o de una cetimina tautómera a esta, así como los grupos amino protegidos por ariltio, aralquiltio ó arilsulfonilo mencionados, se pueden disociar, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido, ante todo con un ácido acuoso, tal como un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, ácido fórmico, acético o propiónico, ó un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico, en caso dado en presencia de un disolvente miscible con agua, tal como con un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, con una cetona, por ejemplo, acetona, con un éter, por ejemplo, tetrahydrofurano, o también con un nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo. La disociación de los mencionados grupos protectores típicos se puede realizar con especial
20
25
30 rapidez en presencia de reactivos adicionales, tales como tio-

sulfato sódico, ácido sulfuroso, tioacetamida, tiourea y ioduro potásico.

5 Un grupo amino protegido con un grupo sililo o estanilo orgánico en un compuesto obtenido se puede liberar mediante tratamiento con un medio acuoso o alcohólico, por ejemplo, con un alcohol inferior, tal como metanol, ó una mezcla del mismo; generalmente se efectúa la disociación de un grupo amino así protegido ya durante la elaboración del producto de acilación.

10 Los productos de reacción que se forman en la acilación según la presente invención de los compuestos de fórmula II, donde el grupo amino está sustituido por un grupo sililo o estanilo, donde el grupo sililo o estanilo aún se encuentra en el nitrógeno de amida, se transforman general-
15 mente durante la elaboración en los compuestos de fórmula I, especialmente bajo condiciones hidrolíticas y/o alcoholíticas, por ejemplo, tal y como son usuales en la disociación de los grupos de sililo o de estanilo orgánicos de los grupos amino.

20 En la acilación según la presente invención de los compuestos de fórmula II, donde el grupo amino está sustituido por un grupo ilideno, se forman productos de reacción donde el grupo ilideno se encuentra en el nitrógeno del amido, que asimismo se transforman generalmente en la elaboración en los compuestos de fórmula I, especialmente por hidró-
25 lisis, por ejemplo, mediante tratamiento con agua.

En un compuesto obtenible según la presente invención, de fórmula I, con un grupo carboxilo de fórmula $-C(=O)-R_2$ protegido, especialmente esterificado, se puede transformar éste en forma en si conocida, por solvólisis o
30 reducción, por ejemplo, según la clase del grupo R_2 , en el gru

po carboxilo libre. Un grupo carboxilo esterificado, por ejemplo esterificado por un resto alquilo inferior, tal como metilo o etilo, se puede transformar en un grupo carboxilo libre por hidrólisis en medio debilmente básico, por ejemplo, por

5 tratamiento con una solución acuosa de hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, preferentemente a un pH de unos 9 a 10 y, en caso dado, en presencia de un alcohol inferior. Un grupo

10 carboxilo esterificado por un grupo 2-halogeno-alquilo inferior adecuado, tal como 2,2,2-tricloroetilo ó 2-iodoetilo, ó un grupo arilcarbonilmetilo, tal como fenacilo se puede transformar en el grupo carboxilo libre, por ejemplo, por tratamiento con un medio de reducción químico, tal como un metal, por ejemplo, zinc, ó una sal metálica reductora, tal como una sal

15 de cromo-II, por ejemplo, cloruro de cromo-II, generalmente en presencia de un medio cededor de hidrógeno, que junto con el metal sea capaz de general hidrógeno nascente, tal como un ácido, en primer lugar ácido acético, así como ácido fórmico, o de un alcohol, donde preferentemente se agrega agua, un grupo

20 carboxilo esterificado por un grupo arilcarbonilo, por ejemplo, fenacilo, asimismo por tratamiento con un reactivo nucleófilo, preferentemente formador de sal, tal como tiofenolato sódico o ioduro sódico. Un grupo carboxilo esterificado por un grupo arilmetilo adecuado se puede transformar en el

25 grupo carboxilo libre, por ejemplo, por irradiación, preferentemente con luz ultravioleta, por ejemplo, inferior a 290 m μ , cuando el grupo arilmetilo, por ejemplo, representa un resto bencilo en caso dado sustituido en la posición 3, 4 y/o 5, por ejemplo, por grupos alcoxi inferior y/o nitro, ó con luz ultra

30 violeta de onda larga, por ejemplo, superior a 290 m μ , si el

grupo arilmetilo significa por ejemplo, un resto bencilo sustituido en la posición 2 por un grupo nitro.

De un grupo carboxilo esterificado con un grupo alquilo inferior ramificado adecuado, por ejemplo, terc.butilo, de un grupo carboxilo esterificado con un grupo cicloalquilo adecuado, tal como 1-adamantilo o de un grupo carboxilo esterificado con un grupo difenilmetilo, por ejemplo, benzhidrido, se puede liberar el grupo carboxilo, por ejemplo, por tratamiento con un medio adecuado, tal como ácido fórmico ó ácido trifluoracético, en caso dado, bajo adición de un compuesto nucleófilo, tal como fenol o anisol. Un grupo carboxilo esterificado activado, tal como un grupo carboxilo esterificado por un resto fenilo sustituido adecuado o un resto diacilimino, además, también un grupo carboxilo esterificado con el resto 4-hidroxi-3,5-di-terc.butil-fenilo, así como un grupo carboxilo presente en forma anhídrido, se puede disociar por hidrólisis, según la clase del éster o bien del anhídrido, por ejemplo, por tratamiento con un medio acuoso ácido o débilmente básico, tal como ácido clorhídrico o bicarbonato sódico acuoso o un tampón acuoso de fosfato potásico del pH de 7 a 9 aproximadamente y un grupo carboxílico esterificado hidrogenolíticamente dissociable, por ejemplo, un grupo carboxi esterificado por 4-metoxibencilo o 4-nitrobencilo, por hidrogenólisis, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno nascente o con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, catalizador de paladio.

Un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por silylización o estanilación se puede liberar en la forma usual por ejemplo, por tratamiento con agua o con un alcohol.

En un compuesto de fórmula I obtenible según

el procedimiento de la presente invención, que contiene un compuesto carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-R_2$, y en el que el grupo amino está en caso dado protegido, se puede transformar el grupo carboxilo libre en forma en si conocida en un grupo carboxilo esterificado, disociable bajo condiciones fisiológicas. Así, por ejemplo, un compuesto carboxi libre ó una sal del mismo, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica o potásica, ó una sal de metal alcalino-térreo, tal como la sal cálcica o de magnesio, ó una sal amónica en caso dado sustituida, tal como la sal trietilamónica, se puede transformar por reacción con un haluro de alcanoiloxi inferior-metilo, por ejemplo, cloruro o bromuro, en el correspondiente grupo alcanoiloxi inferior-metiloxicarbonilo.

Además, en un compuesto de fórmula I, obtenible según la presente invención, donde el grupo amino en el sustituyente aminometílico del éster acilamino está pasajera-mente protegido, el grupo R_1 se puede sustituir en forma en si conocida por otro resto R_1 o transformar en otro resto R_1 . Así, por ejemplo, es posible sustituir en un compuesto de fórmula I, donde R_1 significa un resto Y sustituible por un sustituyente nucleófilo, ó en una sal del mismo, mediante tratamiento con un compuesto mercaptano de fórmula $HS-R_3$, $HS-R_4$ ó $HS-R_5$ un resto Y de estos por el grupo $-S-R_3$, $-S-R_4$ o bien $-S-R_5$. Un resto Y adecuado es, por ejemplo un grupo hidroxil esterificado por un hidrócido halogenado, tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, ó, preferentemente, por un ácido carboxílico orgánico, tal como un ácido carboxílico alifático (inclusive el ácido fórmico), cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático, heterocíclico o heterocicloalifático, además, por un semiderivado del ácido carbónico,

tal como un semiéster del ácido carbónico. Tales grupos hidroxilo esterificados son, por ejemplo, alcanoiloxi en caso dado sustituido, especialmente acetiloxi, así como también halogeno-alcanoiloxi inferior, tal como halogenoacetiloxi, por ejemplo, trifluoroacetiloxi, así como dicloroacetiloxi, además, formiloxi, o también bazoiloxi en caso dado sustituido, tal como 4-clorobenciloxi.

