

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:

ES

11	NUMERO	481.135
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	31-5-79

A1

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	67006/78		2-6-78		Japón

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 501/46 I A64K 31/53		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CEFALOSPORINAS"

CADUCADO

71	SOLICITANTE (S)	(MFP-1532 TAKEDA)
	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.	

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

72	INVENTOR (ES)
	Mitsuo Numata y Masayoshi Yamaoka

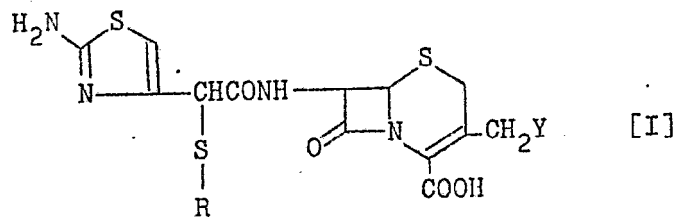
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE	(P.- 72.019)
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

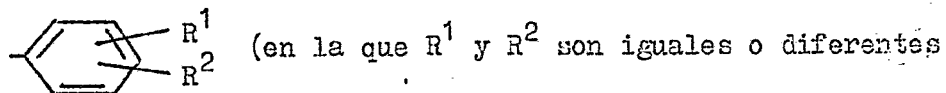
lfg

POOR QUALITY

1 Esta invención se refiere a derivados de cefalosporina o sales de los mismos que son nuevos agentes antimicrobianos de valor para el tratamiento de enfermedades en animales con inclusión de aves de corral y seres humanos, particularmente las enfermedades infecciosas causadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas, los cuales derivados de cefalosporina tienen un nuevo grupo acilo en posición 7 y se representan por la fórmula general:



15 ¿donde R es alcoholo inferior o un grupo de la fórmula

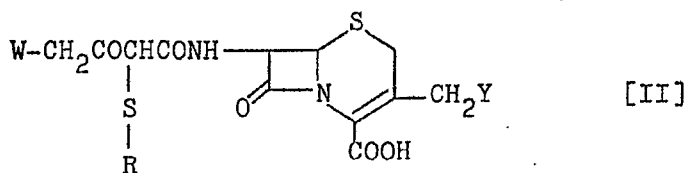


20 y cada uno de ellos es hidrógeno, carboxilo o halógeno); Y es aciloxi o un grupo de la fórmula -S-Het (Het es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido)¿. En otro aspecto, esta invención se refiere a un método de producción de tales derivados de cefalosporina.

25 Actualmente existen en el mercado varias cefalosporinas semi-sintéticas que se sabe poseen espectros antimicrobianos amplios, y estas cefalosporinas se han utilizado clínicamente para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas. Existen, sin embargo, no pocas bacterias clínicamente importantes que son resistentes a estos fármacos

1 conocidos. Por ejemplo, ciertas especies de Escherichia coli, ciertas especies de bacterias patógenas del género Citrobacter, la mayoría de las bacterias indol-positivas del género Proteus y bacterias patógenas que pertenecen a los
 5 géneros de Enterobacteria, Serratia, Pseudomonas, etc., son resistentes a las cefalosporinas conocidas [cf. W.E. Wick, "Cephalosporina and Penicillins; Chemistry and Biology", E.H. Flynn, Ed., Academic Press, Nueva York, N.Y., 1972, Ca
 10 pítulo II.7]. Por consiguiente, están en marcha todavía investigaciones en busca de nuevas cefalosporinas que sean clínicamente activas contra los microorganismos patógenos antes mencionados.


Después de investigaciones intensivas, los autores de la presente invención han encontrado que un compuesto de la fórmula general (II) siguiente o una sal del mismo,
 15 cuando se hace reaccionar con tiourea, da lugar a un nuevo derivado de 7- β -(2-aminotiazol-4-il)-tioacetamido sustituido en posición 2, cefalosporina de la fórmula (I) o una sal del mismo y que este nuevo derivado de cefalosporina (I) o
 20 una sal del mismo es muy deseable porque es altamente antibacteriano frente a diversas bacterias con inclusión de las bacterias gram-negativas resistentes a los fármacos de cefalosporina conocidos antes mencionados.



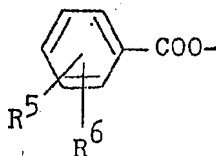
1 /donde W es halógeno; R e Y tienen respectivamente los sig-
nificados definidos anteriormente en esta memoria/.

5 Así, el derivado de cefalosporina (I) o una sal
del mismo es un nuevo agente antibiótico que exhibe una ele-
vada actividad antibacteriana contra un amplio espectro de
bacterias gran-negativas tales como Escherichia coli, Kleb-
siella pneumoniae, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Pro-
teus morgani, Proteus rettgeri, Citrobacter freundii, En-
terobacter cloacae y Serratia marcescens, y es valioso para
10 el tratamiento y profilaxis de las diversas enfermedades
causadas por tales bacterias en animales mamíferos, así co-
mo en las aves de corral y seres humanos.

Haciendo referencia, ahora, a las fórmulas ante-
15 riores, el alcohol inferior representado por el símbolo R
significa un grupo alcohol inferior de cadena recta o rami-
ficada de no más que 3 átomos de carbono (p. ej. metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo), aunque metilo es particular-
mente deseable. El símbolo R significa también un grupo de

20 la fórmula  (en la que R¹ y R² son iguales o dife-
rentes y cada uno de ellos es hidrógeno, carboxilo o halóge-
no). El halógeno R¹ y/o R² significa cloro, bromo, yodo o
flúor. Preferiblemente, R¹ es carboxilo y R² es hidrógeno,
cloro o bromo. El aciloxi representado por el símbolo Y pue-
25 de, por ejemplo, ser un grupo alcoholcarboniloxi de 2 a 4
átomos de carbono, p. ej. acetiloxi o propioniloxi; un gru-
po fenilacetiloxi que puede opcionalmente estar sustituido
con hidroxilo, sulfato, amino u otro grupo en la posición α,
p. ej. mandeloxi, α-sulfofenilacetiloxi, gliciloxi o fenil
30 acetiloxi; un grupo alcoholcarboniloxi de 2 a 4 átomos de

1 carbono sustituido con carboxi, p. ej. succiniloxi; un grupo de la fórmula general:

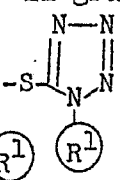
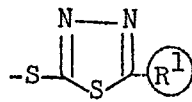
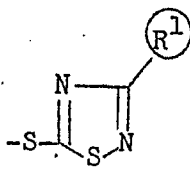
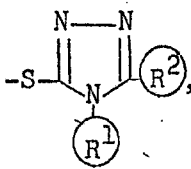


5 [En la que cada uno de R⁵ y R⁶ es hidrógeno, carboxilo, carbetoxicarbamoilo, carbetoxisulfamoilo, o nitro], p. ej. 2-carboxibenzoiloxi, 2-(carbetoxicarbamoil)benzoiloxi, 2, (2-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi, 2-carboxi-3 (ó 4 ó 6)-nitrobenzoiloxi o 2,4-dicarboxibenzoiloxi; acetoacetoxi; o carbamoiloxi, aunque se prefiere un grupo alcoholcarboniloxi de 2 a 4 átomos de carbono, tal como acetoxi o propioniloxi. Es particularmente deseable acetoxi. El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por Het en -S-Het es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que incluye al menos un átomo de nitrógeno que puede encontrarse en la forma de óxido; grupo heterocíclico que puede incluir adicionalmente heteroátomos tales como oxígeno y/o azufre además de nitrógeno y puede estar sustituido en el núcleo. Como tal grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se pueden utilizar frecuentemente piridilo, N-oxopiridilo, pirimidilo, piridazinilo, N-oxopiridazinilo, pirazolilo, diazolido, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, oxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc. Como el sustituyente o sustituyentes presentes opcionalmente en un tal grupo heterocíclico que contiene nitrógeno puede utilizarse un grupo

