

REF: U.S. Serial Nos. 212,739 and 288,227
Case X3652A-A Divisional of Appln.
410,249.

| 438108 |

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE
ESPAÑOLA 410.249 del 27 DICIEMBRE de 1972

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 LA PREPARACION DE

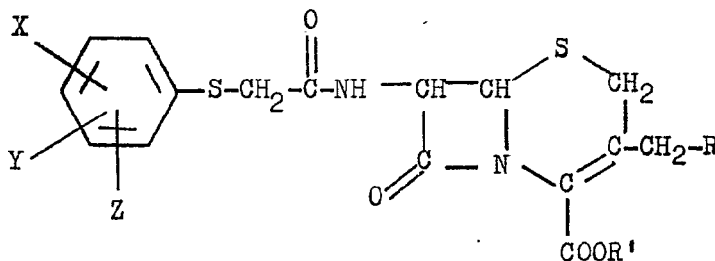
DERIVADOS DE HALOFENILTIOACETAMIDOCEFALOS

PORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 212.739 del 27.12.71
" 288.227 11.9.72.

**POOR
QUALITY**

1 Esta invención se refiere a la preparación de derivados de halofeniltioacetamidocefalosporina de fórmula:



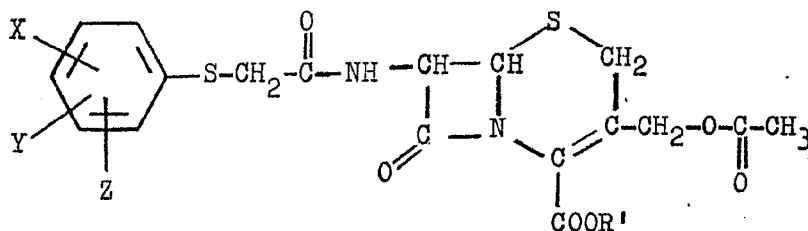
10 donde Z es hidrógeno o flúor y, cuando Z es hidrógeno, cada uno de los símbolos X e Y es hidrógeno o cloro, seleccionados de manera que el anillo fenílico está sustituido con uno o dos átomos de cloro y de forma que cuando hay presente un átomo de cloro, se encuentra en la posición 3 y cuando hay presentes dos átomos de cloro, se encuentran en las posiciones 3,4, 3,5 o 2,5 y, cuando Z es flúor, se encuentra en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo y cada uno de los símbolos X e Y es hidrógeno o cloro de manera que cuando el anillo de fenilo está sustituido con uno o dos átomos de cloro, uno de los átomos de cloro está en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo; R es 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tio, 1-metil-5-tetrazoliltio, 1H-tetrazol-5-iltio, 5-fenil-1,3,4-oxadiazolil-2-tio, 5-(p-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazolil-2-tio, 5-(p-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazolil-2-tio o tiometilo; y R' es hidrógeno, dicitclohexilamina o un catión farmacéuticamente aceptable;

15

20

25

30



donde X, Y, Z y R' son los definidos anteriormente, con un tiol de fórmula HR, donde R es el definido anteriormente.

10

Estos antibióticos de cefalosporinas son útiles en la terapia contra las enfermedades causadas por los microorganismos Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina. Más especialmente, esta invención proporciona ciertos derivados halogenados de feniltioacetamidocefalosporina para el tratamiento y la inhibición del crecimiento de los microorganismos Staphylococcus resistentes a la meticilina.

15

Se han publicado diversos artículos técnicos durante los últimos años en los que se describen los efectos o la falta de eficacia de diversos antibióticos sobre varios cultivos resistentes a la meticilina de Staphylococcus aureus.

20

Estos cultivos no se producen con demasiada frecuencia. Sin embargo, las infecciones causadas por las cepas resistentes a la meticilina de Staphylococcus aureus, según se afirma, son de naturaleza nosocómica en el sentido de que aparecen en la mayoría de los casos en pacientes encamados o debilitados.

25

Estos organismos patógenos se han observado en cultivos tomados de pacientes con enfermedades de los huesos y/o articulaciones malignas y crónicas, circulación o consciencia crónicamente alteradas o enfermedades pulmonares crónicas.

