

75
12/14/73

Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LOS COM-
PUESTOS DE 7- [D-ALFA-(GUANIL-1-UREIDO)
FENILACETAMIDO] CEFALOSPORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 423.027 del 10-12-73

1 La presente invención se relaciona con un procedi-
miento para preparar los compuestos de cefalosporina novedo-
dos, el ácido 7- [alfa-(3-guanil-1-ureído)-fenilacetamido]
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5 el ácido 7-(alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido)-3-(5-
metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y
los compuestos relacionados, las sales no tóxicas farmacéu-
ticamente aceptables y ciertos ésteres de las mismas, que
son antibióticos de espectro amplio valiosos muestran nive-
10 les elevados de actividad contra la especie Pseudomonas.

La clase de antibióticos de cefalosporina ha adqui-
rido un papel importante en el tratamiento y en el control
de las enfermedades infecciosas de los seres humanos. Por
ejemplo, los antibióticos de cefalosporina bien conocidos,
15 la cefalotina, cefaloglicina, cefaloridina y cefalexina han
sido aceptados extensamente como adiciones valiosas a los -
recursos de los médicos. Continúa ejerciéndose esfuerzo con-
siderable para el desarrollo de nuevos antibióticos de ce-
falosporina con propiedades antibióticas especiales, apro-
piadas para las necesidades con que se tienen que enfren-
20 tar frecuentemente los médicos de condiciones específicas
de enfermedades infecciosas.

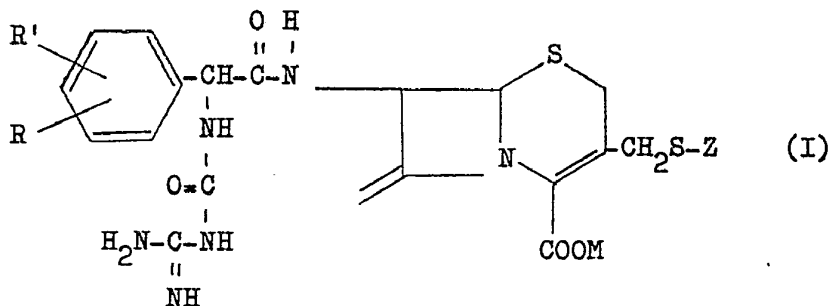
Los compuestos antibióticos de cefalosporina que
tienen un grupo alfa-amino substituído en la cadena secun-
25 daria de 7-arilacetamido ya se han descrito. Por ejemplo,
la patente Norteamericana Número 3,646,024 describe ciertos
ácidos 7- [alfa-(3-imidoilureído)-arilacetamido] cefalospo-
ránicos. Se han descrito también los ácidos alfa-ureído-
arilacetamidocefalosporánicos. La patente Norteamericana -
30 Número 3,579,514 describe los ácidos arilacetamido-cefalos-

1 poránicos sustituidos con alfa-guanilureído, en donde el -
grupo arilo es fenilo, fenilo sustituido o tienilo y el sus-
tituyente en la posición 3 de la estructura del anillo de
3-cefem es metilo, acetoximetilo, piridinometilo, picolinio
5 metilo o lutidinometilo.

Los compuestos de cefalosporina novedosos que se -
preparan mediante el procedimiento de la presente invención
poseen la particularidad estructural novedosa de un anillo
de tiadiazol, oxadiazol o 1H-tetrazol sustituido en el grupo
10 3-metileno del sistema del anillo de 3-cefem a través de un
átomo de azufre de conexión, copulado con un sustituyente
de alfa-guanilureídofenilacetamido como la cadena secunda-
ria en la posición 7. Los sustituyentes del anillo heterocí-
clico se sustituyen tal y como se muestra, mediante fenilo o
15 alquilo inferior y de preferencia metilo, mientras que el -
anillo de fenilo de la cadena secundaria en la posición 7,
pueden sustituirse con metilo, cloro o un grupo hidroxilo. Es-
tas particularidades estructurales combinadas, contribuyen
por lo menos en parte a la actividad antibiótica acentuada,
20 demostrada por los compuestos de la invención, en comparación
con los antibióticos de cefalosporina conocidos anteriormen-
te, que tienen una estructura algo semejante. Los compues-
tos de cefalosporina de la presente invención exhiben un es-
pectro amplio antibacteriano y son especialmente activos a
25 bajas concentraciones para inhibir el crecimiento de los or-
ganismos gram-negativos, en particular las pseudomonas, tal
como Pseudomonas aeruginosa.

