



19	ES	11	NUMERO	454997	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	13.1.77		

P.- 64.740

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		76-00843	14.1.76		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A61K, C07D		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINO-TIAZOLIL-ACETAMIDO-CEFALOSPORANICO"

71	SOLICITANTE (S)
	ROUSSEL-UCLAF

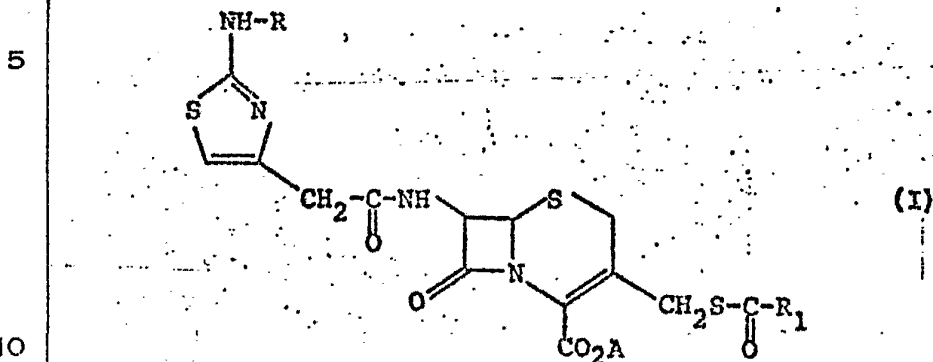
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Boulevard des Invalides, 75323 Paris, Francia

72	INVENTOR (ES)
	René Heymes

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados del ácido 7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de fórmula I:



15 donde R representa un átomo de hidrógeno o una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, R₁ representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un heterociclo de 5 elementos que comprende, en su caso, una agrupación cetónica, A representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo o magnesio, o bien un equivalente de base orgánica aminada.

20 Como agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis que puede representar R se pueden citar las agrupaciones terc-butoxicarbonilo, tritilo, bencilo, dibencilo, tricloroetilo, carbobenciloxi, formilo o ftaloílo.

25 Entre los valores de R₁ se pueden citar los radicales metilo, etilo propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, furilo, tiazolilo, oxotiazolinilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

30 Entre los valores de A se pueden citar sobre todo un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio;

1 entre las bases orgánicas que pueden estar representadas -
 por A se pueden citar la trimetilamina, trietilamina, meti-
 lamina, propilamina, N,N-dimetiletanolamina o tris(hidroxi
 metil)metilamina.

5 La invención tiene sobre todo por objeto un proce-
 dimiento para preparar productos de fórmula I, donde R se
 elige del grupo constituido por las agrupaciones terc-buto
 xicarbonilo, tritilo, dibencilo, tricloroetilo y carboben-
 zoxi.

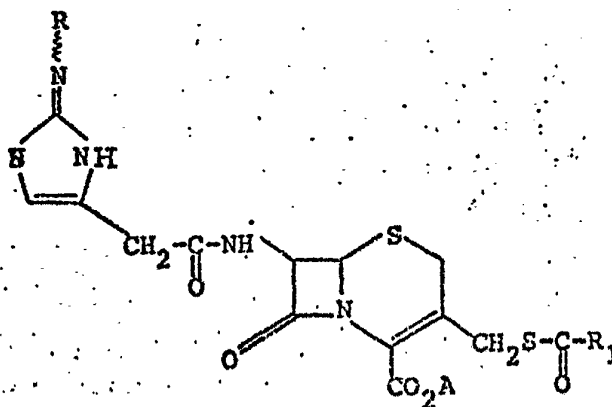
10 La invención tiene más particularmente por objeto
 un procedimiento para preparar productos de fórmula I, don-
 de R representa un átomo de hidrógeno o una agrupación tri-
 tilo, R₁ representa un radical metilo, etilo, furilo ó 2-
 oxo(3H)tiazolil-4-ilo, y A representa un átomo de hidrógeno.

15 Entre los productos de fórmula general I se pue-
 den citar sobre todo los productos descritos a continuación
 en los ejemplos, y particularmente el ácido 7- β -2-(2-amino-
 -4-tiazolil)-acetamido- β -3-(acetiltiometil)-cef-3-em-4-car-
 boxílico.

20 Se entiende que los productos de fórmula I antes
 citados pueden existir:

- bien en la forma indicada por dicha fórmula I,
- o bien en la forma de productos de fórmula I₂

25

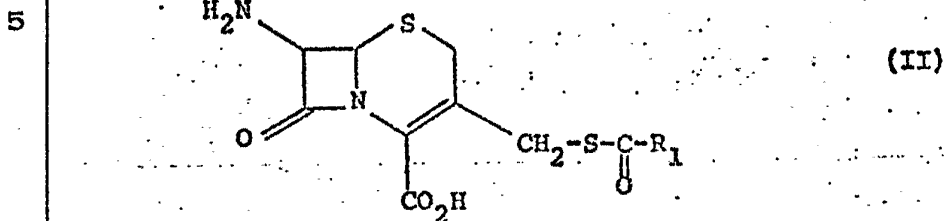
(I₂)

30

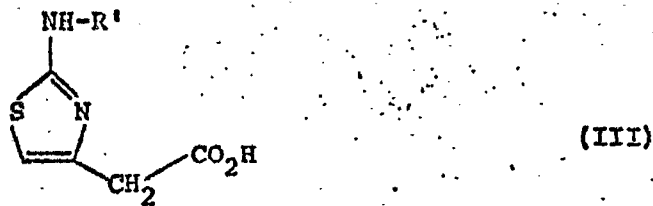
1 donde R, R₁ y A tienen el significado antes indicado.

