



| | | | |
|----|----|-----------------------|-----|
| ES | 11 | NUMERO | A 1 |
| | 21 | 452.769 | |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION | |
| | | 27-10-1976 | |

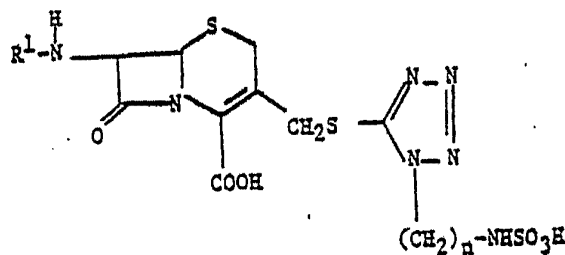
PATENTE DE INVENCION

P.- 64.066
Case 13-18-25

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 627.164 | 30-10-75 | E.U.A. |
| 665.837 | 11-3-76 | " |
| 704.142 | 12-7-76 | " |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | CO7D; A61K | |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| SMITHKLINE CORPORATION | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| 1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de America | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| David Alan Berges | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ | | |

1 Esta invención se refiere a una nueva serie de
 2 compuestos de cefalosporina que tienen actividad antibac-
 3 teriana cuando se administran por vía parenteral, y a los
 4 compuestos intermedios para su preparación. En particular,
 5 las estructuras de los compuestos de cefalosporinas bioló-
 6 gicamente activos de esta invención se caracterizan por te-
 7 ner un grupo de tetrazoliltiometilo sustituido por sulfami-
 8 noalcohilo en la posición 3- del núcleo de cefem. Esta in-
 9 vención se extiende también a métodos y composiciones para
 10 tratar ciertas infecciones bacterianas usando estos nuevos
 11 compuestos, así como a ciertos compuestos químicos interme-
 12 dios y métodos para preparar los compuestos que más adelan-
 13 te se describen.

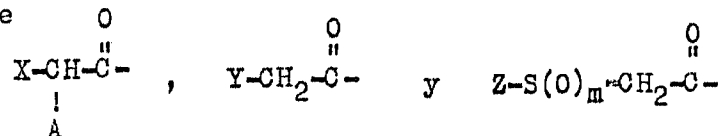
14 Los compuestos de esta invención se representan
 15 por la siguiente fórmula estructural



FORMULA I

en la que

25 R¹ es un grupo acilo seleccionado del grupo que
 consta de



donde

30 X es tienilo, dihidrofenilo, fenilo o fenilo mo-

1 nosustituído con hidroxilo, hidroximetilo, formamido, urei
do o carboximetilamino,

A es NH_2 , OH, COOH ó SO_3H , o formiloxi cuando X
es fenilo,

5 Y es tienilo, tetrazolilo, sidnona, ciano o ami-
nometilfenilo,

Z es metilo, trifluorometilo, trifluoroetilo,
cianometilo o piridilo,

m es de cero a dos, y

10 n es de dos a cinco,

o sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

Se observará que el grupo de ácido carboxílico
en 4- de los compuestos de Fórmula I puede esterificarse
por métodos conocidos en la técnica. Estos ésteres inclu-
15 yen, por ejemplo ésteres simples de alcohol y arilo, así
como ésteres que pueden disociarse fácilmente, en el cuer-
po, dando el ácido original, tal como los ésteres de inda-
nilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, propioniloximetri-
lo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo y tienilglicilo-
20 ximetilo, y otros. Naturalmente, cuando A es COOH, este
grupo puede esterificarse de modo similar. Todos estos és-
teres están comprendidos en el objeto de esta invención.

Un grupo seleccionado de compuestos de esta in-
vención está representado por la Fórmula I en la que n es
25 dos.

Otro grupo de compuestos de esta invención está
representado por la Fórmula I en la que n es dos, X es fe-
nilo, A es NH_2 ó OH, Y es tienilo o tetrazolilo, Z es tri-
30 fluorometilo y m es cero.

Se enumeran a continuación ejemplos de sustitui-

1 yentes de acilo en 7- representativos (R^1NH) de los com-
puestos de Fórmula I:

- α -hidroxifenilacetamido
 α -aminofenilacetamido
 5 α -amino-4-hidroxifenilacetamido
 trifluorometiltioacetamido
 metiltioacetamido
 α -carboxitienilacetamido
 α -carboxifenilacetamido
 10 α -sulfofenilacetamido
 α -amino-4-carboximetilaminofenilacetamido
 2-aminometilfenilacetamido
 3-sidnonacetamido
 tetrazolilacetamido
 15 tienilacetamido
 2,2,2-trifluoroetilsulfinilacetamido
 cianoacetamido
 metilsulfonilacetamido
 cianometiltioacetamido
 20 4-piridiltioacetamido
 2-piridonacetamido
 4-piridonacetamido

Algunos ejemplos de los compuestos de Fórmula I
 son ácido 7-D-mandelamido-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)-tetrazol-
 25 -5-iltiometil \int -3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(2-tienil
 acetamido)-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \int -
 -3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(1-tetrazolilacetamido)-3-
 - \int 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-
 -carboxílico, y ácido 7-trifluorometiltioacetamido-3- \int 1-
 30 -(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-carbo-

1 xílico.

Los derivados de cefalosporina que tienen sustituyentes de 7-acilo como se han definido antes son bien conocidos en la técnica anterior. Aunque también es conocida la sustitución por grupos S-heterociclotiometil ($-\text{CH}_2\text{SHet}$) con diversas sustituciones en la posición 3- del núcleo de cefem, se cree que no se conoce en la técnica anterior ningún compuesto que contiene el resto de 3-(tetrazolilo sustituido por sulfaminoalcoholo)tiometilo aquí descrito.

10 Los compuestos de Fórmula I se preparan acilando ácido 7-aminocefalosporánico con un agente acilante adecuadamente protegido, y desplazando después el grupo 3-acetoxi con el sulfaminoalcoholotetrazol-tiol deseado, o su sal correspondiente, con posterior eliminación de los grupos protectores, si los hay. El grupo de ácido carboxílico del agente acilante se activa por cualquiera de los métodos normales, tales como la conversión en el anhídrido mixto, cloruro de ácido, imidazolida de ácido o éster activado. Además, puede usarse un reactivo tal como la dicitclohexilcarbodiimida, siempre que el grupo carboxilo sobre el núcleo de cefem esté protegido con un grupo protector fácilmente eliminable, tal como un éster de benzhidrilo, terc-butilo, tricloroetilo, bencilo, benciloximetilo, p-metoxibencilo o p-nitrobencilo. Cuando A es NH_2 , el grupo de alfa-amino del agente acilante se protege preferiblemente antes de la acilación, con un grupo protector fácilmente eliminable conocido en la técnica, tal como terc-butoxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, el aducto de acetoacetato de metilo, o grupos similares usados corrientemente en la síntesis de péptidos.

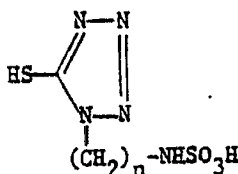
15

20

25

30

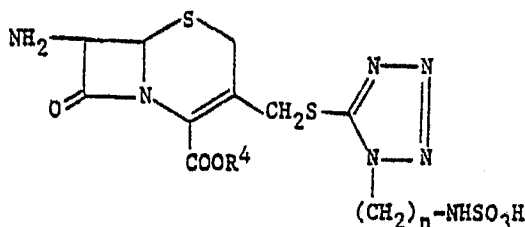
1 Los sulfaminoalcohiltetrazol tioletes de fórmula



FORMULA II

en la que n es dos a cinco,
son también objeto de esta invención, y son compuestos in-
10 termedios importantes para producir productos finales far-
macéuticos como se describen aquí.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I se
preparan por acilación de un núcleo apropiado de 7-amino-
-3-sulfaminoalcohiltetrazoliltiometil-cefalosporina de Fórm
15 mula III



FORMULA III

donde

n es de dos a cinco, y

25 R^4 es hidrógeno o un grupo éster protector

con un agente acilante apropiado, seguida de eliminación
de los grupos protectores, si los hay.

