



Incl. Cl. 0075//A61K

436170

# 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 LA PREPARACION  
DE COMPUESTOS DE UREIDO-CEFALOSPORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 456.491 del 1.4.74



1           Esta invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación de nuevos compuestos de ureido-cefalosporina que  
presentan un amplio espectro antibiótico contra microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos.

5           Diversos antibióticos de la clase de la cefalosporina  
han alcanzado un importante lugar en el tratamiento y control  
de las enfermedades infecciosas del hombre. Por ejemplo, los  
conocidos antibióticos cefalosporínicos como cefalotina, ce-  
faloglicina, cefaloridina y cefalexina, han sido ampliamente  
10           utilizados en el tratamiento de las infecciones del hombre.  
Se prosiguen los considerables esfuerzos para desarrollar  
nuevos antibióticos cefalosporínicos con mayor actividad anti-  
biótica y especialmente con un espectro más amplio de activi-  
dad contra los microorganismos Gram-negativos.

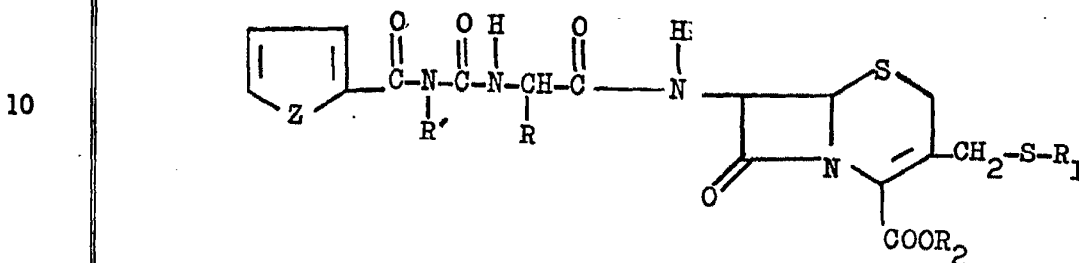
15           Con anterioridad se han descrito compuestos de cefalos-  
porina con un grupo  $\alpha$ -amino sustituido en la cadena lateral  
de 7-amilacetamido. Por ejemplo, la patente estadounidense  
nº 3.646.024 describe ciertos ácidos 7-[ $\alpha$ -(3-imidoilureido)  
20           amilacetamido] cefalosporánicos. Los ácidos  $\alpha$ -ureidofenilaceta-  
midocefalosporánicos han sido descritos en la patente estado-  
unidense nº 3.673.183.

25           Los compuestos proporcionados por el procedimiento de  
esta invención difieren estructuralmente de los compuestos de  
la técnica anterior en que el anillo de cefalosporindihidro-  
tiazina está sustituido en la posición 3 con un grupo hetero-  
ciclotiométilo. Además, los antibióticos de cefalosporina  
aquí descritos pueden caracterizarse como antibióticos de  
cefalosporina de espectro más amplio, ya que no solamente  
30           poseen el alto nivel habitual de actividad contra los micro-  
organismos Gram-positivos sino que también poseen un alto



1 nivel de actividad contra un amplio espectro de microorganismos Gram-negativos que no poseen los compuestos de la técnica anterior.

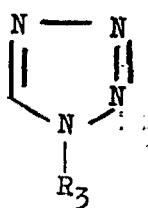
5 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos antibióticos de cefalosporina representados por la siguiente fórmula general:



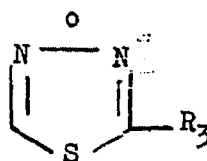
donde (I)

15 Z es oxígeno o azufre;  
R' es hidrógeno o metilo;  
R es fenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, halofenilo, hidroxihalofenilo, tienilo, furilo o 1,4-ciclohexadienilo;

20 R<sub>1</sub> es



25

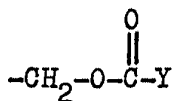


30

donde R<sub>3</sub> es alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>2</sub> es hidrógeno, un grupo indanilo, un grupo ftalidilo o un grupo aciloximetilo de fórmula



1



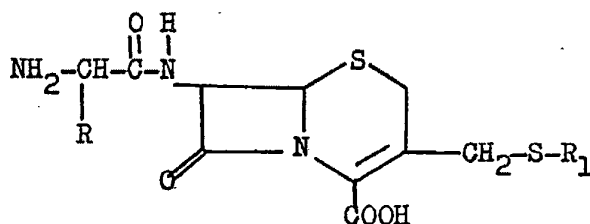
donde Y es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo;

5

y, cuando R<sub>2</sub> es hidrógeno, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

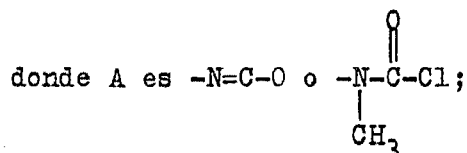
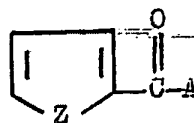
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de 7-glicilamidocefalosporina de fórmula II

10



con un compuesto de fórmula III

15



20

y, si se desea, convertir el ácido así obtenido donde R<sub>2</sub> es hidrógeno en el correspondiente éster donde R<sub>2</sub> es distinto de hidrógeno.

