

405094



Int. Cl.: C07D

P.- 51.885

MFP - 452 Takeda

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

Por VEINTE años

A nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
entidad japonesa  
establecida en 27, Doshomachi-2-chome, Higashi-ku,  
Osaka, Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE  
CEFALOSPORINA"

(Clase Internacional C07d)

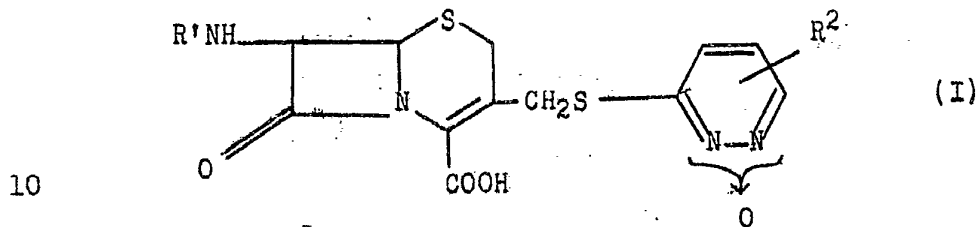
405994



1972

Esta invención se refiere a compuestos de cefalosporina y a su preparación. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos de cefalosporina, es decir 3-piridaziniltiometil-cefalosporinas, representados por la siguiente fórmula

5



15

donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol o un grupo alcoxi, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y a un procedimiento para producirlos.

20

Como investigaciones referentes a derivados sintéticos de cefalosporinas, se han hecho hasta ahora varios intentos, tales como la conversión del grupo de 5-amino-5-carboxivalerilo en la posición 7 de la cefalosporina C en diversos grupos acilo, y/o la conversión del grupo acetoxi en la posición 3 de la misma en diversos sustituyentes, con el fin de sintetizar compuestos que tengan un amplio espectro antimicrobiano o un espectro antimicrobiano específico. Sin embargo, ninguno de

25

7-10-72

405994

14 00 1972



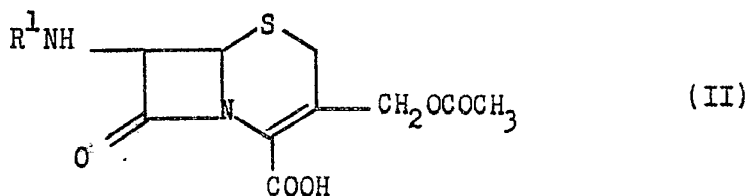
ellos han demostrado ser efectivos contra el Proteus morganii, que es una especie de bacterias que causan infección urinaria, o el Pseudomonas aeruginosa.

5 En la presente invención se ha encontrado que las cefalosporinas que tienen un grupo de piridinilmetilo en la posición 3 muestran una fuerte actividad antimicrobiana contra el Proteus morganii y el Proteus vulgaris, contra los que las cefalosporinas y penicilinas de la técnica anterior son menos  
10 efectivas. Se ha encontrado también que dichas cefalosporinas muestran una excelente capacidad antimicrobiana contra una amplia gama de bacterias, y son extremadamente estables. Se ha comprobado también que dichas cefalosporinas, una vez ingeridas, son introducidas  
15 fácilmente en la bilis, siendo predominantemente efectivas contra la infección biliar.

Los derivados de cefalosporina y sus sales pueden ser preparados por métodos conocidos per se. Pueden ser producidos, por ejemplo, dejando que los  
20 ácidos cefalosporánicos representados por la fórmula siguiente

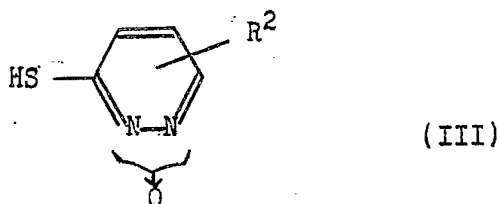
13

405994



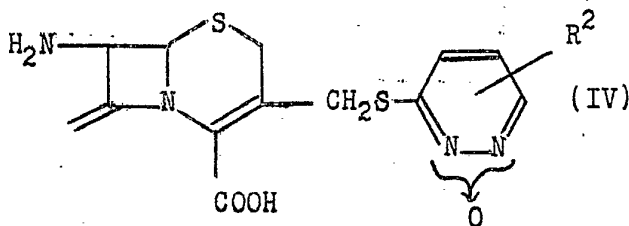
donde R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, o sus sales, reaccionen con compuestos de N-óxido de piridazintiol, representados por la fórmula siguiente:

10



donde R<sub>2</sub> es como se ha definido anteriormente, o sus sales. Alternativamente, pueden ser producidos acilando derivados de 7-aminocefalosporina representados por la fórmula siguiente:

15



donde R<sub>2</sub> es como se ha definido anteriormente, o sus sales o sus ésteres fácilmente descomponibles.

25

8-10-72



405994

147



partida (III), puede ser un átomo de halógeno, tal como cloro ó bromo, un grupo alcohilo tal como metilo, etilo o propilo, o un grupo alcoxi tal como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi u octiloxi. El grupo óxido, como se muestra en la fórmula (III), está unido a una cualquiera de los átomos de nitrógeno del núcleo de piridazina.

Esta reacción es efectuada deseablemente en un disolvente adecuado. Como tal disolvente pueden usarse agua o agua pesada o un disolvente orgánico que sea miscible fácilmente con agua y no reaccione con los materiales de partida. Son ejemplos de disolventes orgánicos a usar la dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, acetona, alcohol, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción y el tiempo de reacción varían con los materiales de partida y/o los disolventes usados. En general, no obstante, la reacción es efectuada a 0° a 100°C, durante desde varias horas a varios días. La reacción es efectuada a pH aproximadamente neutro, es decir a pH 2 a 8, preferiblemente a pH 5 a 8. Mientras tanto, y para impedir que se oxide el material de partida, N-óxido de piridazinotiol, la reacción es efectuada ventajosamente en una atmósfera de un gas inerte tal como el nitrógeno. El producto buscado así obtenido

405994

14 MAR 1972



puede ser refinado por medio de varios métodos según sus propiedades, por ejemplo cromatografía en columna, extracción, precipitación, distribución en contracorriente, recristalización, etc.

5                   Preparación de 3-piridaziniltiometil-cefalosporinas (I) acilando derivados de 7-amino-cefalosporina (IV):

10                   Los derivados (IV) de 7-amino-cefalosporina proporcionan fácilmente diversas clases de cefalosporinas por medio de reacciones ordinarias de acilación. El grupo carboxilo en la posición 4 puede estar en forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o de aminas orgánicas, por ejemplo sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, trietilamina,

15                   etc. Alternativamente, puede estar en forma de ésteres, fácilmente descomponibles, con, por ejemplo, beta-metilsulfoniletilo, trimetilsililo, benzhidril-beta, beta, beta-tricloroetilo, fenacilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, etc. Como agentes acilantes usados para la acilación, pueden usarse ácidos carboxí-

20                   licos orgánicos o derivados funcionales de los mismos, incluyendo todos los agentes de acilación utilizables en la acilación de penicilinas y cefalosporinas. Entre estos ácidos carboxílicos orgánicos son particularmente

25                   preferidos los derivados de ácido acético. Es decir,

405994



se usan preferiblemente los derivados de ácido acético que tienen en posición alfa un grupo fenilo, fenoxi, tienilo, ciclohexenilo, o un grupo entre estos grupos que tenga sustituyentes tales como grupos alcoholo inferiores, átomos de halógeno, grupos nitro o amino. Además, se usan también preferiblemente derivados de ácido acético que tienen, en posición alfa, otros grupos distintos de los grupos amino, carboxílicos, grupos sulfo o un grupo derivados de estos grupos, anteriormente citados. Son ejemplos de estos ácidos carboxílicos orgánicos la fenilglicina, ácido fenilmalónico, ácido fenilacético, ácido para-nitrofenilacético, la ciclohexenilglicina, trimetil-ciclohexenilglicina, ácido tienilacético, ácido piridiltioacético, ácido fenoxiacético, ácido alfa-fenoxipropiónico, ácido alfa-fenoxibutírico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilcarboxílico, ácido 3-o-clorofenil-5-metil-4-isoxazolil-carboxílico, etc.

Estos ácidos carboxílicos orgánicos pueden disponerse para la reacción de acilación, bien en forma de ácidos libres, o de sales de sodio, potasio, calcio, trimetilamina, piridina, etc., o de derivados funcionales de los mis-

7-10-72

409994

14 MAR 1972



mos, tales como halogenuros de ácido, anhídridos de ácido, anhídridos mixtos de ácidos, amidas o ésteres activos. Los ejemplos típicos que son los más frecuentemente usados son los cloruros de ácido, anhídridos de ácido alcohol-carbónico, anhídridos mixtos de ácidos carboxílicos alifáticos o azolidas de ácido.

5  
10  
15  
Cuando se usan ácidos carboxílicos orgánicos en forma de ácidos libres o sales, se usan agentes de condensación adecuados. Los agentes de condensación son, por ejemplo, carbodiimidas N,N'-disustituídas, tales como la N,N'-díciclohexil-carbodiimida, compuestos de azolida tal como el N,N'-carbonilimidazol ó el N,N'-tionildiimidazol, N-etoxi-carbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína, o agentes deshidratantes tales como el oxicloriguro de fosforilo o alcoxi-acetileno. Cuando se usan estos agentes de condensación, se considera que la reacción transcurre a través de derivados funcionales de ácidos carboxílicos.

