

(19) ES	(21) NUMERO	476.154	(20) NI
(22) ES	(23) FECHA DE PRESENTACION	19-12-78	

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

AH



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
862,318	20-12-77	ESTADOS UNIDOS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CEFALOSPORINA.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
ELI LILLY AND COMPANY		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana, Estados Unidos		
(72) INVENTOR (ES)		
Allen Samuel Ktner, de nacionalidad británica.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar antibióticos farmacéuticos de la clase
de la cefalosporina.

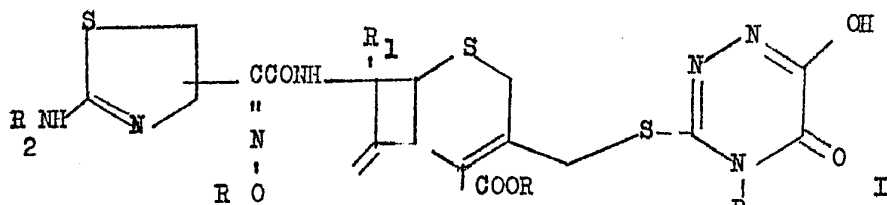
5 Un esfuerzo considerable de la investigación se
ha dirigido al desarrollo de nuevos compuestos de cefalos-
porina para el tratamiento de enfermedades infecciosas en
el hombre. Más recientemente, se ha descrito que ciertas
cefalosporinas que llevan un sustituyente 2-(2-aminotiazol
-4-il)-2-metoxiiminoacetamido en C-7 y sustituyentes que
10 incluyen acetoximetilo, carbamoiloximetilo, (1-metil-tetra-
zol-5-iltio) metilo y (1-metil-tetrazol-5-iltio)metilo y
(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)metilo en C-3, exhiben actividad
contra microorganismos tanto Gram-positivos como gram-nega-
tivos (Patentes Belgas 852,860, 852.971, 850.662 y 853.545.
Descripción de Patente de Alemania Occidental 2,704.712, y
Solicitud Japonesa No. 125.826/1976.

15 Esta invención se refiere a una nueva clase de
compuestos de cefalosporina que tiene un grupo 2-(2-amino-
tiazol-4-il)-2-(hidroxi o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbo-
no)iminoacetamido en C-7 y un grupo 4-(alquilo de 1 a 4 áto-
mos de carbono)-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-
3-iltiométilo en C-3. Los compuestos de esta invención ex-
hiben una actividad antibiótica excelente gram-positiva y
gram-negativa de amplio espectro. Los compuestos presentes
exhiben una actividad antibiótica superior, especialmente
20 contra microorganismos gram-positivos, cuando se comparan
con otros compuestos de cefalosporina, incluyendo cefalos-
porinas recientemente descritas, que tienen un sustituyen-
te 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-alcoxiiminoacetamido en C-7₂.

25 Esta invención proporciona un procedimiento para
preparar compuestos nuevos de la fórmula:

30

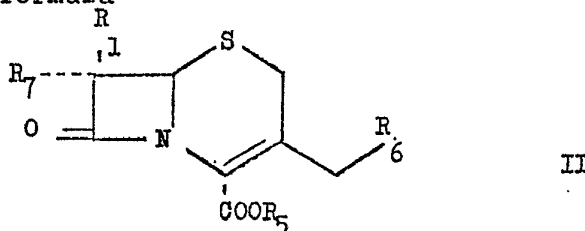
1



5

en donde R es hidrógeno o un catión de metal alcalino; R₁ es hidrógeno o metoxi; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R₄ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

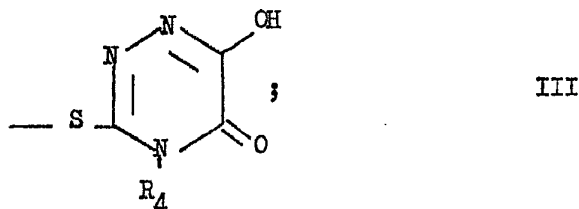
10



15

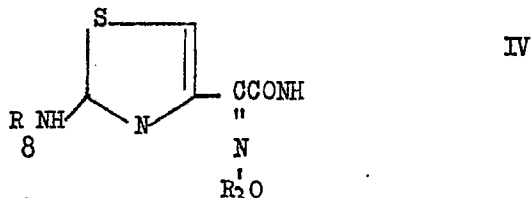
en donde R₅ es hidrógeno, un catión de metal alcalino, o un grupo protector de carboxi; R₆ es acetoxi, cloro, bromo, yodo o un grupo de la fórmula:

20



Y R₇ es amino, amino sustituido con un grupo sililo protector de amino, hidrohalogenuros de amino o un grupo de la fórmula:

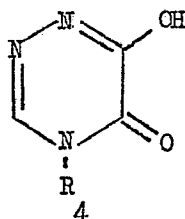
25



en donde R₈ es hidrógeno o un grupo protector de amino, en cualquier orden con un tiol de fórmula:

30

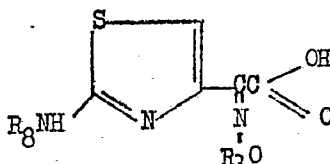
1



V

5

cuando R_6 es diferente de un grupo de la fórmula III, y con un agente de acilación de la fórmula



VI

10

que está en forma de cloruro, bromuro o un éster activante, cuando R_7 es diferente de un grupo de la fórmula IV; separando opcionalmente los grupos protectores de carboxi y de amino; y cuando R no representa un grupo protector de carboxi, recuperando el compuesto de la fórmula I, en forma de ácido o sal de metal alcalino.

15

En la fórmula anterior I, R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R_4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Por "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se quiere dar a entender metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo. Preferiblemente R_3 es metilo. Los grupos preferidos representados por R_4 son metilo y etilo. Más preferiblemente R_4 es metilo.

20

Se incluyen ejemplos de sustituyentes C-3 resultantes de los compuestos de cefalosporina de la presente invención, en los cuales R_4 se define como antes, 4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometilo; 4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometilo; 4-n-propil-5-oxo-6-hidroxi 4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometilo; 4-isopropil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometilo; 4-n-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometilo; 4-sec-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-

25

30

1 dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometilo.

5 En la fórmula anterior R es hidrógeno, un ca-
tión de metal alcalino, o un grupo protector de ácido car-
boxílico. El término "un grupo protector de ácido carboxí-
lico", se refiere a un grupo utilizado para bloquear o pro-
teger la funcionalidad del ácido carboxílico de la cefalop-
rina en C-4, mientras se llevan a cabo reacciones que im-
plican otros lugares funcionales. Dichos grupos protectores
de ácido carboxílico, se eligen por su facilidad de disocia-
ción, como por ejemplo mediante métodos hidrolíticos o hi-
drogenolíticos al ácido carboxílico correspondiente. Son -
10 ejemplos de grupos protectores de ácidos carboxílicos ade-
cuados, los siguientes: ter-butilo, 1-metilciclohexilo, ben-
cilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, acetoximetilo, 1-a-
cetoxietilo, pivaloiloximetilo, 1-pivaloiloxietilo, carboe-
toxi-oximetilo, 1-carboetoxioxietilo, ftalidilo, 2-yodoeti-
15 lo, 2-bromoetilo, benzhidrilo, fenacilo, 4-halogenofenacilo
dimetilaló, 2,2,2-tricloroetilo, metoximetilo, tri(alquilo
de 1 a 3 átomos de carbono) sililo y succinimidometilo. O-
tros grupos protectores de ácido carboxílico conocidos, se
describen por E. Haslam en "Protective Groups in Organic
20 Chemistry", J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, Nueva York, -
1973, Capítulo 5. La naturaleza de dichos grupos no es crí-
tica; sin embargo, debido a su disponibilidad, facilidad -
de manejo y otras propiedades deseables, se prefieren cier-
tos grupos protectores de ácidos carboxílicos. Una selec-
25 ción preferida de los grupos protectores de ácido carboxí-
lico, incluye el acetoximetilo, 1-acetoxietilo, pivaloiloxi-
metilo, 1-pivaloiloxietilo, carboetoxioximetilo, 1-carboxie-
toxi-oxietilo y ftalidilo. Otro grupo protector de carboxilo
preferido comprende benzhidrilo, 4-nitrobencilo y ter-butí-
lo.

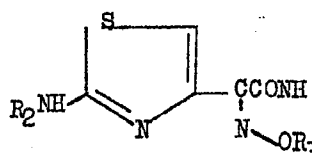
30 El más preferido de los grupos representados -

1 por R es el hidrógeno; los ácidos libres representados -
por los compuestos en los cuales R es hidrógeno y las sa-
les de metal alcalino correspondientes, tales como las -
sales de sodio, de potasio y de litio, son los más activos
5 de los compuestos de la presente invención. Los compuestos
de la presente invención, en donde R es un grupo protector
de ácido carboxílico son primariamente útiles como interme-
diarios para los ácidos libres y sus sales de metal alcali-
no. Además de servir como intermediarios para los ácidos -
libres, sin embargo, los compuestos de la presente en don-
10 de R es acetoximetilo, 1-acetoxietilo, pivaloiloximetilo,
1-pivaloiloxi-etilo, carboetoxioximetilo, 1-carboetoxioxi-
etilo y ftalidilo, muestran una capacidad de absorción mejo-
rada que da como resultado niveles sanguíneos más elevados
sobre los ácidos libres de la presente invención, cuando -
se emplean en administraciones antibióticas no parentera-
les.

