

- 6 NOV. 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

(11) NUMERO	(10) AT
461.983	
(22) FECHA DE PRESENTACION	
30-8-77	

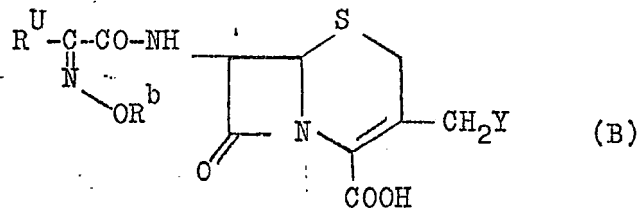
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
719,025	30-8-76	Estados Unidos
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D; A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS		
(71) SOLICITANTE (S)		
BRISTOL-MYERS COMPANY		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
345 Park Avenue - New York, N.Y. 10022 - Estados Unidos		
(72) INVENTOR (ES)		
William J. Gottstein.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

OF.

1 Las cefalosporinas de esta invención poseen en general los atributos habituales de estos compuestos y son especialmente útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

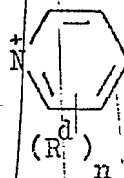
5 Las cefalosporinas conocidas con anterioridad incluyen las descritas en la patente británica 1.399.086, que responden a la fórmula general:



15 donde R^U es fenilo, naftilo, tienilo, furilo, benzotienilo, benzofurilo, piridilo o cualquiera de estos grupos sustituidos con halógeno (cloro, bromo, yodo o flúor), hidroxilo, alquilo inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alcanóilo inferior, alcanoilamino inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior o carbamoilo; R^b es alquilo inferior; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; arilalquilo (inferior) carbocíclico o heterocíclico o cualquiera de estos grupos sustituidos con hidroxilo, carboxi, carboxi esterificado, amido, ciano, alcanóilo, amino, amino sustituido, halógeno o alcoxi inferior e Y está seleccionado entre acetoxi, un grupo de fórmula:

20

25

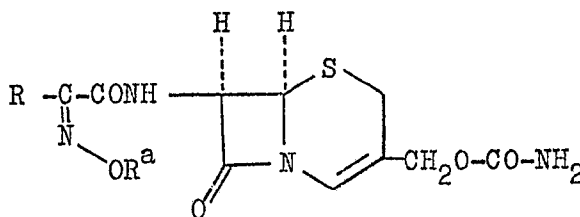


30 donde R^d y n son los definidos en la Reivindicación 19; un grupo de fórmula -SW donde W es tiadiazolilo, diazolilo, tri-

1 azolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiazotriazolilo, oxazolilo,
oxadiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, triazolopiri-
5 dilo, purinilo, piridilo o pirimidilo; un grupo alquiltio
de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo de fórmula $-\text{OCOR}^9$ don-
de R^9 es un grupo alquilo o alqueniolo de 2 a 4 átomos de
carbono; el grupo $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{D}$ donde m es un número entero
de 1 a 4 y D es cloro, bromo, yodo o flúor; y azido y sus
10 sales no tóxicas y ésteres del mismo. Los métodos para la
preparación de los ácidos de partida utilizados para formar
el 7-sustituyente, incluida su separación en los isómeros
sin y anti, también están descritos allí y en la patente bri-
tánica 1.404.221.

15 Las patentes estadounidenses 3.966.717 y 3.971.778
actualmente concedidas contienen por lo menos parte de la
descripción de la patente británica 1.399.086 así como la
patente estadounidense 3.974.153. Véase también Farmdoc Abs-
tracts 17270X y 19177X.

20 La patente estadounidense 3.974.153 reivindica com-
puestos de fórmula:



25 donde R^1 es furilo, tienilo o fenilo y R^a es alquilo C_{1-4} ,
cicloalquilo C_{3-7} o fenilo y sus sales fisiológicamente acep-
tables.

30 Como ejemplos de publicaciones en la bibliografía
científica véase Ryan y colaboradores, Antimicrobial Agents
and Chemotherapy, 9, 520-525 (1976) y O'Callaghan y colabora-

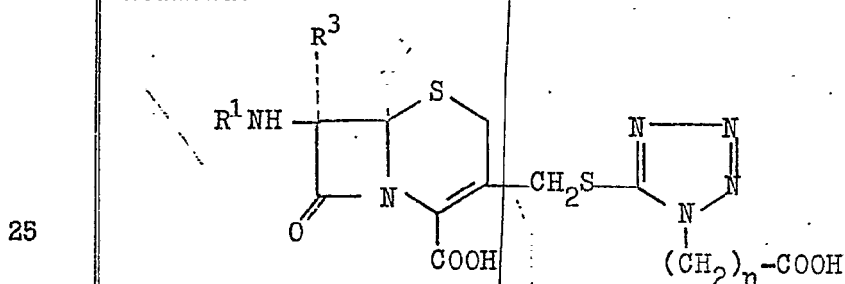
1 dores, *ibid*, 9, 511-519 (1976) y Norby y colaboradores,
ibid, 9, 506-510 (1976).

5 La patente estadounidense 3.819.623 describe la
conversión del ácido 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-5-acético en
ácido 7-(1H-tetrazol-1-il-acetamido)-3-(5-carboximetil-1,3,-
4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y véase
también *Farmdoc Abstract* 12921T.

10 Las patentes estadounidenses 3.883.520 y 3.931.160
y *Farmdoc Abstract* 22850W hacen referencia a 3-heterociclo-
tiometilcefalosporinas que contienen varios sustituyentes
(incluido el grupo carboxilo) sobre los numerosos heteroci-
clos incluidos pero estas referencias son de carácter total-
mente general y no incluyen ninguna constante física, rendi-
15 mientos, métodos de síntesis ni similares y ni siquiera nom-
bran ninguno de estos compuestos que contengan un sustituye-
yente carboxilo. Véase también *Farmdoc* 00145W.

La patente estadounidense 3.928.336 presenta una re-
visión de gran parte del campo de las cefalosporinas anterior.

20 El *Farmdoc Abstract* 18830X describe compuestos de
fórmula:

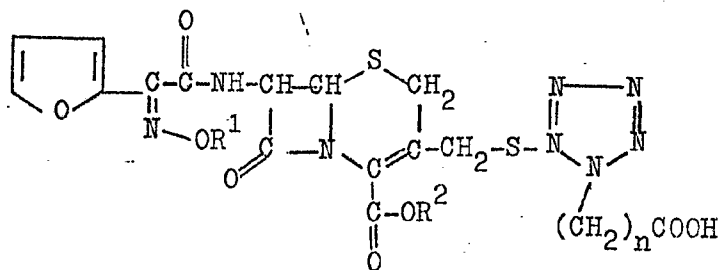


30 (donde R^1 es acilo o H; R^3 es H o metoxi y n es 1-9). Los
compuestos de esta invención no están descritos allí ni en
el texto completo de la patente correspondiente. Véase tam-
bién *Farmdoc Abstract* 01981X.

1 Uno de los problemas con que se enfrenta actualmente
la profesión médica en este momento fué descrito por Arnold
L. Smith, M.D. en un artículo titulado Antibiotics and Inva-
sive Haemophilus influenzae, N. Engl. J. Med., 294 (24),
5 1329-1331 (10 de Junio de 1976) en cuya frase inicial se lee
lo siguiente: "Recientemente, el servicio de información del
Centro para el Control de Enfermedades, la Carta Médica y la
Academia Americana de Pediatría han advertido que se ha halla-
do que las cepas invasoras de Haemophilus influenzae aisladas
10 en Estados Unidos son resistentes a la ampicilina, estando
asociados muchos de los aislados con un fallo del tratamien-
to". Su conclusión dice así: "La situación actual anticipa un
futuro decepcionante para el tratamiento con antibióticos de
la enfermedad invasora H. influenzae. Se ha descrito una H.
15 influenzae resistente a la droga de segunda línea cloranfeni-
col y, más recientemente, se ha aislado de la garganta de
una niña de 4 años una H. influenzae no tipificable resisten-
te al cloranfenicol y a la tetraciclina. Por lo tanto, estos
20 dos agentes actualmente eficaces pueden no ser útiles en el
futuro".

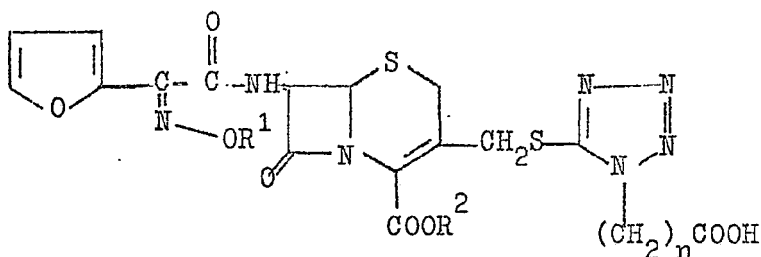
Esta invención proporciona una solución a este pro-
blema.

Así, esta invención proporciona compuestos de fórmula:



(I)

30 frecuentemente escrita también así:

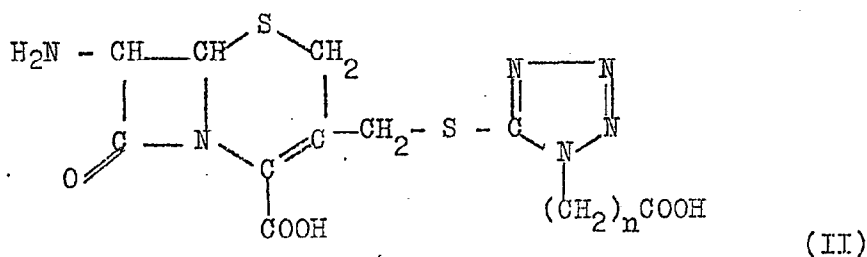


1
5
10
donde R^1 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1, 2 o 3 y R^2 es hidrógeno o un grupo formador de éster fácilmente hidrolizable, convencional y farmacéuticamente aceptable, como los descritos más adelante e incluido el grupo de fórmula $\begin{matrix} -CH-W \\ | \\ Z \end{matrix}$ donde W representa hidró-

15
20
25
geno, Z representa alcanóilo inferior, benzoílo, naftoílo, furoílo, tenoílo, nitrobenzoílo, metilbenzoílo, halobenzoílo, fenilbenzoílo, N-ftalimido, N-succinimido, N-sacarino, N-alquil(inferior)carbamoílo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, fenoxi, carbalcoxi, carbobenzoxi, carbamoílo, benciloxi, clorobenciloxi, carbofenoxi, carbo-t-butoxi o alquil(inferior)sulfonilo y cuando W representa carbalcoxi Z representa carbalcoxi y, cuando W representa fenilo, Z representa benzoílo o ciano o donde W y Z unidos representan un grupo 2-oxocicloalquilo de 4 a 8 átomos de carbono inclusive.

30
Como se indica más adelante con más detalle, esta invención también proporciona sales de estos ácidos. La estereoquímica del núcleo bicíclico es la hallada en la cefalosporina C.

Los compuestos de esta invención son isómeros sin o bien son mezclas de isómeros sin y anti que contienen como mínimo un 75 % del isómero sin. Preferiblemente estas



10

15

donde n es 1, 2 o 3, o una sal, un éster fácilmente hidrolizable o una base de Schiff, por ejemplo con benzaldehído o salicilaldehído, del mismo (incluidos, pero no limitándose a ellos, los de la patente estadounidense 3.284.451 y la patente británica 1.229.453 y cualquiera de los ésteres silfílicos descritos en la patente estadounidense 3.249.622 para uso con el ácido 7-aminopenicilánico y empleados en la patente británica 1.073.530 y especialmente los ésteres pivaloiloximetílico, acetoximetílico, metoximetílico, acetónílico, fenacílico, p-nitrobencílico, β, β, β -tricloroetílico, 3-ftalidílico y 5-indanílico), con un cloruro de un ácido monocarboxílico orgánico o un equivalente funcional del mismo como agente acilante.

20

25

30

Estos equivalentes funcionales incluyen los correspondientes anhídridos, incluidos los anhídridos mixtos y especialmente los anhídridos mixtos preparados a partir de ácidos más fuertes como los monoésteres alifáticos inferiores del ácido carbónico o los ácidos alquil- y aril-sulfónicos y de ácidos con mayor impedimento estérico como el ácido difenilacético. Además, puede utilizarse una azida o un éster o tioéster activo (v.g. con p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, ácido tioacético) o bien el propio ácido libre puede copularse con el compuesto II después de hacer reaccionar primero dicho ácido libre con cloruro de N,N'-dimetilcloroformiminio véase patente británica 1.008.170 y

1 Novak y Weichet, Experientia XXI, 6, 360 (1965) , o me-
diante el uso de enzimas o de N,N'-carbonildiimidazol o un
N,N'-carboniditriazol {véase la memoria de la patente sud-
africana 63/2684)} o un reactivo de carbodiimida (especial-
5 mente N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbo-
diimida o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida;
{véase Shehan y Hess, J.Amer.Chem.Soc., 77, 1967 (1955)} o
mediante el uso de un reactivo de alquililamina {véase R.
Buijle y H.G. Viehe, Angew.Chem.International Edition, 3,
10 582, (1964)} o el uso de un reactivo de sal de isoxazolio
{véase R.B. Woodward, R.A. Olofson y H. Mayer, J.Amer.Chem.
Soc., 83, 1010 (1961)}, o el uso de un reactivo de ceteni-
mina {véase C.L. Stevens y M.F. Munk, J.Amer.Chem.Soc., 80
15 4065 (1958)} o el uso de hexaclorociclotrifosfatriazina o
hexabromociclotrifosfatriazina (patente estadounidense
3.651.050) o el uso de difenilfosforilazida {DPPA; J.Amer.
Chem.Soc., 94, 6203-6205 (1972)} o el uso de cianuro de
dietilfosforilo {DEPC; Tetrahedron Letters n° 18, págs.
20 1595-1598 (1973)} o el uso de fosfito de difenilo {Tetrahe-
dron Letters n° 49, págs. 5047-5050 (1972)}. Otro equivalen-
te del cloruro de ácido es la correspondiente azolida, es
decir, una amida del ácido correspondiente cuyo nitrógeno
amídico es un miembro de un anillo de 5 miembros casi aromá-
25 tico que contiene como mínimo 2 átomos de nitrógeno, es de-
cir, imidazol, pirazol, triazoles, bencimidazol, benzotria-
zol y sus derivados sustituidos. Como ejemplo del método
general para la preparación de una azolida, se hace reac-
cionar N,N'-carbonildiimidazol con un ácido carboxílico en
30 proporciones equimoleculares, a la temperatura ambiente, en
tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida o un disol-

1 vente inerte similar para formar la imidazolidina del ácido
carboxílico con rendimiento prácticamente cuantitativo y
liberación de dióxido de carbono y un mol de imidazol. Los
ácidos dicarboxílicos forman diimidazolidinas. El subproduc-
5 to imidazol precipita y puede ser separado y la imidazolidina
aislada pero esto no es esencial. Los métodos para efectuar
estas reacciones para producir una cefalosporina y los méto-
dos utilizados para aislar la cefalosporina así producida
son muy conocidos.

10 Anteriormente se ha mencionado el uso de enzimas
para copular el ácido libre con el compuesto II. Dentro de
estos procedimientos se incluye el uso de un éster, v.g. el
éster metílico, de ese ácido libre, siendo los enzimas pro-
porcionados por diversos microorganismos, por ejemplo los
15 descritos por T. Takahashi y colaboradores, J.Amer.Chem.Soc.,
94 (11), 4035-4037 (1972) y por T. Nara y colaboradores,
J.Antibiotics (Japón) 24 (5), 321-323 (1971) y en la paten-
te estadounidense 3.682.777.

20 Para la copulación del ácido carboxílico orgánico
descrito anteriormente con el compuesto II (o una sal del
mismo o preferiblemente un éster fácilmente hidrolizado o
una base de Schiff, por ejemplo con benzaldehído) también
es conveniente y eficaz utilizar como agente copulante el
trímero de cloruro fosfonitrílico (J.Org.Chem., 33 (7),
25 2979-81, 1968) o N-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) como
se describe en J.Amer.Chem.Soc., 90, 823-824 y 1652-1653
(1968) y en la patente estadounidense 3.455.929. La reac-
ción se lleva a cabo preferiblemente a 30-35°C en benceno,
etanol o tetrahidrofurano, empleando cantidades aproxima-
30 damente equimoleculares de los tres reactivos, seguido de

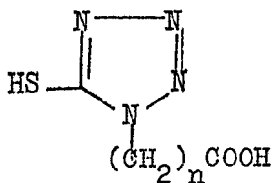
1

aislamiento convencional y separación por métodos convencionales de cualquier grupo de bloqueo presente.

5

Otro procedimiento de esta invención comprende la preparación de los compuestos de la misma por desplazamiento del grupo 3-acetoxi de un ácido 7-acilaminocefalosporánico (preparado empleando el ácido 7-aminocefalosporánico en lugar de los ácidos 7-aminocefalosporánicos 3-tiolados en los procedimientos de acilación aquí descritos y citados en otras partes) con un tiol HSR³ de fórmula:

10



15

donde n es 1, 2 o 3 y después separando el grupo protector si hay presente alguno, por ejemplo sobre el grupo carboxilo.