25

En la fórmula I anterior, el término "metilfenilo" se refiere a los grupos mono y dimetilfenilo tales como 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo o 3,5-dimetilfenilo. El término "hidroxifenilo" se refiere a los grupos 3- y 4-monohidroxifenilo y a los grupos 3,4-dihidroxi- y 2,4-dihidroxifenilo. El término "halofenilo" se refiere a los grupos flúor, cloro y bromofenilo tales como 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bromofenilo o 4-fluorfenilo. El

30

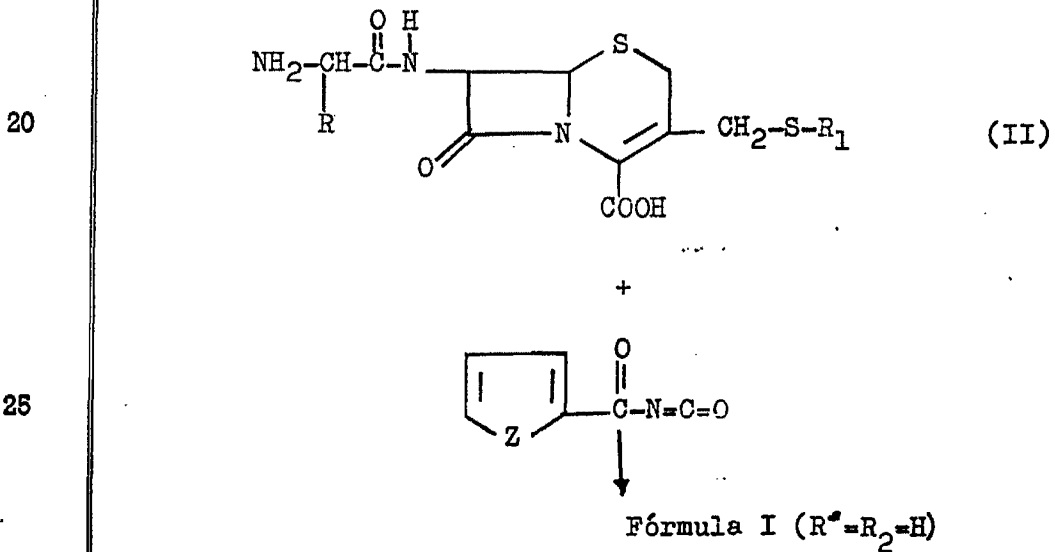


27 MAR 1973

1 término "hidroxi-halofenilo" se refiere a 3-cloro-4-hidroxife-  
 nilo, 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo o 3,5-dibromo-4-hidroxife-  
 nilo. Los términos "tienilo" y "furilo" se refieren respecti-  
 vamente a los isómeros 2- y 3-.

5 Como ya se ha dicho, el radical heterocíclico en la  
 posición 3 del anillo de cefema está sustituido con un grupo  
 alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Son representativos de estos grupos  
 el grupo 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, el grupo 1-etil-1H-tetra-  
 zol-5-ilo, el grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, el grupo  
 10 5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo y grupos tetrazol y tiadia-  
 zol sustituidos con alquilo inferior similares.

Los compuestos de fórmula I donde R' es hidrógeno se  
 preparan haciendo reaccionar una 7-fenilglicilamido (o fenil-  
 glicilamido sustituido o 1,4-ciclohexadienilglicilamido)-3-  
 15 tetrazoltiometil(o tiadiazoltiometil)-cefalosporina de la  
 siguiente fórmula II con isocianato de furoilo o de tenoilo,  
 como ilustra el siguiente esquema de reacción:

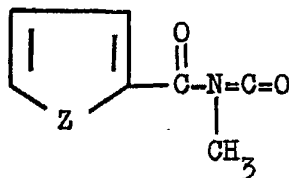


30 donde R, R<sub>1</sub> y Z son los definidos anteriormente.

Los compuestos representados donde R' es metilo se pre-



1 paran acilando el compuesto de fórmula II con cloruro de N-( $\alpha$ -furoil)-N-metilcarbamoilo o cloruro de N-( $\alpha$ -tenoil)-N-metilcarbamoilo, representados por la fórmula:



10 El cloruro de carbamoilo se prepara haciendo reaccionar N-metil-2-furamida o N-metiltiofen-2-carboxamida con n-butil-litio a  $-78^{\circ}\text{C}$  para generar la sal de litio, seguido de reacción de la sal de litio con fosgeno. La reacción se efectúa en frío ( $-78^{\circ}\text{C}$ ), en un disolvente inerte como tetrahydrofurano.