20  
25  
Usualmente, esta reacción es efectuada ventajosamente y suavemente en un disolvente. Como disolvente puede emplearse cualquier disolvente convencional o mezcla de los mismos, siempre que no interfiera con la reacción de la presente invención. Pueden comprender agua, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, dicloroetileno, piridina,

405994



11 NOV 1972

5 dimetilanilina, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares. La temperatura de reacción no es tan crítica. Usualmente, sin embargo, la reacción es efectuada bajo enfriamiento o a temperatura ambiente. Los productos de reacción pueden ser aislados por un método de purificación tal como la cromatografía en columna, extracción, precipitación en el punto isoelectrico, distribución en contracorriente, recristalización, etc.

10 En la reacción de acilación anterior, el compuesto intermedio, es decir el imido halogenuro o imino éter, formado en el curso de la reacción de desacilación descrita anteriormente, puede dejarse reaccionar con los agentes de acilación. Esto está comprendido también en el objeto de la presente invención.

Preparación de derivados de 7-aminocefalosporina (IV) desacilando 3-piridaziniltiometil-7-aminocefalosporinas:

20 Si  $R^1$  en las 3-piridaziniltiometil-cefalosporinas (I) obtenidas es un grupo acilo, los compuestos, es decir las 3-piridaziniltiometil-7-acilaminocefalosporinas pueden ser convertidos, por medio de una reacción de desacilación, en 3-piridaziniltiometil-7-aminocefalosporinas. Esta reacción

7-10-72

405994



14

es particularmente útil para obtener óxidos de ácido 7-amino-3-(6'-piridaziniltiometil)-3-cefem-4-carboxílicos (IV) desacilando el grupo 5-amino-5-carboxivalerilo en la posición 7 de los óxidos de ácidos

5 7-(5'-amino-5'-carboxivalerilamido)-3-(6"-piridaziniltiometil)-3-cefem-4-carboxílico obtenibles a partir de la cefalosporina. Naturalmente, la reacción puede aplicarse también a compuestos que contienen otros grupos acilo.

10 Las citadas 7-acilaminocefalosporinas usadas en esta reacción de desacilación pueden usarse en forma de ácidos libres, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, aluminio, etc., o en la forma protegida en sus grupos amino o carboxilo. Como grupo

15 para la protección del grupo amino puede usarse cualquier grupo protector usado convencionalmente para la protección de un grupo amino, Pueden usarse frecuentemente, por ejemplo, grupos benciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo o nitrobenzoilo.

20 Como grupo protector para el grupo carboxílico puede usarse cualquier grupo protector para ácidos carboxílicos usado generalmente. Entre ellos son preferidos particularmente los que pueden eliminarse fácilmente. Por ejemplo se usan convenientemente ésteres fácilmente descomponibles de benzhidrilo, nitrobenzilo, bencilo, beta-metilsulfoniletoksi

25 o trimetilsililo.

405994



Esta reacción de desacilación es efectuada en las condiciones de reacción que se aplican generalmente para obtener ácidos 7-aminocefalosporánicos por escisión de los enlaces de acil amino en la posición 7 de la cefalosporina C. Por ejemplo, se dejan reaccionar con reactivos de nitrosación 7-acilaminocefalosporinas de las que los grupos amínicos de la cadena lateral no están protegidos. Después, los productos de reacción son descompuestos en un disolvente protónico tal como agua, alcoholes inferiores, por ej. metanol, etanol, propanol, etc. Los reactivos de nitrosación son ilustrados por los halogenuros de nitrosilo, tales como cloruro de nitrosilo o bromuro de nitrosilo, ácido nitroso, ácido nitroso alcohólicos alifáticos, dióxido de nitrógeno o sulfato de nitrosilo. Esta reacción es efectuada ordinariamente en un disolvente. Frecuentemente se usan ácidos grasos tales como el ácido fórmico o el ácido acético. Pueden usarse también disolventes mixtos de estos ácidos grasos con otros disolventes orgánicos, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano, nitrobenceno, diclorometano, cloroformo, tetrahydrofurano, etc. Aunque la temperatura de reacción no está limitada, la reacción es efectuada preferiblemente con enfriamiento, para evitar reacciones secundarias. Los productos de reacción son hidrolizados direc-

7-10-72

405994



tamente sin aislamiento. A partir de la disolución de los productos hidrolizados así obtenidos, se obtienen derivados (IV) de 7-aminocefalosporina.

5 Por otro lado, entre las 7-acilaminoce-  
falosporinas, aquellas cuyos grupos amino de las cadenas  
laterales están protegidos o cuyos grupos acilo no con-  
tienen ningún grupo amino, son tratados con reactivos  
formadores de halogenuro de imida. Los halogenuros de  
10 imida obtenidos así son convertidos después en imino-  
éteres por reacción de intercambio, iminoéteres que  
después son sometidos a hidrólisis. Como reactivos for-  
madores de halogenuro de imida pueden usarse halogenu-  
ros que contienen carbono, fósforo o azufre, o haloge-  
nuros de ácido derivados de ácidos oxácidos que contie-  
15 nen cualquiera de estos elementos. Son ejemplos el oxi-  
cloruro de fosforilo, pentacloruro fosfórico, tricloru-  
ro fosfórico, cloruro de tionilo, fosgeno, cloruro de  
oxalilo, pirocatequina-tricloruro fosfórico, etc. Las  
reacciones de formación de halogenuro de imida son efec-  
20 tuadas ventajosamente en presencia de aminas terciarias,  
tales como la trietilamina, piridina, dimetilánilina,  
etc. Una vez completada la formación de halogenuro de  
imida, se añade un alcohol al sistema de reacción, con  
lo que se obtienen fácilmente los correspondientes imi-  
25 noéteres. Las reacciones que se acaban de citar ante-

7-10-72

405994

26 EN

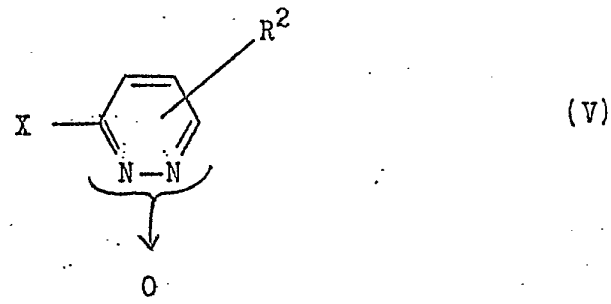


riormente son efectuadas preferiblemente bajo enfria-  
miento, para evitar reacciones secundarias indeseables.  
Como alcoholes a emplear para la formación del imino-  
éter, se usan preferiblemente alcoholes inferiores, ta-  
5 les como metanol o etanol. Los iminoéteres así prepara-  
dos se dejan después reaccionar con agua para efectuar  
la hidrólisis, dando derivados (IV) de 7-aminocefalos-  
porina. Dicha hidrólisis puede ser efectuada suavemente  
por adición de un ácido tal como ácido fórmico o ácido  
10 acético. Una vez completada la hidrólisis, el pH del sis-  
tema de reacción se ajusta a 3,5 a 4.

Preparación de compuestos (III) de N-óxido  
de piridazintiol:

15 Los compuestos de N-óxido de piridazino-  
tiol (III) que pueden usarse como uno de los materiales  
de partida en la presente invención, pueden prepararse  
dejando que el correspondiente compuesto sustituido por  
halógeno, de la fórmula

20

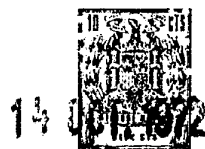


25

donde R<sup>2</sup> es el mismo que se ha definido anteriormente y  
X indica un átomo de halógeno, reaccione directamente con

7-10-72

405994



agentes de tiolación, según métodos convencionales per se, o que reaccione con tiourea para formar sal de tiouronio intermedia, que después es descompuesta con álcali. El compuesto (V) en el que X es cloro puede dejarse reaccionar  
5 directamente con agentes de tiolación en un recipiente cerrado herméticamente, para preparar dicho compuesto (III). El último de estos métodos puede ser puesto en práctica con ventaja y suavemente en un disolvente, usando agentes de tiolación tales como el sulfuro de sodio, sulfuro de  
10 potasio, sulfhidrato de sodio, sulfhidrato de potasio, etc. Como disolvente, puede usarse cualquier disolvente incluyendo agua, disolventes orgánicos, o mezclas de los mismos, siempre que no interfieran con la reacción. Como disolventes orgánicos pueden usarse alcoholes, tales como  
15 metanol, etanol o propanol, éteres tales como el tetrahydrofurano o dioxano, o cetonas tales como la acetona o la metil-etil-cetona. Además, pueden usarse el acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Esta reacción es efectuada en un recipiente cerrado herméticamente y transcurre  
20 suavemente a una temperatura comprendida entre 90° y 150°C, y preferiblemente de 100° a 120°C. El tiempo de reacción puede ser variable según los materiales de partida, los agentes de tiolación, o los disolventes usados. No obstante, sin embargo, la reacción es completada sustancialmente  
25 en el intervalo de varias horas a 20 horas. Pueden obtener-

405994



se resultados favorables si se introduce de modo hermético un gas inerte, tal como el nitrógeno, en el recipiente cerrado herméticamente.

Las cefalosporinas obtenidas según la presente invención pueden usarse, por ejemplo, en forma de inyección o de cápsula, de modo similar a las cefalosporinas conocidas. Tiene una fuerte actividad antimicrobiana contra una amplia variedad de bacterias, incluyendo el Proteus morganii, etc., contra la que las penicilinas o cefalosporinas de la técnica anterior son menos efectivas. Por ejemplo, cuando se usa 1"-óxido de ácido 7-(2'-tienilacetamido)-3- [6"-(3"-metoxipiridazinil-tiometil)] 7 -3-cefem-4-carboxílico, usualmente se inyecta hipodérmicamente, por adulto y por día, una disolución acuosa que contiene de 0,1 a 6 g. de este compuesto. Por otro lado, en el caso del 1"-óxido de ácido 7-(D-2' amino-2'-fenilacetamido)-3- [6"-(3"-metoxipiridazinil-tiometil)] 7-3-cefem-4-carboxílico, usualmente se administran por vía oral 0,25 a 6 g. por adulto.