El procedimiento para preparar productos de fórmula I se caracteriza porque se trata:

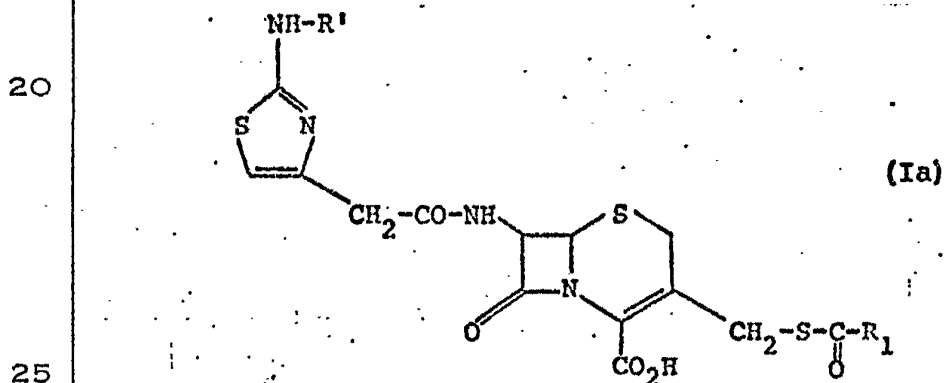
- bien un producto de fórmula II:



donde R₁ tiene el significado antes dado, con un ácido de
10 fórmula III:

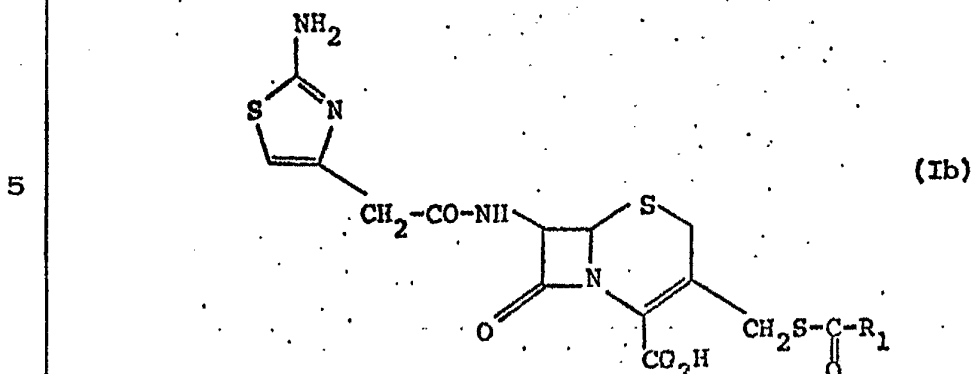


15 o con un derivado funcional de este ácido de fórmula III, fórmula en la que R' representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o hidrogenolisis, para obtener un producto de fórmula Ia:



correspondiente a un producto de fórmula I, donde R representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o hidrogenolisis, y A representa un átomo de hidrógeno, producto de fórmula Ia que se hidroliza, en su caso, en
30 medio ácido o se hidrogenoliza, para obtener un producto de

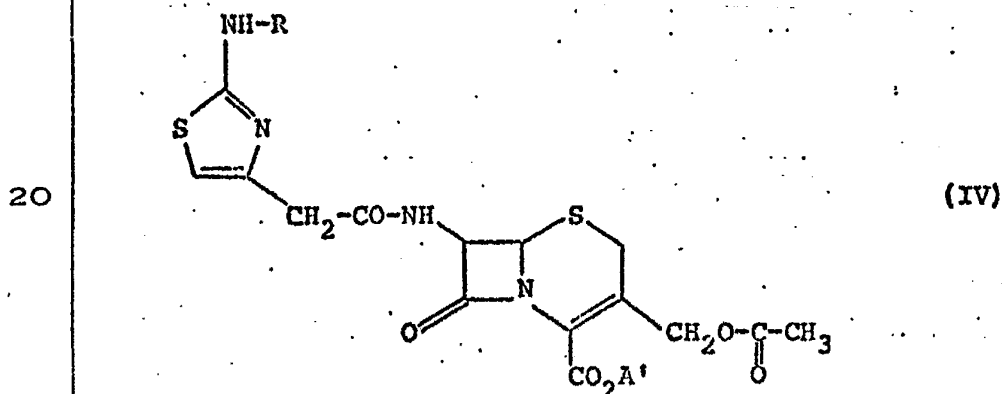
1 fórmula Ib:



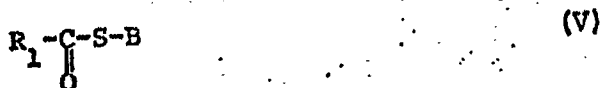
10 correspondiente a un producto de fórmula I, donde R y A representan cada uno un átomo de hidrógeno, y porque, si se desea, se forma una sal, con una base mineral u orgánica, de los productos de fórmula Ia o Ib, según los métodos usuales, para obtener los productos correspondientes de fórmula I, donde A representa un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo o magnesio, o de base orgánica aminada;

15

- o bien se trata un producto de fórmula IV:



25 donde R tiene el significado antes dado, y A' representa un átomo de hidrógeno o metal alcalino, con un producto de fórmula V:



donde R₁ tiene el significado antes citado y B representa un átomo de hidrógeno o de metal alcalino, para obtener un

1 producto de fórmula Ia o Ib, con o sin formación de sal, -
producto que, si está en forma de sal, se trata con un áci-
do para obtener un producto de fórmula Ia o Ib, producto -
con el que luego se forma una sal, si se desea, según los
5 métodos usuales.