15 R_2 en la fórmula anterior, que representa los
compuestos de la fórmula I es hidrógeno o un grupo protec-
tor de amino; se prefiere el hidrógeno. El término "grupo
protector de amino" se refiere a aquellos grupos que pueden
20 emplearse para bloquear o proteger el grupo amino mientras
se llevan a cabo reacciones que implican otros lugares fun-
cionales. Muchos grupos protectores de amino y su prepara-
ción y propiedades son conocidos por los expertos en la -
técnica. Son ejemplos de grupos protectores de amino adecua-
dos cloroacetilo, 4-nitrobenziloxicarbonilo, 2,2,2-triclo-
25 roetoxicarbonilo, ter-butiloxicarbonilo, benziloxicarboni-
lo y tritilo. Son adecuados los grupos protectores de ami-
no convencionales similares, tales como los descritos por
J. W. Barton en "Protective Groups in Organic Chemistry", -
J.F.W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, 1973, Capítu-
lo 2. Los grupos protectores de amino preferidos son terbu-
30

1 tiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y tritilo. El preferido es el tritilo.

5 El sustituyente en la cadena lateral en C-7 de los compuestos de la fórmula I, es un grupo 2-[2-(protegido) aminotiazol-4-il-2-(hidroxi o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono) iminoacetamido, con respecto a la configuración -- del grupo hidroximino o el grupo alcoximino con relación a la funcionalidad carboxamido adyacente, los compuestos - pueden existir como el isómero sin (cis) o el isómero anti. Los isómeros sin se prefieren en la presente invención. La configuración sin está estructuralmente representada como - se indica en la siguiente estructura parcial:



15 Los siguientes son ejemplos de sustituyentes de cadena lateral de C-7 de los compuestos de cefalosporina presentados:

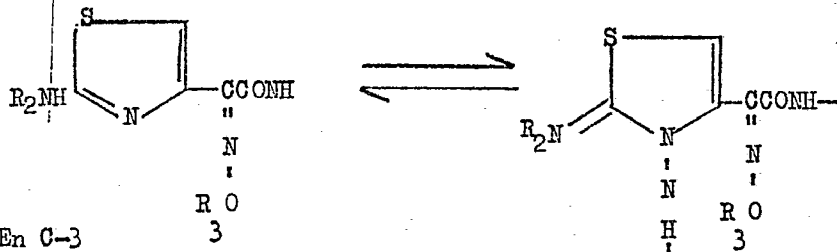
20 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiimino-acetamido, 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-etoxiiminoacetamido, 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-isopropoxiiminoacetamido, 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacetamido, 2-(2-ter-butiloxicarbonilaminotiazol-4-il)-2-sec-butoxiiminoacetamido, 2-(2-benciloxicarbonilaminotiazol-4-il)-2-hidroxiiiminoacetamido, 2-[2-(2-cloroacetamido) tiazol-4-il]-2-metoxiiminoacetamido, 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiiminoacetamido, 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-etoxiiminoacetamido, 2-[2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino) tiazol-4-il]-2-isopropoxiiminoacetamido, 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoxiiminoacetamido, 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isopropoxiiminoacetamido, y 2-(2 benciloxicarbonilaminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido.

30 Debe observarse que los compuestos de la presente invención pueden tautomerizarse tanto en el grupo 2-ami-

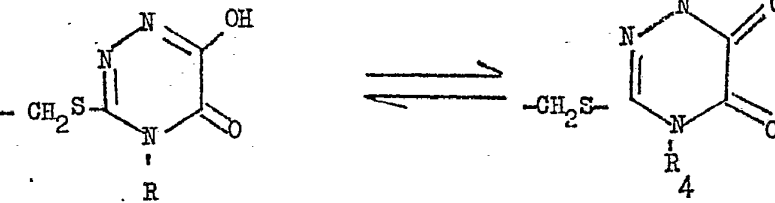
1 notiazol-4-ilo sobre la cadena lateral C-7 como en la por
ción 1,2,4-triazin-3-ilo en C-3. La tautomería posible de
cada una de estas entidades se ilustra por las estructuras
parciales siguientes:

5

En C-7:



10



15

4 Para los fines de las estructuras moleculares
de la presente invención, cuando se dibuja una estructura
debe considerarse que representa también sus formas tauto
méricas.

20

Como se ha descrito brevemente, los compuestos
de fórmula I, se preparan a partir de un compuesto de nu-
cleo de cefalosporina de fórmula II mediante las etapas de
acilación en la posición 7 y desplazamiento en la posición
3, que etapas pueden llevarse a cabo en cualquier orden.
Si es disponible un compuesto de partida que lleva ya sea
el grupo triazinotiol de fórmula III o el amonotiazol de
fórmula IV, entonces únicamente será necesaria una de las
etapas de acilación y desplazamiento, para preparar el --
compuesto deseado de fórmula I. En general, las etapas de
acilación y desplazamiento tiene lugar de acuerdo con las
técnicas que se establecen en la química de la cefalospo
rina.

25

30

1 La etapa de acilación se lleva a cabo haciendo reaccio-
nar un compuesto de núcleo de la fórmula II, en donde R es amino,
un hidrohalegeno de amino o un grupo amino substituido ⁷ con un gru-
po sililo protector de amino, con un agente de acilación de fórmula
5 VI. El compuesto de fórmula II puede estar en forma de un ácido, una
sal de metal alcalino o un éster, según convenga en cada caso. Por
supuesto, el compuesto debe estar en la forma de éster, si R repre-
senta un átomo de halógeno. Si se desea emplear un compuesto de fór-
mula II en forma de éster, entonces R ⁶ puede representar cualquiera
10 de los grupos protectores de carboxi ⁵ que se han discutido anterior-
mente, o puede también representar un éster sililo.

Los grupos de éster silílico se han descrito frecuente-
mente y se han utilizado en la síntesis de los compuesto de cefalos-
porina. Se obtienen fácilmente haciendo reaccionar el grupo 4-ácido
15 de un compuesto de cefalosporina con un agente de sililación que
convenientemente es un silazano tal como N-trimetilsililacetamida,
trimetilclorosilano, bis (trimetilsilil)amina, trimetilsililmetila-
mina, N,O-bis (trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)tri-
fluoracetamida, N-trimetilsilil-N-metiltrifluoracetamida y N-tri-
20 metilsililimidazol. Los ésteres silílicos se forman poniendo en con-
tacto del ácido con el agente de sililación en condiciones de reac-
ción moderadas.

La etapa de acilación se lleva a cabo sobre compuestos
de fórmula II, en donde el grupo R es un grupo amino no substi-
tuido, hidrohalegeno de amino o amino substituido ⁷ con un grupo
25 sililo. Los grupos sililos apropiados son iguales a los que se
han descrito como grupos protectores de ácido de sililo apropiados.

De esta manera, si se desea llevar a cabo la acilación
sobre un compuesto sililo-protégido, es altamente conveniente hacer
30 reaccionar el núcleo cefem deseado de fórmula II, en la forma ácida

1 en donde R es amino no substituído con un agente de sililación y,
por lo tanto, formar el compuesto de fórmula II, en donde tanto el
grupo 7-amino como el 4-ácido están protegidos con el mismo grupo
sililo.

5 Los ácidos 2- [2-(protegido)aminotiazol-4-il] -2-(alcoxi
de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxiiminoacéticos de fórmula VI,
utilizados para acilar los substratos de núcleo de 3-triaziniltiome-
tilcefalosporina descritos con anterioridad, se preparan de acuerdo
con los procedimientos descritos en la Patente Belga No. 850.662. En
10 términos generales, los ácidos iminoacéticos se obtienen a partir de
2-acetil-2-hidroxiiminoacetato de etilo mediante (1) alquilación op-
cional de la funcionalidad hidroxiimino; (2) bromación con bromo en
cloruro de metileno a temperatura ambiente para proporcionar 2-(~~α~~-bro
moacetil)-2-(hidroxiimino o alcoxiimino de 1 a 4 átomos de carbono)
15 acetato de etilo; (3) reacción con tiourea en etanol acuoso para pro-
porcionar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(hidroxiimino o alcoxiimino de 1 a
4 átomos de carbono) acetato de etilo; (4) bloqueo del grupo amino
con un grupo de protección amino; y (5) desesterificación catalizada
con base.

20 El grupo amino del compuesto de la fórmula VI, puede pro-
tegerse o no, según sea apropiado en cada caso. Si se desea un grupo
de protección, éste se selecciona entre los grupos que se han discu-
tido anteriormente, Dichos grupos son conocidos desde hace tiempo en
la técnica de la cefalosporina así como también en la química orgáni-
ca general y se unen fácilmente al grupo 2-amino mediante etapas de
25 reacción triviales.

30 La estructura del compuesto de fórmula VI se
muestra en la forma ácida, pero realmente se utiliza como
un agente de acilación, por supuesto, transformándolo pri--

1 mero a la forma de un bromuro o cloruro de ácido o un grupo
éster activante. Dichos ésteres activantes incluyen los és
teres formados con agentes tipificados por dicitclohexilcar-
bodiimida, cloroformiato de isobutilo, 2-etoxi-N-etoxicarbó
5 nil-1,2-dihidroquinolina, cloroformiato de metilo, cloroform
miato de etilo, hidroxipentaclorobenceno, N,N-diisopropilcar
bodiimida, N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida y
otros reactivos relacionados que son bien conocidos en la -
bibliografía. Dichos ésteres activantes se utilizan amplia-
mente en las reacciones de acilación y así se habían utili
10 zado desde hace tiempo.

Las acilaciones se llevan a cabo en disolventes
orgánicos inertes a temperaturas en la escala de aproximada
mente -20°C. a 50°C.

15 Las temperaturas de 0°C. a la temperatura ambien
te son las más convenientes y preferidas. El disolvente en
el que se efectúa la acilación no es absolutamente crítico.

A menudo, la acetona acuosa es un disolvente par
ticularmente conveniente. En otros casos son convenientes los
hidrocarburos halogenados tales como el diclorometano, el -
tricloroetano, el clorobenceno y similares. Son útiles las
20 cetonas en general, tales como la metiletilcetona y la metil
isobutilcetona, así como también los éteres, entre ellos el
éter dietílico y el tetrahidrofurano especialmente. Los quí
micos especializados en química orgánica entenderán que la
escala de disolventes orgánicos inertes usualmente utiliza
dos en las reacciones tales como las acilaciones, pueden -
25 ser utilizados en estas acilaciones, como cabría esperar.