20

El desplazamiento de este grupo 3-acetoxi con el tiol puede realizarse en solución, por ejemplo agua o acetona acuosa, a una temperatura como mínimo igual a la temperatura ambiente y preferiblemente entre unos 50 y 100°C, en presencia de una base débil como bicarbonato sódico, v.g. preferiblemente cerca de la neutralidad por ejemplo alrededor de pH 6. Es preferible emplear un exceso del tiol. El producto de reacción se aísla por acidulación cuidadosa de la mezcla de reacción seguida de extracción con un disolvente orgánico no miscible con agua. Como se ha indicado antes, la preparación de otros muchos ácidos 7-acilamidocefalosporánicos está descrita en la bibliografía de patentes y científica, por ejemplo en la patente estadounidense clase n° 260-243C.

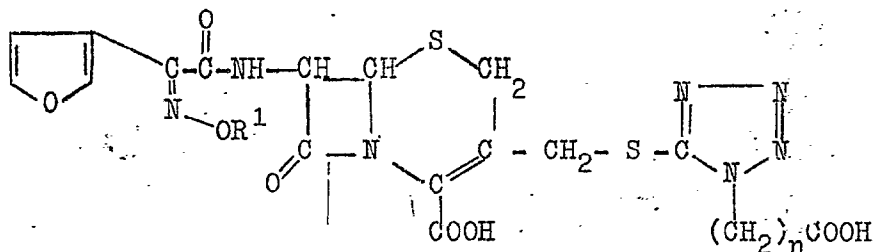
25

30

1 Las sales de los compuestos de esta invención inclu-
yen las sales no tóxicas de ácido carboxílico de los mis-
mos, incluidas las sales metálicas no tóxicas como las
de sodio, potasio, calcio y aluminio, la sal amónica y las
5 sales de amonio sustituido, v.g. sales de aminas no tóxi-
cas como las trialquilaminas incluida la trietilamina, pro-
caína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina,
N,N'-dibenciletilendiamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-
deshidroabietiletilendiamina y otras aminas que han sido
10 utilizadas para formar sales con la bencilpenicilina, L-li-
sina, arginina e histidina.

Por lo tanto, esta invención también proporciona
el procedimiento para la producción de los agentes anti-
bacterianos de fórmula:

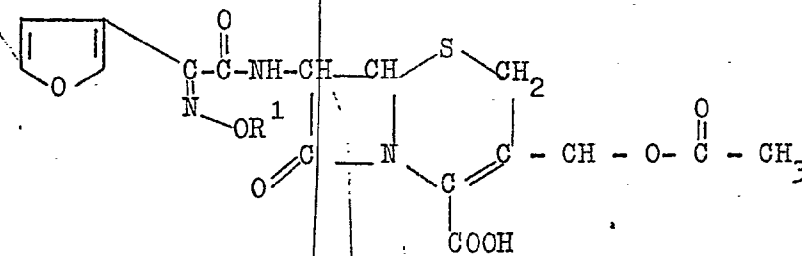
15



20

donde R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y n es 1, 2
o 3, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fór-
mula:

25



30

donde R^1 es el descrito anteriormente, con un compuesto de
fórmula:

1 se copula después con el ácido carboxílico orgánico como
en el caso anterior. El éster de la cefalosporina así obte-
nido, si no se utiliza tal como está, se convierte en su
ácido libre y, si se desea, en cualquier sal por separación
5 del grupo esterificante, por ejemplo por hidrólisis acuosa
o enzimática (v.g. con suero humano o animal) o hidrólisis
ácida o alcalina o por tratamiento con tiofenóxido sódico
como describe la patente estadounidense 3.284.451 y, en
la serie de las penicilinas, como indican Sheehan y colabo-
10 radores, J.Org.Chem. 29 (7), 2006-2008 (1964).

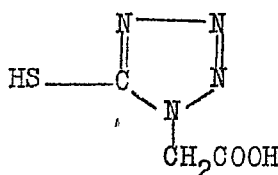
En otra síntesis alternativa, el ácido 7-aminoce-
falosporánico 3-tiolado se prepara como se ha descrito
aquí y después se acila en el grupo 7-amino y finalmente
se esterifica, por ejemplo por reacción del alcohol apro-
15 piado con el cloruro de ácido preparado, por ejemplo, por
reacción de la cefalosporina final con cloruro de tionilo
o por otros procedimientos de esterificación esencialmente
ácida.

20 En el tratamiento de las infecciones bacterianas
en el hombre, los compuestos de esta invención se adminis-
tran parenteralmente en una proporción de 10 a 90 mg/kg/día
aproximadamente y de preferencia de 14 a 50 mg/kg/día apro-
ximadamente, en dosis fraccionadas, por ejemplo 2 a 4 veces
al día. Se administran en dosis unitarias que contienen,
25 por ejemplo, 125, 250 o 500 mg de ingrediente activo junto
con vehículos o excipientes adecuados, fisiológicamente
aceptables. Las dosis unitarias se encuentran en forma de
preparados líquidos como soluciones o suspensiones y prefe-
riblemente son soluciones acuosas de una sal sódica o po-
30 tásica que se inyectan intravenosa o intramuscularmente o

1 por infusión continua o intermitente a concentraciones de
unos 125-500 mg/ml y preferiblemente de 250 mg/ml, como es
costumbre en la terapia con antibióticos de cefalosporina.

5 MATERIALES DE PARTIDA

1-Carboximetil-5-mercaptotetrazol



10 a) Recristalización de 1-metil-5-mercaptotetrazol

Procedimiento

15 1. Se suspenden 110 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol
en 350 ml de cloroformo hirviendo. Se obtiene casi una so-
lución.

20 2. La solución caliente (50-60°) se filtra rápida-
mente a vacío a través de un embudo Buchner caliente (papel
SS n° 604 de 11 cm, conteniendo 1/4-1/3" (6,3-8,5 mm) de
auxiliar de filtración compacto "Supercel"). La torta del
filtro se lava con 50 ml de cloroformo a 50-60°C, que se
agrega al filtrado.

25 3. El filtrado se enfría a 0-6°C aproximadamente y
se mantiene a esa temperatura durante 2 horas. Los cristales
que se forman se recogen por filtración a 0-6°C y se lavan
con 60 ml de cloroformo a 0-6°C que se agrega al filtrado.
Los cristales (fracción A) se secan al aire a 37-45°C duran-
te 18 horas.

30 4. El filtrado se concentra en un evaporador rotato-
rio a vacío (baño a 60°C) hasta aproximadamente la mitad de
su volumen. Esta suspensión se enfría a 0-6°C y se mantiene
a esa misma temperatura durante 2 horas. Los cristales se re-

1 cogen por filtración a 0-6°C y se lavan con 40 ml de cloro-
formo a 0-6°C que se agrega al filtrado. Los cristales (frac-
ción B) se secan al aire a 37-45°C durante 18 horas. Se com-
binan las fracciones cristalinas A y B para dar un rendimien-
5 to de aproximadamente el 65 % en peso.

5. El filtrado de la fracción B, etapa 4, puede ser
tratado dos veces más como se describe en la etapa 4 para
obtener una recuperación adicional del 15 %.

10 b) Preparación de la sal disódica de 1-carboximetil-5-mercap-
totetrazol

Procedimiento:

15 1. En un matraz de 3 bocas y 2 litros de capacidad,
provisto de agitador, se introducen 500 ml de tetrahidrofura
no puro y esencialmente seco y se enfría en un baño de sal,
acetona y hielo a -10°C aproximadamente. Sobre la superficie
del líquido se hace pasar una corriente de nitrógeno gaseoso.

20 2. A lo largo de un periodo de 10 minutos, bajo ni-
trógeno seco y agitando, se agregan al tetrahidrofurano
500 ml de una solución al 15,06 % (1,6N) de butil-litio en
hexano (Foote Mineral Co.). La cuasi-solución se enfría a
-5 - -10°C.

25 3. Se disuelven 46,4 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol
(recristalizado en la forma antes descrita) en 200 ml de
tetrahidrofurano seco y esencialmente puro. La solución se
filtra si está turbia y después se enfría a 5-10°C.

30 4. La solución enfriada de la etapa 3 se agrega a lo
largo de 10 minutos y agitando, bajo nitrógeno seco, a la
solución de butil-litio. La temperatura debe mantenerse en-
tre -5°C y +10°C como máximo. Puede formarse un precipitado.

5. La mezcla se agita bajo nitrógeno seco a 0-10°C

1 durante media hora.

5 6. Se hace pasar una intensa corriente de dióxido de carbono gaseoso anhidro agitando rápidamente durante 15-30 minutos, aproximadamente a la temperatura ambiente (entre 0-10°C y no más de +20°C).

7. El precipitado blanco que se forma se recoge adecuadamente por filtración en una zona de poca humedad. El precipitado se lava con unos 75 ml de tetrahidrofurano.

10 8. Se disuelve el precipitado en 200 ml de agua (pH 8,5-9,5). Puede haber presente una segunda capa de tetra hidrofurano. Esta puede separarse en el evaporador rotatorio a vacío (baño a 50°C).

15 9. La solución acuosa se ajusta a pH 1,6-2,0 con ácido clorhídrico concentrado.

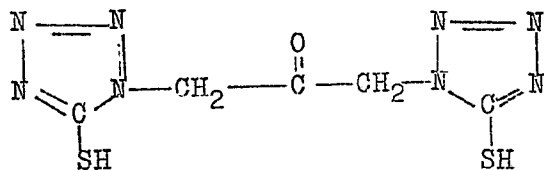
20 10. La solución acuosa ácida se extrae dos veces con 250 ml cada vez de acetato de etilo. Cada extracto de 250 ml de acetato de etilo se extrae a su vez con 100 ml cada vez de agua. Los extractos acuosos se desprecian. Los extractos en acetato de etilo (libres de cualquier capa de agua) se filtran y se combinan.

11. Los extractos combinados en acetato de etilo se concentran a sequedan en el evaporador rotatorio a vacío (baño a 60°C).

25 12. Los cristales del matraz se hierven con 300 ml de cloroformo durante unos 2 minutos. La suspensión caliente (50-60°C) se filtra a vacío a través de un embudo Buchner caliente (papel SS-604 de 11 cm). Los cristales se lavan con unos 75 ml de cloroformo a 50°C. Los cristales se secan al
30 aire a la temperatura ambiente durante unas 3 horas y después se pasan por un tamiz de unas 100-200 mallas.

1 13. Los cristales de 100-200 mallas se tratan con
cloroformo a ebullición exactamente como se ha descrito en
la etapa 12 (el cloroformo caliente separa la mayor parte
del 1-metil-5-mercaptotetrazol que no ha reaccionado). Ren-
5 dimiento: aproximadamente 45 a 50 g de 1-carboximetil-5-mer-
captotetrazol cristalino. Estos cristales pueden contener
0,02 a 0,05 moles de 1-metil-5-mercaptotetrazol.

10 14. Los cristales de la etapa 13 se suspenden en
250 ml de éter etílico a la temperatura ambiente durante
3-5 minutos. Se filtra la mezcla. La materia insoluble (0,5-
5 %) puede ser una mercaptotetrazolcetona simétrica contami-
nante de la siguiente estructura tentativa:



PRECAUCION: Este compuesto ESTALLA a 205-210°C aproximada-
mente.

20 15. El filtrado etéreo de la etapa 14 se evapora
a sequedad en el evaporador rotatorio a vacío (baño a 50°C).
Se recuperan aproximadamente 42 a 48 g de 1-carboximetil-5-
mercaptotetrazol cristalino que contiene aproximadamente
0,01-0,05 moles de 1-metil-5-mercaptotetrazol.

25 16. Los cristales se disuelven en 420 ml de etanol
absoluto (aproximadamente 100 mg/ml). La solución se calien-
ta a 50-60°C.

30 17. A la solución caliente de la etapa 16, se añaden
310 ml de una solución al 41 % de 2-etilhexanoato sódico
(SEH) en isopropanol, agitando muy rápidamente y a lo largo
de un periodo de 10 minutos. Se forma un precipitado crista-

1

lino. La mezcla se suspende a 50-60°C durante 20 minutos.

18. La mezcla se filtra en caliente (50-60°C) a través de un embudo Buchner caliente (papel SS-n°604 de 11 cm). Los cristales se lavan con 75 ml de etanol a 50°C.

5

19. Los cristales humedecidos con etanol de la etapa 18 se suspenden en 200-300 ml de etanol. La suspensión se pasa por un tamiz de 200 mallas. Se calienta la suspensión a 50-60°C durante 5 minutos con rápida agitación (el 1-metil-5-mercaptotetrazol monosódico que no ha reaccionado es muy soluble en etanol caliente).

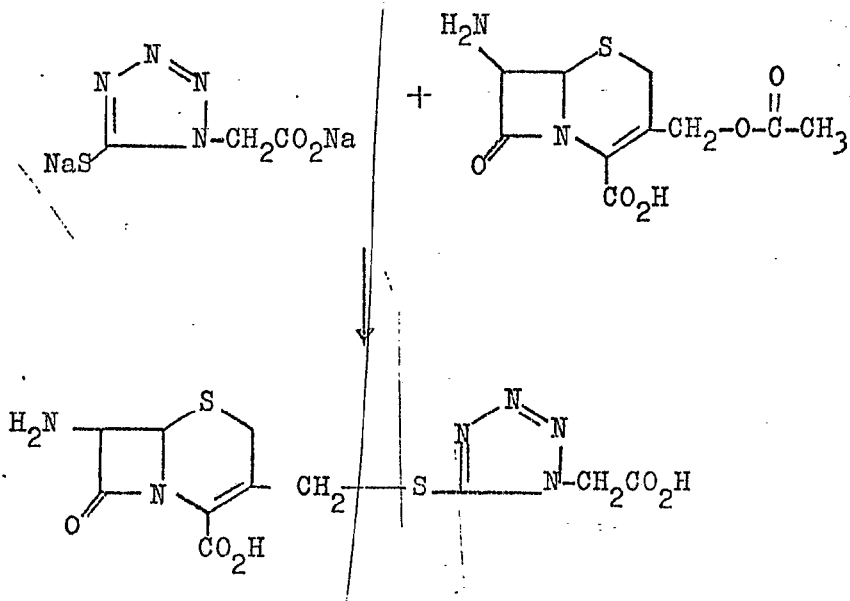
10

20. Se recogen los cristales a 50-60°C sobre un papel SS n°604 de 11 cm en un embudo Buchner caliente. Los cristales se lavan con 75-100 ml de etanol y se secan a vacío a 50-60°C durante 24-48 horas. Rendimiento: 40-48 g de 1-carboximetil-5-mercaptotetrazol disódico (exento de 1-metil-5-mercaptotetrazol como puede comprobarse por RMN).

15

Acido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-
cefem-4-carboxílico

20



25

30

1

1. En un matraz de 3 bocas provisto de agitador, regulador de temperatura, termómetro y un tubo de entrada de nitrógeno, se introducen 18 g (0,066 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico (que preferiblemente ha sido recristalizado por el proceso en ácido toluensulfónico) y 300 ml de una solución tampón de fosfato 0,1M a pH 6,4 (20,7 g de fosfato sódico monobásico.1H₂O + 8,5 g de fosfato sódico dibásico anhidro y agua hasta 2 litros).

5

10

2. Agitando la mezcla descrita en la etapa 1, se agregan 1,5 g de bisulfito sódico y 16 g (0,078 moles) de 1-carboximetil-5-mercaptotetrazol disódico.

3. Prosiguiendo la agitación, se hace borbotear nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos.

15

4. Manteniendo la agitación y la corriente de nitrógeno, se calienta la suspensión durante un periodo de 20 minutos a 56°C. Durante este intervalo de tiempo, se agregan poco a poco 6,5 g de bicarbonato sódico.

20

5. Manteniendo la agitación y la corriente de nitrógeno, la temperatura de la solución se mantiene a 56°C durante 4 horas. El pH debe permanecer entre 6,2 y 6,6.

6. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo a 5°C.

25

7. Se añaden a la mezcla 50 ml de una solución 1:1 de ácido fosfórico/agua o HCl concentrado hasta un pH de 2,0-3,0.

8. Se recoge el producto por filtración, la torta del filtro se lava con 20 ml de agua fría y después con 200 ml de metanol frío.

30

9. El sólido se seca al aire hasta peso constante. (En una operación típica se obtienen 14,5 g de producto). El

1 color de este producto puede oscilar entre amarillo y pardo oscuro.

10. Se pasa el producto por un tamiz de acero inoxidable de 200 mallas.

5 11. Se suspenden 10 g del polvo de 200 mallas en 200 ml de n-propanol con agitación rápida.

12. Se añaden 2,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita fuertemente durante media hora a la temperatura ambiente.