1 monovalente, por ejemplo, grupos alcohol inferior (C_{1-4})
 tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-
 butilo, etc.; trifluorometilo; grupos alcoxi inferior
 (C_{1-4}) tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, buto-
 5 xi, etc.; halógenos tales como cloro, bromo, etc.; hidroxilo;
 mercapto; amino; carboxilo; carbamoilo; etc.; o grupos
 representados por las fórmulas $-(CH_2)_n-Q^1$, $-S-Q^2$, $N \begin{matrix} < Q^3 \\ < Q^4 \end{matrix}$,
 etc., donde n es un entero de 1 a 3, Q^1 puede ser, por ejem-
 plo, hidroxilo, mercapto, amino, guanilo, morfolino, carbo-
 10 xilo, sulfo, carbamoilo, alcoxi (C_{1-4})carbonilo, alcoholo
 inferior(C_{1-4})carbamoilo, alcoxi(C_{1-4}), alcohol(C_{1-4})tio,
 alcohol(C_{1-4})sulfonilo, acil(C_{1-4})oxi o morfolinocarbonilo;
 Q^2 , Q^3 y Q^4 pueden ser, por ejemplo, un grupo alcohol infe-
 rior o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_n-Q^1$, o Q^3 y Q^4 pueden
 15 ser también por ejemplo carboxilo, alcoxi(C_{1-4})carbonilo,
 acil(C_{1-4})carbamóilo o alcohol inferior(C_{1-4})carbamoilo.

Así, como realizaciones prácticas, pueden mencio-
 narse los grupos representados por la fórmula $-(CH_2)_n-Q^1$ ta-
 les como carboximetilo, carbamoilmetilo, N-alcoholo infe-
 20 rior-carbamoilmetilo (p. ej. N,N-dimetilcarbamoilmetilo),
 hidroxialcoholo inferior (p. ej. hidroximetilo, 2-hidroxi-
 etilo), aciloxi-alcoholo inferior (p. ej. acetoximetilo,
 2-acetoxietilo), alcóxicarbonilmetilo (p. ej. metóxicarbonil-
 metilo, hexilóxicarbonilmetilo, octilóxicarbonilmetilo), me-
 25 tiltiometilo, metilsulfonilmetilo, N-alcoholamino inferior-
 alcoholo inferior (p. ej. N,N-dimetilaminometilo, N,N-dime-
 tilaminoetilo, N,N,N-trimetilaminoetilo), morfolinometilo,
 guanilmetilo, guaniletilo, etc.; los grupos representados
 por la fórmula $-N \begin{matrix} < Q^3 \\ < Q^4 \end{matrix}$ tales como alcoholamino inferior

1 (p. ej. metilamino), sulfo-alcoholamino inferior (p. ej.
 2-sulfoetilamino), hidroxialcoholamino inferior (p. ej. hi
 droxietilamino), alcoholamino inferior-alcoholamino infe-
 5 rior (p. ej. 2-dimetilamino-etilamino, 2-trimetilamonoetil-
 amino), acilamino (p. ej. acetilamino), 2-dimetilaminoace-
 tilamino, 2-trimetilamonoacetilamino, alcoxi inferior-car-
 bonilamino (p. ej. metoxicarbonilamino), etc.; y los grupos
 representados por la fórmula $-S-Q^2$ tales como metiltio, 2-hi
 10 droxietiltio, 2-aciloxietiltio (p. ej. 2-acetoxietiltio,
 2-fenilacetoxietiltio, 2-caproiloxietiltio), carboximetil-
 tio, alcocarbonilmetiltio (p. ej. metoxicarbonilmetiltio,
 hexiloxycarbonilmetiltio), carbamoilmetiltio, N-alcoholo in-
 ferior-carbamoilmetiltio (p. ej. N,N-dimetilcarbamoilmetil-
 15 tio), acetilmetiltio, N-alcoholamino inferior-alcoholo in-
 feior (p. ej. 2-N,N-dimetilaminoetiltio, 2-N,N,N-trimetil-
 amonoetiltio), morfolinocarbonilmetiltio, 2-sulfoetiltio,
 etc.

El grupo -S-Het es preferiblemente un grupo de la
 20 fórmula , la fórmula , la fórmula
 o la fórmula , donde (R¹) es hidrógeno,

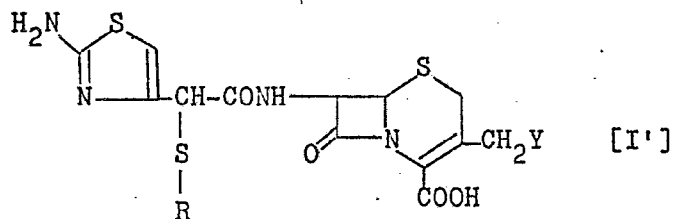
un grupo alcoholo inferior de 1 a 3 átomos de carbono
 25 (p. ej. metilo), un grupo alcoholo inferior (C₁₋₃) sustitui-
 do con hidroxil (p. ej. 2-hidroxietilo), un grupo carboxi-al-
 cohilo inferior (C₁₋₃) (p. ej. carboximetilo), o un grupo
 dialcoholamino inferior (C₁₋₃)-alcoholo inferior (C₁₋₃)
 (p. ej. 2-dimetilaminoetilo); (R²) es un grupo alcoholo infe-
 30 rior (C₁₋₃) (p. ej. metilo) o un grupo alcoholo inferior

1 (C₁₋₃) sustituido con hidroxil (p. ej. hidroximetilo).

El compuesto objetivo (I) de la presente invención tiene un carbono asimétrico sustituido con el grupo -S-R y por consiguiente puede obtenerse como el isómero d-,
5 el isómero l- o una mezcla de ellos.

Entre los compuestos de la fórmula (I) anterior, compuestos particularmente deseables son los compuestos de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-tioacetamido sustituido en posición $\sqrt{2}$ -cefalosporina de la fórmula siguiente:

10



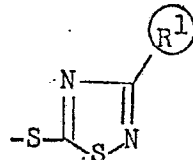
15

en la que R es metilo; e Y es acetoxi, carbamoiloxi o un

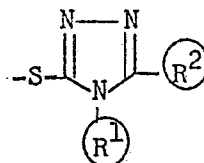
grupo de la fórmula , la fórmula ,

20

la fórmula



o la fórmula



(don-

de $\textcircled{R^1}$ es hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, carboximetilo o 2-dimetilaminoetilo; y $\textcircled{R^2}$ es hidrógeno o metilo.)

25

Los compuestos (I) o sales de los mismos en los

que R está representado por el grupo (donde

R^2 es como se ha definido arriba) exhiben actividad excelente, especialmente contra Pseudomonas aeruginosa.

30

1 Como un fármaco para el tratamiento de enfermeda-
des infecciosas, el compuesto (I) se emplea en la forma li-
bre, como un ion dipolar o como una sal no tóxica farmacoló-
gicamente aceptable que cae también dentro del alcance de
5 los compuestos de esta invención. Como tales sales del com-
puesto (I), se pueden mencionar, entre otras, las correspon-
dientes sales de metal alcalino (p. ej. sales de sodio y de
potasio), sales de metal alcalino-térreo (p. ej. sales de
calcio y de magnesio), sales con bases inorgánicas (p. ej.
10 sal de amonio), sales con bases orgánicas (p. ej. sales de
trimetilamina, trietilamina, piridina, N-metilglucamina,
dietanolamina y trietanolamina), sales con ácidos orgánicos
(p. ej. acetato, tartrato y metanosulfonato), sales con áci-
dos inorgánicos (p. ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato y
15 fosfato) y sales con aminoácidos (p. ej. sal de arginina,
aspartato y glutamato).