La reacción de un compuesto de estos con un mercaptano de fórmula HS-R₃, HS-R₄ ó HS-R₅ se puede realizar bajo condiciones neutras o débilmente básicas en presencia de agua y, en caso dado de un disolvente orgánico miscible con agua. Las condiciones básicas se pueden ajustar por ejemplo mediante adición de un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, carbonato o bicarbonato alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, de hidróxido, carbonato o bicarbonato sódico, potásico o cálcico. Como disolventes orgánicos se pueden emplear, por ejemplo, alcoholes miscibles con agua, tales como metanol o etanol, cetonas, tal como acetona, amidas, tal como dimetilformamida y similares.

Además, un compuesto de fórmula I, donde R₁ representa el resto Y arriba definido, por ejemplo, sustituable por sustituyentes nucleófilos, se puede hacer reaccionar con una amina terciaria R₉ bajo condiciones neutras o débilmente ácidas, preferentemente bajo un pH de unos 6,5, en presencia de agua y, en caso dado, de un disolvente orgánico miscible con agua. Las condiciones débilmente ácidas se pueden ajustar mediante adición de un ácido orgánico o inorgánico adecuado, por ejemplo, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico ó también ácido sulfúrico. Como disolventes orgánicos entran en consideración, por ejemplo, los disolventes

miscibles con agua antes mencionados. Para aumentar el rendimiento, a la mezcla de reacción se pueden agregar ciertas sales, por ejemplo, sales alcalinas, tales como sales sódicas y especialmente potásicas de ácidos inorgánicas, tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico y, especialmente, ácido iodhídrico, así como ácido tiociánico, ó de ácidos orgánicos, tales como ácidos alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, ácido acético. Representantes de tales sales son, por ejemplo, ioduro potásico y tiocianato potásico, Para esta finalidad también se pueden emplear sales de intercambiadores de aniones adecuadas, por ejemplo de Amberlit IA-1, con ácidos, por ejemplo, ácido acético.

Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma conocida. Así se pueden formar las sales de los compuestos de fórmula I con grupos ácido, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, de la sal sódica del ácido α -etil-caprónico, ó con amoniaco o una amina orgánica adecuada, empleándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del medio formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, que contienen agrupaciones básicas, se obtienen en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un ácido o un reactivo intercambiador de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de fórmula I, que contienen un grupo carboxilo libre, se pueden formar por ejemplo, por neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, ó por tratamiento con intercambiadores de iones líquidos.

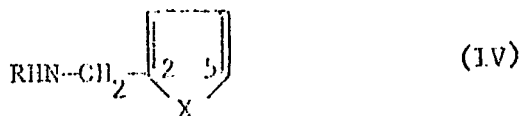
Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados y las sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un medio básico adecuado.

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

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos anteriormente señalados como especialmente preferentes.

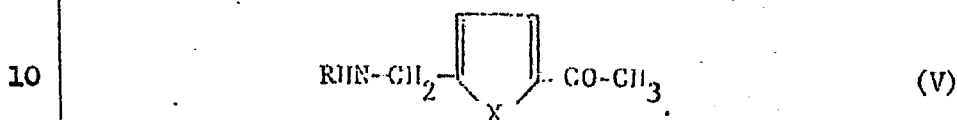
Los productos de partida de fórmula II, donde el grupo amino en caso dado está sustituido por un grupo que permita la acilación, ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

Los productos de partida de fórmula III son nuevos y forman asimismo un objeto de la presente invención; se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Por ejemplo, se puede acilar un compuesto de fórmula IV



donde X y R tienen el significado arriba indicado, o una sal de adición de ácido del mismo, tal como el hidrocloruro, por

ejemplo, por tratamiento con un agente de acetilación adecuado, por ejemplo, un anhídrido de ácido acético, inclusive un haluro acetílico, tal como cloruro acetílico, ó preferentemente con anhídrido acético, en presencia de un catalizador adecuado, tal como de un ácido Lewis, por ejemplo, cloruro o bromuro de aluminio, ó de un ácido, tal como ácido polifosfórico, o preferentemente ácido trifluoracético, así como de su anhídrico en la posición 5, obteniéndose un compuesto 5-acetílico de fórmula



La reacción se puede realizar en un disolvente anhidro, tal como hidrocarburo en caso dado halogenado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, o en un exceso de los reactivos líquidos empleados, por ejemplo, en un exceso de ácido trifluoracético ó ácido acético y/o de sus anhídridos. Al emplear ácido trifluoracético o bien anhídrido de ácido trifluoracético se puede acilar simultáneamente un grupo amino libre por el resto trifluoracetílico.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener también haciendo reaccionar tiofeno o furano con una N-(hidroximetil)-acilamida, por ejemplo, con una N-(hidroximetil)-alcanoilo inferior-amida, tal como N-(hidroximetil)-trifluoracetamida, en presencia de un medio deshidratador, tal como de un ácido orgánico o inorgánico o de un ácido Lewis, por ejemplo, ácido trifluoracético, ácido sulfúrico concentrado, pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico o cloruro de aluminio, en caso dado en un disolvente anhidro, tal como ácido acético glacial, a un 2-(acilaminometil)-tiofeno o 2-(acilami-

nometil)-furano, comprendidos bajo la fórmula IV, y éste se aceta-
tila en la posición 5 bien aislado o preferentemente en la
misma mezcla de reacción, con un agente de acetilación, tal
como anhídrido acético.

5 Un compuesto 5-acetílico de fórmula V, donde
el grupo amino está protegido, por ejemplo, por el resto tri-
fluoracetílico, se puede transformar en un compuesto de fór-
mula (III), por ejemplo, según el método de Willgerodt ó
Willgerodt-Kindler, por ejemplo, por calentamiento con poli-
10 sulfuro amónico o con una amina primaria o secundaria, tal
como morfolina, y ulterior hidrólisis de la tioamida interme-
diariamente formada.

 Alternativamente y con preferencia se puede
transformar un compuesto de fórmula V, especialmente aquel
15 compuesto donde el grupo amino está protegido, por ejemplo con
el resto trifluoracetilo, por calentamiento con nitrato de
talio-(III) en un alcohol inferior, especialmente metanol, en
presencia de un ácido, por ejemplo, ácido perclórico, en un
éster de alcohol inferior, por ejemplo, el éster de metilo, de
20 un ácido de fórmula III, del que, por hidrólisis, se puede ob-
tener el ácido libre.

 En la hidrólisis de una tioamida obtenida se-
gún willgerodt o willgerodt-kindler ó de un éster obtenido se-
gún el método de nitrato de talio-(III) se pueden disociar
25 asimismo los grupos protectores amino en caso dado existentes
según las condiciones de hidrólisis y la clase de estos. La
hidrólisis completa a un compuesto de fórmula III y la ulte-
rior introducción de un grupo protector amino se puede reali-
zar en una sola etapa. Por ejemplo, un éster de metilo de un
30 compuesto de fórmula III obtenido, donde el grupo amino está

5 acilado con el grupo trifluoracetilo, por ejemplo, el 2-(5-trifluoracetaminometil)-2-tienil- ó -2-furanil)-acetato de metilo, se puede primeramente hidrolizar mediante tratamiento con una base, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, en agua ó en agua y un disolvente orgánico miscible con agua, tal como dioxano, y seguidamente, en la misma mezcla de reacción, tratar por ejemplo, con azida terc.butoxicarbonilica, pudiéndose obtener después de acidificar y elaborar en la forma usual, el ácido 2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil- ó -2-furanil)-acético.

