

3. 79-394  
Cephalosporin Part 83

**Memoria descriptiva**



342279 -77

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA REFORZAR LAS PROPIEDADES DE UN  
ANTIBIOTICO DE CEFALOSPORINA" (Clase Internacional C07g)

30.8.67.



La presente invención se refiere a perfeccionamientos en o en relación con antibióticos de la serie de la cefalosporina, es decir, derivados del ácido 7-aminocefalosporánico.

5 El descubrimiento de la cefalosporina C, y el subsiguiente aislamiento de su núcleo, ácido 7-aminocefalosporánico, han conducido al desarrollo de un cierto número de derivados de este último que tienen amplio espectro de actividad como antibióticos antibacterianos. El  
10 más importante de tales derivados, hasta la fecha, es la sustancia conocida por el nombre común de cefaloridina, aunque son interesantes otros compuestos de cefalosporina de menor actividad, pero que de todas formas poseen amplio espectro de actividad.

15 Desgraciadamente, estos antibióticos de cefalosporina de amplio espectro no son activos contra ciertos importantes organismos gram negativos, principalmente cepas de organismos Aerobacter y Proteus. Las investigaciones han mostrado que ciertos organismos Proteus, por  
20 ejemplo Pr. vulgaris, Pr. rettgeri, Pr. morgani, y ciertos organismos del tipo "coliforme", por ejemplo de los géneros Aerobacter, Enterobacter, Klebsiella, Hafnia y Citrobacter, producen enzimas que abren el anillo de lactama de 4 miembros de los antibióticos, y los desactivan.  
25 Se apreciará que algunos bacteriólogos describen a los organismos Enterobacter como organismos Aerobacter. Aquí se ha usado el término "Enterobacter" para describir a los organismos que no tienen motilidad, y "Aerobacter" para describir a los organismos que tienen motilidad (véase el  
30 "Manual for Identification of Medical Bacteria", Manual  
30.8.67.



para identificación de bacterias médicas, Cowan and Steel,  
1965, Cambridge University Press, Inglaterra). La confir-  
mación de ello ha sido obtenida por resonancia magnética  
protónica y/o medidas del espectro ultravioleta de los com-  
5 puestos desactivados. Por tanto, parecería que los anti-  
bióticos son incapaces de matar a los organismos debido a  
la acción, más rápida, de las beta-lactamasas sobre los  
antibióticos. Esto no solo reduce el intervalo eficaz de  
actividad de los antibióticos, sino que también reduce la  
10 eficacia de los antibióticos, cuando hay una infección si  
multánea de un organismo sensible y un productor de beta-  
-lactamasa.

Como resultado de sus investigaciones, los  
autores de la presente invención han hallado que diversos  
15 antibióticos de cefalosporina son sustancialmente resis-  
tentes a la degradación por las beta-lactamasas antes men-  
cionadas, aunque, en general, tienen poca importancia co-  
mo antibióticos (por tener un espectro estrecho y/o bajo  
grado de actividad). Se ha hallado además que ciertos  
20 miembros elegidos de tales antibióticos resistentes a la  
beta-lactamasa, cuando son combinados con los antibióticos  
de amplio espectro antes mencionados, protegen a estos úl-  
timos frente a la degradación por beta-lactamasa, hacien-  
do así que el antibiótico de amplio espectro sea eficaz  
25 contra tales organismos productores de beta-lactamasa. Es-  
to refuerza el espectro y/o grado de actividad de los an-  
tibióticos de amplio espectro, sin disminución de dos de  
sus ventajas principales y muy importantes, es decir, su  
relativa inercia a la penicilinasas de los estafilococos,  
y su utilidad en el tratamiento de pacientes hipersensi-

30  
30.8.67.



bles a la penicilina. Sorprendentemente, los antibióticos de cefalosporina que son considerablemente menos susceptibles a la degradación por beta-lactamasas son, ellos mismos, bastante inactivos frente a los organismos responsables de las lactamasas.

Por tanto, según la presente invención, se proporciona una composición antibiótica que comprende (A) un antibiótico de cefalosporina de amplio espectro, sujeto a degradación por una beta-lactamasa producida por Proteus morgani, y (B) un antibiótico de cefalosporina resistente a la degradación por dicha beta-lactamasa, con lo que dicho antibiótico de amplio espectro es protegido frente a tal degradación, y así se perfecciona su espectro y/o su grado de actividad.

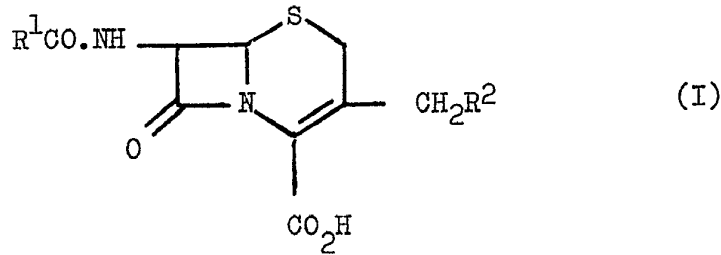
En cuanto a que un antibiótico de cefalosporina resistente a la beta-lactamasa sea adecuado para su uso en las composiciones según la invención, ello se puede determinar simplemente por experimentos in vitro, como se describe más adelante.

El término "antibiótico de amplio espectro" se usa aquí en su sentido generalmente aceptado (véase "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Bases farmacológicas de la terapéutica, 3ª ed., por Goodman y Gilman, The Macmillan Co., New York, EE.UU., pág. 1173) para designar antibióticos que son eficaces contra organismos tanto gram positivos como gram negativos, principalmente S. aureus (gram positivo) y E. coli y Pr. mirabilis (gram negativos).

Son antibióticos (B) resistentes a la beta-lactamasa particularmente eficaces los compuestos de fórmula:

30  
30.8.67.

342278



5

o sales de los mismos con cationes no tóxicos, por ejemplo sodio o potasio, donde  $R^1$  es: (a) un grupo aromático carbocíclico (preferiblemente un grupo fenilo) que contiene al menos un sustituyente en una posición orto; (b) un grupo 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilo; o (c) un grupo aralco

10 hilo 1,1-disustituído; y  $R^2$  es el grupo acetato o azido.

La expresión "posición orto" indica una posición, en el grupo, inmediatamente adyacente al punto de unión del grupo aromático al grupo carbonamido de la fórmula I.

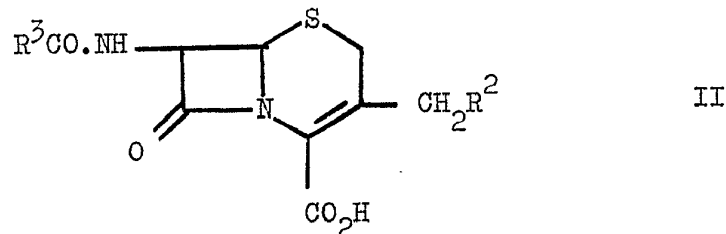
15

Entre otros compuestos de fórmula I que se pueden usar se incluyen aquellos en los que  $R^1$  es un grupo 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilmetilo, un grupo 1-bromobutilo, un grupo 1-cloro-1-fenilmetilo, un grupo 2-tienilo, un grupo 2-piridilo o un grupo bis-(tien-2-il)-metilo.

20

En el ámbito de la invención se incluyen como nuevos compuestos los compuestos de fórmula:

25

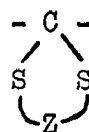


30  
30.8.67.

342278



y sus sales con cationes no tóxicos, por ejemplo sodio o potasio, donde  $R^3$  es 2-clorofenilo, fenilo sustituido con alcoholtilio inferior en al menos una posición orto, fenilo sustituido con aralcoholtilio inferior en al menos una posición orto, 2,4,6-tri-alcoholilo inferior-fenilo, 2,4,6-tri-  
5 -alcoxi inferior-fenilo, 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilo, 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilmetilo, Ar - C -, donde Z es

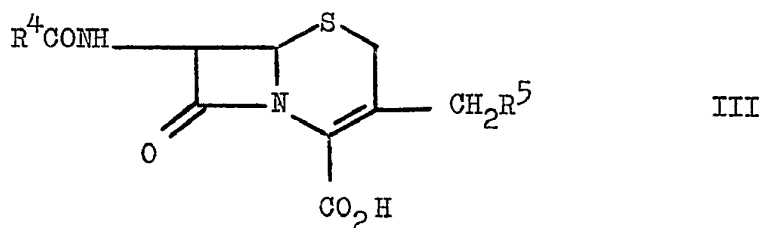


10 un grupo hidrocarburo bivalente, 1-acetoxi-1-feniletilo, 1-cloro-1-fenilmetilo o bis-(tien-2-il)-metilo, y  $R^2$  es el grupo acetato o azido.

El término "inferior", tal como aquí se usa con referencia al alcoholilo, aralcoholilo, alcoholtilio, aral-  
15 -coholtilio y alcoxi, indica que la unidad alcohólica de estos grupos contiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

El antibiótico (A) de cefalosporina es preferiblemente un compuesto de fórmula general:

20



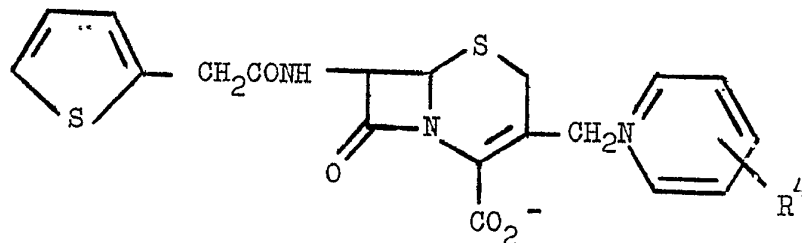
25 donde  $R^4$  es 2-tienilmetilo o D-alfa-amino-alfa-fenilmetilo, y  $R^5$  es acetato o bien, en forma de betaína con el carboxilo adyacente,  $Pi^+$  (donde Pi es N-piridilo o N-piridilo sustituido, por ejemplo nicotinamido o isonicotinamido).

Se describen ejemplos de tales antibióticos en las memorias descriptivas de las patentes británicas nº 1.028.563  
30 30.8.67.



y 1.030.630. Se prefiere particularmente el uso del compuesto que constituye el asunto de la memoria descriptiva de la patente británica nº 1.028.563, que es conocido por el nombre común de cefaloridina, y por el nombre sistemático de 4-carboxilato de N-7-(2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)-piridinio, aunque se ha de entender específicamente que la invención no está limitada al uso de este compuesto preferido. Entre otros compuestos de este tipo que se pueden usar se incluyen los compuestos de fórmula:

10



15

donde R<sup>4</sup> se elige de entre carbamoilo, alcoholo inferior, hidroxilo, hidroximetilo, carboxilo, carboalcoxi, alcohol carbamoilo inferior, ciano, etc.

20

Entre otros antibióticos (A) de cefalosporina de fórmula III que se pueden usar se incluyen la cefalotina, es decir, ácido 3-acetoximetil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico, como sal sódica o potásica, y que está descrito y reivindicado en la memoria descriptiva de la patente británica nº 982.252; y el ácido 3-acetoximetil-7-D-alfa-amino-alfa-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxílico ("cefaloglicina"), descrita y reivindicada en la memoria descriptiva de la patente británica nº 985.747.

25

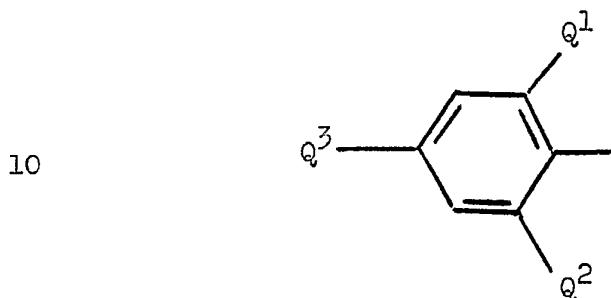
30

Cuando el grupo R<sup>1</sup> del compuesto de fórmula I es un grupo fenilo orto-sustituído, éste puede ser un gru

30.8.67.



po fenilo mono-orto-sustituído en el que el sustituyente en orto es, por ejemplo, alcoholo inferior, aralcoholo inferior, alcoholtilio inferior, aralcoholtilio inferior, alcoxi inferior o halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo. Sin embargo, el grupo  $R^1$  tiene preferiblemente la estructura:



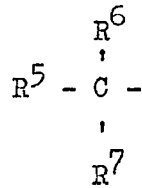
15 donde  $Q^1$  y  $Q^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, son, cada una, alcoholo inferior, alcoxi inferior o halógeno (por ejemplo cloro), y  $Q^3$  es un átomo de hidrógeno o tiene cualquiera de los significados atribuidos a  $Q^1$  y  $Q^2$ . Algunos de estos compuestos constituyen el asunto de las memorias descriptivas de las patentes británicas nº 20 951.481 y 953.696. El grupo  $R^1$  puede ser también alfa-naftilo, y este compuesto ( $R^2$  = acetato) está descrito en la patente EE.UU. nº 3.216.999.

25 Cuando el grupo  $R^3$  de la fórmula II es un grupo 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilo o 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilmetilo, el grupo arilo puede ser, por ejemplo, fenilo o fenilo sustituído con halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

El grupo alcoholo 1,1-disustituído puede tener la fórmula:

30.8.67.

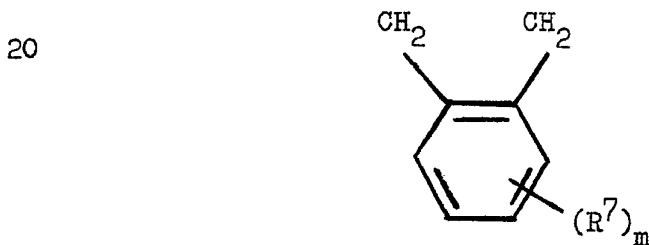
342278



5 donde  $R^5$  es un grupo aromático, por ejemplo un grupo fenilo, y  $R^6$  y  $R^7$  son grupos alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcanófloxi inferior, amino, amino sustituido, hidroxilo, alcoholtilio inferior, o bien, junto con el átomo de carbono al que están unidas, forman un grupo carbocíclico o heterocíclico que contiene O, S o N. Por tanto, el grupo puede ser:



donde Ar es un grupo aromático y Z es un grupo hidrocarburo bivalente, por ejemplo el grupo  $-(\text{CH}_2)_n-$ , siendo  $n$  2, 3 6 4, o el grupo:

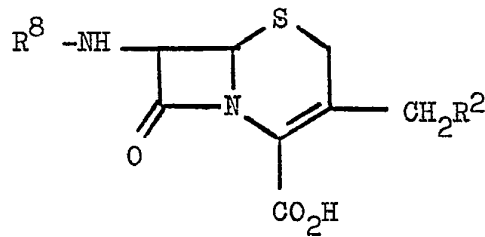


25 donde  $m$  es 0 o un entero; y  $R^7$  es un grupo alcoholo inferior, etc.

Los compuestos de fórmula I y II se pueden preparar por condensación de un compuesto de fórmula:

30.8.67.

342278



5

o una sal o éster del mismo, donde R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno o el grupo R<sup>1</sup>CO ó R<sup>3</sup>CO, y R<sup>2</sup> tiene el significado antes definido, con: (1) cuando R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno, un agente de acilación del ácido R<sup>1</sup>COOH o R<sup>3</sup>COOH. según sea apropiado, seguido por condensación del compuesto resultante, si se desea, con una azida de metal alcalino, si se desea un compuesto en el que R<sup>2</sup> = azida y se usa un compuesto de partida en el que R<sup>2</sup> = acetato; (2) cuando R<sup>8</sup> es R<sup>1</sup>CO ó R<sup>3</sup>CO, y R<sup>2</sup> = acetato, una azida de metal alcalino, para obtener un compuesto en el que R<sup>2</sup> = azida seguido por la eliminación del grupo éster en la posición 4, si se desea.