30 Cuando al agente de acilación está en la forma
de un halogenuro, la mezcla de reacción debe contener un -
aceptor de ácido halogenhídrico para mejorar la eficacia de
la reacción. Pueden utilizarse bases simples como aminas. -
terciarias e hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metal

1 alcalino, como aceptor del ácido halogenhídrico en la forma usual.

5 Los compuestos de fórmula II, en donde R_6 es acetoxi, por supuesto, son derivados bien conocidos de la cefalosporina C, que se obtiene fácilmente mediante fermentación. Los compuestos de fórmula II, en donde R_6 es cloro bromo o yodo, se preparan, por ejemplo mediante el procedimiento de halogenación de la Patente de Los Estados Unidos 4.042.585 a partir de los compuestos de 3-exometilencefam correspondientes.

10 Los compuestos de fórmula II, en donde R_1 es metoxi, puede prepararse de acuerdo con el método de Koppel, y Koehler, J. Am. Chem. Soc. 85, 2403 (1973). Dichos compuestos 7-metoxi pueden también prepararse a partir de compuestos 3-exometilencefam y un grupo cloro o bromo R_6 puede colocarse simultáneamente en su lugar mediante los métodos de la Patentes de los Estados Unidos 4.048.160 o 4.048.163.

15 Como se ha discutido, el compuesto de fórmula II, en donde R_7 es un grupo diferente al aminotiazol de fórmula IV, puede acilarse ya sea antes o después de que el grupo triazina de fórmula III se una a la posición 3 de la molécula de cefalosporina. En general, se prefiere preparar el compuesto de núcleo de la fórmula II, en donde R_6 es el grupo de triazina de la fórmula III y acilar como etapa final para preparar los compuestos de fórmula I. Sin embargo, el orden de las etapas de desplazamiento y acilación no es importante y los compuestos se preparan de forma eficaz de cualquier manera.

25 El desplazamiento de un grupo acetoxi, cloro, bromo o yodo de la posición R_6 del compuesto de fórmula II, se llevará a cabo de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, ver la Patente Belga 831.787, -

30

1 que muestra el desplazamiento nucleofílico acuoso de un -
grupo acetoxi R_6 y su desplazamiento con la triazina de -
fórmula III. Dichos desplazamientos acuosos se llevan a ca
bo a temperaturas del orden de 20°C a 80°C. en medios de -
5 reacción acuosos que se regulan preferiblemente en su pH,
a un pH del orden de 5 a 8.

El desplazamiento de los grupos R_6 acetoxi pue
de también llevarse a cabo, particularmente sobre compues-
tos de núcleo de fórmula II que son ácidos, en donde R_5 es
hidrógeno en condiciones esencialmente anhidras, mediante
10 contacto simple del compuesto 3-acetoximetilo de fórmula
II con el triazinetiol de fórmula V. Dichos desplazamien-
tos se llevan a cabo favorablemente a temperaturas de 50°C.
a 140°C., en una gran variedad de disolventes tales como -
hidrocarburos aromáticos, ácidos alcanóicos, ésteres alquí-
licos y ácidos alcanóicos, nitroaromáticos, nitroalifáticos
15 nitrilos y cetonas. Puede encontrarse información adicional
con respecto a este procedimiento, en la Solicitud de Paten
te de los Estados Unidos 862.871., que se ha presentado en
forma internacional extensa.

El grupo de triazina de fórmula III puede tam-
20 bién colocarse fácilmente en la posición R_6 del compuesto
de fórmula II mediante desplazamiento del grupo R_6 halógeno.
Dichos desplazamientos se llevan a cabo mediante reacción -
del tiol de fórmula V con el compuesto de núcleo, en donde
 R_6 es halógeno, es un disolvente orgánico inerte a tempera-
turas moderadas, tales como de 0°C. a 50°C. El desplazamien
25 to requiere únicamente de un aceptor de ácido halogenhídri-
co como se describió antes, para conseguir un rendimiento -
elevado en períodos moderados de tiempo. Dicho desplazamien
to se ejemplifica a continuación.

La triazina de fórmula III puede colocarse en
30 el compuesto de núcleo de fórmula II, que está bien en --

1 estado protegido o bien lleva el grupo 4-ácido y el grupo
7-amino en estado no protegido. El desplazamiento puede lle
varse a cabo en cualquier forma, excepto según se describió
previamente, el desplazamiento no acuoso de un grupo acetoxi
5 debiéndose llevar a cabo en un núcleo en forma ácida. Los
grupos protectores de carboxi y los grupos protectores de
amino se han discutido con anterioridad.

10 La última etapa de la síntesis de los compues-
tos de fórmula I es separar los grupos protectores de car-
boxi R_5 y los grupos protectores de amino R_8 , si se utili-
zaron en la síntesis. Dichos grupos, según se estableció -
con anterioridad, son comunes en la química orgánica y se
separan mediante los procedimientos usuales. Por ejemplo,
dichos grupos protectores de carboxi, como benzhidrilo, ter-
-butilo y 4-metoxibencilo, se separan fácilmente mediante
15 tratamiento con un ácido fuerte tal como ácido fórmico o --
trifluoracético. Otros grupos protectores de carboxi tales
como 2,2,2-tricloroetilo, se sabe que se separan fácilmente
mediante reducción con zinc y ácido acético. Aun otros de
tales grupos, tales como el grupo 4-nitrobencilo, son de -
los más fácilmente separados mediante hidrogenación, por -
20 ejemplo en presencia de un catalizador de metal noble.

Los grupos sililo protectores de carboxi y los
grupos sililo protectores de amino, se separan muy convenien-
temente mediante hidrólisis y mediante simple contacto del
compuesto protegido con agua o un alcohol. De esta manera,
tanto un grupo protector de amino como un grupo protector
25 de carboxi, pueden separarse muy fácilmente en una sóla --
etapa, cuando ambos son grupos sililo.

Los grupos protectores de amino en general, se
separan mediante métodos conocidos en la técnica anterior.
Por ejemplo, los grupos protectores de amino tales como el
30 tritilo, se separan fácilmente mediante contacto con un --

1 ácido fuerte, particularmente ácido fórmico. Otros grupos
protectores de amino comúnmente utilizados, tales como el
grupo cloroacetilo, se separan mediante contacto del com-
puesto protegido con tiourea en presencia de una base. En
5 general, los grupos protectores de amino se separan en me-
dios hidrolíticos convencionales en condiciones moderadas
y a menudo pueden separarse en la misma etapa que se sepa-
ra un grupo protector de carboxi.

Es a menudo ventajoso recuperar el producto de
fórmula I en forma de una sal de metal alcalino. Dichas -
sales se preparan fácilmente en la forma usual, mediante-
10 contacto simple del ácido con una base de metal alcalino,
tal como un hidróxido o carbonato de sodio, de potasio o-
de litio, en un disolvente tal como acetona o un alcohol
acuoso.

Son ejemplos de los compuestos de 7-metoxi-ce-
falosporina biológicamente activos de la presente inven-
15 ción, los siguientes:

Ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiimino-
cetamido]-7-metoxi-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-
-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiimi-
noacetamido]-7-metoxi-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihi-
dro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-etoxi-imino-
cetamido]-7-metoxi-3-(4-isopropil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihi-
dro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoxi-imi-
noacetamido]-7-metoxi-3-(4-isopropil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-
dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxi-i-
minoacetamido]-7-metoxi-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-di-
hidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, y
las sales de sodio, de potasio y de litio correspondientes,

1 de cada uno de los compuestos de 7-metoxicefalosporina anteriores.

5 Son ejemplos de los compuestos biológicamente activos de la presente invención, en donde R₂ (en la fórmula anterior) es hidrogeno, los siguientes:

ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-etoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-isopropil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4, -triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoxi-iminoacetamido]-3-(4-n-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4 -triazin-3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4, -triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-[2(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-(4-n-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, y las sales de sodio, de potasio y de litio correspondientes de cada uno de

1 los ácidos de cefalosporina anteriores.

5 Un grupo preferido de los compuestos de cefalosporina de la presente invención, es el representado por la fórmula I, en donde R_4 es metilo o etilo; los más preferidos de ese grupo son los compuestos representados cuando R_4 es metilo.

Son también compuestos preferidos de fórmula I, los representados cuando R_1 es hidrógeno.

10 Un grupo preferido adicional de los compuestos de la presente invención, son los representados cuando R_3 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; los compuestos más preferidos dentro de este grupo son los compuestos representados cuando R_3 es metilo.

15 Otro grupo preferido de los compuestos de cefalosporina de la presente invención es aquel en donde R es hidrógeno o un catión de metal alcalino; los compuestos más preferidos dentro de este grupo de cefalosporinas son aquellos compuestos en donde, adicionalmente, R_2 es hidrogeno. Las cefalosporinas de aminoácido más preferidas de la presente invención son las que exhiben particularmente actividad antibiótica. Los compuestos en donde R y R_2 son diferentes de hidrógeno, son primariamente útiles como intermediarios para los más activos de los compuestos de la presente invención.

20 Los ácidos carboxílicos de cefalosporina nuevos y sus sales de metal alcalino son útiles para combatir infecciones en los mamíferos de sangre caliente, cuando se administran parenteralmente en dosis no tóxicas entre aproximadamente 10 y 500 mg/Kg de peso del cuerpo. La dosis real empleada variará de acuerdo con técnicas bien conocidas por la comunidad médica en la administración de antibióticos de cefalosporina, y se determinará por factores tales como la naturaleza y la gravedad de la infección que se está tratando.

30

1 do, de la frecuencia y la duración de la administración, --
del estado general del paciente y de factores similares.

