

15 MAR. 1978

ES

11	NUMERO	460595	10	A1
21	FECHA DE PRESENTACION	09 JUL 1977		



ESPAÑA

**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

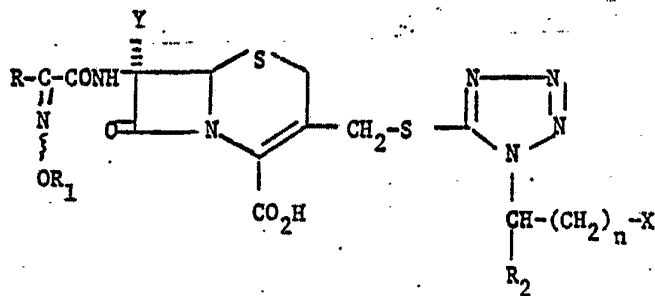
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
704.160	12.7.76	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS 7BETA-(2-OXIIMINO-2-ARILACETAMIDO)-3-SULFOALQUILTETRAZOL-5-ILTIOMETIL)-3-CEFEM-4-CARBOXILICOS"		
71 SOLICITANTE (ES)		
SMITHKLINE CORPORATION		(Dunn Case 15)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1500 Spring Garden Street, Filadelfia 19101, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
George Lawrence Dunn		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.263)

1 La presente invención comprende una nueva serie  
de compuestos de cefalosporina que tienen actividad anti-  
bacteriana y que están caracterizados porque tienen estruc-  
turas que combinan una alfa-oxiiminoacetamida en la posi-  
5 ción 7 con un grupo tetrazolmetilo sulfo-substituido en  
la posición 3.

Estos compuestos tienen actividad antibacteriana  
potente contra organismos tanto Gram-positivos como Gram-  
negativos, especialmente por administración parenteral. -  
10 Una parte ulterior de la invención comprende métodos y com-  
posiciones para inducir actividad antibacteriana en indi-  
viduos infectados, por administración interna de los nue-  
vos compuestos.

Las patentes de la técnica anterior (por ejem-  
15 plo, patentes alemanas Nos. 2.223.375 y 2.204.060) descri-  
ben un número grande de compuestos oximino entre los cua-  
les se encuentran aquellos que tienen estructuras con un  
grupo alfa-oxiiminoacetamido en la posición 7 del núcleo  
de cefalosporina y un tetrazolmetiltio en 3 pero con tetra-  
20 zoles que no contienen sulfo.

Los compuestos de esta invención están represen-  
tados por la siguiente fórmula estructural:



Formula I

1 en donde:

R es tienilo, furilo o fenilo opcionalmente substitu-  
tuido como se sabe en la técnica de las cefalosporinas,  
por ejemplo, por hidroxilo, halógeno tal como bromo, cloro  
5 o fluor, nitro, ureido, metoxi, metiltio o trifluorometilo  
sobre el anillo fenílico o metilo o etilo sobre el anillo  
de furilo o de tienilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo inferior tal como aque-  
llos de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, fenetilo, tienil-  
10 metilo, o furilmetilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo;

n es un entero de 0 a 9;

X es sulfo (-SO<sub>2</sub>H), sulfamilo (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), sulfamino (-NHSO<sub>2</sub>H) o metilsulfonamido (-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); y

15 Y es hidrógeno o metoxi.

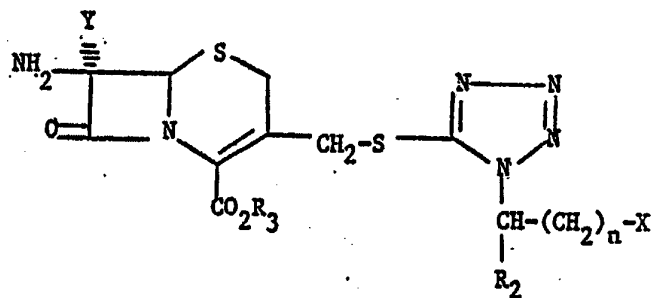
Un grupo subgenérico de compuestos es el de los  
compuestos sin de la fórmula I en donde R es furilo, R<sub>1</sub> es  
hidrógeno o metilo, Y es hidrógeno o metoxi; R<sub>2</sub> es hidró-  
geno; n es 0-4 y X es sulfo, sulfamilo, sulfamino o metil-  
20 sulfonamido. Un grupo más limitado es el de aquellos en  
los cuales X es sulfamino o metilsulfonamido. Los congé-  
neres sulfamílicos de la fórmula I pueden estar opcional-  
mente substituidos con grupos alquilo inferior de 1 a 6 --  
átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, bu-  
tilo, etc., pero con poca ventaja adicional.

En esta invención se cubren también los deriva-  
dos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los com-  
puestos de la fórmula I; las sales, ésteres fácilmente hi-  
drolizados de una función ya sea carboxi, sulfo o hidroxilo,  
30 hidratos o alcoholatos. Como ejemplos de estos, todo ex-

1 - pto en la técnica será capaz de preparar y usar las sa-  
les de metal alcalino tales como las sales de sodio o de  
potasio, las sales de metal alcalino-térreo, tales como  
las sales de calcio, sales de amonio, sales orgánicas de  
5 amina tales como aquellas con procaína o dibenciletiledi  
amina o los ésteres fácilmente hidrolizados tales como t-  
butílico, pivaloiloximetílico, tricloroetílico, acetoxime-  
tílico, bencílico, p-metoxibencílico, gliciloximetílico,  
indanílico o benciloximetílico. Para otros derivados po-  
10 sibles véanse aquellos descritos en la patente Alemana Nº  
2.204.060.

Se prefieren las sales de metal alcalino, espe-  
cialmente las sales de sodio o de potasio con sus hidra-  
tos. Los compuestos de la fórmula I, por supuesto, exis-  
15 ten como sus isómeros sin (Z) o anti (E) en el punto imino  
de la estructura. Alternativamente, pueden ser mezclas de  
isómeros. Los isómeros sin son generalmente más activos  
y son los que se prefieren. Normalmente, la configuración  
sin o anti de las oximas se lleva a cabo a través del pro-  
20 cedimiento de síntesis del material de partida de ácido  
glioxílico sustituido. Los grupos heteroarílicos en la  
posición 7 tales como furilo o tienilo están ligados ya  
sea en alfa o en beta, preferiblemente en alfa. Los subs-  
tituyentes fenílicos son preferiblemente p-sustituidos.

25 Los compuestos de la fórmula I se preparan me-  
diante N-acilación de un núcleo de 7-amino-3-(tetrazoltio  
metilo sulfo sustituido)cefalosporina de la fórmula II:



Formula II

10 en donde Y, R<sub>2</sub>, n son según se definió para la fórmula I, X es sulfamilo o metilsulfonamido y R<sub>3</sub> es hidrógeno o la porción alcohólica de un grupo de éster protector de carboxi, con un ácido alfa-aril-alfa-oxiiminoacético conocido, apropiado, en su forma de acilación reactiva tal como

15 cloruro de ácido, anhídrido mixto o éster activado. Alternativamente, puede usarse un reactivo tal como dicitclohexilcarbodiimida ó carbonildiimidazol con el ácido, con la condición de que los grupos carboxílicos en otros sitios estén opcionalmente protegidos con un grupo protector fácilmente separable como se sabe en la técnica, tales como

20 ésteres benzhidrílico, t-butílico, trifluoroetílico, bencílico, benciloximetílico, p-nitrofenílico, p-metoxifenílico, p-nitrobencílico. También, la porción hidroxílica del agente acilante de oximino puede protegerse, por ejemplo, mediante el grupo dicloroacetilo, (véase patente Ale-

25 mana 2.204.060).