10 13. Se filtra la suspensión. El sólido pardo se lava con 20 ml de n-propanol y las aguas de lavado se agregan al filtrado (se reserva la torta del filtro para la posible recuperación de producto adicional).

15 14. Se añaden 1,5 g de carbón activo ("Darco G-60") al filtrado n-propanólico de la etapa 13. Se suspende durante media hora. Se separa el carbón por filtración y se lava con 20 ml de n-propanol que se agrega al filtrado.

20 15. Agitando rápidamente, se agrega trietilamina al filtrado n-propanólico hasta un pH aparente de 3,0. Se forman cristales. Se mantiene en suspensión durante 10 minutos.

25 16. Se recogen los cristales blancos por filtración y se lavan con 30 ml de n-propanol y 50 ml de metanol y se secan a vacío a 40°C durante 24 horas. Rendimiento: 4 a 8 g de ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

17. Otro procedimiento posible de purificación del ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico es el siguiente:

30 a) Se suspenden 10 g del producto de 200 mallas (de la etapa 10) y 75 ml de ácido clorhídrico 1N durante 10-15

1 minutos, a la temperatura ambiente. Se filtra para separar el sólido pardo oscuro.

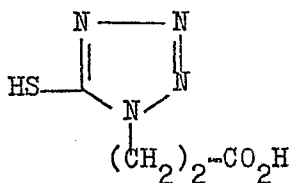
b) Se agregan 2,5 g de carbón activo ("Darco G-60") y se mantiene en suspensión durante media hora.

5 c) Se separa el carbón por filtración. Se lava el carbón con 15 ml de agua y las aguas de lavado se agregan al filtrado.

10 d) Agitando rápidamente, se agrega hidróxido amónico concentrado al filtrado hasta pH 2,5-3,0 con lo que se forman cristales.

e) La masa cristalina se mantiene en suspensión durante 25 minutos. Después se separan los cristales por filtración, se lavan con 30 ml de agua y 50 ml de metanol y se secan a vacío a la temperatura ambiente. Rendimiento: 4-7 g de cristales casi blancos.

Preparación de 1-carboxietiltetrazol-5-tiol



A) Isocianato de 2-carboetoxietilo

25 Se mezclan 93,6 g de hidrocloreuro del éster etílico de β-alanina, 123,5 g de trietilamina y 400 ml de cloruro de metileno y se enfría a -10°C. A la solución anterior se añaden 46,5 g de disulfuro de carbono disueltos en 150 ml de cloroformo, a lo largo de un periodo de 2 horas mientras se mantiene la temperatura a -10°C aproximadamente. Una vez completada la adición, se deja que la temperatura ascienda a 10°C durante unos 10 minutos. La solución se enfría de nuevo a -10°C y se agregan gota a gota, durante un periodo de 40

30

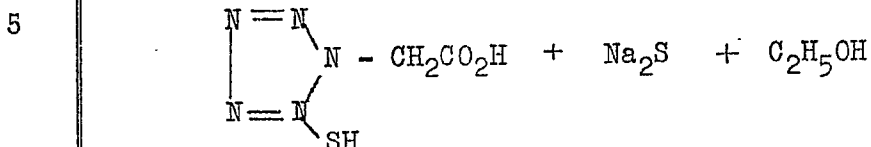
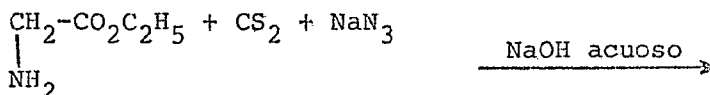
1 minutos y agitando, 66,3 g de cloroformiato de etilo en
60 ml de cloroformo. Se deja que alcance la temperatura
ambiente durante 30 minutos y de nuevo se enfría a 0°C; se
5 agregan otros 61,6 g de trietilamina a 0°C y después la
solución se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas

La mezcla se trata con agua y la fase orgánica se
recoge, se lava dos veces con 250 ml cada vez de HCl 2N,
después dos veces con 250 ml de bicarbonato sódico y final
10 mente dos veces con 250 ml de agua, La fase orgánica se se-
ca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a vacío
para dar 93,7 g de un aceite que resulta ser el producto
deseado. Los espectros IR y de RMN concuerdan con la es-
tructura.

15 B) 1-Carboxietiltetrazol-5-tiol

Se disuelven 29,7 g de azida sódica en 400 ml de
agua y se calienta a 60°C en atmósfera de nitrógeno. A la
solución de azida sódica caliente se añaden 46,9 g de iso-
cianato de 2-carboetoxietilo disueltos en 50 ml de Skelly-
20 solve B (esencialmente n-hexano). La solución se agita du-
rante unos 150 minutos a 70-72°C aproximadamente y después
se enfría a 30°C en un baño de hielo. Se añade una solución
de hidróxido sódico al 50 % hasta llegar a pH 12. La mezcla
se calienta durante 40 minutos a 70°C y se enfría a 15°C en
un baño de hielo. El pH se ajusta a 2 empleando HCl concen-
25 trado y después se extrae cuatro veces con 150 ml cada vez
de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se
lavan con agua y después se secan sobre sulfato sódico. Se
evapora el disolvente a vacío y el producto se recoge por
30 cristalización en cloruro de metileno para dar 19,5 g del
producto del título.

1 Síntesis alternativa del 1-carboximetil-5-mercaptotetrazol



10 A una mezcla agitada de 13,95 g (0,10 moles) del hidrocloreto de éster etílico de glicina, 8,0 g (0,20 moles) de hidróxido sódico y 8,37 g (0,11 moles) de disulfuro de carbono se agrega una solución de 7,47 g (0,115 moles) de azida sódica en 125 ml de agua. La solución se calienta a reflujo durante 6,5 horas y se mantiene durante 16 horas a 25°. Se filtra la mezcla pardo oscura y el filtrado se acidula a pH 1,5 con ácido clorhídrico concentrado. Se trata la solución con carbón y el filtrado amarillo se extrae cuatro veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. El acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a 40° (15 mm) para formar un aceite. Este último se tritura con cloruro de metileno y se recoge el producto. La muestra se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo durante 16 horas a 25°. Los espectros IR y de RMN concuerdan con la estructura.

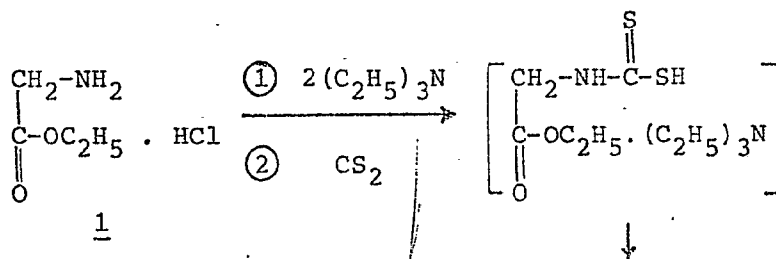
15

20

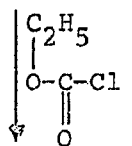
Referencia: Patente alemana 106.645.

25 Preparación de ácido 5-mercaptotetrazol-1-acético a partir de isotiocianato de 2-carboetoximetilo

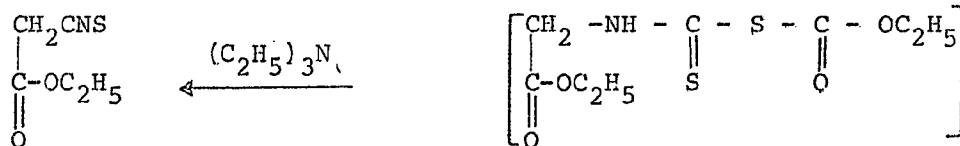
30



1

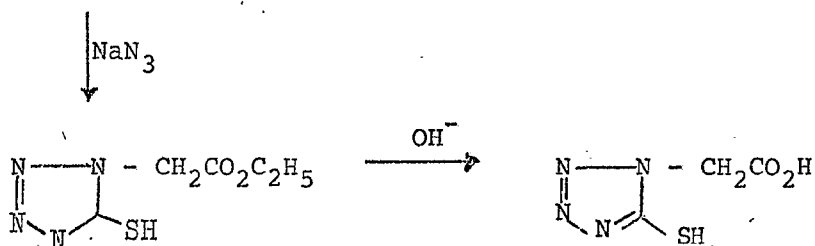


5



2

10



15

Isotiocianato de carboetoximetilo 2

20

25

30

A lo largo de 1 hora se agregan 22,8 g (0,3 moles) de disulfuro de carbono en 40 ml de cloroformo sobre una suspensión agitada de 41,7 g (0,3 moles) de hidrocioruro del éster etílico de glicina y 60,7 g (0,6 moles) de trietilamina en 300 ml de cloruro de metileno a -10°C. La mezcla de reacción se deja calentar a 10°C y se agita durante 10 minutos a esta temperatura. La mezcla se trata gota a gota con 32,6 g (0,3 moles) de cloroformiato de etilo en 50 ml de cloroformo a 0-5°C, durante un periodo de media hora. La mezcla se agita durante 40 minutos más a la temperatura ambiente y se agregan gota a gota, a lo largo de 15 minutos, 30,4g (0,3 moles) de trietilamina. Se agita la mezcla durante un cuarto de hora a 0°C y durante media hora más a la temperatura ambiente y finalmente se mantiene durante la noche a

1 25°C. Se lava la mezcla con 250 ml de agua, dos veces con
300 ml de ácido clorhídrico 2N y cuatro veces con 300 ml de
solución de bicarbonato sódico al 5 % y se seca sobre sulfa
5 to sódico anhidro. Se evapora el disolvente a 40°C (15 mm)
para dar 38,1 g de isotiocianato crudo. Manteniendo en repo-
so durante la noche, se obtiene un colorante rojo. Este pue-
de ser eliminado por destilación del isotiocianato*.

Acido 5-mercaptotetrazol-1-acético 3

10 A una solución de 4,9 g (0,075 moles) de azida sódica
en 100 ml de agua, calentada a 60°C bajo nitrógeno, se
añaden 7,3 g (0,5 moles) del isotiocianato a lo largo de un
periodo de un cuarto de hora. La mezcla se calienta a 70-
75°C durante 2 horas, se enfría a 5°C y se añade hidróxido
15 sódico al 50 % hasta pH 12. La solución se calienta a 75°C
durante una hora, se enfría a 5°C y se ajusta a pH 2 con
ácido clorhídrico concentrado y se filtra a través de tie-
rra de diatomeas ("Supercel"). La solución se extrae cuatro
veces con 120 ml cada vez de acetato de etilo, se trata con
carbón y se evapora hasta formar un aceite a 30°C (15 mm).
20 El residuo se suspende en cloroformo para dar 1 g de ácido.
Los espectros IR y de RMN son idénticos al de una muestra
auténtica de ácido 5-mercaptotetrazol-1-acético.

1-Carboxipropil-2-mercaptotetrazol

25 A una solución de 40,8 g (0,63 moles) de azida só-
dica en 400 ml de agua a 60°C se añaden gota a gota 66,8 g
(0,42 moles) de isotiocianato de metoxicarbonilpropilo
(D.L. Garmaise y colaboradores, J.Amer.Chem.Soc., 80, 3332

30 * El isotiocianato puede destilarse a 104-106°C (7 mm).
T.B. Johnson y A.G. Renfrew, JACS 47, 240-245 (1925).

1 (1958)}. La mezcla se calienta a 78°C durante 2 horas, se
enfria a la temperatura ambiente y se ajusta a pH 12 con
solución de hidróxido sódico al 50 %. Después la solución
se calienta a reflujo durante hora y media, se enfria a 27°C
5 y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 6N. Se filtra la
mezcla a través de tierra de diatomeas ("Dicalite") y la tor
ta se lava con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado se ex
trae cuatro veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo.
Se combinan los extractos, se lavan con agua y se secan por
10 destilación azeotrópica para precipitar un aceite que crista
liza al enfriar en un baño de hielo formando 22 g de 1-car
boxipropil-2-mercaptotetrazol. El espectro de RMN concuerda
con la estructura.

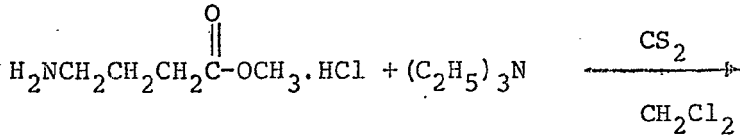
15 Acido 7-amino-3-(1-carboxipropiltetrazol-5-il-tiometil)-3-
cefem-4-carboxílico

A una suspensión de 22 g (0,081 moles) de ácido 7-
aminocefalosporánico en 350 ml de solución tampón de fosfa
to 0,1M a pH 6,4 se añaden 16,9 g (0,089 moles) de 1-carboxi
propil-5-mercaptotetrazol y 1,5 g de bisulfito sódico. La
20 mezcla se calienta bajo nitrógeno a 55°C y se agrega bicarbo
nato sódico sólido hasta que la mezcla se vuelve transparen
te (pH 7,5). Se calienta la solución durante 3,5 horas, se
enfria a 10°C y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 6N. El
precipitado se recoge, se lava con agua fría y finalmente con
25 metanol y se seca al aire para dar 17,5 g de ácido 7-amino-3-
(1-carboxipropiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.
La muestra se recristaliza en 100 ml de metanol con ácido
clorhídrico concentrado agregado gota a gota hasta que la mez
cla es transparente. La solución se ajusta a pH 5 con hidró
30 xido amónico concentrado y el precipitado se recoge para dar

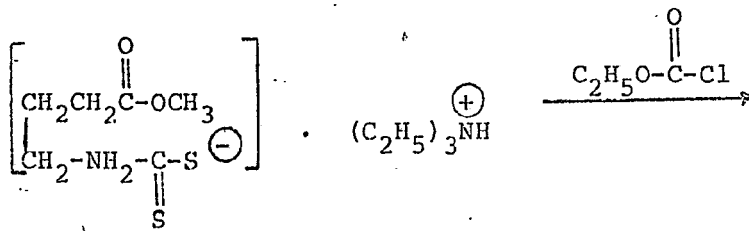
1 6,7 g de producto. Los espectros IR y de RMN concuerdan con la estructura.

Preparación de ácido 7-amino-3-(1-carboxipropiltetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

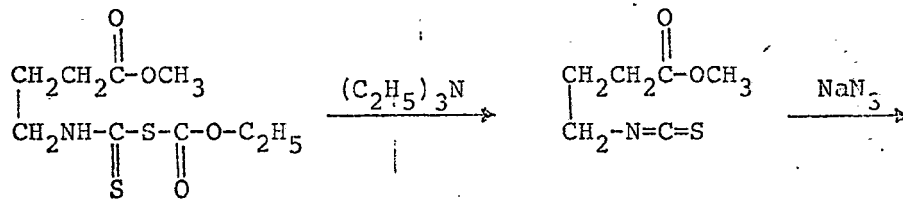
5



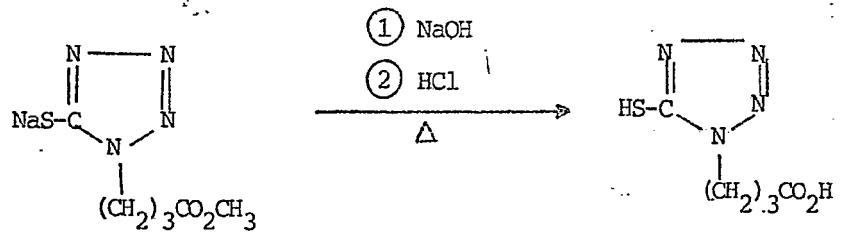
10



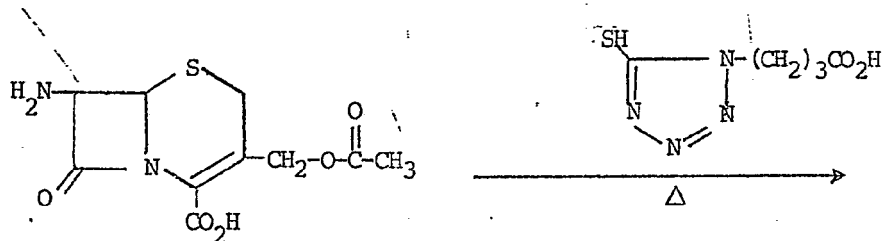
15



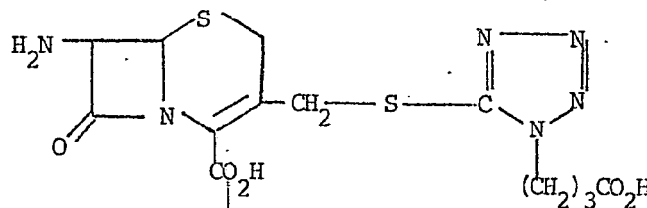
20



25



30



1 N-Butirilmtoxiiisotiocianato

5 A una mezcla de 153,6 g (1,0 moles) de hidroclo-
ro del éster metílico del ácido 4-aminobutírico, 202,4 g
(2,0 moles) de trietilamina y 600 ml de cloruro de metileno
enfriada a -15°C se añaden 76,1 g (1,0 moles) de disulfuro
de carbono en 200 ml de cloroformo, durante un periodo de
60 minutos. La mezcla se calienta a 10°C, se agita durante
10 minutos, se enfría a 0°C y se añaden 108,5 g (1,0 moles)
de cloroformiato de etilo en 80 ml de cloroformo, a lo lar-
go de 20 minutos (0-5°C). La mezcla se agita sin el baño de
hielo durante 70 minutos y se calienta a 18°C. De nuevo se
enfria la mezcla de reacción a 0°C y se añaden a lo largo de
20 minutos 101,2 g (1,0 moles) de trietilamina. Se agita la
mezcla de reacción durante 15 minutos a 0°C y después duran-
te hora y media sin el baño de hielo.