El objeto de la presente invención es proporcionar
un procedimiento para preparar los compuestos antibióticos
30 novedosos de cefalosporina de la Fórmula I

1



5

en donde R y R' son independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo o cloro;

Z se selecciona del grupo que consiste de

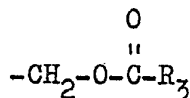
10



en donde R₁ y R₂ son alquilo inferior de C₁ a C₄ e Y es O ó S;

15

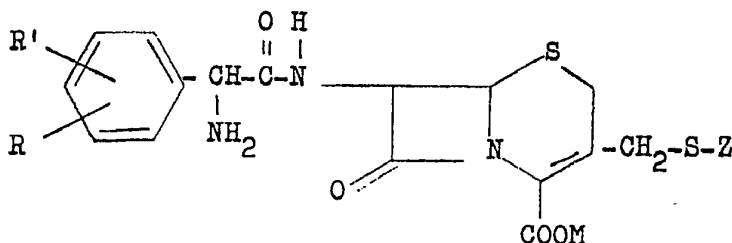
y M es hidrógeno, un catión farmacéuticamente aceptable, o un grupo aciloximetilo de la fórmula



20

en donde R₃ es alquilo de C₁ a C₄, fenilo o bencilo; caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II

25



en donde R, R', Z y M son como se ha definido en lo que antecede, con 4-guanilsemicarbazida.

30

Son ilustrativos de los antibióticos descritos en la presente, los siguientes compuestos:

1 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido]
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

5 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-4-hidroxifenil-
acetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
carboxílico,

 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-3-hidroxifenil-
acetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
carboxílico,

10 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido]
-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico,

 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-3-hidroxifenil-
-acetamido] -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico,

15 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido]
-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico,

20 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido]
-3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico,

 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido]
-3-(2-isopropil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico,

25 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-4-clorofenil-
acetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
carboxílico,

 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-3-metilfenil-
acetamido] -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico,

30 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-4-clorofenil-

1 acetamido] -3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

5 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-2-clorofenilacetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-3-cloro-4-hidroxifenilacetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-3-metil-4-hidroxifenilacetamido] -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-3,4-diclorofenilacetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-4-hidroxifenilacetamido] -3-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, y

ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido] -3-(2-etil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Los compuestos de la invención forman sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas apropiadas. Por ejemplo, las sales como las sales de metal alcalino en donde M es catión de litio, sodio o potasio y las sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, cuando M es un ión de calcio divalente, se preparan de manera -
25 convencional, haciendo reaccionar la forma del ácido libre del antibiótico, tal como uno de los ácidos anteriormente mencionados, con una base de metal alcalino o de metal alcali-
30 notérreo tal como carbonato de litio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio

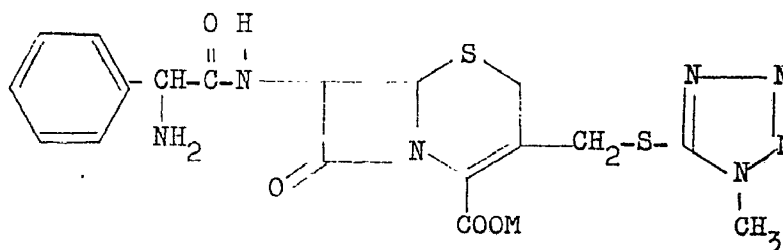
1 hidróxido de potasio, o hidróxido de calcio. Las sales de
los antibióticos que se forman con bases orgánicas también
son formas apropiadas, de cefalosporinas de esta invención.
Las aminas orgánicas que pueden formar sales incluyen por
5 ejemplo bencilamina, dibencilamina, ciclohexilamina, dicit-
clohexilamina, diisopropilamina, las mono- y di-etanolami-
nas, hexametilentetramina y amoníaco. Estas sales catiónicas
y de amina, pueden usarse en la preparación de formulaciones
farmacéuticas de los antibióticos apropiados para administra-
10 ción parenteral.

La presente invención además incluye como una de -
sus particularidades los ésteres de aciloximetilo del ácido
3-(2-sustituído-1H-tetrazol-5-iltiometil- ó 5-sustituído-
1,3,4-exa ó tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
15 de la Fórmula I, en donde M es aciloximetilo. Los ejemplos
de estos ésteres son los ésteres de alcanoiloximetilo infe-
rior de C₁ a C₄ (R₃=alquilo inferior de C₁ a C₄) tales como
los ésteres de acetoximetilo, propionoximetilo y pivaloiloxi-
ximetilo y los ésteres en donde R₃ es fenilo o bencilo, a sa-
20 ber el éster de benzoiloximetilo y el éster de fenilacetoximeti-
lo.