En una forma preferida de realización del proce-
dimiento, se trata el producto de fórmula II con un deriva-
do funcional del ácido de fórmula III.

Este derivado funcional puede ser el cloruro o
10 anhídrido de ácido, pudiendo ser formado este último in si-
tu por acción de cloroformiato de isobutilo sobre el ácido.
Se pueden utilizar igualmente otros haluros, o incluso otros
anhídridos, formados in situ por acción de otros cloroformi-
atos de alcohol, de una dialcohol, diimidida o de una
15 dicitcloalcoholcarbodiimidida, tal como la dicitclohexilcarbo-
diimidida. Se pueden utilizar igualmente otros derivados de
ácidos, tales como la azida de ácido, amida de ácido o un
éster de ácido formado, por ejemplo, con hidroxisuccinimi-
da, para-nitrofenol ó 2,4-dinitrofenol. En el caso de que
20 se trate el producto de fórmula II con un haluro de ácido
de fórmula general III, o con un anhídrido formado con un
cloroformiato de isobutilo, se procede, de preferencia, en
presencia de un agente básico.

Como agente básico se puede elegir, por ejemplo,
25 un carbonato de metal alcalino o una base orgánica terciaria,
tal como metilmorfolina, piridina o una trialcoholami-
na, tal como trietilamina.

Como agente de hidrólisis ácida al que se someten
en su caso, los productos de fórmula Ia, se pueden citar el
30 ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido acético. Es-

1 tos ácidos se pueden emplear anhidros o en solución acuosa.
Como agente de hidrogenolisis se puede citar, sobre todo,
el sistema cinc-ácido acético.

5 Se utiliza de preferencia un agente de hidrólisis
ácida tal como el ácido trifluoroacético anhidro o los áci-
dos fórmico o acético acuoso, para eliminar las agrupacio-
nes terc-butoxicarbonilo o tritilo.

10 Se utiliza de preferencia el sistema cinc-ácido
acético para eliminar el grupo tricloroetilo, y la hidroge-
nación catalítica para eliminar los grupos bencilo, dibenci-
lo y carbobenciloxi.

15 La acción del producto de fórmula V sobre el pro-
ducto de fórmula IV se realiza, de preferencia en agua o
en una mezcla agua-acetona, pero se puede utilizar igualmen-
te otro disolvente acuoso, tal como una mezcla de agua-dio-
xano, agua-tetrahidrofurano o agua-alcohol etílico.

20 En el caso de que se utilice un producto de fór-
mula IV donde A' representa un átomo de hidrógeno, o un pro-
ducto de fórmula V donde B representa un átomo de hidrógeno,
y en el caso de que A' y B sean ambos hidrógeno, la forma
preferida del procedimiento consiste en preparar in situ la
sal alcalina correspondiente a estos productos, para obte-
ner un producto de fórmula IV donde A' representa un átomo
de metal alcalino, y/o un producto de fórmula V donde B re-
25 presenta un átomo de metal alcalino.

Los átomos de metales alcalinos representados pre-
feriblemente por A' y B son el sodio y potasio.

30 En el caso de que la formación de sal con los pro-
ductos de fórmula IV donde A' representa un átomo de hidró-
geno, y/o de fórmula V donde B representa un átomo de hidró-

1 geno, se efectúe in situ, se utiliza preferiblemente el carbonato ácido de sodio o de potasio. Sin embargo, se pueden utilizar otras sustancias alcalinas, tales como sosa, potasa, o los carbonatos de sodio o de potasio.

5 La reacción del producto de fórmula V con el producto de fórmula IV se puede efectuar en presencia de un tampón que mantenga en el medio un pH próximo a la neutralidad, tal como un tampón de fosfato monosódico-carbonato ácido de sodio.

10 En la forma preferida antes descrita se utiliza, por último, un ácido para obtener los productos de fórmula Ia o Ib. Este ácido es, de preferencia, el ácido acético, pero se pueden utilizar igualmente otros ácidos minerales u orgánicos tales como el ácido clorhídrico, sulfúrico, fórmico, oxálico o trifluoroacético.

15 Sin embargo, en el caso de que se utilice un producto de fórmula IV donde A' representa un átomo de metal alcalino y R representa un átomo de hidrógeno, y un producto de fórmula V donde B representa un átomo de metal alcalino, en cantidades estequiométricas, el ácido acético liberado en el curso de la reacción puede permitir que los productos de fórmula Ib cristalicen en forma de sal interna, haciendo así inútil la utilización del ácido antes mencionado.