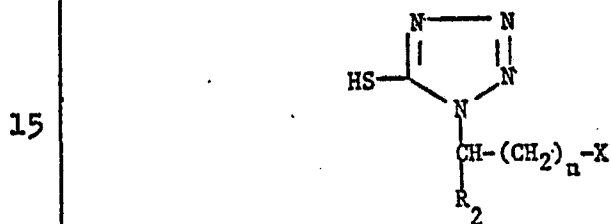
Los materiales de partida de 7-amino-3-sulfoalquiltetrazoliltiometilcefalosporina de la fórmula II se preparan de la reacción del ácido 7-formamidocefalosporánico preparado por reacción del ácido 7-aminocefalosporánico con ácido fórmico y anhídrido acético, con un tetra-

30

1 zoltiol substituido de la fórmula III seguido por trata-  
 miento con ácido, tal como ácido clorhídrico para separar  
 el grupo formilo.

5 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I  
 se preparan mediante una reacción de desplazamiento en la  
 posición 3, de un ácido 7-alfa-oxiiminoarilaçetamido-cefa-  
 losporánico conocido (véase patente Alemana 2.223.375) con  
 el tetrazoltiol-sulfo-substituido deseado, seguida por se-  
 paración de cualquiera o cualesquiera grupos protectores  
 10 presentes.

Los tetrazoltioles sulfo-substituidos anterior-  
 mente mencionados tienen la fórmula:



. Formula III

20 en donde  $\text{R}_2$ ,  $n$  y  $\text{X}$  son según se describió anteriormente.

Los grupos protectores usados durante estos pro-  
 cedimientos pueden separarse de conformidad con métodos  
 bien conocidos en la técnica, tal como con ácido trifluo-  
 roacético cuando se usa un grupo protector *t*-butílico.

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

30 Como se estableció anteriormente, los materiales  
 de partida de tetrazoltiometilcefalosporina 7-amino-3-sul-  
 fo-substituida de la fórmula II se hacen de la reacción de

1 - desplazamiento de un ácido 7-aminocefalosporánico y un tetrazol-5-tiol sulfo-substituido de la fórmula III.

5 Los tetrazol-5-tiols sulfo-substituidos de la fórmula III en donde X es sulfo, alquilo inferior o dialquilo inferior-sulfamilo, se preparan por reacción de un ditiocarbamato N-alquílico, tal como 2-sulfoetilditiocarbamato de metilo o 3-(N-t-butilsulfamoilpropil)ditiocarbamato de metilo o su correspondiente sal de sodio o de potasio con una azida tal como azida de sodio. Los ditiocarbamatos --

10 N-alquílicos se preparan por tratamiento de un ácido aminoalcansulfónico, por ejemplo ácido 2-aminoetansulfónico, o una amino(N-alquil o N,N-dialquil)sulfonamida, tal como 3-aminopropan-N-t-butilsulfonamida o su correspondiente sal con disulfuro de carbono y un halogenuro de alquilo tal --

15 como yoduro de metilo, en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o de potasio.

Las amino(N-alquil o N,N-dialquil)sulfonamidas se preparan por reacción de un N-alquil o N,N-dialquilftalimidoalquilsulfonilo, preferiblemente el cloruro, con una

20 alquil- o dialquilamina y después con hidrazina. Los halogenuros de ftalimidoalquilsulfonilo se conocen o se preparan como es descrito por Winterbottom y otros, J. Amer. Chem. Soc. 69:1393 (1947) y Griffin y Hey, J. Chem. Soc., 3334 (1952).

25 Cuando X es sulfamilo, los compuestos de la fórmula II se preparan separando el grupo N-alquilo, que sirve también como un grupo protector de amina, del correspondiente N-alquilsulfamoilalquiltetrazol-5-tiol, preferiblemente un N-t-butilsulfamoilalquiltetrazol-5-tiol con, por

30 ejemplo, anisol y ácido trifluoroacético.

1                    Los sulfaminoalquiltetrazoltioles de la fórmula  
II se preparan por reacción de los correspondientes com-  
puestos de 1-aminoalquil-5-(2,4-dinitrofeniltio)tetrazol,  
preparado de 2,4-dinitrofluorobenceno y un 1-acetamidoal-  
5 quiltetrazol-5-tiol y después por hidrólisis ácida de la  
porción de acetamido, con complejo de trióxido de azufre-  
-trietilamina, desdoblamiento subsecuente del grupo 2,4-  
dinitrofenilo protector. Los 1-acetamidoalquiltetrazol-5-  
tioles se preparan mediante reacción de un acetamidoalquil  
10 ditiocarbamato, tal como 2-acetamidoetilditiocarbamato de  
metilo con una azida tal como azida de sodio. Los acetami-  
doalquilditiocarbamatos se preparan por tratamiento de una  
N-aminoalquilacetamida tal como N-(2-aminoetil)acetamida  
con disulfuro de carbono y un halogenuro de alquilo tal --  
15 como yoduro de metilo, en presencia de una base tal como  
trietilamina.

Los metilsulfonamidoalquiltetrazoltioles se pre-  
paran haciendo reaccionar los intermediarios de 1-aminoal-  
quil-5-(2,4-dinitrofeniltio)tetrazol con cloruro de mesilo  
20 en piridina, seguida por separación del grupo protector --  
con metóxido de sodio al 5% en metanol.

Como se estableció anteriormente, los compuestos  
de esta invención son agentes antibacterianos muy potentes  
contra organismos Gram-negativos y Gram-positivos. Son es-  
25 pecialmente activos contra organismos Gram-negativos. Los  
congéneres furílicos son particularmente activos.

El cuadro 1 contiene las concentraciones inhibi-  
doras mínimas en mcg/ml de un número de compuestos repre-  
sentativos comparados con agentes normales.



1 A es el hidrato de la sal disódica de ácido 7beta-(sin-2-metoxiimino-2-alfa-furilacetamido)-3-(1-sulfo  
metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

5 B es la sal disódica de ácido 7beta-(sin-2-metoxiimino-2-fenilacetamido)-3-(1-sulfometiltetrazol-5-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

C es la sal disódica de ácido 7beta-(sin-2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-3-1-sulfometiltetrazol-5-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

10 En la prueba de protección de ratones in vivo, normal, el compuesto C tuvo una  $DE_{50}$  (s.c.) de 4,4 mg/kg contra Kleb. pneumo. 4200; 25 mg/kg contra E. coli 12140; el Compuesto B 45 mg/kg contra Kleb. y 43, mayor que 50 contra E. coli.

15 Las siguientes preparaciones de materiales de partida y productos finales están destinadas a hacer evidentes para aquellos expertos en la técnica, la síntesis y usos de estos nuevos compuestos.