30

Además, los bacteriólogos han estado buscando métodos de preparación de cultivos para identificar separadamente los

1 cultivos de Staphylococcus aureus resistentes a la met icilina
y los susceptibles a la met icilina. Aparentemente han encon-
trado por lo menos dos métodos in vitro, uno que implica di-
5 ferentes temperaturas de incubación y otro que implica el
uso de diferentes concentraciones de cloruro sódico en el me-
dio de desarrollo del cultivo, cuyos métodos ayudan a distin-
guir las cepas de Staphylococcus aureus resistentes a la
met icilina de las que no lo son. Con estas herramientas,
10 los bacteriólogos pueden ahora ayudar y aconsejar más eficaz-
mente a los médicos para identificar y tratar estos estados
producidos por los Staphylococcus aureus resistentes a la
met icilina.

15 En la Patente Estadounidense nº 3.335.136, Flynn
describe y reivindica algunos ácidos halofenilmercaptometil-
cefalosporánicos que se caracterizan por su resistencia a
la penicilinas, su estabilidad frente a los ácidos y su ac-
tividad contra organismos Gram-positivos y varios Gram-nega-
tivos. Sin embargo, esa patente no dice nada en cuanto a
20 los problemas de identificación y a los métodos de tratamien-
to de los microorganismos Staphylococcus aureus resistentes
a la met icilina. Además, la patente tampoco habla de la se-
lección de compuestos que puede utilizarse para tratar las
condiciones causadas por los microorganismos Staphylococcus
aureus resistentes a la met icilina.

25 Existe la necesidad de encontrar los compuestos anti-
bióticos más eficaces para el tratamiento de los microorga-
nismos Staphylococcus aureus resistentes a la met icilina y
de las enfermedades causadas por los mismos.

30 Esta invención proporciona algunos derivados espe-
cíficos monoclorados, policlorados y clorofluorados de fenil

1 tioacetamidocefalosporina como especialmente eficaces para
combatir las infecciones causadas por los microorganismos
Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina.

5 Además de caracterizarse por su resistencia a la
penicilinas, su estabilidad a los ácidos y su actividad con-
tra una amplia gama de microorganismos Gram-positivos y va-
rios agentes patógenos Gram-negativos, se ha encontrado que
los compuestos anteriores son muy eficaces como antibióticos
10 contra diversos microorganismos Staphylococcus aureus resis-
tentes a la meticilina. Se preparan convenientemente y se
administran en forma de sales del grupo carboxilo con catio-
nes farmacéuticamente aceptables, entre las que se encuentran,
por ejemplo, las sales de sodio, potasio, litio, amonio y
amonio-sustituído como metilamonio y etilamonio, así como las
15 sales menos solubles en agua como las de calcio, bario, pro-
caína, quinina, ciclohexil-bis(metilamina) y dibenciletilen-
diamina. Algunas veces se utilizan las sales de bis-ciclohexil-
amina para aislar el compuesto de su mezcla de reacción y en-
sayarlo en los animales. La administración se realiza prefe-
20 riblemente por inyección intramuscular en agua estéril o en
solución salina isotónica o solución de dextrosa a una dosis
(para adultos) del orden de 0,25 a 0,5 g cada 4 a 6 horas.
La administración oral de los compuestos que pueden ser absor-
25 bidos en la sangre por esta vía generalmente requiere una do-
sis algo mayor, de 0,50 a 1,0 g cada 4 a 6 horas y puede efec-
tuarse en forma de comprimido, cápsulas de gelatina llenas o
suspensiones del tipo convencional o similares.

30 Se ha encontrado que la mayoría de los compuestos
del tipo antes descrito, de los que se dan ejemplos más ade-
lante, poseen actividad antibiótica [valores de la concentra-

1 ción mínima de inhibición (CMI)] inferior a 11 µg/ml en ausen
cia de suero humano, en un procedimiento de ensayo normal en
placa de gradiente contra el Staphylococcus aureus resistente
a la meticilina. El método utilizado es esencialmente el des-
5 crito por Bryson y Szybalski en Science 116:45-46, 1952. El
método de tratamiento del inoculum utilizado para los
Staphylococci resistentes a la penicilina fué indicado por
Godzeski y colaboradores en Antimicrobial Agents and Chemothe-
rapy, Mayo 1969, págs. 547-554.