15 Se lava la mezcla con 250 ml de agua, dos veces con
300 ml de ácido clorhídrico 2N, dos veces con 300 ml de bi-
carbonato sódico al 5 % y dos veces con 300 ml de agua. La
fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se
reduce su volumen a 15 mm hasta formar un aceite amarillo.
20 Rendimiento: 126 g de aceite. El IR concuerda con la estruc-
tura.

1-Carboxipropil-5-mercaptotetrazol

25 A 40,8 g (0,63 moles) de azida sódica en 400 ml de
agua a 60°C, bajo una viva corriente de nitrógeno, se agregan
gota a gota 66,8 g (0,42 moles) de N-butirilmtoxiiisotiociana-
to. La mezcla de reacción se calienta a 78°C durante 2 horas
bajo nitrógeno. Se enfría la mezcla a 25°C, se agrega hidró-
xido sódico al 50 % hasta pH 12 y la mezcla se calienta a re-
flujo durante hora y media y después se enfría. Se ajusta a
30

1 pH 2 con ácido clorhídrico 6N (precaución: azida de hidró-
geno). Se filtra la mezcla a través de Supercel y la torta
se lava con acetato de etilo. Las aguas de lavado se agre-
gan al filtrado y se separan las fases. La fracción acuosa
5 se extrae cuatro veces en 100 ml cada vez de acetato de eti-
lo combinándose las fracciones orgánicas. La fase orgánica
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y
se reduce su volumen a 35°C (15 mm) hasta formar un aceite
que se deja en reposo en un baño de hielo. El producto se
10 recoge y se seca a vacío sobre P₂O₅ a 25°C. Rendimiento: 22 g
de un sólido blanquecino. El espectro de RMN concuerda con
la estructura.

Acido 7-amino-3-(1-carboxipropiltetrazolil-5-tiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico

15 A una solución purgada con nitrógeno de 1,5 g (1,4 x
10⁻² moles) de bisulfito sódico en 350 ml de tampón de fosfa-
to a pH 6,4 se añaden 22 g (8,1 x 10⁻² moles) de ácido 7-
aminocefalosporánico, 16,85 g (9,0 x 10⁻² moles) de 1-carbo-
xipropil-5-mercaptopotetrazol y bicarbonato sódico suficiente
20 para formar una solución transparente. La mezcla de reacción
se calienta a 56°C durante 3,5 horas bajo una viva corriente
de nitrógeno y después se enfría a 10°C. El pH se ajusta a
2,5 con ácido clorhídrico 6N y la mezcla se agita en un baño
de hielo para favorecer la precipitación. Se recoge el pro-
ducto y después se lava con agua fría, metanol y acetona.

25 El producto se recristaliza en metanol-ácido clorhí-
drico y se seca a vacío sobre P₂O₅ a 25°C. Rendimiento: 6,7 g.
Los espectros IR y de RMN concuerdan con la estructura.

1 Cianuro de 2-furofílo

A una suspensión de 26,1 g (0,4 moles) de cianuro potásico molido en 300 ml de acetonitrilo a 5°C se añaden 26,1 g (0,2 moles) de cloruro de α -furofílo mientras se mantiene la temperatura por debajo de 8°C. La mezcla se agita en frío durante 15 minutos y después se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se separa el acetonitrilo a 15 mm (baño de vapor) dando 24,5 g de un aceite oscuro que se utiliza sin purificarlo. Un espectro infrarrojo presenta una banda de nitrilo a 2265 cm^{-1} .

5 Acido 2-furanglioxílico

10 Se mezclan 24,5 g de cianuro de 2-furofílo crudo con 160 ml de ácido clorhídrico concentrado a 25°C, con agitación intermitente. La mezcla de reacción se mantiene durante 24 horas a 25°C y se diluye con 80 ml de agua. Se agita la mezcla durante 5 minutos y se filtra. El filtrado se satura de cloruro sódico y se extrae cinco veces con 120 ml cada vez de una solución 1:1 de éter y acetato de etilo. Se combinan los extractos, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a 30°C (15 mm) para dar un sólido naranja parduzco. El sólido se disuelve en metanol, se trata con carbón activo y se evapora a presión reducida (15 mm) a sequedad para dar 17 g del ácido.

15 El producto se recrystaliza en tolueno dando 11,5 g (p.f. 76°C). Los espectros IR y de RMN concuerdan con la estructura.

20 Acido 2-metoxiimino-2-furilacético

25 A una solución de 4,5 g (0,032 moles) de ácido 2-furanglioxílico en 40 ml de alcohol al 50 % y 3,1 g (0,037 mo-

30

1 les) de hidrocloreuro de metoxiamina en 6 ml de agua a 20°C
se añade una solución diluída de hidróxido sódico hasta pH
4-5. La solución se agita a pH 4-5 a 25°C durante 24 horas.
5 Se separa el alcohol a presión reducida (15 mm) y la solu-
ción se ajusta a pH 7-8 con una solución de hidróxido sódico
al 50 %. La mezcla de reacción se extrae tres veces con
50 ml cada vez de éter y la capa acuosa se ajusta a pH 1,9
empleando ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se ex-
trae cinco veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. Se
10 combinan las fracciones orgánicas, se lavan con salmuera,
se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a
presión reducida (15 mm) hasta formar un aceite que se en-
fría durante 1 hora en un baño de hielo. El producto se sus-
pende en Skellysolve B y se recoge para dar 3,1 g de crista-
15 les amarillos, p.f. 78°C. Una muestra analítica se recrisc-
taliza en tolueno, se seca durante 16 horas a vacío sobre
P₂O₅ a 25°C. Los espectros IR y de RMN concuerdan con la
estructura.

Análisis para C₇H₇NO:

Calculado : C, 49,65; H, 4,17; N, 8,28

Encontrado: C, 49,30; H, 4,21; N, 8,37.

Acido 7-amino-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico

25 A una mezcla de 5, g (0,0286 moles) de ácido 5-mercap-
totetrazolil-propiónico y 7,8 g (0,0286 moles) de ácido 7-
aminocefalosporánico en 150 ml de tampón de fosfato 0,1M
(pH 6,4) se agrega con agitación bicarbonato sódico sólido
hasta que la solución se vuelve transparente (pH 7,5). La
solución se calienta a 55°C bajo nitrógeno durante 4 horas
30 y se acidula con H₃PO₄ 1:1. Se recoge el precipitado, se la-

1 va con agua y finalmente con un pequeño volumen de metanol.
Después el sólido se suspende en 150 ml de metanol y se
5 agrega gota a gota ácido clorhídrico concentrado hasta que
la mezcla se vuelve transparente. La solución se trata con
carbón, se filtra y se neutraliza con hidróxido amónico
concentrado hasta pH 4,5. Se recoge el sólido, se lava con
metanol hasta un peso de 5,2 g, p.f. >130°C (desc.). Los
espectros IR y de RMN concuerdan con la estructura.

Acido 2-etoxiiminofurilacético

10 Se disuelven 7,85 g (0,056 moles) de ácido furil-2-
glioxílico en 100 ml de agua y se ajusta a pH 7 con hidró-
xido sódico al 50 %. Se añaden 6,83 g (0,070 moles) de hi-
drocloruro de etoxiamina en 10 ml de agua mientras se man-
tiene el pH a 4-5. La mezcla de reacción se diluye con 25 ml
15 de alcohol, se agita durante 3 horas a la temperatura ambien-
te y después se filtra. Se separa el alcohol a 35°C (15 mm)
y la fase acuosa se ajusta con solución de hidróxido sódico
diluído a pH 7-8 y después se lava con éter y se desprecian
las aguas de lavado. La fracción acuosa se ajusta con ácido
20 clorhídrico 6N a pH 1,5 y se extrae tres veces con 80 ml
cada vez de acetato de etilo. Se combinan las fracciones de
acetato, se lavan con salmuera y se reduce su volumen a
35°C (15 mm) hasta formar un aceite. Este último se enfría
en un baño de hielo, se tritura con Skellysolve B, se recoge
25 y se seca sobre P₂O₅ a vacío a 25°C. Rendimiento: 4,8 g, p.
f. 83-85°C. Los espectros IR y de RMN concuerdan con la
estructura.

Análisis para C₈H₉NO₄:

Calculado : C, 52,46; H, 4,95; N, 7,65

Encontrado: C, 52,22; H, 4,94; N, 7,60.

30

1 α -Etoxiimino- α -(2-furil)acetato sódico

5 A 50 ml de metanol se agregan 250 mg (0,0109 moles) de sodio metálico y se agita hasta que se ha disuelto todo el sodio. Esta solución de metóxido sódico se trata con 2,0 g (0,0109 moles) de ácido α -etoxiimino- α -(2-furil)acético disueltos en 10 ml de metanol y se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se separa el metanol a 40°C (15 mm) y el producto se seca a vacío sobre P₂O₅ a 25°C para dar 2,22 g de un sólido blanco, p.f. >240°C (desc.): Los espectros IR y de RMN concuerdan con la estructura.

10 "Skellysolve B" es una fracción de éter de petróleo con un punto de ebullición de 60-68°C, constituida esencialmente por n-hexano.

15 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

EJEMPLO 1

Acido 7-(2-metoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-carboxietil-tetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (BL-S1095)

20 Se agita fuertemente una suspensión de 750 mg (0,0039 moles) de 2-metoxiiminofuril-acetato sódico en 25 ml de benceno y 2 gotas de dimetilformamida mientras se añaden gota a gota 0,35 ml (0,0039 moles) de cloruro de oxalilo. Se agita la suspensión durante 45 minutos y las sales que se forman se recuperan por filtración. Se separa el benceno a 40° (15 mm) y el aceite amarillo pálido se disuelve en 20 ml de acetona y se agrega a una solución de 1,6 g (0,0039 moles) de ácido 7-amino-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 25 ml de agua y 500 mg de bicarbonato sódico a 5°C. La solución se agita durante media hora a 5°C y la acetona se evapora a presión reducida a 40°C (15 mm), se diluye con 25 ml de agua y se acidula con ácido fosfórico

25

30

1 1:1. La mezcla se extrae tres veces con 50 ml de acetato de
etilo y la capa orgánica se separa, se lava con agua y se
evapora para dar una goma residual. Después de suspender el
5 sólido en éter, el ácido libre se disuelve en acetona y se
trata con 750 mg de 2-etilhexanoato potásico. Se recoge la
sal potásica, se lava con acetona y se seca sobre P₂O₅ para
dar 800 mg, p.f. >130°C con lenta descomposición.

Análisis para C₁₉H₁₇K₂N₇O₇S₂·1,5H₂O:

Calculado : C, 37,21; H, 3,52; N, 15,90

10 Encontrado: C, 37,17; H, 3,31; N, 13,89.

RMN (D₂O, δ ppm): 7,75, d, 1, -CH-OO; 6,95, d, 1,
=CH-CH=; 6,6-6,8, m, 1, =CH-CH=; 5,83, d, 1, N-CH-; 5,25, d,
1, -CH-S; 4,6, t, 2, N-CH₂-CH₂-CO₂H; 4,0-4,6, m, 2, =C-CH₂-SO;
4,0, s, 3, N-OCH₃; 3,3-4,0, m, 2, S-CH₂-C=; 2,85, t, 2,
15 CH₂-CO₂H.

IR (KBr cm⁻¹): 3100-3600, OH, NH, 1765, carbonilo de
β-lactama; 1765, NHC=O, 1600 CO₂⁻.

EJEMPLO 2

20 Acido 7-(2-metoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-carboximetil-
tetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (BL-S1080)

A 25 ml de metanol, se añaden 100 mg (0,00425 moles)
de sodio metálico y la mezcla se agita hasta que se ha di-
suelto todo el sodio. La solución de metóxido sódico se en-
fría a 3°C y se añaden 0,179 g (0,00425 moles) de ácido me-
25 toxiiminofurilacético en 5 ml de metanol. La solución se agi-
ta durante 10 minutos a la temperatura ambiente y el disol-
vente se evapora a 30°C (15 mm) y se seca por destilación
azeotrópica con 3 porciones de 20 ml de benceno (15 mm).

30 El 2-metoxiimino-2-furilacetato sódico se suspende en
25 ml de benceno y se trata con cuatro gotas de dimetilforma-

1 mida seca. Se añade un total de 1,1 g (0,0085 moles) de clo-
ruro de oxalilo y la solución se agita durante 40 minutos a
25°C. Se separa el benceno a 35°C (15 mm) y el cloruro de
5 ácido se disuelve en 10 ml de acetona. Se enfría a 3°C una
solución de 1,2 g (0,0032 moles) de ácido 7-amino-3-(1-car-
boximetiltetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en
20 ml de agua y 0,68 g (0,0081 moles) de bicarbonato sódico.
Se agrega la solución acetónica del cloruro de ácido ante-
rior y la mezcla de reacción se agita durante 40 minutos
10 sin el baño de hielo. La acetona se separa a 30°C (15 mm)
y la solución acuosa se ajusta a pH 1,8 empleando ácido clor-
hídrico 6N. El producto se extrae tres veces con 60 ml cada
vez de acetato de etilo. Se combinan las fracciones orgáni-
cas, se lavan con salmuera y se destilan azeotrópicamente
15 a 30°C (15 mm) para dar un sólido amorfo. El residuo se tra-
ta con 50 ml de éter y el producto se recoge y seca a vacío
sobre P₂O₅ para dar 750 mg de un sólido de color tostado
pálido, p.f. >120°C (desc.).

20 Análisis para C₁₈H₁₇N₇O₈S₂·0,5(C₂H₅)₂O·0,5H₂O:

Calculado : C, 42,17; H, 4,06; N, 17,20

Encontrado: C, 42,16; H, 3,96; N, 16,66.

El espectro de RMN indica que el compuesto es una
mezcla de 75 % de isómero sin y 25 % de isómero anti con
éter dietílico como impureza o solvato. El diagrama sin es
25 el siguiente:

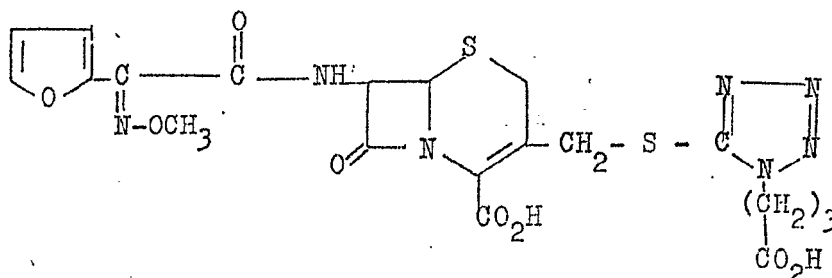
30 RMN (DMSO δ ppm): 9,75, d, 1, C-NH-; 7,75, s, 1,
||
O
=CH-O-; 6,5-6,8 m, 2, =CH-CH=; 5,6-5,9, m, 1, >N-CH-; 5,3, 5,
2, N-CH₂-C-; 5,15, d, 1, -CH-S; 3,95-4,65, m, 2, CH₂-S; 3,9,
||
O

s, 3, OCH₃; 3,4-4,0, m, 2, -S-CH₂-C=.

Diagramas anti separados: 9,95, d, 1, -CO-NH-; 7,25, d, 1, =CH-CH=; 4,0, s, 3, OCH₃.

EJEMPLO 3

Acido 7-(2-metoxiiminofurilacetamido)-3-(1-carboxipropilte-
trazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (BL-S1081)



A 25 ml de metanol se añaden 96 mg ($4,16 \times 10^{-3}$ moles) de sodio metálico que se agita hasta que se ha disuelto la totalidad del sodio. Esta solución de metóxido sódico se enfría a 3°C y se añaden 704 mg ($4,16 \times 10^{-3}$ moles) de ácido 2-metoxiiminofurilacético en 5 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente, se separa el metanol a 35°C (15 mm) y la muestra se somete a destilación azeotrópica tres veces con 30 ml cada vez de benceno a 35°C (15 mm).