20 Con los productos de fórmula Ia o Ib se pueden formar sales según los métodos usuales. La formación de sal se puede obtener, por ejemplo, por acción sobre estos ácidos de una base mineral tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, o bicarbonato de sodio, o una base orgánica como la trietilamina.

30 Esta formación de sal se realiza de preferencia -

1 en un disolvente o mezcla de disolventes, tal como agua, -
éter etílico, etanol o acetona.

Los productos de fórmula general I poseen una ac-
tividad antibiótica muy buena, por una parte sobre las bac-
5 terias gram (+) tales como estafilococos, estreptococos y,
sobre todo, estafilococos resistentes a la penicilina, y -
por otra parte sobre las bacterias gram (-), sobre todo las
bacterias coliformes, los proteus y las klebsiellas.

Estas propiedades hacen a dichos productos aptos
10 para ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de
las estafilococias tales como septicemias estafilocócicas,
estafilococias malignas de la cara o cutáneas, piodermitis,
llagas sépticas o supurantes, ántrax, flemones, erisipelas,
estafilococias agudas primitivas o post-gripales, bronconeu-
15 monías, supuraciones pulmonares.

Estos productos se pueden utilizar igualmente co-
mo medicamentos en el tratamiento de las colibacilosis e in-
fecciones asociadas, en las infecciones por Proteus y Kleb-
siella, y en otras infecciones provocadas por bacterias -
20 gram (-).

Así, se pueden emplear a título de medicamentos,
y sobre todo de medicamentos antibióticos, los productos de
fórmula I tal como han sido definidos antes, farmacéutica-
mente aceptables, y sobre todo los descritos en los ejemplos.

25 Los productos de fórmula I farmacéuticamente acep-
tables se pueden emplear para la preparación de composicio-
nes farmacéuticas que contienen, a título de principio acti-
vo, al menos uno de dichos productos.

Estas composiciones se pueden administrar por vía
30 bucal, rectal, parenteral o por vía local, en aplicación tó-

1 pica sobre la piel y las mucosas.

Pueden ser sólidas o líquidas, y presentarse bajo las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, tales como, por ejemplo, comprimidos simples
5 o en forma de grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, gels; se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos se pueden incorporar a excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales
10 como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulgentes, y conservadores.

15 La dosis administrada es variable según la afección tratada, el sujeto de que se trate, la vía de administración y el producto considerado.

Puede estar comprendida, por ejemplo, entre 0,250 g y 4 g por día, por vía oral para el hombre, para el producto descrito en el ejemplo 2; o bien comprendida entre
20 0,500 g y 1 g, tres veces al día, por vía intramuscular, para el producto descrito en este mismo ejemplo.

Los productos de fórmula V que no son conocidos se pueden preparar por acción de sulfhidrato sódico sobre
25 el cloruro de ácido correspondiente, R_1COCl , según el método descrito en J. Antibiotics 27-8-577 (1974).

Un ejemplo de tal preparación se da más adelante en la parte experimental.

Los productos de fórmula II se pueden preparar pre
30 parar por acción de un producto de fórmula V sobre el ácido

1 7-aminocefalosporánico.

Un ejemplo de tal preparación se da en la parte experimental.

5 La preparación de los productos de fórmula II, sobre todo de aquellos para los que R_1 representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y más particularmente del ácido 7-amino-3-acetil-tiometil-cef-3-em-4-carboxílico, forma parte de la invención.

10 Los productos de fórmula III se pueden preparar por las reacciones clásicas de protección de la función amina, aplicadas al ácido 2-amino-4-tiazolil-acético o a uno de sus ésteres. Un ejemplo de tal preparación se describe en la parte experimental.

15 Los productos de fórmula IV se preparan por acción de un producto de fórmula III sobre el ácido 7-aminocefalosporánico, seguida, en su caso, por una hidrólisis ácida. Un ejemplo de tales reacciones se da en la parte experimental.

El producto del ejemplo 4, preparado en la parte experimental, puede existir:

20 - bien en la forma indicada en ese ejemplo;
- o bien en la forma del ácido 7- \int 2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido 7-3- \int ((2-hidroxi-4-tiazolil)-carbonil)-tiometil 7-cef-3-em-4-carboxílico.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin conferirla, sin embargo, ningún carácter limitativo.

Ejemplo 1: Acido 7- \int 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acetamido 7-3-acetiltiometil-cef-3-em-4-carboxílico

30 Se lleva a 90°C durante dos horas treinta minutos una mezcla de 1,63 g de ácido 7- \int 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acetamido 7-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, -

1 0,21 g de bicarbonato de sodio, 0,66 g de tioacetato de po-
tasio, 10 cm³ de agua y 5 cm³ de acetona. Se acidifica con
1 cm³ de ácido acético, se filtra con succión, se lava, se
5 cromatografía sobre sílice y se eluye con una mezcla de clo-
ruro de metileno-éter (1-1), y luego acetona-agua-éter - -
(5-1-4). Se recogen 830 mg del producto esperado.