10 Un compuesto de fórmula III con grupo amino sin proteger se puede sin embargo aislar y después, según cualquiera de los métodos conocidos, introducir uno de los grupo amino protectores mencionados. Así se puede introducir en el grupo amino, por ejemplo, según el procedimiento de acilación arriba descrito, un resto acilo como grupo protector de amino. Además, en el grupo amino libre se puede introducir un grupo triarilmetilo, por ejemplo, por tratamiento con un éster reactivo de un triarilmetanol, tal como cloruro tritílico, preferentemente en presencia de un medio básico, tal como piridina.

20 Un grupo amino se puede proteger también mediante introducción de un grupo sililo y estanilo. Tales grupos se introducen en forma en si conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de sililización adecuado, tal como un dihalógeno-dialquilo inferior-silano o trialquilo inferior-silil-haluro, por ejemplo, dicloro-dimetilsilano o cloruro trimetil-silílico, ó con una N-(tri-alquilo inferior-silil)-amina en caso dado con N-mono-alquilo inferior, N,N-dialquilo inferior, N-trialquilo inferior-sililo ó N-alquilo inferior-N-trialquilo inferior-sililo, (véase, por ejemplo, la

patente británica nº 1.073.530), ó con un agente de estanilización adecuado, tal como un bis-(tri-alquilo inferior-estaño)-óxido, por ejemplo, bis-(tri-n-butil-estaño)-óxido, un hidróxido tri-alquilo inferior-estánnico, por ejemplo, hidróxido tri-etil-estánnico, con un compuesto de tri-alquilo inferior-alcoxi inferior-estaño, tetraalcoxi inferior-estaño o tetraalquilo inferior-estaño, así como un haluro de tri-alquilo inferior-estaño, por ejemplo, cloruro tri-n-butil-estánnico (vease la publicación de patente holandesa 67/11107).

Un grupo amino se puede proteger también por introducción de un grupo 2-carbonil-1-vinilo, formándose compuestos enamina o bien cetimina. Tales grupos se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento de la amina con un compuesto 1,3-dicarbónico, por ejemplo, con acetoacetato de metilo ó acetoaceto-N,N-dimetilamida en un medio anhidro, por ejemplo, con un alcohol inferior, tal como metanol.

Los grupos protectores ariltio ó arilalquiltio inferior, además, los grupos protectores arilsulfonilo, se pueden introducir en un grupo amino mediante tratamiento con un haluro, por ejemplo, cloruro correspondiente de ariltio ó arilalquiltio inferior, además de arilsulfonilo.

Los derivados de ácido funcionales capaces de reacción de un ácido de fórmula III se pueden obtener en forma en si conocida. Los haluros de ácido se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III, preferentemente con grupo amino protegido, ó una sal del mismo, con un agente de halogenación, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, cloruro tionílico, cloroformiato isobutílico ó cloruro oxalílico. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente no acuoso o mezcla de disolventes, tal como una carbon-

amida, por ejemplo, dimetilformamida, y/o con una amina terciaria, tal como trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, ó una amina cíclica terciaria, tal como N-metilmorfolina. El haluro de ácido obtenido no se necesita purificar
5 ulteriormente sino que se puede hacer reaccionar directamente con la amina de fórmula II, pudiéndose emplear el mismo disolvente o mezclas de disolventes que también se pueden emplear para la obtención del haluro del ácido.

Los anhídridos simétricos o los anhídridos mixtos distintos a los haluros, de los compuestos de fórmula III preferentemente con grupo amino protegido, se pueden obtener por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente con un grupo carboxilo libre, preferentemente una sal, especialmente una sal de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica o amónica; por ejemplo, la sal trietilamónica del mismo,
10 con un derivado reactivos, tal como un haluro, por ejemplo, el cloruro, de uno de los ácidos mencionados, por ejemplo, de un alquilo inferior-halógeno-formiato o de un cloruro alcano inferior-carboxílico.

Los ésteres activados de los compuestos de fórmula III preferentemente con grupo amino protegido se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente con grupo carboxilo libre en presencia de una carbodiimida, por ejemplo, de una de las carbodiimidias mencionadas anteriormente, tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida,
15 con un fenol en caso dado sustituido, por ejemplo, por nitro o halógeno, tal como cloro, tal como, entre otros, nitrofenol, por ejemplo, 4-nitrofenol ó 2,4-dinitrofenol, o polihalógeno fenol, por ejemplo, 2,3,4,5,6-pentaclorofenol.

20 En el procedimiento de la presente invención,

asi como en las medidas adicionales a realizar, además en la obtención de los productos de partida, se pueden proteger pasajeramente en forma en si conocida, si es necesario grupos funcionales libres que no participen en la reacción de los productos de partida o en los compuestos obtenibles según el presente procedimiento, por ejemplo, los grupos amino libres por ejemplo, por acilación, tritilación o sililación, los grupos hidroxilo o mercapto libres, por ejemplo, por eteración o esterificación, y los grupos carboxilo, por ejemplo, por esterificación inclusive sililación y, en cada caso después de efectuada la reacción, si se desea, liberar en forma conocida, por ejemplo, como anteriormente descrito por solvólisis o reducción.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de sustancia activa junto o en mezcla con materiales excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para administración enteral o preferentemente parenteral. Asi se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra silícica, talco, ácido esteárico ó 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 fécula de maiz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de

ruptura, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes o agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Preferentemente se emplean los compuestos farmacológicamente eficaces de la presente invención en forma de preparados inyectables, por ejemplo de administración intravenosa, ó de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones acuosas isotónicas o suspensiones, pudiéndose preparar éstas, por ejemplo, antes de su uso de preparados liofilizados que contengan la sustancia activa sola o junto con un material excipiente, por ejemplo manita. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos presentes pueden, si se desea, contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas y se preparan en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, grageación, solución o liofilización conteniendo desde un 0,1 % a un 100 %, especialmente desde un 1 % a un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa.

Siempre que no se defina otra cosa, la expresión "inferior" en el alquilo inferior, alcoxi inferior y similares significa que el correspondiente grupo hidrocarburo contiene hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

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

Ejemplo 1

Se disuelven 0,90 g de ácido 2-(5-terc.butoxi-carbonilaminometil-2-tienil)-acético en 20 cc de cloruro metilénico (dest. sobre pentóxido de fósforo) y 334 mg de N-metil-morfolina, la solución mantenida bajo exclusión de humedad se enfría a -20°C y gota a gota se agregan 0,45 cc de cloroformio de isobutilo, manteniéndose la temperatura entre -15° y -20°C . Después de 30 minutos se agrega una solución de 1,04 g de 7β -amino-cefaloesporanato de difenilmetilo en 5 cc de cloruro metilénico, después de lo cual se agita durante 2 horas a -10°C y durante 8 horas a temperatura ambiente. Se vierte sobre agua de hielo, el pH se ajusta con hidrogenofosfato dipotásico a 8,0 y se extrae repetidas veces con cloruro metilénico. Los extractos se lavan con solución de sal común y se seca con sulfato de magnesio, después de lo cual el disolvente se retira bajo presión más reducida. El residuo se cristaliza en éter. Se obtiene el 3-acetoximetil- 7β - β -(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetamino- β -cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, p.f. $134 - 136^{\circ}\text{C}$.

20 Cromatograma de capa delgada (gel de sílice; hexano/éster acético/metanol 20:40:40): $R_f = 0,71$,
espectro de absorción infrarrojo (nujol): bandas en $3,03 \mu$, $5,68 \mu$, $5,77 \mu$, $6,02 \mu$, $6,26 \mu$, $6,57 \mu$;
espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ nm}$
25 ($\epsilon = 15 100$).