#### EJEMPLO 1

20 A una solución de 20,4 g (0,20 moles) de N-(2-aminoetil)acetamida en 200 ml de etanol al 95%, se le agregaron 27,9 ml (0,2 moles) de trietilamina y 12 ml (0,2 moles) de disulfuro de carbono. La reacción exotérmica alcanzó el reflujo y después se enfrió a temperatura ambiente durante un período de 1,5 horas. Se agregaron 28,4 g (0,20 ml) de yoduro de metilo, que produjo de nuevo una reacción exotérmica. Después de 1,75 horas, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo sólido se disolvió en 200 ml de agua. La solución acuosa se extrajo dos veces con porciones de 250 ml de acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se agitaron con tiosulfato de sodio, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron a sequedad para -

25

30

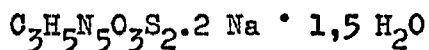
1 - dar 2-acetamidoetilditiocarbamato de metilo.

A una solución de 38,4 g (0,198 moles) de 2-acetamidoetilditiocarbamato de metilo en 100 ml de etanol al 95%, se le agregó una solución de 13,5 g (0,208 moles) de azida de sodio en 100 ml de agua. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 24 horas, y después se enfrió y se concentró bajo presión reducida a aproximadamente la mitad de su volumen. La solución se enfrió a 15<sup>o</sup> y se agregaron 50 ml de ácido sulfúrico 6 normal. La solución ácida se filtró y el filtrado se concentró a aproximadamente 100 ml, y se enfrió a 5<sup>o</sup>C para inducir la cristalización de 1-(2-acetamidoetiltetrazol-5-tiol que se recogió por filtración, p.f. 139-139,5<sup>o</sup>C. Se obtuvieron cantidades adicionales del producto mediante extracción continua del filtrado con acetato de etilo.

Se agregó una solución de 9,3 g (0,050 moles) de 2,4-dinitrofluorobenceno en 50 ml de acetona a una solución de 9,35 g (0,050 moles) de 1-(2-acetamidoetil)tetrazol-5-tiol y 6,85 ml (0,050 moles) de trietilamina en 100 ml de acetona, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El material sólido se recogió por filtración y se recristalizó en acetonitrilo para dar 1-(2-acetamidoetil)-5-(2,4-dinitrofeniltio)tetrazol, p.f. 197-198<sup>o</sup>C.

Una mezcla de 6,5 g (0,02 moles) de 1-(2-acetamidoetil)-5-(2,4-dinitrofeniltio)tetrazol, 100 ml de ácido clorhídrico 12 normal y 100 ml de etanol al 95%, se llevó a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para dar un residuo gomoso que cristalizó por adición de etanol para dar clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5-(2,4-dinitrofeniltio)tetrazol, p.f. 217-219<sup>o</sup>C (d).

1 A una solución 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 agregaron 1,4 g  
5 (0,01 moles) del complejo de trióxido de azufre-trimetil-  
amina seguidos por 1,4 ml (0,01 moles) de trietilamina. La  
mezcla se agitó durante 0,5 horas y después se filtró. El  
filtrado se evaporó al vacío, se agregó acetona al residuo,  
el precipitado se separó por filtración y el filtrado se  
evaporó a sequedad. Se agregó metanol al residuo, y el ma-  
10 terial sólido producido por raspadura se separó por filtra-  
ción. El filtrado metanólico se llevó a un pH de 11,3 me-  
diante 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  
15 el filtrado se evaporó a sequedad para dar un residuo, que  
se trituró con etanol al 95% para inducir la cristaliza-  
ción. El producto sólido se recogió por filtración y se  
disolvió en metanol, y la solución metanólica se concentró  
a 10 ml, se diluyó con 75 ml de etanol al 95% y se recon-  
20 centró a 5 ml para dar la sal disódica de 1-(2-sulfamino-  
etil)tetrazol-5-tiol, p.f. 122-127°C.



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

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

25 Se hizo pasar una solución de sal disódica de 1-  
(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol en agua, a través de una  
resina cambiadora de iones de ácido sulfónico de tipo de  
poliestireno (Amberlite IR-120H) para dar, después de lio-  
filización, 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol.

30 Una solución de 3,05 g (7,2 milimoles) de ácido

1 7- $\square$ sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido $\square$ 7-cefalosporánico y  
1,94 g (7,2 milimoles) de la sal disódica de 1-sulfamino-  
etiltetrazol-5-tiol en 50 ml de agua conteniendo 0,61 g --  
5 (7,2 milimoles) de bicarbonato de sodio, se calienta a 65-  
70°C durante varias horas, mientras se mantiene el pH de  
la mezcla de reacción en 7,4-7,6 con bicarbonato diluido.  
Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de  
reacción se extrae con acetato de etilo (se desecha), la  
fase acuosa se ajusta a un pH de 2 con ácido clorhídrico  
10 diluido y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa  
ácida se neutraliza a un pH de 7 con bicarbonato diluido  
y se cromatografía sobre un copolímero entrelazado de es-  
tireno-divinilbenceno (XAD-4 Rohm and Haas Co. Philadel-  
phia, Pa.). La elución con metanol acuoso y liofilización  
15 de estas fracciones mostraron que contenían al producto y  
por cromatografía en capa delgada dieron la sal disódica  
de ácido 7- $\square$ sin-2-metoxiimino-2-alfa-furilacetamido $\square$ 7-3- $\square$ 1-  
(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil $\square$ 7-3-cefem-4-carboxí-  
lico, p.f. 125<sup>a</sup> (descomposición).

20

EJEMPLO 2

Una solución de 5,42 g (0,013 moles) de ácido 7-  
sin- $\square$ 2-metoxiimino-2-fenilacetamido $\square$ 7-cefalosporánico y --  
3,5 g (0,013 moles) de la sal disódica de 1-sulfaminoetil-  
tetrazol-5-tiol en 100 ml de agua conteniendo 1,1 g (0,013  
25 moles) de bicarbonato de sodio, se calienta a 65-70°C du-  
rante varias horas, mientras se mantiene el pH en 7,4-7,6  
de bicarbonato diluido. Después de enfriamiento a tempe-  
ratura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con ace-  
tato de etilo (se desecha), la fase acuosa se ajusta a un  
30 pH de 2 con ácido clorhídrico diluido y se extrae con ace-

1 - tato de etilo. La capa acuosa ácida se neutraliza a un pH  
de 7 con  $\text{NaHCO}_3$  diluido y se cromatografía sobre una resi-  
na XAD-4. La elución con metanol acuoso seguida por liofi-  
lización de las eluciones produce la sal disódica de ácido  
5 7- $\left[ \text{sin-2-metoxiimino-2-fenilacetamido} \right]_{7-3-} \left[ 1-(2\text{-sulfami-} \right.$   
noetil)tetrazol-5-iltiometil $\left. \right]_{7-3-}$ cefem-4-carboxílico.