Los antibióticos de cefalosporina de esta invención
se preparan haciendo reaccionar un ácido 7-D-fenilglicilami-
do-3-cefem-4-carboxílico o un éster del mismo que tiene un
25 sustituyente 5-sustituído-1,3,4-exa- o tiadiazol-2-iltiome-
tilo o un sustituyente 2-sustituído-1H-tetrazol-4-iltiometi-
lo en la posición 3 de la estructura del anillo de cefem -
con 4-guanilsemicarbazida y ácido nitroso. Los materiales de
partida que se usan en la preparación de los compuestos de
30 la invención, las 7-D-fenilglicilamidocefalosporinas susti-

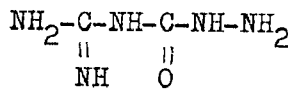
1 tuídas con un compuesto 3-heterocíclico, se han descrito an-
teriormente y se preparan fácilmente. El ácido 7-D-fenilgli-
cilamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-
4-carboxílico y el ácido 7-D-fenilglicilamido-3-(5-metil-1H-
5 tetrazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, los derivados
sustituídos con hidroxil y los homólogos de fenilo y alquilo
superior de los mismos, se describen por C.W. Ryan en la pa-
tente Norteamericana Número 3.641.021, expedida el 8 de fe-
brero de 1972. El ácido 7-D-fenilglicilamido-3-(5-metil-1,3,
10 4-exadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se describe
por L.B. Crast, Jr., en la patente Norteamericana número -
3,734,907, expedida el 22 de mayo de 1973. Estos compuestos
pueden prepararse mediante la acilación del compuesto del
núcleo de 7-aminocefalosporina deseado que tiene el sustituye-
15 yente de tiometilo heterocíclico en la posición 3 del sistema
del anillo de 3-cefem. La acilación se lleva a cabo con un
derivado activo de una fenilglicina protegida con amino o -
fenilglicina sustituida por ejemplo con cloruro de ácido de
la N-t-butiloxicarbonilfenilglicina, siguiendo los procedi-
20 mientos de acilación bien conocidos. La patente Norteamerica-
na número 3,641,021 describe un método de acilación útil.

La preparación de los compuestos de cefalosporina
de esta invención se ilustra con el ácido 7-D-fenilglicila-
25 mido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxi-
lico o un éster del mismo en el siguiente gráfico de reac-
ción generalizada.



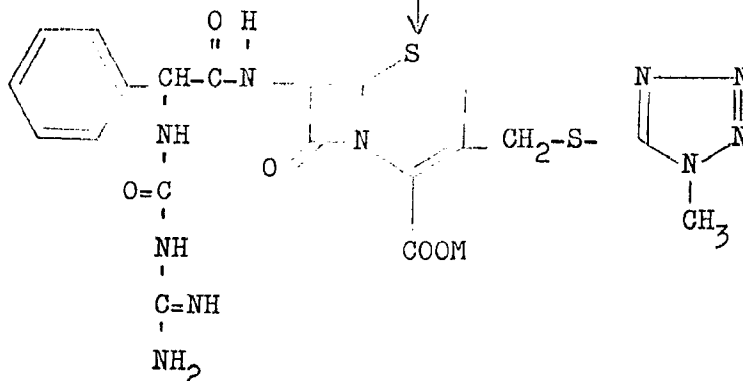
1

+



5

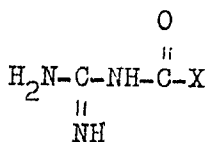
+



10

15

El mecanismo de la reacción y la naturaleza del intermedio de reacción que se forma con la guanilsemicarbazida no se conoce con seguridad, sin embargo, parece ser que involucra la formación in situ de una especie reactiva de

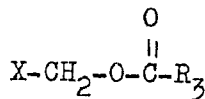


20

en donde X es un grupo intermedio lábil que se forma con ácido nitroso y el grupo $-\text{NH}-\text{NH}_2$ de la semicarbazida.

Alternativamente, los ésteres de aciloximetilo que se describen en la presente, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de aciloxihalometilo de la fórmula