Los compuestos de Fórmula III anteriores se con-
sideran también objeto de esta invención.

30 Los grupos protectores pueden eliminarse según

1 métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo con áci-
do trifluoroacético cuando se usan grupos protectores de
terc-butilo o terc-butoxicarbonilo. La sal resultante se
5 convierte en el producto zwitteriónico o en el ácido libre
por medio de una resina de cambio de iones, tal como una
resina cambiadora de iones de poliestireno-amina (Amberli-
te IR-45) o también por basificación de una disolución acuosa
de la sal.

Los agentes acilantes usados como materiales de
10 partida, o bien son conocidos, o se preparan por métodos
conocidos.

Los materiales de partida de 7-amino-3-sulfamino
alcohiltetrazoliltiometil-cefalosporina de Fórmula III se
preparan por reacción de ácido 7-formamidocefalosporánico,
15 preparado por reacción de ácido 7-aminocefalosporánico con
ácido fórmico y anhídrido acético, y un tetrazol tiol sus-
tituido de Fórmula II, seguida de tratamiento con un ácido,
tal como el ácido clorhídrico, para separar el grupo formi-
lo.

20 Los sulfaminoalcohiltetrazol-tioles de Fórmula II
se preparan por reacción de los correspondientes compuestos
de 1-aminoalcohol-5-(2,4-dinitrofeniltio)tetrazol, prepara-
dos a partir de 2,4-dinitrofluorobenceno y un 1-acetamido
alcohiltetrazol-5-tiol seguido por hidrólisis ácida del res-
25 to acetamido, con complejo de trióxido de azufre-trimetil
amina, con disociación subsiguiente del grupo protector de
2,4-dinitrofenilo. Los 1-acetamidoalcohiltetrazol-5-tioles
se preparan por reacción de un acetamidoalcohilditiocarbama-
to, tal como 2-acetamidoetil-ditiocarbamato de metilo, con
30 una azida tal como azida de sodio. Los acetamidoalcohildi-

1 tiocarbamatos se preparan por tratamiento de una N-aminoal
 5 cofilacetamida, tal como N-(2-aminoetil)acetamida, con di-
 sulfuro de carbono y un halogenuro de alcoholo, tal como
 yoduro de metilo, en presencia de una base tal como trie-
 5 tilamina.

Ciertos compuestos de esta invención son capaces
 de formar sales con, por ejemplo, los metales alcalinos ta
 les como sodio o potasio, los metales alcalinotérreos ta
 les como calcio, o con el catión amonio. Cuando A en la
 10 Fórmula I es NH_2 , los compuestos pueden existir en forma
 de zwitterión, o en forma de sal con ácido o base. Estas
 sales se preparan por métodos normales usando una amplia
 variedad de ácidos y bases no tóxicos y farmacéuticamente
 aceptables conocidos en la técnica. Las sales de los com-
 15 puestos de las Fórmulas I, II y III se consideran objeto
 de esta invención.

Se advertirá que, a causa del átomo de carbono
 α asimétrico del grupo 7-acetamido de fórmula I cuando
 20 R^1 es $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{X-CH-C} \\ | \\ \text{A} \end{array}$, habrá isómeros ópticos. Se obtienen produc-
 tos racémicos o resueltos, según se use como agente acilan
 te un ácido de cadena lateral racémico o resuelto. Los áci
 dos de cadena lateral resuelta se obtienen fácilmente a
 partir de compuestos racémicos por resolución según méto-
 25 dos muy conocidos, incluyendo la cristalización fracciona-
 da de una sal formada con un ácido o una base ópticamente
 activos. Todos los isómeros, incluyendo los isómeros sepa-
 rados y sus mezclas, están incluidos en el objeto de esta
 invención.

30 Los compuestos de fórmula I tienen actividad an-

1 tibacteriana frente a organismos Gram-positivos y Gram-ne-
 gativos. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) va-
 rían de 0,2 a más de 200 microgramos/ml. en ensayos in vi-
 5 tro. Los resultados de los ensayos para compuestos repre-
 sentativos se dan en la Tabla 1 que sigue. Los datos de pro-
 tección de ratones in vivo (las ED₅₀) se dan en la Tabla 2.
 Los nombres correspondientes a los números de compuestos se
 dan en la Tabla 3.

TABLA 1

MIC (ug/ml) in vitro

| | <u>Bacterias</u> | <u>Número del compuesto</u> | | | | |
|----|------------------------------|-----------------------------|------|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | S. aureus HH 127 | 3,1 | 3,1 | 1,6 | 3,1 | 1,6 |
| | S. aureus SK 23390 | 0,8 | 0,8 | 0,4 | 3,1 | 1,6 |
| 15 | S. villaluz SK 70390 | 50, | 200 | 25 | >200 | >200 |
| | Strep. faecalis HH 34358 | 100, | 50 | 12,5 | 50 | 100 |
| | E. coli SK 12140 | 0,8 | 0,8 | 3,1 | 0,8 | 0,8 |
| | E. coli HH 33779 | 3,1 | 1,6 | 12,5 | 0,8 | 1,6 |
| | Kleb. pneumo. SK 4200 | 1,6 | 0,8 | 3,1 | 0,8 | 0,8 |
| 20 | Kleb. pneumo. SK 1200 | 0,4 | 0,2 | 0,8 | 0,4 | 0,2 |
| | Salmonella ATCC 12176 | 0,2 | 1,6 | 12,5 | 0,4 | 0,4 |
| | Shigella HH 117 | 0,4 | 0,2 | -- | 0,4 | 0,8 |
| | Pseudo. aerug. HH 63 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | Serratia marc. ATCC 13880 | 100 | 100 | >200 | 200 | 100 |
| 25 | Proteus morgani 179 | 1,6 | 3,1 | >200 | 200 | >200 |
| | Entero. aerog. ATCC 13048 | 50 | 6,3 | 25 | 3,1 | 6,3 |
| | Entero. cloacae HH 31254 | 1,6 | 1,6 | 6,3 | 0,8 | 1,6 |

1

TABLA 2ED₅₀ (mg/kg) in vivo

E. coli SK 12140 Kleb. pneumo. SK 4200

5

Número de com-
puestosc.p.o.s.c.p.o.

| | | | | |
|---|------|-----|------|----|
| 1 | 0,46 | 50 | 0,46 | -- |
| 2 | 1,02 | >50 | -- | -- |
| 3 | 1,56 | -- | -- | -- |
| 4 | 1,82 | 50 | -- | -- |

10

TABLA 3Número del
compuestoNombre del compuesto

15

1 Acido 7-D-mandelamido-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)
tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-carboxílico.2 Acido 7-(2-tienilacetamido)-3- \int 1-(2-sulfamino
etil)-tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-carbo-
xílico.

20

3 Acido 7-(1-tetrazolilacetamido)-3- \int 1-(2-sul-
faminoetil)-tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-
-carboxílico.4 Acido 7-trifluorometiltioacetamido-3- \int 1-(2-su-
faminoetil)tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-
-carboxílico.