### EJEMPLO 3

Quando se usa una cantidad equivalente de una N-  
aminoalquilacetamida de aquellas indicadas en seguida:

10 N-(3-aminopropil)acetamida

N-(4-aminobutil)acetamida

N-(5-aminopentil)acetamida

en el procedimiento del ejemplo 1, en lugar de la N-(2-ami-  
noetil)acetamida y los ditiocarbamatos resultantes se tra-  
15 tan con azida de sodio para producir los correspondientes  
1-acetamidoalquiltetrazol-5-tioles que se convierten a los  
derivados 1-sulfaminoalquílicos, todo según se describe en  
el mismo, se obtienen los siguientes 1-sulfaminoalquiltet-  
trazol-5-tioles:

20 1-(3-sulfaminopropil)tetrazol-5-tiol

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

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

La reacción de la sal disódica de 1-sulfaminoal-  
quiltetrazol-5-tiol anteriormente indicada, con la sal de  
25 sodio de ácido 7- $\left[ \text{sin-2-metoxiimino-2-alfa-furilacetami-} \right.$   
do $\left. \right]_{7-3-}$ cefalosporánico como se describe en el procedimiento del  
ejemplo 1, y después conversión de la sal formada a los --  
ácidos libres, da los siguientes compuestos de esta inven-  
ción:

30 ácido 7- $\left[ \text{sin-2-metoxiimino-2-alfa-furilacetami-} \right.$

1 - do7-3- $\sphericalangle$ 1-(3-sulfaminopropil)tetrazol-5-iltiometil7-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7- $\sphericalangle$ sin-2-metoxiimino-2-alfa-furilacetamido7-3- $\sphericalangle$ 1-(4-sulfaminobutil)tetrazol-5-iltiometil7-3-cefem-4-carboxílico

5 - ácido 7- $\sphericalangle$ sin-2-metoxiimino-2-alfa-furilacetamido7-3- $\sphericalangle$ 1-(5-sulfaminopentil)tetrazol-5-iltiometil7-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 4

10 La reacción de un ácido cefalosporánico más adelante indicado o su correspondiente sal:

ácido 7- $\sphericalangle$ sin-2-etoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido7-cefalosporánico

15 ácido 7- $\sphericalangle$ sin-2-benciloxiimino-2-(fur-2-il)acetamido7-cefalosporánico, o

ácido 7- $\sphericalangle$ sin-2-ter-butoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido7-cefalosporánico con la sal disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol, mediante los procedimientos anteriormente descritos da, después de conversión del producto al ácido libre, los siguientes compuestos de esta invención:

ácido 7- $\sphericalangle$ sin-2-etoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido7-3- $\sphericalangle$ 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil7-3-cefem-4-carboxílico

25 ácido 7- $\sphericalangle$ sin-2-benciloxiimino-2-(fur-2-il)acetamido7-3- $\sphericalangle$ 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil7-3-cefem-4-carboxílico, o

30 ácido 7- $\sphericalangle$ sin-2-ter-butoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido7- $\sphericalangle$ 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil7-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 5

1 A una mezcla de 97 g (200 ml, 2,1 moles) de ácido fórmico, destilada de sulfato de cobre anhidro, y 37,5 ml (0,4 moles) de anhídrido acético, se le añaden 25 g -- (0,1 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico. La mezcla se  
5 agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y después se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución en acetato de etilo se filtra y se evapora a sequedad para dar un residuo que se recristaliza en éter-éter de petróleo, para dar ácido 7-formamidocefalosporánico.  
10

Una mezcla de 1 g (3,3 milimoles) de ácido 7-formamidocefalosporánico y 0,7 g (2,6 milimoles) de la sal -- disódica de 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-tiol en 15 ml de agua, se agita a 65-70° durante 3 horas, mientras se mantiene el pH en 7. La mezcla se enfría, se acidifica a un  
15 pH de 1 con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. El extracto se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para dar un residuo que se disuelve en metanol. La solución metanólica se filtra y se añade éter para precipitar el compuesto intermediario que se recoge por filtración; ácido 7-amino-3- $\int$ 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil $\int$ -3-cefem-4-carboxílico.  
20

Se agregan gota a gota 2,8 milimoles de cloruro de sin-ten -2-iloxiimino-(tien-2-il)-acetilo, a una mezcla  
25 de 1 g de ácido 7-amino-3- $\int$ 1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil $\int$ -3-cefem-4-carboxílico y 0,9 g (9 milimoles) de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a -10°C, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora.  
30 Esta mezcla se filtra y el filtrado se diluye con 200 ml.

1- de éter-éter de petróleo. El precipitado se recoge por  
filtración y se disuelve en metanol. La solución metanó-  
lica se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para  
5 dar ácido 7-[sin-ten 2-iloxiimino-(tien-2-il)acetamido]7-  
3-[1-(2-sulfaninoetil)-5-tetrazol-5-iltiometil]7-3-cefem-  
4-carboxílico.

#### EJEMPLO 6

Una mezcla de 4,9 g (0,0141 moles) de clorhidra-  
to de 1-(2-aminoetil)-5 2,4-dinitrofeniltio)tetrazol y 100  
10 ml de piridina, se hace reaccionar con 1,5 ml de cloruro  
de mesilo. Después de 1,5 horas, se añaden 0,5 ml de clo-  
ruro de mesilo. Después de otra hora, la mezcla de reac-  
ción se separa por destilación. El residuo se recoge en  
dimetilformamida. Se diluye con agua para dar el produc-  
15 to N-mesilado.

Una mezcla de 4,46 g (0,0115 moles) del compues-  
to mesílico en 60 ml de metóxido de sodio al 5%/metanol.  
Después de media hora, la mezcla se concentra al vacío.  
El pH se toma como 1,4 con ácido clorhídrico 3 normal. La  
20 mezcla se extrae con acetato de etilo. El residuo de los  
extractos secados da el 1-(2-metansulfonamidoetil)tetrazol  
-5-tiol deseado.

A una suspensión de 14,1 g (0,05 moles) de ácido  
7-aminocefalosporánico en 250 ml de agua y 250 ml de ace-  
25 tona, se le agrega una solución de 10,5 g (0,125 moles) de  
bicarbonato de sodio en 250 ml de agua. Esta solución se  
calienta a 45°C y se añade una solución de 16,7 g (0,075  
moles) de 1-(2-metansulfonamidoetil)tetrazol-5-tiol en 250  
ml de acetona. La mezcla se calienta bajo reflujo mien-  
30 tras se mantiene el pH en 7,6-7,8 mediante la adición de

1 bicarbonato diluido según sea necesario. El progreso de  
la reacción se sigue observando en la desaparición del pi-  
co o máximo de actoxi en el espectro infrarrojo de una mues-  
tra sólida aislada de una porción alícuota de la mezcla de  
5 reacción. Cuando se completa la reacción, la solución se  
enfía en un baño de hielo y se acidifica a un pH de 3,5  
con ácido clorhídrico diluido. El precipitado se recoge,  
se lava con agua, acetona, y después se seca para dar áci-  
do 7-amino-3- $\beta$ -1-(2-metansulfonamidaetil)-tetrazol-5-iltio  
10 metil-3-cefem-4-carboxílico.

Se agrega una solución de 1,4 g (7,5 milimoles)  
de cloruro de sin-2-metoxiimino-2-furilacetilo en 50 ml de  
acetona, gradualmente, a una solución agitada y fría (-10°C)  
de 2,6 g (6 milimoles) de ácido 7-amino-3- $\beta$ -1-(2-metansul-  
15 fonamidoetil)tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico  
en 100 ml de agua y 100 ml de acetona conteniendo 1,65 g  
(19,5 milimoles) de bicarbonato. Después de agitar duran-  
te 30 minutos a -10°C y 1,5 horas a temperatura ambiente,  
la acetona se evapora y el residuo acuoso se extrae con ace-  
20 tato de etilo (se desecha). La capa acuosa se ajusta a un  
pH de 2 con HCl diluido y se extrae con acetato de etilo.  
La evaporación de los extractos secados ( $MgSO_4$ ) combinados,  
produce ácido 7- $\beta$ -sin-2-metoxiimino-2-alfa-furilacetamido-  
3- $\beta$ -1-(2-metansulfonamidoetil)tetrazol-5-iltiometil-3-ce-  
25 fem-4-carboxílico.