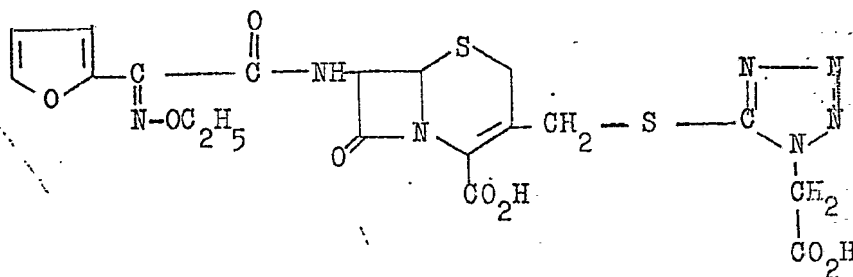
A una suspensión agitada del 3-metoxiiminofurilacetato sódico anterior en 25 ml de benceno con tres gotas de dimetilformamida se añaden 1,06 g ($8,3 \times 10^{-3}$ moles) de cloruro de oxalilo y se agita durante una hora a la temperatura ambiente. Se separa el benceno a 35°C (15 mm) y el cloruro de ácido se disuelve en 10 ml de acetona.

La solución del cloruro de ácido se agrega a una solución de 1,28 g ($3,2 \times 10^{-3}$ moles) de ácido 7-amino-3-(1-carboxipropil-tetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

1 y 0,672 g (8×10^{-3} moles) de bicarbonato sódico en 25 ml
de agua a 3°C. La solución se agita durante 40 minutos con
el baño de hielo retirado. Se filtra la mezcla de reacción,
se separa la acetona a 30°C (15 mm) y la fracción acuosa se
5 ajusta a pH 1,8 con HCl 6N. La muestra se cubre con acetato
de etilo y después se filtra a través de Supercel. Se separan
las fases y la fase acuosa se extrae de nuevo tres veces
con 30 ml cada vez de acetato de etilo. Se combinan las frac-
ciones orgánicas, se tratan con carbón activo, se filtran a
10 través de Supercel y después se destilan azeotrópicamente a
30°C (15 mm) hasta formar un sólido amorfo. Este residuo
se tritura con un exceso de éter y el producto se recoge,
se seca sobre P_2O_5 a 25°C dando 370 mg de un sólido blan-
quecino, p.f. $>83^\circ C$ (desc.). Los espectros IR y de RMN con-
15 cuerdan con la estructura.

EJEMPLO 4

Isómero sin del ácido 7-(2-etoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido)-
3-(1-carboximetiltetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxíli-
co (BL-S1105)



A una suspensión agitada de 1,1 g ($5,3 \times 10^{-3}$ moles)
de α -etoxiimino- α -(2-furil)acetato sódico en 40 ml de benceno
con 6 gotas de dimetilformamida se añaden 706 mg ($5,57 \times$
30 10^{-3} moles) de cloruro de oxalilo y se agita durante una ho-
ra a la temperatura ambiente. El benceno se separa a 40°C

1 (15 mm) y el cloruro de ácido se disuelve en 5 ml de acetona.

La solución de cloruro de ácido se agrega a una solución de 1,89 g ($5,08 \times 10^{-3}$ moles) de ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y
5 1,28 g ($1,52 \times 10^{-2}$ moles) de carbonato sódico en 40 ml de agua a 3°C. La mezcla de reacción se agita durante 40 minutos, se filtra y se separa la acetona a presión reducida a 35°C (15 mm). La solución acuosa se cubre con acetato de etilo, se ajusta a pH 1,9 con ácido fosfórico al 40 % y se
10 filtra. Se separan las fases y la capa acuosa se extrae dos veces con 60 ml cada vez de acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se reduce su volumen hasta un aceite a 35°C (15 mm). Este aceite se cubre con un
15 exceso de éter y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se recoge y seca a vacío sobre P_2O_5 a 25°C para dar 800 mg de un sólido de color tostado, p.f. >75°C (desc.).

20 Análisis para $C_{19}H_{19}N_7O_8S_2 \cdot 0,5(C_2H_5)_2O$:

Calculado : C, 43,90; H, 4,29; N, 17,06

Encontrado: C, 43,90; H, 4,24; N, 16,21

Los espectros IR y de RMN concuerdan con la estructura de un hemietrato de dietilo.

25 EJEMPLO 5

Empleando un peso equimolecular de 2-etoxiimino-2-(fur-2-il)acetato sódico en lugar del 2-metoxiiminofurilacetato sódico empleado en los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2, se obtienen respectivamente ácido 7-(2-etoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y ácido 7-(2-etoxiimino-2-furilacetami-

30

1 do)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 6

5 Empleando un peso equimolecular de 2-n-propoxiimino-2-(fur-2-il)acetato sódico en lugar del 2-metoxiiminofurilacetato sódico empleado en los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2, se obtienen respectivamente ácido 7-(2-n-propoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y ácido 7-(2-n-propoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 7

15 Empleando un peso equimolecular de 2-n-butoxiimino-2-(fur-2-il)acetato sódico en lugar del 2-metoxiiminofurilacetato sódico empleado en los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2, se obtienen respectivamente ácido 7-(2-n-butoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y ácido 7-(2-n-butoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 8

25 Los productos de los Ejemplos 1 a 7 se preparan como isómeros sin esencialmente exentos de los correspondientes isómeros anti utilizando en los procedimientos de dichos ejemplos los isómeros sin purificados del ácido 2-alcoxiimino-2-(fur-2-il)acético apropiado. La conversión de parte del isómero sin en isómero anti durante la preparación del cloruro de ácido a partir del ácido se evita esencialmente reduciendo al mínimo su exposición al cloruro de hidrógeno, v.g. convirtiendo primero el ácido en su sal sódica anhidra

30

1 y tratando esta sal con cloruro de oxalilo en condiciones
anhidras en presencia de un aceptor de ión hidrógeno como
la dimetilformamida.

EJEMPLO 9

5 Se prepara una composición farmacéutica inyectable
agregando agua estéril o solución salina estéril (2 ml) a
100-500 mg de 7-(2-metoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-car-
boxietiltetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipo-
tásico.

10 Las composiciones farmacéuticas de las sales de so-
dio y potasio de los otros compuestos de esta invención,
preferiblemente en forma de isómero sin puro, se formulan
de manera similar.

15 Cuando los compuestos se preparan primero en forma
de ácido libre, se convierten en la sal potásica deseada,
muy soluble en agua, por tratamiento con 2-etilhexanoato po-
tásico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

20 En ocasiones es ventajoso mezclar con la cefalospori-
na sólida, como agente estabilizante y/o solubilizante, un
sólido anhidro estéril como carbonato sódico, carbonato po-
tásico o carbonato de litio (por ejemplo en una proporción
de alrededor del 5 o del 6 % del peso de la cefalosporina)
o como L-lisina, arginina o histidina (por ejemplo en una
25 proporción de alrededor de 20-50 % del peso de la cefalospo-
rina) o como la sal sódica, potásica o cálcica de los ácidos
levulínico, cítrico, ascórbico, tartárico o pirúvico (por
ejemplo, en una proporción de alrededor del 25-200 % del pe-
so de la cefalosporina) o como bicarbonato sódico, carbama-
to amónico, fosfatos de metales alcalinos o de amonio o N-
30 metilglucamina (según la patente británica 1.380.741).

EJEMPLO 10

Acido 7-(2-metoxiimino-2-furilacetamido)-3-(1-carboximetil-tetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (BL-S1080)

A 3,0 g (0,0156 moles) de 2-metoxiimino-2-furilacetato sódico suspendidos en 60 ml de benceno se añaden 6 gotas de dimetilformamida y 1,98 g (0,0156 moles) de cloruro de oxalilo. La solución resultante se agita a 25°C durante 45 minutos. Se separa el benceno a 40°C (15 mm) y el cloruro de ácido se disuelve en 4 ml de acetona. Se enfría a 3°C una solución de 5,8 g (0,0156 moles) de ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazolil-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 2,5 g (0,03 moles) de bicarbonato sódico en 80 ml de agua y se agrega la solución de cloruro de ácido. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a 3°C y durante 20 minutos con el baño de hielo retirado. Se mantiene un pH de 7 mientras se agita. Se filtra la mezcla y se separa la acetona a 35°C (15 mm). La fase acuosa se cubre con acetato de etilo, se ajusta a pH 1,8 con ácido clorhídrico 6N y se extrae dos veces con 80 ml cada vez de acetato de etilo. Se combinan las fracciones orgánicas, se lavan dos veces con 40 ml de salmuera, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a 35°C (15 mm) para formar un sólido amorfo que se tritura con éter. Se recoge el ácido libre y se seca al aire para dar 4,5 g. El ácido se disuelve en acetona y se trata con 1,2 g (0,0065 moles) de 2-etilhexanoato potásico disueltos en acetona. El producto se recoge y seca a vacío sobre P₂O₅ a 25°C para dar 2,49 g de la sal potásica, p.f. >130°C con lenta descomposición. El espectro de RMN indica que el compuesto es una mezcla de 95 % de isómero sin y 5 % de isómero anti.

1

Análisis para $C_{18}H_{16}KN_7O_8S_2$:

Calculado : C, 38,49; H, 2,87; K, 6,96; N, 17,45

Encontrado: C, 38,06; H, 2,68; K, 6,65; N, 17,34.

EJEMPLO 11

5

Preparación de BL-S1080 liofilizado, estéril, para administración parenteral: Sal de L-lisina (la etiqueta indica 250

mg de actividad de BL-S1080/ml)

FORMULA

10

BL-S1080 en forma de ácido libre (potencia = 1000-1050 mcg/mg)	*1	0,25 g
L-lisina de calidad parenteral	*2	0,0875 g

Agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos, c.s. para 1 ml

15

*1: La etiqueta indica 0,25 g de actividad BL-S1080 como ácido libre. La cantidad de BL-S1080 en forma de ácido libre requerida se calcula como sigue:

Peso en gramos de BL-S1080 ácido libre = $\frac{0,25 \text{ g} \times 1000}{\text{Potencia del BL-S1080 ácido libre en mcg/mg}}$

Este peso también puede ser aumentado por adición de incrementos basándose en los siguientes factores:

20

- 1) Exceso requerido teniendo en cuenta la duración en almacenamiento (estabilidad),
- 2) Exceso requerido para la cantidad retenida por el vial, la jeringa y la aguja,
- 3) Variabilidad de llenado de la máquina.

25

*2: Esto representa el 35 % del peso del BL-S1080 ácido libre, suponiendo una potencia de 1000 mcg/mg.

Instrucciones de manufactura

30

1. Suspender 100 g de BL-S1080 ácido libre (1000 mcg/mg), exento de pirógenos, en 250 ml de agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos, a 20-24°C.

1

2. Añadir agitando rápidamente, a lo largo de un periodo de 5 minutos, 35 g de L-lisina exenta de pirógenos. Se obtiene una solución o casi solución a pH 7,4-8,0. Agregar agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos, hasta un volumen final de 400 ml (una suspensión de 10 g de "Darco KB" 0,5 horas de esta etapa es óptima).

5

3. Pasar la solución por filtros adecuados para eliminar las partículas y las bacterias.

10

4. Utilizando una técnica estéril, introducir el volumen requerido de la solución estéril de la etapa 3, exenta de pirógenos, en viales de vidrio esterilizados.

Las etapas 2 a 4 inclusive deben ser completadas dentro de un periodo de 3 horas. Congelar inmediatamente.

15

5. En condiciones estériles, liofilizar durante 48 horas. Mantener un vacío continuo a 50°C durante 24 horas. Enfríar a 22-25°C y después eliminar el vacío a la presión atmosférica con nitrógeno estéril.

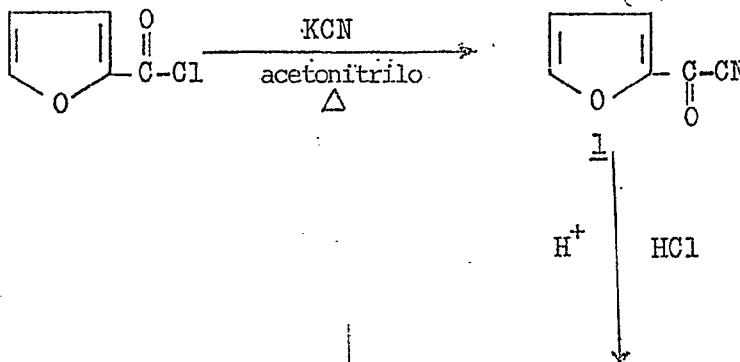
20

6. Poner el tapón asépticamente bajo nitrógeno y colocar la tapa.

EJEMPLO 12

Preparación de BL-S1080

25



30

1

5

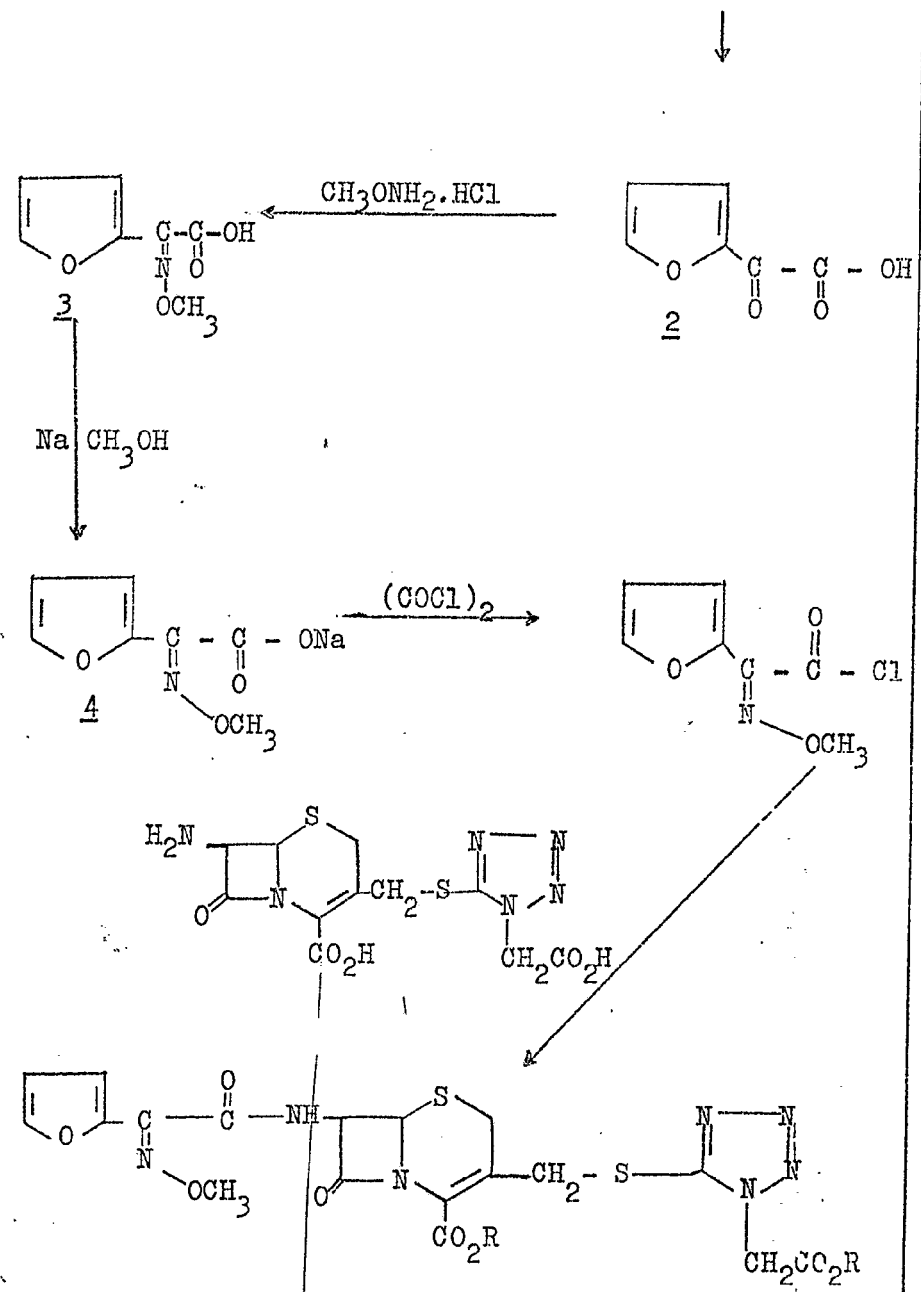
10

15

20

25

30 α)



R = H, BL-S1080 5

R = Na, BL-S1080 6

Cianuro de 2-furoflo 1

A una suspensión de 78,3 g de cianuro potásico en polvo en 900 ml de acetonitrilo a 5°C se añaden 59,25 ml (68,5 g) de cloruro de α-furoflo con intensa agitación, mientras se mantiene la temperatura a 4-8°C. La mezcla se agita a 4-

1 8°C durante 15 minutos y después se calienta a reflujo du-
rante 30 minutos. Se enfría la mezcla a 23-25°C, se filtra,
se lava con 50 ml de acetonitrilo que se agrega al filtrado
5 y el acetonitrilo se separa a 60°C (15 mm) quedando 51 g del
compuesto 1 en forma de aceite oscuro. El espectro IR mues-
tra una banda de nitrilo a 2265 cm⁻¹ y el espectro de RMN
muestra una relación de aproximadamente 70/30 de producto 1/
ácido furoico. El producto 1 crudo se utiliza sin purificar-
lo más (rendimiento del producto: 49 %).