5 Los compuestos pueden utilizarse en una amplia
variedad de formas de dosis oral o parenteral en forma úni
ca o en mezcla con otras sustancias. Las composiciones -
farmacéuticas pueden ser una mezcla de 0,01 a 99% de un -
compuesto de fórmula I, con un portador farmacéutico, que -
puede ser un material líquido o un material sólido en el que
10 se disuelven, dispersan o suspenden, los compuestos. Pueden
estar en una forma de dosis unitaria. Las composiciones -
sólidas pueden tomar la forma de tabletas, polvos, jarabes
secos, trociscos, gránulos, cápsulas, píldoras, suposito
rios o preparaciones sólidas similares. Las composiciones
líquidas pueden tomar las formas de inyecciones, ungüentos
15 dispersiones, inhaladores, suspensiones, soluciones, emul-
siones, jarabes, o elixires. Se les puede agregar sabor y
color, y las tabletas, gránulos y cápsulas pueden revestir
se.

Pueden utilizarse todos los diluyentes usuales
(v.gr. almidón, sacarosa, lactosa, carbonato de calcio, -
caolín); agentes volumétricos (v.gr. lactosa, azúcar, sal,
20 glicina, almidón, carbonato de calcio, fosfatos de calcio,
caolín, bentonita, talco, sorbitol); aglutinantes (v.gr. -
almidón, acacia, gelatina, glucosa, alginato de sodio, tra
gacanto, carboximetilcelulosa, jarabe, sorbitol, polivinil-
pirrolidona); desintegradores (v.gr. almidón, agar, carbo-
natos, laurilsulfato de sodio); lubricantes (v.gr. ácido -
25 esteárico, talco, parafina, ácido bórico, sílice, benzoato
de sodio, polietilenglicol, aceite de cacao, estearato de
magnesio), agentes emulsificantes (v.gr. lecitina, monooleato
de sorbitán, acacia); agentes de suspensión (v. gr. sorbi-
tol, metilcelulosa, glucosa o jarabes de azúcar, gelatina,
30 hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de esteara-
to de aluminio, grasas hidrogenadas); disolventes (v.gr. -

1 agua, tampón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, ole
ato de metilo); conservadores (v.gr. p-hidroxibenzoato de
metilo o etilo, ácido sórbico); agentes de coloración comes
5 tibles, sustancias aromáticas, agentes solubilizantes, -
tampones, agentes de estabilización, analgésicos, agentes
dispersantes, agentes humectantes, antioxidantes y simila
res, si los agentes no ejercen un efecto adverso sobre los
compuestos, de acuerdo con los métodos convencionales en -
la técnica.

10 Los compuestos en forma de sal son solubles en
agua y se utilizan convenientemente como solución para in
yección intravenosa, intramuscular o subcutanea. Los compues
tos pueden disolverse en disolventes acuosos u oleosos para
inyección, para dar una solución en una ampolleta, pero -
generalmente, es posible un almacenamiento más prolongado,
15 haciendo una preparación para ampolleta, que contiene cris
tales, polvo, microcristales o liofilizado del compuesto y
disolviendo o suspendiendo el medicamento antes del empleo
con dicho disolvente para inyección, La preparación puede
contener un conservador.

20 Esta invención también proporciona un método -
para tratar o evitar las infecciones bacterianas en vete--
rinaria o en seres humanos, administrando al ser humano o -
al animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula
I a una dosis diaria v. gr. de 10 a 500 mg/kg de peso -
del cuerpo, v.gr. a intervalos de 3 a 12 horas. Preferible
mente, el compuesto se administra como composición farmacéu
25 tica, como se describió antes.

30 Los compuestos de fórmula I se han probado --
contra microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos -
típicos para determinar la escala de eficacia como antibió
ticos. Se ha encontrado que los compuestos son notablenmen
te potentes. Los siguientes datos de ejemplos se presentan

1 meramente como una ayuda para aumentar el entendimiento de
la escala amplia de efecto de estos compuestos. El método
de prueba utilizado fue una prueba de dilución media, nor-
mal, típica y los datos se representan como la concentra-
5 ción mínima del compuesto en mcg/ml., que se encontró inhi-
bía el desarrollo del microorganismo.

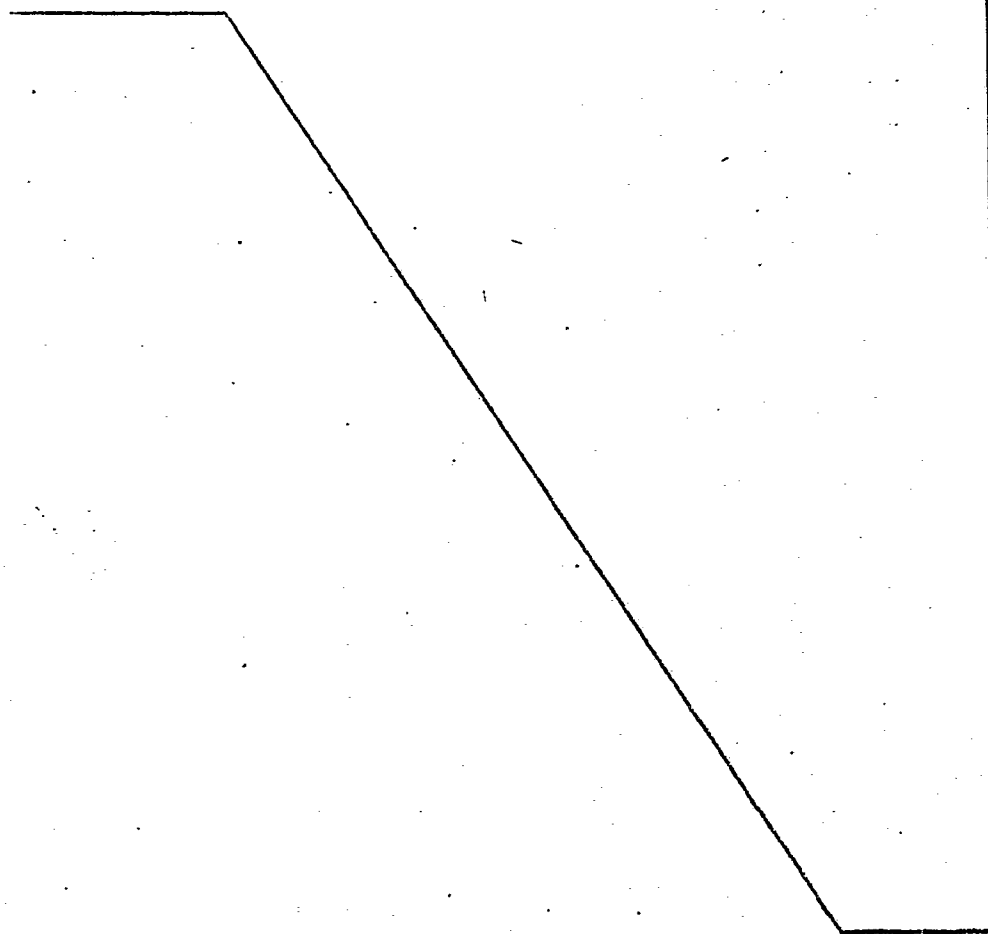
El compuesto A en la tabla siguiente fue la -
sal de sodio del ácido 7- [2-(2-amino-4-tiazolil)-2-meto-
xiiminoacetamido] -3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-
1,2,4-triazin-3-iltio) metil-3-cefem-4-carboxílico, y el -
10 compuesto B fue el ácido 7- [2-(2-amino-4-tiazolil) -2-me-
toxiiminoacetamido] -3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-
-1,2,4-triazin-3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico. Ambos
compuestos fueron los isómeros sin.