25

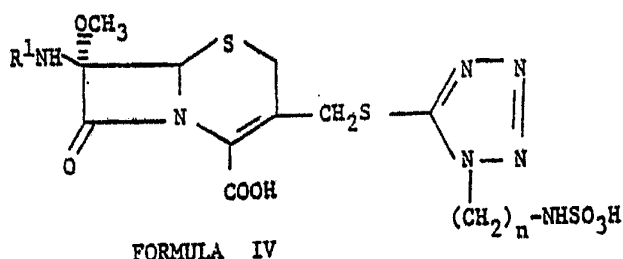
También son objetos de esta invención las compo-
siciones farmacéuticas que tienen actividad antibacteriana,
que comprenden un excipiente farmacéutico que contiene una
cantidad activa, pero no tóxica, de un compuesto de fórmu-
la I, así como los métodos de combatir infecciones bacte-

30

1 rianas administrando esta composición a un paciente infec-
 2 tado, en una cantidad no tóxica suficiente para combatir
 3 estas infecciones. La administración puede ser por inyec-
 4 ción parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, intramus-
 5 cular o intravenosa. La inyección de disoluciones o suspen-
 6 siones estériles, preparadas adecuadamente, que contienen
 7 una cantidad eficaz, no tóxica del nuevo compuesto de ce-
 8 falosporina, es la vía de administración preferida.

9 Los compuestos de Fórmula I se formulan y se ad-
 10 ministran del mismo modo que otras cefalosporinas. El plan
 11 de administración comprende la administración, preferible-
 12 mente por inyección, de una cantidad activa pero no tóxi-
 13 ca de un compuesto de Fórmula I, seleccionada en el inter-
 14 valo de dosificación unitaria de desde 100 a 1000 mg, sien-
 15 do la dosis diaria total de desde 400 mg a 6 g. Las dosi-
 16 ficaciones precisas dependen de la edad y el peso del pa-
 17 ciente y de la infección de que se trate, y pueden determi-
 18 narse por los expertos en la técnica con base en los datos
 19 descritos aquí, comparados con los disponibles en la téc-
 20 nica con relación a las cefalosporinas conocidas.

También se consideran en el objeto de esta inven-
 ción los compuestos análogos de 7 α -metoxi de los compues-
 tos de Fórmula I, compuestos representados por la fórmula
 estructural siguiente:



1 o una sal de los mismos no tóxica y farmacéuticamente acep-
table, siendo R^1 y n como se han definido antes aquí.

Un grupo seleccionado de los compuestos de fórmu-
la IV son aquellos en que n es dos.

5 Son representativos de los compuestos de fórmula
IV el ácido 7α -metoxi- 7β -(2-tienilacetamido)-3-[1-(2-
-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxíli-
co, ácido 7α -metoxi- 7β -trifluorometiltioacetamido-3-[1-
-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carbo-
10 xílico, ácido 7β -D-mandelamido- 7α -metoxi-3-[1-(2-sulfa-
minoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico, y
el ácido 7α -metoxi- 7β -(1-tetrazolilazetamido)-3-[1-(2-
-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxíli-
co.

15 Los compuestos de Fórmula IV se preparan preferi-
blemente desplazando el grupo 3-acetoxi de un ácido 7α -me-
toxi- 7β -acilaminocefalosporánico o una sal del mismo, pro-
tegido adecuadamente según sea preciso, con un tetrazol-
tiol sustituido de Fórmula II, o una sal correspondiente,
20 con la posterior separación de los grupos protectores, y
conversión de cualquier sal en el ácido libre correspon-
diente, todo ello como se ha descrito antes. Los ácidos
 7α -metoxi- 7β -acilaminocefalosporánicos o sus sales son,
o bien conocidos en la técnica, o se preparan por métodos
25 conocidos.

Como en el caso de los compuestos de Fórmula I,
todas las sales y los isómeros no tóxicos y farmacéutica-
mente aceptables, incluyendo los isómeros separados y sus
mezclas, de los compuestos representados por la Fórmula
30 IV, están incluidos en el objeto de esta invención.

1 Los compuestos de Fórmula IV tienen actividad antibacteriana frente a organismos Gram-positivos y Gram-negativos. Se administran y se formulan del mismo modo descrito anteriormente para los compuestos de Fórmula I.

5 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no han de considerarse como limitativos del objeto de la misma. Las temperaturas son en grados centígrados (°C) si no se indica otra cosa.

EJEMPLO 1

10 Acido 7-D-mandelamido-3-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil 7-3-cefen-4-carboxílico.

A una disolución de 20,4 g (0,20 moles) de N-(2-aminoetil)acetamida en 200 ml de etanol de 95% se le añadieron 27,9 ml (0,20 moles) de trietilamina y 12,0 ml (0,20 moles) de disulfuro de carbono. La reacción exotérmica alcanzó el reflujo y después se enfrió hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 1,5 horas. Se añadió yoduro de metilo (28,4 g, 0,20 moles), lo que de nuevo produjo una reacción exotérmica. Al cabo de 1,75 horas, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo sólido se disolvió en 200 ml de agua. La disolución acuosa se sometió a extracción dos veces con porciones de 250 ml de acetato de etilo. Los extractos se reunieron, se agitaron con tiosulfato de sodio, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad, dando 2-acetamidoetilditiocarbamato de metilo.

25 A una disolución de 38,4 g (0,198 moles) de 2-acetamidoetilditiocarbamato de metilo en 100 ml de etanol de 95% se le añadió una disolución de 13,5 g (0,208 moles) de azida de sodio en 100 ml de agua. La mezcla de reacción

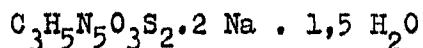
1 se sometió a reflujo durante 24 horas, y después se enfrió
y se concentró bajo presión reducida hasta aproximadamente
la mitad del volumen. La disolución se enfrió a 15°C y se
añadieron 50 ml de ácido sulfúrico 6N. La disolución ácida
5 se filtró, y el filtrado se concentró hasta aproximadamente
100 ml y se enfrió a 5°C para inducir la cristalización de
1-(2-acetamidoetil)tetrazol-5-tiol, que se recogió por fil-
tración; p. de f. 139-139,5°C. Se obtuvieron cantidades adi-
cionales del producto por extracción continua del filtrado
10 con acetato de etilo.

Una disolución de 9,3 g (0,050 moles) de 2,4-di-
nitrofluorobenceno en 50 ml de acetona se añadió a una di-
solución de 9,35 g (0,050 moles) de 1-(2-acetamidoetil)te-
trazol-5-tiol y 6,85 ml (0,050 moles) de trietilamina en
15 100 ml de acetona, y la mezcla de reacción se agitó durante
1 hora. El material sólido se recogió por filtración y se
recristalizó a partir de acetonitrilo, dando 1-(2-acetamido-
etil)-5-(2,4-dinitrofeniltio)tetrazol, p. de f. 197-198°C.

Una mezcla de 6,5 g (0,02 moles) de 1-(2-acetami-
20 doetil)-5-(2,4-dinitrofeniltiotetrazol, 100 ml de ácido
clorhídrico 12 N, y 100 ml de etanol de 95%, se sometió a
reflujo durante 4,5 horas. La mezcla se evaporó hasta seque-
dad dando un residuo gomoso, que cristalizó por adición de
etanol, dando clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5-(2,4-dinitro-
25 feniltio)tetrazol, p. de f. 217-219°C. (con descomp.)