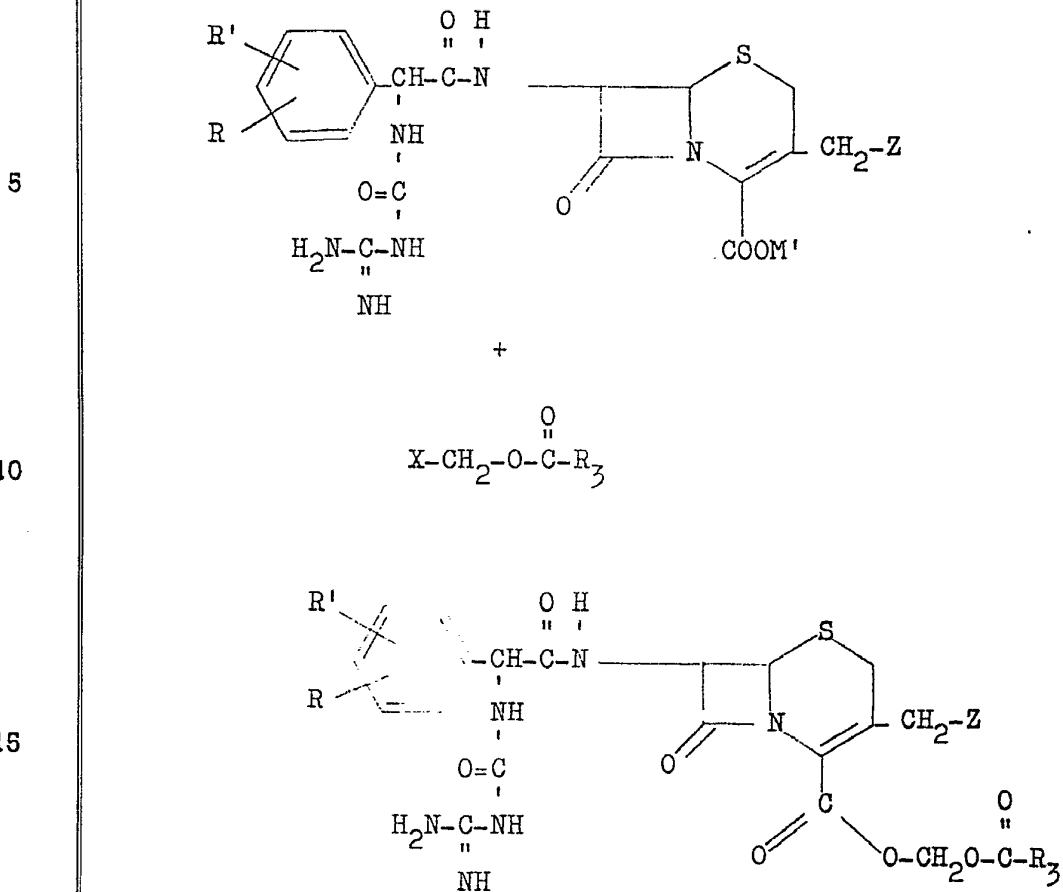
25



30

en donde X es cloro, bromo o yodo y R_3 es como se ha definido en lo que antecede, con una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de un compuesto de cefalosporina de la fórmula I. La esterificación se ilustra mediante el siguiente

1 te gráfico de reacción



20 en donde M' es un catión de metal alcalino o un catión de metal alcalinotérreo y X y R₃ son como se ha definido en lo que antecede. La esterificación se lleva a cabo haciendo reaccionar la sal de la cefalosporina con un éster de halo-

25 se solventes inertes tales como cloruro de metileno, acetona, agua, dimetilformamida y tetrahidrofurano, así como mezclas de los mismos. Son ilustrativos los compuestos de halometilaciloxi, representados por la fórmula



1 el acetato de bromometilo, propionato de bromometilo, pivalato de clorometilo, pivalato de bromometilo, benzoato de clorometilo, fenilacetato de clorometilo y fenilacetato de bromometilo.

5 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de cefalosporina de la invención poseen un efecto amplio de actividad antibiótica ya que inhiben el crecimiento de microorganismos tanto gram-positivos como gram-negativos. En particular, estos compuestos son intensamente activos en
10 inhibir el crecimiento de los microorganismos gram-negativos del género de pseudomonas. Los compuestos de la invención poseen también un alto orden de actividad contra los estafilococos resistentes y contra cepas de estafilococcus productores de penicilinasa.

15 La actividad del antibiótico de estas cefalosporinas se ilustra mediante los datos que se presentan en los siguientes cuadros. En los cuadros, se presentan las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) del compuesto enumerado versus los microorganismos gram-positivos y gram-negativos indicados.
20

Los valores de la CIM se determinaron mediante el método de placa de Gradiente que es esencialmente el método descrito por Bryson y Szybalski, en Ciencia, 116, 45 a 46 (1952).

25 El Cuadro I muestra la actividad in vitro antibiótica contra los G-microorganismos representativos, mientras que el Cuadro II enumera la actividad (valores de CIM) contra aislados clínicos de organismos de estafilococo resistentes a la penicilina, tanto en presencia como en ausencia de suero.
30

En los cuadros, los compuestos de prueba, se codifi

1 caron para conveniencia de la siguiente manera:

1/A = ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureido)fenilacetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

5 B = ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureido)fenilacetamido] -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

10 C = ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureido)-4-hidroxifenilacetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

D = ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureido)-4-hidroxifenilacetamido] -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15 E = ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureido)fenilacetamido] -3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico.

CUADRO I

ACTIVIDAD ANTIBIOTICA DE LOS ACIDOS D- [D-alfa-(3-GUANIL-1-UREIDO)-3-HETEROCICLICO-TIOMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICOS

vs.

20 MICROORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS

| Organismo de Prueba | Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/ml) Compuesto de Prueba | | | | |
|-------------------------------|---|-------|------|------|-------|
| | A | B | C | D | E |
| <u>Shigella</u> sp. | 2.0 | 5.5 | 0.7 | 4.5 | 16.3 |
| 25 <u>Escherichia coli</u> | 2.0 | 8.7 | 0.7 | 6.0 | 13.8 |
| <u>Klebsiella pneumoniae</u> | 1.0 | 1.0 | 1.2 | 1.0 | 21.5 |
| <u>Aerobacter aerogenes</u> | 0.7 | 1.0 | 0.1 | 1.0 | 4.5 |
| <u>Salmonella heidelberg</u> | 0.8 | 6.0 | 0.2 | 1.0 | 6.0 |
| <u>Pseudomonas aeruginosa</u> | 53.5 | 104.0 | 23.0 | 50.0 | 100.0 |
| 30 <u>Serratia marcescens</u> | 7.0 | 14.3 | 21.0 | 50.0 | 31.5 |