15

20

25

30



1

5

10

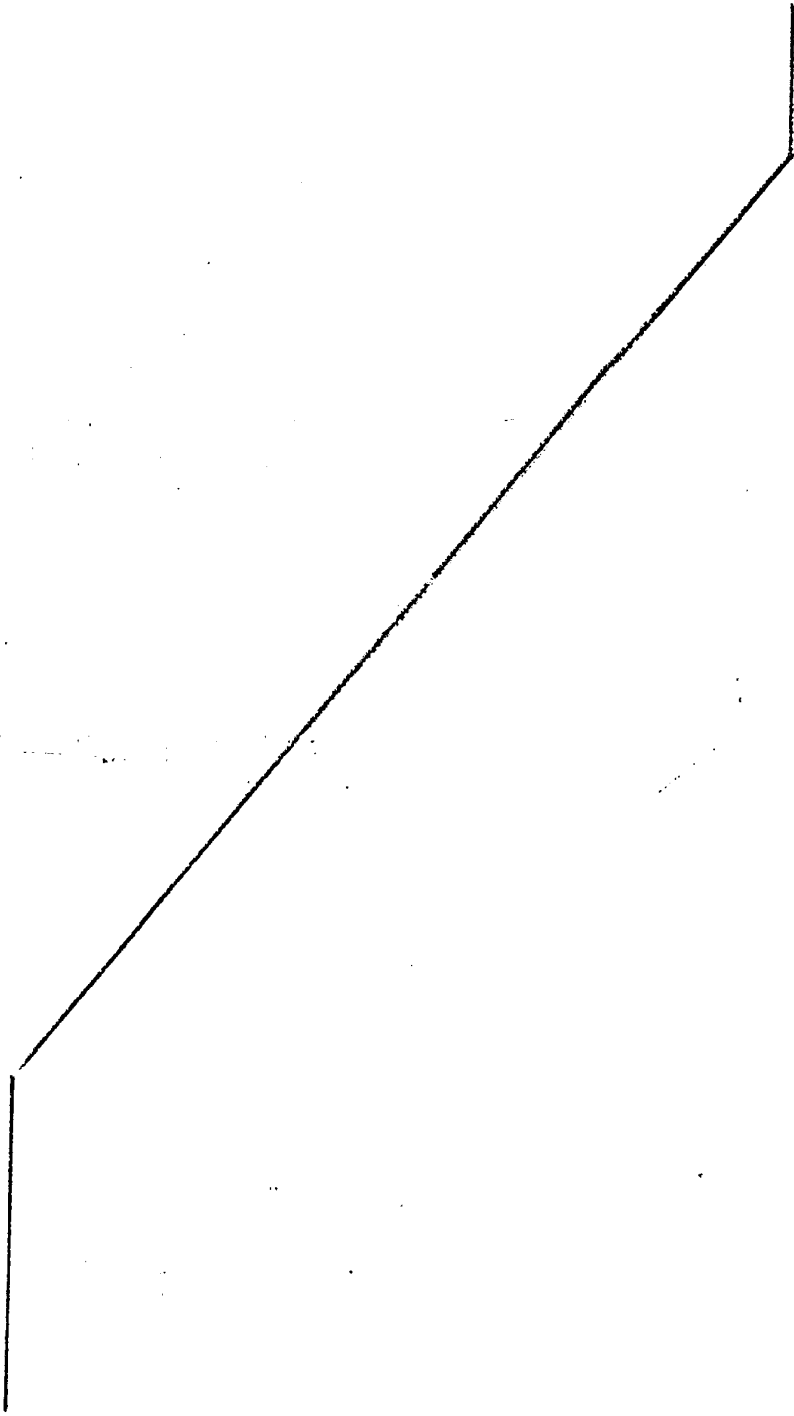
15

20

25

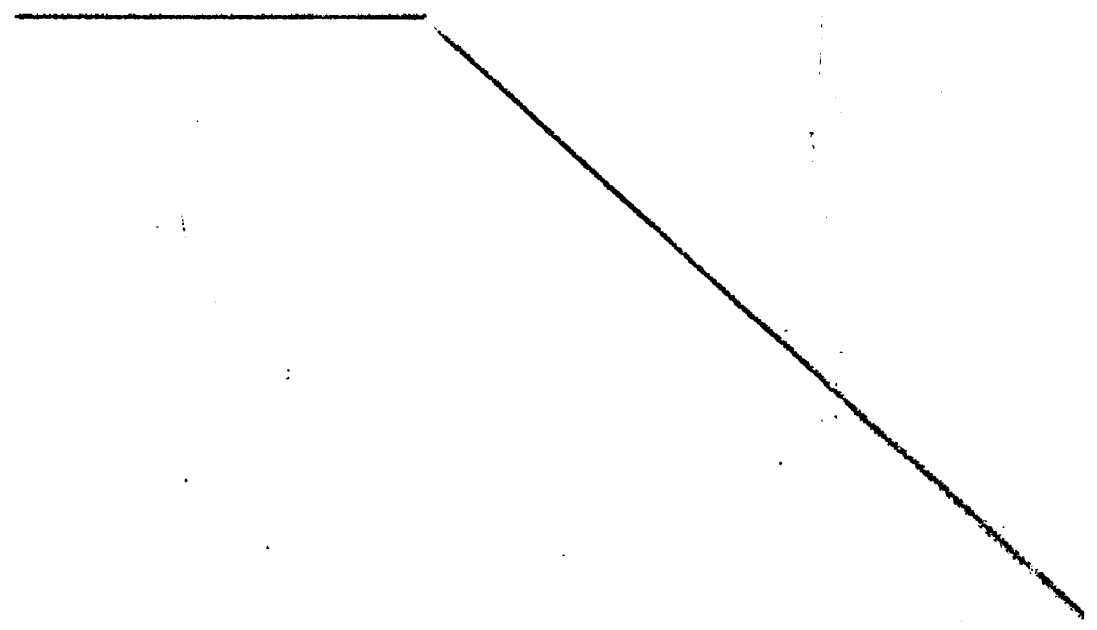
30

	<u>Enterobacter</u> <u>aerogenes</u>	<u>Salmonella</u> <u>sp.</u>	<u>Serratia</u> <u>sp.</u>	<u>Proteus</u> <u>morganii</u>	<u>Staph.</u> <u>aureus</u>	<u>Stroptococcus</u> <u>sp.</u>
A	0,25 2	0,25 1	0,25 1	0,25 1	2 4	0,125 0,06

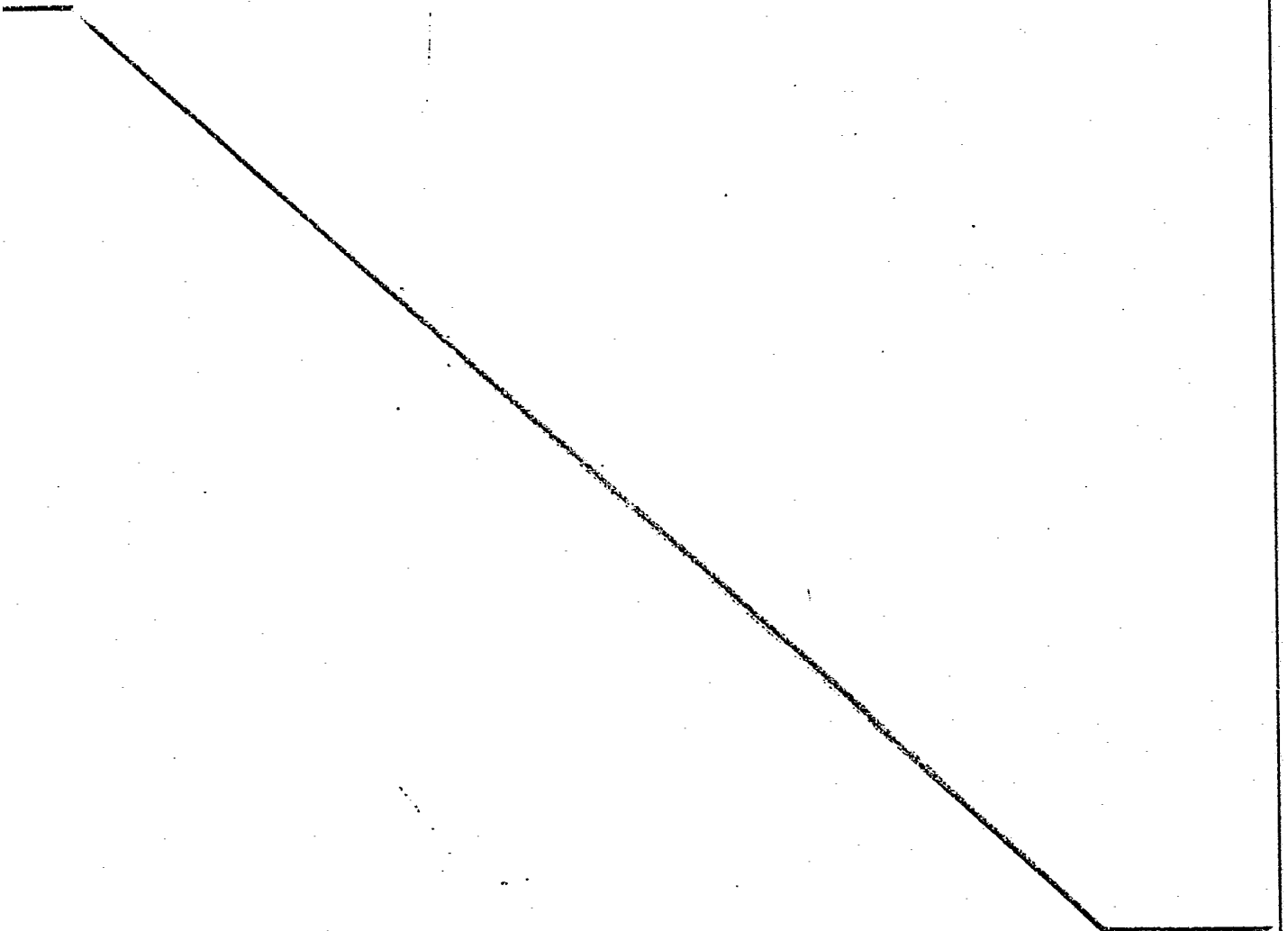


1
5
10
15
20
25
30

	<u>Enterobacter aerogenes</u>	<u>Salmonella sp.</u>	<u>Serratia sp.</u>	<u>Proteus morganii</u>	<u>Staph aureus</u>
A	0,25	0,25	0,25	0,25	2
B	2	1	1	1	4



<u>Salmonella</u> <u>sp.</u>	<u>Serratia</u> <u>sp.</u>	<u>Proteus</u> <u>morganii</u>	<u>Staph.</u> <u>aureus</u>	<u>Streptococcus</u> <u>sp.</u>
0,25	0,25	0,25	2	0,125
1	1	1	4	0,06