A una disolución de 3,5 g (0,01 moles) de clorhi-
drato de 1-(2-aminoetil)-5-(2,4-dinitrofeniltio)tetrazol en
30 ml de dimetilformamida seca, se le añadieron 1,4 g
(0,01 moles) de complejo de trióxido de azufre-trimetilami-
30 na, y después 1,4 ml (0,01 moles) de trietilamina. La mez-

1 cla se agitó durante 0,5 horas y después se filtró. El fil-
trado se evaporó en vacío, se añadió acetona al residuo,
se separó el precipitado por filtración, y el filtrado se
5 evaporó hasta sequedad. Se añadió metanol al residuo y el
material sólido producido por rascado se separó por filtra-
ción. El filtrado de metanol se llevó a pH 11,3 por adición
de metóxido de sodio metanólico al 5%, se agitó durante
1,25 horas, se filtró y se diluyó con 300 ml de éter. El
sólido resultante se separó por filtración, y el filtrado
10 se evaporó hasta sequedad, dando un residuo que se trituró
con etanol de 95% para inducir la cristalización. El pro-
ducto sólido se recogió por filtración y se disolvió en me-
tanol, y la disolución metanólica se concentró hasta 10
ml, se diluyó con 75 ml de etanol de 95%, y se concentró
15 de nuevo hasta 5 ml, dando sal disódica de 1-(2-sulfamino-
etil)tetrazol-5-tiol, p. de f. 122-127°C.



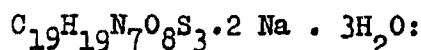
Calculado: C 12,16%; H 2,72%; N 23,64%

Encontrado: C 12,25%; H 2,98%; N 23,77%

20 Una disolución de sal disódica de 1-(2-sulfamino-
etil)tetrazol-5-tiol en agua se hace pasar a través de una
columna de resina de cambio de iones Amberlite IR-120H,
dando tras liofilización, 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-
-tiol.

25 A una mezcla de 2,71 g (0,006 moles) de sal de
sodio de ácido 7-D-mandelamidocefalosporánico y 1,18 g
(0,004 moles) de sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetra-
zol-5-tiol en 30 ml de agua, se le añadió disolución acuo-
sa de hidróxido de sodio al 10% y después disolución acuo-
30 sa de bicarbonato de sodio al 5%, hasta pH 7,3. La mezcla

1 de reacción se calentó a 70°C durante 2,66 horas, y des-
 pués se enfrió, se cubrió con acetato de etilo, se acidifi-
 có hasta pH 2,5 con ácido clorhídrico 3N, y se sometió a
 extracción con acetato de etilo. La fase acuosa se neutra-
 5 lizó hasta pH 7,0 por adición de disolución de hidróxido
 de sodio acuoso al 10% y después de bicarbonato de sodio
 acuoso al 5%, y se cromatografió sobre resina XAD-7 con
 agua y metanol como eluyentes. Después de separar el meta-
 nol en vacío, las fracciones de cromatografía se liofiliza-
 10 ron dando sal disódica de ácido 7-D-mandelamido-3- \int 1-(2-
 -sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil 7-3-cefem-4-carboxíli-
 co.



Calculado: C 34,08%; H 3,76%; N 14,64%

15 Encontrado: C 34,56%; H 3,25%; N 13,96%

Una disolución acuosa de sal disódica de ácido
 7-D-mandelamido-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiome-
 til 7-3-cefem-4-carboxílico se hace pasar a través de una
 columna de resina cambiadora de iones Amberlite IR-120H,
 20 dando el compuesto buscado.

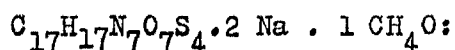
EJEMPLO 2

Acido 7-(2-tienilacetamido)-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)tetra-
 zol-5-iltiometil 7-3-cefem-4-carboxílico.

Una mezcla de 1,89 g (0,064 moles) de sal disódi-
 25 ca de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol y 2,67 g (0,064 mo-
 les) de sal disódica de ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalos-
 poránico en 40 ml. de agua, se calentó a 69°C durante 5,5
 horas, manteniendo al mismo tiempo el pH en 7,4 por adición
 de disolución acuosa diluída de bicarbonato de sodio. Una
 30 vez enfriada, la mezcla se sometió a extracción con acetato

1 de etilo. La fase acuosa se neutralizó, se evaporó hasta
 sequedad y el residuo se hizo pasar a través de una colum-
 na de XAD-4, eluyendo con agua y metanol. El metanol se eli-
 minó por evaporación, y el residuo acuoso se liofilizó dan-
 5 do un material sólido. El sólido se puso en suspensión en
 metanol, el material insoluble se separó por filtración, y
 el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar sal disódica
 de ácido 7-(2-tienilacetamido)-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)
 tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-carboxílico.

10



Calculado: C 33,90%; H 3,31%; N 15,37%

Encontrado: C 34,04%; H 3,57%; N 14,74%

15

La sal disódica de ácido 7-(2-tienilacetamido)-
 -3- \int 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-
 -carboxílico se convierte en el compuesto buscado como se
 ha descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Acido 7-(1-tetrazolilacetamido)-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)te-
 trazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-carboxílico.

20

Una mezcla de 3,5 g (8,5 mmoles) de sal de sodio
 de ácido 7-(1-tetrazolilacetamido)cefalosporánico y 2,96 g
 (10 mmoles) de sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-
 -5-tiol en 50 ml. de agua se agitó a 65°C durante 6,5 ho-
 ras, manteniendo al mismo tiempo el pH de la mezcla de reac-
 25 ción en 7,0 por adición de disolución acuosa de bicarbonato
 de sodio al 5%. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente,
 se acidificó hasta pH 1,5 con ácido clorhídrico 3N, se fil-
 tró y se sometió a extracción 3 veces con acetato de etilo.
 El pH de la fase acuosa se ajustó después a 7,0 por adición
 30 de bicarbonato de sodio, la disolución se cromatografió so-

1 bre una columna de XAD-2, y el producto resultante se secó por congelación, dando sal disódica de ácido 7-(1-tetrazolilacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico.

5 $C_{14}H_{15}N_{11}O_7S_3 \cdot 2 Na \cdot 2H_2O$:
Calculado: C 26,80%; H 3,37%; N 24,55%
Encontrado: C 27,11%; H 3,40%; N 24,18%

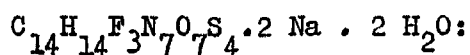
La sal disódica de ácido 7-(1-tetrazolilacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico se convierte en el compuesto buscado como se ha descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Acido 7-trifluorometiltioacetamido-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico.

15 Una disolución de 3,05 g (0,01 moles) de sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol y 4,36 g (0,01 moles) de sal de sodio de ácido 7-trifluorometiltioacetamidocefalosporánico en 50 ml de agua, se calentó a 70°C durante 5,5 horas, manteniendo el pH al mismo tiempo en 7,5 con bicarbonato de sodio acuoso al 5%. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó hasta pH 2 y se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. La capa acuosa se llevó a pH 7,4 por adición de bicarbonato de sodio acuoso al 5%, y la disolución se hizo pasar a través de una columna de resina XAD-4, eluyendo con agua seguida de metanol. La disolución en metanol se evaporó hasta sequedad, y el residuo se disolvió en 75 ml de agua. La disolución acuosa se sometió a extracción dos veces con éter y éter de petróleo, y después se liofil-

1 zó. El material liofilizado se disolvió en metanol, el di-
solvente se evaporó hasta sequedad, y se trituró con éter,
dando sal disódica de ácido 7-trifluorometiltioacetamido-
-3- \lceil 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \rceil -3-cefem-4-
5 -carboxílico.