El ácido 7-2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acetamido
7-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico utilizado como
partida en el ejemplo 1 se ha preparado como sigue:

10 Etapa A: Acido 2-tritilamino-4-tiazolil-acético:

Se mezclan 930 mg de 2-amino-4-tiazolil-acetato
de etilo, 25 cm³ de cloroformo seco y 0,8 cm³ de trietilami-
na y 1,65 g de cloruro de tritilo. Se agita tres horas, se
añaden 3 cm³ de ácido clorhídrico N y 5 cm³ de agua, se agi-
15 ta, se decanta, se añaden 5 cm³ de ácido clorhídrico N y 5
cm³ de agua, se decanta, se seca y se concentra a sequedad.

Se añaden al residuo 10 cm³ de dioxano y 6 cm³ de
sosa N, se agita a 50°C, luego una noche a temperatura am-
biente, se elimina el disolvente, se diluye con agua, se la-
20 va con éter, se acidifica con 0,5 cm³ de ácido acético, se
deja cristalizar, se filtra con succión y se obtienen 1,33
g del ácido 2-tritilamino-4-tiazolil-acético esperado, que
se puede purificar empastando con éter. p.f. 220°C.

25 Etapa B: Acido 7-2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acetamido 7-
3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico:

Se mezclan 801 mg de ácido 2-tritilamino-4-tiazo-
lil-acético, 10 cm³ de tetrahidrofurano seco y 2 cm³ de una
solución molar de N-metilmorfolina en tetrahidrofurano. Se
agita, se enfría hasta -20°C y se añaden lentamente 2 cm³
30 de una solución molar de cloroformiato de isobutilo en te-

1 trahidrofurano, se agita y se añade una solución de 544 mg
de ácido 7-aminocefalosporánico en 24 cm³ de una solución
molar de N-metilmorfolina en tetrahidrofurano y 10 cm³ de
5 agua. Se agita dejando calentar, se elimina el disolvente,
se diluye con agua, se añaden 2 cm³ de ácido clorhídrico
2N, se filtra con succión, se seca y se aíslan 1,16 g del
ácido esperado.

Ejemplo 2: Acido 7- β -2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido 7-3-
acetiltiometil-cef-3-em-4-carboxílico

10 Se lleva durante 15 minutos a 60°C el producto ob-
tenido en el ejemplo 1, en ácido fórmico acuoso al 50%, se
elimina el ácido fórmico, se recoge en acetona, se filtra
con succión, se obtienen 325 mg de producto que se purifica
15 disolviéndolo en 2,6 cm³ de acetona con 20% de agua y 0,3
cm³ de ácido clorhídrico 2N. Se filtra con succión, se aña-
den 3 gotas de piridina y 1 cm³ de acetona. Se obtienen -
0,228 mg de producto purificado.

Análisis: C₁₅H₁₆O₅N₄S₃

Calculado: C % 42,04 H % 3,76 N % 13,07 S % 22,44

20 Hallado: 41,7 3,9 12,8 20,9

Ejemplo 3: Acido 7- β -2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acetami-
do 7-3-acetiltiometil-cef-3-em-4-carboxílico

Se ponen bajo gas inerte 9,9 g de ácido 2-tritila-
mino-4-tiazolil-acético, 100 cm³ de tetrahidrofurano y 2,7
25 cm³ de N-metilmorfolina. Se agita un cuarto de hora a tem-
peratura ambiente, se enfría hasta -15°C y se añaden 3,15
cm³ de cloroformiato de isobutilo. Se agita 5 minutos en-
tre -10 y -15°C.

30 Se añaden en dos minutos 6,5 g de ácido 7-amino-
3-acetiltiometil-cef-3-em-4-carboxílico, 65 cm³ de agua y

1 3,15 cm³ de trietilamina. Se agita una hora treinta vol-
viendo a la temperatura ambiente, luego se elimina el te-
trahidrofurano, se acidifica, se extrae con cloruro de meti-
leno y se filtra con succión lo insoluble. Se lava la fase
5 orgánica, se concentra, se tritura con éter el polvo obteni-
do, se seca y se obtienen 15,2 g de producto bruto.

Se purifican 6,7 g de producto bruto disolviéndolo en cloruro de metileno. Se añade acetato de etilo, se separan las partes insolubles, se trata la solución con negro de humo, se filtra con succión, se aclara, se seca y se
10 obtienen 5,1 g del producto esperado.

El ácido 7-amino-3-acetiltiometil-cef-3-em-4-carboxílico utilizado como partida en el ejemplo 3, se ha preparado como sigue:

15 Se ponen 5,44 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 50 cm³ de agua con 1% de hidroquinona bajo gas inerte. Se agita y se añaden 1,7 g de bicarbonato sódico, y luego se añaden, tras disolución 3 g de tioacetato de potasio. Se agita durante 3 horas a 60°C, se enfría y se acidifica con
20 ácido acético. Se agita a temperatura ambiente, se filtra con succión, se lava, se seca y se obtienen 4,9 g del producto esperado.

Ejemplo 4: Acido 7- γ -2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido 7-3- γ -((2-oxo(3H)tiazolin-4-il)-carbonil)-tiometil 7-cef-3-em-
25 -4-carboxílico

Se mezclan 0,825 g de ácido 7- γ -2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido 7-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, 4 cm³ de agua destilada, 0,4 g de ácido (2-oxo(3H)tiazolin-4-il)-tiocarboxílico, 0,39 g de fosfato monosódico y 0,21
30 g de bicarbonato de sodio.