Una mezcla de 1,80 g del 3-acetoximetil- 7β - β -(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetilamino- β -cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, 5 cc de anisol y 20 cc de ácido trifluoracético se agita durante 15 minutos en un recipiente cerrado a temperatura ambiente. La solución se evapora

dos veces en vacío, bajo adición de tolueno, hasta sequedad. El residuo se frota con éter y se filtra, se obtienen 1,2 g de un polvo que se disuelve en 30 cc de metanol al 90 %. Con algunas gotas de trietilamina/metanol (1:4) se ajusta a mezcla a un pH de 6 y se deja cristalizar a temperatura baja (unos 6°). El ácido 3-acetoximetil-7β-(2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino)-7-cefe-3-em-4-carboxílico que se obtiene en forma finamente cristalina se separa por filtración, se lava con metanol y se seca. P.f. > 200°C (descomposición);
espectro de absorción ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,1-n)
 $\lambda_{\max} = 243 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 44800$);
espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas en 3,02 μ , 5,68 μ , 5,77 μ , 5,99 μ , 6,13 μ y 6,52 μ .

El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una solución de 20 g de hidrocioruro tenilamínico en una mezcla de 100 cc de ácido trifluoroacético y 100 cc de anhídrido acético se agita bajo exclusión de humedad durante 2 horas a 55°C. La mezcla de reacción se concentra totalmente bajo presión reducida, se mezcla con 50 cc de tolueno y nuevamente se concentra. El producto en bruto se disuelve en éster acético, se trata con carbón activo, se filtra a través de gel de sílice y se concentra bajo presión más reducida. Después de recristalizar en éter se obtiene el 2-acetil-5-trifluoroacetilaminometil-tiofeno del p.f. 83 - 84°C.

El 2-acetil-5-trifluoroacetaminometil-tiofeno se puede obtener también como sigue:

8,0 cc de tiofeno se agregan a una solución de 14,3 g de N-hidroximetiltrifluoroacetamida en 25 cc de ácido trifluoroacético; se mantiene durante 30 horas bajo exclusión

de humedad, se agregan 100 cc de anhídrido acético y se calienta durante 20 horas a 65°C. La elaboración de la mezcla de reacción y purificación del 2-acetil-5-trifluoracetilaminometil-tiofeno obtenido se efectúan como para el método que parte del hidrocloreuro de 2-tienilamina.

Una solución de 34,2 g de trihidrato de nitrato de talio-(III) en 100 cc de metanol se mezcla bajo enfriamiento con hielo con 40 cc de ácido perclórico al 70 % y a +5° se gotea bajo una atmósfera de nitrógeno en el plazo de 15 minutos una solución de 20 g de 2-acetil-5-trifluor-acetil-amino-tiofen en 500 cc de metanol. La solución se calienta a 50°C y a esta temperatura se agita durante 2 1/2 horas. La mezcla de reacción se enfría a unos +5°C y se vierte sobre una solución enfriada con hielo de 120 g de hidrogenofosfato dipotásico en 300 cc de agua. Se filtra y el residuo de filtración se lava con metanol. El filtrado se concentra por evaporación bajo presión más reducida a unos 300 cc y se extrae tres veces con 150 cc de cloroformo. Los extractos se lavan con agua y a continuación con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío a la trompa de agua. Queda el 2-(5-trifluoracetilaminometil-2-tienil)-acetato de metilo, p.eb. 116-120°C / 0,02 mm Hg.

En otro experimento se le goteó a una solución de 35,5 g de trihidrato de nitrato de talio-(III) en 100 cc de metanol, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 20 g de 2-acetil-5-trifluoracetilamino-tiofeno en 500 cc de metanol en el plazo de 15 minutos. La ulterior elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del 2-(5-trifluoracetilaminometil-2-tienil)-acetato de metilo se efectúa en forma análoga.

Cromatograma de capa delgada (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 60:40): $R_f = 0,65$; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas en $2,93 \mu$, $3,39 \mu$, $5,75 \mu$ y $5,80 \mu$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol):

5 $\lambda_{\max} = 240 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9700$).

A una solución de 9,7 g de 2-(5-trifluoracetilaminometil-2-tienil)-acetato de metilo en 50 cc de dioxano se agregan a 20°C bajo atmósfera de nitrógeno 40 cc de lejía sódica 2-n. Se agita durante 2 horas a $20-25^\circ\text{C}$, se diluye con 10 50 cc de dioxano y se agregan 8,5 cc de terc.butoxicarbonilazida a la solución, después de lo cual se sigue agitando a $20 - 25^\circ\text{C}$ durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a unos 5°C y con ácido fosfórico al 20 % (unos 40 cc) se ajusta a un pH de 2,5. Se concentra por evaporación, bajo presión re-
15 ducida a unos 50 cc y se extrae tres veces, cada una con 200 cc de acetato de etilo. Los extractos se lavan con solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se descolorea mediante tratamiento con norita y se concentra por evaporación. La recrystalización en éter da el ácido 2-(5-N-terc.
20 butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acético del p.f. $114 - 115^\circ\text{C}$.
C. Cromatograma de capa delgada: (gel de sílice; cloroformo/éster acético/ácido acético 80:19:1) $R_f = 0,2$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas en $3,03 \mu$, $3,84 \mu$, $6,05 \mu$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol):
25 $\lambda_{\max} = 240 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8900$).

Ejemplo 2

A una suspensión agitada de 2,13 g de ácido 7 β -amino-3-[(6-metil-1-oxido-piridazin-3-iltio)-metil]-cef-3-em-4-carboxílico en 20 cc de cloruro metilénico se agregan

a 20-25°C 1,50 cc de trietilamina, 1,6 cc de N,N-dimetilanilina y 2,3 cc de trimetilclorosilano. Se calienta bajo agitación durante 20 minutos a 40°C y enfría después a +5°C. Simultáneamente se disuelven 1,95 g de ácido 2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acético en 20 cc de cloruro metilénico, 0,05 cc de dimetilformamida y 5 cc de cloruro oxálico. Bajo ligera corriente de nitrógeno se agita durante 30 minutos a temperatura de reflujo, las partes fácilmente volátiles se separan por destilación en vacío y el residuo oleaginoso se disuelve en 10 cc de cloruro metilénico. Esta solución se agrega a 5 - 10°C a la solución que ahora contiene el componente amínico sililizado. Se agita durante 2 horas a 10-25°C, se vierte sobre agua, la mezcla se ajusta con bicarbonato sódico aproximadamente a un pH de 7, se extrae con cloruro metilénico, se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico a un pH de 2 y el precipitado formado se separa por filtración. Se lava repetidas veces con agua y después de secado a continuación del filtrado en alto vacío sobre hidróxido potásico se obtiene el ácido 7 β -2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetilamino/3-/(6-metil-1-oxido-piridazin-3-iltio)-metil/cef-3-em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; ácido acético glacial/agua/butanol 45:10:45): Rf = 0,58; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas en 5,63 μ y 5,96 μ .

Se disuelven 3,7 g de ácido 7 -/2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetamino/-3-/(6-metil-1-oxido-piridazin-3-iltio)-metil/-cef-3-em-4-carboxílico en 30 cc de ácido trifluoroacético y las partes volátiles se retiran después de 10 minutos en vacío bajo repetidas adiciones de tolueno. Se agita con 50 cc de metanol, se separa por filtra-

ción el material insoluble y el producto se precipita mediante adición de trietilamina (hasta aproximadamente un pH de 4,5). Se filtre, se lava con éter, el residuo de filtración se seca y se obtiene así el ácido 7β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-[(6-metil-1-oxido-piridazin-3-iltio)-metil]-cef-3-em-4-carboxílico, p.f. $> 180^{\circ}$ (descomposición); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,01-n de bicarbonato sódico): $\lambda_{\max} = 235 \mu$ ($\epsilon = 18300$); 267μ ($\epsilon = 15200$); y 338μ ($\epsilon = 4250$); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas en $3,07 \mu$, $5,63 \mu$, $5,97 \mu$ y $6,52 \mu$.