Calculado: C 25,49%; H 2,75%; N 14,86%

Encontrado: C 25,85%; H 2,78%; N 14,13%

La sal disódica de ácido 7-trifluorometiltioace-
10 tamido-3- \lceil 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \rceil -3-
-cefem-4-carboxílico se convierte en el compuesto buscado
como se ha descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

15 Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3- \lceil 1-(2-sulfaminoetil)
tetrazol-5-iltiometil \rceil -3-cefem-4-carboxílico.

Una disolución de 7,58 g (0,015 moles) de acido
7-(D- α -terc-butoxicarbonilaminofenilacetamido)cefalosporá-
nico, 2,96 g (0,01 mol) de sal disódica de 1-(2-sulfamino-
etil)-tetrazol-5-tiol y 1,26 g (0,015 moles) de bicarbonato
20 de sodio en 125 ml de agua se agita a 60°C durante 5 horas,
manteniendo el pH al mismo tiempo en 7,0-7,2 por adición
de bicarbonato de sodio. La mezcla se enfría y se somete
a extracción con acetato de etilo. La fase acuosa se acidi-
fica hasta pH 2,5 con ácido clorhídrico 3N, y la disolución
25 ácida se somete a extracción de nuevo con acetato de etilo.
El pH de la fase acuosa se lleva 7,1 por adición de disolu-
ción de carbonato de sodio al 5%, y después se hace pasar
a través de una columna de resina de cambio de iones XAD-4,
y se eluye con agua y metanol, dando sal disódica de 7-(D-
30 α -terc-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-3- \lceil 1-(2-sulfa-

1 minoetil)tetrazol-5-iltiometil 7-3-cefem-4-carboxílico.

5 La sal disódica de ácido 7-(D- α -terc-butoxicar
bonilaminofenilacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-
-5-iltiometil 7-3-cefem-4-carboxílico se agita a 25°C con
25 ml de ácido trifluoroacético y 25 ml de 1,3-dimetoxi-
benceno durante 2,25 horas. La mezcla se evapora hasta se
quedad, se añade éter al residuo y se recoge el precipita
do, se lava con éter, se agita en acetonitrilo durante 2
horas, y se seca en vacío, dando el compuesto buscado en
10 forma de sal de ácido trifluoroacético.

Una disolución acuosa de la sal de ácido trifluo
roacético se lleva a pH 5,0 por adición de hidróxido de so
dio acuoso diluído. Después de la liofilización, el mate
rial liofilizado se disuelve en metanol y se añade éter
15 para precipitar sal de sodio de ácido 7-(D- α -aminofenil-
acetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil 7-
-3-cefem-4-carboxílico. La sal de sodio se disuelve en
agua, y la disolución acuosa se hace pasar a través de una
columna de resina de cambio de iones Amberlite IR-120H. La
20 liofilización del material eluido da el compuesto buscado.

EJEMPLO 6

La reacción del derivado de N-terc-butoxicarbo-
nilo de los siguientes ácidos cefalosporánicos

25 ácido 7-(α -amino-4-hidroxifenilacetamido)cefalosporá-
nico

ácido 7-(α -amino-4-formamidofenilacetamido)cefalospo
ránico

ácido 7-(α -amino-3-formamidofenilacetamido)cefalospo
ránico

ácido 7-(α -amino-4-ureidofenilacetamido)cefalosporá-
nico

30 ácido 7-(α -amino-3-ureidofenilacetamido)cefalosporá-
nico

1 ácido 7-(α -amino-4-hidroximetilfenilacetamido)
cefalosporánico

ácido 7-(α -amino-1,4-ciclohexadienilacetamido)
cefalosporánico

5 ácido 7-(α -amino-4-carboximetilaminofenilaceta-
mido)cefalosporánico

con sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol co-
mo se ha descrito en el procedimiento del Ejemplo 5, segui-
da de la eliminación del grupo protector y la conversión
10 de las sales de ácido trifluoroacético en los ácidos libres
como se ha descrito en él, da los compuestos siguientes de
esta invención:

15 ácido 7-(α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-
-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-
-carboxílico,

ácido 7-(α -amino-4-formamidofenilacetamido)-3-
-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-
-carboxílico.

20 ácido 7-(α -amino-3-formamidofenilacetamido)-3-
-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-
-carboxílico,

ácido 7-(α -amino-4-ureidofenilacetamido)-3-[1-
-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carbo-
xílico,

25 ácido 7-(α -amino-3-ureidofenilacetamido)-3-[1-
-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carbo-
xílico,

30 ácido 7-(α -amino-4-hidroximetilfenilacetamido)-
-3-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-
-carboxílico,

1 ácido 7-(α -amino-1,4-ciclohexadienilacetamido)-
-3-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-
-carboxílico,

 ácido 7-(α -amino-4-carboximetilaminofenilaceta-
5 mido)-3-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-ce-
fem-4-carboxílico.

EJEMPLO 7

Se prepara ácido 7-(4-hidroximandelamido)-3-[1-
-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carbo-
10 xílico por reacción de sal de sodio de ácido 7-(4-hidroxi-
mandelamido)cefalosporánico y sal disódica de 1-(2-sulfami-
noetil)tetrazol-5-tiol, seguida de tratamiento del producto
con resina de cambio de iones Amberlite 120H, como se des-
cribe en el procedimiento del Ejemplo 1.

15 EJEMPLO 8

Cuando se hace reaccionar la sal de sodio de áci-
do cefalosporánico indicado a continuación:

 ácido 7-(3-sidnonacetamido)cefalosporánico,

 ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)cefalosporá-
20 nico,

con sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol por
el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y el producto
se convierte en el ácido libre como se describe en el mis-
mo, se obtienen, respectivamente, los siguientes compuestos
de esta invención:

 ácido 7-(3-sidnonacetamido)-3-[1-(2-sulfaminoe-
25 til)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico,

 ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-[1-(2-sul-
faminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico.

30 EJEMPLO 9

1 La reacción de la sal de sodio del ácido cefalosporánico que se indica a continuación:

ácido 7-(2,2,2-trifluoroetiltioacetamido)cefalosporánico,

5 ácido 7-metiltioacetamidocefalosporánico, con 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol como se describe en el procedimiento del Ejemplo 4, da, tras conversión de las sales formadas en los ácidos libres, los compuestos siguientes de esta invención como productos finales:

10 ácido 7-(2,2,2-trifluoroetiltioacetamido)-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-metiltioacetamido-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-carboxílico.

15

EJEMPLO 10

Cuando una proporción equivalente de una N-aminoalcoholacetamida de las siguientes:

N-(3-aminopropil)acetamida

N-(4-aminobutil)acetamida

20

N-(5-aminopentil)acetamida

se usa en el procedimiento del Ejemplo 1, en lugar de N-(2-aminoetil)acetamida, y los ditiocarbamatos resultantes se tratan con azida de sodio para producir los correspondientes 1-acetamidoalcoholtetrazol-5-tioles, que se convierten en los derivados de 1-sulfaminoalcohol, todo ello como se describe en el mismo, se obtienen los siguientes 1-sulfaminoalcoholtetrazol-5-tioles:

25

1-(3-sulfaminopropil)tetrazol-5-tiol

1-(4-sulfaminobutil)tetrazol-5-tiol

30

1-(5-sulfaminopentil)tetrazol-5-tiol.