1

5

10

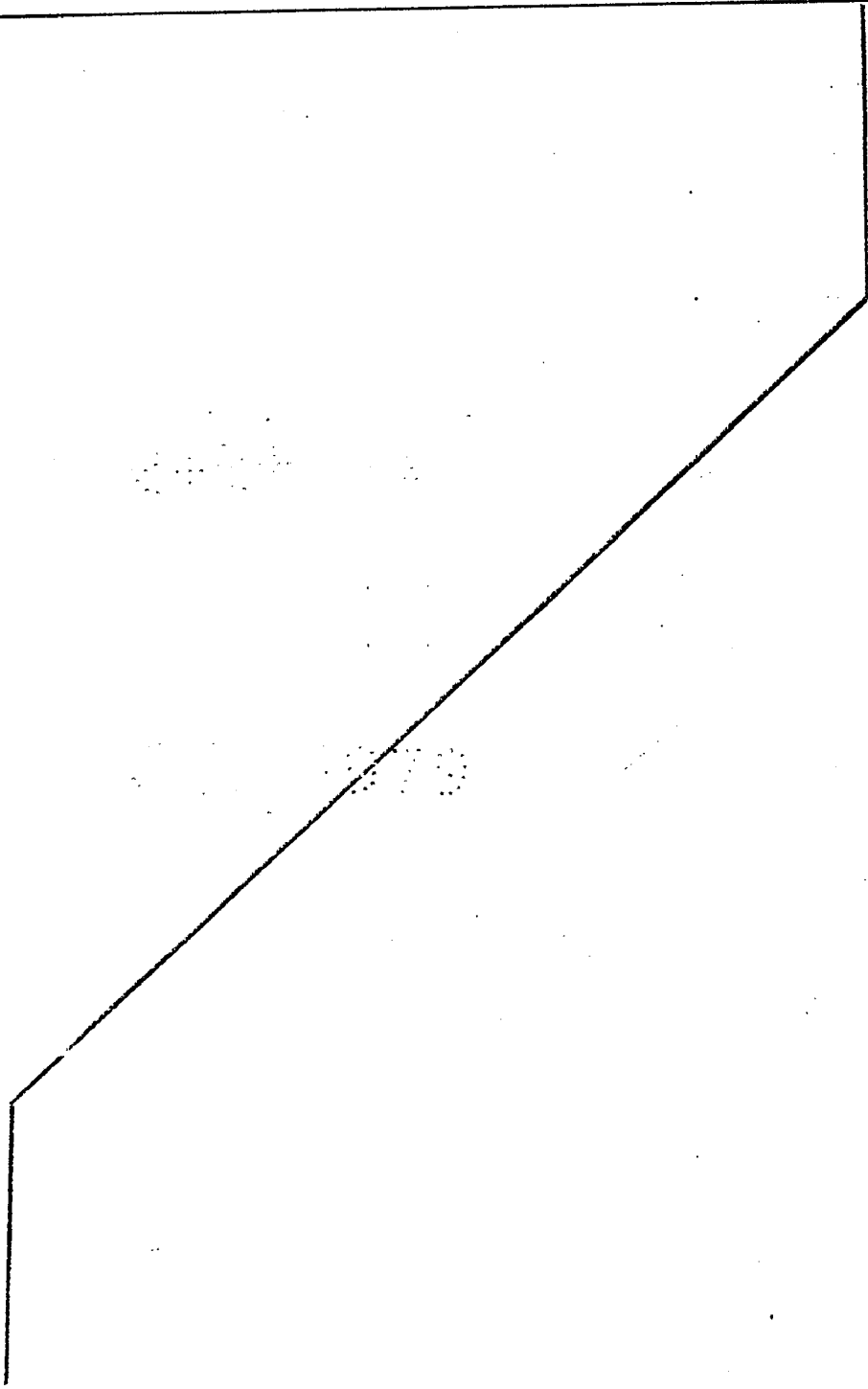
15

20

25

30

	<u>Haemophilus influenza</u>	<u>Shigella sonnei</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Klebsiella sp.</u>
A	0,125	0,25	0,25	0,125
B	0,06	0,5	0,5	0,06



1

Haemophilus
influenza

Shigolla
sonnei

Escherichia
coli

Klebsie
sp.

A

0,125

0,25

0,25

0,125

5

B

0,06

0,5

0,5

0,06

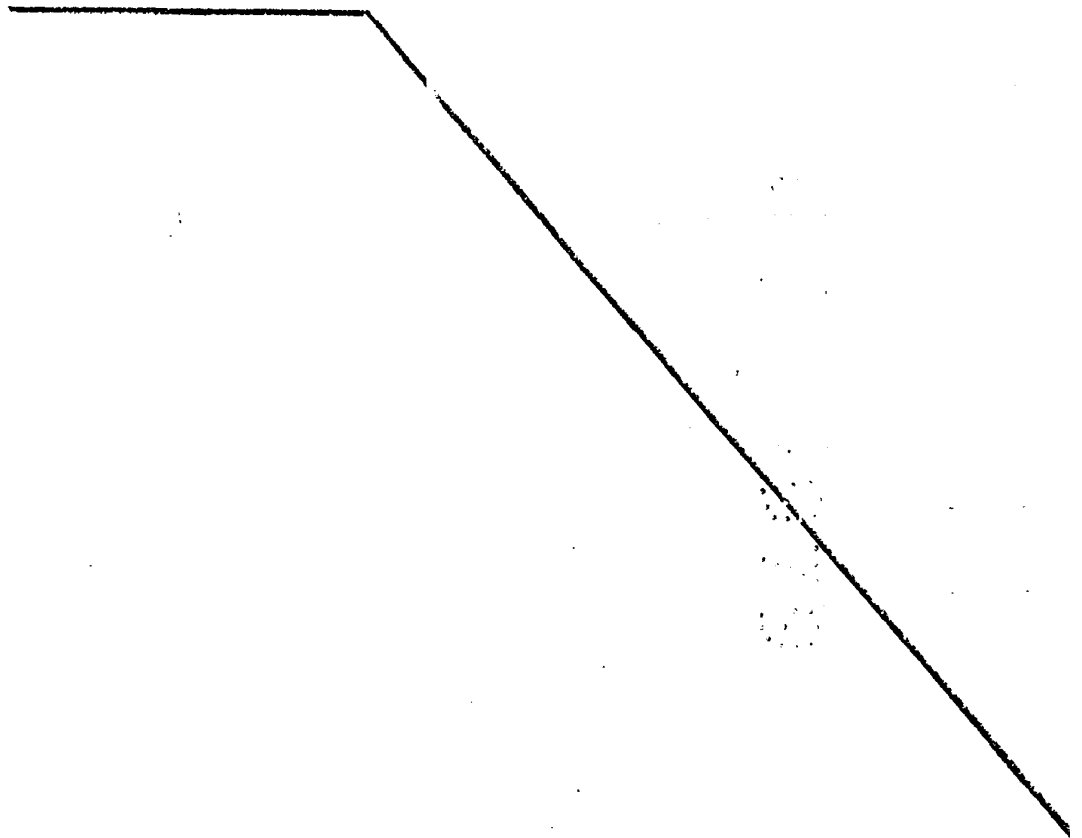
10

15

20

25

30



<u>Shigella</u> <u>sonnei</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli</u>	<u>Klebsiella</u> <u>sp.</u>
0,25	0,25	0,125
0,5	0,5	0,06



1 Los siguientes preparaciones y ejemplos se pro-
porcionan adicionalmente para ayudar al lector a entender -
los compuestos de fórmula I y al procedimiento mediante el
cual se obtienen. En las preparaciones y los ejemplos si--
5 guientes, se entiende que el grupo aminotiazol es el isóme
ro sin a menos que se establezca de otra manera.

Preparación 1

10 A 20 ml. de agua, se agregaron 3,46 g. de áci-
do 7-formamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (12,0 -
mmoles) y 2,0 g. de 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-
dihidro-1,2,4-triazina (12,55 mmoles. La mezcla resultante
se agitó y se agregó hidróxido de sodio 1 N gradualmente
hasta que el pH permaneció constante en 7,0. La mezcla re-
sultante se agitó después a aproximadamente 55°C. durante
15 26 horas. La solución resultante se concentró a 20 ml. y se
aciduló a un pH de 1,2 mediante adición enfriando ácido
clorhídrico 3N. El precipitado resultante se filtró y se -
colocó inmediatamente en una campana de vidrio para seca-
do a vacío. El material seco se molió en un mortero y tri-
turador (2,75 g.), y se trituró tres veces, cada una con -
20 150 ml. de alcohol isopropílico en ebullición. La solución
de alcohol isopropílico se evaporó a sequedad y el residuo
se trituró dos veces con 30 ml. de acetato de etilo. El --
material insoluble se filtró se lavó con acetato de etilo -
y se socó para dar 1,66 g. de ácido 7-formamido-3-(4-metil-
5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-
25 cefem-4-carboxílico.

Preparación 2

30 El producto de la preparación 1. (0,74 g.) se --
agitó en 12 ml. de metanol seco y se agregaron 1,5 ml. de -
ácido clorhídrico concentrado, mientras tenia lugar la di--
solución completa. Después de un corto período de tiempo --

1 empezó a precipitar un sólido blanco. La agitación se con-
tinuó durante 1,7 horas y la mezcla se hizo espesa con un
precipitado blanco. El precipitado se filtró y se secó. El
5 producto (0,346 g.) era mediante cromatografía en capa fina
una muestra altamente pura del clorhidrato de ácido 7-amino-
-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio) metil-3-cefem-4-carboxílico.

Preparación 3

10 A una suspensión de 3,71 g. (10 mmoles) de áci-
do 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-tri-
azin-3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico en 50 ml. de clo-
ruro de metileno y 50 ml. de metanol, se agregaron 1,94 g.
(10 mmoles) de difenildiazometano. La mezcla de reacción se
dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Se agre-
15 ron después 500 mg. más de difenildiazometano. Después de
dos horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado --
se concentró a vacío para dar un aceite. Este producto se -
disolvió en aproximadamente 25 ml. de cloruro de metileno y
la solución resultante se agregó gota a gota, con agitación
hexano. Se formó un sólido amorfo de color amarillo marrón
claro. La filtración proporcionó después de secado 2,8 g.
20 (52%) de 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,
2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhi-
drilo: $\text{rmn (CDCl}_3\text{)}$ 3,33 (s, 3, n-CH₃), 3,5 (m, 4, C₂-H), C₃-H),
4,86 (q, 2, C₆-H), 7,0 (s, 1, benzhidrilo CH), 7,36 (s, 10, ArH)

Ejemplo 1

25 A una solución de 0,55 g (1 mmol) de 7-amino-3-
(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)
metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo y 886 mg. (2 mmo-
les) de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoximinoace-
tíco en 15 ml de cloruro de metileno, se agregaron 208 mg -
(1 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida. Después de agitar la
30 mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de

1

reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar un aceite que se disolvió después en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución diluida de bicarbonato de sodio, agua y sal muera. La solución de acetato de etilo se secó después sobre sulfato de sodio anhidrido y se evaporó a vacío hasta sequedad, para proporcionar 800mg. (83%) de 7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi 4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, como un sólido amorfo rojo: rnm (CDCl₃, DMSO d-6) δ 3,3 (s, 3, N-CH₃), 3,7 (s, 2, C₂-H), 4,1 (s, 3, -OCH₃), 5,2 (d, 1, J=5,0 Hz, C₆-H), 5,8 (q, 1, J=5,0 y 8,0 Hz, C₇-H), 6,8 (s, 1, tiazolilo C₅-H), 7,0 (s, 1, benzhidrilo CH) y 7,4 (s, 25, tritilo y benzhidrilo ArH).