10 Se utiliza una placa Petri Falcon de plástico, cua-
drada, corriente. Se vierte una capa de ágar (10 ml) en una
de las placas cuadradas, se inclina la placa 5 mm con respec-
to a la horizontal y se deja que la capa de ágar endurezca en
esta posición. La capa de ágar del fondo contiene el antibió-
15 tico, el suero y/o cualquier otro material que haya de ser en-
sayado. El medio es ágar Difco Penassay conteniendo 2 % de ágar.
Utilizamos rutinariamente 4 mm de suero humano o caballo para
el ensayo de "inactivación por suero". También el suero pue-
de ser agregado a la capa superior de manera que no exista nin-
20 gún gradiente de suero pero después de ensayar muchos antibió-
ticos de esta forma no se observó ninguna diferencia signifi-
cativa en los resultados finales entre los dos tipos de placas
de suero. Por lo tanto, rutinariamente se agrega el suero so-
lamente a la capa inferior.

25 Después de que la capa inferior inclinada de medio
de ágar ha endurecido, la placa se coloca plana, se añaden
otros 10 ml de medio y se deja endurecer.

30 El inoculum de Staphylococci resistente, como se
ha descrito, se prepara diluyendo la suspensión acuosa 1/50
en ágar al 0,25 % en agua estéril o solución salina. Para los

1 organismos Gram-negativos, un cultivo de caldo de una noche
se diluye 1/50 en el ágar al 0,25 % en agua. Esta dilución
se sacude bien para suspender uniformemente las bacterias. Pa-
5 ra depositar rayas sobre la placa, utilizamos una pipeta de
1 ml que contiene una parte alícuota de la dilución final de
ágar al 0,05 %. Después de un poco de práctica, puede deposi-
tarse muy rápidamente una raya lisa y uniforme de inoculum. El
arte reside en la lisura de la raya - debe ser realizada uni-
forme y rápidamente.

10 Al cabo de 24 horas de incubación a 35-37°C, se
leen las placas midiendo simplemente la longitud del crecimen-
to bacteriano como porcentaje de la longitud total de la ra-
ya, que después se convierte en porcentaje de concentración de
antibiótico en la placa. Hemos reducido fotográficamente una
15 regla de 100 mm para ajustarla exactamente en el interior de
la placa; entonces la medida en mm es igual al porcentaje de
concentración.

20 Se calculan los valores promedios de medidas dupli-
cadas y las C.M.I. registradas son promedios de dos rayas so-
bre la placa y de 2 a 3 placas duplicadas. Sobre cada placa
pueden disponerse fácilmente 8 rayas. Si no se obtienen pun-
tos de extremos definidos, se mide la concentración central
entre el principio de la inhibición de la raya y el extremo
del crecimiento. La concentración del antibiótico bajo examen
25 se varía de una placa a otra de acuerdo con la serie siguiente:

	200 µg/ml	Placa nº 1 y 2
	100 "	" nº 3 y 4
	50 "	" nº 5 y 6
30	20 "	" nº 7 y 8

1

10 µg/ml

Placa nº 9 y 10

1 "

" nº 11 y 12

5

10

15

20

25

30

Este método de seleccionar las penicilinas y cefalosporinas es bastante satisfactorio. Diariamente se utilizan placas de control que contienen penicilina y estaficilina o prostaflina u otro antibiótico de control, para determinar la actividad frente a los estafilococos resistentes. El método de la placa gradiente muestra diferencias entre antibióticos que no eran evidentes por cualquier otro método de selección. Las diferencias entre antibióticos, cuando se examinan con más cuidado por otros métodos, por ejemplo por terapia de animales, han resultado ser correctas. Creemos que el método de selección con placa gradiente es más sensible a las pequeñas diferencias entre antibióticos afines que otros métodos y puede conseguirse un registro permanente mediante fotografías de las placas. El método también se presta fácilmente a ser modificado para fines específicos - por ejemplo para gradientes cruzados.