15 La acilación de la glicilamidocefalosporina de fórmula II con el cloruro de carbamoilo se lleva a cabo en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre  $-15$  y  $10^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno.

20 Pueden utilizarse convenientemente los disolventes inertes como acetonitrilo y tetrahydrofurano. Pueden emplearse aceptores de haluro de hidrógeno como las aminas terciarias, trietilamina y piridina y óxidos de alquileo como óxido de propileno y óxido de butileno. Se utilizan cantidades equimoleculares del material de partida y el cloruro de carbamoilo. En un ejemplo de preparación de un compuesto de fórmula I donde R' es metilo, se suspende el ácido 7-(D-fenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefen-4-carboxílico en tetrahydrofurano seco y se solubiliza añadiendo bis(trimetilsilil)acetamida a la suspensión. La solución se enfría a unos  $0^{\circ}\text{C}$  y se añade una cantidad equimolecular de cloruro

25

30



1 de N-( $\alpha$ -furoil)-N-metilcarbamoilo en tetrahidrofurano. La mezcla se agita en frío durante unas 2 horas, se deja calentar a la temperatura ambiente y el producto se extrae con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo.

5 Las 7-tienilglicilamido-, 7-furilglicilamido-, 7-fenilglicilamido y 7-fenilglicilamido sustituido-3-heterociclotiometil-cefalosporinas de partida de fórmula II se preparan acilando el núcleo de 7-amino-3-heterociclotiometil-cefalospo-  
10 rina con un derivado activo de fenilglicina o una fenilglicina sustituida, por ejemplo el cloruro de ácido, en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno como trietilamina o carbonato sódico, para formar la fenilglicilamidocefalosporina acilada de partida.

15 Los compuestos de fórmula II donde R es el grupo 1,4-ciclohexadienil-1-ilo se preparan por acilación del ácido 7-amino-3-(1-alquil inferior-1H-tetrazol-5-iltiometil)- o (5-alquil inferior-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activo del ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadienil)acético. El ácido ciclohexadienil-acético se con-  
20 vierte en un derivado activo como el formado con formiato de clorometilo para uso como reactivo acilante.

25 La reacción del material de partida de fórmula II con isocianato de furoilo o tenoilo se lleva a cabo de la siguiente forma. El material de partida de fórmula II se suspende en un disolvente inerte a unos 20-25°C y se añade un agente sili-  
30 lante tal como bis-(trimetilsilil)acetamida (BSA) o monosililacetamida (MSA) en exceso, para formar una solución homogénea. Pueden emplearse disolventes inertes como tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo o dioxano. Después de obtener una solución del derivado sililado del material de parti-



1 da, la mezcla de reacción se enfría en un baño de acetona y  
hielo seco a una temperatura comprendida aproximadamente entre  
-75° y -80°C. A la solución fría se añade un exceso del iso-  
cianato. Después la mezcla de reacción se agita en frío duran-  
5 te unas 3 horas y a continuación se deja calentar hasta la tem-  
peratura ambiente. Se añade metanol a la mezcla de reacción pa-  
ra descomponer el exceso de agente sililante y después la  
mezcla se evapora a presión reducida para separar los disolven-  
tes volátiles. El producto de reacción ureido se extrae des-  
10 pués del residuo con acetato de etilo. El producto se purifi-  
ca mediante lavado con ácido-base y puede ser purificado toda-  
vía más por recristalización.

A título ilustrativo de los métodos de preparación  
anteriores, el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
15 til)-3-cefem-4-carboxílico es acilado con hidrocioruro de clo-  
ruro de fenilglicilo en presencia de carbonato sódico, para  
dar ácido 7-fenilglicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico. Después el producto de acila-  
ción anterior se hace reaccionar con isocianato de furoilo se-  
20 guido de la solubilización del producto fenilglicilamido de  
acilación en tetrahidrofurano con MSA para formar un compues-  
to de la invención donde R es fenilo, R<sub>1</sub> es el sustituyente  
1-metil-1H-tetrazol, R' es H y R<sub>2</sub> es hidrógeno.