CUADRO II

ACTIVIDAD ANTIBIOTICA DE LOS ACIDOS 7- [D-alfa-(3-GUANIL-1-UREIDO)FENILACETAMIDO] -3-HETEROCICLICO-TIOMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICOS

VS

ESTAFILOCOCO RESISTENTE A LA PENICILINA

Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/ml)

| | A | | B | | C | | D | | E | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|------|-----|------|-----|------|------|------|-----|
| | N.S. ² | S. ³ | N.S. | S | N.S. | S | N.S. | S | N.S. | S |
| Estafilococo resistente | 0.7 | 1.0 | 1.0 | >20 | <0.1 | 10 | 1.0 | 6.0 | 0.5 | 1.0 |
| V41 | 1.0 | 9.0 | 1.0 | >20 | 1.0 | 10 | 1.0 | 12.0 | 0.7 | 1.0 |
| V32 | 0.6 | 1.0 | 0.6 | 10 | <0.1 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 0.6 | 1.0 |
| V84 | 0.5 | <0.1 | 0.6 | 10 | <0.1 | 0.6 | 1.0 | 1.0 | 0.6 | 1.0 |
| X1.1 | | | | | | | | | | |

1/ Los compuestos de prueba A, B, C, D, y E son como se han enumerado en el Cuadro I.

2/ N.S. = en ausencia de suero.

3/ S = en presencia de suero.

CUADRO II

ACTIVIDAD ANTIBIOTICA DE LOS ACIDOS 7- [D-alfa-(3-GUANIL-1-UREID
TIOMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXI

vs

ESTAFILOCOCO RESISTENTE A LA P.

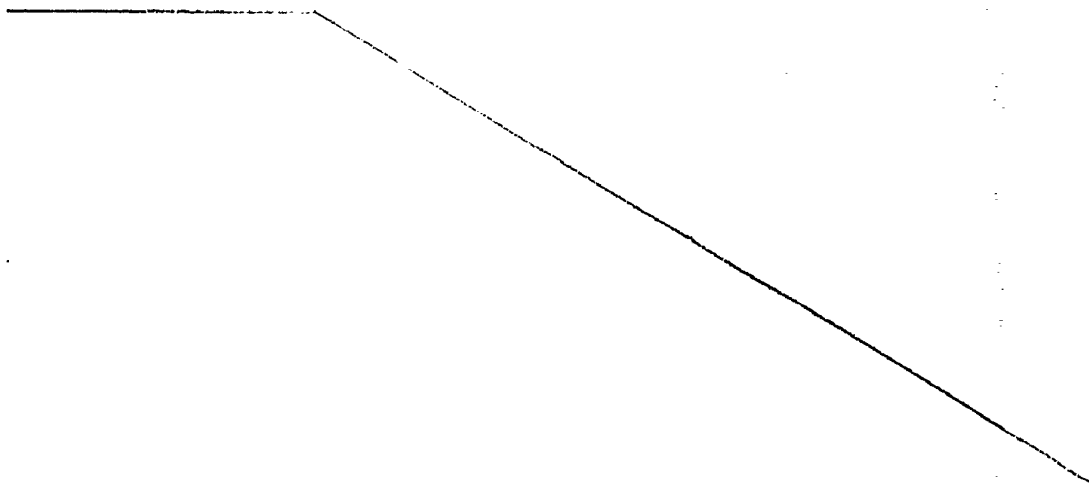
Concentración I

| | A | | B | | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|------|-----|------|
| | N.S. ² | S. ³ | N.S. | S | N.S. |
| Estafilococo resistente | N.S. ² | S. ³ | N.S. | S | N.S. |
| V41 | 0.7 | 1.0 | 1.0 | >20 | <0.1 |
| V32 | 1.0 | 9.0 | 1.0 | >20 | 1.0 |
| V84 | 0.6 | 1.0 | 0.6 | 10 | <0.1 |
| X1.1 | 0.5 | <0.1 | 0.6 | 10 | <0.1 |

1/ Los compuestos de prueba A, B, C, D, y E son como se han enume

2/ N.S. = en ausencia de suero.

3/ S = en presencia de suero.



1
5
10
15
20
25
30

CUADRO II

ACIDOS 7- [D-alfa-(3-GUANIL-1-UREIDO)FENILACETAMIDO] -3-HETEROCICLICO-
TIOMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICOS

vs

ESTAFILOCOCO RESISTENTE A LA PENICILINA

Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/ml)

| A | | B | | C | | D | | E | |
|-------------------|-----------------|------|-----|------|-----|------|------|------|-----|
| N.S. ² | S. ³ | N.S. | S | N.S. | S | N.S. | S | N.S. | S |
| 0.7 | 1.0 | 1.0 | >20 | <0.1 | 10 | 1.0 | 6.0 | 0.5 | 1.0 |
| 1.0 | 9.0 | 1.0 | >20 | 1.0 | 10 | 1.0 | 12.0 | 0.7 | 1.0 |
| 0.6 | 1.0 | 0.6 | 10 | <0.1 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 0.6 | 1.0 |
| 0.5 | <0.1 | 0.6 | 10 | <0.1 | 0.6 | 1.0 | 1.0 | 0.6 | 1.0 |

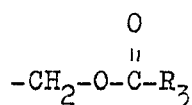
A, B, C, D, y E son como se han enumerado en el Cuadro I.

so.