Los compuestos citados a continuación pueden ser preparados por el método de esta invención. Después del nombre del compuesto se da entre paréntesis, cuando se ha determinado, la concentración mínima de inhibición (CMI) en microgramos por mililitro (µg/ml) obtenida para el compuesto en el ensayo en placa gradiente antes descrito frente a Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (en ausencia de suero sanguíneo/en presencia de suero sanguíneo al 20 %).

Acido 3-[5'-(p-metoxifenil)-1",3",4"-oxadiazol-5"-iltiometil]-7-[2'-(2",5"-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica (4,4/zonas defectuosas)

1 Acido 3-[5'-(p-nitrofenil)-1",3",4"-oxadiazol-2"-iltiometil]-7-[2'-(2",5"-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica (3,9/>20);

5 Acido 3-[5'-fenil-1',3',4'-oxadiazol-2'-iltiometil]-7-[2'-(2",5"-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal de dicitclohexilamina (0,8/>1);

Acido 3-[1'-metil-1'H-tetrazol-5'-iltiometil]-7-[2'-(3",5"-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal de dicitclohexilamina (2,2/zonas defectuosas);

10 Acido 3-(1'-metil-1'H-tetrazol-5'-iltiometil)-7-[2'-(2',5"-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal de dicitclohexilamina (2,3/zonas defectuosas);

15 Acido 3-(1'-metil-1'H-tetrazol-5'-iltiometil)-7-[2'-(3,4-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal de dicitclohexilamina (2,4/>20);

Acido 3-(1'-metil-1'H-tetrazol-5'-iltiometil)-7-[2'-(2",4"-dicloro-5"-fluorfeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal de dicitclohexilamina (1,9/>20);

20 Acido 3-(5'-metil-1',3',4'-tiadiazol-2'-iltiometil)-7-[2'-(3",5"-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica (4,5/>20);

Acido 3-(5'-metil-1',3',4'-tiadiazol-2-iltiometil)-7-[2'-(2",5"-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica (1,8/>1);

25 Acido 3-(5'-metil-1',3',4'-tiadiazol-2-iltiometil)-7-[2'-(3",4"-diclorofeniltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal de dicitclohexilamina (1,2/>20).

30 El material de partida para su preparación puede ser cefalosporina C obtenida por fermentación. La cefalosporina C puede ser escindida por métodos conocidos para obtener el

1 ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), uno de los llamados nú-
cleos de cefalosporina. Este núcleo (7-ACA) puede ser conver-
tido por acilación del grupo 7-amino por procedimientos cono-
cidos con el agente acilante que tenga una composición que dé
5 lugar a la cadena lateral 7-acílica deseada. Un agente acilan-
te conveniente es el cloruro o bromuro de acilo apropiado o
el alquil-anhídrido mixto, formado in situ. En los ejemplos
detallados dados a continuación se ilustran los procedimien-
tos de acilación. Además, las diversas condiciones de acila-
10 ción están descritas, por ejemplo, en la patente estadouni-
dense nº 3.335.136.

Los siguientes procedimientos y ejemplos detalla-
dos ilustran las técnicas de preparación de los materiales
de partida y de los compuestos de esta invención.

15 PROCEDIMIENTO 1

A una solución de 7,1 g (30 milimoles) de ácido
3,4-diclorofenilmercaptoacético en 100 ml de benceno seco se
añaden 7,5 g (5,0 ml) (60 milimoles) de cloruro de oxalilo y
una gota de N,N-dimetilformamida (DMF). Esta solución se agi-
20 ta durante 3 horas a 25°C. Después se separa el benceno en un
evaporador rotatorio formándose un jarabe amarillo que se re-
coge en benceno y se evapora de nuevo para separar cualquier
cloruro de oxalilo residual. Este jarabe se recoge luego en
50 ml de acetona y se agrega gota a gota, a lo largo de un
25 periodo de una hora, a una solución fría (-5°C) de 8,5 g de
7-ACA en 200 ml de acetona acuosa al 50 % conteniendo 8,5 g
de bicarbonato sódico. Esta mezcla se agita durante 2 horas
mientras se calienta lentamente hasta 25°C. Después se separa
la acetona en un evaporador rotatorio y la solución acuosa re-
30 sultante se cubre con 100 ml de acetato de etilo. Se añade áci