 Para emplear el compuesto (I) de esta invención en
el tratamiento de una enfermedad infecciosa, éste se puede
administrar de modo seguro de la misma manera que las cefa-
20 losporinas conocidas, formulando de la manera rutinaria con
un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable, esto
es, en formas de dosificación tales como soluciones y sus-
pensiones. Particularmente, el compuesto (I) se utiliza como
un fármaco seguro para el tratamiento de enfermedades infla-
25 matorias, enfermedades purulentas, infecciones de los órga-
nos respiratorios, infecciones de los conductos biliares, in-
fecciones intestinales, infecciones del tracto urinario e in-
fecciones gineco-obstétricas en el hombre tales como las cau-
sadas por las bacterias antes mencionadas. Por ejemplo, los
30 siguientes de los compuestos (I) de esta invención se admi-

1 nistran preferiblemente por la vía intramuscular o intrave-
nosa al nivel de dosificación diario para un adulto de apro-
ximadamente 1 a 100 mg por kg de peso corporal y, para re-
sultados todavía mejores, de 10 a 20 mg sobre la misma ba-
5 se, en una dosis simple o en 2 a 4 porciones iguales diaria-
mente.

- (1) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metiltioacetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-me-
til-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de
sodio;
- 10 (2) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxifeniltio)acetami-
do $\sqrt{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-
xilato de disodio;
- (3) ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxifenil-
tio)acetamido $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{1}$ -(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-
15 -il $\sqrt{7}$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico;
- (4) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxifeniltio)acetami-
do $\sqrt{7}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxi-
lato de disodio;
- (5) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxifeniltio)acetami-
do $\sqrt{7}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-
20 -4-carboxilato de disodio;
- (6) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxifeniltio)acetami-
do $\sqrt{7}$ -3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de disodio;
- (7) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxifeniltio)acetami-
do $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{1}$ -(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il $\sqrt{7}$ tiometil-3-ce-
25 fem-4-carboxilato de disodio;
- (8) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxifeniltio)acetami-
do $\sqrt{7}$ -3-carbamiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de diso-
dio; y
- (9) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxi-5-clorofenil-

1 tio)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxilato de disodio.

5 El compuesto (I) de acuerdo con esta invención es
un compuesto nuevo que puede producirse, por ejemplo por
los métodos siguientes.

Método 1

10 El compuesto considerado [I] o una sal del mismo
de esta invención pueden producirse por reacción de un com-
puesto de fórmula (II) o una sal del mismo con tiourea.

10 Esta reacción se lleva a cabo generalmente por
reacción de cada mol del compuesto (II) o una sal del mismo
(como se menciona en conexión con el compuesto [I]) con 1
a 4 moles de tiourea.

15 Normalmente esta reacción se lleva a cabo preferi-
blemente en un disolvente, tal como dimetilformamida, dime-
tilacetamida, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo,
acetona, hexametilfosfotriamida, diclorometano o cloroformo
o una mezcla apropiada de tales disolventes. La reacción de
(II) o una sal del mismo con tiourea puede llevarse a cabo
20 a 0-80°C y preferiblemente entre 0 y 25°C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de
0,5 a 15 horas, y normalmente se pueden obtener resultados
satisfactorios después de 1 a 3 horas.

25 El compuesto resultante (I) o una sal del mismo
se pueden aislar y purificar por procedimientos conocidos
per se, p. ej. por extracción con disolvente, ajuste del
pH, transferencia de fase, cristalización, recristalización,
cromatografía, etc.

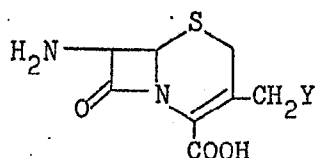
30 El compuesto (II) o una sal del mismo utilizados
como material de partida en el método de esta invención se

1 che Berichte, 93, 284 (1960), 92 2.887 (1959); etc.]. Tal agente tiolante no necesita ser forzosamente una sustancia aislada sino que se puede emplear directamente la mezcla de productos de reacción como tal.

5 La reacción de tiolación se lleva a cabo generalmente por mezcla de cada equivalente molar de un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo con 1 a 4 equivalentes molares de dicho agente tiolante y 1 a 5 equivalentes molares de una base orgánica en un disolvente a una temperatura
10 de -10°C a $+40^{\circ}\text{C}$. El disolvente es preferiblemente tal que el mismo no interfiera con la reacción de tiolación y, además, disolverá al menos parcialmente el compuesto substrato (III) y el agente tiolante. Como tal disolvente, puede emplearse con ventaja uno de los disolventes mencionados para
15 uso en la reacción de (II) con tiourea. La base orgánica es preferiblemente una amina terciaria tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbenzilamina, N-metilmorfolina, etc. Esta reacción produce (II), que se somete luego a la reacción inmediatamente siguiente,
20 bien sea tal como el mismo está presente en la mezcla de reacción o después de haber sido brevemente separado de la mezcla de reacción por procedimientos conocidos per se.

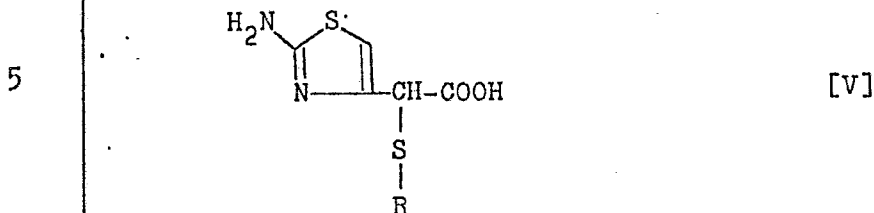
Método 2

25 El compuesto considerado (I) de esta invención puede producirse también por la reacción de un compuesto de la fórmula:



[IV]

1 $\left[\text{en la que Y es como se define previamente} \right]$ o una sal del mismo con un ácido carboxílico que tiene la fórmula:



10 $\left[\text{en la que R es como se define previamente} \right]$, o un derivado reactivo del mismo.

Esta reacción se conduce generalmente por procedimientos conocidos per se para acilar derivados de 7-aminocefalosporina $\left[\text{por ejemplo, por los procedimientos descritos en las patentes británicas n}^\circ 966.221, \text{ n}^\circ 982.252 \text{ y n}^\circ 986.209; \text{ las patentes de los Estados Unidos n}^\circ 3.217.000, \text{ n}^\circ 3.270.009, \text{ n}^\circ 3.560.489 \text{ y n}^\circ 3.222.363; \text{ etc.} \right]$ o un procedimiento análogo a cualquiera de dichos procedimientos conocidos. A modo de ilustración; el ácido carboxílico de la fórmula general (V) se hace reaccionar con el compuesto (IV) o una sal del mismo (como se menciona en relación con (I)), siendo el primero cualquiera de entre el ácido carboxílico libre (V), la sal de metal alcalino o alcalino-térreo de (V) (p. ej. sales de sodio, potasio, calcio, etc.), la sal de amina orgánica de (V) (p. ej. sales de trimetilamina, piridina, etc.) y derivados reactivos de (V) (p. ej. haluro de ácido (p. ej. cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc.), anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mixto, amida activa, éster activado, etc.). Como ejemplos de dichos ésteres activados pueden mencionarse éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster pentaclorofenílico, éster de N-hidroxi