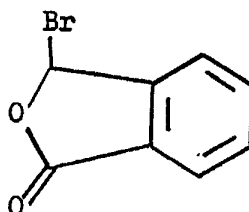
Los compuestos representados por la fórmula I donde R<sub>2</sub>  
25 es un grupo aciloximetilo se preparan haciendo reaccionar una  
sal, por ejemplo una sal metálica alcalina del ácido libre  
de fórmula I con un haluro de alcanoil(inferior)oximetilo o  
con un benzoato de halometilo. Los haluros de alcanoil(infe-  
rior)oximetilo que pueden ser empleados son, por ejemplo, ace-  
30 tato de clorometilo, propionato de clorometilo, acetato de bro



1 mometilo, butirato de bromometilo, pivaloato de clorometilo  
y ésteres halometílicos similares de los ácidos alquil(infe-  
rior) ( $C_1-C_4$ ) carboxílicos de cadena lineal y ramificada. Cuan-  
do Y es fenilo, puede utilizarse benzoato de bromo- o clorome-  
5 tilo de forma similar para preparar el éster benzoiloximetí-  
lico. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar la sal  
de un ácido cefalosporínico de fórmula I, por ejemplo la sal  
sódica o potásica, con el éster halometílico en un disolven-  
te inerte, entre 20 y 55°C aproximadamente. Los disolventes  
10 inertes que pueden ser empleados son, por ejemplo, dimetilfor-  
mamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), tetrahidrofurano y dioxo-  
no. Por ejemplo, se hace reaccionar 7-[ $\alpha$ -(3-furoil-1-ureido)-  
fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-  
4-carboxilato sódico en dimetilformamida acuosa con acetato  
15 de clorometilo para dar el éster acetoximetílico del ácido de  
cefalosporina.

Los ésteres 5-indanílicos de fórmula I se preparan es-  
terificando el ácido cefalosporínico con 5-indanol fenólico.  
Los ésteres indanílicos pueden prepararse por los procedimien-  
20 tos convencionales utilizados para preparar ésteres fenólicos  
de ácidos carboxílicos. Por ejemplo, se hace reaccionar con  
5-indanol un derivado activo del ácido cefalosporínico como  
el formado con cloroformiato de etilo.

Los ésteres ftalidílicos de fórmula I se preparan ha-  
ciendo reaccionar bromoftalida con una sal del ácido cefalospo-  
rínico, por ejemplo la sal sódica o potásica. La bromoftalida  
de fórmula





1 se prepara por métodos conocidos mediante reacción de la ftalida con N-bromosuccinimida.

Los ésteres aciloximetílicos de fórmula I son formas eficaces por vía oral de los ácidos antibióticos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula I se preparan por métodos comúnmente practicados en la técnica de las cefalosporinas. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas son las sales de metales alcalinos, por ejemplo las sales de sodio, potasio y litio, la sal cálcica, la sal amónica, las sales amónicas alifáticas inferiores, por ejemplo las sales formadas con metilamina, dimetilamina, dietilamina o di-n-propilamina y las sales de hidroxialquilamonio, por ejemplo las formadas con etanolamina o dietanolamina. Las sales farmacéu-  
10 camente aceptables preferidas son las sales de metales alcalinos, por ejemplo la sal sódica y la sal potásica. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan por métodos muy conocidos en la técnica de las cefalosporinas. Por ejemplo, la forma ácida libre del antibiótico se neutraliza con un hidróxido o carbonato de metal alcalino, con hidróxido amónico, con la alquilamina deseada o con etanolamina para formar la sal.

Los compuestos representados por la fórmula I son ilustrados por los siguientes compuestos:

25 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -( $\alpha$ -tienil)acetami-



- 1 do]-3-(1-etil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -( $\alpha$ -fúril)acetamido]-
- 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carbo-  
xílico,
- 5 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxi-  
fenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico,
- ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-hidroxifenil)ace-  
tamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-  
10 carboxílico,
- ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(1,4-diclorohexadien-  
1-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-  
4-carboxílico,
- ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-clorofenil)ace-  
15 tamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-  
carboxílico,
- ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-metilfenil)ace-  
tamido]-3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-  
carboxílico,
- 20 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3,5-dicloro-4-hidro-  
xifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico,
- ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-bromofenil)ace-  
tamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carbo-  
25 xílico,
- ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -tenoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -tenoil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)ace-  
tamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carbo-  
30 xílico,



1

ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -tenoil-1-ureido)- $\alpha$ -( $\alpha$ -tienil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

5

ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -tenoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

10

ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\beta$ -tenoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.  
ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

15

ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -( $\alpha$ -tienil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

20

ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

25

y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

30

Los compuestos representados por la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben el crecimiento de los microorganismos patógenos para los animales y el hombre. En especial, estos compuestos inhiben el crecimiento de un amplio espectro de microorganismos Gram-negativos y Gram-positivos. Son también activos en la inhibición del crecimiento de los organismos Staphylococcus resistentes a la penicilina. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para combatir infecciones en los animales y en el hom-



1 bre atribuibles a los microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. Las furoil y tenoilureido-cefalosporinas son eficaces contra los microorganismos Gram-negativos, indol-positivos e indol-negativos, Proteus sp, Aerobacter sp.