15

Los agentes de acilación del ácido R<sup>1</sup>COOH y R<sup>3</sup>COOH pueden ser cualquier agente de acilación conveniente que produzca la cadena lateral deseada, por ejemplo el correspondiente cloruro o bromuro de ácido, un anhídrido mixto derivado del ácido y un haloformiato de alcohol, o en ácido libre en presencia de una carbodiimida. La acilación se efectúa convenientemente en un medio acuoso o un disolvente orgánico apropiado, y preferiblemente en presencia de un agente aceptor de ácidos.

20

25

La reacción con las azidas de metal alcalino se puede efectuar como se describe en la memoria descriptiva de la patente británica nº 1.021.943.

30  
30.8.67.

Las combinaciones de (A) y (B) que son parti-



cularmente preferidas son: (1) cefaloridina y ácido 3-acetoximetil-7-(2',6'-diclorobenzamido)-cef-3-em-4-carboxílico (o su sal sódica o potásica); (2) cefaloridina y ácido 3-acetoximetil-7-(2',4',6'-trimetilbenzamido)-cef-3-em-4-carboxílico (o su sal sódica o potásica); (3) cefaloridina y ácido 3-acetoximetil-7-(2',6'-dimetoxibenzamido)-cef-3-em-4-carboxílico (o su sal sódica o potásica), y cefaloridina y ácido 7- $\overline{3}$ '-(2"-clorofenil)-5'-metilisoxazol-4'-carbonamido-7-7-cef-3-em-4-carboxílico (o su sal sódica o potásica).

Los compuestos (A) y (B) se pueden usar en relación en peso de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 5:95 correspondientemente, por ejemplo de 80:20 a 20:80. Preferiblemente, los compuestos (A) y (B) se usan en relación en peso de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, respectivamente, y convenientemente en relación de aproximadamente 1:1. Se debe observar que incluso unas cantidades pequeñas de compuesto (B) muestran un cierto grado de protección para el compuesto (A).

Los compuestos (A) y (B) se pueden formular como mezcla, para su administración simultánea. Así, si el compuesto (A) se administra normalmente por vía parenteral, como sucede con la cefaloridina, los compuestos (A) y (B) se pueden preparar como mezcla seca, a la que se puede añadir agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso, para formar una solución acuosa de la concentración deseada.

Sin embargo, no es necesario administrar simultáneamente los compuestos (A) y (B), y, si se desea, se pueden administrar independientemente, por ejemplo el (A)

30  
30.8.67.



seguido por el (B), o el (B) seguido por el (A).

En general, las dosis de las composiciones, en medicina humana de adultos, estarán comprendidas entre 200 mg de compuesto (A) con una cantidad apropiada de compuesto (B), por dosis, o más, administradas, por ejemplo, 5 cuatro veces al día.

Las composiciones para inyectar pueden estar en forma de polvo, para ser reconstituídas con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos, 10 o pueden adoptar formas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones, con vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener vehículos y excipientes conocidos en la técnica para ayudar a la formulación, tal como agentes de suspensión, estabilizadores, dispersantes, solubilizadores y emulsificantes. Entre los ejemplos de vehículos adecuados se incluyen la solución salina fisiológica, aceites y ésteres aceitosos parentalmente aceptables, tal como 15 aceite de cacahuete, miristato de isopropilo, y disolventes miscibles con agua, tal como propilénglicol. Los agentes de suspensión pueden ser, por ejemplo, sorbita o carboximetilcelulosa para preparaciones acuosas, o gel de estearato de aluminio para vehículos aceitosos. Entre los agentes estabilizadores adecuados se incluyen los agentes de enmascaramiento, tal como edetato sódico; tampones de 20 pH, tal como fosfato ácido disódico y fosfato ácido monosódico; antioxidantes y conservadores tales como sulfito sódico y formaldehído-sulfoxilato sódico. La lecitina y el mono-oleato de polietilénglicol-600 son ejemplos de agentes dispersantes adecuados. Los agentes emulsificantes parentalmente aceptables se pueden elegir de un amplio inter

30  
30.8.67.



5 valo de agentes tensoactivos, para dar emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua, por ejemplo dioleato de pentaeritrita, oleato de propilénglicol, monoestearato de sorbita, o materiales coloidales tales como acacia y gelatina.

Las composiciones, cuando sea apropiado, se pueden presentar en una forma adecuada para su absorción por el conducto gastrointestinal. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes usuales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbita, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbita o glicina; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilénglicol, sílice; desintegradores, por ejemplo almidón de patata o agentes humectantes aceptables, tal como laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden ser revestidas según métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc, acuosos o aceitesos, o se pueden presentar como producto seco, para ser reconstituído con agua u otro vehículo adecuado, antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener los aditivos usuales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo jarabe de sorbita, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes, por ejemplo lecitina, mono-oleato de sorbitan o acacia; vehículos no

30  
30.8.67.

342278



5 acuosos entre los que se pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo aceite de almendras, aceite de nuez de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilénglicol o alcohol etílico; conservadores, por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico. Los supositorios contendrán bases usuales para supositorios, por ejemplo manteca de cacao u otro glicérido.

10 La composición se puede preparar también en formas adecuadas para absorción a través de las membranas mucosas de la nariz y garganta o tejidos bronquiales, y puede adoptar convenientemente la forma de polvos o pulverizaciones líquidas o inhalaciones, tabletas, tinturas para la garganta, etc. Para la medicación de ojos u oídos, las preparaciones se pueden presentar como cápsulas individuales, en forma líquida o semisólida, o se pueden usar como gotas, etc. Las aplicaciones tópicas se pueden formular en bases hidrófugas o hidrófilas, tales como unguentos, cremas, lociones, pinturas, polvos, etc.

15 Para medicina veterinaria, las composiciones se pueden formular, por ejemplo, como preparaciones intramamarias (ceratos veterinarios), en bases de acción larga o de desprendimiento rápido.

20 Las composiciones de la invención para uso humano o veterinario pueden contener ingredientes activos adicionales, por ejemplo otros antibióticos.

25 La composición se puede presentar como paquete con dos recipientes, conteniendo un recipiente el compuesto (A) y conteniendo el otro el compuesto (B).

30 A continuación se indican, solo a título de ejemplo, los métodos para determinar la susceptibilidad

30.8.67.



de los antibióticos de cefalosporina de amplio espectro a las beta-lactamasas, y los métodos para seleccionar protectores antibióticos de cefalosporina resistentes a la beta-lactamasa.

5                    Se separaron unas células de cultivos de 48 horas, por centrifugación, y se volvieron a suspender en caldo nutritivo nuevo, hasta 1/10 del volumen original, conteniendo aproximadamente  $10^{10}$  células viables. Las sus-  
pensiones fueron diluídas con caldo nutritivo, en una se-  
rie de duplicación, y se añadió a cada dilución un volu-  
10                    men igual de substrato antibiótico, de manera que cada tu-  
bo contenía 4 ml de suspensión y 250  $\mu\text{g/ml}$  de substrato. Los tubos fueron incubados a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, y el antibiótico residual fue estimado por biodeterminación en  
15                    placa grande (30,5 cm x 30,5 cm). La dilución de células requerida para destruir 125  $\mu\text{g/ml}$  en 2 horas se calculó en el tubo que tenía la cantidad de substrato restante más próxima a 125  $\mu\text{g/ml}$  (es decir, desactivación 500). Para facilitar la comparación entre las actividades de va-  
20                    rios organismos frente a un substrato, o de un organismo frente a varios substratos, esta dilución de células fue multiplicada por 125, y los resultados se expresaron como cantidad teórica de compuesto que destruiría en 2 horas  
1 ml de la suspensión de células original. Se usó este mé-  
25                    todo de determinación de la desactivación antibiótica debi-  
do a que se deseaban estudiar células vivas que experimen-  
taban división celular, a concentraciones de antibiótico lo suficientemente bajas para que pudieran ser encontra-  
das en el cuerpo.

30  
30.8.67.

En la tabla siguiente se indica una determina



ción in vitro de la protección proporcionada a la cefaloridina (87/4) frente al ataque por beta-lactamasa, usando diversos compuestos (B) de cefalosporina como protectores. Se ensayó la sensibilidad de los compuestos (B) a las beta-lactamasas producidas por Pr. morgani NCTC 235 y Enterobacter cloacae P99, un miembro virulento del subgrupo A de Aerobacter, conocido anteriormente como A. aerogenes, aislado por el Dr. P.C. Fleming, del Instituto de Investigaciones, Hospital de niños enfermos, Toronto, Canada. La cefaloridina fue ensayada en paralelo, y los resultados se expresan como cantidad de cefaloridina destruída (expresada como  $\mu\text{g}$  destruídos por 1 ml de suspensión de células de organismos) dividida por la cantidad de análogo destruída. Después de ésto, se ensayaron unas mezclas de 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de análogo y 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de cefaloridina, para determinar si la presencia del análogo podía proteger a la cefaloridina de ser destruída por las beta-lactamasas de los mismos organismos. En este caso, los resultados se expresan como cantidad de cefaloridina destruída en presencia del análogo. Así, cuanto mayor sea el número de la tabla, tanto más estable es la sustancia de ensayo (S) a las enzimas, y la abreviatura inf. indica una resistencia total. Los compuestos (B) son designados en relación con la anterior fórmula I.

342278



-1- 187

Tabla 1

Compuesto B	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Resistencia de B a		Protección de 87/4 por B frente a	
			P99	NCTC235	P99	NCTC235
o-clorofenilo		acetato	1923	inf.	41	inf.
2,6-diclorofenilo		"	inf.	inf.	224- inf.	inf.
2,4,6-trimetilfenilo		"	inf.	inf.	5951	inf.
2,4,6-trimetilfenilo		azida	inf.	inf.	29	inf.
2,6-dimetoxifenilo		acetato	inf.	inf.	1336- 4717	inf.
2,6-dimetoxifenilo		azida	N.D. <sup>M</sup>	N.D. <sup>M</sup>	209	inf.
2,4,6-trimetoxifenilo		acetato	inf.	inf.	3569	inf.
o-metilmercaptofenilo		"	599	inf.	27	inf.
o-bencilmercaptofenilo		"	1665	inf.	21	inf.
3-fenil-5-metilisoxazol-4-ilo		"	4352	inf.	720	inf.
3-fenil-5-metilisoxazol-4-ilo		azida	inf.	inf.	3079	inf.
3-o-clorofenil-5-metilisoxazol-4-ilo		acetato	inf.	inf.	24	inf.
3-o-clorofenil-5-metilisoxazol-4-ilo		azida	inf.	inf.	1353	inf.
3-(o,o-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo		acetato	inf.	inf.	343	inf.
3-(o,o-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo		azida	inf.	inf.	61	inf.
3-o-clorofenil-5-metilisoxazol-4-ilmetilo		azida	498	inf.	8	inf.
3-(o,o-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilmetilo		acetato	inf.	inf.	inf.	inf.
3-(o,o-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilmetilo		azida	inf.	inf.	111	inf.

30.8.67.

342278

342278

Tabla 1

Compuesto B	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
o-clorofenilo	acetat
2,6-diclorofenilo	"
2,4,6-trimetilfenilo	"
2,4,6-trimetilfenilo	azida
2,6-dimetoxifenilo	acetat
2,6-dimetoxifenilo	azida
2,4,6-trimetoxifenilo	acetat
o-metilmercaptofenilo	"
o-bencilmercaptofenilo	"
3-fenil-5-metilisoxazol-4-ilo	"
3-fenil-5-metilisoxazol-4-ilo	azida
3-o-clorofenil-5-metilisoxazol-4-ilo	acetat
3-o-clorofenil-5-metilisoxazol-4-ilo	azida
3-(o,o-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo	acetat
3-(o,o-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo	azida
3-o-clorofenil-5-metilisoxazol-4-ilmetilo	azida
3-(o,o-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilmetilo	aceta
3-(o,o-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilmetilo	azida

30.8.67.

342278



Tabla 1

-1- 1807

R <sup>2</sup>	Resistencia de B a		Protección de 87/4 por B frente a	
	P99	NCTC235	P99	NCTC235
acetato	1923	inf.	41	inf.
"	inf.	inf.	224- inf.	inf.
"	inf.	inf.	5951	inf.
azida	inf.	inf.	29	inf.
acetato	inf.	inf.	1336- 4717	inf.
azida	N.D. <sup>⊗</sup>	N.D. <sup>⊗</sup>	209	inf.
acetato	inf.	inf.	3569	inf.
"	559	inf.	27	inf.
"	1665	inf.	21	inf.
"	4352	inf.	720	inf.
azida	inf.	inf.	3079	inf.
acetato	inf.	inf.	24	inf.
azida	inf.	inf.	1353	inf.
acetato	inf.	inf.	343	inf.
azida	inf.	inf.	61	inf.
azida	498	inf.	8	inf.
acetato	inf.	inf.	inf.	inf.
azida	inf.	inf.	111	inf.

342270



Table 1 (Cont.)

Compuesto B R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Resistencia de B a		Protección de 87/4 por B frente a
		P99	NCTG235	
1-bromobutilo	acetato	898	inf.	67
1-cloro-1-fenilmetilo	"	346	inf.	50
fenilo	azida	471	inf.	546
2-tienilo	acetato	25	20,3	124
2-piridilo	"	316	inf.	115
bis-(tien-2-il)-metilo	"	inf.	inf.	16
2-fenil-1,3-ditian-2-ilo	azida	inf.	inf.	214
2-fenil-1,3-ditolan-2-ilo	azida	inf.	inf.	96
6',7'-dimetil-2-fenilbenc-(e)-1,3-ditiepen-2-ilo	azida	inf.	inf.	34
DL-1-acetoxi-1-feniletilo	azida	480	inf.	12
alfa-naftilo	acetato	1723	inf.	57

\* No determinado  
 inf. = infinito

342278

342278

Compuesto B	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1-bromobutilo	acetato
1-cloro-1-fenilmetilo	"
fenilo	azida
2-tienilo	acetato
2-piridilo	"
bis-(tien-2-il)-metilo	"
2-fenil-1,3-ditian-2-ilo	azida
2-fenil-1,3-ditiolan-2-ilo	azida
6',7'-dimetil-2-fenilbenc-(e)-1,3-ditiepen-2-ilo	azida
DL-1-acetoxi-1-feniletilo	azida
alfa-naftilo	acetato

⊗ No determinado

inf. = infinito

342278



Tabla 1 (Cont.)

1 e 125

R <sup>2</sup>	Resistencia de B a		Protección de 87/4 por B frente a	
	P99	NCTC235	P99	NCTC235
acetato	898	inf.	67	inf.
"	346	inf.	50	inf.
azida	471	inf.	546	inf.
acetato	25	20,3	124	inf.
"	316	inf.	115	inf.
"	inf.	inf.	16	inf.
azida	inf.	inf.	214	inf.
azida	inf.	inf.	96	inf.
azida	inf.	inf.	34	inf.
azida	480	inf.	12	inf.
acetato	1723	inf.	57	inf.