1 En los Cuadros I y II, el compuesto designado E es
el compuesto conocido, el ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-
ureído)fenilacetamido] cefalosporánico. Este compuesto difiere
estructuralmente de los compuestos de esta invención, ya
5 que posee el grupo acetoximetilo de los ácidos cefalosporá-
nicos en la posición 3- del anillo de dihidrotiazina del -
sistema de anillo de 3-cefem. Como se muestra por medio de
los valores de la concentración inhibitoria mínima en el
Cuadro I, los compuestos de cefalosporina de la presente -
10 invención (tal y como se ha ilustrado mediante los compues-
tos de prueba A, B, C y D) poseen actividad significativa-
mente mayor contra los microorganismos Gram-negativos que
el compuesto conocido E.

15 Los compuestos de cefalosporina de esta invención y
las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los -
mismos, tales como las sales de sodio y de potasio, cuando
se administran parenteralmente son útiles para controlar in-
fecciones en mamíferos de sangre caliente, atribuibles a -
microorganismos gram-negativos y gram-positivos. Los com-
20 puestos de la invención pueden formularse en formas farmacéu-
ticas, tales como una solución salina isotónica, o suspen-
siones finamente divididas en aceites inyectables para admi-
nistración parenteral.

25 Los ésteres de aciloximetilo de los antibióticos de
cefalosporina de esta invención, Fórmula I, en donde M es un
grupo aciloximetilo de la fórmula

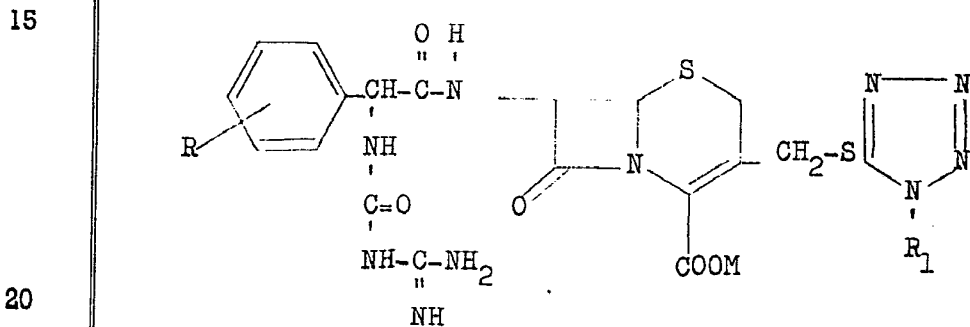


30 son formas útiles de los antibióticos ya que dichos ésteres
proporcionan mayor duración de la actividad antibiótica del

1 ácido original. Además, dichos ésteres están caracteriza-
dos como ésteres activos, puesto que poseen actividad anti-
biótica. Esto es en contraste con los otros ésteres de ce-
falosporina, que por lo general son biológicamente inacti-
5 vos o activos en un grado mínimo.

Los ésteres activos representativos son 7- [D-alfa-
(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-
5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de acetoximetilo y 7-
[D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido] -3-(5-metil-
10 1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de pi-
valoiloximetilo.

Un grupo preferido de antibióticos de cefalospori-
na está representado mediante la siguiente fórmula estruc-
tural,

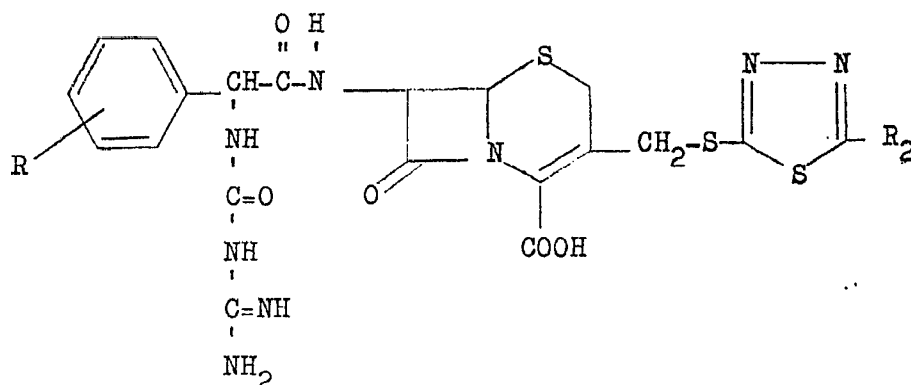


25 y las sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de aci-
loximetilo de los mismos, en donde R es hidrógeno o hidro-
xi y R₁ es alquilo inferior de C₁ a C₄ o fenilo. Los com-
puestos especialmente preferidos están representados cuando
R₁ es metilo.