1 La reacción de la sal disódica de un 1-sulfamino
alcohiltetrazol-5-tiol de los indicados antes con sal de
sodio de ácido 7-D-mandelamidocefalosporánico, como se des-
cribe en el procedimiento del Ejemplo 1, seguida de la con-
5 versión de las sales formadas en los ácidos libres, da los
siguientes compuestos de esta invención:

ácido 7-D-mandelamido-3- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1-(3-sulfaminopropil)
tetrazol-5-iltiometil-7-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-D-mandelamido-3- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1-(4-sulfaminobutil)te-
trazol-5-iltiometil-7-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-D-mandelamido-3- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1-(5-sulfaminopentil)
tetrazol-5-iltiometil-7-3-cefem-4-carboxílico.

Igualmente, la reacción de los tetrazoltioles
sustituídos, o la correspondiente sal disódica indicada an-
15 tes, con cualquiera de los ácidos 7-acil cefalosporánicos
citados en la lista, o sus sales correspondientes, según
procedimientos descritos aquí, da los correspondientes com-
puestos de esta invención.

EJEMPLO 11

20 La reacción de uno de los siguientes ácidos ce-
falosporánicos, o sus sales:

ácido 7-(α -hidroxi-2-tienilacetamido)cefalospo-
ránico

25 ácido 7-(α -carboxi-2-tienilacetamido)cefalospo-
ránico

ácido 7-(α -sulfofenilacetamido)cefalosporánico
con sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol, por
procedimientos descritos anteriormente, da, tras la conver-
sión del producto en el ácido libre, los siguientes compues-
30 tos de esta invención:

1 ácido 7-(α -hidroxi-2-tienilacetamido)-3-[1-
-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]7-3-cefem-4-carbo-
xílico,

5 ácido 7-(α -carboxi-2-tienilacetamido)-3-[1-
-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]7-3-cefem-4-carbo-
xílico,

ácido 7-(α -sulfofenilacetamido)-3-[1-(2-sulfa-
minoetil)tetrazol-5-iltiometil]7-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 12

10 Acido 7-amino-3-[1-(2-sulfoaminoetil)tetrazol-5-iltiome-
til]7-3-cefem-4-carboxílico

A una mezcla de 97 g (200 ml, 2,1 moles) de áci-
do fórmico, destilado a partir de sulfato de cobre anhi-
dro, y 37,5 ml (0,4 moles) de anhídrido acético, se le aña-
15 dieron 25,0 g (0,1 mol) de ácido 7-aminocefalosporánico.
La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 ho-
ras, y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se
disolvió en acetato de etilo, y la disolución en acetato
de etilo se filtró y se evaporó hasta sequedad dando un
20 residuo que se recristalizó a partir de éter-éter de pe-
tróleo, dando ácido 7-formamidocefalosporánico.

Una mezcla de 1,0 g (3,3 mmoles) de ácido 7-for-
mamidocefalosporánico y 0,7 g (2,6 mmoles) de sal disódi-
ca de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol en 15 ml de agua,
25 se agita a 65-70°C durante 3 horas, manteniendo al mismo
tiempo el pH en 7,0. La mezcla se enfría, se acidifica has-
ta pH 1,0 con ácido clorhídrico, y se somete a extracción
con acetato de etilo. El extracto se filtra y el filtrado
se evapora hasta sequedad dando un residuo que se disuelve
30 en metanol. La disolución en metanol se filtra y se añade

1 éter para precipitar el compuesto buscado, que se recoge por filtración.

EJEMPLO 13

5 Acido 7-(4-piridiltioacetamido)-3- λ 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico.

10 Se añade gota a gota cloruro de (4-piridiltio) acetilo (0,53 g, 2,8 mmoles) a una mezcla de 1,0 g de ácido 7-amino-3- λ 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico y 0,9 g (9,0 mmoles) de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a -10°C, y después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla se filtra y el filtrado se diluye con 200 ml de éter-
15 -éter de petróleo. El precipitado se recoge por filtración y se disuelve en agua. La disolución acuosa se hace pasar por una columna de resina Amberlite IR-120H y las fracciones que contienen producto se liofilizan para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 14

20 La acilación de ácido 7-amino-3- λ 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activado de los ácidos siguientes:

25 ácido cianoacético

ácido 3-piridiltioacético

ácido cianometiltioacético

ácido 2,2,2-trifluoroetilsulfinilacético

ácido metilsulfonilacético

1 ácido 2-piridon-N-acético

ácido 4-piridon-N-acético

como se ha descrito en el procedimiento del Ejemplo 13, da los siguientes compuestos de esta invención:

5 ácido 7-cianoacetamido-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(3-piridiltioacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-cianometiltioacetamido-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(2,2,2-trifluoroetilsulfinilacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7-metilsulfonilacetamido-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(2-piridinacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(4-piridinacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico.

20 EJEMPLO 15

Acido 7-(D- α -formiloxifenilacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico.

25 Se hace reaccionar ácido 7-amino-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico con el éster de formiato de cloruro de D-mandeloilo, según el procedimiento del Ejemplo 13, dando el compuesto buscado.

EJEMPLO 16

Acido 7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3- \square 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \square -3-cefem-4-carboxílico.

30 Una disolución de sal de sodio de ácido 7 α -meto

1 xi-7 β -(2-tienilacetamido-cefalosporánico se disuelve en
50 ml de agua, se añaden 1,33 g (4,5 mmoles) de sal disódi-
ca de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol, y la disolución
se calienta a 70°C hasta que la cromatografía de capa del-
5 gada indica el consumo del material de partida (unas 5 ho-
ras). La mezcla de reacción se cromatografía sobre resina
de cambio de iones XAD-4, después de lavar con agua, con
metanol como eluyente. La evaporación de la disolución en
etanol da el compuesto buscado en forma de la sal disódica.

10 La sal disódica de ácido 7 α -metoxi-7 β -(2-tie-
nilacetamido)-3- \int 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiome-
til \int -3-cefem-4-carboxílico se convierte en el compuesto
buscado como se ha descrito antes.

EJEMPLO 17

15 Acido 7 α -metoxi-7 β -trifluorometiltioacetamido-3- \int 1-(2-
-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil \int -3-cefem-4-carboxíli-
co.

A una disolución fría de 5,25 g (0,012 moles) de
éster de benzhidrido de ácido 7 β -amino-7 α -metoxicefalos-
20 poránico en 200 ml de cloruro de metileno que contienen
1,79 g (0,012 moles) de N,N-dietilanilina, se le añade go-
ta a gota, durante un periodo de 20 minutos, una disolución
de 1,82 g (0,012 moles) de cloruro de trifluorometiltioace-
tilo en 50 ml de cloruro de metileno. Después de agitar du-
25 rante 30 minutos, la mezcla se somete a extracción sucesi-
vamente con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, ácido clor-
hídrico acuoso al 5%, y finalmente con salmuera. La fase
orgánica se seca (MgSO₄) y el disolvente se evapora, dando
éster de benzhidrido de ácido 7 α -metoxi-7 β -trifluorometil-
30 tioacetamidocefalosporánico.

1 El éster de benzhidrilo de ácido 7 α -metoxi-7 β
-trifluorometiltioacetamidocefalosporánico se disuelve en
una mezcla fría de ácido trifluoroacético-anisol (2:1) y
la mezcla se agita durante 1,5 horas sin enfriamiento ex-
5 terior. El disolvente se evapora en vacío y el producto re-
sidual se toma en acetato de etilo, se lava con agua, se
seca (MgSO₄) y se concentra en vacío hasta un pequeño volu-
men. Esta disolución se añade gota a gota a éter de petró-
leo agitado para precipitar ácido 7 α -metoxi-7 β -trifluoro-
10 metiltioacetamidocefalosporánico.