5 Pseudomonas, Enterobacter sp., Serratia, v.g. S. marcescens, Escherichia coli y Klebsiella. También son muy eficaces contra el grupo D Streptococcus de bacterias así como Staphylococcus aureus y variedades de Staphylococcus resistentes a la penicilina.

10 Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosamente. Cuando se administran a dosis no tóxicas comprendidas aproximadamente entre 25 y 1000 mg por kg de peso corporal del paciente, los compuestos son eficaces en el tratamiento  
15 de las enfermedades infecciosas atribuibles a los microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. Los compuestos de esta invención pueden ser formulados para estas vías de administración en forma de suspensiones o soluciones acuosas adecuadas para inyección. Por ejemplo, los compuestos de la invención, como las sales de metales alcalinos, pueden emplearse  
20 en soluciones acuosas estériles para inyección o pueden ser preparados en forma de suspensiones estériles en un vehículo farmacéutico inerte adecuado para inyección. Cuando se administran intravenosamente, la forma salina del compuesto de  
25 la invención, por ejemplo la sal sódica, puede disolverse en una de las soluciones I.V. clínicas normales, por ejemplo dextrosa I.V., para su administración por goteo intravenoso.

30 Los compuestos preferidos son los representados por la fórmula I donde R es fenilo, hidroxifenilo, halofenilo, hidroxihalofenilo o tienilo.



1 Un grupo especialmente preferido de compuestos son los representados cuando R es fenilo, hidroxifenilo o hidroxihalofenilo, especialmente hidroxiclorofenilo y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. Los compuestos preferidos antes descritos están ilustrados por los siguientes:

5 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

La actividad antibiótica de los compuestos de fórmula I es ilustrada por los datos in vitro presentados en las siguientes Tablas I y II para dos de los compuestos preferidos. En las tablas, están indicadas las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de los compuestos de ensayo frente a los microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos in-



1 dicados. Los valores CMI se determinaron por el método de placa gradiente que es esencialmente el método descrito por Bryson y Szybalski, Science, 116, 45-46 (1952).

5 La Tabla I indica la actividad antibiótica in vitro presentada por los compuestos de ensayo frente a microorganismos Gram-negativos representativos. La Tabla II indica la actividad inhibitoria en forma de valores CMI frente a aislados clínicos de microorganismos Staphylococcus resistentes a la penicilina, tanto en presencia como en ausencia de suero.

10

TABLA I

Actividad antibiótica de las 7-[α-(3-furoil-1-ureido)fenil(hidroxifenil)acetamido]cefalosporinas frente a microorganismos

Gram-negativos

15

Organismo de ensayo	CMI (mcg/ml)-Compuesto de ensayo	
	A <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>
<u>Shigella</u> sp.	5,5	5,5
<u>Escherichia coli</u>	7,0	5,8
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	5,0	6,3
<u>Aerobacter aerogenes</u>	7,5	6,5
<u>Salmonella heidelberg</u>	6,8	5,8
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	12,3	10,7
<u>Serratia marcescens</u>	19,5	14,5

20

25

1  
Compuesto de ensayo A = ácido 7-[α-(3-α-furoil-1-ureido)-α-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

2  
Compuesto de ensayo B = ácido 7-[α-(3-α-furoil-1-ureido)-α-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

30

----



TABLA II

Actividad antibiótica de las 7-[α-(3-furoil-1-ureido)fenil(hidroxifenil)acetamido]cefalosporinas frente a Staphylococcus resistente

<u>Staphylococcus resistente</u>	CMI (mcg/ml)-Compuesto de ensayo			
	A		B	
	<u>NS</u> <sup>2</sup>	<u>S</u> <sup>3</sup>	<u>NS</u>	<u>S</u>
V-41	3,0	8,0	5,0	>20
V-32	4,5	8,0	13,7	>20
X-400	>20	>20	>20	>20
V-84	0,4	1,0	1,0	1,0
X1.1	0,4	1,0	1,0	1,0

1. Los compuestos de ensayo A y B son respectivamente los compuestos de la Tabla I.

2. Compuesto ensayado en ausencia de suero

3. Compuesto ensayado en presencia de suero.

Como indican los datos in vitro presentados en las tablas anteriores para dos de los compuestos preferidos, los compuestos de furoilureidocefalosporina aquí descritos son resistentes a la acción de los enzimas penicilinasas y cefalosporinasas, generados respectivamente por los Staphylococci resistentes a la penicilina y los organismos Gram-negativos.