Ha de entenderse que los ejemplos siguientes son sólo con el fin de ilustrar, y no han de considerarse como limitaciones de esta invención, y que puede recurrirse a muchas variaciones sin apartarse del espíritu y objeto de esta invención. En esta Memoria descriptiva, "g", "mg", "ml", "mcg", p. de f. y "descomp." son "gra-

405994



14 OCT. 1972

mo(s)", "miligramo(s)", "mililitro(s)", "microgramo(s)",  
"punto de fusión" y "se descompone", respectivamente.  
Todas las temperaturas son sin corregir, y todos los  
tantos por ciento son en peso. "MIC" significa concen-  
5 tración inhibitoria mínima. "Parte(s)" significa "par-  
tes en peso" si no se indica otra cosa, y la relación  
entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a  
la relación entre gramo(s) y mililitro(s).

10 Ejemplo 1

3,12 gramos de 2-óxido de 6-metoxi-3-  
cloropiridazina se disuelven en 100 ml de dioxano. A  
esta disolución se añaden 5,76 g de  $\text{SNa}_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  disuel-  
15 tos en 100 ml de agua. La totalidad de la disolución  
se introduce en un autoclave de acero inoxidable de 300  
ml de capacidad. Una vez que el aire del recipiente es  
sustituído por nitrógeno gaseoso, el autoclave es ce-  
rrado herméticamente, y después se calienta a una tem-  
20 peratura comprendida entre  $100^\circ$  y  $110^\circ\text{C}$ , con agitación,  
durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción es  
sometida a destilación bajo presión reducida, para eli-  
minar la mayor parte del dioxano. El resto que queda  
es sometido a filtración para eliminar los materiales  
25 insolubles. Al filtrado se añade ácido clorhídrico 1N,

7-10-72

405994



14 1972

bajo enfriamiento con hielo, para hacer ácida la disolución. Los precipitados formados se recogen por filtración, para obtener 2,00 g de 2-óxido de 6-metoxi-3-piridazinotiol.

5

P. de f.: 140°C

Análisis elemental:

Calculado para  $C_5H_6N_2O_2S$ :

C 37,98; H 3,82; N 17,71

Encontrado:

10

C 37,98; H 3,52; N 18,01

MIC (gammas/ml.)

Staphylococcus aureus 5

Bacillus subtilis 10

Sarcina lutea 10

15

Ejemplo 2

4,05 gramos de 2-óxido de 6-n-butoxi-3-cloropiridazina y 6,0 g de  $SNa_2 \cdot 9H_2O$  se añaden a una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml de dioxano. La mezcla es calentada durante 12 horas de la misma manera que en el Ejemplo 1. El producto de reacción es tratado de manera similar al Ejemplo 1, para obtener 2,28 g de 2-óxido de 6-n-butoxi-3-piridazinotiol.

20

P. de f.: 47 a 49°C.

Análisis elemental:

7-10-72



443994

Calculado para  $C_8H_{12}O_2N_2S$ :

C 47,98; H 6,04; N 13,99

Encontrado:

C 47,67; H 5,86; N 13,29

5 MIC (gammas/ml.)

Staphylococcus aureus 5

Bacillus subtilis 5

Escherichia coli NIHJ 5

10 Ejemplo 3

Una disolución de 1,34 g de hidróxido de potasio en 100 ml de etanol es saturada con sulfuro de hidrógeno, para preparar una disolución etanólica de sulfhidrato de potasio. A esta disolución se añaden 3,2 g de 2-óxido de 6-metoxi-3-cloropiridazina para efectuar la reacción de modo similar a como en el Ejemplo 1, para obtener 1,98 g de 2-óxido de 6-metoxi-3-piridazinotiol.

20 Ejemplo 4

4,13 g de 2-óxido de 6-(2-etilhexiloxi)-3-cloropiridazina y 4,60 g de  $SnCl_2 \cdot 9H_2O$  se disuelven en una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml de dioxano. La reacción es efectuada de modo similar al Ejemplo 1,

7-10-72

405994

13



para obtener 2,78 g de 2-óxido de 6-(2-etilhexiloxi)-  
3-piridazinotiol.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{12}H_{10}N_2O_2S$ :

5

C 56,23; H 7,87; N 10,93

Encontrado:

C 56,17; H 7,52; N 10,17

Ejemplo 5

10

A una disolución de 2,0 g de 2-óxido  
de 6-etoxi-3-cloropiridazina en 50 ml de agua se  
añaden 3,60 g de  $SNa_2 \cdot 9H_2O$  disueltos en 50 ml de  
agua. La disolución se introduce en una bomba de  
presión. Después de sustituir el aire interior por  
nitrógeno, la mezcla de reacción es calentada a 120°  
a 130°C durante 15 horas, con agitación. El produc-  
to de reacción es tratado de modo similar a como en  
el Ejemplo 1, para obtener 1,52 g de 2-óxido de 6-eto-  
xi-3-piridazinotiol.

15

20

P. de f. 98° a 99°C.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_6H_8N_2O_2S$ :

C 46,85; H 4,68; N 16,27

Encontrado:

25

C 42,07; H 4,63; N 15,83

7-10-72

405994 14



Ejemplo 6

Una disolución de 3 g de hidróxido de potasio en 30 ml de metanol es saturada con sulfuro de hidrógeno para preparar una disolución metanólica de sulfhidrato de potasio. A esta disolución se añaden 1,9 g de l-óxido de 3-cloro-6-metilpiridazina. La mezcla es introducida después en un autoclave, y, después de la sustitución del aire por nitrógeno, es calentada a 130° a 140°C con agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción es tratada de modo similar al del Ejemplo 1, para obtener 1,2 g de l-óxido de 6-metil-3-cloro-6-metilpiridazina. Este producto es oxidado en condiciones suaves para dar el disulfuro correspondiente.

P. de f.: 205 a 207°C.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{10}H_{10}N_4O_2S_2$ :

C 42,56; H 3,57; N 19,85

Encontrado:

C 42,71; H 3,50; N 20,00

Ejemplo 7

A una disolución de 1 g de l-óxido de 3,6-dicloropiridazina en 50 ml de dioxano se añaden 4,35 g de  $SNa_2 \cdot 9H_2O$  disueltos en 50 ml de agua. La

7-10-72

405994

14 OCT 1972



totalidad de la disolución se introduce en un auto-  
clave de acero inoxidable de 300 ml de capacidad. Una  
vez que el aire es sustituido por nitrógeno gaseoso,  
el autoclave es cerrado herméticamente, y después es  
5 calentado a temperatura ambiente durante 10 horas con  
agitación. La mezcla de reacción es condensada bajo  
presión reducida. Al residuo se añaden 10 ml de agua  
y las sustancias insolubles son eliminadas por fil-  
tración. El filtrado se hace ácido por adición de áci-  
10 do clorhídrico al 10%. Los precipitados resultantes  
son recogidos por filtración para obtener 0,71 g de  
2-óxido de 6-cloro-3-piridazinotiol.

P. de f.: 74° a 76°C

Análisis elemental:

15 Calculado para  $C_4H_3ON_2SCl$ :

C 29,55; H 1,86; N 17,23

Encontrado:

C 29,31; H 1,65; N 16,84

20 Ejemplo 8

Una disolución de 2,2 g de potasio en  
30 ml de metanol es saturada con sulfuro de hidróge-  
no, y a la disolución resultante se añaden 1,3 g de  
1-óxido de 3-cloro-piridazina. La mezcla es intro-  
25 ducida en un autoclave de acero inoxidable, y, des-

7-10-72

405994



pués de sustituir el aire del interior por nitrógeno gaseoso, el autoclave es cerrado herméticamente, y después calentado a 130° a 140°C durante una hora. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida, se añaden 10 ml de agua al residuo y la disolución es filtrada. Al filtrado se le añade ClH.LN para hacer ácida la disolución. La disolución es sometida después a extracción con acetato de etilo. De la capa de acetato de etilo se obtienen 0,384 g de 2-óxido de 6-piridazinotiol.

#### Ejemplo 9

Una disolución de 600 partes de 7-aminocefalosporanato de sodio y 400 partes de 2-óxido de 6-metoxi-3-piridazinotiol de sodio en 7000 partes en volumen de agua, es calentada a 42°C durante 30 horas, mientras se hace burbujear nitrógeno gaseoso en el sistema de reacción. La disolución de reacción se hace pasar a través de una resina de poliestireno (Amberlite XAD-II, marca registrada de Rohm & Haas Co.) en una columna para dejar el producto de reacción adsorbido sobre la resina. El producto es eluído con agua. Se obtienen 173 partes de 1'-óxido de 7-amino-3- [6'-(3'-metoxipiridaziniltiometil)] -3-cefem-4-carboxilato de sodio.

7-10-72

405994



Análisis elemental:

Calculado para  $C_{13}H_{13}N_4O_5S_2Na \cdot 2H_2O$ :

C 36,45; H 4,00; N 13,06

Encontrado:

5 C 36,80; H 3,74; N 12,73

Espectro de absorción de resonancia magnética nuclear (RMN) ( $D_2O$ , 100 MC):

10 3,78 ppm (cuartete de protones de metileno en la posición 2-); 4,16 ppm (singulete de protón de metoxi); 4,38 ppm. (cuartete de protones de metileno en la posición 3-);  
4,92 ppm, 5,19 ppm (dobletes de protones en las posiciones 6 y 7, respectivamente);  
15 7,27, 8,08 ppm (absorción de tipo AB de protones sobre el anillo de piridazina).