1 succinimida y éster de N-hidroxiftalimida. Ejemplos de di-
cho anhídrido de ácido mixto incluyen anhídridos de ácido
mixtos con monoésteres de ácido carbónico tales como éster
monometílico del ácido carbónico, éster monoisobutílico del
5 ácido carbónico, etc. y anhídridos de ácido mixtos con áci-
dos alcanicos inferiores que pueden estar sustituidos por
halógeno, tales como ácido piválico, ácido tricloroacético,
etc. Cuando se utiliza el ácido carboxílico (V) como el áci-
do libre o en la forma de una sal, se emplea concomitante-
10 mente un agente de condensación apropiado. Como el agente
de condensación se pueden utilizar carbodiimidas disustitui-
das en N,N' (esto es, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, etc.),
compuestos de tipo azol (esto es, N,N'-carbonilimidazol, N,N'-
-tionildiimidazol, etc.), N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihí-
15 droquinoleína, oxiclорuro de fósforo, alcoxiacetileno, sa-
les de 2-halogenopiridinio (p. ej. yoduro de 2-cloropiridi-
niometilo, yoduro de 2-fluoropiridinometilo, etc.), etcéte-
ra. Cuando se emplea tal agente de condensación, la reac-
ción transcurre aparentemente por la vía de la formación de
20 un derivado reactivo del ácido carboxílico (V). Esta reac-
ción se conduce generalmente en un disolvente adecuado. Co-
mo dicho disolvente, se pueden utilizar frecuentemente hi-
drocarburos halogenados, tales como cloroformo, dicloruro
de metileno, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, di-
25 oxano, etc.; y tales otros disolventes como dimetilformami-
da, dimetilacetamida, acetona y agua, así como mezclas de
tales disolventes. Por cada mol de compuesto (IV) o una sal
del mismo, se emplea normalmente el agente acrilante (V) o
un derivado reactivo del mismo en una proporción de aproxi-
30 madamente 1 a varios equivalentes molares. Esta reacción se

1 -conduce generalmente a una temperatura comprendida entre
-50°C y +40°C. A continuación de esta reacción de acilación
se puede separar, si es necesario, el grupo protector de
amino.

5 Esta separación del grupo protector de amino pue-
de efectuarse generalmente por los procedimientos conocidos
(p. ej. los métodos descritos en la patente británica nº
1.453.049, la patente francesa 2.241.318 y en Pure and
Applied Chemistry, 7, 335 (1963)) o cualquier procedimiento
10 análogo a los mismos. El compuesto (I) así obtenido puede
aislarse y purificarse por procedimientos conocidos per se.
Método 3

15 El compuesto (I) o una sal del mismo de esta in-
vención en la que Y es -S-Het puede producirse también por
reacción del compuesto obtenido por el método 1 o el método
2 arriba descritos donde Y es aciloxi con un tiol heterocí-
clico (Het-SH) que contiene nitrógeno. Si la atención se di-
rige solamente a la posición 3 del anillo de cefem, este mé-
todo es esencialmente análogo a una reacción de sustitución
20 nucleófila del grupo aciloxi de la posición 3 como se des-
cribe en la bibliografía científica y de patentes de la téc-
nica anterior (p. ej. C.F. Murphy y J.A. Webber: Cephalospo-
rins and Penicillins: Chemistry and Biology, E.H. Flynn,
Ed., Academic Press, Nueva York, N.Y. 1972, Capít. IV; Pa-
tente de los EE.UU. nº 3.278.531, patentes británicas nº
25 1.012.943, nº 1.030.630 y nº 1.028.563, y patente de EE.UU.
nº 3.218.318) y, por consiguiente, este método puede llevar-
se a cabo por los mismos procedimientos o cualquier procedi-
miento análogo a ellos.

30
19069

Así, esta reacción se lleva a cabo haciendo reac-

1 -cionar un compuesto (I) en el que Y es aciloxi o una sal
del mismo con un tiol heterocíclico (Het-SH) que contiene
nitrógeno o un derivado reactivo en la función tioalcohol
del mismo. La reacción se conduce ventajosamente por mezcla
5 de los dos materiales en un disolvente a la temperatura am-
biente o bajo calentamiento. Como la sal del compuesto (I)
en la que Y es aciloxi, se pueden utilizar sales de metal
alcalino y sales de metal alcalino-térreo de los tipos men-
cionados anteriormente, en esta memoria, como sales de (I).
10 El derivado reactivo en la función tiol de Het-SH puede ser,
por ejemplo, la sal de metal alcalino, tal como la sal de
sodio o de potasio. Como el disolvente, se puede utilizar,
p. ej., agua, acetona, cloroformo, nitrobenzono, diclorome-
tano, dimetilformamida, metanol, etanol, tetrahidrofurano,
15 sulfóxido de dimetilo o una mezcla adecuada de tales disol-
ventes. Cuando los materiales de partida son compuestos li-
bres, se obtienen resultados satisfactorios en muchos casos
si el pH del sistema de reacción se mantiene en la región
débilmente básica a neutra a todo lo largo del período de
20 reacción con adición de una cantidad adecuada de hidróxido
de metal alcalino (p. ej. hidróxido de sodio o hidróxido de
potasio), carbonato de metal alcalino (p. ej. carbonato de
sodio o carbonato de potasio), un hidrogeno-carbonato de me-
tal alcalino (p. ej. hidrogeno-carbonato de sodio o hidroge-
25 no-carbonato de potasio) o análogos. La reacción se lleva a
cabo generalmente por mezcla de un compuesto (I) en el que
Y es aciloxi o una sal del mismo con 1 a 2 equivalentes de
Het-SH o una sal del mismo en dicho disolvente y dejando
que transcurra la reacción a la temperatura ambiente o bajo
calentamiento a una temperatura de hasta 100°C. El compues-

1 te, t un triplete, q un cuártete, m un multiplete, dd un do-
blote doble, J una constante de acoplamiento. IR significa
un espectro de absorción en infrarrojo.

Ejemplo de referencia 1

5 Producción de sal de trietilamina de N-(2-carboxi-
feniltio)succinimida.

Mientras que se agita una solución de 0,462 g de
ácido tiosalicílico, 0,6 g de trietilamina y 8 ml de cloru-
ro de metileno bajo enfriamiento con hielo, se añaden 0,4 g
10 de N-clorosuccinimida. La mezcla se agita durante 30 minu-
tos, y los cristales resultantes se recuperan por filtra-
ción.

Por este procedimiento se obtiene el compuesto
arriba indicado. Rendimiento 1 g; p.f. 148-150°C (descompo-
sición).

15 IR (KBr, cm^{-1}): 2975, 2930, 2600, 2500, 1715, 1590, 1575
RMN (90 MHz, d_6 -SODM, δ): 1,18 (t, J=5Hz, CH_3), 2,55 (s,
- CH_2CH_2 -), 2,98 (q, J=5Hz, - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7,0-7,6, 7,8-8,0 m,
 C_6H_4 -)

20 Análisis elemental, para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$

Calculado: C, 57,94; H, 6,87; N, 7,95

Encontrado: C, 56,19; H, 7,80; N, 8,23

Ejemplo 1

25 Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metil-
tioacetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-
-4-carboxilato de sodio.

Mientras que una solución de 2,0 g de ácido 7-(4-
-cloro-3-oxobutirilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiome-
til-3-cefem-4-carboxílico y 1,0 g de trietilamina en 30 ml
de cloruro de metileno se agita bajo enfriamiento con hie-

1 lo, se añaden 0,504 g de ácido metanotiosulfónico-S-metilo.
 La mezcla se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se
 agita enérgicamente con 10 ml de ácido fosfórico al 10% y
 se toma la capa orgánica, se seca y se destila a presión re-
 5 ducida para separar el disolvente. El residuo se agita con
 éter y el producto pulverulento (1,2 g) se recupera por fil-
 tración. Los polvos se disuelven en 4 ml de dimetilacetami-
 da, seguidos por la adición de 0,228 g de tiourea. La mez-
 cla se agita durante 3 horas y, posteriormente, se añade
 10 éter. Los polvos resultantes se recuperan por filtración y
 se disuelven en 10 ml de una solución acuosa al 10% de hi-
 drogeno-carbonato de sodio. La solución se vierte en una co-
 lumna cromatográfica de resina de poliestireno (Amberlite-
 (R) XAD-2, Rohm and Haas Co.) y la elución se lleva a cabo
 15 con agua y 5% de etanol por este orden. Las fracciones ri-
 cas en el compuesto deseado se reúnen y se liofilizan. Por
 el procedimiento anterior se obtiene el compuesto arriba in-
 dicado. Rendimiento: 0,35 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1765, 1610, 1520, 1395, 1360

20 RMN (100MHz, D_2O , δ): 2,17 y 2,21 (cada uno s, SCH_3), 3,42
 y 3,77; 3,46 y 3,99 (cada uno ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH_2), 4,10 y
 4,35 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH_2), 5,12 y 5,13 (cada uno d, $J=4,5\text{Hz}$,
 6-H), 5,64 y 5,66 (cada uno d, $J=4,5\text{Hz}$, 7-H), 6,68 y 6,70
 (cada uno s, tiazol 5-H)

25 Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_4\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 33,56; H, 3,70; N, 19,57

Encontrado: C, 33,53; H, 3,54; N, 19,57

Ejemplo 2

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-car-
 boxifeniltio)acetamido-7-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tio

1 metil-3-cefem-4-carboxilato de disodio.