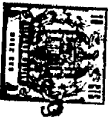
342278



La acción bactericida de la cefaloridina sola y en combinación con los compuestos anti beta-lactamasa, frente a E. cloacae y Pr. morgani, se muestra en las tablas 2A y 2B. Las tablas muestran la cantidad de crecimiento o tanto por ciento de destrucción, en diversos momentos, cuando se expone E. cloacae a 250  $\mu\text{g/ml}$  de cefaloridina y sustancias protectoras por separado, y cuando se combinan a 125  $\mu\text{g/ml}$  cada una. Se muestran experimentos similares con Pr. morgani, aunque con el compuesto (B)  $R^1 = 2,6$ -diclorofenilo y 2,4,6-trimetoxifenilo las concentraciones usadas fueron 31  $\mu\text{g/ml}$  por separado, o 16  $\mu\text{g/ml}$  de cada uno cuando se combinaron con la cefaloridina. El valor M.I.C. de la cefaloridina contra el Pr. morgani NCTC 235 puede variar entre 500 y 62  $\mu\text{g/ml}$ .

342278

30.8.67.



2. A. 13-4

Tabla 2A

Tanto por ciento de destrucción de cefaloridina sola y en combinación con los compuestos anti beta-lactamasa, con E. cloacae

Compuesto B		Concentración en µg/ml de		Tanto por ciento de destrucción al cabo de horas:				
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cefaloridina	Sustancia protectora	1	3	5		
2,6-dimetoxifenilo	acetato	250	nada	creció x 2,5	creció x 40	creció x 487		
		nada	250	creció x 5	creció x 53	creció x 307		
		125	125	nada	41,596	creció x 26		
2,4,6-trimetilfenilo	acetato	250	nada	nada	creció x 19	creció x 31		
		nada	250	nada	creció x 4	creció x 37		
		125	125	85,611	99,907	99,984		
2,6-diclorofenilo	acetato	250	nada	nada	creció x 17	creció x 1164		
		nada	250	creció x 4	creció x 84	c.v. <sup>W</sup>		
		125	125	60,98	100	100		
2,4,6-trimetoxifenilo	acetato	250	nada	6,2	creció x 6	creció x 81		
		nada	250	nada	creció x 30	creció x 839		
		125	125	76,843	99,875	97,846		

<sup>W</sup> c.v. = creció visiblemente.

342278

342278

Tabla 2A

Tanto por ciento de destrucción de cefaloridina sola y en combinación c

Compuesto B		Concentración en $\mu\text{g}/$	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cefaloridina	Sustanc protect
2,6-dimetoxifenilo	acetato	250	nada
		nada	250
		125	125
2,4,6-trimetilfenilo	acetato	250	nada
		nada	250
		125	125
2,6-diclorofenilo	acetato	250	nada
		nada	250
		125	125
2,4,6-trimetoxifenilo	acetato	250	nada
		nada	250
		125	125

☒ c.v. = creció visiblemente.

342278

30.8.67.



2 # 154

Tabla 2A

inación con los compuestos anti beta-lactamasa, con E. cloacae

n en $\mu\text{g/ml}$ de	Tanto por ciento de destrucción al cabo de horas:		
	1	3	5
Sustancia protectora			
nada	creció x 2,5	creció x 40	creció x 487
250	creció x 5	creció x 53	creció x 307
125	nada	41,596	creció x 26
nada	nada	creció x 19	creció x 31
250	nada	creció x 4	creció x 37
125	85,611	99,907	99,984
nada	nada	creció x 17	creció x 1164
250	creció x 4	creció x 84	c.v. $\square$
125	60,98	100	100
nada	6,2	creció x 6	creció x 81
250	nada	creció x 30	creció x 839
125	76,843	99,875	97,846

342278



2 B Bui

Tabla 2B

Tanto por ciento de destrucción de cefaloridina sola y en combinación con los compuestos anti beta-lactamasa, con Pr. morgani

Compuesto B	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Concentración en µg/ml de		Tanto por ciento de destrucción al cabo de horas:				
			Cefaloridina	Sustancia protectora	1	3	5	24	
2,6-dimetoxifenilo	250	acetato	nada	nada	creció x 3	94,143	99,950	creció x 23	c.v. <sup>Ⓜ</sup>
	nada		250	creció x 4	nada	creció x 23	c.v. <sup>Ⓜ</sup>		
	125		125	creció x 3	99,890	100	100		
2,4,6-trimetilfenilo	250	acetato	nada	nada	nada	99,993	99,940	99,940	c.v. <sup>Ⓜ</sup>
	nada		250	creció x 3	56,89	81,26	c.v. <sup>Ⓜ</sup>		
	125		125	nada	99,992	99,979	100		
2,6-diclorofenilo	31	acetato	nada	nada	13,69	62,302	25,794	creció x 7	c.v. <sup>Ⓜ</sup>
	nada		31	nada	66,992	creció x 7	c.v. <sup>Ⓜ</sup>		
	16		16	nada	17,56	93,817	100		
2,4,6-trimetoxifenilo	31	acetato	nada	nada	13,69	62,302	25,794	creció x 3	-
	nada		31	nada	60,988	creció x 3	-		
	16		16	nada	53,939	99,930	-		

<sup>Ⓜ</sup> c.v. = creció visiblemente.

342278

342278

Tabla 2B

Tanto por ciento de destrucción de cefaloridina sola y en combinación con

Compuesto B		Concentrac de	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cefaloridina	
2,6-dimetoxifenilo	acetato	250 nada 125	
2,4,6-trimetilfenilo	acetato	250 nada 125	
2,6-diclorofenilo	acetato	31 nada 16	
2,4,6-trimetoxifenilo	acetato	31 nada 16	

☒ c.v. = creció visiblemente.

342278

30.8.67.



2 B Bis

Tabla 2B

combinación con los compuestos anti beta-lactamasa, con Pr. morgani

Concentración en $\mu\text{g/ml}$ de		Tanto por ciento de destrucción al cabo de horas:			
Cefaloridina	Sustancia protectora	1	3	5	24
250	nada	creció x 3	94,143	99,950	c.v. $\square$
nada	250	creció x 4	nada	creció x 23	c.v. $\square$
125	125	creció x 3	99,890	100	100
250	nada	nada	99,993	99,940	c.v. $\square$
nada	250	creció x 3	56,89	81,26	c.v. $\square$
125	125	nada	99,992	99,979	100
31	nada	13,69	62,302	25,794	c.v. $\square$
nada	31	nada	66,992	creció x 7	c.v. $\square$
16	16	nada	17,56	93,817	100
31	nada	13,69	62,302	25,794	-
nada	31	nada	60,988	creció x 3	-
16	16	nada	53,939	99,930	-

342



En la tabla 3 se muestra otra serie de resultados calculados sobre la misma base que la tabla 1, pero usando compuestos diferentes.

3 (2)

Tabla 3

Compuesto A	Compuesto B		Fuente de enzimas			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P99		NCTC 235	
			Cantidad destruida	A/B	Cantidad destruida	A/B
Cefalotina	-	-	360.400	-	110.600	-
Cefalotina	2,4,6-trimetilfenilo	acetato	2.400	150	120	922
Cefalotina	2,6-diclorofenilo	acetato	5.200	69	nada	inf
Cefaloglicina	-	-	21.200 <sup>W</sup>	-	8.300	-
Cefaloglicina	2,4,6-trimetilfenilo	acetato	700	30	nada	inf
Cefaloglicina	2,6-diclorofenilo	acetato	n.d. <sup>W</sup>	-	nada	inf
4-carboxilato de N-7-(2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil-5"-carbamoilpiridinio	2,6-dimetoxifenilo	acetato		267		inf
Análogo 4"-carbamoilico del compuesto anterior	2,6-dimetoxifenilo	acetato		190		inf

342279

342279

En la tabla 3 se muestra otra serie de resultados calculados sobre  
ferentes.

Tabla 3

Compuesto A	Compuesto B	
	R <sup>1</sup>	
Cefalotina	-	
Cefalotina	2,4,6-trimetilfenilo	ac
Cefalotina	2,6-diclorofenilo	ac
Cefaloglicina	-	
Cefaloglicina	2,4,6-trimetilfenilo	ac
Cefaloglicina	2,6-diclorofenilo	ac
4-carboxilato de N-7-(2'-tienilaceta- midocef-3-em-3-ilmetil-3"-carbamoíl- piridinio	2,6-dimetoxifenilo	ac
Análogo 4"-carbamoílico del compuesto :anterior	2,6-dimetoxifenilo	ac

342279

30.8.67.



calculados sobre la misma base que la tabla 1, pero usando compuestos di-

3. (24)

Tabla 3

		Fuente de enzimas			
		P99		NCTC 235	
	R <sup>2</sup>	Cantidad destruída	A/B	Cantidad destruída	A/B
	-	360.400	-	110.600	-
nilo	acetato	2.400	150	120	922
o	acetato	5.200	69	nada	inf
	-	21.200 <sup>SE</sup>	-	8.300	-
nilo	acetato	700	30	nada	inf
o	acetato	n.d. <sup>SE</sup>	-	nada	inf
lo	acetato		267		inf
lo	acetato		190		inf

342279



La invención será ilustrada a continuación mediante los siguientes ejemplos de composiciones farmacéuticas y veterinarias.

Composición 1

5 Cerato veterinario de acción media/larga

Cefaloridina		100,0 mg
2-acetoximetil-7-(2',6'-dimetoxibenzamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico		100,0 mg
Cera blanca de abejas	5,0% } hasta	3,0 g
Aceite de cacahuete	95,0% }	

10

Método

1. Se calientan juntos la cera de abejas y el aceite de cacahuete, para obtener una solución, y se filtra por una tela metálica de acero inoxidable.
- 15 2. Se calienta hasta 150°C con agitación.
3. Se cierra el recipiente para excluir microorganismos, y se mantiene a 150°C, con agitación, durante 1 hora.
4. Se enfría rápidamente, con agitación, hasta la temperatura ambiente.
- 20 5. Se pone el antibiótico en un mortero estéril, y se muele con un poco de vehículo, para obtener una pasta fluida.
6. Se añade lentamente más base, hasta el peso deseado, mientras se sigue elaborando el producto en el mortero.
- 25 7. El producto se refina más con un agitador Silverson (de gran cizalla), y finalmente se hace pasar por un molino coloidal con cara de acero inoxidable, antes de llenar asépticamente tubos estériles.

342279

30.8.67.



Composición 2

Cerato veterinario de desprendimiento rápido

	Cefaloridina	100,0 mg
5	3-acetoximetil-7-(2',6'-dimetoxibenzamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico	100,0 mg
	Tween 80	2,75% )
	Cera blanca de abejas 5,00%)	hasta 3,0 g
	Aceite de cacahuete 92,25%)	

Método

10

1. Se calientan juntos la cera de abejas y el aceite de cacahuete, para obtener una solución, y se filtra por una tela metálica de acero inoxidable.
2. Se añade el Tween 80.
- 15 3. Se cierra el recipiente para excluir microorganismos, y se mantiene a 150°C, con agitación, durante 1 hora.
4. Se enfría rápidamente, con agitación, hasta la temperatura ambiente.
5. Luego se trata como la composición 1.

20

Composición 3

Inyección

	Mezcla en polvo seca estéril de cefaloridina	500,0 mg
	3-acetoximetil-7-(2',6'-dimetoxibenzamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico	500,0 mg
25	a lo cual se han de añadir 2,0 ml de agua estéril antes de inyectar.	

Método

30

1. Se pesan los dos antibióticos en un mezclador estéril.
2. Se mezclan.

30.8.67.

342279



3. Se llenan asépticamente viales estériles.

A continuación se describirá la preparación de nuevos compuestos según la invención.

5 Estos ejemplos se presentan solamente a título de ilustración.

A no ser que se indique otra cosa, los espectros ultravioletas son en soluciones en tampón de fosfato 0,1 M, a pH igual a 6,0; los puntos de fusión se determinaron en un microscopio Kofler de operación en caliente, y las rotaciones ópticas son para soluciones en dioxano aproximadamente al 1%.

#### Ejemplo 1

Acido 3-acetoximetil-7-(5'-metil-3'-fenilisoazol-4'-carbonamido)-cef-3-em-4-carboxílico

15 Se saponificó 5-metil-3-fenilisoazol-4-carboxilato de etilo (preparado a partir de alfa-clorobenzaldoxima), dando ácido 5-metil-3-fenilisoazol-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros con punto de fusión de 190 a 191°C, con etanol.

20 Se hervió a reflujo el ácido 5-metil-3-fenilisoazol-4-carboxílico (3,75 g, 18,5 milimoles), con exceso de cloruro de tionilo (25 ml) durante 2 horas, y se separó el cloruro de tionilo por ebullición bajo presión reducida, dejando el cloruro de ácido en forma de aceite.

25 Este aceite fue disuelto en acetona seca (25 ml) y añadido a una solución enfriada (0°C) y agitada de ácido 3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (5,0 g, 18,4 milimoles), bicarbonato sódico (3,75 g, 45 milimoles), acetona (50 ml) y agua (75 ml); se continuaron durante 1 hora la agitación y enfriamiento, tras lo cual se dejó calen-

30  
30.8.67.

342279



6 SEP

tar la reacción hasta la temperatura ambiente, en 1 hora.  
Una vez terminado, se separó la acetona bajo presión reducida, y el residuo acuoso fue lavado con éter dietílico (2 x 50 ml), acidificado hasta pH igual a 1,5, y sometido a extracción con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos en acetato de etilo reunidos fueron lavados con agua, secados y destilados hasta sequedad bajo presión reducida, dejando un sólido (6,0 g) que se volvió a precipitar con acetona/petróleo de punto de ebullición de 60 a 80°C, dando ácido 3-acetoximetil-7-(5'-metil-3'-fenilisoxazol-4'-carbonamido)-cef-3-em-4-carboxílico; rendimiento, 5,8 g (69,1%);  $R_f$  del sistema con butanol = 0,73.

#### Ejemplo 2

Acido 3-azidometil-7-(5'-metil-3'-fenilisoxazol-4'-carbonamido)-cef-3-em-4-carboxílico

Se disolvió ácido 3-acetoximetil-7-(5'-metil-3'-fenilisoxazol-4'-carbonamido)-cef-3-em-4-carboxílico (1,0 g, 2,2 milimoles) en agua (25 ml) y bicarbonato sódico (0,184 g, 2,2 milimoles); se separó el dióxido de carbono bajo presión reducida, se añadió azida sódica (0,29 g, 4,4 milimoles), y se calentó la solución en un matraz cerrado, a 50°C, durante 17 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, lavada con acetato de etilo (3 x 20 ml), acidificada hasta pH igual a 1,5, y sometida a extracción con acetato de etilo (3 x 25 ml); los extractos reunidos fueron lavados con agua, secados y destilados hasta sequedad, bajo presión reducida. El vidrio resultante fue disuelto en acetato de etilo (50 ml) y sometido a una separación según pauta de diamante, usando tampón de fosfato de pH igual a 5, y acetato de etilo, dando ácido 3-azido-

30  
30.8.67.



metil-7-(5'-metil-3'-fenilisoazol-4'-carbonamido)-cef-3-em-4-carboxílico; rendimiento, 0,31 g (31,5%);  $\lambda$  230 nm. máx.  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 430$ .  $\lambda$  260 nm. inf.  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 250$ ;  $R_f$  del sistema con acetato de etilo = 0,23;  $R_f$  del sistema con butanol = 0,81.