Ejemplo 10

Una disolución de 2,72 partes de 7-aminocefalosporanato de sodio y 2,00 partes de 2-óxido de  
20 6-metoxi-3-piridazinotiol de sodio en 100 partes en volumen de agua se calienta a 40°C durante 30 horas, burbujeando al mismo tiempo nitrógeno gaseoso en el sistema de reacción. Una vez que la mezcla de reacción es enfriada, las sustancias insolubles son separadas de los productos de reacción por filtración. El  
25

7-10-72

405994



pH del filtrado es ajustado a 2 por adición de ácido clorhídrico diluido. Los precipitados son recogidos por filtración y lavados con agua, y después con una pequeña cantidad de cloroformo. Se obtienen 2,38 partes de 1-óxido de ácido 7-amino-3- [6'-(3'-metoxipiridaziniltiometil)]-3-cefem-4-carboxílico. La sal de sodio derivada de este producto es completamente idéntica al producto obtenido en el Ejemplo 9.

10 Ejemplo 11

Una disolución de 840 partes de 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio y 400 partes de 2-óxido de 6-metoxi-3-piridazinotiol de sodio en 10.000 partes en volumen de agua pesada es calentada a 50°C durante 40 horas, burbujeando al mismo tiempo nitrógeno gaseoso en el sistema de reacción. La mezcla de reacción, que es enfriada y desprovista de las sustancias insolubles por filtración, es ajustada a pH 2. Los precipitados resultantes se recogen por filtración, se lavan y se secan, para obtener 779 partes de 1"-óxido de ácido 7-(2'-tienilacetamido)-3- [6'-(3"-metoxipiridaziniltiometil)]-3-cefem-4-carboxílico.

25 Análisis elemental:

7-10-72

- 25 -

405994



Calculado para  $C_{19}H_{18}O_6N_4S_3$ :

C 46,14; H 3,66; N 11,32; S 19,45

Encontrado:

C 45,36; H 3,32; N 10,99; S 19,19

5 Espectro de RMN (dimetilsulfóxido pesado, 100 MC):

3,59 ppm (cuartete de protones de metileno en la posición 2); 3,70 ppm (singulete de protón de metileno en la posición 2 sobre el anillo de tiofeno); 3,87 ppm (singulete de protón de metoxilo); 4,16 ppm (singulete de protón de metileno en la posición 3); 5,04, 5,59 ppm (doblete y cuartete de protones en las posiciones 6 y 7, respectivamente); 6,83, 7,86 ppm (tipo AB de protones sobre el anillo de piridazina); 6,88, 7,26 ppm (multipletes de protones sobre el anillo de tiofeno); 9,04 ppm (doblete de protón de NH).

MIC (mcg./ml.)

20	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	menos de 0,01
	" " Nº 87	2
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,05
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,05
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	0,5
25	<u>Klebsiella pneumoniae</u> Kbl	2

7-10-72

405994



Proteus vulgaris Eb 51

5

Ejemplo 12

Una disolución de 225 partes de 7-(5'-amino-  
5'-carboxivalerilamido)cefalosporanato de sodio y 100  
partes de 2-óxido de 6-metoxi-3-piridazinotiol en  
2.000 partes en volumen de agua pesada es calentada  
bajo agitación a 50°C durante 24 horas, haciendo bur-  
bujear mientras tanto nitrógeno gaseoso en el siste-  
ma de reacción. Una vez enfriado, el sistema de reac-  
ción se hace pasar a través de una columna de resina  
de poliestireno (Amberlite XAD-II) para disponer del  
producto de reacción adsorbido sobre la resina. El  
producto es eluido con agua. Se obtienen 214 partes  
de 1"-óxido de 7-(5'-amino-5'-carboxivalerilamido)-3-  
[6"-(3"-metoxipiridazinilometil)]-3-cefem-4-car-  
boxilato de sodio.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{19}H_{22}N_5O_8S_2Na \cdot 2H_2O$ :

C 39,93; H 4,59; N 12,25

Encontrado:

C 39,75; H 5,39; N 12,17

Espectro de RMN ( $D_2O$ , 100 MC): 3,80 ppm (cuartete  
de protón de metileno en la posición 2);  
4,18 ppm (singulete de protón de metoxi);

7-10-72

- 27 -

405994



5 4,34 ppm (cuartete de protón de metileno en la posición 3); 5,28, 5,79 ppm (dobletes de protones en las posiciones 6 y 7, respectivamente); 7,28, 8,12 ppm (absorción de tipo AB de protones sobre el anillo de piridazina)

Ejemplo 13

10 A una disolución de 500 partes de ácido 7-aminocefalosporánico y 150 partes de bicarbonato de sodio en 5.000 partes en volumen de agua se añaden 410 partes de 2-óxido de 6-n-butoxi-3-piridazinotiol. La reacción es efectuada a 40°C durante 20 horas con agitación. Los precipitados resultantes se separan por centrifugación y se lavan con agua, alcohol y éter, respectivamente, para obtener 197 partes de 1'-óxido de 7-amino-3- [6'- (3'-n-butoxipiridaziniltiometil) ] -3-cefem-4-carboxilato de sodio.

15

Espectro de RMN (ácido trifluoroacético, 100 MC):

20 1,00 ppm (triplete de protón de metilo);  
3,80 ppm (cuartete de protón de metileno en la posición 2); 4,40 ppm (triplete de protón de metileno adyacente al oxígeno del grupo n-butoxi); 4,57 ppm (cuartete de protón de metileno en la posición 3); 5,36

25

7-10-72

705994

14 087-1972



ppm (cuartete de protones en las posiciones 6 y 7); 7,25, 8,03 ppm (absorción de tipo AB de protones sobre el anillo de piridazina).

5 Ejemplo 14

Una disolución de 500 partes de 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio y 266 partes de 2-óxido de 6-n-butoxi-3-piridazinotiol en 5.000 partes en volumen de agua es calentada a 50°C durante 24 horas, con agitación. Los precipitados son recogidos por filtración y lavados para obtener 415 partes de 1'-óxido de 7-(2'-tienilacetamido)-3-[6''-(3''-n-butoxipiridaziniltiometil)]-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

15

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido pesado, 100 MC):

0,92 ppm (triplete de protón de metilo en el terminal del grupo n-butilo) 3,45 ppm (singulete ancho de protón de metileno en la posición 2); 3,75 ppm (singulete de protón de metileno en la posición 2 sobre el anillo de tiofeno); 4,91, 5,44 ppm (doblete y cuartete de protones en las posiciones 6 y 7, respectivamente); 6,76

20

25

..7-10-72

405994



8,38 ppm (absorción tipo AB de protones sobre el anillo de piridazina); 6,80 a 7,40 ppm (multiplete de protones sobre el anillo de tiofeno).

5	<u>MIC (mcg/ml.)</u>		
		<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,02
		" " Nº 87	0,1
		<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,05
10		<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,05
		<u>Escherichia coli</u> NIHJ	1
		<u>Klebsiella pneumoniae</u> Kbl	5

#### Ejemplo 15

15 Una disolución de 294 partes de 7-aminocefalosporanato de sodio y 278 partes de 2-óxido de 6-(2-etilhexiloxi)-3-piridazinotiol de sodio en 5.000 partes en volumen de agua es calentada con agitación a 40°C, durante 20 horas. Los precipitados son recogidos por filtración, y lavados con agua, para obtener 20 140 partes de 1'-óxido de 7-amino-3-{ 6'-[3'-(2"-etil)hexiloxipiridaziniltiometil] }-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

Analisis elemental:

7-10-72

- 30 -

405994



Calculado para  $C_{26}H_{27}N_4O_5S_2Na$ :

C 48,56; H 5,54; N 11,42

Encontrado:

C 49,57; H 5,82; N 11,60

Espectro de RMN (ácido trifluoroacético,  
100 MC):

absorción de protones del  
grupo 2-etilhexilo; 3,82 ppm  
(cuartete de protón de me-  
tileno en la posición 2); 4,51  
ppm (cuartete de protón de me-  
tileno en la posición 3); 5,34  
ppm (cuartetede protones en las  
posiciones 6 y 7); 7,22, 8,02  
ppm (absorción de tipo AB de  
protonas sobre el anillo de  
piridazina).

#### Ejemplo 16

Una disolución de 418 partes de  
7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio y 278  
partes de 2-óxido de 6-(2-etilhexiloxi)-3-piridazi-  
notiol de sodio en 5.000 partes de agua en volumen  
es calentada bajo agitación a 50°C durante 24 horas.  
Una vez enfriada la mezcla de reacción las sustancias aceito

405994



5 sas precipitadas son separadas de la misma. Las sus-  
 tancias oleosas citadas son disueltas en agua, y el  
 pH de la disolución es ajustado a 2, y después la di-  
 solución es sometida a extracción con acetato de eti-  
 10 lo. Una vez que la capa de acetato de etilo es lavada  
 con agua y secada, se le añade 2-etilhexanoato de so-  
 dio. Los precipitados son recogidos por filtración  
 para obtener 410 partes de 1"-óxido de 7-(2'-tienil-  
 acetamido)-3- { 6"-2"-3"- (2<sup>m</sup>-etil)-hexiloxi pirida-  
 ziniltiometil 7 }-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{26}H_{31}N_4O_6S_3Na \cdot H_2O$ :

C 49,35; H 5,26; N 8,85

Encontrado:

15 C 49,38; H 5,40; N 8,03

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido pesado, 100 MG):

20 absorciones de protones basados en el gru-  
 po 2-etilhexilo; 3,45 ppm (singulete an-  
 cho de protón de metileno en la posición  
 2); 3,45 ppm (singulete de protón de me-  
 tileno en la posición 2 del anillo de  
 tiofeno) 4,23 ppm (cuartete de protón de  
 metileno en la posición 3); 4,90, 5,42  
 25 ppm (dobletes de protones de metileno en  
 las posiciones 6 y 7, respectivamente),

7-10-72

405994



14 OCT. 1972

6,71, 8,42 ppm (absorción de tipo AB de pro-  
tones del anillo de tiofeno); 6,80 a 7,30  
(multiplete de protones sobre el anillo de  
tiofeno); 8,93 ppm (doblete de protón de  
NH).