1) Mientras que una solución mixta de 0,462 g de ácido tiosalicílico y 0,6 g de trietilamina en 8 ml de cloruro de metileno se enfría con hielo, se añaden 0,4 g de N-clorosuccinimida. La mezcla se agita durante 5 minutos. Por separado, una solución de 1 g de ácido 7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 0,6 g de trietilamina en 15 ml de cloruro de metileno se enfría con hielo y la mezcla de reacción anterior se añade de una vez y se agita durante 2 minutos. Esta mezcla de reacción se agita energicamente con 3 ml de ácido fosfórico al 50% y 7 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. Se toma la capa orgánica, y la capa de agua se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reúnen y se secan. El disolvente se separa luego por destilación a presión reducida y el residuo se agita con éter. Por el procedimiento anterior se obtiene ácido 7-[4-cloro-3-oxo-2-(2-carboxifeniltio)butirilamino]-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico como un polvo. Rendimiento, 1,4 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1770, 1700, 1590, 1520, 1380, 1230, 750
RMN (90MHz, d_6 -SODM, δ): 2,67 (s, tiadiazol- CH_3), 3,40 y 3,67 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,17 y 4,52 (ABq, $J=13,5\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,48 (s, ClCH_2CO), 5,02 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 6-H). 5,58 (dd, $J=4,5, 9,0\text{Hz}$, 7H), 8,67 (d, $J=9\text{Hz}$, CONH-)

2) En 5 ml de dimetilacetamida se disuelven 1,4 g de ácido 7-[4-cloro-3-oxo-2-(2-carboxifeniltio)butirilamino]-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 0,228 g de tiourea, y la solución se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se deja en

1 reposo en un frigorífico durante 72 horas, al final de cuyo
 tiempo se añade éter. El polvo resultante se recupera por
 filtración y se disuelve en 3,4 ml de hidrogenocarbonato de
 sodio acuoso al 10%. La solución se vierte sobre una colum-
 5 na cromatográfica de resina de poliestireno (XAD-2, Rohm
 and Haas Co.), llevándose a cabo la elución con agua. Las
 fracciones ricas en el compuesto considerado se reúnen y se
 vierten en una columna cromatográfica de gel de dextrana.
 (Sepadex[®] IH-20, Pharmacia Fine Chemicals), realizándose
 10 la elución con agua. Las fracciones ricas en el compuesto
 deseado se reúnen y se liofilizan. Por el procedimiento an-
 terior se obtiene el compuesto arriba indicado. Rendimiento,
 0,276 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1760, 1590, 1380

15 RMN (90MHz, d_6 -SODM, δ): 2,63 (s, tiadiazol-2- CH_3), 4,32 y
 4,52 (ABq, $J=13,5\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,90 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 6-H), 5,07
 (s, SCHCO), 5,48 (m, 7-H), 6,45 (s, tiazol 5-H), 6,8-7,3 y
 7,6-7,9 (m, C_6H_4 y NH_2), 9,15 (d, $J=9\text{Hz}$, CONH-).

Análisis elemental, para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_5\text{Na}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

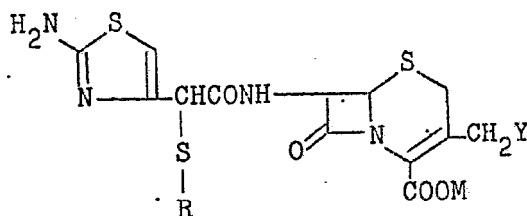
20 Calculado: C, 39,03; H, 2,99; N, 11,87

Encontrado: C, 39,11; H, 3,08; N, 10,68

Ejemplo 3

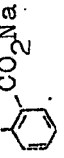
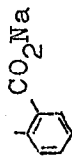
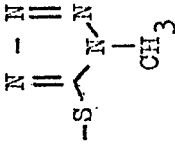
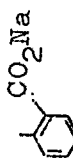
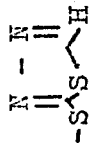
Se producen los compuestos siguientes de la misma
 manera que en el ejemplo 2.

25



30

19069

No.	R	Y	M	IR(KBr, cm ⁻¹)	R M N, δ
1		-OCOCH ₃	Na	1760, 1600, 1380, 1240	(100MHz d ₆ SODM); 2,02(s,OCOCH ₃), 3,1 ~ 3,5 (m,2-H), 4,6 ~ 5,1 (m,3- -CH ₂ y 6-H), 5,12 (s,-SCHCO), 5,5 (ancho,7-H), 6,52 (s,tiazol 5-H), 6,9-7,2, 7,6-7,9 (m,NH ₂ y C ₆ H ₄), 9,13 (d,J=8,OHZ,CONH-)
2			Na	1760, 1600, 1395	(100MHz d ₆ SODM); 3,93(s,-CH ₃), 3,3-3,7 (m,2-H), 4,27 y 4,48 (ABq,J=12Hz,3-CH ₂); 4,94(d,J=4,5 Hz,6-H), 5,13(s,-SCHCO), 5,55 (m,7-H), 6,52(s,tiazol 5-H), 6,8- 7,4 y 7,6-7,9(m,C ₆ H ₄), 9,13(d,J=8 Hz, CONH-)
3			Na	1760, 1595, 1380, 1060, 755	(90MHz d ₆ SODM); 4,5(s ancho, 3-CH ₂), 4,91 (d,J=4,5Hz,6-H), 5,10 (s,-SCHCO), 5,5 y 5,6(cada uno m,7-H), 6,44(s,tiazol 5-H), 6,7- 7,3, 7,6-8,0(m,H ₂ N y C ₆ H ₄), 9,16 y 10,1(cada uno d,J=8,OHZ,CONH-)

No.	Fórmula molecular	Análisis elemental					
		Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
1	$C_{22}H_{18}N_4O_8S_3Na_2 \cdot H_2O$	42,17	3,22	8,94	42,02	3,75	8,74
2	$C_{22}H_{18}N_4O_8S_4Na_2 \cdot 2H_2O$	37,71	3,16	15,99	37,68	3,65	14,70
3	$C_{22}H_{16}N_6O_6S_4Na_2 \cdot 2,5H_2O$	38,88	3,11	12,36	38,86	3,78	11,20

1 Ejemplo 4

Producción de 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-clorofeniltio)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

5 En 15 ml de cloruro de metilano se disuelven 1,0 g de ácido 7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 0,505 g de trietilamina, y mientras que se enfría la solución con hielo, se añaden 0,5 g de N-(2-clorofeniltio)succinimida. La
10 mezcla se agita durante 5 minutos. Esta mezcla de reacción se agita con 1 ml de ácido fosfórico al 50%, 4 ml de agua y 5 ml de tetrahidrofurano. Se toma la capa orgánica, se seca y se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se agita con éter, y el polvo resultante se recoge por filtra-
15 ción. El polvo se disuelve, junto con 0,152 g de tiourea, en 2 ml de dimetilacetamida y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se agita con éter, se desecha por decantación el líquido sobrenadante, se agita el residuo con agua y el precipitado pulverulento se recoge por filtración y se disuelve en 3,4 ml
20 de hidrogeno-carbonato de sodio al 10%. La solución se vierte sobre una columna cromatográfica de resina de poliestireno (Amberlite [®] XAD-2, Rohm and Haas Co.) y se realiza la elución con agua, etanol al 10%, etanol al 20% y etanol al
25 30% en el orden mencionado.