Se pone en suspensión ácido 7 α -metoxi-7 β -tri-
fluorometiltioacetamidocefalosporánico (2,2 g, 5 mmoles) en
75 ml de agua, y se añaden 0,4 g de bicarbonato de sodio
sólido hasta que la disolución es completa. A esta disolu-
15 ción se le añaden 2,21 g (7,5 mmoles) de sal disódica de
1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol y la mezcla se calienta
a 70°C durante 7 horas. El pH de la mezcla de reacción se
mantiene en 7,5 por adición gota a gota de ácido clorhídri-
co 3N según se precise. El progreso de la reacción se sigue
20 por cromatografía de capa delgada, y se considera comple-
ta cuando la cromatografía de capa delgada indica la desa-
parición del material de partida. La mezcla de reacción se
cromatografía sobre una columna de resina XAD-4 y el produc-
to se eluye de la columna con metanol. La evaporación de
25 la disolución en metanol da sal disódica de ácido 7 α -meto-
xi-7 β -trifluorometiltioacetamido-3- $\left[$ 1-(2-sulfaminoetil)-
-tetrazol-5-iltiometil $\right]$ -3-cefem-4-carboxílico.

La sal disódica se convierte en el compuesto bus-
cado por procedimientos descritos anteriormente.

30

EJEMPLO 18

1 Acido 7β -D-mandelamido- 7α -metoxi-3-[1-(2-sulfaminoetil) tetrazol-5-iltiometil 7-3-cefem-4-carboxílico.

5 Una disolución fría de 2,6 g (6 mmoles) de éster de benzhidrilo de ácido 7β -amino- 7α -metoxicefalosporánico en 100 ml de cloruro de metileno que contienen 0,9 g (6 mmoles) de N,N-dietilanilina se trata, gota a gota y durante un periodo de 15 minutos, con una disolución de 1,7 g (6 mmoles) de cloruro de D-O-dicloroacetilmandeloilo en 25 ml de cloruro de metileno. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, con agitación, y después se somete a extracción sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, ácido clorhídrico al 5%, y salmuera. La fase orgánica se seca y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en mezcla de ácido trifluoroacético-anisól fría (2:1) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evapora en vacío y el residuo se disuelve en bicarbonato de sodio acuoso al 5%. El pH se eleva a 9-9,3 por adición de carbonato de sodio acuoso al 5%, y se mantiene en ese valor durante 30 minutos para completar la disociación del grupo dicloroacetilo. La disolución se enfría en hielo, se separa en capas con acetato de etilo y se acidifica hasta pH 2,0 con ácido clorhídrico diluído. Las capas se separan y, después de una segunda extracción de la capa acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se secan y se evaporan en vacío produciendo ácido 7β -D-mandelamido- 7α -metoxicefalosporánico.

25 Se pone en suspensión ácido 7β -mandelamido- 7α -metoxicefalosporánico (2,2 g, 5 mmoles) en 75 ml de agua, y se añade bicarbonato de sodio sólido hasta que se disuelve todo el ácido. Se añaden 2,21 g (7,5 mmoles) de sal di-

30

1 sódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol, y la mezcla
se calienta a 70°C durante 7 horas. El pH de la mezcla de
reacción se mantiene en 7,5 por adición de ácido clorhídri-
co 3N. La cromatografía de esta disolución sobre resina
5 XAD-4, eluyendo con metanol, da, por evaporación del meta-
nol, el compuesto buscado en forma de su sal disódica.

La sal disódica de ácido 7 β -mandelamido-7 α -me-
toxi-3-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-ce-
fem-4-carboxílico se convierte en el compuesto buscado por
10 los procedimientos descritos antes.

EJEMPLO 19

Acido 7 α -metoxi-7 β -(D- α -aminofenilacetamido)-3-[1-(2-
-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxíli-
co.

15 A una disolución de éster de p-nitrobencilo de
ácido 7 β -amino-7 α -metoxi-cefalosporánico (5,3 g, 0,012
moles) en 200 ml de cloruro de metileno, se le añaden 3,0
g (0,012 moles) de ácido D- α -tercbutoxicarbonilaminofenil-
acético y 2,5 g (0,012 moles) de dicitclohexilcarbodiimida.
20 La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente
y después se filtra. El filtrado se evapora en vacío y el
residuo se disuelve en metanol-tetrahidrofurano y se hidro-
gena sobre paladio sobre carbón al 5%, dando ácido 7 beta-
-(D-alfa-terc-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-7 alfa-me
25 toxicefalosporánico.

Se disuelve ácido 7 β -(D- α -terc-butoxicarbonil
aminofenilacetamido)-7 α -metoxicefalosporánico (2,68 g, 5
umoles) en 75 ml de agua, añadiendo 0,4 g de bicarbonato de
sodio sólido. Se añade sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)
30 tetrazol-5-tiol (2,21 g, 7,5 umoles) y la mezcla de reacción

1 se calienta a 70°C hasta que la cromatografía en capa del-
gada indica que ha desaparecido el material de partida. La
mezcla de reacción se cromatografía sobre resina XAD-4 y
se eluye con metanol. La evaporación de la disolución en
5 metanol da sal disódica de ácido 7 α -metoxi-7 β -(D- α -terc-
-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-3-[1-(2-sulfaminoetil)
tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico.

La sal disódica se pone en suspensión en ácido
trifluoroacético-anisol 1:1 y se agita a temperatura ambien-
10 te durante dos horas. El ácido trifluoroacético en exceso
se separa por evaporación, el residuo se tritura con éter,
y el precipitado resultante se recoge por filtración y se
agita con acetonitrilo, dando el compuesto buscado en for-
ma de su sal con ácido trifluoroacético.

15 Una disolución acuosa de la sal de ácido trifluo-
roacético se lleva hasta pH 7 por adición de bicarbonato
de sodio acuoso al 5%, y después se cromatografía sobre re-
sina XAD-4 con metanol como eluyente. El material sólido
obtenido tras evaporación del metanol se disuelve en agua,
20 y la disolución acuosa se hace pasar a través de una colum-
na de cambio de cationes (IR-120H). La liofilización del
material eluido da el compuesto buscado.

EJEMPLO 20

25 Acido 7 α -metoxi-7 β -(1-tetrazolilacetamido)-3-[1-(2-sulfa-
minoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico.

La sustitución de una cantidad equivalente de clo-
ruro de 1-tetrazolilacetilo en el procedimiento del Ejemplo
17 da éster de benzhidrido de ácido 7 α -metoxi-7 β -(1-tetra-
zolilacetamido)cefalosporánico, que se convierte en ácido
30 7 α -metoxi-7 β -(1-tetrazolilacetamido)cefalosporánico como

1 se describe en el mismo.

La reacción de ácido 7 α -metoxi-7 β -(1-tetrazo-
lilacetamido)cefalosporánico, sal disódica de 1-(2-sulfa-
minoetil)tetrazol-5-tiol, y bicarbonato de sodio como se
5 ha descrito en el Ejemplo 17 da, tras convertir el produc-
to de sal disódica en el ácido libre como se ha descrito
antes, el compuesto buscado.

