



120

CO 7 D

421676

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAOUCHI-PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, NIHONBASHI-HONCHO 2-chome .-

CHUO-KU.- TOKYO.- JAPON

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

DERIVADOS ACIL-HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS

DE CEFALOSPORINA.

Prioridad: Patentes japonesas n.º 128431/72 del 21-12-72
26840/73 " 7--3-73
56441/72 " 21--5-73 y
89408/73 " 9--8-73

IN.-

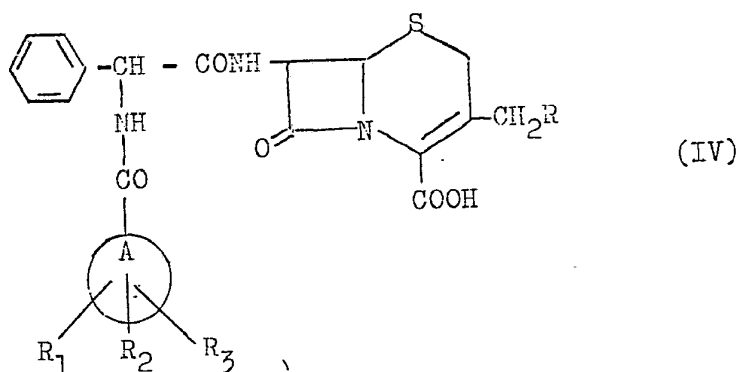


1

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos y útiles derivados de cefalosporina. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados acil heterocíclicos sustituidos de cefalosporina representados por la fórmula (IV).

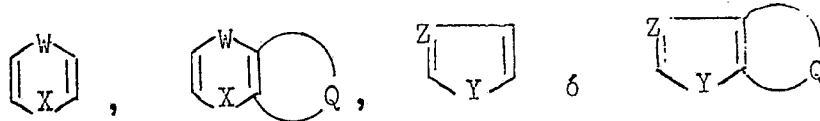
5

10



15

donde el anillo A es el representado por las fórmulas



20

(en las que W representa un grupo metileno o un grupo carbonilo; X representa un grupo imino, un grupo alquilimino, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre, Y representa $-\text{CH}_2-\text{X}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}-$, ó $-\text{CH}=\text{N}-$; Z representa un grupo metino o un átomo de nitrógeno; y Q representa un resto de anillo aromático que puede contener un átomo de nitrógeno; R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilamino, un grupo alquilamino, o un grupo tioalquilo; y R representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetoxi, un grupo azida o el grupo tio sus-


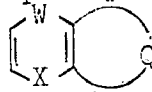

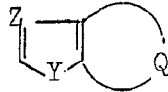
25

30



1 tituído representado por -SP (donde P representa un grupo
fenilo o un anillo heterocíclico de cinco eslabones con
2-4 heteroátomos de átomo(s) de nitrógeno, oxígeno y/o azu
5 rre, cuyo grupo puede tener un sustituyente) y sus sales no
tóxicas.

En el anillo A del compuesto de esta inven-
ción representado por la fórmula general (IV), los ejem-
plos prácticos del anillo representado por la fórmula

10  son 4-oxo-1,4-dihidropiridina, N-alkuil-4-oxo-1,4-
dihidropiridina, 4H-pirano, 4-oxo-4H-pirano, 4H-tiopirano,
4-oxo-4H-tiopirano, etc.; los ejemplos prácticos del ani-
llo representado por la fórmula  son 1-alkuilqui-
15 nolona, 4-quinolona, 4H-benzopirano, 4-oxo-4H-benzopira-
no, 4-oxo-4H-benzotiopirano, 4-oxo-4H-nafto [1,2-b] pirano,
4-oxo-4H-nafto [1,2-b]-tiopirano, 4-oxo-4H-nafto [2,3-b]
tiopirano, 4-oxo-1,4-dihidro-benzo [h]quinoleina, 4-oxo-
1,4-dihidro-1,5-naftiridina, etc.; los ejemplos prácticos
del anillo representado por la fórmula  son 2-oxo-
20 1,2-dihidropiridina, N-alkuil-2-oxo-1,2-dihidropiridina,
2H-pirano, 2-oxo-2H-pirano, 2-oxo-2H-tiopirano, piridina,
pirimidina, etc.; y los ejemplos prácticos del anillo re-
presentado por la fórmula  son 2-quinolona,
1-alkuilquinolona, quinoleina, quinazolina, 2-oxo-2H-benzo
25 furano, 2-oxo-2H-benzotiopirano, benzo [h] quinolina,
benzo [f] quinazolina, 1,8-naftiridina, 1,5-naftiridi-
na, etc.