Ejemplo 3

Bajo agitación se calienta una mezcla de 0,95 g de ácido 7β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, 0,3 g de 1-óxido de 3-mercaptop-6-metil-piridazina y 180 mg de bicarbonato sódico en 20 cc de agua, durante 24 horas a 50°C , se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado se ajusta con ácido acético a un pH de 4,1. Se separa por filtración y el filtrado se trata con metanol. La parte soluble en metanol se purifica como en el ejemplo 2. Se obtiene el ácido 7β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-[(6-metil-1-oxido-piridazin-3-iltio)-metil]-cef-3-em-4-carboxílico que según los datos espectroscópicos es idéntico al producto obtenido según el método del ejemplo 2.

Ejemplo 4

Se disuelven 1,87 g de ácido 2-(5-terc.butoxi-carbonilaminometil-2-furil)-acético en 200 cc de cloruro metilénico (destilado sobre pentóxido de fósforo) y 0,80 cc de N-metilmorfolina, la solución mantenida bajo exclusión de hu-

medad se enfría a -20°C y gota a gota se agregan 1,0 cc de cloroformiato de isobutilo, manteniéndose la temperatura entre -15 y -20°C . Después de 30 minutos se agrega una solución de 2,31 g de 7 β -amino-cefaloesporanato de difenilmetilo en 10 cc de cloruro metilénico, después de lo cual se sigue agitando durante 2 horas a -10°C y durante 8 horas a temperatura ambiente. Se vierte sobre agua enfriada con hielo, con hidrogenofosfato dipotásico se ajusta a un pH de 8,0 y se extrae repetidas veces con cloruro metilénico. Los extractos se lavan con solución de sal común y se seca con sulfato de magnesio, después de lo cual el disolvente se retira bajo presión mas reducida. Se obtiene el 3-acetoximetil-7 β -[2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo como espuma incolora que se sigue elaborando directamente, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; hexano/éster acético/metanol 20:40:40): $R_f = 0,84$.

Una mezcla de 3,70 g del 3-acetoximetil-7 β -[2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo; 5 cc de anisol y 20 cc de ácido trifluoracético se agita en un matraz cerrado durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución se lleva a sequedad dos veces en vacío bajo adición de tolueno. El residuo se frota con éter, se separa por filtración y se seca durante 12 horas en alto vacío. Se obtienen 1,2 g de un polvo que se disuelve en 30 cc de metanol al 90 %. La solución se ajusta con algunas gotas de trietilamina/metanol (1:4) a un pH de 6 y a una temperatura baja (unos 6°) se deja cristalizar. El ácido 3-acetoximetil-7 β -[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico obtenido en forma finamente cristalina se separa por filtración, se lava con metanol y se

seca, P.f. unos 220°C (descomposición); espectro de absorción ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,2-n): $\lambda_{\max} = 260 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9700$); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas en 3,0 μ , 5,68 μ , 5,77 μ y 6,04 μ ; peso equivalente titrado: 411 (calculado: 409,42); $pK_{MCS}^* = 8,57$.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 50 g de furfurilamina y 150 cc de anhídrido de ácido trifluoroacético se agita bajo exclusión de humedad durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan 150 cc de ácido acético y se agita durante 2 horas a 55°C. La mezcla de reacción se concentra totalmente por evaporación bajo presión más reducida, se mezcla con 50 cc de tolueno y nuevamente se concentra por evaporación. El producto en bruto se disuelve en éster acético se trata con carbón activo, se filtra a través de gel de sílice y se concentra por evaporación bajo presión más reducida. Después de recrystalizar en éster se obtiene el 2-acetil-5-trifluoroacetilaminometil-furano del p.f. 99 - 100°C. Espectro de absorción ultravioleta (en alcohol) : 275 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 15500$).

Una solución de 39,8 g de trihidrato de nitrato de talio-(III) en 100 cc de metanol se mezcla bajo enfriamiento con hielo con 40 cc de ácido perclórico al 70 % y a +5° se gotea en una atmósfera de nitrógeno una solución de 20 g de 2-acetil-5-trifluoroacetilaminofurano en 500 cc de metanol, en el plazo de 15 minutos. La solución se calienta a 50°C y a esta temperatura se agita durante 2 1/2 horas. La mezcla de reacción se enfría a unos +5°C y se vierte sobre una solución en friada con hielo de 120 g de hidrogenofosfato dipotásico en 300 cc de agua. Se filtra y el residuo de filtración se lava

con metanol. El filtrado se concentra por evaporación, bajo presión reducida, a unos 300 cc y se extrae tres veces con 150 cc de cloroformo. Los extractos se lavan con agua y a continuación con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío a la trompa de agua. Queda el 2-(5-trifluoracetilaminometil-2-furil)-acetato de metilo.

Cromatograma de capa delgada (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 60:40): $R_f = 0,35$; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas en 2,94 μ , 3,39 μ y 5,80 μ .

La reacción anterior se puede realizar también sin la adición de ácido perclórico, no siendo entonces tampoco necesario un enfriamiento con hielo a $+5^{\circ}\text{C}$.

A una solución de 18,4 g de 2-(5-trifluoracetilaminometil-2-furil)-acetato de metilo en 100 cc de dioxano se agregan a 20°C , bajo atmósfera de nitrógeno, 75 cc de lejía sódica 2-n. Se agita durante 4 horas a $20 - 25^{\circ}\text{C}$, se diluye con 100 cc de dioxano y se agregan 34 cc de terc.butoxicarbonilazida a la solución, después de lo cual se sigue agitandó durante 16 horas a $20 - 25^{\circ}$. La mezcla de reacción se enfría a unos 5°C y con ácido fosfórico al 20 % (unos 40 cc) se ajusta a un pH de 2,5. Se concentra bajo presión mas reducida a unos 100 cc y se extrae tres veces, cada una con 200 cc de acetato de etilo. Los extractos se lavan con solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se decolora mediante tratamiento con norita y se concentra por evaporación. La recristalización en éter da el ácido 2-(5-N-terc.butoxicarbonilaminometil-2-furil)-acético del p.f. $72 - 73^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 5

A una suspensión de 2,0 g de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico en 60 cc de cloruro metilénico se agregan 1,5 cc de trietilamina, 1,6 cc de N,N-dimetilanilina y 2,3 cc de trimetilclorosilano. Se calienta bajo agitación durante 20 minutos a 40° y se enfría entonces a -10°C. A esto se le agrega una solución de cloruro de ácido 2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acético en 20 cc de cloruro metilénico que, en la forma descrita en el ejemplo 2 se obtuvo de 1,95 g de ácido 2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acético. Se agita durante 2 horas a 0-25°C, se vierte sobre agua, la mezcla se ajusta con bicarbonato sódico a un pH de 7 aproximadamente, se extrae con cloruro metilénico, se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado formado se separa por filtración. Se lava con agua y el producto filtrado se seca en vacío a temperatura ambiente. El producto intermedio seco se disuelve en 5 cc de ácido trifluoroacético bajo agitación y después de 10 minutos se concentra la solución por evaporación bajo repetidas adiciones de tolueno, en vacío. El residuo se agita con 50 cc de metanol, se filtra, el filtrado se ajusta con trietilamina a un pH de 6 aproximadamente y se deja durante 2 horas en el armario refrigerador. La filtración y el lavado del producto de filtración con poco etanol y éter da el ácido 7β-[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-[(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)-metil]-cef-3-em-carboxílico; cromatograma de capa delgada (gel de sílice; acetoneitrilo/agua 4:1): R_f = 0,25; espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,01-n de bicarbonato sódico): λ_{max} = 242 mμ (ε = 14100) espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas

en 3,07 μ , 5,64 μ , 5,97 μ , 6,26 μ , 6,64 μ , etc.