1 do clorhídrico hasta pH 2 y las capas se mezclan y se separan.
La fase acuosa se extrae de nuevo dos veces con 50 ml cada
vez de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinan y
secan sobre sulfato magnésico. La solución orgánica se filtra
5 y evapora en un evaporador rotatorio dando un jarabe amari-
llo transparente que se recoge en 250 ml de metanol. A esta
solución se añaden 30 milimoles de 2-etilhexanoato sódico en
100 ml de etanol. La solución resultante se enfría y se re-
duce de volumen para dar cristales blancos de la sal sódica
10 del ácido 7-(3,4-diclorofeniltioacetamido)cefalosporánico. El
espectro de absorción ultravioleta del producto presenta un
máximo a 258 m μ ($\epsilon = 13.400$) y el espectro infrarrojo presen-
ta una banda a 1760 cm $^{-1}$.

PROCEDIMIENTO 2

15 Se prepara ácido 7-(2,5-diclorofeniltioacetamido)-
cefalosporánico en forma de sal sódica por el método descri-
to en el Procedimiento 1 y bajo las mismas condiciones. El es-
pectro de absorción ultravioleta del producto presenta un má-
ximo a 253 m μ ($\epsilon = 12.550$) y el espectro infrarrojo presenta
20 una banda a 1760 cm $^{-1}$.

PROCEDIMIENTO 3

25 Se prepara ácido 7-(3,5-diclorofeniltioacetamido)-
cefalosporánico en forma de sal sódica siguiendo el método
descrito en el Procedimiento 1 y bajo las mismas condiciones.
El espectro de absorción ultravioleta del producto presenta
un máximo a 260 m μ ($\epsilon = 15.600$) y el espectro infrarrojo pre-
senta una banda a 1760 cm $^{-1}$.

EJEMPLO 1

30 Se disuelven 4,34 g de la sal sódica del ácido 7-
(3,4-diclorofeniltioacetamido)cefalosporánico en 100 ml de so

1 lución reguladora acuosa de fosfato sódico a pH 7. A esta so-
lución se añaden 1,16 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol. Des-
pués esta mezcla se calienta a 70°C durante 4 horas. Después
5 se enfría la solución, se cubre con acetato de etilo, se aci-
dula con HCl a pH 2 y se separan las fases. La fase orgánica
se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se reduce a una
espuma. Esta se recoge en etanol y se añade diciclohexilamina
con lo que el producto cristaliza en forma de sal de diciclo-
10 hexilamonio. El producto, ácido 7-[2-(3,4-diclorofeniltio)ace-
tamido]-3-(1-metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxíli-
co, presenta un máximo en su espectro de absorción ultravio-
leta a 260 m μ ($\epsilon = 11.600$) y una banda a 1760 cm⁻¹ en su es-
pectro infrarrojo.

EJEMPLO 2

15 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo
1, se disuelven 3,8 g de sal sódica del ácido 2,5-diclorofenil-
tioacetamidocefalosporánico y 1,1 g de 5-metil-1,3,4-tiadia-
zol-2-tiól en 100 ml de una solución reguladora acuosa de fos-
fato a pH 7 y se calienta a 70°C durante 4 horas. Se enfría
20 la solución, se cubre con acetato de etilo y se añade HCl pa-
ra ajustar a pH 2. Se separa la capa orgánica, se seca sobre
sulfato magnésico y se reduce a una goma. Esta goma se reco-
ge en etanol y el producto, ácido 7-[2-(2,5-diclorofeniltio)-
acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-
25 4-carboxílico, cristaliza posteriormente al dejar el ácido
en reposo. El espectro de absorción ultravioleta del produc-
to presenta un máximo a 245 m μ ($\epsilon = 15.200$) y el espectro in-
frarrojo presenta una banda a 1700 cm⁻¹.

30 El compuesto sal sódica de ácido 7-[2-[(3-cloro-
4-fluorfenil)tio]acetamido]-3-[[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-

1 il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico, preparado por el método anterior, dió las siguientes concentraciones mínimas de inhibición in vitro (valores CMI), en microgramos/mililitro de ágar ($\mu\text{g/ml}$) frente a los siguientes microorganismos adicionales.