R_1 , R_2 y R_3 de la fórmula (IV) ya citada
representan cada uno un átomo de hidrógeno; un átomo de



1 halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo acilamino tal como un
grupo acetilamino, un grupo butirilamino y un grupo benzoi-
amino; un grupo alquilamino tal como un grupo metilamino,
5 un grupo dimetilamino, un grupo etilamino, y un grupo
t-amilamino; y un grupo tioalquilo tal como el grupo tiome-
tilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tioisobutilo y el
grupo tio-t-amilo.

Además, los ejemplos prácticos del grupo P
son un grupo fenilo y un anillo heterocíclico de cinco es-
labones tal como un grupo tiazolilo, un grupo imidazolilo,
10 un grupo 1, 2, 4-triazolilo, un grupo 1, 2, 3-tiadiazoli-
lo, un grupo 1, 2, 4-tiadiazolilo, un grupo 1, 2, 5-tiadia-
zolilo, un grupo 1, 3, 4-tiadiazolilo, un grupo 1, 2, 3-oxa-
diazolilo, un grupo 1, 2, 4-oxadiazolilo, un grupo 1, 2, 5-
15 oxadiazolilo, un grupo 1, 3, 4-oxadiazolilo, el grupo 1H-
tetrazolilo, un grupo 2H-tetrazol-5-ilo, cuyo anillo hete-
rocíclico puede estar sustituido por un grupo alquilo, co-
mo un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un
grupo isobutilo, etc.; un grupo alquilo sustituido tal co-
20 mo un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un gru-
po sulfometilo; un grupo fenilo sustituido tal como un
grupo p-metoxifenilo, un grupo p-tolnilo, un grupo p-clo-
rofenilo, etc.; un grupo amino sustituido como un grupo
metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo ciclohexilami-
25 no, un grupo bencilamino, un grupo bencilamino sustituido,
un grupo fenilamino, un grupo fenilamino sustituido, un
grupo acetilamino, un grupo metoxicarbonilamino, etc.; un
grupo tio sustituido como un grupo tiometilo, un grupo
tiopropilo, un grupo tioisopropilo, un grupo tiobutilo,
30 un grupo tioisobutilo, un grupo tiobencilo, un grupo

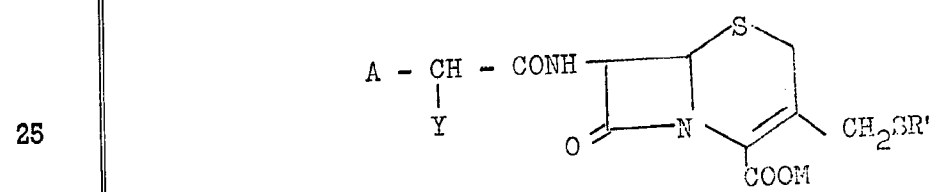


1 tiobencilo sustituido, un grupo tiofenilo, un grupo tio-
 fenilo sustituido, etc.; un grupo acilo como un grupo ace-
 5 tilo, un grupo butirilo, un grupo benzoilo, un grupo o-car-
 boxibenzoilo, un grupo o-sulfobenzoilo, un grupo carboxi-
 acetilo, un grupo 3-carboxipropionilo, un grupo sulfoace-
 tilo, un grupo fenilacetilo, un grupo α -carboxifenilaceti-
 lo, un grupo α -sulfofenilacetilo, etc.; un grupo amino;
 un grupo fenilo; un grupo metoxycarbonilo; o un grupo eto-
 xicarbonilo.