El compuesto metilsulfonamido se convierte a la  
sal de potasio usando metóxido de potasio/metanol. La sal  
cruda (1,5 milimoles) en dimetilformamida seca, se mezcla  
con 1,65 milimoles de acetato de bromometilo en dimetilfor-  
30 mamida, a la temperatura del baño de hielo. Después de me-

1 - dia hora de agitación, la mezcla se deja calentar a tempe-  
ratura ambiente y después se enfría rápidamente con agua.  
El éster deseado se aísla por extracción en cloruro de me-  
tileno. El empleo de pivalato de yodometilo da el éster  
5 pivaloiloximetílico en la posición 4. Estos y otros éster-  
res alcanoiloximetílicos inferiores o el éster indanílico  
se usan como suspensión para inyección o como productos  
orales. Si se encuentra presente un grupo ácido en 3, pue-  
de formarse ahí un segundo éster.

10

EJEMPLO 7

A una solución de 112 g (2 moles) de hidróxido de  
potasio y 111 g (1 mol) de ácido aminometansulfónico en 250  
ml de agua a 25°C, se le agregan 71 ml de disulfuro de car-  
bono. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas y se  
15 agregan 250 ml de etanol. El recipiente de reacción se --  
equipa con un condensador de reflujo y se agregan 62 ml --  
(1 mol) de yoduro de metilo. Cuando la reacción exotérmi-  
ca se enfría a temperatura ambiente, se recoge el producto  
sólido por filtración. El sólido se extrae con metanol ca-  
liente y el extracto se concentra para dar sulfometilditio  
20 carbamato de metilo como sal de potasio.

Una mezcla de 45,3 g (0,19 moles) de la sal de  
potasio del sulfometilditiocarbamato metílico y 16,9 g --  
(0,26 moles) de azida de sodio en 45 ml de agua, se calien-  
25 ta a 80°C durante 4,75 horas. La mezcla de reacción se ha-  
ce pasar a través de una columna de resina cambiadora de  
iones Amberlite IR-120H y se eluye con agua hasta que el  
pH del eluyente se hace de 3,5. El eluyente se extrae con  
éter y la solución acuosa se evapora a sequedad para dar  
30 1-sulfometiltetrazol-5-tiol. La sal disódica se prepara

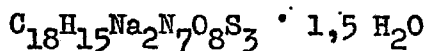
1 usando metóxido de sodio-metanol en isopropanol. Se precipita la sal de sodio de 1-sulfometiltetrazol-5-tiol y se recoge por filtración.

5 Una solución de 5,25 g (0,013 moles) de ácido 7-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-cefalosporánico y 2,4 g (0,01 moles) de la sal disódica de 1-sulfometiltetrazol-5-tiol en 75 ml de agua conteniendo 1,25 g de bicarbonato de sodio (0,015 moles), se calentó a 68°C durante 4,5 horas. Después de 1,5 horas se agregó 1 g adicional de ácido 7-

10 (2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)cefalosporánico. El pH se mantuvo siempre en 7,4-7,6 mediante adición periódica de solución diluida de NaHCO<sub>3</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa acuosa se acidificó a un pH de 2, --

15 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa ácida se neutralizó a un pH de 7 -- con bicarbonato diluido y se cromatografió sobre resina XAD-4. La elución con metanol acuoso al 80% dió 1,4 g de la sal disódica de ácido 7-(sin-2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-3-(1-sulfometiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-

20 carboxílico, p.f. 130°C (descomposición).



Calculado : C, 35,00; H, 3,19; N, 14,90

Encontrado: C, 34,50; H, 2,89; N, 15,64

25 El isómero anti se prepara a partir de ácido 7-(anti-2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)cefalosporánico como material de partida. También, se prepara el congénere alfa-furílico empleando una cantidad equimolar de ácido 7-(sin-2-hidroxiimino-2-alfa-furilacetamido)cefalosporánico.

30 Esto ácido cefalosporánico substituido se prepara como se

1 describe en la patente Alemana Nº 2.223.375.

EJEMPLO 8

Una solución de 5,42 g (0,013 moles) de ácido 7-  
 5 [sin-2-metoxiimino-2-fenilacetamido]-cefalosporánico y  
 2,4 g (0,01 moles) de la sal disódica de l-sulfometiltetra-  
 zol-5-tiol en 75 ml de agua conteniendo 1,25 g (0,015 mo-  
 les) de bicarbonato de sodio, se calentó a 68°C durante  
 4,5 horas mientras se mantenía el pH en 7,4-7,6, por adi-  
 ción periódica de solución diluida de bicarbonato. La mez-  
 10 cla se enfría a temperatura ambiente y se extrae con aceta-  
 to de etilo. La capa acuosa se separa, se acidifica a un  
 pH de 2 con ácido clorhídrico diluido y se extrae con ace-  
 tato de etilo. La capa acuosa ácida se neutraliza a un pH  
 de 7 con bicarbonato diluido y se aplica a una columna de  
 15 resina de XAD-4. La elución con metanol acuoso al 80% se-  
 guida por liofilización da 1,26 g de la sal disódica de --  
 ácido 7-[sin-2-metoxiimino-2-fenilacetamido]-3-(1-sulfome-  
 tiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 68°  
 (descomposición).

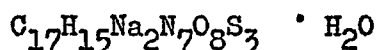
20  $C_{19}H_{17}Na_2N_7O_8S_3 \cdot H_2O \cdot 0,20CH_3OH$   
 Calculado : C, 36,14; H, 3,12; N, 15,36  
 Encontrado: C, 36,60; H, 3,57; N, 14,74

EJEMPLO 9

Una solución de 3,05 g (7,2 milimoles) de ácido  
 25 7-[sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido]-cefalosporánico y  
 1,73 g (7,2 milimoles) de la sal disódica de l-sulfometil-  
 tetrazol-5-tiol en 50 ml de agua conteniendo 0,61 g (7,2  
 milimoles) de bicarbonato de sodio, se calentó a 68°C du-  
 rante 6 horas mientras se mantenía el pH en 7,4-7,6 con bi-  
 30 carbonato diluido. La mezcla de reacción enfriada se ex-

1 - trajo con acetato de etilo, la fase acuosa se ajustó a un  
pH de 2 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con ace-  
tato de etilo. La capa acuosa ácida se ajustó a un pH de  
7 con bicarbonato diluido y se cromatografió sobre resina  
5 XAD-4. La elución con metanol acuoso al 50%, seguida por  
liofilización produjo 0,9 g de sal disódica de ácido 7-  
[sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido]-3-(1-sulfometiltetra-  
zol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 93-97° (des-  
composición).