Las fracciones ricas en el compuesto deseado se recogen y se liofilizan. Por este procedimiento se obtiene el compuesto arriba indicado. Rendimiento, 0,35 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1760, 1600, 1520, 1480, 1390, 1360, 750

RMN (100MHz, d_6 -SODM, δ): 3,95(s, tetrazol - CH_3), 4,27 y

1 4,44 (ABq, J=14Hz, 3-CH₂), 4,99 (d, J=4,5Hz, 6-H), 5,27 (s, SCHCO), 5,55 y 5,77 (cada uno dd, J=4,5 y 8Hz, 7-H), 6,54 y 6,56 (cada uno s, tiazol 5-H), 7,0-7,6 (m, NH₂ y C₆H₄), 9,0, 9,24 y 10,04 (cada uno d, J=8Hz, CONH-).

5 RMN (100MHz, d₆-SODM-D₂O, δ): 3,43 y 3,67 (ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,96 (s, tetrazol-CH₃), 4,33 (s ancho, 3-CH₂), 4,97 (d, J=4,5Hz, 6-H), 5,57 (d, J=4,5Hz, 7-H), 6,56 y 6,58 (cada uno s, tiazol 5-H), 7,2-7,6 (m, C₆H₄)

Análisis elemental para C₂₁H₁₈ClN₈O₄S₄Na.0,5H₂O

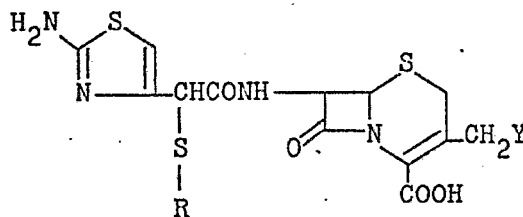
10 Calculado: C, 39,28; H, 2,98; N, 17,45

Encontrado: C, 39,19; H, 3,01; N, 17,49

Ejemplo 5

Se producen los compuestos siguientes de la misma manera que en el ejemplo 4.


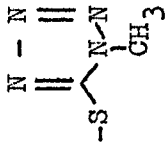
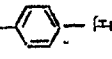
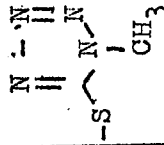
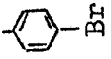
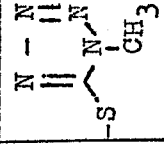

15






20

25

19069

No.	R	Y	M	IR (KBr, cm^{-1})	R M N, δ
1			Na	1760, 1600 1515, 1480 1395, 1360 1220, 1180 780	(100MHz, d_6 SODMA); 3,95 (s, CH_3), 4,27 y 4,47 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 6,50 y 6,53 (cada uno s, tiazol 5-H), 7,06 (s ancho, H_2N), 7,3-7,5 (m, C_6H_4), 8,92, 9,12 y 10,01 (cada uno d, $J=8, \text{OHZ}$, CONH-)
2			Na	1760, 1600 1510, 1480 1390, 1350 1220, 830	(100MHz, d_6 SODMA); 3,40 (uno de ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-H), 3,95 (s, CH_3), 4,27 y 4,47 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,98 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 6-H), 5,02 (s, -SCHO), 5,53 (d, $J=4,5,8, \text{OHZ}$, 7-H), 6,44 y 6,48 (cada uno s, tiazol 5H), 7,0-7,6 (m, H_2N y C_6H_4), 8,86 y 9,04 (cada uno d, $J=8, \text{OHZ}$, CONH-)
3			Na	1760, 1600 1510, 1470 1385, 1365 1010, 810	(100MHz, d_6 SODM); 3,41 (uno de ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-H), 3,95 (s, CH_3), 4,27 y 4,46 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,97 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 6-H), 5,13 (s, -SCHO), 5,55 (ancho 7-H), 6,48 y 6,51 (cada uno s, tiazol 5-H), 7,04 (ancho H_2N), 7,33 y 7,50 (ABq, $J=8, \text{OHZ}$, -  -Br), 8,92, 9,11 (cada uno d, $J=8, \text{OHZ}$, CONH-)

No.	R	Y	M	IR (KBr, cm^{-1})	R M N, δ
4		N - N N -S CH ₃	Na	1760, 1605 1510, 1475 1390, 1355	(100MHz, D ₂ O); 3,0~3,9(ancho, 2-H), 3,9~4,5(ancho, 3CH ₂), 3,96(s, -CH ₃), 5,02(ancho, 6-H), 5,6(ancho, 7-H), 6,5 (ancho, tiazol 5-H), 6,9~7,5(ancho, C ₆ H ₄)
5		N - N N -S CH ₃	Na	1715, 1675 1610, 1515 1390	(100MHz, D ₂ O); 3,29 y 3,62(ABq, J=18Hz, 2-H), 3,92(s, CH ₃), 5,0(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,58(s ancho, SCHCO), 6,42 y 6,45 (cada uno s, tiazol 5-H), 7,10 y 7,27 (s ancho, )

No.	Fórmula molecular	Análisis elemental					
		Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
1	$C_{21}H_{18}ClN_8O_4S_4Na \cdot 2,5H_2O$	37,34	3,11	16,34	37,69	3,28	16,37
2	$C_{21}H_{18}FN_8O_4S_4Na \cdot 2,5H_2O$	38,11	3,50	16,94	37,79	2,90	16,89
3	$C_{21}H_{18}BrN_8O_4S_4Na \cdot 3H_2O$	34,47	3,31	15,32	34,76	3,23	15,14
4	$C_{21}H_{18}ClN_8O_4S_4Na \cdot 1,5H_2O$	38,21	3,21	16,97	38,39	3,57	16,54
5	$C_{21}H_{19}N_8O_4S_4Na \cdot 3H_2O$	38,64	3,86	17,17	38,70	3,36	18,62

1 Ejemplo 6

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxi-5-clorofoniltio)acetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de disodio.

5 En 10 ml de cloruro de metileno se suspenden 0,725 g de ácido 2-mercapto-4-clorobenzoico, y enfriando con hielo se añaden 0,532 g de N-clorosuccinimida y 1 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos.

10 Por separado, 1 g de ácido 7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 1 g de trietilamina se disuelven en 20 ml de cloruro de metileno, y mientras que la solución se enfría con hielo, la mezcla de reacción anterior se añade de una vez.

15 La mezcla se agita durante 2 minutos, al final de cuyo tiempo se agita enérgicamente con 3 ml de ácido fosfórico al 50% y 7 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se recoge y se somete a deshidratación con sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el sulfato de magnesio,

20 se añaden al filtrado 0,228 g de tiourea y 4 ml de dimetilformamida. Se separa luego el cloruro de metileno por destilación a presión reducida y la solución del residuo en dimetilformamida se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y, después, se deja en reposo en un frigorífico durante

25 15 horas. Se lava la solución con éter, seguido por la adición de agua. El polvo resultante se recoge por filtración y se disuelve en 10 ml de hidrógeno-carbonato de sodio al 5%. La solución se vierte en una columna cromatográfica de resina de poliestireno (XAD-2, Rohm and Haas Co.), realizándose la elución con agua y etanol al 5%. Las frac-

30

19069

1 ciones ricas en el compuesto deseado se reúnen y se liofilizan. Por este procedimiento se obtiene el compuesto arriba indicado. Rendimiento, 0,17 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1760, 1595, 1520

5 RMN (90MHz, d_6 -SODM, δ): 4,20 y 4,46(ABq, $J=12\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,91(d, $J=4\text{Hz}$, 6-H), 5,4-5,8(m, 7-H), 6,50(s, tiazol 5-H), 6,7-7,9(m, NH_2 y C_6H_3), 9,01 y 10,0(cada uno d, $H=9\text{Hz}$, CONH-)

Análisis elemental para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_8\text{O}_6\text{S}_4\text{Na}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

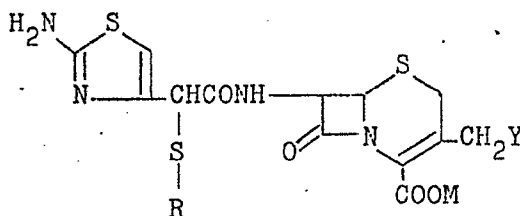
10 Calculado: C, 35,08; H, 3,08; N, 14,88

Encontrado: C, 34,38; H, 3,37; N, 15,71

Ejemplo 7

Se producen los compuestos siguientes de la misma manera que en el ejemplo 6.