5

Ejemplo 3

3-acetoximetil-7-3'-(2"-clorofenil)-5'-metilisoazol-4'-carbonamido-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico

10

Se disolvió cloruro de 3-(2'-clorofenil)-5-metilisoazol-4-ilcarbonilo (6,1 g, 24 milimoles) en acetona (40 ml), y una porción (30 ml) de esta solución fue añadida a una solución agitada de ácido 3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (5,44 g, 20 milimoles) en agua (200 ml) y acetona (200 ml) que contenía carbonato ácido sódico (4,2 g, 50 milimoles). Después de 15 min se añadió el resto de la solución de cloruro de ácido, y la mezcla de reacción fue agitada durante otros 30 min. Se separó la acetona por evaporación a 30°C, y la capa acuosa fue sometida dos veces a extracción con acetato de etilo. La solución acuosa resultante fue acidificada con ácido clorhídrico 2N, y sometida tres veces a extracción con acetato de etilo (100 ml). Los extractos combinados, lavados y secados, fueron evaporados, dando una espuma amarilla (9,6 g). Este producto, en acetato de etilo (100 ml) fue tratado con una solución al 10% de 2-etilhexanoato sódico en butan-1-ol (50 ml), dando el compuesto del título (8,9 g);  $[\alpha]_D^{25} = +62^\circ$  (c 0,88 en H<sub>2</sub>O);  $\lambda_{\text{max}}$ . (tampón de fosfato de pH igual a 6), 260 nm. ( $\epsilon$  9000). Se analizó una muestra cristalizada con acetona-éter-agua (hallado: C, 47,8; H, 3,7; Cl, 6,6; N, 7,7; S, 6,1. Calc. para

15

20

25

30

30.8.67.



$C_{21}H_{17}ClNaN_3O_7S \cdot H_2O$ : C, 47,4; H, 3,6; Cl, 6,7; N, 7,9;  
S, 6,0%).

Ejemplo 4

5 3-azidometil-7- $\beta$ '-(2"-clorofenil)-5'-metilisoaxazol-4'-  
carbonamido-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico

Reemplazando el grupo acetoxi del 3-acetoxime-  
til-7- $\beta$ '-(2"-clorofenil)-5'-metilisoaxazol-4'-carbonami-  
do-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico (ejemplo 3), por trata-  
miento de una solución acuosa con azida sódica, como se  
10 describe en la memoria descriptiva de la patente n<sup>o</sup>  
1.012.943, dio 3-azidometil-7- $\beta$ '-(2"-clorofenil)-5'-meti-  
lisoaxazol-4'-carbonamido-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico;  
 $\lambda_{max}$ . 260 nm. ( $\epsilon$  7300);  $\nu_{max}$ . (Nujol) 2110 ( $N_3$ ), 1760  
(beta-lactama), 1660, 1518 (CONH), 1610  $cm^{-1}$  ( $CO_2^-$ ).

15 Ejemplos 5 y 6

3-acetoximetil-7- $\beta$ '-(2",6"-diclorofenil)-5'-metilisoaxazol-  
-4'-carbonamido-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico y 3-azido-  
metil-7- $\beta$ '-(2",6"-diclorofenil)-5'-metilisoaxazol-4'-carbo-  
namido-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico

20 De forma similar a la del ejemplo 3, pero par-  
tiendo de cloruro de 3-(2',6'-diclorofenil)-5-metilisoaxa-  
zol-4-ilcarbonilo y (A) ácido 3-acetoximetil-7-aminocef-  
3-em-4-carboxílico y (B) ácido 7-amino-3-azidometilcef-3-  
em-4-carboxílico, se obtuvo (A) 3-acetoximetil-7- $\beta$ '-(2",  
25 6"-diclorofenil)-5'-metilisoaxazol-4'-carbonamido-7-cef-3-  
em-4-carboxilato sódico,  $[\alpha]_D = +76^\circ$  (c 1,0 en  $H_2O$ ),  
 $\lambda_{max}$ . (tampón de fosfato de pH igual a 6,0) 260 nm.  
( $\epsilon$  8450) (Hallado: C, 45,6; H, 3,1; Cl, 12,9; N, 7,2;  
S, 5,4. Calc. para  $C_{21}H_{16}Cl_2NaN_3O_7S$ : C, 46,0; H, 2,9;  
Cl, 12,9; N, 7,7; S, 5,8%); y (B) 3-azidometil-7- $\beta$ '-(2",

30  
30.8.67.



6"-diclorofenil)-5'-metilisoxazol-4'-carbonamido]-cef-3-em-4-carboxilato sódico,  $[\alpha]_D^{25} = +73,5^\circ$  (c 1,02 en H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{max}$ . (tampón de fosfato de pH igual a 6,0) 260 nm. (E 9300) (hallado: C, 39,6; H, 2,5; Cl, 12,3; N, 14,8; S, 6,2. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NaN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S·2H<sub>2</sub>O: C, 40,2; H, 3,0; Cl, 12,5; N, 14,8; S, 5,7%).

#### Ejemplo 7

Acido 3-acetoximetil-7-(5'-metil-3'-fenilisoxazol-4'-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico

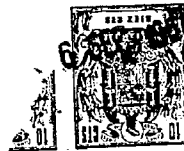
10 (a) 4-diazometilcarbonil-5-metil-3-fenilisoxazol

Se calentó a reflujo ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (10,16 g, 50 milimoles), en cloruro de tionilo (90 ml) durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se separó bajo vacío, dando cloruro de 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carbonilo (9,2 g, 84%), en forma de sólido amarillo claro que funde aproximadamente a la temperatura ambiente.

El cloruro de ácido (2,37 g, 10,8 milimoles) en dioxano (25 ml) fue añadido lentamente a una solución de diazometano etéreo (37,5 milimoles, preparado a partir de nitrosometilurea y determinado por reacción con un exceso de ácido p-nitrobenzoico), enfriado a de 0 a 2°C. La adición requirió 2 horas, tras lo cual se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente, durante la noche. Aún había un exceso de diazometano presente. La mezcla de reacción fue evaporada a 25°C, dando un aceite amarillo claro que fue disuelto en éter y precipitado con petróleo ligero (p.eb. de 40 a 60°C), en forma de diazocetona sólida de color amarillo claro (1,07 g, 44%); p.f. de 57 a 58°C (desc.);  $\lambda_{max}$ . (en etanol) 227 (E 13.050) y 287 nm

30  
30.8.67.

342279



( $\epsilon$  10.000);  $\nu$  max. (CHBr<sub>3</sub>) a 2120 (CHN<sub>2</sub>), 1620 (ArCO) y 780, 768 cm<sup>-1</sup> (fenilo), picos de resonancia magnética protónica (CDCl<sub>3</sub>) a 2,48 (fenilo), 4,98 (CH) y 7,28  $\tau$  (CH<sub>3</sub>).

(b) Acido 5-metil-3-fenilisoaxazol-4-ilacético

5 (1) Método directo por redistribución de Wolff de la diazocetona, bajo condiciones acuosas

La diazocetona (4,88 g, 21,5 milimoles, aceite crudo total) fue disuelta en dioxano (35 ml) y añadida lentamente a una suspensión caliente (60 a 70°C) de óxido de plata (0,63 g) en agua (50 ml) que contenía tiosulfato sódico (0,94 g, 6 milimoles) y carbonato sódico (1,58 g, 14,8 milimoles). La mezcla fue mantenida a 70°C con agitación, durante 1 hora, tras lo cual se elevó la temperatura hasta 100°C durante 0,5 horas. La mezcla fue enfriada, diluída con agua (100 ml), acidificada con ácido nítrico 2N, y sometida a extracción con acetato de etilo (4 x 75 ml). La capa orgánica fue filtrada a través de tierra de infusorios (kieselguhr), lavada dos veces con agua, y luego con una solución saturada de carbonato ácido sódico (75 ml). La mayor parte del color permaneció en la capa de acetato de etilo, que fue lavada dos veces con agua. Las capas acuosas combinadas fueron acidificadas con ácido clorhídrico 2N, dando un precipitado blanco que fue sometido a extracción con acetato de etilo (3 x 75 ml). La capa orgánica lavada y secada fue evaporada hasta obtener una goma amarilla (3,7 g, 81%).

Los intentos para cristalizar la goma fracasaron, pero por reposo durante aproximadamente 3 semanas tuvo lugar algo de solidificación, y la recristalización con acetato de etilo-éter de petróleo (p. eb. de 40 a 60°C)

30  
30.8.67.

342279

dio prismas, p.f. de 79 a 81°C,  $\lambda_{\text{max}}$ . 230 a 232 nm.  
( $\epsilon$  10.500), la resonancia magnética protónica mostró  
picos a -0,32 (CO<sub>2</sub>H), 2,54 (fenilo), 6,54 (CH<sub>2</sub>) y 7,59  $\tau$   
(CH<sub>3</sub>). (Hallado en una muestra después de fundir y volver  
5 a solidificar: C, 65,9; H, 5,3; N, 6,5. Calc. para  
C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C, 66,3; H, 5,1; N, 6,45%).

(2) A través del éster etílico

La diazocetona (21,6 g, solvatada, que conte-  
nía aproximadamente 80 milimoles) fue disuelta en etanol  
10 seco (900 ml) y calentada hasta 70°C. Una parte de una  
suspensión de óxido de plata recientemente preparado (20  
milimoles) en etanol (10 ml) fue añadida, en porciones  
(aproximadamente 0,5 ml), durante un período de 2,5 horas,  
tras lo cual el espectro ultravioleta de una muestra, di-  
15 luída de forma adecuada, de la mezcla de reacción, indicó  
la ausencia de diazocetona (no hubo máximo a 288 nm.). La  
suspensión negra fue clarificada por filtración a través  
de kieselguhr; el filtrado naranja fue evaporado hasta ob-  
tener un aceite anaranjado. Una solución de este aceite  
20 en acetato de etilo (200 ml) fue lavada sucesivamente con  
carbonato ácido sódico saturado (3 x 100 ml), agua (2 x  
100 ml), salmuera (100 ml), y secado y evaporado hasta ob-  
tener un aceite (20,4 g). La destilación a 1 mm Hg dio el  
éster etílico, en dos fracciones (6,4 g), p. eb. de 170 a  
25 182°C, y (8,0 g) p. eb. igual a 184°C, picos de resonan-  
cia magnética protónica (CDCl<sub>3</sub>) a 2,42 (fenilo), 5,86 y  
8,81 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,53 (CH<sub>2</sub>) y 7,53  $\tau$  (CH<sub>3</sub>).

Este éster (14,3 g, 58 milimoles) fue saponi-  
ficado por tratamiento de una solución etanólica (120 ml)  
30 con hidróxido potásico (6,0 g) en agua (20 ml), a tempera  
30.8.67.



tura ambiente, durante 1,5 horas. La evaporación de la solución, de color de vino oscuro, dio un aceite rojo-marrón que fue agitado con agua (100 ml) y lavado con éter (4 x 100 ml). La capa acuosa fue cubierta con acetato de etilo (100 ml), y el pH de la mezcla fue reducido hasta 2, con ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa fue sometida nuevamente a extracción con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados nuevamente con agua y salmuera, secados y evaporados hasta sequedad, dando un aceite amarillo que solidificó (12 g) cuando se sembraron trazas del ácido requerido, obtenido como se ha descrito antes. La cristalización con acetato de etilo-éter de petróleo de 40 a 60°C dió ácido 5-metil-3-fenilisoaxazol-4-ilacético (7,1 g, 56%), p.f. igual a 82°C,  $\lambda_{\text{max}}$  234 nm. ( $\epsilon$  10.500) (Hallado: C, 66,6, 66,3; H, 5,4, 5,1; N, 6,1, 6,3. Calc. para  $C_{12}H_{11}NO_3$ : C, 66,3; H, 5,1; N, 6,45%). La concentración de las aguas madres dio una segunda recolección (2,2 g) de material menos puro.

20 (c) Acido 3-acetoximetil-7-(5'-metil-3-fenilisoaxazol-4'-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico

El ácido de (b) (2,8 g, 12,8 milimoles) fue calentado a reflujo en cloruro de tionilo (25 ml) durante 1 hora. El exceso de reactivo fue separado por evaporación, dando el cloruro de ácido en forma de aceite rojizo (2,94 g).

El cloruro de ácido (se supone que son 12,5 milimoles) fue disuelto en acetona seca (20 ml). Una porción (15 ml) de esta solución fue añadida gota a gota a una solución enfriada (10°C) de ácido 7-aminocefalosporá-

30  
30.8.67.

- 32 342279



nico (2,72 g, 10 milimoles) en una mezcla de acetona (100 ml) y agua (100 ml) que contenía carbonato ácido sódico (2,1 g, 25 milimoles). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción fue agitada durante 15 min, y se añadió el resto de la solución de cloruro de ácido (5 ml). La mezcla de reacción fue retirada del baño de enfriamiento, y agitada a temperatura ambiente durante 20 min. El pH (5,2) fue ajustado a 7,0, y se extrajo dos veces con acetato de etilo, para separar los productos neutros. La capa acuosa fue cubierta con acetato de etilo (150 ml) y acidificada con ácido clorhídrico 2N; se efectuó una nueva extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados hasta obtener un sólido (2,42 g, 51%) que fue recristalizado con acetato de etilo, dando el compuesto del título (1,09 g, 23%), p.f. de 158 a 160°C,  $[\alpha]_D^{25} = +66^\circ$  (c 0,66 en dioxano),  $\lambda_{max} = 236$  ( $\epsilon$  15.600) y  $\lambda = 260$  nm ( $\epsilon$  9900). (Hallado para una muestra secada a 40°C bajo vacío: C, 55,9; H, 4,8; N, 8,5; S, 6,5. Calc. para  $C_{22}H_{21}N_3O_7S$ : C, 56,0; H, 4,5; N, 8,9; S, 6,8%). Se obtuvo una segunda recolección (0,2 g), p.f. de 161 a 163°C, por concentración de las aguas madres.

#### Ejemplo 8

Acido 3-azidometil-7-(5'-metil-3'-fenilisoaxazol-4'-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico

Una solución de ácido 7-amino-3-azidometilcef-3-em-4-carboxílico (5,1 g, 20 milimoles) en acetona (150 ml) y agua (150 ml) que contenía carbonato ácido sódico (4,2 g, 50 milimoles) fue enfriada hasta 10°C y tratada gota a gota con una porción (9 ml) de una solución del clo

30  
30.8.67.



ruro de ácido (7,57 g, 25 milimoles) en acetona (12 ml). Después de agitar durante 15 min se añadió el resto de la solución del cloruro de ácido, y la mezcla, de color naranja, fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora.

5 La mezcla de reacción fue elaborada como se ha descrito antes, dando la azida cruda en tres recolecciones (3,7, 2,2 y 3,3 g, respectivamente) con acetato de etilo. Estas cantidades fueron tratadas por separado con éter, para separar el ácido residual de cadena lateral, dando un total  
10 de 6,4 g, 70%, del compuesto del título, p.f. igual a 180°C,  $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ ,  $\lambda_{\max.}$  235 nm ( $\epsilon$  15.750) y  $\lambda_{\text{inf.}}$  262 nm ( $\epsilon$  9500). (Hallado: C, 52,6, 52,6; H, 4,0, 4,0; N, 18,8, 18,8; S, 6,8. Calc. para  $C_{20}H_{18}N_6O_5S$ : C, 52,8; H, 4,0; N, 18,5; S, 7,05%).