10



Calculado : C, 32,64; H, 2,73; N, 15,67

Encontrado: C, 32,79; H, 2,96; N, 14,67

EJEMPLO 10

Una solución fría de 5,25 g (0,012 moles) de és-  
15 ter benzhidrílico de ácido 7beta-amino-7alfa-metoxicefalos-  
poránico en 200 ml de cloruro de metileno conteniendo 1,79  
g (0,012 moles) de N,N-dietilanilina, se trata gota a gota  
durante 20 minutos, con una solución de 2,24 g (0,012 mo-  
les) de cloruro de sin-2-metoxiimino-2-furilacetilo en 50  
20 ml de cloruro de metileno. Después de agitación durante  
30 minutos, la mezcla se extrae sucesivamente con bicarbo-  
nato de sodio al 5%, ácido clorhídrico al 5% y finalmente  
con salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y el sol-  
vente se evapora para dar el éster benzhidrílico de ácido  
25 7alfa-metoxi-7beta-[sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido]-  
cefalosporánico. El éster se disuelve en ácido trifluoro-  
acético frío:anisol (2:1) y se agita a temperatura ambien-  
te durante 1,5 horas. El solvente se evapora, el residuo  
se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca  
30 y se diluye con éter de petróleo para dar ácido 7alfa-meto-

1 xi-7beta- $\gamma$ -sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido-7-cefalosporá-  
nico.

5 Se suspenden 2,1 g (5 milimoles) del ácido cefa-  
losporánico anterior en 75 ml de H<sub>2</sub>O y se agrega bicarbona-  
to de sodio sólido hasta que se completa la disolución. A  
esta solución se le agregan 1,8 g (7,5 milimoles) de la sal  
disódica de 1-sulfometiltetrazol-5-tiol y la mezcla se ca-  
lienta a 70°C durante varias horas. El pH de la mezcla de  
10 reacción se mantiene a 7,5 mediante adición periódica de  
ácido clorhídrico 3 normal. Cuando la c.c.d. indica la --  
desaparición del material de partida, la reacción se en-  
fría y la solución acuosa se cromatografía sobre resina  
XAD-4. La elución con metanol y evaporación del solvente  
dan la sal disódica de ácido 7alfa-metoxi-7beta- $\gamma$ -sin-2-  
15 metoxiimino-2-alfa-furilacetamido-7-3- $\gamma$ -1-sulfometiltetra-  
zol-5-iltiometil-7-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 11

A una suspensión de 4,2 g (0,01 moles) de ácido  
7alfa-metoxi-7beta- $\gamma$ -sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido-7-ce-  
20 falosporánico en 150 ml de agua, se le añade bicarbonato  
de sodio sólido hasta que se completa la solución. Después  
se agregan 4,05 g (0,015 moles) de la sal disódica de 1-  
(2-sulfoaminoetil)-tetrazol-5-tiol, y la mezcla se calien-  
ta a 70°C durante varias horas. El pH de la mezcla de --  
25 reacción se mantiene en 7,4-7,6 mediante la adición de áci-  
do clorhídrico 3 normal o bicarbonato diluido según sea ne-  
cesario. Cuando la c.c.d. indica que la reacción se ha --  
completado, la solución se enfría a temperatura ambiente y  
se cromatografía sobre resina de XAD-4. La elución del me-  
30 tanol y la evaporación del solvente dan la sal disódica de

1 - ácido 7alfa-metoxi-7beta-[-sin-2-metoxiimino-2-alfa-furil  
acetamido]-3-[-1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiometil]-  
-3-cefem-4-carbaxílico.

EJEMPLO 12

5 Una solución de 2,73 g (0,01 moles) de cloruro de  
2-ftalimidoetansulfonilo en 20 ml de cloroformo, se agrega  
gota a gota a una solución de 2,19 g (0,03 moles) de t-bu-  
tilamina en 20 ml de cloroformo a 5°. La mezcla de reac-  
ción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante  
10 3 horas. El precipitado se separa por filtración y el fil-  
trado se evapora a sequedad para dar un residuo que se pu-  
rifica por cromatografía sobre sílice con cloroformo-meta-  
nol 19:1 como eluyente para dar 2-N-t-butilftalimidoetan-  
sulfonamida.

15 Se suspenden 2,10 g (6,78 milimoles) de 2-N-t-bu-  
tilftalimidoetansulfonamida en 20 ml de etanol, y se aña-  
den 0,344 g de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción  
se lleva a reflujo durante 3 horas, después se evapora a  
sequedad. El residuo se suspende en 45 ml de agua y se --  
20 acidifica a un pH de 3 por adición de ácido clorhídrico di-  
luido. La solución ácida se filtra y el filtrado se eva-  
pora a sequedad para dar clorhidrato de 2-aminoetan-N-t-bu-  
tilsulfonamida.

25 Se agregan 1,25 g (5,78 milimoles) de clorhidra-  
to de 2-aminoetan-N-t-butilsulfonamida a una solución de  
1,17 g (11,56 milimoles) de trietilamina en 20 ml de eta-  
nol. Se agregan 0,44 g (5,78 milimoles) de disulfuro de car-  
bono; la mezcla se agita a 25° durante 1,5 horas, y después  
se agregan 5,78 milimoles de yoduro de metilo en 5 ml de  
30 etanol, y la mezcla resultante se agita durante 1,5 horas.

1 La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en  
agua y se acidifica a un pH de 2 con ácido clorhídrico di-  
luido. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo y el  
extracto se seca ( $MgSO_4$ ) y se evapora a sequedad para dar  
5 2-(N-t-butilsulfamil)etilditiocarbamato de metilo.

El 2-(N-t-butilsulfamil)etilditiocarbamato de me-  
tilo se trata con azida de sodio como se describe en el --  
procedimiento del ejemplo 1, por 35 minutos, para dar 1-(2-  
N-t-butilsulfamiletíl)tetrazol-5-tiol.

10 Se suspende 1 g de 1-(2-N-t-butilsulfamiletíl)-  
tetrazol-5-tiol en 10 ml de anisol, y se agregan 20 ml de  
ácido trifluoroacético. La solución se calienta a 56° du-  
rante 3,5 horas, y después se enfría. El precipitado se  
recoge por filtración y se lava con éter de petróleo para  
15 dar 1-(2-sulfamiletíl)tetrazol-5-tiol.

Una solución de 0,210 g (2,5 milimoles) de bicar-  
bonato de sodio en 5 ml de agua, se agregó a una suspensión  
de 0,272 g (1 milimol) de ácido 7-aminocefalosporánico y 5  
ml de agua y 2,5 ml de acetona a 15°. La solución se calen-  
20 tó a 45°, se agregó una solución de 0,314 g (1,5 milimoles)  
de 1-(2-sulfamiletíl)tetrazol-5-tiol en 10 ml de acetona,  
y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 horas  
mientras se mantenía el pH en 7,4-7,6 mediante la adición  
de solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se en-  
25 frió y se acidificó a un pH de 4 con ácido clorhídrico di-  
luido. El precipitado se recogió por filtración para dar  
ácido 7-amino-3- $\left[1-(2-sulfamiletíl)tetrazol-5-iltiometil\right]$ -  
3-cefem-4-carboxílico.