EJEMPLO 21

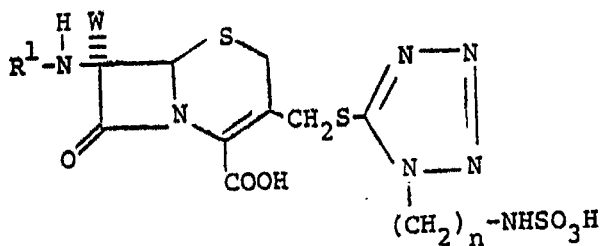
Se obtiene una composición farmacéutica inyecta-
10 ble añadiendo agua estéril, o disolución salina estéril
(2 ml), a 500 mg de sal disódica de ácido 7-D-mandelamido-
-3-[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-
-carboxílico.

De modo similar pueden formularse composiciones
15 farmacéuticas de los demás compuestos antibacterianos.

REIVINDICACIONES

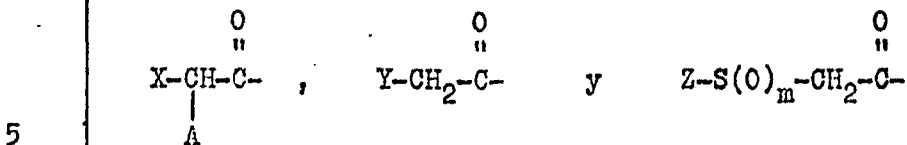
20 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los que
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto
de cefalosporina de fórmula



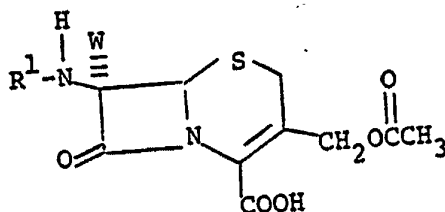
30

1 en la que W es hidrógeno o metoxilo; R¹ es un grupo acilo
seleccionado del grupo que consta de



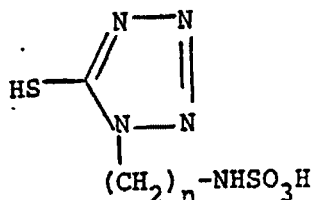
10 donde X es tienilo, dihidrofenilo, fenilo o fenilo monosus-
tituido con hidroxilo, hidroximetilo, formamido, ureido o
carboximetilamino; A es NH₂, OH, COOH ó SO₃H, ó formiloxi
cuando X es fenilo; Y es tienilo, tetrazolilo, sidnona, cia
15 no ó aminometilfenilo; Z es metilo, trifluorometilo, tri-
fluoroetilo, cianometilo o piridilo; m es cero a dos, y n
es dos a cinco; o una sal no tóxica farmacéuticamente acep-
table del mismo, que comprende hacer reaccionar un compues-
to de fórmula

15



20 donde R¹ y W son como se han definido antes, o una sal del
mismo, con un compuesto de fórmula

25



30

donde n es como se ha definido antes, o una sal del mismo,
seguido por acidificación o conversión de otro modo en el
ácido libre, si es necesario, y opcionalmente convertir
el producto en una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable.

1 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que n es dos.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
5 en el que R¹ es $\text{X}-\underset{\text{A}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}}{\text{C}}-$, X es fenilo y A es NH₂ u OH.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª,
en el que W es hidrógeno.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª,
10 en el que W es metoxi.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que R¹ es $\text{Y}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}}{\text{C}}$ e Y es tienilo o tetrazolilo.

7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª,
15 en el que W es hidrógeno.

8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª,
en el que W es metoxi.

9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que R¹ es $\text{Z}-\text{S}(\text{O})_m-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}}{\text{C}}$, Z es trifluorometilo y m
20 es cero a dos.

10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª,
en el que W es hidrógeno.

11ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª,
en el que W es metoxi.

12ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª,
25 en el que el compuesto de cefalosporina obtenido es ácido
7-mandelamido-3- $\sqrt{1}$ -(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil/ $\sqrt{7}$ -
-3-cefem-4-carboxílico, que se prepara haciendo reaccionar
sal de sodio de ácido 7-mandelamidocefalosporánico con sal
disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol, y acidifi-
30 cando después.

1 13ª.- Un procedimiento según la reivindicación 5ª,
en el que el compuesto de cefalosporina obtenido es ácido
7 β -mandelamido-7 α -metoxi-3- \sphericalangle 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-
-5-iltiometil \sphericalangle -3-cefem-4-carboxílico, que se prepara ha-
5 ciendo reaccionar ácido 7 β -mandelamido-7 α -metoxicefalos-
poránico, bicarbonato de sodio y sal disódica de 1-(2-sul-
faminoetil)tetrazol-5-tiol, y convirtiendo después el pro-
ducto en el ácido libre.

10 14ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª,
en el que el compuesto de cefalosporina obtenido es ácido
7-(2-tienilacetamido)-3- \sphericalangle 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-il-
tiometil \sphericalangle -3-cefem-4-carboxílico, que se prepara haciendo
reaccionar ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico con
sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol, y con-
15 virtiendo después el producto en el ácido libre.

20 15ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª,
en el que el compuesto de cefalosporina obtenido es ácido
7-(1-tetrazolilacetamido)-3- \sphericalangle 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-
-iltiometil \sphericalangle -3-cefem-4-carboxílico, que se prepara hacien-
do reaccionar sal de sodio de ácido 7-(1-tetrazolilacetami-
do)cefalosporánico con sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)-
tetrazol-5-tiol, y acidificando después.

25 16ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª,
en el que el compuesto de cefalosporina obtenido es ácido
7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3- \sphericalangle 1-(2-sulfaminoetil)te-
trazol-5-iltiometil \sphericalangle -3-cefem-4-carboxílico, que se prepara
haciendo reaccionar sal de sodio de ácido 7 α -metoxi-7 β -(2-
-tienilacetamido)cefalosporánico con sal disódica de 1-(2-
-sulfaminoetil)-tetrazol-5-tiol, y convirtiendo después el
30 producto en el ácido libre.

1 17ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª,
en el que el compuesto de cefalosporina obtenido es ácido
7 α -metoxi-7 β -(1-tetrazolilacetamido)-3-[1-(2-sulfaminoe-
5 til)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico, que se
prepara haciendo reaccionar ácido 7 α -metoxi-7 β -(1-tetra-
zolibacetamido)cefalosporánico, bicarbonato de sodio y sal
disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol, y convir-
tiendo después el producto en el ácido libre.

10 18ª.- Un procedimiento según la reivindicación 10ª,
en el que el compuesto de cefalosporina obtenido es ácido
7-trifluorometiltioacetamido-3-[1-(2-sulfaminoetil)tetra-
zol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico, que se prepara
haciendo reaccionar sal de sodio de ácido 7-trifluorometil-
tioacetamidocefalosporánico con sal disódica de 1-(2-sul-
15 faminoetil)tetrazol-5-tiol, y acidificando después.

20 19ª.- Un procedimiento según la reivindicación 11ª,
en el que el compuesto de cefalosporina obtenido es ácido
7 α -metoxi-7 β -trifluorometiltioacetamido-3-[1-(2-sulfami-
noetil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico, que se
prepara haciendo reaccionar ácido 7 α -metoxi-7 β -trifluoro-
metiltioacetamidocefalosporánico, bicarbonato de sodio y
sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol, y con-
virtiendo después el producto en el ácido libre.

25 20ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de
una base.

21ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de bicar-
bonato de sodio.

30
27097

22ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto

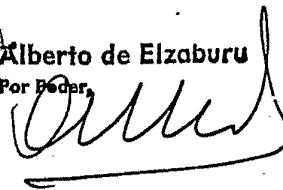
1 de cefalosporina.

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

5 Esta Memoria consta de TREINTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30. SET. 1977

P. A. Alberto de Elzaburu
Por Poder,



10

15

20

25

30

27097

VAL