15

#### Ejemplo 9

Acido 3-acetoximetil-7- $\beta$ -(2'-clorofenil-5'-metilisoxazol-4'-ilacetamido)-3-em-4-carboxílico

(a) 3-(2'-clorofenil)-4-diazometilcarbonil-5-metilisoxazol

20

Se añadió lentamente cloruro de 3-(2'-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilcarbonilo (6,96 g, 27,2 milimoles) en dioxano (50 ml) a una solución de diazometano (0,1 moles) en éter (360 ml) a de -10 a -5°C. Se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente, durante la noche. La evaporación dejó un aceite amarillo solvatado  
25 (7,9 g),  $\lambda_{\max.}$  287 nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  406),  $\nu_{\max.}$  (CHBr<sub>3</sub>) 2118 (N<sub>2</sub>). No se intentó purificar esta diazocetona.

(b) Acido 3-(2'-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilacético

La diazocetona cruda (9,12 g, aprox. 31,6 milimoles) fue disuelta en etanol caliente seco (200 ml), y

30  
30.8.67.



la solución amarilla fue calentada hasta 70°C. Se añadió, en porciones de aprox. 0,5 ml, a 70°C, una suspensión etanólica de óxido de plata recientemente preparado (a partir de 20 ml de hidróxido sódico 0,5N y 20 ml de nitrato de plata 0,5N, en agua, seguido por centrifugación del óxido de plata, lavado con tres porciones de etanol, y suspensión en 10 ml de etanol seco). Después de añadir el catalizador se observó un desprendimiento de nitrógeno que cesó pronto, y se añadió más catalizador, a intervalos de 1 hora, durante un tiempo de hasta 7 horas, calentando bajo reflujo. Durante esta reacción se hicieron los espectros ultravioletas de muestras filtradas y diluídas de forma adecuada (1 ml → 100 ml) de la mezcla de reacción; la absorción a 287 nm, debida a la diazocetona, se redujo desde 1,16 hasta 0,71 (unidades de densidad óptica). Una muestra de la mezcla de reacción, evaporada y examinada por espectroscopía infrarroja, mostró tanto una banda de diazocetona ( $2120\text{ cm}^{-1}$ ) como una nueva banda de éster ( $1735\text{ cm}^{-1}$ ). Por tanto, se volvió a tratar la mezcla de reacción con adiciones frecuentes de óxido de plata nuevo, bajo reflujo, hasta que ya no se desprendió nitrógeno (3 horas). Los espectros ultravioleta e infrarrojo de una muestra de la mezcla de reacción mostraron que solo quedaban trazas de la diazocetona. La mayor parte de la mezcla de reacción fue filtrada a través de kieselguhr, y el filtrado de color naranja fue evaporado hasta sequedad, bajo vacío. El aceite marrón resultante, en acetato de etilo (50 ml) fue lavado (2 x 30 ml). La capa orgánica fue seca y evaporada, dando el éster etílico, en forma de aceite marrón que se secó a vacío y se usó sin más purifica-

30  
30.8.67.



ción (8,02 g, 91%).

El éster etílico crudo (8 g, 28,8 milimoles) fue disuelto en etanol (60 ml) y tratado con una solución de hidróxido potásico (3 g, aprox. 45 milimoles) en agua (10 ml), dando una solución de color rojo oscuro que fue mantenida a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego se evaporó la mezcla, y el aceite rojo-marrón fue agitado con agua (100 ml) y éter (100 ml). La capa acuosa fue extraída nuevamente con éter (2 x 100 ml); la evaporación de los extractos etéreos combinados secos dió un aceite de color naranja-amarillo (0,88 g).

La capa acuosa fue cubierta con acetato de etilo (100 ml) y acidificada hasta pH igual a 1,5, con ácido clorhídrico concentrado. Se volvió a someter a extracción la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos, de color rojo oscuro, fueron combinados, lavados con agua (2 x 30 ml), secados y evaporados hasta obtener una goma de color marrón oscuro. Este material fue purificado por tres trituraciones sucesivas con petróleo (p.eb. de 40 a 60°C) (100 ml) que contenía éter (10% en vol/vol), para obtener el ácido del título, en forma de sólido cristalino de color canela (4,54 g, 63%), p.f. de 98 a 99°C, la resonancia magnética protónica (D<sub>2</sub>O con carbonato ácido sódico) mostró picos a 2,50 (aromáticos, 4H), 6,75 (CH<sub>2</sub>) y 7,53 (CH<sub>3</sub>) τ. (Hallado: C, 56,8, 57,4; H, 4,0, 4,0; N, 5,1, 5,4; Cl, 14,1. Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>: C, 57,1; H, 4,0; N, 5,5; Cl, 14,1%). De los triturados de éter-petróleo se obtuvo una segunda recolección (0,63 g), p.f. igual a 98°C, en forma de hojas.

30.8.67.

342279



(c) Acido 3-acetoximetil-7- $\beta$ '-(2"-clorofenil)-5'-metiliso-  
xazol-4'-ilacetamido $\gamma$ - $\beta$ -em-4-carboxílico

Se calentó a reflujo ácido 3-(2'-clorofenil)-  
5-metilisoxazol-4-ilacético (2,2 g, 8,7 milimoles), con  
5 cloruro de tionilo (25 ml) durante 1,5 horas. Se evaporó  
el disolvente, y el aceite resultante fue mantenido a tem-  
peratura ambiente bajo alto vacío, durante 2 horas. El clo-  
ruro de ácido crudo (2,45 g) fue disuelto en acetona (5  
ml). Una porción (2,5 ml) de esta solución fue añadida a  
10 una solución, enfriada (10°C) y agitada, de ácido 7-amino  
cefalosporánico (1,9 g, 7 milimoles) en agua (50 ml) y  
acetona (50 ml), que contenía carbonato ácido sódico (1,47  
g, 17,5 milimoles). La mezcla fue agitada durante 15 min,  
momento en que se añadió el resto del cloruro de ácido.  
15 En esta etapa precipitó un sólido, y la mezcla fue agita-  
da durante 1,75 horas a temperatura ambiente. El pH (5,2)  
fue ajustado a 7,0 con solución de carbonato ácido sódico,  
y la mezcla fue evaporada para separar la acetona. Los pro-  
ductos neutros fueron extraídos con acetato de etilo (3 x  
20 50 ml) y la capa acuosa fue acidificada con ácido clorhí-  
drico 2N. La extracción con acetato de etilo (4 x 50 ml),  
y la evaporación de los extractos lavados y secados, pro-  
dujo el producto crudo (3,88 g),  $\lambda_{inf. 256 \text{ nm}}$  ( $E_{1 \text{ cm}}^{1\%}$  157).  
La cromatografía en papel, confirmada por pruebas de in-  
25 frarrojo y resonancia magnética protónica, mostró pruebas  
de contaminación con el ácido de partida. El producto cru-  
do fue calentado a reflujo con éter (200 ml) durante 15  
min; la filtración dio un sólido (2,8 g) exento de tal con-  
taminación. La recristalización con acetato de etilo dió  
30 el ácido del título (1,42 g, 40%),  $[\alpha]_D = +46,5^\circ$ ,  $\lambda_{inf.}$

30  
30.8.67.



de 257 a 260 nm ( $\epsilon$  8600). (Hallado: C, 52,05, 52,2; H, 4,1, 4,15; Cl, 7,1; N, 7,8, 7,85; S, 6,2. Calc. para  $C_{22}H_{20}ClN_3O_7S$ : C, 52,2; H, 4,0; Cl, 7,0; N, 8,3; S, 6,3%).

Ejemplo 10

5 Acido 3-azidometil-7- $\beta$ -(2-clorofenil)-5'-metilisoxazol-4'-ilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico

Se disolvió ácido 7-amino-3-azidometilcef-3-em-4-carboxílico (2,55 g, 10 milimoles) en acetona (50 ml) y agua (50 ml) que contenía carbonato ácido sódico (2,1 g, 25 milimoles). La solución resultante, de color amarillo claro, fue tratada con parte (2,5 ml) de una solución de cloruro de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilacetilo (2,33 g, 8,6 milimoles) en acetona (3 ml). La solución, de color marrón claro, fue agitada durante 15 min, y luego se añadió el resto de la solución de cloruro de ácido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego sometida a extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa acuosa fue cubierta con acetato de etilo y acidificada hasta pH igual a 1,5, con ácido clorhídrico concentrado. Se separó por centrifugación algo de sólido, insoluble en ambas capas, y la capa acuosa fue sometida nuevamente a extracción con acetato de etilo, los extractos combinados fueron lavados con agua y evaporados, dando un sólido (1,63 g). Este producto fue hervido con éter (50 ml) durante 15 min; el éter fue decantado, y el sólido gomoso fue disuelto en acetona (20 ml), filtrado, y el filtrado fue tratado con agua (50 ml), con calentamiento. La solución transparente depositó cristales a 5°C, durante la noche; estos cristales fueron recogidos y secados bajo vacío, sobre pentóxido de fósforo, dando el

30  
30.8.67.

342279



ácido del título (0,32 g), p.f. igual a 154°C (desc.),  
 $[\alpha]_D = +62^\circ$ ,  $\lambda_{\max}$  260 nm ( $\epsilon$  8700). (Hallado: C, 47,8, 48,0; H, 3,6, 3,6; Cl, 7,5; N, 16,3, 16,3, 16,4; S, 6,7. Calc. para  $C_{20}H_{17}ClN_6O_5S \cdot 0,5H_2O$ : C, 48,2; H, 3,6; Cl, 7,1; N, 16,9; S, 6,4%). Se obtuvieron otras dos recolecciones (0,24 y 0,037 g) de las aguas madres, y una cuarta recolección (0,4 g) del extracto etéreo, lo que lleva el rendimiento total a 20%.

Ejemplo 11

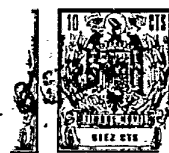
10 (a) 3-(2',6'-diclorofenil)-4-diazometilcarbonil-5-metilisoxazol.

Se añadió cloruro de 3-(2',6'-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonilo (6,57 g, 22,4 milimoles) en dioxano seco (25 ml) a una solución agitada de diazometano (62 milimoles) en éter (186 ml), con enfriamiento a de 15 -10 a 0°C. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente la solución amarilla turbia, y reposar durante la noche. Los disolventes fueron separados a menos de 40°C, dando la diazocetona en forma de sólido cristalino de color amarillo claro (5,16 g, 78%),  $\lambda_{\max}$  de 286 a 287 nm (demasiado insoluble en etanol para obtener números de absorbanza exactos),  $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>) 2120 (N<sub>2</sub>) y 1618 cm<sup>-1</sup> (CO-C=C-).

20 (b) Acido 3-(2',6'-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilacético

25 La diazocetona de (a) (5,16 g, 17,5 milimoles) fue disuelta en etanol caliente seco (200 ml). Una porción (0,1 ml) de esta solución fue diluída a 100 ml con etanol absoluto, y se registró el espectro ultravioleta ( $\lambda_{\max}$  287 nm, densidad óptica 1,00). La mayor parte de la solución fue puesta en un baño con termostato, a 70°C,

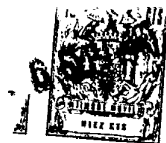
30  
30.8.67.



y tratada con una porción (aprox. 1 ml) de una suspensión de óxido de plata recientemente precipitado (2,32 g) en etanol seco (10 ml). El matraz fue volteado, y al cabo de unos pocos minutos se observó un desprendimiento de nitrógeno. Se añadió otra porción de óxido de plata, y la mezcla de reacción fue abandonada a 70°C durante 30 min cuando cesó el desprendimiento de gas. Luego se añadió una tercera porción de suspensión de óxido de plata, con agitación. Al cabo de un tiempo total de 1 hora, una porción fue diluida y sometida a determinación del espectro ultravioleta ( $\lambda_{\text{max}}$  286 nm, densidad óptica 0,79). Se repitió el método, añadiéndose cantidades adicionales de suspensión de óxido de plata a intervalos de 30 min. Al cabo de 3 horas, una porción diluida mostró una densidad óptica de 0,22 a 280 nm, que disminuyó hasta 0,08 (nota: durante la última hora se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo). La mezcla enfriada fue filtrada a través de kieselguhr, y evaporada a menos de 40°C, dando un aceite amarillo oscuro que fue disuelto en acetato de etilo y lavado sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. El extracto seco fue evaporado, dando el éster etílico en forma de aceite amarillo viscoso (4,6 g).  $\nu_{\text{max}}^{\text{COOEt}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1728 cm<sup>-1</sup>.

El éster etílico (4,6 g) fue disuelto en etanol seco (50 ml), y se añadió una solución de hidróxido potásico (2 g) en agua (6 ml). Se dejó reposar la solución, de color rojo oscuro, a temperatura ambiente, durante 1,5 horas; durante este tiempo se depositó en los costados del matraz un sólido amarillo. La mezcla de reacción fue evaporada a menos de 30°C, y el aceite rojo fue agita

30  
30.8.67.



do con agua (100 ml) y sometido a extracción con éter (3 x 50 ml). La evaporación de estos extractos dio un aceite amarillo (0,87 g) que no se examinó más. La capa acuosa roja fue cubierta con acetato de etilo, y acidificada con ácido clorhídrico concentrado, hasta pH igual a 1,6. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue nuevamente sometida a extracción con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados, dando un sólido marrón (3,07 g). La cristalización con etanol acuoso dió dos recolecciones de cristales (0,97 g, p.f. de 172 a 173°C, y 0,62 g, p.f. de 168 a 170°C), y un residuo en forma de sólido amarillo claro que pesaba 1,06 g. Rendimiento total, 63%. La primera recolección fue recristalizada con acetona acuosa, dando el ácido del título en forma de agujas amarillas, p.f. igual a 170°C,  $\lambda_{\text{max.}}$  de 273 a 274 nm ( $\epsilon$  715), e inflexiones a 238 nm ( $\epsilon$  15380) y 280 nm ( $\epsilon$  620). (Hallado: C, 50,2; H, 3,3; Cl, 24,8; N, 4,7. Calculado para  $C_{12}H_9Cl_2NO_3$ : C, 50,3; H, 3,2; Cl, 24,8; N, 4,9%).

(c) El dicloroácido de (b) (1,9 g) fue calentado a reflujo con cloruro de tionilo (25 ml) durante 1,5 horas, y fue evaporado, dando el cloruro de ácido crudo (2,2 g, 100%) en forma de goma marrón. Este material, en acetona (3 ml) fue dividido en dos partes, la mayor de las cuales (2,5 ml) fue añadida gota a gota a una solución enfriada (10°C) y agitada de ácido 7-aminocefalosporánico (1,57 g, 5,8 milimoles) en agua (50 ml), que contenía carbonato ácido sódico (1,32 g, 15,7 milimoles). La mezcla fue agitada durante 15 min, momento en que se añadió el resto de la solución de cloruro de ácido, y se continuó la agitación durante 30 min.