Una solución de 2,8 g (0,015 moles) de cloruro de  
30 sin-2-metoxiimino-2-furilacetilo en 100 ml de acetona, se

- 1 agrega gradualmente a una solución agitada, fría (-10º) de  
5,1 g (0,012 moles) de ácido 7-amino-3-[1-(2-sulfamiletil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico en 200 ml de  
5 de agua y 200 ml de acetona que contiene 3,3 g (0,039 moles)  
de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante 30 minutos a -10ºC y 1,5 horas a temperatura ambiente, la acetona se evapora y el residuo acuoso se extrae con acetato de etilo (se desecha). La capa acuosa se ajusta a un pH de 2 con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo.
- 10 La evaporación de los extractos orgánicos, combinados, secados (MgSO<sub>4</sub>) da ácido 7-[sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido]-3-[1-(2-sulfamiletil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico. El compuesto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y elución con cloroformo-metanol-ácido fórmico (90:10:1), p.f. 105º (descomposición).
- 15

#### EJEMPLO 13

- Quando se hace reaccionar una cantidad equivalente de 1-(2-N-t-butilsulfamioiletil)tetrazol-5-tiol con ácido 7-aminocefalosporánico como se describe en el ejemplo 12,
- 20 se obtiene ácido 7-amino-3-[1-(2-N-t-butilsulfamiletil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico.

- La acilación como en el ejemplo 12 con cloruro de anti-2-metoxiimino-2-fenilacetilo da ácido 7-[anti-2-metoxiimino-2-fenilacetamido]-3-[1-(2-N-t-butilsulfamiletil)tetrazol-5-iltiometil]-3-cefem-4-carboxílico.
- 25

#### EJEMPLO 14

- Se agregan 50 g (0,4 moles) de ácido 2-aminoetansulfónico a una solución de 45 g (0,8 moles) de hidróxido de potasio en 100 ml de agua a 25º. Se agregan 24,4 ml --
- 30 (0,4 moles) de disulfuro de carbono, y la mezcla de reac-

1 ción se lleva a reflujo durante 2,5 horas. Se agrega etanol a la solución caliente, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se agregan 57 g (0,4 moles) de yoduro de metilo, y la mezcla resultante se agita durante 1,5 horas.

5 La mezcla se evapora al vacío y el residuo se recristaliza en etanol caliente que contiene 3% de agua, para dar la sal de potasio del 2-sulfoetilditiocarbamato de metilo.

Una mezcla de 21,5 g (0,087 moles) de la sal de potasio de 2-sulfoetilditiocarbamato de metilo (hidrato --

10 0,5) y 7,16 g (0,11 moles) de azida de sodio en 200 ml de agua, se lleva a reflujo durante 2 horas. La solución se enfría a 25° y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa se trata con resina Amberlite IR-120H, se lava con éter y se evapora para dar un aceite. El aceite se disuelve en acetona,

15 la solución se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para dar 1-(2-sulfoetil)-tetrazol-5-tiol. El tiol se disuelve en isopropanol, se añade ciclohexilamina hasta un pH de 8 a 9 y se añade acetonitrilo para dar el 1-(2-sulfoetil)tetrazol-5-tiol como la sal de dicitclohexilamina.

20 Se disuelve la sal de 1-(2-sulfoetil)tetrazol-5-tiol-dicitclohexilamina en agua, y se trata con resina de Amberlite IR-120H, para dar 1-(2-sulfoetil)tetrazol-5-tiol.

A una solución de 2,1 g (0,01 moles) de 1-(2-sulfoetil)tetrazol-5-tiol en 100 ml de agua, se le añaden ---

25 0,015 moles de la sal de sodio de ácido 7- $\gamma$ -sin-2-furilmetoxiimino-2-alfa-furilacetamido/cefalosporánico y 1,68 g (0,02 moles) de bicarbonato de sodio. La mezcla se agita a 70° durante 2,5 horas, después se enfría y se acidifica a un pH de 1,8 con ácido clorhídrico 3 normal. La solución

30 ácida se extrae con acetato de etilo y éter, se acidifica

1 a un pH de 0,9 y se cromatografía sobre una columna de resina XAD-8, con agua como eluyente, para dar el ácido 7-sin-2-alfa-furilmetoxiimino-2-alfa-furilacetamido-7-3-1-(2-sulfoetil)tetrazol-5-iltiometil-7-3-cefem-4-carboxílico.

5 El compuesto del título se convierte a la correspondiente sal disódica por tratamiento con metóxido de sodio.

#### EJEMPLO 15

10 Una suspensión de 15,1 g (0,136 moles) de ácido aminometansulfónico y 14,2 g (0,145 moles) de acetato de potasio anhidro en 48 ml de ácido acético, se lleva a reflujo durante 10 minutos. Se añaden después 21,4 g (0,145 moles) de anhídrido ftálico y la mezcla resultante se lleva a reflujo durante 2,5 horas. El producto se recoge por filtración y se lava con ácido acético y etanol para dar la sal de potasio de ácido ftalimidometansulfónico.

15 A 41,7 g (0,15 moles) de la sal de potasio de ácido ftalimidometansulfónico en 220 ml de benceno seco, se le añaden 22,5 g (0,132 moles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla de reacción se lleva a reflujo sobre un baño de vapor durante 1 hora, y después se agregan 22,5 g adicionales de pentacloruro de fósforo y se continúa el calentamiento durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, se añade hielo triturado al residuo y el lodo se filtra. El producto se lava con agua para dar cloruro de ftalimidometansulfonilo.

20 Cuando se emplea cloruro de ftalimidometansulfonilo en el procedimiento del ejemplo 12 en lugar de cloruro de 2-ftalimidoetansulfonilo, se prepara N-t-butilftalimidometansulfonamida que se convierte al 1-N-t-butilsulfamoilme

30

1 -tiltetrazol-5-tiol como se describe en la presente. El tra-  
tamiento de 1-N-t-butilsulfamoilmethyltetrazol-5-tiol con  
ácido trifluoroacético como se describió anteriormente, da  
1-sulfamoilmethyltetrazol-5-tiol.

5 La reacción de 1-sulfamoilmethyltetrazol-5-tiol  
con ácido 7-aminocefalosporánico y tratamiento del produc-  
to, ácido 7-amino-3-(1-sulfamoilmethyltetrazol-5-iltiomethyl)  
-3-cefem-4-carboxílico con cualquier cloruro de ácido des-  
crito en la presente, da el derivado de sulfamoilmethylte-  
10 trazol.

#### EJEMPLO 16

Una suspensión de 56 g (1,0 moles) de hidróxido  
de potasio y 118,7 g (0,5 moles) de ácido 10-aminodecansul-  
fónico en 170 ml de agua, se agita durante 30 minutos a --  
15 25°, y después se agregan 40 g (0,52 moles) de disulfuro  
de carbono y 80 ml de etanol, y la mezcla de reacción se  
agita a 25° durante 12 horas. La mezcla se lleva a refluj-  
o moderado durante 2 horas y se enfría. Se agregan 71 g  
(0,3 moles) de yoduro de metilo y 130 ml de etanol a la --  
20 mezcla, y se agita a 25° durante 12 horas. La mezcla se  
evapora para separar el etanol y el residuo sólido se reco-  
ge por filtración para dar 10-sulfodecilditiocarbamato de  
metilo.

Se hacen reaccionar 31,4 g (0,096 moles) de 10-  
25 sulfodecilditiocarbamato de metilo con 6,5 g (0,1 moles) de  
azida de sodio como se describió anteriormente, para dar  
1-(10-sulfodecil)tetrazol-5-tiol.

Se agregan lentamente 4,84 g (15 milimoles) de  
1-(10-sulfodecil)tetrazol-5-tiol a una solución de 3,36 g  
30 (40 milimoles) de bicarbonato de sodio en 100 ml de agua.