5

MIC (mcg/ml.)

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,02
	" " N° 87	0,2
10	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,05
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,1

Ejemplo 17

A una mezcla de tres partes de 1"-óxido de  
15 ácido -7-(5'-carboxi-5'-isoborniloxycarbonilaminova-  
lerilamino)-3- [6"-(3"-metoxipiridaziniltiometil)]-  
-3-oxoem-4-carboxílico y 100 partes de diclorometano,  
se añaden además 5 partes de piridina y 10 partes de  
20 trimetilclorosilano. La mezcla es agitada a tempera-  
tura ambiente durante diez minutos. Los productos de  
reacción son enfriados después a 10°C y agitados du-  
rante 20 minutos, con adición de 10 partes de piridi-  
na y 7 partes de pentacloruro fosfórico para formar  
25 halogenuro de imida. La mezcla de reacción es enfria-  
da después hasta -20°C y se le añaden 125 partes de

7-10-72

405994



metanol para preparar iminoéter. La mezcla de reacción es calentada después hasta la temperatura ambiente, y se le añaden 20 partes de una disolución acuosa de ácido fórmico al 25%. El pH de esta mezcla es ajustado a 3,5 a 4,0 con adición de trietilamina. Los precipitados resultantes son recogidos por filtración, para obtener 1'-óxido de ácido 7-amino-3- [6'-(3'-metoxipiridaziniltiometil)]-3-cefem-4-carboxílico. Este producto es completamente idéntico al obtenido en el Ejemplo 10.

Ejemplo 18

2,5 partes de 1"-óxido de 7-(5'-carboxi-5'-aminovalerilamino)-3- [6"-(3"-metoxipiridaziniltiometil)]-3-cefem-4-carboxilato de sodio se disuelven en 7,5 partes de ácido fórmico de 99%, bajo enfriamiento con hielo. A esta disolución se añade una disolución de 0,6 partes de cloruro de nitrosilo disueltas en 2,3 partes de ácido fórmico. Al cabo de 5 minutos, la mezcla de reacción es condensada bajo presión reducida. Al residuo se añaden 7 partes de agua, y el pH de la mezcla se ajusta a 3,5 a 4,0, con adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio, con enfriamiento con hielo. Los precipitados resultantes se recogen por filtración, para obtener 1"-óxido de

7-10-72



405994



5 ácido 7-amino-3- [6'-(3'-metoxipiridaziniltiometil)]7-  
-3-cefem-4-carboxílico en 60 partes de dimetilacetami-  
da, se añaden 2,0 partes de cloruro de 2-tienilaceti-  
lo. La mezcla es agitada a temperatura ambiente duran-  
te 3 horas. Después de separar las sustancias inso-  
lubles por filtración, se extrae dimetilacetamida por  
destilación bajo presión reducida. Por adición de agua  
al residuo, los precipitados resultantes son recogi-  
dos por filtración, y lavados con cloroformo, para  
10 obtener 3,6 partes de 1"-óxido de 7-(2'-tienilacetami-  
do)-3- [6''-(3''-metoxipiridaziniltiometil)]7-3-cefem-  
4-carboxílico.

#### Ejemplo 21

15 La reacción es efectuada de modo similar al  
del Ejemplo 20, usando 4,1 partes de 1'-óxido de áci-  
do 7-amino-3- [6'-(3'-butoxipiridaziniltiometil)]7-  
3-cefem-4-carboxílico y 2,0 partes de cloruro de tie-  
nilacetilo, para obtener 4,0 partes de 1"-óxido de  
20 ácido 7-(2'-tienilacetamido)-3- [6''-(3''-butoxipiri-  
daziniltiometil)]7-3-cefem-4-carboxílico.

#### Ejemplo 22

25 La reacción es efectuada de modo similar al  
del ejemplo 20, usando 4,7 partes de 1'-óxido de ácido

7-10-72

405994



7-amino-3- $\left\{ \begin{array}{l} 6' - \left[ 3' - (2'' - \text{etil}) \text{hexiloxi piridazinil} \\ \text{tiometil} \right] \end{array} \right\} - 3 - \text{cefem-4-carboxílico}$  y 2,0 partes de  
 cloruro de 2-tienilacetilo, para obtener 4,3 partes  
 de 1''-óxido de ácido 7-(2'-tienilacetamido)-3- $\left\{ \begin{array}{l} 6'' - \\ \left[ 3'' - (2''' - \text{etil}) \text{hexiloxi piridaziniltiometil} \right] \end{array} \right\} - 3 -$   
 5 cefem-4-carboxílico.

### Ejemplo 23

10 A 20 partes de tetrahidrofurano se añaden 3,3  
 3,3 partes de N-ixoborniloxicarbonil-D-fenilglicina y  
 1,1 partes de trietilamina, y la mezcla es enfriada a  
 -10°C. A esta mezcla se añaden, gota a gota, 1,4 partes  
 de cloroformiato de isobutilo a -6° a -10°C. Una vez  
 15 completada la adición, la mezcla de reacción se lleva  
 a la temperatura ambiente, y se continua la agita-  
 ción durante 30 minutos. La disolución de anhídrido  
 de ácido mixto, obtenida extrayendo por filtración  
 los precipitados (clorhidrato de trietilamina) se  
 20 añade a una mezcla de 3,7 partes de 1'-óxido  
 de ácido 7-amino-3- $\left[ 6' - (3' - \text{metoxipiridaziniltio-} \right.$   
 $\left. \text{metil}) \right] - 3 - \text{cefem-4-carboxílico}$  y 200 partes de di-  
 metilacetamida. La mezcla es agitada a temperatura

405994



ambiente durante 2 horas. Después, la dimetilacetamida se extrae por destilación bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en acetato de etilo. A esta disolución se añade 2-etilhexanoato de sodio. El precipitado resultante se recoge por filtración, para  
5 obtener 1"-óxido de 7-(2'-isoborniloxicarbonilamino-2'-fenilacetamido)-3- $\Delta$ 6"-(3"-metoxipiridaziniltiometil)7-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

10 Ejemplo 24

Una disolución de 500 partes de 7-(2'-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio, 185 partes de 2-óxido de 3-metil-6-piridazonotiol y 110 partes de bicarbonato de sodio, en 5.000 partes en volumen  
15 de agua, se calienta bajo agitación a 40° a 50°C durante tres días. La mezcla de reacción se hace pasar a través de una columna de resina de poliestireno (Amberlite XAD-II). El producto es eluido con etanol acuoso al 5%. Se obtienen 374 partes de 2"-óxido de  
20 7-(2'-tienilacetamido)-3- $\Delta$ 6"-(3"-metilpiridazinil)-tiometil7-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

P. de f.: 175 a 178°C (descomp.)

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>S<sub>3</sub>Na<sub>3</sub>· $\frac{3}{2}$ H<sub>2</sub>O:

405994

14



C 43,26; H 3,82; N 10,62

Encontrado: C 43,13; H 3,95; N 11,20

Espectro de RMN (D<sub>2</sub>O, 100 MC): 2,60 ppm (singulete de protón de metilo sobre el anillo de piridazina); 3,6 ppm (cuarte-  
te de tipo AB de protón de me-  
tileno en la posición 2); 4,32  
ppm (cuartete de tipo AB de pro-  
tón de metileno en la posición  
3); 4,02 ppm (singulete de protón  
de metileno en la posición 2 del  
anillo de tiofeno); 5,17, 5,76  
ppm (dobletes de protones en las  
posiciones 6,7, respectivamente,  
J<sub>6-7</sub> = 5 cps).

MIC (mcg/ml.)

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	menos de 0,01
	" " Nº 87	0,1
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,01
20	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,05
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	1
	<u>Klebsiella pneumonie</u> Kbl	1
	<u>Proteus vulgaris</u> Eb 51	2

Ejemplo 25

25

Una disolución de 760 partes de ácido 7-

7-10-72

405994



5  $\lceil$ 1'-(pirazolil)acetamido $\rceil$ cefalosporánico, 330 partes de 2-óxido de 3-metil-6-piridazinotiol de sodio, y 170 partes de bicarbonato de sodio en 8.000 partes en volumen de agua, se calienta bajo agitación a 40°C durante 20 horas. Una vez que la mezcla es enfriada, los productos de reacción son tratados de modo similar al del Ejemplo 24, para obtener 296 partes de 2"-óxido de 7-  $\lceil$ 1'-(pirazolil)acetamido $\rceil$  -3-  $\lceil$ 6"- (3"-metilpiridazinil)tiometil $\rceil$  -3- cefem-4-carboxilato de sodio.

10

P. de f.: 168° a 172°C (descomp.)

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O:

C 42,26; H 3,94; N 16,43

15

Encontrado: C 42,67; H 4,10; N 16,18

MIC (mcg/ml.)