	<u>Organismo</u>	<u>CMI ($\mu\text{g/ml}$)</u>
	S. aureus 3055 (susceptible a la penicilina G)	0,031
	S. aureus 3074 (resistente a la penicilina G)	0,062
	S. faecalis X66	400
10	P. morganii, indol-positivo	>128
	S. typhosa SA12	32
	H. pneumoniae KL14	64
	E. aerogenes EB17	128
	E. coli EC14	64
15	C. freundii CF17	>128
	P. aeruginosa X239	>128
	S. marcescens SE3	>128
	S. typhimurium	128
	B. bronchiseptica	>128
20	P. solenaecarum X185	>128
	E. amylovora	64
	C. tropicalis A17	>128
	T. mentagrophytes 27	>128
	A. flavus	>128
25	C. ulmi	>128

La CMI para el compuesto antes citado contra Streptococcus pyogenes C203 en caldo fué de 0,008 $\mu\text{g/ml}$. La dosis efectiva media subcutánea contra S. pyogenes (valor DE_{50}) fué de 0,281 $\mu\text{g/ml}$ contra una dosis de ataque de 1260 DL_{50} de las bacterias.

30

1

El compuesto sal sódica de ácido 7-[2-[(3-cloro-4-fluorfenil)tio]acetamido]-3-[[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico, referido como compuesto A en la siguiente tabla, fué sometido a ensayo para determinar su eficacia antibiótica contra diversos cultivos de

5

Staphylococcus aureus. La tabla que sigue contiene la concentración mínima de inhibición (CMI) en microgramos de compuesto por mililitro de cultivo ($\mu\text{g/ml}$), en comparación con valores similares de la CMI para los antibióticos conocidos meti-

10

cilina, cefalotina y cefaloridina contra las mismas cepas de bacterias. Los números de cultivo y los procedimientos utilizados para obtener los datos registrados han sido descritos por W.E. Wick y D.A. Preston en su artículo "Heterogeneous Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus" que apareció en Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy,

15

Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy, vol. 1, imprenta de la Universidad de Tokio, Tokio (1970).

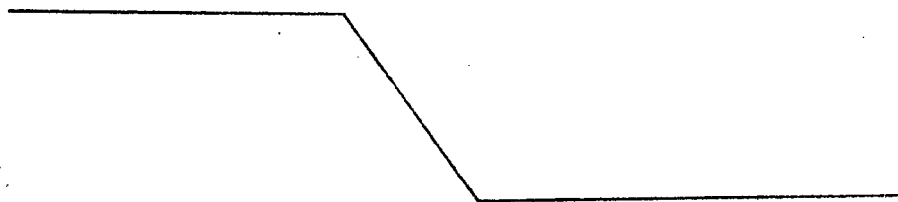
En estos ensayos de susceptibilidad por dilución en ágar, los inoculums fueron diluidos hasta 10^3 bacterias por mancha.

20

Los cultivos 3055 (sensible a la bencilpenicilina) y H232 (resistente a la bencilpenicilina) son los controles. Los restantes cultivos son resistentes a la meticilina y, a excepción del 3136, son aislados clínicos. El cultivo 3136 es un mutante selecto de laboratorio de la cuarta transferencia. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

25

30



CMI por dilución en ágar

Compuesto A frente a Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

CMI (µg/ml) para cultivos de S. aureus

<u>Agar</u>	<u>Antibiótico</u>	<u>Controles</u>										<u>Seal tle mak</u>	<u>Havar 1138501</u>	<u>S61</u>			
		<u>3055</u>	<u>H232</u>	<u>3130</u>	<u>3131</u>	<u>3132</u>	<u>3133</u>	<u>3134</u>	<u>3135</u>	<u>3136</u>	<u>3137</u>				<u>3138</u>	<u>3139</u>	<u>966</u>
Agar soja trip- ticasa, 0,5% NaCl	Meticilina	1	2	4	4	4	2	8	4	4	8	8	2	4	8	4	
	Cefalotina	0,13	2,5	0,5	0,5	0,5	2	1	0,5	2	1	0,5	0,5	1	1	1	
	Cefaloridina	0,03	0,06	0,5	0,5	0,25	0,13	1	0,5	0,13	4	1	0,5	0,5	1	1	
	Compuesto A	0,03	0,06	0,5	0,25	0,13	0,13	1	0,5	0,25	1	1	0,25	0,25	0,5	0,5	
Agar soja trip- ticasa con adi- ción de 4,5% de NaCl (5% NaCl)	Meticilina	1	1	16	32	8	2	32	64	64	32	64	32	1	16	64	32
	Cefalotina	0,25	0,25	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1	2	0,25	0,25	1	1
	Cefaloridina	0,13	0,13	1	1	0,5	0,25	1	4	4	4	4	4	0,13	0,13	8	1
	Compuesto A	0,03	0,06	0,25	0,25	0,13	0,13	0,25	0,5	0,5	1	0,5	0,03	0,06	1	0,5	0,5