1 Se agita durante 5 horas a 50°C. Se enfría, se añade ácido acético hasta pH 4-5. Se filtra con succión el precipitado y se obtienen, tras secado, 0,56 g de producto bruto.

5 Se disuelve este producto en 5 cm³ de agua que contiene un equivalente de bicarbonato sódico. Se fija sobre resina intercambiadora de iones. Se eluye con agua, y luego se recupera el producto con agua con 10% de isopropanol. Se reúnen las fracciones que contienen el producto, 10 se acidifica con ácido acético. Se obtienen 0,12 g del producto esperado.

Espectro ultravioleta en etanol con 10% de ácido clorhídrico

máx. 258 nm $\epsilon = 16.350$;

máx. 307 nm $\epsilon = 10.350$.

15 Infrarrojo: (nujol)

1772 cm⁻¹ (β -lactama);

1682 - 1638 cm⁻¹ (C=O amida secundaria).

El ácido 7- β -2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido-7-
-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico utilizado como parti-
20 da en el ejemplo 4 ha sido preparado como sigue:

Se mezclan 351 mg de ácido. 7- β -2-(2-tritilamino-
-4-tiazolil)-acetamido-7-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxí-
lico, 0,44 cm³ de ácido acético y 0,22 cm³ de agua, se lle-
va a 60°C, se agita durante cuarenta minutos, se enfría, se
25 diluye con acetona y luego con éter, se filtra con succión
y se seca. Se obtienen 171 mg del producto bruto esperado.

Se purifica llevando 470 mg, en 5 cm³ de una solu-
ción etanol-agua (1-1), a las proximidades de la ebullición,
se filtra con succión lo insoluble (A), se enfría, se fil-
30 tra con succión lo insoluble, y se aísla un primer chorro

1 de 170 mg. Se vuelve a empezar la misma operación, reuniendo lo insoluble (A) con el filtrado del primer chorro, y se obtienen 107 mg, o sea en total 277 mg, del producto esperado.

5 El ácido (2-oxo(3H)thiazolin-4-il)-tiocarboxílico utilizado como partida en el ejemplo 4 se ha preparado como sigue:

Se mezclan a 10°C 1,6 g de sulfhidrato de sodio al 70%, 16 cm³ de etanol, 2,5 cm³ de agua, y se añaden - -
10 1,635 g de cloruro del ácido (2-oxo(3H)thiazolin-4-il)tiocarboxílico. Se agita una hora, se elimina el etanol, se añade agua y se introducen, bajo agitación, 0,8 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Se filtra con succión el producto que cristaliza, se aclara y se seca, y se obtienen 1,46
15 g del ácido esperado.

Ejemplo 5: Acido 7- \int 2-(2-amino-4-thiazolil)-acetamido 7-3- \int ((2-furil)-carbonil)-tiometil 7-cef-3-em-4-carboxílico

Se mezclan 0,25 g de ácido 2-furil tioacético, 4 cm³ de agua destilada, 0,17 mg de bicarbonato de sodio y
20 0,435 mg de la sal sódica del ácido 7- \int 2-(2-amino-4-thiazolil)-acetamido 7-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se deja 5 horas a 50°C. Se enfría hasta temperatura ambiente y se acidifica con ácido acético a pH 3-4.

Se filtra con succión el precipitado, se aclara,
25 se seca y se obtienen 420 mg de producto bruto. Este se disuelve en agua que contiene sosa. Se pone en una columna intercambiadora de iones, se eluye con agua y luego con - agua a la que se ha añadido 10% de isopropanol. Se reúnen las fracciones que contienen el producto, se eliminan los
30 disolventes bajo vacío, se acidifica el residuo acuoso con

1 ácido acético, y se obtienen 115 mg del producto esperado.

Análisis : $C_{18}H_{16}O_6N_4S_3$

Calculado: C % 45,0 H % 3,4 N % 11,7 S % 20,0

Hallado : 44,5 3,5 12,2 20,0

5 La sal de sodio del ácido 7- Δ 2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido-7-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, - utilizada como partida en el ejemplo 5, ha sido preparada como sigue:

Se mezclan 2,26 g de ácido 7- Δ 2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido-7-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, -
 10 420 mg de bicarbonato de sodio, 10 cm³ de agua y 0,5 g de carbono activo, se agita durante tres minutos a 50°C, se filtra con succión, se lava con acetona y se concentra hasta 5 ml. Se añaden 50 cm³ de acetona, se calienta a 60°C,
 15 y la sal cristaliza. Se filtra con succión y se obtienen 1,745 g de la sal esperada. (α)_D²⁰ = +120°. (c = 1%, en agua).

Ejemplo 6: Acido 7- Δ (2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido)-3-propionil-tiometil-7-cef-3-em-4-carboxílico

a) Tiopropionato de sodio:

20 Se introducen 4,6 cm³ de cloruro de propionilo en una solución de sulfhidrato de sodio, preparada disolviendo 8 g de sulfhidrato de sodio en 20 cm³ de agua y añadiendo 128 cm³ de etanol.