5

10

Ejemplo 2

15

Se suspendieron aproximadamente 500 mg del éster de benzhidrilo del ejemplo 1 anterior en 10 ml. de ácido fórmico acuoso al 50% y se calentó en un baño de vapor durante cinco minutos. La mezcla se agitó después a 50-60°C. en una placa caliente durante 45 minutos. Después de dejar que la mezcla se enfriara a aproximadamente 30°, se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar un residuo oleoso. La trituración del residuo con alcohol etílico proporcionó por filtración un sólido amorfo marrón claro que se lavó después con cloruro de metileno. Rendimiento 161 mg (56%). La cromatografía en líquido a alta presión mostró que el producto era ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2-4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico: rnm (DMSO d-6) delta 3,29 (s, 3, N-CH₃), 3,65 (s, 2, C₂-H), 3,03 (s, 3, OCH₃), 4,10 (q, 2, C₃-H), 5,15 (d, 1 J=5,0 Hz, C₆-H), 5,77 (q, 1, J=5,0 y 8,0 Hz, C₇-H), 6,73 (s, 1, tiazolilo C₅-H), 7,20 (s, 2, NH₂), 9,58 (d, 1, J=8,0 Hz, cadena lateral NH).

20

25

30

Ejemplo 3

1 Se agitó y se enfrió en un baño de hielo-etanol
una mezcla de 84 ml. de agua, 42 ml. de acetona, 2,42 g. de
bicarbonato de sodio y 2,87 g. de clorhidrato de ácido 7-
5 amino-3(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-
3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico. Cuando los sólidos se
hubieron disueltos, se agregó una solución de 2,34 g. de clo-
ruro de ácido 2-(2-cloroacetilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimi-
noacético en 42 ml de acetona. La mezcla de reacción se agi-
tó en el baño de enfriamiento durante 95 minutos y durante
10 minutos más después de que se separó el baño de enfria-
miento. La acetona se evaporó en un rotavapor a temperatura
ambiente, se agregaron 50 ml. de acetato de etilo al resi-
duo; y la mezcla se aciduló a un pH de 2,2 con ácido clorhí-
drico diluido. Los sólidos se filtraron, se lavaron concien-
zadamente con agua y se secaron a vacío, a temperatura am-
15 biente para obtener 3,76 g. del producto del ejemplo 2 en
la forma de N-cloroacetilo.

El análisis de resonancia magnética nuclear en
DMSO d-6 mostró un singlete de un protón a δ 7,44ppm; el
análisis de Cl fue 5,52%; el análisis de Cl calculado para
20 $C_{20}H_{19}N_8O_8S_3$, fue de 5,62%.

Ejemplo 4

Una porción de 4,4 g de ácido 2-(2-tritilamino-
4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético se transformó en el cloru-
ro de ácido y se disolvió en acetona. La solución de aceto-
na se agregó a una suspensión de clorhidrato de 7-amino-3-
25 (4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)
metil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo, 3,86 g. y --
4,77 g. de bisulfito de sodio en 200 ml. de acetona. Después
de la adición, se separó el baño de hielo y la mezcla de --
reacción se agitó durante 20 horas. Los sólidos se separa-
ron después mediante filtración, se disolvieron en acetato
30

1 de etilo y se levaron sucesivamente con solución de bicarbo
nato de sodio, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera. La -
solución de acetato de tilo se secó después sobre sulfato -
5 de sodio y se concentró para dar un aceite amarillo. El --
aceite se disolvió en diclorometano y se filtró y el filtra
do se purificó por paso a través de un lecho de gel de síli
ce, eluyendo primero con diclorometano y después con aceta
to de etilo/diclorometano 1/9. Se obtuvo un total de 2,4, 5
de 7- [2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]
10 -3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-il-
tio)metil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo, p.f. 140-
146°C.,

15 El grupo de éster 4-nitrobencílico del producto
intermediario anterior se separó mediante hidrogenación, -
obteniendo 85 mg. del ácido correspondiente de 1,5 g. del -
intermediario anterior. El ácido se suspendio en 5ml. de -
ácido fórmico al 50%. La suspensión se calentó brevemente -
en un baño de vapor a 60-80°C. y la mezcla se agitó modera
damente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió
20 después y se filtró. La adición de agua al filtrado dió un
precipitado que se separó mediante filtración. El filtrado
se concentró a vacío para obtener un aceite amarillo, que -
se disolvió en unos cuantos ml. de etanol absoluto. Se agre
gó éter dietílico hasta que la precipitación fue completa.
La suspensión se filtró para obtener 18 mg. del producto, -
identico al producto del ejemplo 2.

25 Ejemplo 5

Una porción de 30 mg. del producto del ejemplo
3 se disolvió en 1 ml. de un disolvente, se agregó una peque
ña porción de base y después se agregaron 7,3 mg. de tiourea
La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambien
te y las reacciones se siguieron mediante cromatografía en
30

1 capa fina. El producto del ejemplo 2, fué identificado en
estado esencialmente puro, después de tiempos de reacción
de 5 a 24 horas en varios casos. Los disolventes y las ba-
ses utilizados con éxito en el procedimiento anterior, fue-
ron los siguientes:

- 5
- (a) dimetilformamida más trietilamina
 - (b) dimetilformamida más acetato de sodio
 - (c) agua más bicarbonato de sodio
 - (f) piridina (sin base adicional)

Ejemplo 6

10 Se agitó a temperatura ambiente una porción de
10 g. de 7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-ace-
tamido]-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitroben-
cilo, en 40 ml. de dimetilformamida con 2,5 g de 3-mercapto
-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina durante
15 6 horas. Se agregaron 0,5 g. más del tiol y la mezcla se
agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se vertió
después de una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídri-
co acuoso diluído 1:1 y la capa orgánica se lavó sucesiva-
mente con ácido clorhídrico diluído, agua, bicarbonato de
sodio acuoso diluído y salmuera. La capa orgánica se fil-
20 tró después y se concentró a vacío para dar una espuma. El
rendimiento fué de 10,5 g. de producto bruto que se purifi-
có mediante cromatografía sobre gel de sílice para obtener
una porción de 1,5 g. de 7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-
2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-di-
25 hidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxilato de
4-nitrobencilo. Se agregó una porción de 100 mg. del produc-
to anterior a 5 ml. de ácido fórmico acuoso al 50 % y se
calentó sobre baño de vapor con agitación durante 10 minu-
tos. La mezcla se enfrió después y se filtró, y el filtrado
se concentró a vacío para dar un aceite. El aceite se tri-
30 turó con etanol absoluto y el sólido se aisló mediante fil-

1 tración para obtener 42 mg. del producto del ejemplo 3, en la forma del éster 4-nitrobencílico.

La hidrogenación del producto anterior originó el producto del ejemplo 2, en forma esencialmente pura.

5 Ejemplo 7

Se llevó a cabo una acilación substancialmente similar al procedimiento del ejemplo 3, excepto que la reacción fué a temperatura ambiente. Los productos de partida fueron 1,85 g. de ácido 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico y 1,58 g. del cloruro de ácido 2-(2-cloroacetilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético, como el isómero anti. Se hizo reaccionar una porción de 1,06 g. del producto obtenido a temperatura ambiente con tiourea y bicarbonato de sodio como se describió en el ejemplo 7, para obtener 0,55 g. de ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, que estuvo primariamente en la forma del isómero anti, identificado fácilmente mediante resonancia magnética nuclear que mostró un singlete de un protón indicativo el protón en C-5 del anillo de tiazol a delta 7,98 ppm.

20

Ejemplo 8

Se suspendió una porción de 1,9 g. (7 mmoles) de ácido 7-amino-cefalosporánico en 70 ml. de acetonitrilo seco y se agregaron 7 ml. de N,O-bis (trimetilsilil)acetamida. La mezcla se agitó vigorosamente y después se enfrió en hielo-acetona en una atmósfera de nitrógeno y se agregaron 7 mmoles de cloruro de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético. Después de que la reacción se agitó -- durante 10 minutos, se separó el baño de hielo y la agitación se continuó durante 1 hora. La solución se concentró a la mitad de su volumen a vacío y se vertió en 200 ml. de -

25

30

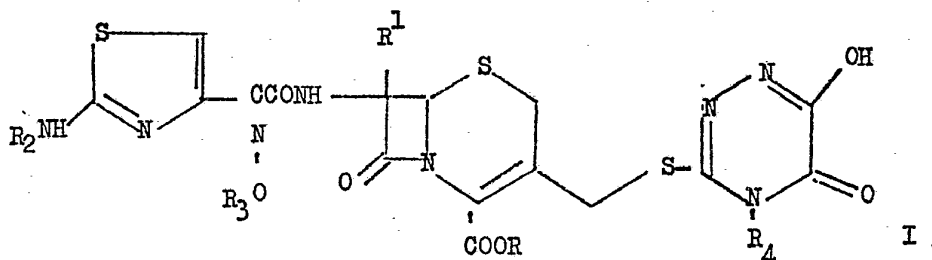
1 agua. Después de 15 minutos de agitación, la mezcla acuosa
se aciduló a un pH de 1,7 con ácido clorhídrico al 20 % y
el producto intermediario se separó mediante filtración pa-
5 ra obtener 4,5 g. de ácido 7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)
-2-metoxiiminoacetamido] cefalosporánico.

El producto anterior se desbloqueó con ácido fó-
mico como se describió en el ejemplo 2 y una porción de
113 mg. del mismo se combinó con 70 mg de 3-mercapto-4-metil-
5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina y 38 mg. de bi-
carbonato de sodio en 6 ml. de un tampón de pH de 6,4. La
10 mezcla acuosa se mantuvo a un pH de 6,2 y fue mantenida a
55°C. durante 22 horas. La reacción se siguió mediante cro-
matografía en capa fina y el producto se identificó median-
te cromatografía en capa fina siendo idéntico al producto
del ejemplo 2.