La preparación de los compuestos representados por la fórmula I es ilustrada mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

A una suspensión de 0,6693 g de ácido 7-fenilglicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 100 ml de tetrahidrofurano seco se añade un exceso de monosilil



1 acetamida para formar una solución. Se añade tamiz molecular  
Linde 4A y la mezcla se enfría en un baño de acetona y hielo  
seco. Se agrega un exceso de isocianato de furoilo a la mez-  
cla fría, con agitación. Se continúa agitando en frío duran-  
5 te 2 horas y después la mezcla se deja calentar a la tempe-  
ratura ambiente. Se añaden 50 ml de metanol y se filtra la  
mezcla de reacción. El filtrado se evapora a presión reducida  
para separar los disolventes volátiles. El residuo se disuel-  
ve en solución acuosa de bicarbonato sódico y la solución se  
10 extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidula hasta  
pH 1,5-2,0 aproximadamente con ácido clorhídrico diluido y  
se extrae con acetato de etilo. El extracto se concentra y  
después se diluye con un volumen aproximadamente igual de  
éter de petróleo para precipitar el producto, ácido 7-[ $\alpha$ -(3-  
15  $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

El espectro de resonancia magnética nuclear del produc-  
to realizado en dimetilsulfóxido deuterado concuerda presen-  
tando picos a  $\delta$  5,10 y 5,70 para los protones C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub> de  $\beta$ -  
20 lactama; multipletes a  $\delta$  4,32 y 3,65 para los protones meti-  
lénicos y un singlete a  $\delta$  4,00 para los protones N-metílicos  
del grupo tetrazol.

#### EJEMPLO 2

25 A una suspensión de 0,955 g de ácido 7-(4-hidroxifenil-  
glicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-  
carboxílico en 100 ml de tetrahidrofurano se añade un exceso  
de monosililacetamida. A la solución resultante se añade un  
tamiz molecular (Linde 4A) y la mezcla se enfría en un baño  
de hielo seco y acetona. Después se agrega con agitación un  
30 ligero exceso de isocianato de furoilo. La mezcla de reacción



1 se agita en frío durante 3 horas y después se deja calentar  
a la temperatura ambiente. Se añaden 100 ml de metanol y lue-  
go la mezcla se evapora a presión reducida para separar los  
disolventes volátiles. El residuo se disuelve en una solución  
5 acuosa de bicarbonato sódico y la solución se lava con aceta-  
to de etilo. Después la solución se acidula con ácido clorhí-  
drico diluido hasta pH aproximadamente 2 y se extrae con ace-  
tato de etilo. Se concentra el extracto y el concentrado se  
diluye con éter de petróleo para precipitar el producto de  
10 reacción, ácido 7-[ $\alpha$ -(3-furoil-1-ureido)-4-hidroxifenilaceta-  
mido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-  
lico. El producto se purifica de nuevo por cristalización en  
metanol-éter dietílico-pentano (Skellysolve B).

#### EJEMPLO 3

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hace reac-  
cionar isocianato de furoílo con ácido 7-fenilglicilamido-3-  
(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
para obtener ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetami-  
do]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carbo-  
20 xílico.

#### EJEMPLO 4

Se prepara ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-cloro-  
4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico por reacción de isocianato de furoílo  
25 con ácido 7-(3-cloro-4-hidroxifenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-  
tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 5

30 A una suspensión de 461 mg de ácido 7-fenilglicilamido-  
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en  
8 ml de acetonitrilo seco, conteniendo 2 ml de óxido de propi-



1 leno se añade con agitación 1 ml de bis-(trimetilsilil)ace-  
tamida (BSA). La solución naranja resultante se enfría a 0°C  
y se añade una solución de un ligero exceso molar de cloruro  
de N-(2-furoil)-N-metilcarbamoilo en 2 ml de acetonitrilo  
5 seco. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas en frío  
y después se deja calentar a la temperatura ambiente.

Se filtra la mezcla de reacción y se añade metanol al  
filtrado para destruir cualquier exceso presente de BSA. Se  
evapora el filtrado y el residuo se disuelve en una mezcla  
10 de acetato de etilo y agua. El pH de la mezcla se ajusta a 2  
y se separa la capa orgánica. Se lava la capa orgánica con  
agua, se seca y evapora para dar el producto de reacción,  
ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. El  
15 producto se cristaliza en acetona-éter para dar 156 mg de pro-  
ducto purificado.