10 Acido furil-2-glioxílico 2

Se mezclan los 51 g de cianuro de 2-furoflo crudo con
500 ml de ácido clorhídrico concentrado a 25°C. La mezcla
de reacción se agita durante 24 horas a 25°C y después se
diluye con 240 ml de agua. Se agita la mezcla durante 5 mi-
15 nutos y se filtra. El filtrado negro se satura de cloruro
sódico y se extrae seis veces con 500 ml cada vez de una so-
lución 1:1 de éter y acetato de etilo (nota: Inicialmente
las extracciones son difíciles debido a la imposibilidad de
observar la separación de dos fases negras. A medida que se
20 realizan extracciones adicionales con éter-acetato de etilo,
la tarea se simplifica). Se combinan los extractos y se eva-
poran a sequedad a 60°C (15 mm). El sólido resultante se
disuelve en 600 ml de éter (nota: Debe evitarse el uso de
alcohol en este momento ya que pueden formarse ésteres), se
25 trata con 10 g de carbón activo ("Darco-KB"), se filtra des-
pués de agitar durante media hora y se evapora a sequedad a
50°C (15 mm) para dar 46,6 g del compuesto 2 en forma de áci-
do de color tostado claro. Se halla que este producto 2 con-
tiene una relación de aproximadamente 56/44 de producto 2/
30 ácido furoico. Esto representa un rendimiento del 63 % de

1 producto 2.

La purificación se realiza disolviendo el producto 2 crudo anterior en agua (50 mg/ml), valorando hasta pH 2,8 con HCl y extrayendo dos veces con 200 ml cada vez de acetato de etilo. Por evaporación de los extractos en acetato de etilo se obtiene 35 % de ácido furoico y 15 % de producto 2. La fase acuosa a pH 2,8 se ajusta a pH 0,8 (HCl) y se extrae dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con 50 ml de agua. La fase orgánica se evapora a 50°C (15 mm) dando un sólido con una relación de aproximadamente 86/14 de producto 2/ácido furoico. Este sólido se recristaliza después disolviendo el producto 2 en tolueno a 50 mg/ml a 80°C, decantando y dejando que cristalice a la temperatura ambiente durante 18 horas, formándose 13,3 g de ácido 2 puro por RMN. Esto representa un rendimiento del 51 % en la etapa de purificación y recristalización y un rendimiento global del 16 % de ácido furil-2-glioxílico calculado sobre el cloruro de 2-furofólo.

20 Acido sin- α -metoxiiminofurilacético 3

Una solución de 4,5 g de ácido furil-2-glioxílico 2 en 40 ml de etanol al 50 % se valora hasta pH 6 con hidróxido sódico 1N y después se añaden 3,1 g de metoxiamina.HCl en 6 ml de agua a 20°C. La solución se valora hasta pH constante de 4,9 y se agita a este mismo pH durante 24 horas a 20-23°C. Después se separa el etanol a 50°C (15 mm) y la solución acuosa residual se valora hasta pH 8 con hidróxido sódico al 50 % y se lava tres veces con 50 ml cada vez de éter (el pH se ajusta a 8 después de cada lavado). La capa acuosa se valora hasta pH 1,9 con HCl concentrado y se ex-

1 trae cinco veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo,
reajustando el pH a 1,9 después de cada extracción. Los ex-
tractos en acetato de etilo se combinan y evaporan hasta
5 formar un sólido 3 a 50°C (15 mm). Este sólido se suspende
después en 75 ml de "Skellysolve B". Se filtra la suspensión
y el sólido se redisuelve en 16 ml de tolueno a 80°C. Se
decanta la solución caliente y se deja cristalizar a 20-23°C
durante 18 horas para dar 1,17 g de 3 (rendimiento del pro-
ducto: 22 %). El RMN es limpio y concuerda con la estructu-
10 ra 3, observándose trazas de isómero anti.

Sin- α -metoxiiminofurilacetato sódico 4

A 40 ml de metanol se agregan 0,16 g de sodio. Se
agita la mezcla hasta que se ha disuelto la totalidad del
sodio y después se decanta. La solución resultante de metóxi-
15 do sódico se enfría a 3°C y se añaden 1,2 g de ácido sin-
metoxiiminofurilacético 3 en 7,8 ml de metanol. La solución
se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Se
evapora el disolvente a 40°C (15 mm). El residuo 4 se seca
por destilación azeotrópica con tres porciones de 20 ml de
20 benceno a 40°C (15 mm). El producto 4 se seca durante 18
horas a 23°C bajo alto vacío (0,7 mm) sobre P₂O₅, dando
1,25 g de producto (rendimiento: 99 %). El espectro RMN
indica que este producto 4 es limpio y concuerda con la es-
25 tructura, advirtiéndose la presencia de 0,15 moles de meta-
nol y trazas de isómero anti.

Acido 7-(sin- α -metoxiiminofurilacetamido)-3-(1-carboximetil-
tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico 5

A 0,63 g de sin- α -metoxiiminofurilacetato sódico 4
suspendidos en 25 ml de benceno se añaden 4 gotas de dimetil-
30 formamida seca y 0,31 ml (1,1 equivalentes) de cloruro de

1 oxalilo. Esta mezcla se agita durante 40 minutos a 20-23°C.
Se separa el benceno a 35°C (15 mm) y el cloruro de ácido
(la goma residual) se disuelve en 10 ml de acetona (también
5 hay NaCl insoluble pero no se separa). Se enfría a 3°C una
solución de 0,98 g de ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 20 ml de agua y
0,55 g de bicarbonato sódico (pH 6,4). Se agrega la solución
acetónica del cloruro de ácido anterior y la mezcla de reac-
10 ción se agita durante 40 minutos a la temperatura ambiente
(pH 3,4).

Se separa la acetona a 30°C (15 mm) y la solución
acuosa residual se ajusta a pH 1,8 con HCl 6N. El producto
5 se extrae tres veces con 60 ml de acetato de etilo cada
vez. Los extractos en el disolvente combinados se lavan de
15 nuevo con 50 ml de agua y después se evaporan a sequedad
(con adiciones periódicas de acetato de etilo seco limpio
hasta que el agua presente ha sido separada azeotrópicamente)
a 30°C (15 mm) para dar un sólido amorfo. Este residuo sólido
20 se tritura con 50 ml de éter y se recoge por filtración
dando 1,02 g de 5 (rendimiento de producto: 64 %). El RMN
concuerta con la estructura del BL-S1080, con las siguientes
contaminaciones: alrededor de 10 % de isómero anti, alrededor
de 10 % de ácido furoico y trazas de dimetilformamida y éter.
25 Sal disódica de BL-S1080 · 2,5H₂O 6

1. A 0,97 g del producto 5 (BL-S1080) suspendidos en
10 ml de agua se añade NaOH 1N hasta que se obtiene un pH
constante de 7 y todo el BL-S1080 ha pasado a solución. Esta
solución se liofiliza después durante 18 horas dando 0,93 g
30 de la sal Na₂⁺ de BL-S1080. El espectro de RMN de este pro-
ducto concuerda con la estructura del BL-S1080 con alrededor

1 del 10 % de isómero anti, alrededor del 10 % de ácido furóico y trazas de dimetilformamida. Una bioautografía muestra una sola mancha redonda.

5 2. Método alternativo de preparación de la sal Na₂⁺ de BL-S1080 6

Se disuelven 0,5 g del compuesto 5 (BL-S1080) en 5 ml de etanol, se filtra, se añaden 5 ml de agua y se valora hasta pH 7 con NaOH 1N. El etanol se evapora a 50°C (15 mm) y la solución resultante se liofiliza durante 13 horas dando 0,44 g de sal Na₂⁺ de BL-S1080. Los espectros IR y de RMN concuerdan con la estructura del BL-S1080, con alrededor del 10 % de isómero anti y alrededor del 10 % de ácido furóico.

Análisis para C₁₈H₁₇N₇O₈S₂Na₂:

Calculado : C, 38,1; H, 3,01; N, 17,28

15 Encontrado (corregido para el contenido en agua):

C, 38,28; H, 3,29; N, 16,41.

Análisis para C₁₈H₁₇N₇O₈S₂Na₂.2,5H₂O:

Calculado: KF (H₂O), 7,33.

Encontrado: KF (H₂O), 8,06.

20 Evaluación en laboratorio

25 Bacterias: Los organismos, preponderantemente de origen clínico reciente, se obtuvieron de numerosas fuentes de amplia distribución geográfica. Los anaerobios obligados se mantuvieron en medio de carne y huevo (Difco); el Mycobacterium se mantuvo en Medio Lowenstein (modificación de Jensen: Difco). Las técnicas de conservación de todos los demás organismos han sido descritas anteriormente (Leitner y colaboradores, BL-S640, A Cephalosporin with a Broad Spectrum of Antibacterial Activity: Properties in vitro, Antimicrob. Agents Chemoter. 7: 298-305 (1975)).

1 Espectro antibiótico. La actividad inhibitoria del crecimiento de los compuestos fué determinada por la técnica de dilución del antibiótico. Los procedimientos fueron los siguientes:

5 Organismos aerobios (con exclusión de Mycobacterium)

10 A excepción del Haemophilus y Neisseria, el ensayo se realizó en medio de Mueller-Hinton (Difco). Para los organismos fastidiosos, es decir, Streptococcus, Listeria, Pasteurella, Bordetella y Vibrio, el medio fué complementado con 4 % de sangre de cordero desfibrinada. La susceptibilidad al antibiótico de Haemophilus y Neisseria fué determinada en base de Medio GC (BBL) complementada con 1 % de hemoglobina (BBL) y 1 % de Isovitalax (BBL). Como fuente del inoculum sirvieron unos cultivos de caldo de una noche de un cultivo exponencialmente creciente (Neisseria). Se aplicó un volumen de aproximadamente 0,003 ml del cultivo diluído o sin diluir a la superficie de las placas de agar que contenían el antibiótico, empleando el inoculador de Steers y colaboradores, An Inocula Replicating Apparatus for Routine Testing of Bacterial Susceptibility to Antibiotics, Antibiot. Chemother. 9: 307-311 (1959). Los cultivos de Neisseria, Streptococcus pneumoniae, S. viridans y E. pyogenes se emplearon sin dilución; los de los demás organismos se diluyeron : 100 veces. El inoculum contenía alrededor de 25 10^3 células viables en el caso de Neisseria, 10^5 en el de S. pneumoniae y S. pyogenes, 10^6 en el de S. viridans y 10^4 en el de todas las demas especies. Las placas de cultivo se incubaron a 37°C bien durante la noche o bien durante 24 horas (Haemophilus) y se registró la concentración mínima de inhibición (CMI), es decir, la concentración más baja de 30

1 antibiótico que evitaba un crecimiento visible.

5 Concentración de antibiótico en sangre. Unos ratones machos de la variedad Swiss-Webster, con un peso de 19-22 g, recibieron 0,2 ml de soluciones de antibiótico a concentra-
10 ciones apropiadas por inyección intramuscular. El vehículo era un tampón de fosfato al 0,01 % a pH 7,0. Se utilizaron 8 animales para cada dosis. Se obtuvieron muestras de san-
15 gre (0,03 ml) de los senos orbitales mediante tubos capilares heparinizados (Clay Adams), al cabo de 0,25, 0,5, 1 y 1,5 horas después de la administración del compuesto. Unos discos de papel de 6,35 mm de diámetro se impregnaron con la sangre y se determinó la actividad antibiótica por la técnica de difusión utilizando agar de siembra (BBL) inoculado con Bacillus subtilis ATCC 6633. Se obtuvo una línea patrón que relaciona el diámetro de la zona de inhibición con la concentración de droga mediante análisis de compuestos a concentraciones conocidas en sangre de ratón heparinizada.

20 Tratamiento de ratones infectados sistémicamente.

25 Los procedimientos fueron idénticos a los publicados anteriormente (Leitner y colaboradores, BL-S640, A Cephalosporin With a Broad Spectrum of Antibacterial Activity: Bioavailability and Therapeutic Properties in Rodents, Antimicrob. Agents Chemother. 7: 306-310 (1975)), con las siguientes excepciones: a) la mucina gástrica de cerdo utilizada en las infecciones con Staphylococcus aureus n°2 fué adquirida a los American Laboratories, Inc., Omaha, Neb. (lote n° 154.163) y b) el medio utilizado para suspender todos los demás organismos contenía 3 % (en lugar de 4%) de mucina
30 gástrica de cerdo (tipo 1701W, Wilson Laboratories, Inc., Park Forest South, Ill.).

Espectro antibiótico en caldo nutritivo.

	Organismo	Bristol A n°	(mcg/ml)		
			BL-S1095	BL-S1080	Cefuroxima
1	Str. pneumoniae* (10 ⁻³)**	9585	0,06	0,13	0,008
5	Str. pyogenes* (10 ⁻³)	9604	0,13	0,13	0,004
	S. aureus Smith (10 ⁻⁴)	9537	4	8	0,13
	S. aureus + 50 % de suero (10 ⁻⁴)	9537	32	63	2
	S. aureus BX 1633 (10 ⁻³)	9606	8	8	1
	S. aureus BX 1633 (10 ⁻²)	9606	8	8	1
10	S. aureus resistente a la metionina (10 ⁻³)	15097	63	32	2
	Sal. enteritidis (10 ⁻⁴)	9531	0,25	0,5	0,13
	E. coli Juhl (10 ⁻⁴)	15119	8	8	8
	E. coli (10 ⁻⁴)	9675	4	4	4
15	K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	9977	2	2	1
	K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	15130	32	32	32
	Pr. mirabilis (10 ⁻⁴)	9906	0,25	0,25	0,13
	Pr. morgani (10 ⁻⁴)	15153	125	63	63
	Ps. aeruginosa (10 ⁻⁴)	9843A	>125	>125	>125
20	Ser. marcescens (10 ⁻⁴)	20019	125	>125	>125
	Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	9656	>125	>125	>125
	Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	9657	2	1	1
	Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	9659	>125	>125	>125

* 45 % AAB + 5 % de suero + 50 % de NB

** Dilución de un caldo de cultivo de una noche.

Espectro antibi

1

	Organismo	Br
	Str. pneumoniae* (10 ⁻³)**	9
5	Str. pyogenes* (10 ⁻³)	9
	S. aureus Smith (10 ⁻⁴)	9
	S. aureus + 50 % de suero (10 ⁻⁴)	9
	S. aureus BX 1633 (10 ⁻³)	9
	S. aureus BX 1633 (10 ⁻²)	9
10	S. aureus resistente a la metionina (10 ⁻³)	1
	Sal. enteritidis (10 ⁻⁴)	
	E. coli Juhl (10 ⁻⁴)	1
	E. coli (10 ⁻⁴)	
	K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	
15	K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	1
	Pr. mirabilis (10 ⁻⁴)	
	Pr. morgani (10 ⁻⁴)	1
	Ps. aeruginosa (10 ⁻⁴)	
	Ser. marcescens (10 ⁻⁴)	2
20	Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	
	Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	
	Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	

* 45 % AAB + 5 % de suero + 50 % de NB

** Dilución de un caldo de cultivo de una noche.

25

Espectro antibiótico en caldo nutritivo

	Bristol A n°	(mcg/ml)		
		BL-S1095	BL-S1080	Cefuroxima
3) **	9585	0,06	0,13	0,008
3)	9604	0,13	0,13	0,004
1)	9537	4	8	0,13
-4)	9537	32	63	2
-3)	9606	8	8	1
-2)	9606	8	8	1
ionina (10 ⁻³)	15097	63	32	2
-4)	9531	0,25	0,5	0,13
-4)	15119	8	8	8
-4)	9675	4	4	4
-4)	9977	2	2	1
-4)	15130	32	32	32
-4)	9500	0,25	0,25	0,13
-4)	15153	125	63	63
-4)	9843A	>125	>125	>125
-4)	20019	125	>125	>125
-4)	9656	>125	>125	>125
-4)	9657	2	1	1
-4)	9659	>125	>125	>125

50 % de NB

ultivo de una noche.