Un grupo preferido adicional de antibióticos está
representado mediante la fórmula

30

1



5

10

y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de aciloximetilo de los mismos, en donde R es hidrógeno o hidrox*o*xi y R₂ es alquilo inferior de C₁ a C₄ o fenilo. Un grupo preferido adicional de los compuestos está representado cuando R₂ en la fórmula anterior es metilo.

15

Los compuestos antibióticos anteriormente descritos y su método de preparación se ilustra además mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Acido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20

El ácido 7- [D-alfa-fenilglicilamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (477 miligramos) se suspendió en 2 mililitros de agua y la solución obtenida se obtuvo ajustando el pH de la suspensión a un pH de 9.5 con trietilamina. A la solución se añadió una solución de 207 miligramos de 4-guanilsemicarbazida y 69 miligramos de nitrito de sodio en 2 mililitros de agua. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se congeló en un baño de hielo seco y luego se almacenó durante 15 horas en el refrigerador. La mezcla fría que se descongeló se filtró para recoger el precipitado. El precipitado se lavó con

30

1 agua y éter y se secó para proporcionar 328 miligramos del producto amorfo.

5 Una porción de 100 miligramos del producto se suspendió en un mililitro de agua y se solubilizó ajustando el pH hasta un valor de 10 con trietilamina. El pH se ajustó luego hasta un pH de 6.5 con ácido fosfórico y la solución se agitó durante una hora en un baño de hielo. El producto que se había cristalizado, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para rendir 62 miligramos del producto cristalino seco.

10

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (DMSO_d₆):

| | |
|------------|---|
| 2.65 | (3H singlete) |
| 3.47 | (2 H singlete amplio) |
| 4.3 | (1 H doblete J=12Hz) |
| 15 4.57 | (1 H doblete J=12Hz) |
| 4.98 | (1 H doblete J=5Hz) |
| 5.44 | (1 H doblete J=5Hz), |
| 5.85 | (1 H cuartete J = 5Hz) |
| 7.1-7.5 | (5 H amplio) |
| 20 7.6-8.8 | (6 H amplio, se intercambia con D ₂ O), y |
| 9.35 | (1 H doblete, J=10Hz se intercambia con D ₂ O) |

25

EJEMPLO 2

Acido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiométilo)-3-cefem-4-carboxílico.

30

A una suspensión helada de 233 miligramos del ácido 7-(D-alfa-fenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiométilo)-3-cefem-4-carboxílico en 2 mililitros, de agua, se

1 añadió por gotas trietilamina hasta que se obtuvo una solu-
ción de un pH de aproximadamente 9.5. Una solución de 35 milli-
gramos de nitrito de sodio en 0.5 mililitros de agua se -
enfrió y se mezcló con una solución fría de 104 miligramos
5 de guanilsemicarbazida en 1 mililitro de agua y las solu-
ciones mezcladas frías se añadieron por gotas a la solu-
ción de la cefalosporina con agitación. La reacción se agi-
tó durante 2 horas en frío y luego se filtró. El producto
filtrado se lavó con agua y éter y luego se secó. Se obtu-
10 vieron 152 miligramos del ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)
fenilacetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-
-4-carboxílico.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (DMSO_d₆):

| | |
|---------|--|
| 3.59 | (2 H singlete amplio) |
| 3.93 | (3 H singlete) |
| 4.36 | (2 H singlete amplio) |
| 5.01 | (1 H doblete J=4 Hz) |
| 5.43 | (1 H doblete J=4Hz) |
| 5.87 | (1 H cuartete J=4Hz, 10Hz) |
| 7.1-7.5 | (5 H amplio) |
| 7.6-8.8 | (6 H amplio se intercambia con D ₂ O) y |
| 9.37 | (1 H doblete J=10Hz se intercam- bia con D ₂ O). |

EJEMPLO 3

25 Siguiendo los procedimientos de reacción descritos
en el Ejemplo 2, el ácido 7-(D-4-hidroxifenilglicilamido)-
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico
se hizo reaccionar con una mezcla de guanilsemicarbazida y
30 nitrito de sodio en una solución acuosa y el producto de -

1 reacción insoluble se filtró, se lavó y se secó para ren-
dir el ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-4-hidroxifenil-
acetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-
4-carboxílico.

5 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (DMSO_{d6})
3.55 (2H singlete amplio); 3.94 (3H singlete); 4.73 (2H,
singlete amplio); 5.01 (1H, doblete, J=4.5Hz); 5.35 (1H,
doblete, J=6Hz), que se disminuye hasta un singlete en
D₂O); 5.87 (1H, cuartete, J=4.5Hz, 9Hz); 6.79 (2H, doblete,
10 J=8Hz); 7.19 (2H, doblete J=8Hz); 8.30 (5H singlete amplio,
que se intercambia con D₂O); 9.26 (1H, doblete J=9Hz que
se intercambia con D₂O) y 9.4 (2H, singlete amplio, que se
intercambia con D₂O)tau.