EJEMPLO 6

A una solución de 511 mg de ácido 7-(3-cloro-4-hidroxi-  
fenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
20 fem-4-carboxílico en 1 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de bis-  
(trimetilsilil)acetamida se añade una solución de 2 ml de  
óxido de propileno en 8 ml de acetonitrilo. La solución re-  
sultante se enfría a 0°C y se agrega una solución de 2 ml  
de cloruro de N-(2-furoil)-N-metilcarbamoilo en 2 ml de ace-  
25 tonitrilo. La mezcla de reacción oscura se agita a 0°C duran-  
te 2 horas y después se deja calentar a la temperatura ambien-  
te. Se filtra la mezcla y se añaden 3 ml de metanol al filtra-  
do para destruir cualquier exceso de reactivo silílico. Se  
evapora el filtrado y el residuo se disuelve en una mezcla de  
30 acetato de etilo y agua. Mientras se agita, se ajusta el pH



1 de la mezcla a 2 con ácido clorhídrico diluido. Se separa la  
fase orgánica, se lava con agua, se seca y se evapora a pre-  
sión reducida. El residuo producto de la reacción, ácido 7-  
5  $[\alpha-(3-\alpha\text{-furoil-3-metil-1-ureido})-\alpha-(3\text{-cloro-4-hidroxi-fenil})-$   
 $\text{acetamido}]-3-(1\text{-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil})-3\text{-cefem-4-car}$   
boxílico se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo-éter  
dietílico-éter de petróleo para dar 74 mg de producto cris-  
talino.

EJEMPLO 7

10 Acido 7- $[\alpha-(3-\alpha\text{-furoil-1-ureido})-\alpha-(\alpha\text{-tienil})\text{acetamido}]-3-(1-$   
metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15 A una suspensión de 467 mg de ácido 7- $[\alpha-(\alpha\text{-tienil})-\alpha-$   
 $\text{aminoacetamido}]-3-(1\text{-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil})-3\text{-cefem-}$   
4-carboxílico en 100 ml de THF seco se añaden 2 g de mono(tri-  
metilsilil)acetamida (MSA). Cuando se ha producido la diso-  
lución, se agrega una pequeña cantidad de tamiz molecular pa-  
ra mantener la sequedad y la solución se enfría a 0°C. A la  
solución fría se añade una solución de un exceso de isocianato  
de furoilo en 2 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a  
20 0°C durante 3 horas y después se deja calentar a la tempera-  
tura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se añaden  
5 ml de metanol al filtrado. Se evapora el filtrado y el re-  
siduo se cubre con una capa de acetato de etilo y agua. Se  
ajusta el pH de la fase acuosa a 2 con ácido clorhídrico di-  
25 luido y se separa la capa orgánica. Esta última se trata con  
una solución diluida de bicarbonato sódico a pH 7,2. Se sepa-  
ra la capa acuosa y se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico  
diluido a la temperatura del baño de hielo. La solución acidu-  
lada se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca y  
30 evapora y el residuo se recrystaliza en una mezcla de acetona-



1 éter dietílico-éter de petróleo para dar una primera masa de  
producto que pesa 45 mg, una segunda masa que pesa 83 mg y  
una masa adicional de 24 mg de producto a partir del fil-  
trado.

5

EJEMPLO 8

Acido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadie-  
nil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-

4-carboxílico

10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5,  
se disuelven 463 mg de ácido 7-[ $\alpha$ -(1,4-ciclohexadienil)- $\alpha$ -ami-  
noacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-  
carboxílico impuro en 15 ml de cloruro de metileno conteni-  
endo un exceso de bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), se añade  
15 óxido de propileno a la solución y después un ligero exceso  
molar de cloruro de N-(2-furoil)-N-metilcarbamoilo. Después  
de agitar durante 2 horas en frío, se recuperan 74 mg del  
producto en forma de polvo amorfo.

EJEMPLO 9

20 Acido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -tenoil-1-ureido)- $\alpha$ -( $\alpha$ -tienil)acetamido]-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

25 A una solución de 467 mg de ácido 7-( $\alpha$ -amino- $\alpha$ -tienilace-  
tamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carbo-  
xílico en 100 ml de THF seco, formada por adición de 1 ml de  
BSA, se añade a 0°C una solución que contiene un exceso molar  
de isocianato de  $\alpha$ -tienilo en 2 ml de THF seco. La mezcla de  
reacción se agita durante 3 horas a 0°C y después se deja ca-  
lentar a la temperatura ambiente. El producto se recupera de  
la mezcla de reacción siguiendo el proceso de aislamiento des-  
crito en el Ejemplo 7. El producto se recristaliza en una mez-  
30 cla de acetona-éter dietílico-éter de petróleo, dando 156 mg.