1

Niveles en sangre de ratón después de administración I.M.**

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Nivel en sangre (mcg/ml)			
		0,25	0,5	1	1,5
		Horas después de la administración			
BL-S1080	40	46,3	30,4	15	<8,9
	20	21,1	16,4	<8,1	<8,1
BL-S1095	40	45,8	45,1	27,3	<15,9
BL-S1081	40	30,5	20,7	8,4	<4,9
	20	17,4	10,7	<4,7	<4,7
Cefuroxima	40	34,3	22,8	7,1	<1,8
	20	16,7	10,4	2,4	<1,8
	10	8,6	5,9	<1,8	<1,8
BL-S1105	40	39,3	27,3	<10,9	<10,9

5

10

15

Eficacia del tratamiento intramuscular de ratones sistémicamente infectados con diversos organismos**

Organismo	Ataque (N° de organismos)	DP ₅₀ /tratamiento (mg/kg)				
		BL-S 1080	Cefuroxíma	BL-S 786	BL- 1095	BL-S 1105
H. influenzae A9729	5 x 10 ⁶	3,1	13	29		
	6 x 10 ⁶	1,4	33	25		
E. coli A15119	7 x 10 ⁵	7,1		0,3	6,3	7,1
	7 x 10 ⁵	6,3	2,3*	0,4		
P. mirabilis A9900	3 x 10 ⁶	3,1	5,4	0,8		
	5 x 10 ⁶	0,6	-	0,7		
P. vulgaris A9436	4 x 10 ⁵	0,2	0,29	1,6		

20

25

30

1

DP₅₀/tratamiento (mg/kg)

Organismo	Ataque (Nº de organismos)	BL-S 1080	Cefuroxima	BL-S 786	BL-S 1095	BL-S 1105
S. pyogenes A9604	2 x 10 ³	1,6	0,2	1,6		
	5 x 10 ²	1,6	-	1,6		
S. pneumoniae A9585	1 x 10 ⁴	2,7	0,4	1,6		
	4 x 10 ³	2,7	0,9	1,6		
S. aureus A9606	8 x 10 ⁸	19	0,6	11	8,2	
	8 x 10 ⁸	43	1,0	-		
	1 x 10 ⁹	13	-	6,3		

5

10

* Resultado promedio de tres o más ensayos previos

** No todos estos experimentos fueron realizados simultáneamente.

El BL-S786 es ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15

Selección del compuesto en microbiología

Compuesto BL-S1081 frente a Haemophilus Influenzae

Resultados de selección secundaria: in vitro - CMI (mcg/ml)

Organismo n°	BL-S1081	Cefuroxima	BL-S1080
A9729	0,5	1	0,5
A9832	0,5	1	0,13
A20173	0,5	1	0,5
A20177	0,5	0,5	0,5
A20178	0,13	0,5	0,13
A20181	0,25	1	0,13
A20188	0,25	1	0,13
A20189	0,25	1	0,13
A20192	0,13	0,5	0,063
A20193	0,25	1	0,5
A21515	0,25	0,5	0,13
A21517	0,25	0,5	0,13
A21519	0,25	0,5	0,13
A21520	0,25	0,5	0,063
A21522	0,032	0,5	0,13
A21523	0,25	0,5	0,13

20

25

30

1

Selección del compuesto en microbiología

Compuesto BL-S1080 frente a Haemophilus Influenzae

Resultados de selección secundaria . in vitro - CMI (mcg/ml)

5

Organismo n°	BL-S1080	Cefuroxima	BL-S786
--------------	----------	------------	---------

A9729	0,13	0,5	4
-------	------	-----	---

A9832	0,032	0,25	4
-------	-------	------	---

A9833	0,032	0,25	4
-------	-------	------	---

A20177	0,063	0,25	4
--------	-------	------	---

A20178	0,063	0,5	4
--------	-------	-----	---

10

A20183	0,063	0,25	4
--------	-------	------	---

A20188	0,063	0,25	4
--------	-------	------	---

A20189	0,063	0,25	4
--------	-------	------	---

A20191	0,063	0,25	8
--------	-------	------	---

15

A20192	0,032	0,25	4
--------	-------	------	---

A21515	0,063	0,13	2
--------	-------	------	---

A21517	0,063	0,13	4
--------	-------	------	---

A21518	0,032	0,13	4
--------	-------	------	---

A21519	0,032	0,25	8
--------	-------	------	---

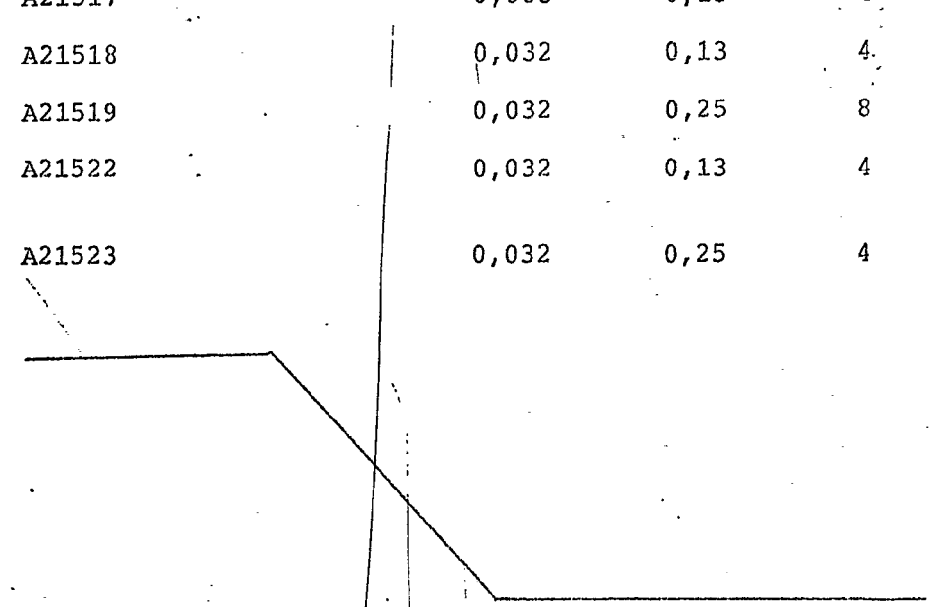
20

A21522	0,032	0,13	4
--------	-------	------	---

A21523	0,032	0,25	4
--------	-------	------	---

25

30



Selección del compuesto en microbiología

Compuesto BL-S1081 frente a Neisseria Gonorrhoeae

Resultados de selección secundaria: in vitro - CMI (mcg/ml)

Organismo n°	BL-S-1081	Cefuroxima	BL-S1080
A20142	0,032	0,063	0,13
A20143	0,032	0,008	0,016
A21440	0,032	0,032	0,016
A21442	0,13	0,13	0,13
A21444	0,13	0,032	0,063
A21448	0,016	0,016	0,016
A21449	0,016	0,016	0,016
A21453	0,016	0,016	0,008
A21455	0,063	0,13	0,13
A21456	2	1	2
A21461	0,063	0,063	0,063
A21462	1	5	2
A21467	0,13	0,25	0,25
A21468	0,016	0,032	0,008
A21469	0,063	0,25	0,25
A21470	0,13	0,13	0,25

5

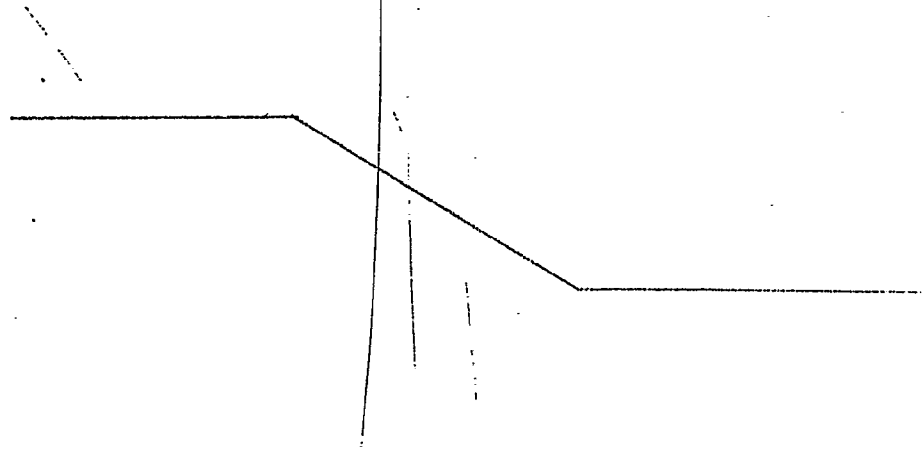
10

15

20

25

30



1

Selección del compuesto en microbiología

Compuesto BL-S1080 frente a Nisseria Gonorrhoeae

Resultados de selección secundaria in vitro - CMI (mcg/ml)

5

<u>Organismo n°</u>	<u>BL-S1080</u>	<u>Cefuroxima</u>	<u>BL-S786</u>
A20142	0,002	0,0005	0,008
A20143	0,001	0,0005	0,008
A20144	0,063	0,063	1
A20440	0,008	0,002	0,5
A21442	0,004	0,001	0,5
A21444	0,008	0,001	1
A21446	0,016	0,008	1
A21447	0,008	0,002	0,5
A21448	0,004	0,001	0,5
A21449	0,008	0,001	0,5
A21450	0,032	0,008	2
A21455	0,13	0,063	1
A21456	0,25	0,13	1
A21461	0,008	0,008	0,5
A21462	0,25	0,25	4
A21469	0,032	0,13	2

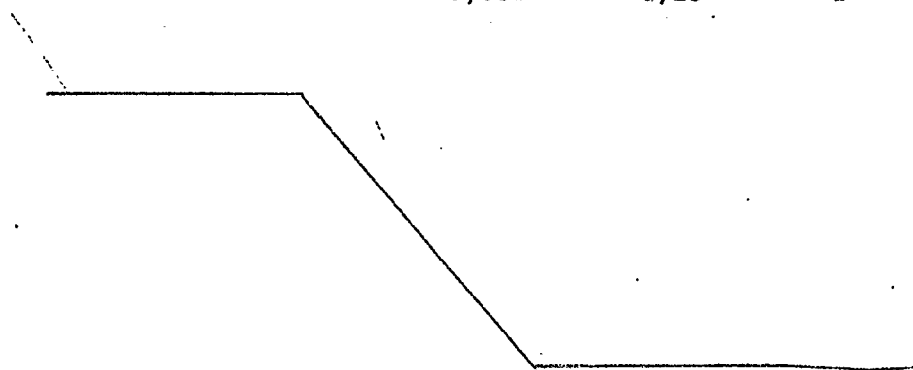
10

15

20

25

30



1

Selección del compuesto en microbiología

Compuesto BL-S1081

Resultados de la selección primaria in vitro - CMI (mcg/ml)

5

10

15

20

25

30

Organismo	BL-S 1081	BL-S 1080	Cefur oximā
Diplococcus pneumoniae A9585	0,004	-	0,004
Streptococcus pyogenes A9604	0,004	-	0,004
Staphylococcus aureus A9537	8	8	0,25
Staph. aureus + 50 % de suero A9537	16	63	1
Staph. aureus a una dilución de 10 ⁻³ A9606	4	-	0,5
Staph. aureus a una dilución de 10 ⁻² A9606	4	-	0,5
Salmonella enteritidis A9531	0,06	-	0,06
Escherichia coli A15119	4	-	4
Escherichia coli A9675	4	-	4
Klebsiella pneumoniae A9977	1	-	1
Klebsiella pneumoniae A15130	32	-	32
Proteus mirabilis A9900	0,13	-	0,13
Proteus morgani A15153	63	-	63
Pseudomonas aeruginosa A9843A	>125	-	>125
Serratia marcescens A20019	32	-	125
St. aur. resistente a la metio- nina a una dilución de 10 ⁻³ A15097	32	-	4
Enterobacter cloacae A9656	>125	-	>125
Enterobacter cloacae A9657	8	-	2
Enterobacter cloacae A9659	63	-	125

Selección del compuesto en microbiología

Compuesto BL-S1105

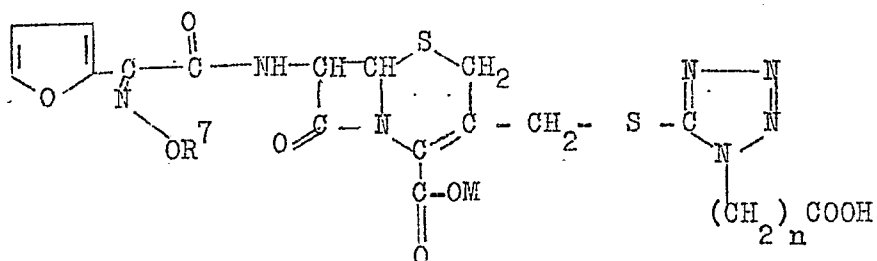
Resultados de la selección primaria in vitro - CMI (mcg/ml)

Organismo	BL-S 1105	BL-S 1080	BL-S 785	Cefur oxima
Diplococcus pneumoniae A9585	0,016	0,016	0,016	0,004
Streptococcus pyogenes A9604	0,13	0,03	0,03	0,004
Staphylococcus aureus A9537	4	4	1	0,5
Staph. aureus + 50 % de suero A9537	63	63	4	1
Staph. aureus a una dilución de 10 ⁻³ A9606	4	8	1	1
Staph. aureus a una dilución de 10 ⁻² A9606	4	8	2	1
Salmonella enteritidis A9531	0,5	0,5	0,016	0,13
Escherichia coli A15119	8	2	0,5	8
Escherichia coli A9675	4	2	8	63
Klebsiella pneumoniae A9977	2	1	0,016	2
Klebsiella pneumoniae A15130	63	32	1	32
Proteus mirabilis A9900	0,25	0,016	0,03	0,03
Proteus morganii A15153	63	63	63	32
Pseudomonas aeruginosa A9843A	125	>125	>125	>125
Serratia marcescens A20019	63	125	125	>125
St. aureus resistente a la metionina, dilución a 10 ⁻³ A15097	32	32	4	4
Enterobacter cloacae A9656	>125	125	125	>125
Enterobacter cloacae A9657	4	2	0,5	2
Enterobacter cloacae A9659	>125	>125	>125	>125

Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula:

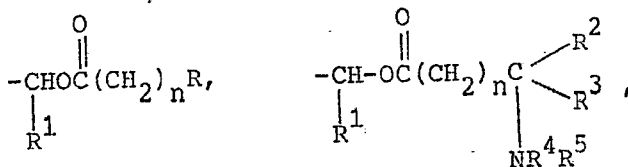
1

5

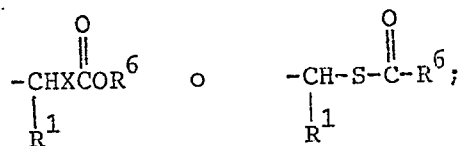


donde R^7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1, 2 o 3 y M es

10



15



20

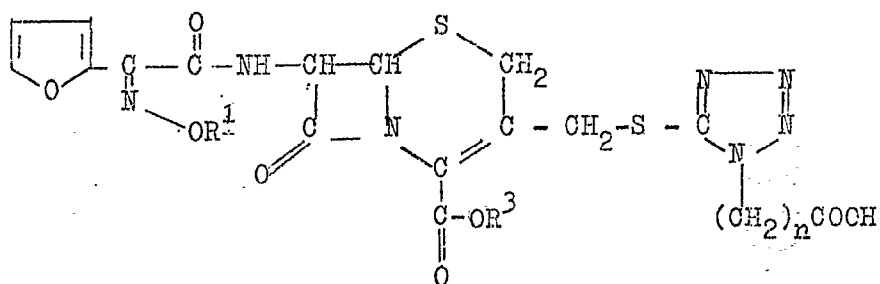
25

30

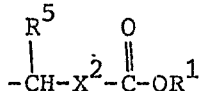
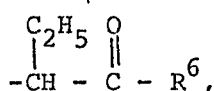
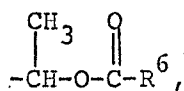
n es 0 a 4; R es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenalquilo C_1-C_4 , piridilo, tienilo o propilo; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 y R^3 son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, piridilo o tienilo; R^4 y R^5 son cada uno de ellos hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, piridilo, tiadiazolilo, amino o alquilamino C_1-C_4 ; X es NH u oxígeno; y cada grupo fenilo no lleva sustituyentes o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino, NHR^1 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, nitro, flúor, cloro, bromo o carboxi; o una sal no tóxica y

1 farmacéuticamente aceptable del mismo, encontrándose dicho
compuesto, por lo menos en un 75 % en peso, en forma de su
isómero sin y preferiblemente en forma de su isómero sin
esencialmente exento del correspondiente isómero anti.