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

1

CMI por dilución en ágar

Compuesto A frente a Staphylococcus aureus res:

5

CMI (µg/ml) para cultivos de S.

	<u>Agar</u>	<u>Antibiótico</u>	<u>Controles</u>							
			<u>3055</u>	<u>H232</u>	<u>3130</u>	<u>3131</u>	<u>3132</u>	<u>3133</u>	<u>3134</u>	<u>3135</u>
10	Agar soja trip- ticasa, 0,5% NaCl	Meticilina	1	2	4	4	4	2	8	4
		Cefalotina	0,13	2,5	0,5	0,5	0,5	0,5	2	1
		Cefaloridina	0,03	0,06	0,5	0,5	0,25	0,13	1	0,5
		Compuesto A	0,03	0,06	0,5	0,25	0,13	0,13	1	0,5
15	Agar soja trip- ticasa con adi- ción de 4,5% de NaCl (5% NaCl)	Meticilina	1	1	16	32	8	2	32	32
		Cefalotina	0,25	0,25	1	1	0,5	0,5	1	1
		Cefaloridina	0,13	0,13	1	1	0,5	0,25	1	4
		Compuesto A	0,03	0,06	0,25	0,25	0,13	0,13	0,25	0,5

20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita debe

25

30

CMI por dilución en ágar

A frente a Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

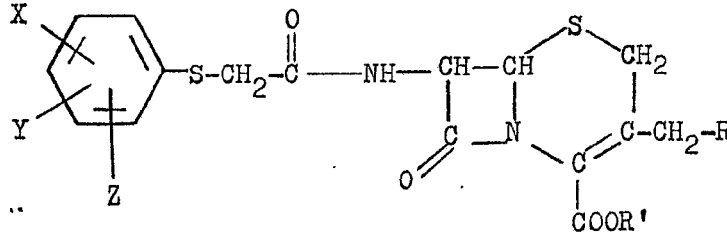
CMI (µg/ml) para cultivos de S. aureus

<u>Controles</u>												<u>Seat</u>	<u>Havar</u>	
<u>3055</u>	<u>H232</u>	<u>3130</u>	<u>3131</u>	<u>3132</u>	<u>3133</u>	<u>3134</u>	<u>3135</u>	<u>3136</u>	<u>3137</u>	<u>3138</u>	<u>3139</u>	<u>966</u>	<u>1138501</u>	<u>S61</u>
1	2	4	4	4	2	8	4	4	8	8	2	4	8	4
0,13	2,5	0,5	0,5	0,5	0,5	2	1	0,5	2	1	0,5	0,5	1	1
0,03	0,06	0,5	0,5	0,25	0,13	1	0,5	0,13	4	1	0,5	0,5	1	1
0,03	0,06	0,5	0,25	0,13	0,13	1	0,5	0,25	1	1	0,25	0,25	0,5	0,5
1	1	16	32	8	2	32	32	64	64	32	1	16	64	32
0,25	0,25	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	2	0,25	0,25	1	1
0,13	0,13	1	1	0,5	0,25	1	4	4	4	4	0,13	0,13	8	1
0,03	0,06	0,25	0,25	0,13	0,13	0,25	0,5	0,5	1	0,5	0,03	0,06	1	0,5

ante de Invencción que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de halofeniltiacetamidocefalosporina de fórmula



donde Z es hidrógeno o flúor y, cuando Z es hidrógeno, cada uno de los símbolos X e Y es hidrógeno o cloro, seleccionados de manera que el anillo de fenilo está sustituido con 1 o 2 átomos de cloro y de manera que, cuando hay presente un átomo de cloro, se encuentra en la posición 3 y, cuando hay presentes 2 átomos de cloro, se encuentran en las posiciones 3,4, 3,5 o 2,5;

cuando Z es flúor, está en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo y cada uno de los símbolos X e Y es hidrógeno o cloro de manera que, cuando el anillo de fenilo está sustituido con 1 o 2 átomos de cloro, uno de estos átomos de cloro está en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo;