EJEMPLO 4

15 Se preparó el ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-
4-hidroxifenilacetamido] -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con la cefalosporina
D-fenilglicilamido-3-sustituída correspondiente y guanilsemi
carbazona y nitrato de sodio mediante el procedimiento des-
20 crito en los ejemplos anteriores.

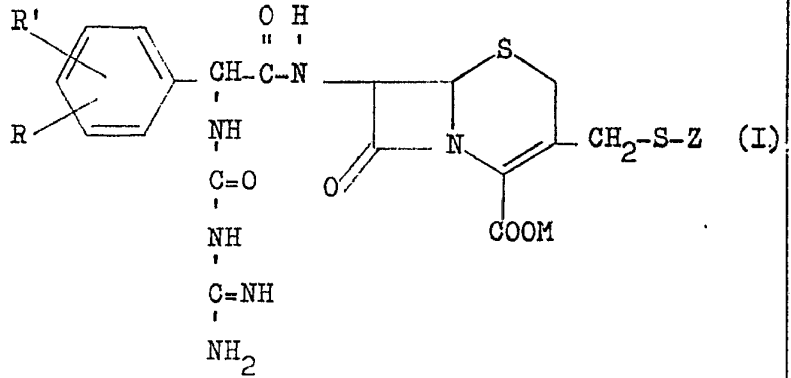
Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (DMSO_{d6})
2.68 (3H singlete), 6.46 (2H, cuartete J=13Hz); 5.1 (1H,
doblete, J=5Hz); 5.33 (1H, multiplete) 5.90 (1H, cuartete,
J=5Hz, 10Hz), 6.68 (2H, doblete, J=8Hz), 7.19 (2H, doblete,
25 J=8Hz), 7.9-8.9 (7H, amplio), 9.25 (1H, doblete, J=10Hz).

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30 1. Un procedimiento para preparar los compuestos
de 7- [D-alfa-(guanil-1-ureído)fenilacetamido] cefalosporina

de fórmula I



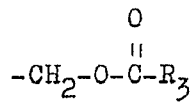
en donde R y R' son independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo o cloro;

Z se selecciona del grupo que consiste en

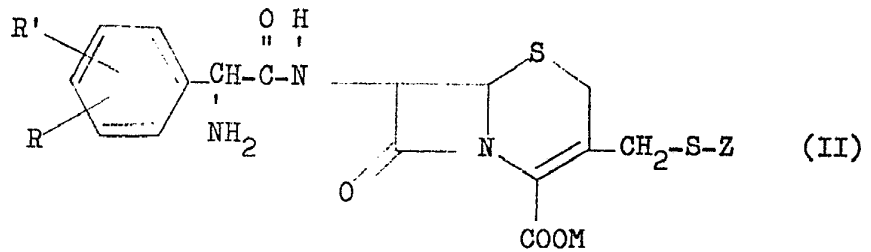


en donde R₁ y R₂ son alquilo inferior de C₁ a C₄ o fenilo, e Y es O ó S;

y M es hidrógeno, un catión farmacéuticamente aceptable o un grupo aciloximetilo de la fórmula



en donde R₃ es alquilo de C₁ a C₄, fenilo o bencilo; caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde R, R', Z y M son como se ha definido en lo que antecede, con 4-guanilsemicarbazida.

1 2. Procedimiento según reivindicación 1, para pre-
parar el ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetamido]
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxíli-
co, caracterizado en que el ácido 7- [D-alfa-fenilglicila-
5 mido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carbo-
xílico se hace reaccionar con 4-guanilsemicarbazida.

 3. Procedimiento según reivindicación 1, para pre-
parar el ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)fenilacetami-
do] -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-
10 carboxílico, caracterizado en que el ácido 7- [D-alfa-fenil
glicilamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico se hace reaccionar con 4-guanilsemicar-
bazida.

 4. Procedimiento según reivindicación 1, para prepa-
15 rar el ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-4-hidroxifenila
cetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
carboxílico, caracterizado en que el ácido 7-(D-4-hidroxifenil
glicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-
4-carboxílico se hace reaccionar con guanilsemicarbazida.

 5. Procedimiento según reivindicación 1, para prepa-
20 rar el ácido 7- [D-alfa-(3-guanil-1-ureído)-4-hidroxifenil
acetamido] -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico, caracterizado en que el ácido 7-(D-4-
hidroxifenilglicilamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-
25 metil)-3-cefem-4-carboxílico, se hace reaccionar con 4-gua-
nilsemicarbazida.

 6. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
30 UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS DE 7- [D-alfa-
(GUANIL-1-UREIDO)FENILACETAMIDO] CEFALOSPORINA.

1 Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de veintidos pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 9 de diciembre de 1974

5 BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30