30.8.67.



te 1,75 horas a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7,0 con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa acuosa, bajo acetato de etilo (50 ml) fue acidificada hasta un pH igual a 1,5, con ácido clorhídrico 2N, y se separó por filtración algo de ácido 7-aminocefalosporánico (0,24 g). La capa acuosa fue sometida nuevamente a extracción con acetato de etilo, y los extractos fueron combinados, lavados con agua, secados y evaporados, dando un sólido naranja (0,79 g). Este producto (0,70 g) en acetato de etilo (30 ml) fue tratado con etilhexanoato sódico en butan-1-ol (5 ml, solución al 10% en peso/vol.), dando un sólido gelatinoso de color amarillo claro, que fue recogido y secado, proporcionando (0,46 g),  $[\alpha]_D^{25} = +71,5^{\circ}$  (agua),  $\lambda_{inf. 260 \text{ nm}} (\epsilon 8500)$ . (Hallado: C, 47,7, 47,3; H, 4,0, 3,7; N, 6,7, 6,4. Calc. para  $C_{22}H_{18}Cl_2NaN_3O_7S \cdot 0,5EtOAc$ : C, 47,5; H, 3,7; N, 6,9%) de 3-acetoximetil-7- $\beta$ -(2",6"-diclorofenil)-5'-metilisoxazol-4'-ilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

#### Ejemplo 12

20 Acido 3-azidometil-7- $\beta$ -(2",6"-diclorofenil)-5'-metilisoxazol-4'-ilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico

Se aciló ácido 7-amino-3-azidometilcef-3-em-4-carboxílico (2,12 g, 8,3 milimoles) con cloruro de ácido crudo, obtenido de ácido 3-(2',6'-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilacético (2,4 g, 8,3 milimoles), como se ha descrito antes. La elaboración condujo a la recuperación de la azida de partida (0,39 g) y un sólido soluble en acetato de etilo (1,98 g) que no se podía cristalizar satisfactoriamente. El producto fue disuelto en acetato de etilo (200 ml) y tratado con 2-etilhexanoato sódico en butan-1-ol.

30  
30.8.67.

342279



(10 ml, solución al 10% en peso/vol.). No precipitó ningún sólido, de manera que la solución fue vertida lentamente en éter (500 ml), enfriada a 5°C durante varias horas, y centrifugada, dando la sal sódica del compuesto del título (0,59 g, 13%,  $\lambda_{\text{max}}$  264 nm ( $\epsilon$  8350)). (Hallado: C, 42,5; H, 3,6; Cl, 12,2; N, 12,6; S, 5,8. Calculado para  $C_{20}H_{15}Cl_2NaN_6O_5S \cdot 1H_2O$ : C, 42,6; H, 3,1; Cl, 12,6; N, 14,9; S, 5,7%), caracterizado por una mancha única en la cromatografía.

5

10

#### Ejemplo 13

#### Acido 3-acetoximetil-7-(o-bencilmercaptobenzamido)-cef-3-em-4-carboxílico

El ácido tiosalicílico fue bencilado y convertido en su cloruro de ácido (p.f. de 119 a 121°C) con cloruro de tionilo. Se hizo reaccionar cloruro de o-bencilmercaptobenzofilo (3,0 g, 11,4 milimoles) con ácido 3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (3,0 g, 11,1 milimoles), de forma similar a la del ejemplo 1, dando el compuesto del título. Rendimiento, 4,1 g (77,5%),  $\lambda$  262 nm max.  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 251$ ,  $R_f$  del sistema con butanol = 0,85,  $R_f$  del sistema con acetato de etilo = 0,56.

15

20

#### Ejemplo 14

#### Acido 3-acetoxi-7-(o-metilmercaptobenzamido)-cef-3-em-4-carboxílico

Se convirtió ácido o-metilmercaptobenzoico (2,25 g, 13,4 milimoles) en su cloruro de ácido, con cloruro de tionilo. La reacción con ácido 3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (3,0 g, 11 milimoles), bajo las condiciones esquematizadas en el ejemplo 1, dió el compuesto del título. Rendimiento, 4,0 g (86,0%),  $\lambda$  258 nm

25

30

30.8.67.



max.  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 346$ ,  $R_f$  del sistema con butanol = 0,77,  $R_f$  del sistema con acetato de etilo = 0,18.

Ejemplo 15

(a) 2-carboxi-2-fenil-1,3-ditián<sup>1</sup>

5 Una solución de 2-fenil-1,3-ditián<sup>2</sup> (19,63 g, 0,1 moles) en tetrahidrofurano seco (130 ml) a -30°C, bajo nitrógeno, fue agitada y tratada con 2 equivalentes de n-butyl-litio en éter (100 ml) durante un período de 30 min. La mezcla fue agitada a -30°C durante otros 30 min, y luego fue enfriada hasta -70°C y tratada a esta temperatura con una corriente rápida de dióxido de carbono gaseoso seco, exento de oxígeno, durante 2 horas. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0°C, y luego fue vertida en agua de hielo (300 ml), separada, y la fase acuosa fue lavada con éter (100 ml). La fase orgánica y los lavados etéreos fueron sometidos a extracción con carbonato ácido sódico al 3% (100 ml), y la porción acuosa combinada fue acidificada hasta un pH igual a 2,5, bajo éter (150 ml). Se volvió a someter a extracción con éter (100 ml) la porción acuosa, y el extracto combinado fue lavado con agua (100 ml), secado y concentrado bajo vacío, dando un sólido cristalino blanco (19,5 g, 81%) que cristalizó con benceno-éter (2:1), dando 2-carboxi-2-fenil-1,3-ditián en forma de agujas (16,5 g, 69%), p.f. de 144 a 147°C,  $\nu_{\text{max}}$ . (Nujol) 2600 y 1686 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 715 y 690  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_5-$ ). Hallado: C, 54,9; H, 5,1; S, 26,8; Calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 55,0; H, 5,0; S, 26,7%.

(b) 2-clorocarbonil-2-fenil-1,3-ditián

Se calentaron juntos a reflujo, durante 1 hora, 2-carboxi-2-fenil-1,3-ditián (4,81 g, 20 milimoles),

30  
30.8.67.



benceno (20 ml) y cloruro de tionilo (2,9 ml, 40 milimoles). El material volátil fue separado bajo presión reducida, dejando un producto sólido que cristalizó con petróleo ligero (p.eb. de 60 a 80°C) proporcionando 2-clorocarbonil-2-fenil-1,3-ditián en forma de prismas de color marrón claro (4,1 g, 79%), p.f. de 87 a 90°C,  $\nu_{\text{max}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1780 (-COCl) y 700 cm<sup>-1</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-). (Hallado: C, 51,1; H, 4,15; Cl, 13,6; S, 24,4. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClOS<sub>2</sub>: C, 51,0; H, 4,3; Cl, 13,7; S, 24,8%).

10 (c) 3-azidometil-7-(2'-fenil-1',3'-ditián-2'-carboxamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

.. Se disolvió ácido 7-amino-3-azidometilcef-3-em-4-carboxílico (2,55 g, 10 milimoles) en una solución de carbonato ácido sódico (2,1 g, 25 milimoles) en agua (40 ml), y se añadió acetona (30 ml). La solución agitada fue enfriada hasta de 0 a 5°C y tratada con una solución de 2-clorocarbonil-2-fenil-1,3-ditián (2,59 g, 10 milimoles) en acetona (16 ml) durante un período de 2 min. La mezcla fue agitada a de 0 a 5°C durante 15 min, y luego se añadió otra cantidad de cloruro de ácido (0,65 g, 2,5 milimoles) en acetona (4 ml). Se dejó que la mezcla de reacción llegase a la temperatura ambiente, durante 1 hora, se filtró y se concentró bajo vacío, para separar la mayor parte de la acetona. La solución resultante fue lavada con acetato de etilo (2 x 50 ml), y por enfriamiento se depositó el compuesto del título, en forma de sólido blanco (3,1 g, 62%). La recristalización con agua proporcionó un producto purificado (1,8 g, 36%),  $[\alpha]_D^{22} = +67^\circ$  (c 1,03; sulfóxido de dimetilo),  $\lambda_{\text{max}}$  de 260 a 261 nm ( $\epsilon$  9040),  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 2110 (-N<sub>3</sub>), 1760 (beta-lac-

30  
30.8.67.

342279



tama), 1680 y 1500 (amida), 1610 (CO<sub>2</sub>), 750 y 693 cm<sup>-1</sup>  
(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-). (Hallado: C, 45,65; H, 3,6; N, 13,35; Na, 4,2;  
S, 18,3. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>3</sub>: C, 45,7; H, 3,6; N,  
14,05; Na, 4,6; S, 19,3%). R<sub>F</sub> 0,64, R<sub>PAC</sub> 4,57 (sistema A);  
5 R<sub>F</sub> 0,77, R<sub>PAC</sub> 1,10 (sistema B).

La acidificación del filtrado acuoso original  
hasta un pH igual a 2,0, seguido por extracción con aceta  
to de etilo (1 x 100 ml, 2 x 50 ml), dió, después de la-  
var el extracto con agua (50 ml), secar y evaporar bajo  
10 vacío, el ácido libre del compuesto del título, en forma  
de espuma amarilla cruda (1,5 g, 31%).

#### Ejemplo 16

##### (a) 2-etoxicarbonil-2-fenil-1,3-ditiolán

Una solución de benzoilformiato de etilo (25,0  
15 g, 0,15 moles) en una mezcla de benceno (250 ml) y 1,2-eta  
noditiol (13,0 ml, 0,155 moles), que contenía ácido p-to  
luenosulfónico (2,7 g, 0,015 moles) fue calentada a refluj  
o en un separador de agua Dean-Stark, durante 18 horas.  
La mayor parte del benceno fue separada por destilación,  
20 y la solución resultante fue vertida en agua (200 ml), se  
parada, lavada luego sucesivamente con carbonato sódico  
acuoso saturado (100 ml), y agua (100 ml), secada y evapo  
rada bajo vacío, dejando un sólido blanco (27,7 g, 78%).  
Este material cristalizó con petróleo ligero (p.eb. de 60  
25 a 80°C) y éter, proporcionando 2-etoxicarbonil-2-fenil-  
1,3-ditiolán en forma de prismas (16,7 g, 47%), p.f. de  
54 a 58°C,  $\nu_{\max}$ . (CS<sub>2</sub>) 1725 y 1200 (éster), 725 y 688  
cm<sup>-1</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-). Una nueva cristalización proporcionó la  
muestra analítica, p.f. de 58 a 58,5°C. (Hallado: C, 56,6;  
30 H, 5,25; S, 24,8. Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 56,55; H, 5,55;

30.8.67.



S, 25,2%).

(b) 2-carboxi-2-fenil-1,3-ditiolán

Una suspensión de 2-etoxicarbonil-2-fenil-1,3-ditiolán (16,0 g, 63 milimoles) en solución alcohólica-acuosa de hidróxido potásico 0,5N (1:1) (200 ml), bajo nitrógeno, fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a reflujo durante otra hora. La mayor parte del etanol fue separado de la solución resultante, bajo vacío, y el residuo acuoso fue diluído con agua (100 ml) y lavado con éter (2 x 50 ml). La solución acuosa fue acidificada hasta un pH igual a 3,0, bajo éter (100 ml). y la porción acuosa fue sometida nuevamente a extracción con éter (2 x 50 ml). La evaporación del extracto seco, bajo vacío, dió 2-carboxi-2-fenil-1,3-ditiolán, que cristalizó con benceno-éter en forma de agujas (11,8 g, 83%), p.f. de 164 a 165°C,  $\nu_{\max}$ . (Nujol) 2600 y 1700 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 722 y 698  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_5-$ ). (Hallado: C, 53,0; H, 4,3; S, 27,8. Calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 53,1; H, 4,45; S, 28,3%).

(c) 2-clorocarbonil-2-fenil-1,3-ditiolán

Se calentaron juntos a reflujo, durante 1 hora, 2-carboxi-2-fenil-1,3-ditiolán (4,52 g, 20 milimoles), benceno (20 ml) y cloruro de tionilo (2,9 ml, 40 milimoles). El material volátil se separó bajo presión reducida dejando un sólido de color rosa que cristalizó con petróleo ligero (p.eb. de 60 a 80°C) y éter, proporcionando 2-clorocarbonil-2-fenil-1,3-ditiolán en forma de agujas blancas (3,6 g, 73,5%), p.f. de 57 a 60°C,  $\nu_{\max}$ . (Nujol) 1790 y 1775 ( $-\text{COCl}$ ) y 710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_5-$ ). (Hallado: C, 49,0; H, 3,6; Cl, 14,0; S, 26,1. Calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$ : C, 49,1; H, 3,7; Cl, 14,5; S, 26,2%).

30  
30.8.67.

342279



(d) 3-azidometil-7-(2'-fenil-1',3'-ditiolán-2'-carboxamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico

Se disolvió ácido 7-amino-3-azidometil-3-em-4-carboxílico (2,55 g, 10 milimoles) en una solución de carbonato ácido sódico (2,1 g, 25 milimoles) en agua (40 ml), y se añadió acetona (30 ml). Se añadió a la solución agitada, a de 0 a 5°C, una solución de 2-clorocarbonil-2-fenil-1,3-ditiolán (2,45 g, 10 milimoles) en acetona (16 ml), durante un período de 2 min. Inmediatamente tuvo lugar la precipitación. La mezcla fue agitada a de 0 a 5°C durante 15 min, y luego se añadió otra cantidad de cloruro de ácido (0,61 g, 2,5 milimoles) en acetona (4 ml). Se dejó que la mezcla de reacción llegase a temperatura ambiente durante 1 hora, y el producto sólido fue recogido (3,4 g, 70%). La concentración del filtrado proporcionó una segunda recolección de un material similar (0,75 g, 15%). La recristalización de las recolecciones combinadas, con agua, proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (2,74 g, 56,5%),  $[\alpha]_D^{22} = +72,5^\circ$  (c 1,0; sulfóxido de dimetilo),  $\lambda_{\text{max}}$  261 nm ( $\epsilon$  9550),  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 2108 ( $-\text{N}_3$ ), 1754 (beta-lactama), 1675 y 1502 (amida) y 1604  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2^-$ ). (Hallado: C, 43,6; H, 3,5; N, 13,75; Na, 4,5; S, 19,6. Calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_4\text{S}_3$ : C, 44,5; H, 3,3; N, 14,4; Na, 4,7; S, 19,8%).  $R_F$  0,54;  $R_{\text{PAC}}$  3,85 (sistema A);  $R_F$  0,77;  $R_{\text{PAC}}$  1,10 (sistema B).

Ejemplo 17

(a) 2-etoxicarbonil-6,7-dimetil-2-fenilbenc(e)-1,3-ditien

Una solución de benzoílforniato de etilo (4,45 g, 25 milimoles) en benceno (75 ml), que contenía

30  
30.8.67.



1,2-dimetil-4,5-di-(mercaptometil)-benceno<sup>3</sup> (4,95 g, 25 milimoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,47 g, 2,5 milimoles) fue calentada a reflujo en un separador de agua Dean-Stark, durante 17 horas. La solución enfriada fue  
5 vertida en agua (75 ml), y la capa orgánica fue separada, lavada con carbonato ácido sódico acuoso saturado (50 ml) y secada. La separación del disolvente, bajo vacío, proporcionó un sólido blanco que cristalizó con petróleo ligero-éter, proporcionando el éster del título (3,78 g, 85%), en forma de prismas, p.f. de 116 a 116,5°C,  $V_{max}$ . (CS<sub>2</sub>) 1720 y 1208 (-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 722 y 688 cm<sup>-1</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-). (Hallado: C, 66,3; H, 6,2; S, 17,8. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 67,0; H, 6,2; S, 17,9%).

10 (b) 2-carboxi-6,7-dimetil-2-fenilbenc(e)-1,3-ditiepén

15 Una suspensión de 2-etoxicarbonil-6,7-dimetil-2-fenilbenc(e)-1,3-ditiepén (3,7 g, 10,3 milimoles) en solución alcohólica-acuosa de hidróxido potásico 0,5N (1:1) (50 ml), bajo nitrógeno, fue llevada suavemente hasta reflujo. Al cabo de 30 min, la mezcla de reacción, que  
20 había adquirido un color azul intenso, fue enfriada hasta de 0 a 5°C, tras lo cual se depositó la sal sódica cruda del compuesto del título, en forma de sólido cristalino azul claro (3,5 g, 99%). Este material fue suspendido en agua (200 ml), lavado con cloroformo (2 x 100 ml) y acidificado hasta un pH igual a 2,5, bajo éter (100 ml). La  
25 porción acuosa fue sometida nuevamente a extracción con éter (2 x 50 ml), y el extracto combinado fue lavado con agua (50 ml), secado y concentrado bajo vacío, dejando un sólido blanco (2,6 g, 77%), que cristalizó con benceno-éter, dando el ácido del título en forma de prismas (2,29 g,

30  
30.8.67.