Ejemplo 6


Se disuelven 3,28 g de ácido 2-(5-N-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acético en 250 cc de cloruro metilénico y 1,33 cc de N-metilmorfolina. Esta solución se hace reaccionar, análogo al ejemplo 1, primero con 1,58 cc de cloroformiato de isobutilo y después con una solución de 3,3 g de 7 β -amino-3-metil-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 25 cc de cloruro metilénico y a continuación se elabora. Después de recristalizar en éter se obtiene el 3-metil-7 β -/2-(5-terc.butiloxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetamino-7-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo del p.f. 138 - 141°C ; cromatograma de capa delgada (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 6:4): Rf = 0,48.

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se transforman 2,8 g de 3-metil-7 β -/2-(5-terc.butiloxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetamino-7-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo mediante tratamiento con 7 cc de anisol, 30 cc de ácido trifluoroacético y ulterior neutralización con trietilamina en metanol en el ácido 3-metil-7 β -/2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino-7-cef-3-em-4-carboxílico. Espectro de absorción infrarrojo (aceite mineral): 2,88 μ , 3,17 μ , 3,80 μ , 5,69 μ ; 6,02 μ , 6,40 μ , 6,45 μ ; espectro de absorción ultravioleta (etanol): λ_{\max} = 243 nm (ϵ = 11200); λ_{\min} = 219 nm (ϵ = 6900).

Ejemplo 7

Una solución de 1,16 g de ácido 3-acetoximetil-7 β -/2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetil-

amino/7-cef-3-em-4-carboxílico y 0,185 g de bicarbonato sódico en 10 cc de agua se agrega a una solución mantenida a 50°C de 2,0 g de tiobenzoato sódico en 10 cc de agua. Después de 18 horas se diluye la mezcla de reacción con agua, se acidifica con un 20 % de ácido fosfórico y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución de sal común, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo se frota con éster de petróleo y éter, se separa por filtración y se seca.

El residuo de filtración se recoge en 3 cc de piridina y 3 cc de dioxano y se hace reaccionar con 2,1 cc de solución al 40 % de perclorato de mercurio-(II) así como 1,0 cc de ácido tiobenzoico. Se calienta durante 1 hora a 50°C, se enfría, se diluye con agua y acetato de etilo, la fase acuosa se separa, esta se trata con un intercambiador de iones básico y a continuación se liofiliza. Cromatograma de capa delgada del liofilizado: Rf = 0,12 (butanol/ácido acético glacial/agua 45:45:10). El liofilizado se trata con 1 cc de ácido trifluoroacético y después de 15 minutos se vuelve a concentrar por evaporación y a secar. La neutralización con trietilemina en agua/metanol, filtración y secado da el 7β-2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino/7-3-(1-piridinio-metil)-cef-3-em-4-carboxilato cuya estructura está en concordancia con los datos espectroscópicos y especialmente con el espectro de RMN: δ = 7,8 - 9,4 (m/-).

Ejemplo 8

Una solución de 4,89 g de ácido 2-(terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acético en 90 cc de tetrahydrofurano se hace reaccionar a -15°C con 2,5 cc de trietilami-

na y 2,35 cc de cloroformiato de isobutilo. Después de 30 minutos se agrega una solución de 4,68 g de ácido 7 β -aminocefalo-
loesporáico en 50 cc de tetrahidrofurano y 20 cc de agua así
como 2,35 cc de trietilamina, se agita durante 1 hora a -5°C
5 y después de retirar el agente de enfriamiento se deja terminar de reaccionar durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra parcialmente, se acidifica con ácido fosfórico al 20 % y se elabora con éster acético. Al extracto concentrado se le agrega ciclohexano hasta enturbiar ligeramente y después
10 de algunas horas se separa por filtración el ácido 3-acetoximetil-7 β -2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico. Cromatograma de capa delgada (gel de sílice; cloroformo/acetato de etilo/ácido acético glacial 80 : 19 : 1): Rf = 0,84. Espectro de absorción ultravioleta (alcohol): λ_{max} = 244 m μ (ϵ = 14200).

Ejemplo 9

Una suspensión de 3,78 g de ácido 3-acetoximetil-7 β -2-(5-terc.butoxicarbonilamino-metil-2-tienil)-acetil-
amino]-cef-3-em-4-carboxílico en 100 cc de agua se mezcla bajo
20 agitación con lejía sódica 1-n hasta un pH de 7,3. Se agregan 5,0 de liofilizado celular de Bacillus subtilis, ATCC 6633 se agita a 35°C y la mezcla de reacción se mantiene en un pH de 7,4 mediante adición continua de lejía sódica 1-n, hasta que ya no se consume más lejía. Se recubre con 300 cc de acetato de etilo y se acidifica con ácido fosfórico al 20 % a un
25 pH de 2. La fase acuosa se separa, ésta se extrae con 200 cc de acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavan con solución de sal común, se seca con sulfato sódico y se hace reaccionar con 3,0 g de difenilazometano en 30 cc de dioxano. Des-

pués de 4 horas se concentra por evaporación y se mezcla con ciclohexano, separándose entonces por filtración el 3-hidroximetil-7 β -[2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo. Cromatograma de capa delgada (gel de sílice; tolueno/acetona 2:1): Rf = 0,32; espectro de absorción ultravioleta (alcohol): $\lambda_{\text{max}} = 243 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13600$).

Ejemplo 10

Una solución de 3,45 g de 3-hidroximetil-7 β -[2-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-2-tienil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 60 cc de acetona se hace reaccionar con 1,40 g de isocianato tricloroacetílico. Después de 2 horas se diluye con 50 cc de agua y en vacío se concentra a unos 50 cc. Se extrae con acetato de etilo y los extractos concentrados se cromatografian con gel de sílice, que previamente se desactiva con un 5 % de agua, con acetato de etilo como eluyente. El material evaporado en vacío [cromatograma de capa delgada (gel de sílice; tolueno/acetona 2:1): Rf = 0,57] se hace reaccionar a 0° con 4 cc de ácido trifluoroacético y 2,5 cc de anisol. Se concentra por evaporación, se seca durante 10 horas en alto vacío, se recoge en 5 cc de metanol y con trietilamina se ajusta a un pH de 6,0. Seguidamente se diluye con éter y después de 2 horas se separa el ácido 3-carbamoiloximetil-7 β -[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico. Espectro de absorción ultravioleta (ácido clorhídrico 0,01-n): $\lambda_{\text{max}} = 243 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14100$).

Ejemplo 11

Ampollas secas o viales, conteniendo 0,5 g de

ácido 3-acetoximetil-7 β -/2-(5-aminometil-2-tienil)-acetamino/7-
cef-3-em-4-carboxílico se preparan de la manera siguiente:

Composición: (para 1 ampolla o vial)

| | | |
|---|---|--------|
| 5 | Acido 3-acetoximetil-7 β -/2-(5-amino- metil-2-tienil)-acetamino/7- 4-carboxílico | 0,5 g |
| | Manita | 0,05 g |

Una solución esteril del ácido 3-acetoximetil-
7 β -/2-(5-aminometil-2-tienil)-acetamino/7-
10 lico y de la manita se llena en ampollas de 5 cc bajo condi-
ciones asépticas, o bien en viales de 5 cc y se comprueban.