1 Se agregan después 10 milimoles de ácido 7-beta- $\gamma$ -sin-2-metoxiimino-2-alfa-furilacetamido- $\gamma$ -cefalosporánico y la mezcla se calienta durante 65<sup>o</sup> durante 3,5 horas. La mezcla se filtra, el filtrado se extrae con acetato de etilo y la  
5 capa acuosa se acidifica a un pH de 4, y se extrae de nuevo con acetato de etilo. El extracto se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora a sequedad para dar ácido 7- $\gamma$ -sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido- $\gamma$ -3- $\gamma$ -1-(10-sulfodecil)tetrazol-5-iltiometil- $\gamma$ -3-cefem-4-carboxílico.

10

EJEMPLO 17

Cuando se usa una cantidad equivalente de un ácido aminosulfónico en seguida listado:

ácido 2-aminobutansulfónico

ácido 1-amino-2-metilpropansulfónico

15

ácido 1-amino-3-metilbutansulfónico

en el procedimiento del ejemplo 14, en lugar de ácido 2-aminoetansulfónico y los ditiocarbamatos resultantes se tratan con azida de sodio como se describió en la presente, se obtienen los siguientes tetrazoltioles substituidos:

20

1-(1-sulfometilpropil)tetrazol-5-tiol

1-(2-metil-1-sulfopropil)tetrazol-5-tiol

1-(3-metil-1-sulfobutil)tetrazol-5-tiol

25

La reacción de un tetrazoltiol de los indicados anteriormente, con ácido 7- $\gamma$ -sin-2-metoxiimino-2-furilacetamido- $\gamma$ -cefalosporánico como se describió anteriormente, de los correspondientes congéneres de 1-(1-sulfometilpropil)tetrazol, 1-(2-metil-1-sulfopropil)tetrazol y 1-(3-metil-1-sulfobutil)tetrazol.

30

EJEMPLO 18

Se forma una composición farmacéutica inyectable

1 -agregando agua estéril o solución salina estéril (2 ml) a  
400 mg de la sal de sodio de ácido 7- $\beta$ -sin-2-metoxi-2-alfa-  
furilacetamido-3- $\beta$ -[1-(2-sulfaminoetil)tetrazol-5-iltiome-  
til-3- $\beta$ -cefem-4-carboxílico.

5 La composición se administra parenteralmente, pre-  
feriblemente intramuscularmente de 2 a 5 veces diariamente  
a pacientes bacteriamente infectados.

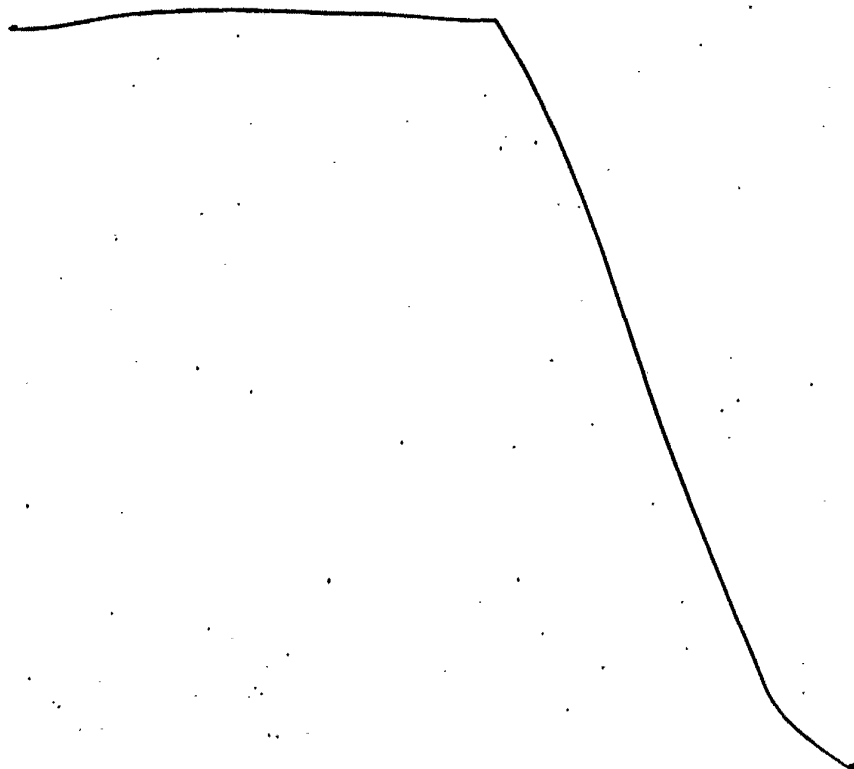
Los otros compuestos de esta invención como se  
describieron en los ejemplos 1 a 17, se formulan y usan si-  
10 milarmente, según será evidente para aquellos expertos en  
la técnica.

Se reconocerá también que ya que el uso principal  
de los compuestos de esta invención es en agentes farmacéu-  
ticos inyectables, son muy útiles como productos finales  
15 las formas solubles en agua, tales como las sales de sodio  
o de potasio. Las formas de ácido son por supuesto útiles  
para preparar los derivados de sal u otros derivados solu-  
bles. La escala de dosis unitaria es de 50 a 500 mg.

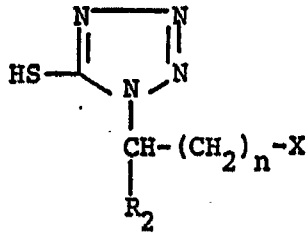
20

25

30







1  
 5  
 10  
 15  
 en donde  $\text{R}_2$  es hidrógeno o metilo,  $n$  es 0-9 y  $\text{X}$  es sulfo, sulfamilo, sulfamino o metilsulfonamido, ambos reactivos teniendo cualesquiera centros innecesariamente reactivos adecuadamente protegidos según sea necesario; (B) cuando  $\text{R}_4$  es amino, entonces N-acilar del compuesto resultante del paso A mediante métodos conocidos en la técnica de las cefalosporinas; (C) opcionalmente separar cualesquiera grupos protectores para dar el ácido 7-(2-oxiimino-2-arylacetamido)-3-(sulfoalquiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico deseado; y (D) opcionalmente formar una sal o derivado de éster no tóxicos del mismo.

20  
 25  
 2a.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1a, caracterizado además porque  $\text{R}_4$  es amino y la configuración es sin.

3a.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1a, caracterizado además porque  $\text{R}_4$  es



y la configuración es sin.

30  
 4a.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1a, 2a o 3a, caracterizado además porque  $\text{R}$  es alfa-furilo,  $\text{R}_1$  es metilo,  $\text{Y}$  es hidrógeno,  $n$  es 0 o 1 y  $\text{R}_2$  es hidrógeno.

1 - 5ª.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado además porque X es sulfo.

5 6ª.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado además porque X es sulfamilo.

7ª.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado además porque X es sulfamino.

10 8ª.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado además porque X es metilsulfonamido.

15 9ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5ª, caracterizado además porque n es 0 y se prepara para la sal disódica.

10ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 7ª, caracterizado además porque n es 1 y se prepara para la sal disódica.

20 11ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS -- 7BETA-(2-OXIIMINO-2-ARILACETAMIDO)-3-(SULFOALQUILTETRAZOL-5-ILTIOMETIL)-3-CEFEM-4-CARBOXILICOS".

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

25 Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09 JUL 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

JAC.