25 Se deja reaccionar durante 30 minutos, se filtra con succión, se concentra, se recoge en etanol, se elimina el disolvente y luego se recoge de nuevo con etanol, se filtra con succión, se concentra a sequedad, se añade éter y se filtran con succión los 4,5 g del producto esperado.

30 b) Se llevan durante 4 horas a 60°C 1,23 g de ácido 7- Δ 2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido-7-3-acetoxi-metil-

1 -cef-3-em-4-carboxílico en 12 cm³ de agua que contiene 252 mg de bicarbonato de sodio y 516 mg de tiopropionato de sodio. Se enfría, se añaden 0,2 g de negro de humo, se filtra con succión, se acidifica, se lava, se seca y se obtie-
5 nen 0,88 g de producto bruto.

Se agitan 0,44 g del producto precedente en 8,6 cm³ de cloruro de metileno y 0,2 cm³ de trietilamina. Se filtra con succión lo insoluble, que se vuelve a someter a extracción. Tras nueva filtración con succión, las solucio-
10 nes orgánicas se reúnen y concentran. El residuo se disuelve en agua. Se añaden 0,2 cm³ de ácido acético, se filtra con succión, se lava, se seca y se obtienen 0,232 g de producto purificado.

Análisis : C₁₆H₁₈O₅N₄S₃

15 Calculado: C % 43,42 H % 4,1 N % 12,66 S % 21,73

Hallado : 43,3 4,3 12,2 20,8

Ejemplo 7:

Se ha realizado una preparación para inyección, de fórmula:

20 - Acido 7- \int -2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido \int -
3-acetiltiometil-cef-3-em-4-carboxílico 500 mg
- Excipiente acuoso estéril, c.s. para 5 cm³

Ejemplo 8:

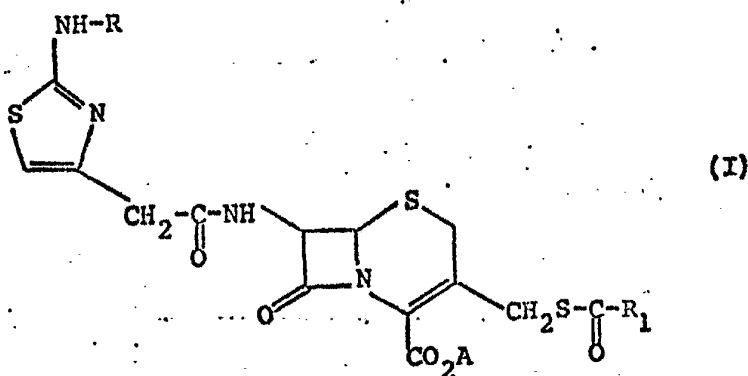
25 Se han preparado gélulas que responden a la fórmula:

- Acido 7- \int -2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido \int -
3-acetiltiometil-cef-3-em-4-carboxílico 250 mg
- Excipiente, c.s. para una cápsula de gelatina acabada 400 mg

REIVINDICACIONES

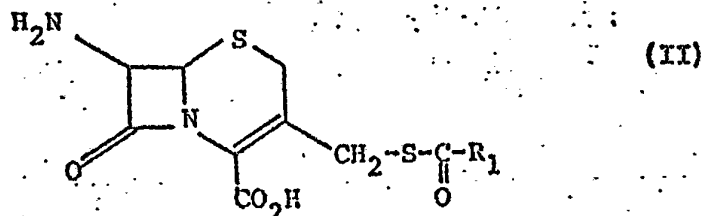
Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar nuevos deriva-
dos del ácido 7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de
fórmula general I:



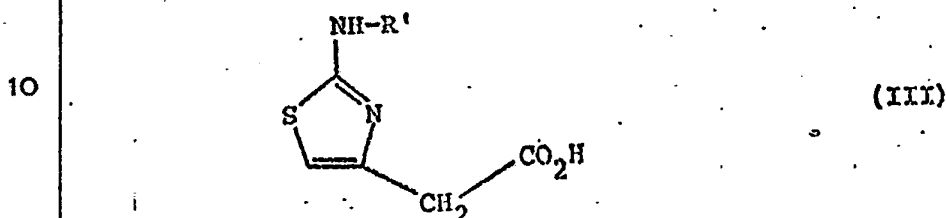
donde R representa un átomo de hidrógeno o una agrupación
fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogeno-
lisis, R_1 representa un radical alcohilo que tiene de 1 a
4 átomos de carbono o un heterociclo de 5 elementos que com-
prende, en su caso, una agrupación cetónica, A representa
un átomo de hidrógeno o bien un equivalente de metal alcali-
no, alcalinotérreo o de magnesio, o bien un equivalente de
base orgánica aminada, caracterizado porque se trata bien-