Ejemplo 12

Polvos secos o viales, conteniendo 0,5 g del
ácido 7 β -/2-(5-aminometil-2-tienil)-acetamino/7-3-/(6-metil-
15 1-oxido-piridazin-3-iltio)-metil/7-cef-3-em-4-carboxílico se
preparan como sigue:

Composición: (para 1 ampolla o vial)

| | | |
|----|--|--------|
| 20 | Acido 7 β -/2-(5-aminometil-2-tienil)- acetamino/7-3-/(6-metil-1-oxido-pirida- zin-3-iltio)-metil/7-cef-3-em-4-carboxílico | 0,5 g |
| | Manita | 0,05 g |

Una solución esteril acuosa del ácido 7 β -/2-
(5-aminometil-2-tienil)-acetamino/7-3-/(6-metil-1-oxido-pirida-
zin-3-iltio)-metil/7-cef-3-em-4-carboxílico y de la manita se
25 llena bajo condiciones asépticas en ampollas de 5 cc ó viales
de 5 cc y se someta a un secado por congelación y las ampollas
o viales se cierran y se comprueban.

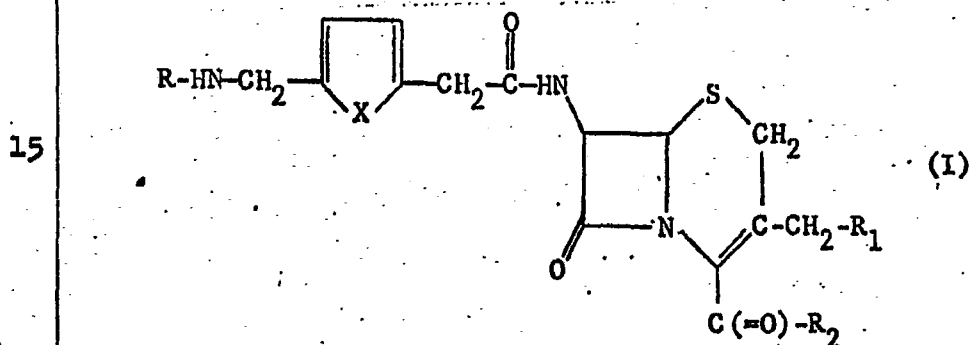
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del in-

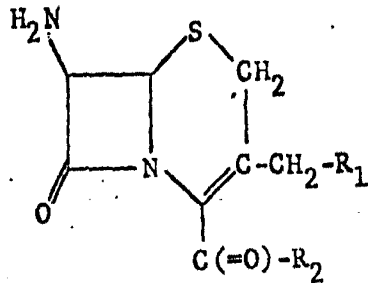
5 vento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no al-
teren su principio fundamental. También se hace constar que
10 el invento corresponde a las solicitudes de patente presenta-
das en Suiza nº 4608/73 de 30 de marzo de 1973 y nº 784/74 de
21 de enero de 1974, acogiendo por lo tanto a los benefi-
cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, sien-
do lo que constituye la esencia del referido invento y por lo
15 que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS AMINOMETILICOS
caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de compuestos
aminometílicos de fórmula

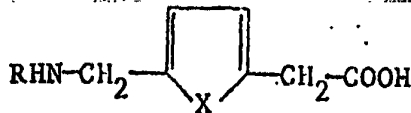


20 en la que X significa azufre u oxígeno, R significa hidrógeno
o un grupo protector de amino, R₁ significa hidrógeno, un gru-
po hidroxilo o mercapto libre, eterado o esterificado, ó un gru-
po amonio sustituido, R₂ significa hidroxilo ó un resto carbo-
xilo que junto con la agrupación carbonilo de fórmula -C(=O)-
forma un grupo carboxilo protegido, así como sus sales, carac-
terizado porque en un compuesto de fórmula



(II) .

5 donde el grupo amino, en caso dado está sustituido por un grupo que permita la acilación, y donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, ó en una sal del mismo, el grupo amino se acila mediante tratamiento con un ácido de fórmula



(III),

10 donde X y R tienen los significados arriba indicados, ó con un derivado de ácido funcional reactivo del mismo, y, si se desea o si es necesario, en un compuesto obtenido un grupo amino protegido en el resto aminometilo se transforma en el grupo amino libre, y/o un grupo carboxilo protegido de fórmula -C(=O)-R₂ se transforma en un grupo libre o en un grupo carboxilo protegido de otra manera, y/o, un grupo R₁ se transforma en otro grupo R₁ y/o, si se desea, una sal obtenida se
15 transforma en el compuesto libre o en otra sal o un compuesto libre libre obtenido se transforma en una sal.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula II el grupo R₂ significa un grupo hidroxilo libre o esterado, formando este último junto con el grupo carbonilo de fórmula
20 -C(=O)- un grupo carboxilo esterificado, fácilmente dissociable.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo R_2 significa un grupo alcoxi inferior sustituido en la posición α ó β y/o ramificado en la posición α .
- 5 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el grupo R_2 significa el grupo terc.butiloxi, el grupo difenilmetoxi ó el grupo trimetilsililoxi.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula III el
10 grupo amino está protegido por un grupo protector de amino fácilmente dissociable.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el grupo amino está protegido por un grupo
15 acilo, arilmetilo, 2-carbonil-1-vinilo, ariltio, arilalquilo inferior-tio, arilsulfonilo ó un grupo de sililo o estanilo orgánico, o en forma de una sal de adición de ácido.
7. Procedimiento según las reivindicaciones 5 y 6, caracterizado porque el grupo amino está protegido por el grupo terc.butoxicarbonilo.
- 20 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado funcional de un producto de partida de fórmula III con grupo amino preferentemente protegido se emplea un anhídrido o un éster activado.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, ca-

5 racterizado porque se emplea un anhídrido mixto formado de un compuesto de fórmula III, donde el grupo amino está protegido, y un hidrácido halogenado, tal como el ácido clorhídrico, de un ácido alcano inferior-carboxílico, en caso dado sustituido, tal como el ácido pivalínico o tricloroacético, o de un semiéster de alquilo inferior del ácido carbónico, tal como el semiéster de etilo o de isobutilo del ácido carbónico.

10 10. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se emplea un éster activado, tal como un éster de fenilo sustituido, por ejemplo, el éster de 2,4-dinitrofenilo, de un compuesto de fórmula III con grupo amino en caso dado protegido.

15 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque se acila en presencia de un aceptor de ácido, en un disolvente o mezcla de disolventes no acuosos.

20 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se acila en presencia de una amina orgánica, tal como N-metilmorfolina, trietilamina, N,N-dimetilanilina o mezclas de las mismas.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 12, caracterizado porque en un compuesto obtenido, un grupo amino protegido en el resto aminomético se transforma en el grupo amino libre.

25 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones

nes 1 - 12, caracterizado porque en un compuesto obtenido un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2$ se transforma en un grupo carboxilo libre o protegido de otra manera.

5 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 12, caracterizado porque en un compuesto de fórmula I obtenido, o en una sal del mismo, un grupo R_1 se transforma en otro grupo R_1 .

10 16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque en un compuesto de fórmula I obtenido, donde R_1 representa un resto Y sustituible por un sustituyente nucleófilo, el grupo Y mediante tratamiento con un compuesto mercaptano de fórmula $HS-R_3$, donde R_3 significa un resto hidrocarburo alifático inferior, $HS-R_4$, donde R_4 significa el resto de un sistema de anillo mono- o bicíclico, con 1 a 4
15 átomos de nitrógeno y en caso dado un ulterior heteroátomo de anillo del grupo oxígeno y azufre, en caso dado sustituido, con un átomo de carbono de anillo enlazado con el azufre, ó $HS-R_5$, donde R_5 significa el resto de sistema de anillo heterocíclico, mono- ó bicíclico, en caso dado sustituido, con
20 un átomo de carbono de anillo enlazado al azufre, que contiene un anillo de seis miembros con uno o dos átomos de nitrógeno, llevando un átomo de nitrógeno de este sistema de anillo un grupo oxido, o un átomo de carbono un grupo oxo, se sustituye por un grupo $-S-R_3$, $-S-R_4$ ó $-S-R_5$, ó mediante tratamien-
25 to con una amina terciaria R_9 se transforma en un grupo amonio cuaternario R_9^+ , donde el átomo de nitrógeno está enlazado al átomo de carbono del metilo.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 16, caracterizado porque los productos que se obtienen como productos intermedios se emplean como productos de partida y las restantes etapas del procedimiento se realizan con estos, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 17, caracterizado porque los productos de partida se emplean en forma de derivados o se forman durante la reacción.