67%), p.f. de 192,5 a 194°C. Una porción de este material fue recristalizada hasta dar una muestra analítica, p.f. de 196 a 197°C,  $\nu_{\max}$ . (Nujol) 1685  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ). (Hallado: C, 64,35; H, 5,5; S, 19,0. Calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 65,4; H, 5,5; S, 19,4%).

5

(c) 2-clorocarbonil-6,7-dimetil-2-fenilbenc(e)-1,3-ditiepén

Se calentaron juntos a reflujo, durante 1 hora, 2-carboxi-6,7-dimetil-2-fenilbenc(e)-1,3-ditiepén

10

(1,42 g, 4,3 milimoles), benceno (15 ml) y cloruro de tionilo (0,72 ml, 10 milimoles). El benceno y el exceso de

cloruro de tionilo fueron separados bajo vacío, dejando

un sólido de color marrón claro que cristalizó con petróleo ligero (p.eb. de 60 a 80°C) y benceno, proporcionando

15

el cloruro de ácido del título, en forma de placas blancas (1,12 g, 74,5%), p.f. de 167 a 169°C. La recristalización suministró una muestra analítica, p.f. de 170 a 172°C,

$\nu_{\max}$ . (Nujol) 1785 ( $-\text{COCl}$ ) y 702  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_5-$ ). (Hallado: C, 62,25; H, 5,0; Cl, 10,2; S, 17,8. Calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClOS}_2$ : C, 61,95; H, 4,9; Cl, 10,2; S, 18,4).

20

(d) 3-azidometil-7-(6',7'-dimetil-2'-fenilbenc(e)-1,3'-ditiepén-2'-carboxamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico

Se disolvió ácido 7-amino-3-azidometilcef-3-em-4-carboxílico (0,66 g, 2,58 milimoles) en una solución

25

de carbonato ácido sódico (0,54 g, 6,44 milimoles) en agua (10 ml), y se añadió acetona (10 ml). Se añadió a la solución

agitada, a de 0 a 5°C, una solución de 2-clorocarbonil-6,7-dimetil-2-fenilbenc(e)-1,3-ditiepén (0,90 g, 2,58 milimoles) en acetona (25 ml), durante un período de 2 min.

30

La mezcla fue agitada a 0,5°C durante 15 min, y luego se

30.8.67.



añadió otra cantidad del cloruro de ácido (0,20 g, 0,6 milimoles) en acetona (10 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente durante 0,5 horas, y luego fue concentrada bajo presión reducida, filtrada, diluída con agua (300 ml) y lavada con acetato de etilo (100 ml). La porción acuosa fue acidificada hasta un pH igual a 2,5, bajo acetato de etilo (100 ml), separada y sometida a nueva extracción con más acetato de etilo (2 x 50 ml). El extracto orgánico fue lavado con agua (50 ml), secado, y el disolvente fue separado por evaporación bajo vacío, dejando una espuma amarilla (0,94 g, 64%). Esta espuma fue disuelta en acetona (5 ml) y tratada con 2-etilhexanoato sódico al 10% en acetona (3 ml). El compuesto del título fue precipitado de esta solución por adición de un exceso de éter, y lo hizo en forma de sólido blancuzco (0,75 g, 49%),  $[\alpha]_D^{20} = +59,4^{\circ}$  (c 1,03; agua),  $\lambda_{\text{max.}} 260 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  9200),  $\nu_{\text{max.}}$  (Nujol) 3350, 1682 y 1500 (amida), 2112 (azida), 1765 y 1755 (beta-lactama) y 1610  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2^-$ ). (Hallado: C, 52,7; H, 4,3; N, 9,8; S, 15,6. Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{NaO}_4\text{S}_3$ : C, 52,95; H, 4,1; N, 11,9; S, 16,3%).  $R_F$  0,65,  $R_{PAC}$  5,91 (sistema A).

#### Ejemplo 18

##### (a) Acido DL-2-fenil-2-acetoxipropiónico

Se calentaron juntos ácido DL-2-fenilacético (9,24 g, 0,055 moles) y cloruro de acetilo (18,5 ml), a de 60 a 80°C durante 1,5 horas. El material volátil se separó bajo vacío a menos de 80°C, y el residuo fue almacenado durante 2 días en un refrigerador, con agua (150 ml). El semisólido incoloro fue sometido a extracción con éter (2 x 250 ml, 1 x 100 ml), los extractos etéreos fueron la

30  
30.8.67.



vados con agua (3 x 50 ml), secados sobre sulfato de magnesio, y evaporados bajo vacío. El residuo semisólido (10,18 g) fue calentado con agua (50 ml), enfriado hasta la temperatura ambiente, y agitado enérgicamente durante  
5 varias horas; después de haber sido refrigerado durante 1,5 horas, el producto cristalino crudo (8,92 g) fue recogido y secado bajo vacío. Una porción (1,03 g) fue cristalizada con éter diisopropílico (3 ml), dando agujas incoloras (159 mg) que presentaban bandas de anhídrido en el  
10 espectro infrarrojo; una segunda recolección cristalina (384 mg), exenta de las bandas de anhídrido en la región infrarroja, fue obtenida por concentración de las aguas. La recrystalización de la segunda recolección dió ácido  
15 DL-2-fenil-2-acetoxipropiónico, racimos de agujas incoloras, con ciclohexano (328 mg), p.f. de 106 a 108°C,  $\nu_{\text{max}}$ . (Nujol) 2650, 2540, 1710 (CO<sub>2</sub>H), 1740 y 1222 (acetato) cm<sup>-1</sup>;  $\tau$  (óxido de deuterio + bicarbonato sódico) 7,82 (CO·CH<sub>3</sub>) y 8,11 ( $\equiv$  C-CH<sub>3</sub>) ppm. (Hallado: C, 63,6; H, 6,0. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: C, 63,45; H, 5,8%). La recrystaliza  
20 ción de la primera recolección con ciclohexano dió hojillas incoloras (106 g) de anhídrido DL-2-fenil-2-acetoxipropiónico, p.f. de 125 a 127°C,  $\nu_{\text{max}}$ . (disulfuro de carbono) 1828 y 1753 (anhídrido), 1745 y 1039 (acetato) y 689 (fenilo) cm<sup>-1</sup>;  $\tau$  (deuterio-cloroformo) singletes a  
25 2,62 (fenilo), 8,32 ( $\equiv$  C-CH<sub>3</sub>) y 8,16 (CO·CH<sub>3</sub>). (Hallado: C, 66,6, 66,0; H, 5,6; 5,7. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>: C, 66,3; H, 5,6%).

(b) Cloruro de DL-2-fenil-2-acetoxipropionilo

Una solución de ácido DL-2-fenil-2-acetoxipropiónico (7,83 g, 0,0376 moles) en benceno seco (50 ml)

30  
30.8.67.



fue tratada con cloruro de tionilo (7,8 ml), y la mezcla fue tratada a reflujo durante 1,25 horas. El material volátil fue separado bajo presión reducida, y el producto fue destilado, dando cloruro de DL-2-fenil-2-acetoxipropionilo en forma de aceite incoloro (4,93 g, 58%), p.eb.  $n_D^{22} = 1,5138$ ,  $\nu_{max}$ . (disulfuro de carbono) 1792 (COCl), 1760 y 1220 (acetato)  $cm^{-1}$ ;  $\tau$  (deuterio-cloroformo) 7,72 (CO-CH<sub>3</sub>) y 8,00 ( $\equiv$  C-CH<sub>3</sub>) ppm.

(c) Acido 3-azidometil-7-(DL-2-fenil-2-acetoxipropionamido)-cef-3-em-4-carboxílico

Una suspensión de ácido 3-azidometil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (5,00 g, 0,0196 moles) en acetato de etilo (200 ml) hirviendo, fue tratada con cloruro de DL-2-fenil-2-acetoxipropionilo (4,49 g, 0,198 moles), y la mezcla fue tratada a reflujo durante 1 hora. El material sólido (3,4 g) fue separado por filtración de la mezcla de reacción enfriada, y el filtrado fue tratado con anilina (5,36 ml), y mantenido durante 1 hora. La mezcla fue sometida a extracción con solución de carbonato ácido sódico al 3% (3 x 100 ml), los extractos acuosos combinados fueron lavados con acetato de etilo (3 x 100 ml), y luego acidificados hasta un pH igual a 1,5, con agitación, bajo acetato de etilo (100 ml), usando ácido clorhídrico 2N. Luego se sometió nuevamente a extracción la fase acuosa, con acetato de etilo (2 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2 x 50 ml), agitados con carbón orgánico, secados sobre sulfato de magnesio, y evaporados bajo vacío a temperatura ambiente, dando una espuma amarilla (5,17 g). Una porción (3,32 g) de esta fracción ácida fue disuelta en cloroformo (15 ml), y

30  
30.8.67.



la solución fue vertida en gasolina (p.eb. de 40 a 60°C) (650 ml), y se agitó la mezcla; el sólido precipitado (2,60 g) fue recogido, lavado con gasolina y secado bajo vacío. Este material fue precipitado nuevamente con cloroformo (15 ml), con éter di-isopropílico (75 ml), dando un sólido amorfo de color amarillo claro (756 mg), que era el derivado de cefalosporina del título, contaminado con un poco de ácido DL-2-fenil-2-acetoxipropiónico y éter di-isopropílico, lo que fue revelado por cromatografía en papel y espectroscopía de resonancia magnética protónica ( $\tau$  8,84 y 8,94 ppm), respectivamente.  $[\alpha]_D^{25} = +43^\circ$  (c 1,0; dioxano),  $\lambda_{\max}$ . 261 nm ( $\epsilon$  7850),  $\nu_{\max}$ . (Nujol) 2110 (azida), 1772 (beta-lactama), 1730 y 1220 (acetato), 1690 y 1520 (amida)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\tau$  (óxido de deuterio + bicarbonato sódico) singletes a 7,78 ( $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ ), 8,05 ( $\equiv\text{C}\text{-CH}_3$ ), amplia señal a aprox. 4,47 (beta-lactama, C-7), dos dobletes centrados a 5,02 y 5,07 (J 4 c/s) (beta-lactama, C-6, en cada diastéreisómero) ppm. (Hallado: C, 52,4; H, 4,8; N, 13,95; S, 6,5. Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}\cdot\text{O},5\text{Pr}_2\text{O}$ : C, 53,1; H, 5,3; N, 14,1; S, 6,45%).  $R_{\text{PAC}} 3,09$  (sistema A).

#### Ejemplo 19

3-acetoximetil-7-(2,4,6-trimetilbenzamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico

Se suspendió ácido 7-aminocefalosporánico (1,5 g) en una mezcla de hexametildisilazano (2,2 g) y cloroformo (15 ml, secado por paso a través de alúmina WOELM básica, grado 1), y la mezcla fue tratada a reflujo durante 45 min. El cloroformo y exceso de hexametildisilazano fueron separados bajo vacío, dejando una goma de color marrón claro. Este material fue disuelto en acetato

30  
30.8.67.



de etilo (45 ml, secado por paso a través de alúmina  
WOELM neutra, grado 1) y se añadió cloruro de 2,4,6-trime  
tilbenzoílo (1,0 g). La solución fue hervida bajo reflujo  
durante 1 hora, enfriada, y tratada con anilina para neu  
5 tralizar el exceso de cloruro de ácido. Al cabo de 1 hora,  
la mezcla fue sometida a extracción con solución de bicar  
bonato sódico al 3%. Este extracto fue lavado con acetato  
de etilo, y luego acidificado hasta un pH igual a 1,5,  
con ácido clorhídrico concentrado, en presencia de aceta  
10 to de etilo. La capa acuosa fue separada y sometida a ex  
tracción con acetato de etilo. Los extractos en acetato de  
etilo combinados fueron lavados con agua, y luego secados  
sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue separado ba  
jo vacío, y la espuma amarilla resultante fue disuelta en  
15 acetona y tratada con 2-etilhexanoato sódico al 10% en ace  
tona. Después de reposar durante 1 hora a temperatura am  
biente, la sal sódica fue separada por filtración y lava  
da con acetona y éter. El sólido color canela fue secado  
bajo vacío, sobre pentóxido de fósforo (rendimiento, 1,31  
20 g, 54%). Este material cristalizó con acetona acuosa, en  
forma de agujas incoloras,  $[\alpha]_D^{20} = + 59^\circ$  (c 1,0; H<sub>2</sub>O),  
 $\lambda_{\max}$ . 260 m $\mu$  ( $\epsilon$  9900),  $\nu_{\max}$ . (Nujol) 1765 (beta-lacta  
ma), 1725 y 1250 (-OCOCH<sub>3</sub>), 1640 y 1530 (-CONH-), 1622  
(COO<sup>-</sup>) cm<sup>-1</sup>. (Hallado: C, 54,3; H, 4,8; N, 6,3; S, 7,1.  
25 Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>S: C, 54,5; H, 4,8; N, 6,4; S,  
7,3%).

Ejemplo 20

3-azidometil-7-(2',4',6'-trimetilbenzamido)-cef-3-em-4-  
carboxilato sódico

30  
30.8.67.

Usando el método general del ejemplo 19, pero



con ácido 3-azidometil-7-aminocef-3-em-4-oico (2 g, 7,9 milimoles), hexametildisilazano (2 g, 12,4 milimoles) y cloruro de 2,4,6-trimetilbenzoílo (1,5 g, 8,2 milimoles), se obtuvo 3-azidometil-7-(2',4',6'-trimetilbenzamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico, en forma de sólido color canela (1,96 g, 59%). Este material cristalizó con acetona acuosa, en forma de agujas incoloras,  $[\alpha]_D^{20} = +67,4^\circ$  (c 1; H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{max}$ . 260 m $\mu$  ( $\epsilon$  9400),  $\nu_{max}$ . (Nujol) 2120 (-N<sub>3</sub>), 1770 (beta-lactama) 1650 y 1552 (-CONH-), 1620 (COO') cm<sup>-1</sup>. (Hallado: C, 51,5; H, 4,2; N, 16,8; S, 7,7. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>4</sub>S: C, 51,1; H, 4,3; N, 16,6; S, 7,6%).

Ejemplo 21

3-acetoximetil-7-(2'-clorobenzamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico

Usando el método general del ejemplo 19, el ácido 7-aminocefalosporánico (3,5 g, 12,8 milimoles), hexametildisilazano (5,2 g, 32 milimoles) y cloruro de 2-clorobenzoílo (de ácido 2-clorobenzoico) (2,1 g, 13,4 milimoles) dieron 3-acetoximetil-7-(2'-clorobenzamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico, en forma de sólido color canela (4,76 g, 85%). Este material cristalizó con acetona acuosa, en forma de agujas incoloras,  $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$  (c 1; H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{max}$ . 260 m $\mu$  ( $\epsilon$  9900),  $\nu_{max}$ . (Nujol) 3260 (-NH-), 1760 (beta-lactama), 1738 y 1750 (-OCOCH<sub>3</sub>), 1660 y 1538 (-CONH-), 1630 (COO) cm<sup>-1</sup>. (Hallado: C, 46,9; H, 3,2; N, 6,5; S, 7,3. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>S: C, 47,2; H, 3,3; N, 6,5; S, 7,4%).