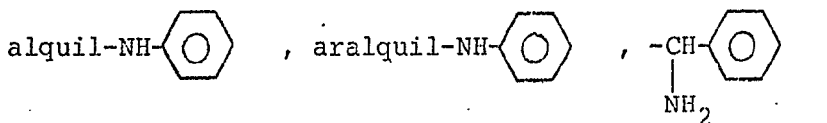
5 También esta invención proporciona un compuesto de
fórmula:

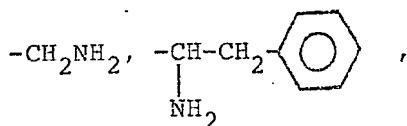


15 donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1, 2
o 3 y R³ está seleccionado entre el grupo formado por:



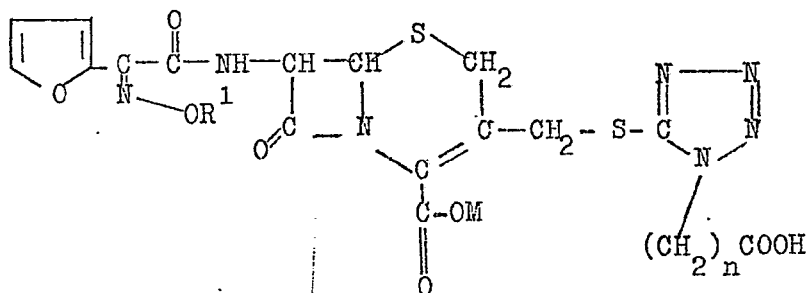
25 donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un gru-
po etilo; X² es -O- o -NH-; R⁶ es un grupo básico como al-
quilo o aralquilo sustituido con NH₂ sustituido o no susti-
tuído, tal como alquil-NHCH₃, aralquil-NHCH₃





R⁷ es un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo o 2-etilhexilo; un grupo cicloalquilo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; un grupo arilo como fenilo o naftilo; un grupo aralquilo como bencilo o naftilmetilo o un grupo heterocíclico y donde los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo y heterocíclicos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre la clase formada por grupos amino, grupos amino sustituido como metilamino, dietilamino o acetamido, grupos halógeno, como flúor, cloro o bromo, grupos nitro, grupos alcoxi como metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butoxi o isobutoxi; o una sal metoxi farmacéuticamente aceptable del mismo, encontrándose dicho compuesto, por lo menos en un 75% en peso, en forma de su isómero sin y preferiblemente en forma de su isómero sin esencialmente exento del correspondiente isómero anti.

Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula:



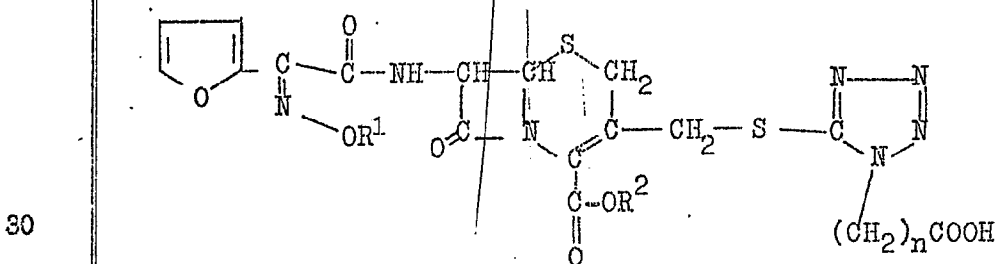
1 donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1, 2 o 3 y M es



10 donde Y es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o benciloxi; Z es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilbencilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo o bien Y y Z unidos representan un anillo de 3-benzoxazolidina; o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, encontrándose dicho compuesto, por lo menos en un 75 % en peso, en forma de su isómero sin y preferiblemente en forma de su isómero sin esencialmente exento del correspondiente isómero anti.

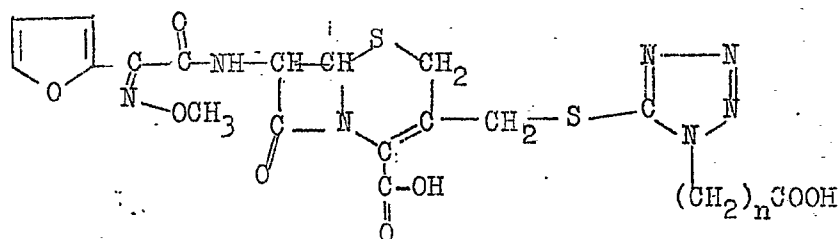
15 También están incluidas dentro de esta invención las composiciones farmacéuticas constituidas por una mezcla de una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de esta invención y una penicilina semisintética u otra cefalosporina o una cefamicina o un inhibidor de la β-lactamasa o un antibiótico aminoglicósido.

20 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de fórmula:



1 donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1, 2 o
3 y R² es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, me-
toximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo, β, β, β-tri-
5 cloroetilo, 3-ftalidilo o 5-indanilo y preferiblemente es
hidrógeno, o una sal no tóxica y farmacéuticamente acepta-
ble del mismo, encontrándose dicho compuesto, por lo menos
en un 75 % en peso, en forma de su isómero sin y preferi-
blemente en forma de su isómero sin esencialmente exento
del correspondiente isómero anti, y un vehículo del mismo
10 farmacéuticamente aceptable.

Además esta invención proporciona una composición far-
macéutica que comprende una cantidad antibacterialmente
efectiva del isómero sin de un compuesto de fórmula:

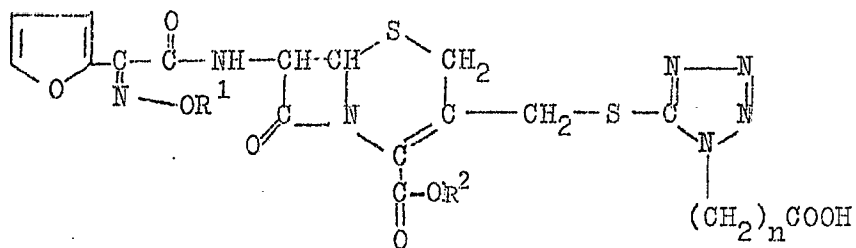


20 donde n es 1, 2 o 3, o una sal no tóxica y farmacéuticamen-
te aceptable del mismo y donde n es preferiblemente 1, y
un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

25 También esta invención proporciona un método de trata-
miento de las infecciones bacterianas que consiste en admi-
nistrar por inyección a un animal de sangre caliente infec-
tado, incluido el hombre, una dosis efectiva pero no tóxi-
ca de 250 a 1000 mg de un compuesto de fórmula:

1

5



10

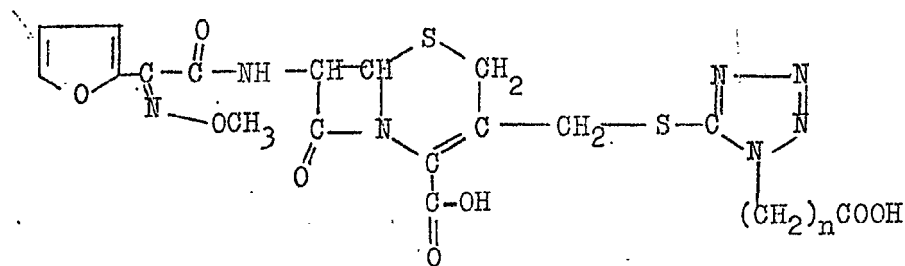
15

donde R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1, 2 o 3 y R^2 es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo, β, β, β -tricloroetilo, 3-ftalidilo o 5-indanilo, o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, encontrándose dicho compuesto, por lo menos en un 75 % en peso, en forma de su isómero sin y preferiblemente en forma de su isómero sin esencialmente exento del correspondiente isómero anti.

20

Además esta invención proporciona un método de tratamiento de las infecciones bacterianas que consiste en administrar por inyección a un animal de sangre caliente infectado, incluido el hombre, una dosis efectiva pero no tóxica de 250 a 1000 mg del isómero sin de un compuesto de fórmula:

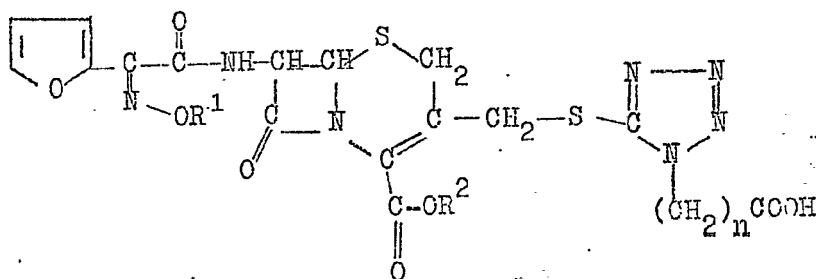
25



30

donde n es 1, 2 o 3 o de una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo y donde n es preferiblemente 1.

1 Esta invención también proporciona un método para
combatir las infecciones de Haemophilus, que consiste en
administrar a un animal de sangre caliente infectado con
Haemophilus una cantidad efectiva para el tratamiento de
5 dicha infección de Haemophilus de una composición que com-
prende un compuesto de fórmula:

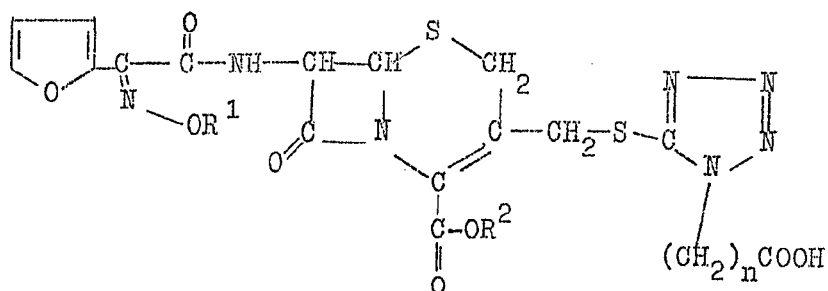


15 donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1,
2 o 3 y R² es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo,
metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo, β,β,β-
tricloropetilo, 3-ftalidilo o 5-indanilo y preferiblemente
es hidrógeno, o una sal no tóxica y farmacéuticamente acep-
table del mismo, encontrándose dicho compuesto, por lo me-
20 nos en un 75 % en peso, en forma de su isómero sin y pre-
feriblemente en forma de su isómero sin esencialmente exen-
to del correspondiente isómero anti, y un vehículo farma-
céuticamente aceptable para el mismo.

25 Esta invención también proporciona un método para
combatir las infecciones de Neisseria que consiste en admi-
nistrar a un mamífero de sangre caliente infectado con
Neisseria una cantidad efectiva para el tratamiento de di-
cha infección por Neisseria de una composición que comprende
30 un compuesto de fórmula:

1

5



10

15

donde R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1, 2 o 3 y R^2 es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo, β, β, β -tricloroetilo, 3-ftalidilo o 5-indanilo y preferiblemente es hidrógeno o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, encontrándose dicho compuesto, por lo menos en el 75 % en peso, en forma de su isómero sin y preferiblemente en forma de su isómero sin esencialmente exento del correspondiente isómero anti, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

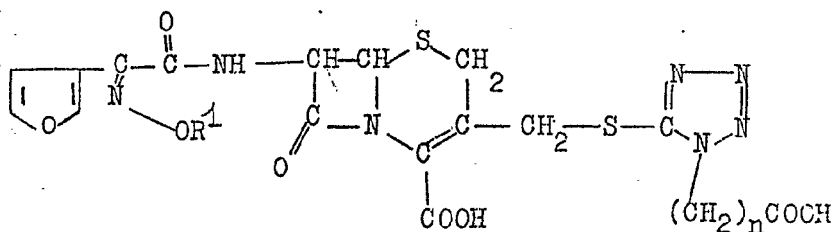
20

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

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas cefalosporinas de fórmula:

25

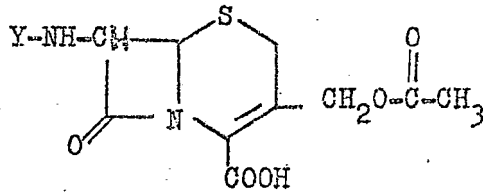


(I)

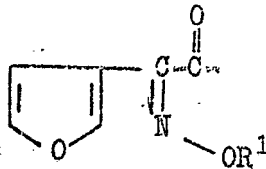
30

donde R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y n es 1, 2 o 3, o un éster o una sal no tóxica y farmacéuticamente

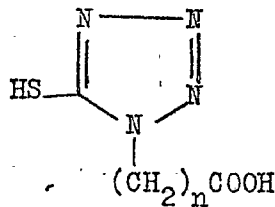
1
aceptable del mismo, cuyo procedimiento se caracteriza por
hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



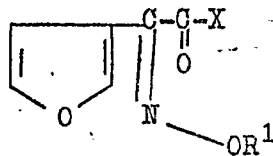
donde Y es H o



donde R¹ es el definido anteriormente, o una sal o un éster
fácilmente hidrolizable del mismo, con un compuesto de fór-
mula:



20
donde n es 1, 2 o 3 y cuando Y es H, tratar el compuesto
resultante con un agente acilante de fórmula:



30
donde X es haluro o un equivalente funcional del mismo y
R¹ es el definido anteriormente y, si se desea, convertir
el ácido libre, la sal o el éster fácilmente hidrolizable
resultante de un compuesto de fórmula I en el correspondien-
te éster o sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del

1 mismo y, si se desea, convertir la sal o el éster fácilmente hidrolizable resultante de un compuesto de fórmula I en el correspondiente ácido libre de fórmula I.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde de el ácido libre resultante de fórmula I se convierte en un éster seleccionado entre el grupo formado por los ésteres pivaloiloximetílico, acetoximetílico, metoximetílico, acetonílico, fenacílico, p-nitrobencílico, β , β , β -tricloro-etílico, 3-ftalidílico o 5-indanil-oxi.

10 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde R^1 es metilo o etilo.

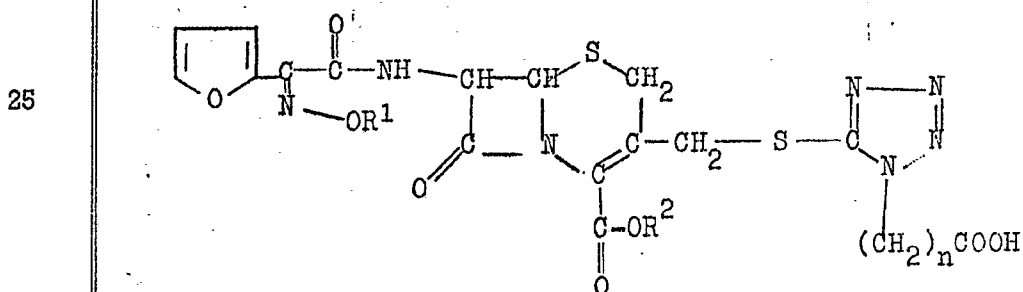
4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde n es 1.

15 5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde n es 2.

6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde n es 3.

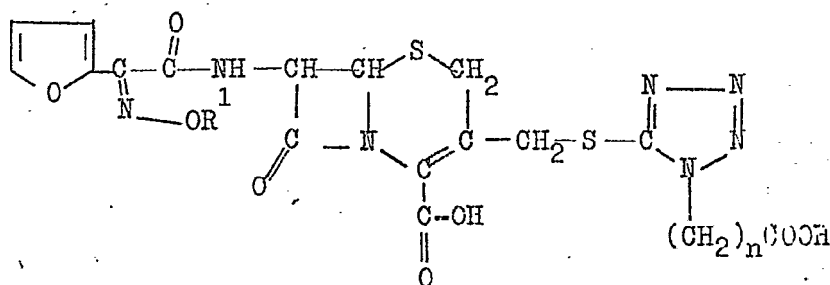
20 7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de fórmula I se encuentra en forma de isómero sin.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se obtiene el isómero sin de fórmula:



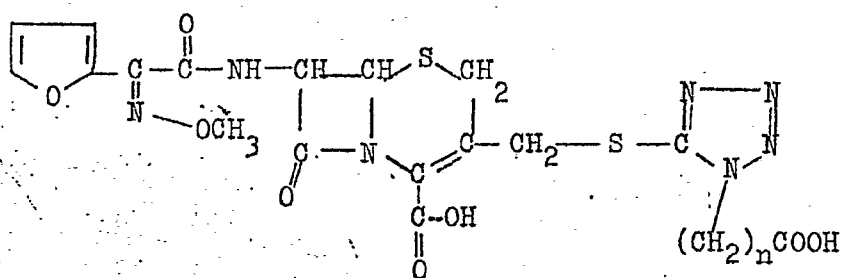
1 donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es 1, 2
o 3 y R² es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo,
metoximetilo, acetono, fenacilo, p-nitrobencilo, β, β, β-
5 tricloroetilo, 3-ftalidilo o 5-indanilo o una sal no tóxi-
ca y farmacéuticamente aceptable del mismo.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de se obtiene el isómero sin de fórmula:



15 donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y n es 1, 2
o 3, o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del
mismo.

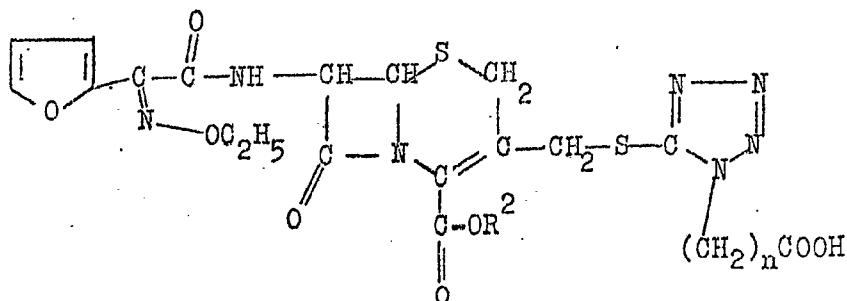
10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de se obtiene el isómero sin de fórmula:



25 donde n es 1, 2 o 3 o una sal no tóxica y farmacéuticamen-
te aceptable del mismo.

30 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-

de se' obtiene el isómero sin de fórmula:



donde n es 1,2 o 3 o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo.

12.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

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

Madrid, 30 de Agosto de 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20

25

30