19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde X y R₁ tienen los significados arriba indicados, R significa hidrógeno y R₂ significa hidroxilo ó un resto que junto con la agrupación carbonilo de fórmula -C(=O)- forma un grupo carboxilo esterificado disociable bajo condiciones fisiológicas, y sus sales fisiológicamente aceptables.

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I donde X, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y R significa un grupo protector de amino, así como sus sales.

21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde X significa oxígeno o especialmente azufre, R significa un grupo protector de amino o especialmente hidrógeno, R₁ significa alcaniloxi inferior, especialmente

5 acetiloxi, ó un resto de fórmula $-S-R_4$, $-S-R_5$ ó $-R_9^{\oplus}$, y donde R_2 significa un resto protector de carboxilo que forma junto con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)-$ un grupo carboxilo protegido, o especialmente hidroxilo, así como las sales, especialmente las sales no tóxicas, de aplicación farmacéutica, especialmente las sales alcalinas o alcalino térreas, así como las sales interiores de tales compuestos.

22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde X significa oxígeno ó especialmente azufre, R significa un grupo protector de amino ó especialmente hidrógeno, R_1 significa alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi, ó el resto de fórmula $-S-R_4'$, donde R_4' significa un resto monocíclico, heterocíclico de cinco miembros, de 10 caracter aromático, que a través de un átomo de carbono está enlazado con el átomo de azufre y contiene 2 a 4 átomos de nitrógeno de anillo y, en caso dado, un átomo de oxígeno de anillo o un átomo de azufre de anillo y que, en caso dado, puede estar sustituido por alquilo inferior, especialmente me- 15 tilo, ó significa un resto de fórmula $-S-R_5'$, donde R_5' significa un resto insaturado, monocíclico, heterocíclico de seis miembros, que a través de un átomo de carbono está enlazado con el átomo de azufre y que contiene 2 átomos de nitrógeno de anillo, donde o bien el átomo de nitrógeno de anillo tiene 20 un grupo oxido o un átomo de carbono de anillo un grupo oxo, y que en caso dado puede estar sustituido por alquilo inferior, por ejemplo metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó halógeno, por ejemplo cloro, o significa un resto $-R_9^{\oplus}$, que 25 significa un resto piridinium, que en caso dado puede estar

5 sustituido por halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, alquilo inferior, por ejemplo, 4-metilo ó 4-etilo, carboxi, carbamoilo ó hidrazinocarbonilo, y donde R_2 significa un resto protector de carboxilo que junto con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo protegido, ó especialmente significa hidroxilo, así como las sales, especialmente las sales no tóxicas, de aplicación farmacéutica, especialmente las sales alcalinas o alcalino-terreas, así como las sales internas de tales compuestos.

10 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde X significa oxígeno o especialmente azufre, R significa un grupo protector de amino o especialmente hidrógeno, R_1 significa acetiloxi, ó un grupo de fórmula -
15 $-S-R_4^II$, donde R_4^II significa un resto tiadiazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo de azufre, por ejemplo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il ó 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-il, ó el resto tetrazolilo, por ejemplo,
20 1-metil-5-tetrazolilo, ó un grupo de fórmula $-S-R_5^II$, donde R_5^II significa un resto N-óxido-piridazinilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó halógeno, por ejemplo, cloro, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo
25 de azufre, por ejemplo, 6-metil-1-óxido-3-piridazinilo, 6-metoxi-1-óxido-3-piridazinilo ó 6-cloro-1-óxido-3-piridazinilo, ó un grupo de fórmula $-R_6^III$, que significa un resto piridinium, en caso dado sustituido por carbamoilo, por ejemplo, piridinium ó 2-carbamoil-piridinium, y donde R_2 significa un

resto protector de carboxilo que forma junto con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)$ un grupo carboxilo protegido ó especialmente hidroxilo, así como las sales, especialmente las sales no tóxicas, de aplicación farmacéutica, especialmente las sales alcalinas ó alcalino-térreas, así como las sales internas de tales compuestos.

24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque se preparan el ácido $7(\beta - \text{L}^2 - (5\text{-aminometil-2-tienil})\text{-acetilamino})_7\text{-3-L}^1(6\text{-metil-1-oxi-6-piridazin-3-iltio})\text{-metil}_7\text{-cef-3-em-4-carboxílico}$, el ácido $7(\beta - \text{L}^2 - (5\text{-aminometil-2-tienil})\text{-acetilamino})_7\text{-3-L}^1(1\text{-metil-1H-tetrazol-5-iltio})\text{-metil}_7\text{-cef-3-em-4-carboxílico}$, el ácido $7(\beta - \text{L}^2 - (5\text{-aminometil-2-furil})\text{-acetilamino})_7\text{-3-L}^1(1\text{-metil-1H-tetrazol-5-iltio})\text{-metil}_7\text{-cef-3-em-4-carboxílico}$, el ácido $7(\beta - \text{L}^2 - (5\text{-aminometil-2-tienil})\text{-acetilamino})_7\text{-3-L}^1(5\text{-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio})\text{-metil}_7\text{-cef-3-em-4-carboxílico}$, el ácido $7(\beta - \text{L}^2 - (5\text{-aminometil-2-furil})\text{-acetilamino})_7\text{-3-L}^1(5\text{-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio})\text{-metil}_7\text{-cef-3-em-4-carboxílico}$, el ácido $7(\beta - \text{L}^2 - (5\text{-aminometil-2-tienil})\text{-acetilamino})_7\text{-3-piridiniummetil-cef-3-em-4-carboxílico}$ ó el ácido $7(\beta - \text{L}^2 - (5\text{-aminometil-2-furil})\text{-acetilamino})_7\text{-3-piridiniummetil-cef-3-em-4-carboxílico}$ así como sus sales.

25. Procedimiento según la reivindicación 1 ó una de las reivindicaciones 5 - 24, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula II el grupo R_2 significa un grupo fosforiloxi que contiene un átomo de fósforo trivalente ó pentavalente sustituido y que junto con la agrupación carbonilo de fórmula $-C(=O)$ forma un grupo carboxilo protegido.

26. Procedimiento según una de las reivindicaciones

nes 1 - 24 y 25, caracterizado porque se preparan el ácido
3-acetoximetil-7(β)-[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-
-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 3-acetoximetil-7(β)-[2-(5-
-aminometil-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, el
5 ácido 3-metil-7(β)-[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-
-cef-3-em-4-carboxílico; el ácido 3-metil-7(β)-[2-(5-aminome
til-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido
7(β)-[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-3-[6-metil-1-
-oxido-piridazin-3-iltio)-metil]-cef-3-em-4-carboxílico, el
10 ácido 7(β)-[2-(5-aminometil-2-tienil)-acetilamino]-3-hidroxi
metil-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 7(β)-[2-(5-aminometil-
-2-furil)-acetilamino]-3-hidroxiacetil-cef-3-em-4-carboxílico,
el ácido 3-carbamiloacetilmetil-7(β)-[2-(5-aminometil-2-tienil)-
-acetilamino]-cef-3-em-4-carboxílico, el ácido 3-carbamiloa
15 ximetil-7(β)-[2-(5-aminometil-2-furil)-acetilamino]-cef-3-em
-4-carboxílico, así como sus sales.

27. Procedimiento para la obtención de compuestos
aminométicos, tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 63 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

- 8 ABR. 1976

Madrid

CIBA-GEIGY, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ
p. p. Firmador L. Gesta Fernández