1 un producto de fórmula II



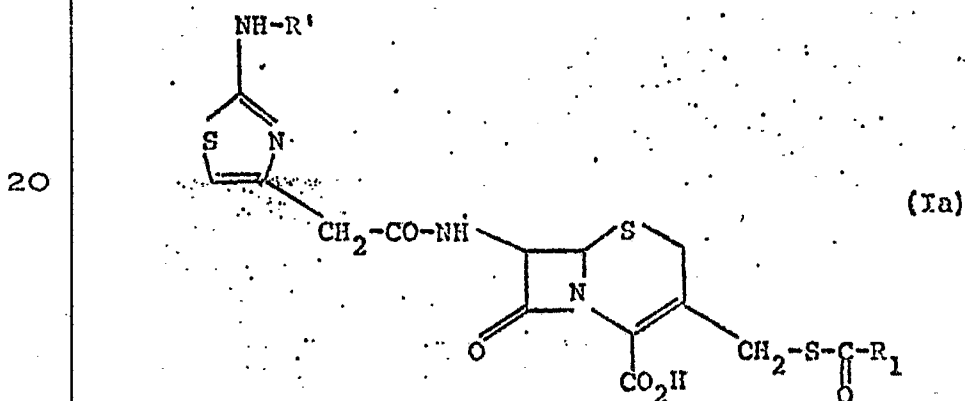
5

donde R_1 tiene el significado antes dado, con un ácido de fórmula III:



10

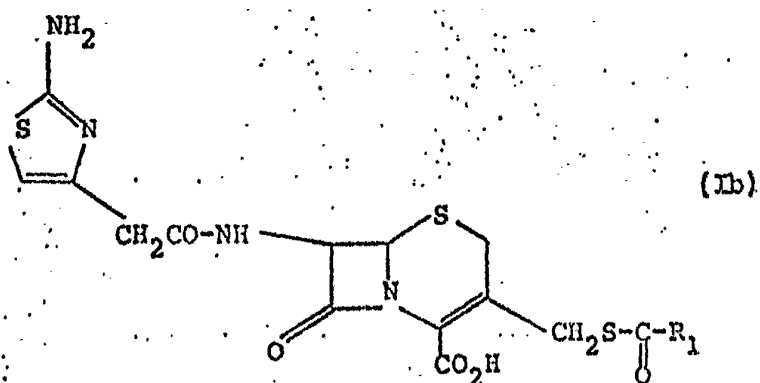
o con un derivado funcional de este ácido de fórmula III, fórmula en la que R' representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, para obtener un producto de fórmula Ia:



20

25 correspondiente a un producto de fórmula I donde R representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, y A representa un átomo de hidrógeno, producto de fórmula Ia que se hidroliza, en su caso, en medio ácido, o se hidrogenoliza, para obtener un producto de fórmula Ib:

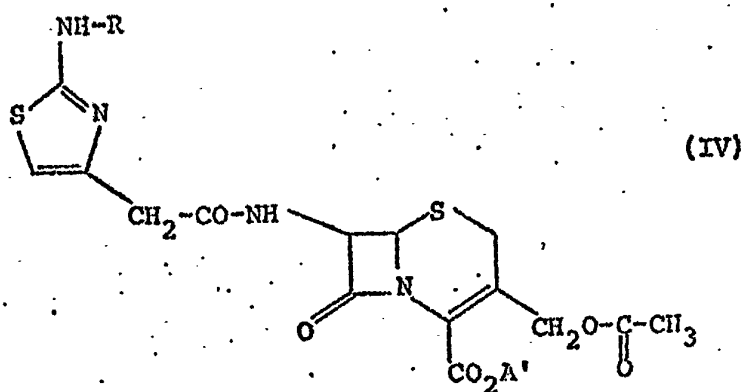
30



correspondiente a un producto de fórmula I donde R y A representan cada uno un átomo de hidrógeno, y porque, si se desea, se forma una sal de base mineral u orgánica con los productos de fórmula Ia o Ib, para obtener los productos correspondientes de fórmula I, donde A representa un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo o de magnesio, o de base orgánica aminada; o bien porque se trata un producto de fórmula IV:

10

15



donde R tiene el significado antes dado y A' representa un átomo de hidrógeno o de metal alcalino, con un producto de fórmula V:

25



donde R₁ tiene el significado antes citado, y B representa un átomo de hidrógeno o de metal alcalino, para obtener un

30

1 producto de fórmula Ia o Ib, en forma de sal o no, producto que, si está en forma de sal, se trata con un ácido para obtener un producto de fórmula Ia o Ib, producto con el que, si se desea, se forma luego una sal.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan productos de fórmula general I, tal como se define en la reivindicación 1ª, donde R se elige del grupo constituido por las agrupaciones terc-butoxicarbonilo, tritilo, dibencilo, tricloroetilo y carbobenciloxi.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan productos de fórmula general I, según se define en la reivindicación 1ª, donde R representa un átomo de hidrógeno o una agrupación tritilo, R₁ representa un radical metilo, etilo, furilo ó 2-oxo(3H)tiazolín-4-ilo, y A representa un átomo de hidrógeno.

15 4ª.- Procedimiento para preparar nuevos productos de fórmula II, según se define en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula V, según se define en la reivindicación 1ª, con ácido 7-aminocefalosporánico.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque, en la fórmula V, R₁ representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque se prepara ácido 7-amino-3-acetil-tiometil-cef-3-em-4-carboxílico.

30 7ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINO-TIAZOLIL-ACETAMIDOCEFALOSPORANICO".

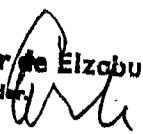
1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintitrés hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 13.ENE.1977

P. A. Oscar de Elizaburo
Por Poder



10

15

20

25

JAC.

30