Ejemplo 22

3-acetoximetil-7-(2',4',6'-trimetoxibenzamido)-cef-3-em-

30  
30.8.67.



-4-carboxilato sódico

Usando el método general del ejemplo 19, el ácido 7-aminocefalosporánico (2,3 g, 8,5 milimoles), hexa metildisilazano (4,8 g, 30 milimoles) y cloruro de 2,4,6-trimetoxibenzoílo (de ácido 2,4,6-trimetoxibenzoico) (2 g, 8,7 milimoles) dió 3-acetoximetil-7-(2',4',6'-trimetoxibenzamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico, en forma de sólido marrón (2,4 g, 58%). Después de purificaciones sucesivas por paso a través de una columna de alúmina, tratamiento con carbón orgánico en acetato de etilo, y por precipitación con una solución en dimetilformamida, este material tenía un  $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$  (c 1; H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{\text{max.}}$  258 m  $\mu$  ( $\epsilon$  12.800),  $\nu_{\text{max.}}$  (Nujol) 1760 (beta-lactama), 1730 y 1230 (-OCOCH<sub>3</sub>), 1660 y 1510 (-CONH-), 1605 (COO<sup>-</sup>) cm<sup>-1</sup>. (Hallado: C, 49,1; H, 4,0; N, 5,5; S, 6,2. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub>S: C, 49,2; H, 4,3; N, 5,7; S, 6,6%).

Ejemplo 23

Acido 7-bis-(2-tienil)-acetamidocefalosporánico

Se trató a reflujo ácido bis-(2-tienil)-acético (4,0 g) (p.f. igual a 77°C) durante 15 min con cloruro de tionilo (2,2 ml). La solución de color azul intenso fue evaporada y tratada con ácido 7-aminocefalosporánico (5,7 g) en acetato de etilo a reflujo, durante 1 hora. La mezcla enfriada fue filtrada y tratada con anilina (5 ml). Al cabo de 10 min, la mezcla color carmesí fue sometida a extracción con carbonato ácido sódico al 3%, y el producto fue segregado en acetato de etilo. El compuesto del título (3,56 g) se separó de petróleo ligero. La sal sódica se separó de metanol-éter en forma de cristales, p.f. igual a 235°C (desc.),  $[\alpha]_D = +83^\circ$  (c 1,38; H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{\text{max.}}$

30.8.67.



5 238 nm ( $\epsilon$  21.850) y 260 nm ( $\epsilon$  10.600) (en tampón de fosfato 0,1M, a pH igual a 6),  $\nu_{\max}$ . (Nujol) 1762 (azetidina) y 1740 y 1230  $\text{cm}^{-1}$  (acetato). (Hallado: C, 47,2; H, 3,7; N, 5,3; S, 19,1. Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 47,1; H, 3,6; N, 5,5; S, 18,9%).

Ejemplo 24

Acido 7-DL-alfa-clorofenilacetilcefalosporánico

10 Este compuesto fue preparado de forma similar al anterior, con rendimiento del 65%, a partir de ácido 7-aminocefalosporánico (5,0 g). Tenía las siguientes propiedades:  $[\alpha]_D = 81^\circ$  (c 1; dioxano),  $\lambda_{\max}$ . 260 nm ( $\epsilon$  8730) (en tampón de fosfato 0,1M, a pH igual a 6). (Hallado: C, 48,6; H, 4,4; Cl, 8,3; N, 6,2; S, 7,2. Calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClO}_6\text{N}_2\text{S}$ : C, 48,8; H, 4,3; Cl, 8,0; N, 6,3; S, 7,2%).

15

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 24 de Junio de 1966, bajo el número 28522/66 prov. y 19 de Junio de 1967 completa, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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 siguientes:

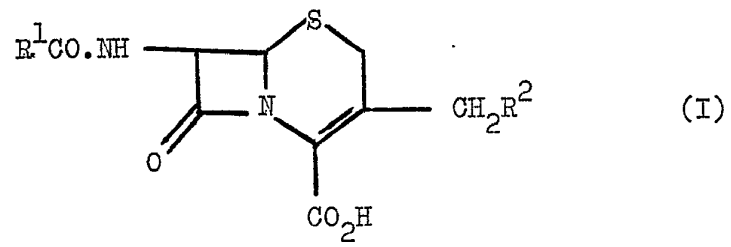
24  
30.8.67.

342279



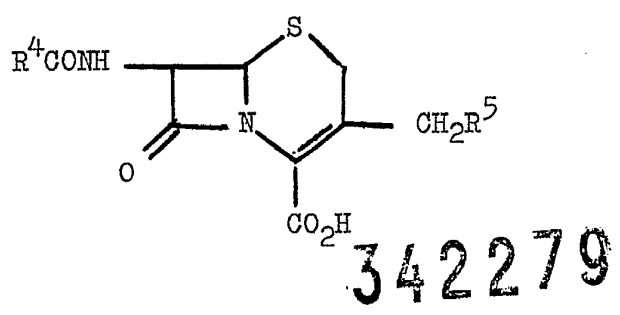
1.- Procedimiento para reforzar las propiedades de un antibiótico de cefalosporina, de amplio espectro, sujeto a degradación por una beta-lactamasa producida por Proteus morgani, que comprende mezclar con él un antibiótico de cefalosporina resistente a la degradación por dicha beta-lactamasa, con lo que dicho antibiótico de amplio espectro es protegido contra tal degradación, y así se perfecciona su espectro y/o su grado de actividad.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto (B) es un compuesto de fórmula general:



o una sal del mismo con cationes no tóxicos, donde R<sup>1</sup> es (a) un grupo carbocíclico aromático que contiene al menos un sustituyente en una posición orto, (b) un grupo 3-aryl-5-metilisoxazol-4-ilo, o (c) un grupo aralcoholo 1,1-disustituído, y R<sup>2</sup> es el grupo acetato o azido.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el antibiótico de cefalosporina (A) es un compuesto de fórmula:



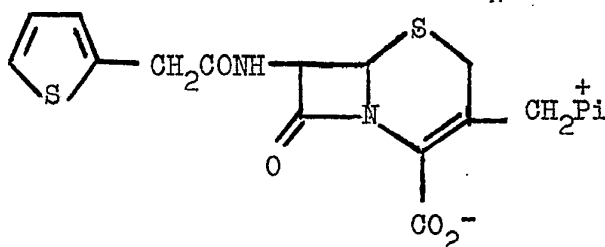
30.8.67.



donde  $R^4$  es 2-tienilmetilo o D-alfa-amino-alfa-fenilmetilo; y  $R^5$  es acetato, o bien, en forma de betaina con el carboxilo adyacente, es  $Pi^+$  (donde  $Pi$  es N-piridilo o N-piridilo sustituido).

5

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, donde el antibiótico de cefalosporina (A) es un compuesto de fórmula:



donde  $Pi$  es un grupo N-piridilo o N-piridilo sustituido.

10

5.- Procedimiento según la reivindicación 3, donde el antibiótico de cefalosporina (A) es cefaloridina.

6.- Procedimiento según la reivindicación 3, donde el antibiótico de cefalosporina (A) es cefalotina.

15

7.- Procedimiento según la reivindicación 3, donde el antibiótico de cefalosporina (A) es cefaloglicina.

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2 a 7, donde el grupo  $R^1$  del compuesto de fórmula I es un grupo fenilo que contiene al menos un sustituyente en una posición orto.

20

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, donde el sustituyente en orto es un alcoholo inferior, aralcoholo inferior, alcoholtilio inferior, aralcoholtilio in

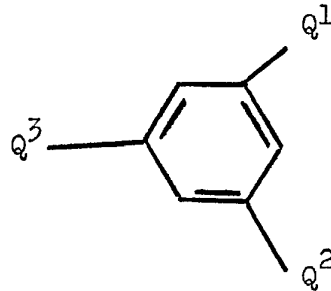
30.8.67.

342279



ferior, alcoxi inferior o halógeno.

10.- Procedimiento según la reivindicación 8, donde el grupo  $R^1$  de los compuestos de fórmula I tiene la estructura:



5 donde  $Q^1$  y  $Q^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, son, cada una, alcoholo inferior, alcoxi inferior o halógeno, y  $Q^3$  es un átomo de hidrógeno, o tiene cualquiera de los significados atribuidos a  $Q^1$  y  $Q^2$ .

10 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, donde el halógeno es cloro, bromo o yodo.

12.- Procedimiento según la reivindicación 10, donde el grupo  $R^1$  del compuesto de fórmula I es o,o'-diclorofenilo.

15 13.- Procedimiento según la reivindicación 10, donde el grupo  $R^1$  del compuesto de fórmula I es o,o'-dimetoxifenilo.

14.- Procedimiento según la reivindicación 10, donde el grupo  $R^1$  del compuesto de fórmula I es o,o'-dimetilfenilo.

20 15.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde el grupo  $R^1$  del compuesto de fórmula I es un grupo 3-fenil-5-metilisoxazol-4-ilo o 3-halofenil-5-metilisoxazol-4-ilo.

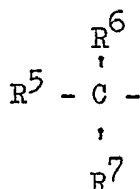
30.8.67.



16.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde el grupo R<sup>1</sup> del compuesto de fórmula I es un grupo 3-o-clorofenil-5-metilsoxazol-4-ilo o 3-o,o'-diclorofenil-5-metilsoxazol-4-ilo.

5

17.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde el grupo R<sup>1</sup> del compuesto de fórmula I es un grupo de fórmula:



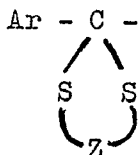
10

donde R<sup>5</sup> es un grupo aromático, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son grupos alcohol inferior, alcoxi inferior, alcoholitio inferior, al canoíloxi inferior, amino, amino sustituido o hidroxilo, o bien, junto con el átomo de carbono al que están unidas, forman un grupo carbocíclico o heterocíclico que contiene O, S o N.

15

18.- Procedimiento según la reivindicación 17, donde el grupo aromático es un grupo fenilo.

19.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde el grupo R<sup>1</sup> del compuesto de fórmula I es un grupo de fórmula:



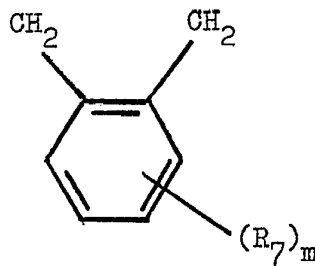
donde Ar es un grupo aromático y Z es un grupo hidrocarburo divalente.

21  
30.8.67.

20.- Procedimiento según la reivindicación 19,



donde Z es el grupo  $-(CH_2)_n-$ , donde  $n$  es 2, 3 ó 4, o el grupo:



donde  $m$  es 0 o un entero, y  $R_7$  es un grupo alcohilo inferior.

5                    21.- Procedimiento para reforzar las propiedades de (A) cefaloridina, que comprende mezclar con ella (B) ácido 3-acetoximetil-7-(2',6'-diclorobenzamido)-cef-3-3m-4-carboxílico.

10                    22.- Procedimiento según la reivindicación 21, pero donde el compuesto (B) es usado como sal sódica o potásica.

15                    23.- Procedimiento para reforzar las propiedades de la cefaloridina, que comprende mezclar con ella (B) ácido 3-acetoximetil-7-(2',4',6'-trimetilbenzamido)-cef-3-em-4-carboxílico.

24.- Procedimiento según la reivindicación 23, pero donde el compuesto (B) es usado como sal sódica o potásica.

20                    25.- Procedimiento para reforzar las propiedades de (A) cefaloridina, que comprende mezclar con ella (B) ácido 3-acetoximetil-7-(2',6'-dimetoxibenzamido)-cef-3-em-4-carboxílico.

24                    26.- Procedimiento según la reivindicación 25, pero donde el compuesto (B) es usado como sal sódica o po

30.8.67.

342279



tásica.

27.- Procedimiento para reforzar las propiedades de (A) cefaloridina, que comprende mezclar con ella (B) ácido 7- $\beta$ '-(2"-clorofenil)-5'-metilisoaxazol-4'-carboxamido- $\gamma$ -cef-3-em-4-carboxílico.

28.- Procedimiento según la reivindicación 27, pero donde el compuesto (B) es usado como sal sódica o potásica.

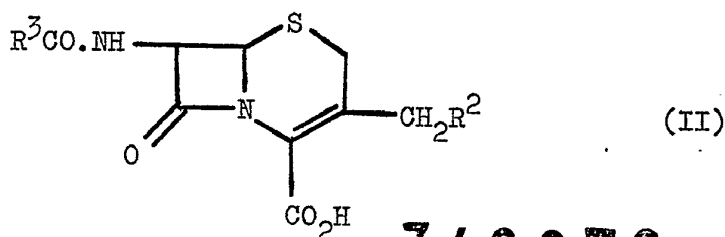
29.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los compuestos (A) y (B) son usados en una relación, en peso, de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 5:95, respectivamente.

30.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los compuestos (A) y (B) son usados en una relación, en peso, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, respectivamente.

31.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los compuestos (A) y (B) son usados en una relación, en peso, de aproximadamente 1:1, respectivamente.

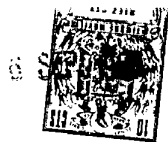
32.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en solución o en suspensión en agua estéril, exenta de pirógenos.

33.- Procedimiento para preparar compuestos de fórmula:

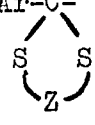


30.8.67.

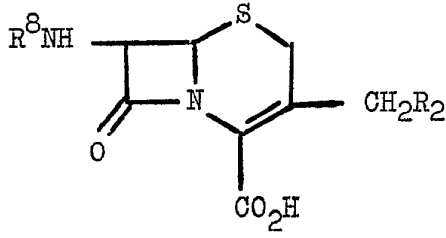
342279



y sales de los mismos con cationes no tóxicos, por ejemplo sodio o potasio, donde  $R^3$  es 1-clorofenilo, fenilo sustituido con alcoholito inferior en al menos una posición orto, fenilo sustituido con alcoholito inferior en al menos una posición orto, 2,4,6-tri-alcoholo inferior-fenilo, 2,4,6-tri-alcoxi inferior-fenilo, 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilo, 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilmetilo, Ar-C-



donde Z es un grupo hidrocarburo bivalente, 1-acetoxi-1-feniletilo, 1-cloro-1-fenilmetilo, o bis-(tien-2-il)-metilo, y  $R^2$  es el grupo acetato o azido, que comprende condensar un compuesto de fórmula:



o una sal o éster del mismo, donde  $R^8$  es un átomo de hidrógeno o el grupo  $R^3CO$ , y  $R^2$  tiene el significado antes definido, con: (1) cuando  $R^8$  es un átomo de hidrógeno, un agente de acilación del ácido  $R^3COOH$ , seguido por condensación del compuesto resultante, si se desea, con una azida de metal alcalino, si se desea un compuesto en el que  $R^2$  = azida y se usa un compuesto de partida en el que  $R^2$  = acetato; (2) cuando  $R^8$  es  $R^3CO$ , y  $R^2$  = acetato, una azida de metal alcalino y, después, separar el grupo éster de la posición 4, si se dea, para obtener un compuesto en el

30.8.67.



que R<sup>2</sup> = azida.

34.- Un procedimiento para reforzar las propiedades de un antibiótico de cefalosporina.

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

Esta Memoria consta de sesenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

6 SEP. 1967

P. A.

Alberto de Ezabey  
Por Conto

G.D.S.  
30.8.67.

342279