EJEMPLO 10

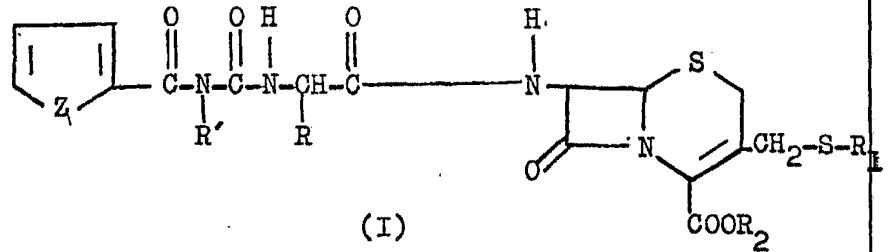
Acido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -(2-tienil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Una suspensión de 234 mg de ácido 7-[ $\alpha$ -amino- $\alpha$ -( $\alpha$ -tienil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 50 ml de acetonitrilo seco se solubiliza con 5 ml de BSA y la solución ligeramente anaranjada se enfría a 0°C. A la solución fría se añaden 2 ml de óxido de propileno y un exceso estequiométrico de cloruro de N-( $\alpha$ -furoil)-N-metilcarbamoilo. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 0°C y durante una hora a la temperatura ambiente y se añade metanol para descomponer al agente sililante. Se evapora la mezcla y el residuo se extrae con acetato de etilo a pH 2. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora a vacío. El residuo seco se recristaliza en una mezcla de acetona-éter dietílico-éter de petróleo para dar 114 mg del producto.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de ureido-cefalosporina de fórmula I



donde

- Z es oxígeno;
- R' es hidrógeno o metilo;
- R es fenilo, hidroxifenilo, halofenilo, hidroxi-



1

halofenilo o tienilo:

R<sub>1</sub> es

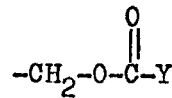
5



donde R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, indanilo, ftalidilo o un grupo aciloximetilo de fórmula

10



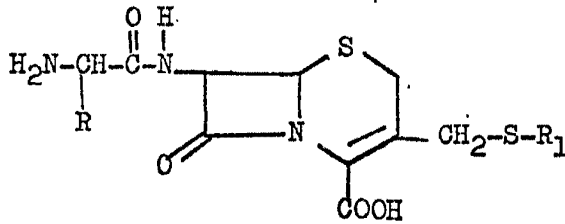
donde Y es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo;

15

y cuando R<sub>2</sub> es hidrógeno, sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables,

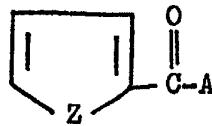
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de 7-glicilamidocefalosporina de fórmula II

20



con un compuesto de fórmula III

25



donde A es  $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  o  $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$ ;

30



1 y, si se desea, convertir el ácido así obtenido donde R<sub>2</sub> es  
hidrógeno en su correspondiente éster donde R<sub>2</sub> es distinto de  
hidrógeno.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilaceta-  
mido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-  
lico, caracterizado por hacer reaccionar el ácido 7-fenilglicil-  
amido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-  
lico con isocianato de furoilo.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxi-  
fenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-  
4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar el ácido 7-  
(4-hidroxifenil)glicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
15 til)-3-cefem-4-carboxílico con isocianato de furoilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-cloro-4-  
hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar el  
20 ácido 7-(3-cloro-4-hidroxifenil)glicilamido-3-(1-metil-1H-te-  
trazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con isocianato de  
furoilo.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de ácido 7-[ $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-  
25 cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-  
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reac-  
cionar el ácido 7-(3-cloro-4-hidroxifenil)glicilamido-3-(1-me-  
til-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con clo-  
ruro de N-(2-furoil)-N-metilcarbamóilo.

30 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la



1        preparación de ácido 7- $[\alpha$ -(3-d-furoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -  
fenilacetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
5        fem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar el  
ácido 7-fenilglicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
til)-3-cefem-4-carboxílico con cloruro de N-(2-furoil)-N-  
metilcarbamoilo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1  
para la preparación de ácido 7- $[\alpha$ -(3-d-furoil-1-ureido)- $\alpha$ -  
( $\alpha$ -tienil)-acetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)  
10        -3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar  
el ácido 7- $[\alpha$ -amino- $\alpha$ -(2-tienil)acetamido] -3-(1-metil-1H-  
tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con isocianato  
de furoilo.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1  
15        para la preparación de ácido 7- $[\alpha$ -(3-d-furoil-3-metil-1-  
ureido)- $\alpha$ -( $\alpha$ -tienil)acetamido] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer  
reaccionar el ácido 7- $[\alpha$ -amino- $\alpha$ -(2-tienil)acetamido] -3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
20        con cloruro de N-(2-furoil)-N-metilcarbamoilo.

9. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE UREI-  
DO-CEFALOS PORINA.

25

30



1

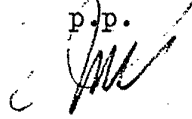
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintiseis páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 31 marzo 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