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,2
	" " Nº 87	1
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,05
20	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	1
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	5
	<u>Klebsiella pneumoniae</u> Kbl	5
	<u>Proteus vulgaris</u> Eb 51	5

Ejemplo 26

25

Una disolución de 836 partes de 7-(2'-

7-10-72

405994



tienilacetamido)cefalosporanato de sodio, 300 partes de 2-óxido de 6-piridazinotiol y 190 partes de bicarbonato de sodio en 9.000 partes en volumen de agua, es calentada bajo agitación a 40°C durante 20 horas.

5 Los productos de reacción son tratados de modo similar al del Ejemplo 24, para obtener 71 partes de 2"-óxido de 7-(2'-tienilacetamido)-3- [6"-(piridazinil)tiometil 7-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

P. de f. 174° a 177°C (descomp.)

10 Análisis elemental:

Calculado para  $C_{18}H_{15}O_5N_4S_3Na \cdot H_2O$ :

C 42,85; H 3,40; N 11,11

Encontrado: C 43,23; H 3,59; N 10,59

15 MIC (mcg/ml.)

<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	menos de 0,01
" " N° 87	0,2
<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	menos de 0,01
<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,05
<u>Escherichia coli</u> NIHJ	1
<u>Klebsiella pneumoniae</u> Kbl	1
<u>Proteus vulgaris</u> eb 51	1
<u>Proteus mirabilis</u> Eb 59	5

Ejemplo 27

25

Una disolución de 761 partes de ácido 7-

7-10-72

405994



1972

5  $\Delta$ 1'-(pirazolil)acetamido  $\Delta$ cefalosporánico, 340 partes de 2-óxido de 6-cloro-3-piridazinotiol de sodio y 168 partes de bicarbonato de sodio en 10.000 partes en volumen de agua, se calienta bajo agitación a 50°C durante 40 horas. La mezcla de reacción es tratada de modo similar al Ejemplo 24, para obtener 251 partes de 1"-óxido de 7-  $\Delta$ 1'-(pirazolil)-acetamido  $\Delta$ 3- $\Delta$ 6"-(3"-cloropiridazinil)tiometil  $\Delta$ 3-cefem-4-carboxilato de sodio.

10 P. de f. 175° a 177°C (descomp.)

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{17}H_{14}O_5N_6S_2ClNa \cdot 2H_2O$ :

C 37,75; H 3,35; N 15,53

Encontrado: C 37,91; H 3,83; N 15,55

15 MIC (mcg/ml.)

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,05
	" " Nº 87	1
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,5
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	1
20	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	5
	<u>Klebsiella pneumonie</u> Kbl	2

Ejemplo 28

25 Una disolución de 627 partes de 7-(2'-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio, 290 partes de 2-óxido de 6-cloro-3-piridazinotiol y 150 partes de

7-10-72

405994



1972

bicarbonato de sodio en 10.000 partes en volumen de agua, es calentada bajo agitación a 50°C durante 50 horas. La mezcla de reacción es tratada de modo similar al del Ejemplo 24, para obtener 428 partes de

5 1"-óxido de 7-(2'-tienilacetamido)-3- $\sqrt{6}$ "-(3"-cloropiridazinil)tiometil $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxilato de sodio.

P. de f.: 175° a 178°C (descomp.)

Análisis elemental:

10 Cálculado para  $C_{18}H_{14}O_5S_3ClNa \cdot 1/2H_2O$ :  
 C 40,79; H 2,85; N 10,57  
 Encontrado C 40,91; H 2,99; N 10,09

MIC (mcg./ml)

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	menos de 0,01
	" " Nº 87	0,1
15	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,02
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,05
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	menos de 0,2
	<u>Klebsiella pneumonie</u> Kbl	menos de 0,2
	<u>Proteus vulgaris</u> Eb 51	5

20

Ejemplo 29

Una disolución de 2.090 partes de 7-(2'-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio y 860 partes de 2-óxido de 6-etoxi-3-piridazinotiol de sodio en 20.000 partes en volumen de agua es calentada

25

7-10-72

405994



1972

bajo agitación a 50°C durante 40 horas. La mezcla de  
 reacción es tratada de modo similar al del Ejemplo  
 24 para obtener 455 partes de 1"-óxido de 7-(2'-tienil  
 acetamido)-3- [6"-(3"etoxipiridazinil)tiometil]7-3-ce-  
 5 fem-4-carboxilato de sodio.

P. de f. : 176° a 178°C (descomp.)

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{20}H_{19}O_6N_4S_3Na \cdot H_2O$ :

C 43,79; H 3,86; N 10,21

10

Encontrado:

C 43,67; H 3,96; N 9,86

MIC (mcg/ml.)

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,01
15	" " Nº 87	0,1
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,02
	<u>Sarcina lutea</u> FCI 1001	0,1
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	1
	<u>Klebsiella pneumoniae</u> Kbl	1

20 Ejemplo 30

A 20.000 partes de tetrahydrofurano se  
 añaden 1.677 partes de N-isoborniloxycarbonil-1-ci-  
 clohexenilglicina y 506 partes de trietilamina. La  
 25 mezcla es enfriada a -10°C y se le añaden 683 partes

7-10-72

405994



7. 1972

de cloroformiato de isobutilo. La mezcla es agitada a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos para obtener una disolución de anhídridos de ácido mixtos. Esta disolución se añade a una disolución que es preparada disolviendo 1.852 partes de 1'-óxido de ácido 7-amino-3- $\gamma$ -6'-(3'-metoxipiridazinil)-tiometil- $\gamma$ -3-cefem-4-carboxílico y 506 partes de trietilamina en 18.000 partes de una disolución acuosa de tetrahydrofurano al 50%. La mezcla es agitada a  $5^{\circ}\text{C}$  durante una hora, y después a temperatura ambiente durante una hora. Después de la eliminación del tetrahydrofurano por destilación bajo presión reducida, se añaden a los residuos 100.000 partes de agua y 300.000 partes de acetato de etilo. Después de agitar la mezcla, la capa acuosa es separada de la misma y su pH ajustado a 3,0 por adición de ácido clorhídrico diluido. Esta disolución es sometida después a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es lavada y secada. Después de extraer el acetato de etilo, se obtienen 455 partes de 1'''-óxido de ácido 7- $\gamma$ -2'-isoborniloxicarbonilamino-2'-(1''-ciclohexenil)acetamido- $\gamma$ -3- $\gamma$ -6'''-(3'''-metoxipiridazinil)tiometil- $\gamma$ -3-cefem-4-carboxílico. Este producto es añadido a una mezcla de 6.000 partes de ácido trifluoroacético y 1.500 partes de anisol. La disolución es agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  durante

7-10-72

405994



1972

15 minutos, y después agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos. Posteriormente, se le añaden 150.000 partes de éter seco. Los precipitados resultantes son recogidos por filtración, para obtener 307 partes de

5 sal de ácido trifluoroacético de 1<sup>o</sup>-óxido de ácido 7- [2'-amino-2'-(1"-ciclohexenil)-acetamido]-3- [6<sup>o</sup>-(3<sup>o</sup>-metoxipiridazinil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico. 300 partes de esta sal se disuelven en 4.000 partes de disolución acuosa de bicarbonato de

10 sodio al 5%. Esta disolución es tratada según el mismo método que en el Ejemplo 23, usando una columna de resina de poliestireno, para obtener 97 partes de 1<sup>o</sup>-óxido de 7- [2'-amino-2'-(1"-ciclohexenil)aceta-

15 mido]-3- [6<sup>o</sup>-(3<sup>o</sup>-metoxipiridazinil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

P. de f.: 257° a 259°C (descomp.)

Análisis elemental: Calculado para: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na.3H<sub>2</sub>O

C 43,22; H 5,18; N 12,00

Encontrado:

20 C 43,20; H 4,89; N 11,53

MIC (mcg./ml.)

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,2
	" " Nº 87	2
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,05
25	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,01

7-10-72

405994



Escherichia coli NIHJ 10

Klebsiella pneumoniae 1,56

Ejemplo 31

5 Una disolución de 1224 partes de ácido 7-[1'-(3',5'-dimetilpirazolil)acetamido]-7-cefalosporánico, 492 partes de 2-óxido de 3-metil-6-piridazinotiol de sodio, y 252 partes de bicarbonato de sodio en 20.000 partes en volumen de agua, es calentada bajo agitación a 50°C durante 45 horas. Una vez que la disolución es enfriada, las sustancias insolubles se extraen por filtración. El pH del filtrado es ajustado a 2,0 por adición de ácido clorhídrico diluido. Las sustancias precipitadas son recogidas por filtración obteniéndose 539 partes de 2"-óxido-de ácido 7-[1'-(3',5'-dimetilpirazolil)acetamido]-3-[6"-(3"-metilpiridazinil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico.

15

P. de f.: 158° a 160°C (descomp.)

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{20}H_{22}O_5N_6S \cdot 3/2 H_2O$ :

20

C 46,41; H 4,86

Encontrado:

C 46,51; H 4,31

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido pesado, 100 MC):

25

2,05, 2,14, 2,29 ppm (singletes de protones de grupo de metilo, respectivamente); 3,64 ppm

405994



5 (cuartete de tipo AB de protón de metileno en la posición 2); 4,20 ppm (cuartete de tipo AB de protón de metileno en la posición 3); 4,70 ppm (singulete de protón de metileno en la posición 1 de pirazolilo); 5,06 ppm (doblete de protón en la posición 6); 5,63 ppm (dobletes dobles de protón en la posición 7).

MIC (mcg/ml.)