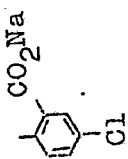
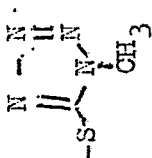
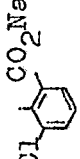
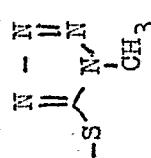
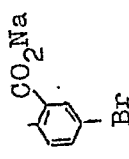
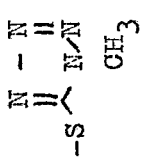
15

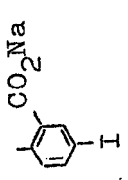
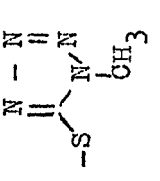


20

25

19069

No.	R	Y	M	IR (KBr, cm ⁻¹)	R M N, δ
1			Na	1760, 1600 1520, 1400 1360, 815 760, 700	(100MHz, d ₆ SODM); 3,94(s, CH ₃), 4,27 7 4,48(ABq, J=12,08Hz, 3-CH ₂), 4,96(d, J= 4,5Hz, 6-H), 5,14(s, -NHCO), 5,55(an- cho, 7-H), 6,51(s, tiazol, 5-H), 6,8~7,4, 7,6~7,9(m, H ₂ N y C ₆ H ₃), 9,06 y 9,13(cada uno d, J=8Hz, CONH-)
2			Na	1760, 1590 1520, 1390	(100MHz, d ₆ SODM); 3,94(s, CH ₃), 4,34(s ancho, 3CH ₂), 4,82 y 4,85(cada uno d, J= 4,5Hz, 6-H), 5,3(ancho, 7-H), 5,36 y 5,40(cada uno s, -NHCO), 6,50(s, tiaz- zol 5-H), 7,00(s ancho, H ₂ N-), 7,18~7,4(m, C ₆ H ₃), 9,83 y 10,43(cada uno d, J=8,0Hz, CONH-)
3			Na	1760, 1600 1520, 1480 1400, 1360	(100MHz, d ₆ SODM); 3,95(s, CH ₃), 4,27 y 4,47(ABq, J=13Hz, 3CH ₂), 4,96(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,16(s, -NHCO), 5,55(ancho, 7-H), 6,52(s, tiazol 5-H), 6,7~8,0(m, H ₂ N, C ₆ H ₃), 9,08 y 9,16(cada uno d, J=8,0Hz, CONH-)

No.	R	Y	M	IR (KBr, cm ⁻¹)	R M N, δ ⁻
4			Na	1760, 1600 1520, 1480 1400, 1360 815	(100MHz, δ ₆ SCDN); 3,94(s,CH ₃), 4,28 y 4,47(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 4,95(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,12(s, -SCHCO), 5,55 (m, 7-H), 6,50(s, tiazol 5-H), 7,0-7,2, 7,4-7,6, 8,0-8,2(m, H ₂ N, C ₆ H ₃), 9,08(ancho, CONH-)

No.	Fórmula molecular	Análisis elemental					
		Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
1	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₈ O ₆ S ₄ Na ₂ ·3,5H ₂ O	34,67	3,17	14,70	34,50	3,37	16,29
2	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₈ O ₆ S ₄ Na ₂ ·3H ₂ O	35,08	3,08	14,88	35,01	3,31	14,60
3	C ₂₂ H ₁₇ BrN ₈ O ₆ S ₄ Na ₂ ·3H ₂ O	33,13	2,90	14,05	32,73	3,09	14,58
4	C ₂₂ H ₁₇ IN ₈ O ₆ S ₄ Na ₂ ·3H ₂ O	31,29	2,74	13,27	31,00	3,02	13,59

1 Ejemplo 8

Producción de ácido 7- $\overline{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-
-(2-carboxifeniltio)acetamido-3- $\overline{1}$ -(2-dimetilaminoetil)-1H-
-tetrazol-5-il-tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

5 Una solución de 0,9 g de dicetena y 10 ml de clo-
ruro de metileno se enfría a -30°C y se añaden gota a gota
1,6 g de bromo.

Por separado, se añaden 2 g de N-clorosuccinimida
a una solución de 2,3 g de ácido tiosalicílico, 3 g de
10 trietilamina y 30 ml de cloruro de metileno y la mezcla se
agita bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos. Por
otra parte, 3,4 g de ácido 7-amino-3- $\overline{1}$ -(2-dimetilaminoetil)-
-1H-tetrazol-5-il-tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 3 g de
trietilamina se disuelven en 50 ml de cloruro de metileno y
15 mientras que la solución se agita bajo enfriamiento a -30°C ,
se añade la solución anterior de bromuro de 4-bromo-3-oxobu-
tirilo. Se añaden luego 2 g de trietilamina a la mezcla y
se agrega ulteriormente la suspensión anterior de N-(2-car-
boxifeniltio)succinimida. Pasados unos pocos minutos, se
20 añaden de una vez 1,5 g de tiourea y 20 ml de dimetilforma-
mida. El cloruro de metileno se separa por destilación a
presión reducida y el residuo se agita a la temperatura am-
biente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lava con
éter, se añade agua, y la mezcla se vierte sobre una colum-
25 na cromatográfica de resina de poliestireno (Amberlite [®] KAD-2,
Rohm and Haas Co.), llevándose a cabo la elución con agua y
alcoholes al 5%, 10% y 20% por este orden. Las fracciones
ricas en el compuesto deseado se reúnen, se concentran a
presión reducida y se liofilizan. Por el procedimiento ante-
rior se obtiene el compuesto arriba indicado. Rendimiento,

1 1,93 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1765, 1600, 1480, 1380

RMN (90MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,20(s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,73(t, $\text{J}=6\text{Hz}$,

5 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 3,5(ancho, 2-H), 4,36(t, $\text{J}=6\text{Hz}$,

$\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 4,93(d, $\text{J}=4,5\text{Hz}$, 6-H), 6,46(s, tiazol

10 5-H), 6,9-7,5, 7,7-7,9(m, H_2N y C_6H_4), 8,96, 9,18, 10,03
(cada uno d, $\text{J}=9\text{Hz}$, CONH-).

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_6\text{S}_4 \cdot 1,2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 46,30; H, 5,91; N, 17,10

Encontrado: C, 46,35; H, 5,93; N, 16,88

15

La tabla siguiente muestra las concentraciones in-
hibitoria mínima (CIM) de algunos derivados de cefalospori-
na representativos de esta invención tal como se obtienen
en los ejemplos que anteceden contra una diversidad de bac-
terias, junto con las correspondientes CIM de las cefalospo-
20 rinas comercialmente asequibles y clínicamente aceptadas, a
saber: Cefalotina = 7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-
-cefem-4-carboxilato de sodio; Cefaloridina = ácido 7-(2-
-tienilacetamido)-3-(1-piridil)metil-3-cefem-4-carboxílico-bp
taína; y Cefazolina = 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-me-
25 til-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de
sodio. [The New England Journal of Medicine 294, 24(1976) y
Journal of Pharmaceutical Science 64, 1899 (1975).