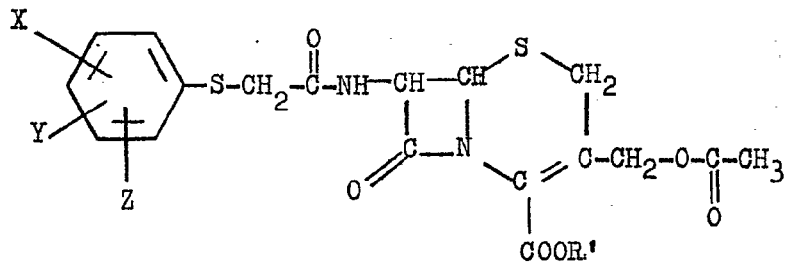
R es 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tio, 1-metil-5-tetrazoliltio, 1H-tetrazol-5-iltio, 5-fenil-1,3,4-oxadiazolil-2-tio, 5-(p-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazolil-2-tio, 5-(p-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazolil-2-tio o tiometilo; y

R' es hidrógeno, dicitclohexilamina o un cation farmacéuticamente aceptable;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

1

5



donde X, Y, Z y R' son los definidos anteriormente, con un tiol de fórmula HR donde R es el definido anteriormente.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde cada uno de los símbolos X e Y es cloro sustituido sobre el anillo de fenilo en las posiciones 3 y 4, 3 y 5 o 2 y 5, Z es hidrógeno y R es 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tio.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo con un cation farmacéuticamente aceptable, X e Y se encuentran en las posiciones 3 y 4.

20

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y se encuentran en las posiciones 2 y 5.

25

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 2 y 5, Z es hidrógeno y R es 1-metil-1H-tetrazolil-5-iltio.

30

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 2 y 5, Z es hidrógeno y R es 1H-tetrazol-5-iltio.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farma-

1 céuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 2 y 5, Z es hidrógeno y R es 5-fenil-1,3,4-oxadiazolil-2-tio.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 2 y 5, Z es hidrógeno y R es 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazolil-2-tio.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 2 y 5, Z es hidrógeno y R carbamoiloxi.

15 10. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 3 y 5.

20 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 3 y 5, Z es hidrógeno y R es 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio.

25 12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 3 y 4, Z es hidrógeno y R es 5-metil-1,3,4-tiadiazoliltio.

30 13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X e Y son cloro en las posiciones 3 y 4, Z es hidrógeno y R es 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio.

30 14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en el compuesto obtenido, o en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, X es cloro en la posición 3, Y es

1 hidrógeno, Z es flúor y R es (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-
tio.

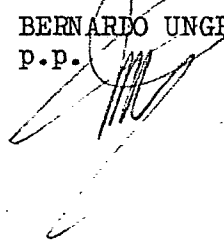
5 15. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
en el compuesto obtenido, o en una sal farmacéuticamente acep-
table del mismo, R es 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tio, 1-me-
til-5-tetrazoliltio, 5-fenil-1,3,4-oxadiazolil-2-tio, 5-(p-ni-
trofenil)-1,3,4-oxadiazolil-2-tio o 5-(p-metoxifenil)-1,3,4-
oxadiazolil-2-tio.

10/ 16. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
en el compuesto obtenido, o en una sal farmacéuticamente acep-
table del mismo, R es tiometilo o 1H-tetrazol-5-iltio.

15 17. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE HALOFENILTIO
ACETAMIDOCEFALOSPORINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de diecinueve páginas
mecanografiadas.

20 Madrid, 31 Mayo 1.975
BERNARDO UNGRIA
P.P.



25

30