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,1
10	" " " Nº 87	0,5
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,05
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	2
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	5
	<u>Klebsiella pneumoniae</u> Kbl	2

15 Ejemplo 32

Una disolución de 437 partes de 7-[1'-(4'-cloropirazolil)acetamido]cefalosporanato de sodio y 200 partes de 2-óxido de 6-cloro-3-piridazinotiol de sodio en 10.000 partes en volumen de agua, es calentada bajo agitación a 50°C durante 48 horas. La mezcla de reacción es tratada de modo similar al del Ejemplo 24, para obtener 201 partes de 1"-óxido de 7-[1'-(4'-cloropirazolil)acetamido]-3-[6"-(3"-cloropiridazinil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

P. de f.: 178° a 180°C (descomp.)

25 Analisis elemental:

Calculado para  $C_{17}H_{13}O_5N_6S_2ClNa \cdot 3/2 H_2O$ :

C 36,05; H 2,85; N 14,84

405994



1872

Encontrado:

C 36,03; H 2,62; N 15,05

MIC (mcg./ml.)

5	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,02
	" " N° 87	0,5
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,1
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,5
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	2
10	<u>Klebsiella pneumoniae</u>	1

Ejemplo 33

Una disolución de 408 partes de ácido 7-[1'-(3',5'-dimetilpirazolil)acetamido]cefalosporánico, 200 partes de 2-óxido de 6-metoxi-3-piridazinotiol de sodio y 84 partes de bicarbonato de sodio en 10.000 partes en volumen de agua se calienta bajo agitación a 50°C durante 40 horas. El producto de reacción es tratado de modo similar al del Ejemplo 4 para obtener 160 partes de 1"-óxido de 7-[1'-(3',5'-dimetilpirazolil)acetamido]-3-[6"-(3"-metoxipiridazil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

P. de f.: 175° a 177°C (descomp.)

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na:

25 C 45,45; H 4,00; N 15,90

7-10-72

405994



## Encontrado:

C 45,33; H 4,43; N 15,89

MIC (mcg./m.)

5	<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,1
	" " Nº 87	0,5
	<u>Bacillus subtilis</u> PCI 219	0,2
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	2
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	5
10	<u>Klebsiella pneumoniae</u> Kbl	2

Ejemplo 34

1.600 partes de 1"-óxido de 7-(2'-D-isoborniloxycarbonilamino-2'-fenilacetamido)-3- $\left[6''-(3''\text{-metoxipiridazinil})\text{tiometil}\right]$ -3-cefem-4-carboxilato de sodio que se obtiene en el Ejemplo 23, son disueltos en una mezcla de 20.000 partes de ácido trifluoroacético y 4.000 partes de anisol. La disolución es agitada a 0°C durante 15 horas, y después agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos. A esta mezcla de reacción se añaden 300.000 partes de éter seco. Los precipitados son recogidos por filtración, obteniéndose 506 partes de sal de ácido trifluoroacético de 1"-óxido de ácido 7-(2'-D-amino-2'-fenilacetamido)-3- $\left[6''-(3''\text{-metoxipiridazinil})\text{tiometil}\right]$ -3-cefem-4-carboxílico.

405994



Análisis elemental:

Calculado para  $C_{23}H_{22}O_8N_5F_3S_2 \cdot H_2O$ :

C 43,46; H 3,80; N 11,01

Encontrado:

5 C 43,69; H 3,97; N 10,67

430 partes de este producto se disuelven en 5.000 partes de disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. Esta disolución es tratada después con una columna de resina de poliestireno de modo similar al del Ejemplo 24, para obtener 147,2 partes de 1"-óxido de 7-(2'-D-amino-2-fenilacetamido)-3- $\gamma$ 6"-(3"-metoxipiridazinil)tiometil $\gamma$ -3-cefem-4-carboxilato de sodio

P. de f. 182° a 185°C (descomp.)

Espectro de RMN ( $D_2O$ , 100 MC):

15 3,64 ppm (cuartete de tipo AB de protón de metileno en la posición 2); 4,17 ppm (singulete de protón de metoxi); 4,29 ppm (cuartete de tipo AB de protón de metileno en la posición 3); 5,24, 5,89 ppm (dobletes de protones en las posiciones 6 y 7, respectivamente).

20

MIC (mcg./ml.)

Staphylococcus aureus 209P 0,2

" " N° 87 5

25

Bacillus subtilis PCI 219 0,1

7-10-72

405994



<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,05
<u>Escherichia coli</u> NIHJ	5
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	1,56
<u>Proteus morganii</u> Eb 54	20

5 Ejemplo 35

A una disolución de 1360 partes de ácido 7-aminocefalosporánico y 420 partes de bicarbonato de sodio en 30.000 partes de agua se le añaden 1.000 partes de 2-óxido de 6-cloro-3-piridazinotiol de sodio. La disolución es ca-  
 10 letanda bajo agitación a 40°C durante 30 horas. Una vez que la disolución es enfriada, las sustancias insolubles son extraídas por filtración, y el pH del filtrado es ajustado a 2,0 con ClH al 10%. Los precipitados formados son recogidos por filtración y lavados con agua para obtener 1230 partes de 1'-óxido de 7-amino-3-[6'-(3'-cloropiridazinil)tio-  
 15 metil]-3-cefem-4-carboxílico.

1124 partes de este producto se añaden a una mezcla de 9.000 partes de agua y 9.000 partes de tetrahi-  
 20 drofurano, y se disuelven con adición de 303 partes de trietilamina. Por separado, 994 partes de N'-isoborniloxycarbonil-D-fenilglicina y 303 partes de trietilamina se disuelven en 20.000 partes de tetrahidrofurano anhidro. Esta disolución es enfriada a -10°C y se le añaden 410 partes de cloroformiato de isobutilo. Esta mezcla es enfriada a -10°C y agita-  
 25

7-10-72

405994



tada durante 30 minutos para obtener una disolución de anhídridos de ácidos mixtos. Esta disolución se añade, en una porción, a la disolución anteriormente preparada. La mezcla es agitada a 5°C durante una hora, y después a temperatura ambiente durante una hora. La mayor parte del tetrahidrofurano es extraído por destilación bajo presión reducida de los productos de reacción. Al residuo se añaden 300.000 partes de agua y 100.000 partes de acetato de etilo. Una vez que la mezcla es agitada, la capa de acetato de etilo se separa de la misma. A la capa acuosa se le añade ClH al 10% para ajustar el pH a 3,0. La disolución es sometida a extracción con acetato de etilo. Una vez que la capa de acetato de etilo es lavada con agua y secada, el disolvente es extraído por destilación. La sustancia oleosa así obtenida es disuelta en una mezcla de 12.000 partes de ácido trifluoroacético y 3.000 partes de anisol. La disolución es agitada a 0°C durante 15 minutos, y después a la temperatura ambiente durante 45 minutos. A esta disolución se le añaden 200.000 partes de éter seco. El precipitado formado es separado por centrifugación, y lavado con una pequeña cantidad de éter. El polvo obtenido es disuelto en 5000 partes de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y se hace pasar a través de una columna de resina de poliestireno (Amberlite XAD-II) para obtener 153 partes de 1"-óxido de 7-(2'-amino-2'-fenilacetamido)-3- [6"- (3'-cloropiridazinil)tiometil]-3-cefem-

7-10-72

405994



4-carboxilato de sodio.

P. de f.: 207° a 209°C (descomp.)

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{20}H_{17}O_5N_5S_2ClNa \cdot 1,5H_2O$ :

5 C 43,13; H 3,62; N 12,57

Encontrado:


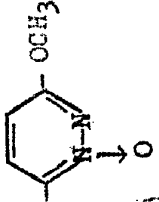

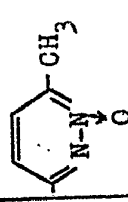
C 43,48; H 4,10; N 12,38

Ejemplo 36

10

Se preparan dieversos compuestos según un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla I

Nº.	R	R'	Punto de fusión (°C)	Espectro de IR- $\bar{\nu}$ lactama (cm <sup>-1</sup> )	Análisis elemental espectro de RMN	MIC (mcg./ml.)					
						A	B	C	D	E	F
1			189 a 191 (descomp.)	1750 (BrK)	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> Na.1½H <sub>2</sub> O C, 40, 98; H, 3, 82; N, 15, 93 (Calculado) C, 40, 88; H, 3, 81; N, 15, 76 (Encontrado)	0,02	0,2	0,2	0,5	5	5
2			171 a 173 (descomp.)	1750 (BrK)	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Na.H <sub>2</sub> O C, 49, 21; H, 4, 13; N, 10, 93 (Calculado) C, 49, 78; H, 4, 54; N, 10, 60 (Encontrado)	<0,01	0,2	<0,01	0,05	1	2

403004

14 OCT



Table 1 (cont.)

3			172 a 175 (descomp.)	1750 (BrK)	$C_{20}H_{16}O_5N_2ClNa \cdot \frac{1}{2}H_2O$ C, 44,32; H, 3,52; N, 10,34 (Calculado) C, 44,18; H, 3,62; N, 9,80 (Encontrado)	0,02 0,1 0,02 0,1 1 1 1
4			169 a 171 (descomp.)	1755 (BrK)	$C_{21}H_{19}O_6N_2Na \cdot \frac{1}{2}H_2O$ C, 46,92; H, 4,13; N, 10,42 (Calculado) C, 47,37; H, 4,32; N, 10,50 (Encontrado)	0,02 0,2 0,05 0,05 2 2
5			159 a 162 (descomp.)	1760 (BrK)	NMR (100 MC, D <sub>2</sub> O) ppm 5,12 (d, 6-proton) 5,72 (d, 7-proton)	0,02 0,2 0,05 0,05 2 2

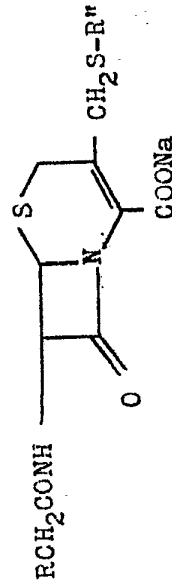
405994



Tabla I (cont.)