Concentraciones inhibitorias mínimas (tablas 1 a 4)

Método: Dilución en serie con agar

Medio : TSA

Tabla 1 (mcg/ml)

Compuestos de ensayo	Bacterias Gram-positivas		Bacterias Gram-negativas						
	S. aureus 209 P	S. aureus 1840	E. coli W1HJ JC-2	E. coli 0-111	E. coli T-7	K. pneumoniae DT	K. pneumoniae GN 3835	S. marcescens IFO 12648	S. marcescens TN 24
Cefalotina	0,20	0,39	12,5	3,13	100	1,56	12,5	>100	>100
Cefaloridina	0,05	0,39	3,13	1,56	>100	1,56	12,5	>100	>100
Cefazolina	0,39	1,56	1,56	1,56	100	1,56	6,25	>100	>100
Ejemplo 1	1,56	1,56	0,39	0,1	25	0,2	0,78	6,25	0,78
Ejemplo 2	6,25	12,5	0,39	≤0,05	3,13	0,1	0,39	0,78	0,2
Ejemplo 3-1	25	12,5	0,39	0,05	3,13	0,2	0,39	1,56	0,78
Ejemplo 3-2	25	12,5	0,2	0,05	3,13	0,1	0,2	0,78	0,2
Ejemplo 3-3	6,25	12,5	0,39	≤0,05	3,13	0,1	0,39	0,78	0,2
Ejemplo 4	0,39	0,39	1,56	0,39	25	0,39	3,13	6,25	6,25

Tabla 1 (continuación)

Compuestos de ensayo	Bacterias gram-positivas		Bacterias gram-negativas						
	S. aureus 209 P	S. aureus 1840	E. coli NIHJ JC-2	E. coli 0-111	E. coli T-7	K. pneumoniae DF	K. pneumoniae GN 3835	S. marcescens IFO 12648	S. marcescens TN 24
Ejemplo 5-1	0,39	0,78	3,13	0,78	50	0,78	3,13	6,25	6,25
Ejemplo 5-2	0,78	0,78	3,13	0,78	25	0,78	6,25	12,5	12,5

Tabla 2 (mcg/ml)

Compuesto de ensayo	Bacterias gram positivas		Bacterias gram-negativas						
	S. aureus 209 P	S. aureus 1840	E. coli NIFJ JC-2	E. coli 0-111	E. coli T-7	K. pneu- moniae DT	K. pneu- moniae GN 3835	S. marsee- cens IFO 12648	S. marsee- cens TN 24
Ejemplo 5-3	0,39	1,56	3,13	0,78	50	0,78	6,25	12,5	12,5
Ejemplo 5-4	0,39	0,78	3,13	0,78	50	0,39	3,13	6,25	6,25
Ejemplo 5-5	0,39	0,78	0,78	≤0,2	3,13	≤0,2	1,56	6,25	3,13
Ejemplo 6	3,13	3,13	1,56	0,2	12,5	0,2	3,13	3,13	6,25
Ejemplo 7-1	1,56	3,13	0,78	0,1	6,25	≤0,05	0,78	1,56	1,56
Ejemplo 7-2	6,25	12,5	1,56	0,2	6,25	0,1	1,56	3,13	1,56
Ejemplo 7-3	3,13	3,13	1,56	0,1	12,5	≤0,05	1,56	1,56	3,13
Ejemplo 7-4	3,13	3,13	1,56	0,2	12,5	0,1	1,56	1,56	3,13
Ejemplo 8	12,5	25	0,2	≤0,05	3,13	≤0,05	0,39	0,78	0,2

Tabla 3 (mcg/mL)

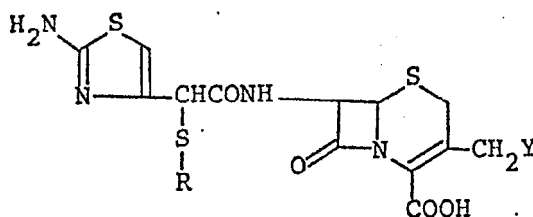
Compuesto de ensayo	Bacterias gram-negativas									
	P. vulgaris IFO 3988	P. vulgaris GN 4413	P. mirabilis GN 4359	P. morгани IFO 3168	P. rettgeri TN 338	P. rettgeri GN 4733	E. cloacae IFO 12937	C. freundii GN 99	C. freundii GN 1706	
Cefalotina	1,56	>100	3,13	>100	1,56	>100	>100	25	>100	
Cefaloridina	6,25	>100	6,25	>100	1,56	>100	>100	50	>100	
Cefazolina	3,13	>100	6,25	100	≤0,2	100	>100	12,5	>100	
Ejemplo 1	0,2	>100	0,78	0,39	≤0,05	0,39	3,13	0,39	0,78	
Ejemplo 2	≤0,05	0,2	0,2	0,2	≤0,05	0,2	1,56	0,39	0,78	
Ejemplo 3-1	≤0,012	0,39	0,05	0,2	0,024	0,2	25	0,39	0,78	
Ejemplo 3-2	0,024	0,39	0,1	0,1	≤0,012	0,2	3,13	0,2	0,39	
Ejemplo 3-3	≤0,05	0,2	0,1	≤0,05	≤0,05	0,2	1,56	0,39	0,78	
Ejemplo 4	3,13	25	3,13	3,13	0,39	0,78	3,13	0,78	1,56	
Ejemplo 5-1	3,13	25	3,13	1,56	0,39	0,78	6,25	1,56	3,13	
Ejemplo 5-2	6,25	100	3,13	3,13	0,39	0,78	12,5	1,56	3,13	

Compuesto de ensayo	Bacterias Gram-negativas									
	P. vul-garis IFO 3988	P. vul-garis GN 4413	P. mirabilis GN 4359	P. mor-gani IFO 3168	P. ret-tgeri TN 338	P. ret-tgeri GN 4733	E. cloacae IFO 12937	C. freundii GN 1706	C. freundii GN 1706	C. freundii GN 1706
Ejemplo 5-3	6,25	50	3,13	1,56	0,78	0,78	12,5	1,56	3,13	3,13
Ejemplo 5-4	3,13	12,5	3,13	0,78	0,39	0,39	3,13	1,56	3,13	3,13
Ejemplo 5-5	1,56	25	1,56	3,13	≤0,2	0,78	6,25	0,78	0,78	0,78
Ejemplo 6	0,2	1,56	0,39	0,78	≤0,05	0,39	25	1,56	3,13	3,13
Ejemplo 7-1	≤0,05	1,56	0,2	0,39	≤0,05	0,2	6,25	0,39	0,78	0,78
Ejemplo 7-2	≤0,05	0,78	0,39	1,56	≤0,05	0,78	12,5	0,78	1,56	1,56
Ejemplo 7-3	0,1	1,56	0,2	0,78	≤0,05	0,2	6,25	0,39	0,78	0,78
Ejemplo 7-4	0,1	1,56	0,2	0,78	≤0,05	0,39	50	0,78	1,56	1,56
Ejemplo 8	≤0,05	0,39	0,2	0,2	≤0,05	0,39	0,78	0,2	0,39	0,39

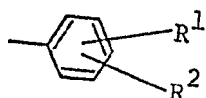
REIVINDICACIONES

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

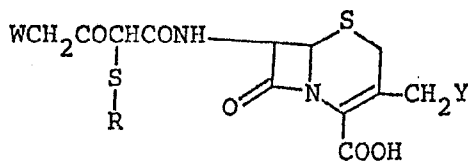
1ª.- Un procedimiento para preparar cefalosporinas de la fórmula:



en la que R es alcoholo inferior o un grupo de la fórmula



donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, carboxilo o halógeno; Y es aciloxi o un grupo de la fórmula $-S-Het$ donde Het es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la que W es halógeno, R e Y tienen los significados defi
nidos res ectivamente arriba, o una sal del mismo, con tiou
rea.

2^a.- Un procedimiento para preparar cefalospori-
nas.

Tal y como se ha descrito en la memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de cuarenta y una hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 JUN 1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

19069

F C M