15 En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

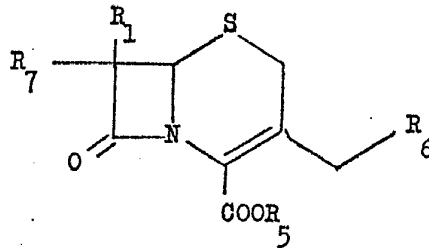
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de cefalosporina de fórmula



25 en donde R es hidrógeno o un catión de metal alcalino; R₁ es
hidrógeno o metoxi; R₂ es hidrogeno; R₃ es hidrógeno o al-
quilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R₄ es alquilo de 1 a 4
átomos de carbono, cuyo procedimiento comprende hacer reac-
30 cionar un compuesto de fórmula:

1

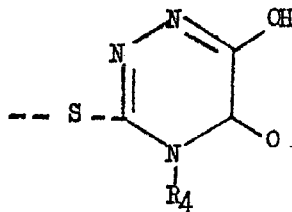


II

5

en donde R₅ es hidrógeno, un catión de metal alcalino, o un grupo protector de carboxi; R₆ es acetoxi, cloro, bromo, yodo o un grupo de fórmula

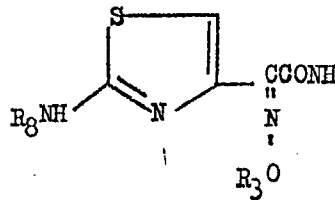
10



III

y R₇ es amino, amino sustituido con un grupo silito protector de amino, hidrohalegenuro de amino o un grupo de fórmula:

15

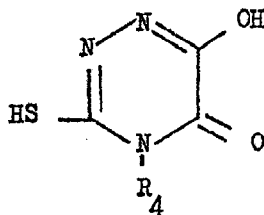


IV

20

donde R₈ es hidrógeno o un grupo protector de amina; en cualquier orden con un tiol de fórmula:

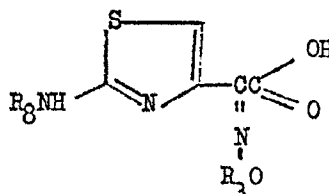
25



V

donde R₆ es diferente de un grupo de fórmula III, y con un agente de acilación de la fórmula:

30



VI

1 que está en forma de cloruro, bromuro o un éster activante
diferente al éster de dicitclohexilcarbodiimida, cuando R_7
es diferente a un grupo de fórmula IV; disociar los grupos
5 protectores de carboxi y protectores de amino; y recuperar
el compuesto de fórmula I en forma de ácido o de sal de me-
tal alcalino.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde en el compuesto de fórmula II, R_6 es un grupo de fór-
mula III y R_7 es diferente de un grupo de fórmula IV.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2
10 donde la temperatura es de -20°C . a 50°C .

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3,
donde la temperatura es de 0°C . a la temperatura ambiente.

5.- Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 2 a 4, donde en el compuesto de la fórmula
15 II, R_5 es hidrógeno, y se disocia el grupo protector de ami-
no.

6.- Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 2 a 4, donde en el compuesto de fórmula II,
 R_5 es un grupo protector de carboxi.

7.- Un procedimiento según una cualquiera de
20 las reivindicaciones 2 a 4, donde en el compuesto de fórmu-
la II, R_5 y R_7 son grupos sililo protector de carboxi.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 7
donde en el compuesto de fórmula II, R_5 y R_7 son grupos tri-
metilsililo protectores de carboxi.

9.- Un procedimiento según una cualquiera de las
25 reivindicaciones 2 a 4, donde el compuesto de fórmula VI
está en forma de un éster activante, R_8 es hidrógeno y se
disocia el grupo protector de carboxi.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 5,
30 donde en el compuesto de fórmula II R_5 es hidrógeno, el agen-
te de acilación de fórmula VI está en forma de un éster ac-

1 tivante y R₈ es hidrógeno.

5 11.- Un procedimiento según la reivindicación 5, donde el agente de acilación de fórmula VI está en forma de cloruro o bromuro, R₈ es hidrógeno y se disocia el grupo protector de carboxi.

 12.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde en el compuesto de la fórmula II R₅ es un grupo protector de carboxi, el agente de acilación de fórmula VI está en la forma de un éster activante R₈ es el grupo tritilo.

10 13.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde el agente de acilación de fórmula VI está en la forma de un éster activante y R₈ es el grupo cloroacetilo.

15 14.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde el agente de acilación de fórmula VI, está en forma de cloruro o bromuro y R₈ es el grupo tritilo.

20 15.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde el agente de acilación de fórmula VI está en forma de cloruro o de bromuro y R₈ es el grupo cloroacetilo.

25 16.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es el ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, el producto de reacción de (IV) con (V) es el clorhidrato de ácido 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)-metil-3-cefem-4-carboxílico y (VI) es el cloruro del ácido 2-(2-cloroacetilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético, y la disociación se efectúa por reacción con tiourea en presencia de una base.

30 17.- Un procedimiento según la reivindicación 2,

1 donde el compuesto obtenido es el ácido 7- [2-(2-amino-4-
tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidro-
xi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carbo-
xílico, el producto de reacción de (IV) con (V) es el clor-
5 hidrato de 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-
1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro
bencilo y VI es el cloruro de ácido 2-(2-tritilamino-4-tia-
zoliil)-2-metoxiiminoacético, y la disociación se efectúa hi-
drogenando y haciendo reaccionar el producto hidrogenado
con ácido fórmico acuoso.

10 18.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde en el compuesto de fórmula II R_7 es un grupo de
fórmula IV.

15 19.- Un procedimiento según la reivindicación
18, donde en el compuesto de la fórmula II R_7 es un grupo
de fórmula IV, R_5 es hidrógeno y R_6 es acetoxi.

20 20.- Un procedimiento según la reivindicación
19, donde la reacción se lleva a cabo en un medio acuoso.

25 21.- Un procedimiento según la reivindicación
19, donde la reacción se lleva a cabo en condiciones subs-
tancialmente anhidras, en un disolvente orgánico inerte.

30 22.- Un procedimiento según la reivindicación
18, donde en el compuesto de fórmula II R_7 es un grupo de
fórmula IV, R_5 es un grupo protector de carboxi, y R_6 es
cloro, bromo o yodo.

23.- Un procedimiento según la reivindicación
22, donde la reacción se lleva a cabo en un medio acuoso.

24.- Un procedimiento según la reivindicación
22, donde la reacción se lleva a cabo en dimetilformamida.

25.- Un procedimiento según la reivindicación
18, donde el compuesto obtenido es el ácido 7- [2-(2-amino-
4-tiazoliil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hi-
droxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-

1 carboxílico el producto de reacción de (II) con (VI) es 7-
[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido] -3-bro-
mometil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (V) es 3-
5 mercapto+4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-,1,2,4-triazi-
na, y la disociación se lleva a cabo por reacción, con ácido
fórmico acuoso e hidrogenado el producto del mismo.

26.- Un procedimiento según la reivindicación
18, donde el compuesto obtenido es el ácido 7-[2-(2-amino
-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido] -3-(4-metil-5-oxo-6-
hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-
10 carboxílico, el producto de reacción de (II) con (VI) es el
ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido] ce-
falosporánico y (V) es 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-
4,5-dihidro-1,2,4-triazina.

27.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde se disocia un grupo protector de amino del produc-
15 to correspondiente en donde, en la fórmula I, R_2 es R_8 y R_8
es un grupo protector de amino.

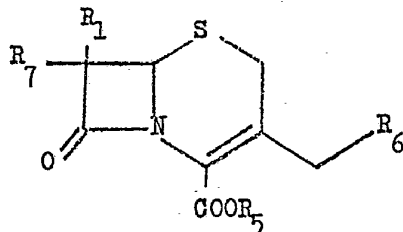
28.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde se disocia un grupo protector de carboxi del pro-
ducto correspondiente de la fórmula I, en donde R es R_5 y
20 R_5 es un grupo protector de carboxi.

29.- Un procedimiento según la reivindicación
5, donde R es un catión de metal alcalino y se hace reaccio-
nar el producto correspondiente de fórmula I, en donde R es
hidrógeno con un hidróxido de metal alcalino o carbonato.

30.- Un procedimiento según una de las reivin-
25 dicaciones 1 a 29 donde el agente de acilación de fórmula
VI y el producto de fórmula I, son los isómeros sin.

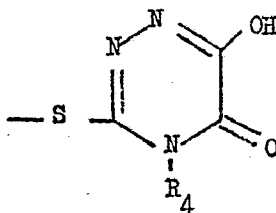
31.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde el producto de reacción de (II) con (V) tiene la
fórmula

30



II

donde R₅ es hidrógeno, un catión de metal alcalino, o un grupo protector de carboxi; R₆ es un grupo de fórmula:



III

y R₇ es amino o hidrohalegeno de amino.

32.- Un procedimiento según la reivindicación 31, donde en el compuesto de fórmula II, R₅ es hidrógeno.

33.- Un procedimiento según la reivindicación 31 donde en el compuesto de fórmula (II), R₅ es un grupo protector de carboxi.

34.- Un procedimiento según la reivindicación 31, donde el compuesto obtenido es el ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es 2-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo y el compuesto de fórmula (VI) es el éster de dicitohexilcarboimida del ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético, y la separación de los grupos protectores se efectúa con ácido fórmico.

35.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

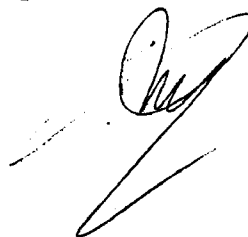
1 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE CEFALOSPORINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y siete
páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 Diciembre 1.978

BERNARDO UNGRÍA

P.P.



10

15

20

25

30