6		163 a 165 (descomp.)	1760 (BrK)	NMR (100 MC, D <sub>2</sub> O) ppm 5,14 (d,6-proton). 5,74 (d,7-proton)	<0,01 0,1 <0,01 0,1 2 5
7		171 a 173 (descomp.)	1760 (BrK)	NMR (100 MC, D <sub>2</sub> O) ppm 5,14 (d,6-proton) 5,74 (d,7-proton)	<0,01 0,2 0,05 0,2 2 10

NOTA



- A---- Staphylococcus aureus 209P
- B---- " " Nº 87
- C---- Bacillus subtilis PCI 219
- D---- Sarcina lutea PCI 1001
- E---- Escherichia coli NIHJ
- F---- Klebsiella pneumoniae K61

405994

14 OCT. 1972



405994

14

Ejemplo 37

237 partes de dihidratos monosódicos de ce-  
falosporina C se disuelven en 1000 partes de agua. Por  
5 separado, 80 partes de 2-óxido de 3-metil-6-piridazino-  
tiol y 47 partes de bicarbonato de sodio se disuelven  
en 1000 partes de agua. Se mezclan ambas disoluciones y  
se efectúa la reacción a 40°C durante 40 horas. Una vez  
terminada la reacción, las sustancias insolubles son  
10 eliminadas de la mezcla de reacción por filtración. La  
disolución de filtrado se hace pasar a través de una  
columna de resina de poliestireno (Amberlite XAD-II)  
para disponer un producto de reacción adsorbido sobre  
la resina. El producto es eluido con agua, obtenién-  
15 dose 165 partes de 2"-óxido de 7-(5'-carboxi-5'-amino-  
valerilamino)-3- $\left[6''-(3''\text{-metilpiridazinil})\text{tiometil}\right]$   
-3-cafein-4-carboxilato de sodio.

P. de f.: 218° a 219°C (descomp.)

RMN (D<sub>2</sub>O, 100 MC)

20

2,56 ppm (singulete de protón  
de metilo el anillo de piridazi-  
na); 3,68 ppm (cuartete de tipo  
AB de protón de metileno en la  
posición 2); 4,26 ppm (cuartete  
de tipo AB de protón de metileno

25

- 58 -

7-10-72

403994



1972

5

en la posición 3); 5,16, 5,57 ppm (dobletes de protones de metileno en las posiciones 6 y 7, respectivamente); 7,64 ppm (cuartete de tipo AB de protones sobre el anillo de piridazina)

Ejemplo 38

10

136 partes de ácido 7-aminocefalosporánico y 42 partes de bicarbonato de sodio son disueltas en 1.000 partes de agua. Por separado, 80 partes de 2-óxido de 3-metil-6-piridazinotiol y 47 partes de bicarbonato de sodio son disueltas en 1.000 partes de agua. Se combinan ambas disoluciones y se efectúa una reacción a 40°C durante 40 horas. Una vez que la disolución es enfriada, las sustancias insolubles se extraen por filtración. Al filtrado se añade ácido clorhídrico 1N para ajustar el pH a 2,0. Se obtienen 82 partes de 2'-óxido de ácido 7-amino-3- [1'-(3'-metilpiridazinil)-tiometil]-3-cefem-4-carboxílico.

15

20

P. de f.: 204° a 205°C (descomp.)

Espectro de RMN (D<sub>2</sub>O, 100 MC):

25

2,57 ppm (singuleta de protón de metilo sobre el anillo de piridazina); 3,69 ppm (cuartete de

405994



5 tipo AB de protón de metileno en la posición 2); 4,28 ppm (cuartete de tipo AB de protón de metileno) en la posición 3); 5,16, 5,58 ppm (dobletes de protones de metileno en las posiciones 6 y 7, respectivamente); 7,64 ppm (cuartete de tipo AB de protones sobre el anillo de pirimidazina)

10 Ejemplo 39

A una suspensión de 35 partes de 2'-óxido de ácido 7-amino-3- $\alpha$ -(3'-metilpiridazinil)tiometil-7-3-cefem-4-carboxílico en 600 partes de dimetilacetamida se añaden 20 partes de cloruro de 2-tienilacetilo, y después la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Las sustancias insolubles son extraídas por filtración y la dimetilacetamida se extrae por destilación bajo presión reducida. Se añade agua al residuo, y el precipitado resultante es lavado con éter, para obtener 2"-óxido de ácido 7-(2'-tienilacetamido)-3- $\alpha$ -(3"-metilpiridazinil)tiometil-7-3-cefem-4-carboxílico. La sal de sodio derivada de este producto es idéntica en todos los aspectos a la obtenida en el Ejemplo 24.

15  
20  
25

7-10-72

405994 14 JUL 1962



Ejemplo 40

5 A 10.000 partes de tetrahidrofura-  
no se añaden 142 partes de ácido 2-tienilacético y  
101 partes de trietilamina, y la mezcla es enfriada  
a -10°C. Después, se añaden gota a gota a esta mez-  
cla 140 partes de cloroformiato de isobutilo. Una  
vez completada la adición, la mezcla de reacción es  
10 llevada a temperatura ambiente y agitada durante 30  
minutos. La disolución así obtenida de anhídrido de  
ácido mixto es añadida a una mezcla de 354 partes de  
2'-óxido de ácido 7-amino-3-[6'-(3'-metil-pirida-  
zínil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico en 20.000  
15 partes de dimetilacetamida. La mezcla es agitada  
a temperatura ambiente durante 2 horas. La mayor par-  
te del disolvente es extraído bajo presión reduci-  
da. El residuo es disuelto en acetato de etilo.  
A esta disolución se añade 2-etilhexanoato de so-  
dio. Las sustancias que precipitan son recogidas  
20 por filtración, para obtener 2"-óxido de 7-(2'-  
tienilacetamido)-3-[6"-(3"-metilpiridazínil)tio-  
metil]-3-cefem-4-carboxilato de sodio. Este  
producto es completamente idéntico a la sustan-  
cia obtenida en el Ejemplo 24.

7-10-72

405994



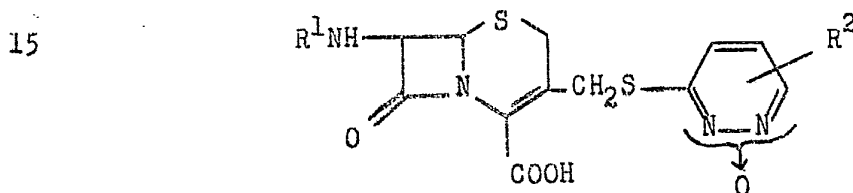
14 OCT. 1972

Esta solicitud que corresponde a la presentada  
 en Japón, el día 20 de Agosto de 1971, bajo el N<sup>o</sup>  
 63448/71 y el día 25 de Octubre de 1971, bajo el N<sup>o</sup>  
 84522/71, se acoge a los beneficios del artículo 51  
 5 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que  
 10 se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
 de Patente de Invención en España, por VEINTE años  
 son los siguientes:

1.- Un procedimiento para producir un com-  
 puesto de la fórmula



20 en la que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo aci-  
 lo, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de  
 halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi, o una sal del  
 mismo farmacéuticamente aceptable, según el método  
 conocido per se.

25 2.- Un procedimiento según la reivindi-

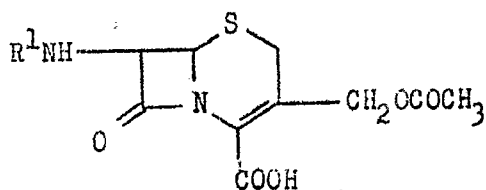
7-10-72

- 62 -

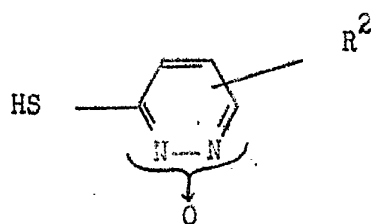
405994



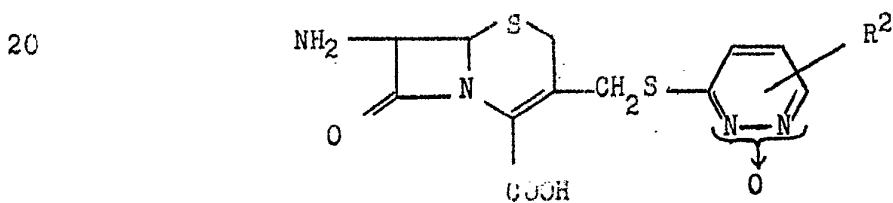
ción 1, en el que un compuesto de la fórmula



donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo...  
acilo, o una sal del mismo, se deja reaccionar con  
10 un compuesto de la fórmula



donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de haló  
geno, un grupo alcohilo o alcoxi, o una sal del mismo,  
o es acilado un compuesto de la fórmula



7-10-72

405994



donde los símbolos son los mismos definidos anteriormente, una sal del mismo o un éster del mismo que puede descomponerse fácilmente.

5 3.- Un procedimiento para preparar compuestos de cefalosporina.

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

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

Madrid, 14 OCT. 1972

P.A.

Alberto de Hozaburu  
Por Fodak

7-10-72

fb.

- 64 -