10 Debido a que los compuestos de esta inven-
 ción presentan una excelente actividad antibacteriana fren-
 te a bacterias Gram-negativas, en particular, Pseudomonas
 aeruginosa y Proteus vulgaris, así como a bacterias Gram-
 positivas, se utilizan como antibióticos en la prevención
 15 y tratamiento de enfermedades del hombre y de los anima-
 les.

Se conocen hasta ahora varios derivados ce-
 falosporínicos pero no se conocen derivados de cefalospo-
 rina que presenten actividad antibacteriana frente a Pseu-
 domonas aeruginosa y Proteus vulgaris como los compuestos
 20 de esta invención.

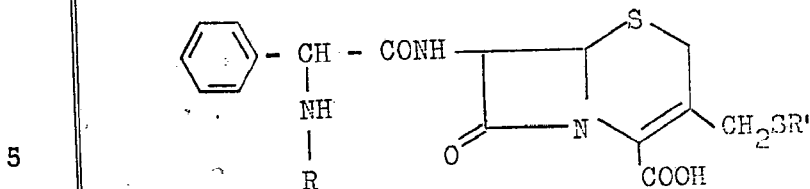
Los derivados representados por la fórmula



están publicados en la Patente Belga nº 776,222 y la
 fórmula general de la Patente Belga incluye conceptual-
 mente los derivados de cefalosporina que tienen un grupo
 acilo heterocíclico introducido en el grupo amino del
 30



1 grupo fenilglicilo en posición 7 como se vé en la fórmula

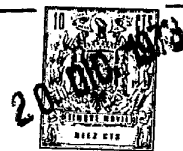


10 donde R representa un grupo acilo heterocíclico que puede estar sustituido por un grupo metilo y R' representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones con 1-4 átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Sin embargo, no hay ningún ejemplo práctico de los derivados cefalosporínicos descritos anteriormente con un grupo acilo introducido en el grupo amino del grupo fenilglicilo en posición 7 en la Patente Belga, es decir que los derivados cefalosporínicos anteriormente descritos están simplemente descritos en la forma conceptual en la Patente Belga.

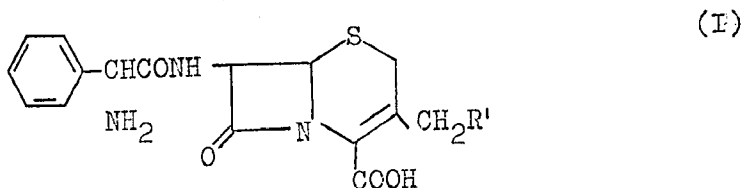
20 En otras palabras, el compuesto de esta invención representado por la fórmula general (IV) en que R es un grupo tio sustituido con un anillo heterocíclico de cinco eslabones puede estar incluido como concepto general en la fórmula general descrita en la Patente Belga nº 776.222 pero, puesto que los ejemplos prácticos de tales compuestos no se revelan en la patente, queda claro que los compuestos de esta invención son compuestos nuevos obtenidos por primera vez por la presente invención.

25 El compuesto de esta invención representado por la fórmula (IV) puede prepararse haciendo reaccionar el ácido cefalosporánico representado por la fórmula (I).

30



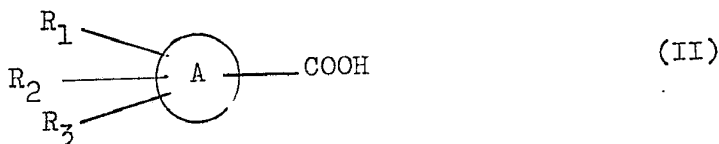
1



5

donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetoxi, con el ácido carboxílico heterocíclico representado por la fórmula (II)

10



15

donde el anillo A, R₁, R₂, y R₃ tienen el mismo significado que en la fórmula (IV), o un reactivo derivado del mismo y después, en el caso que R' sea un grupo acetoxi, hacer reaccionar el producto, si se desea, con el compuesto representado en la fórmula (III)



20

donde M representa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino y R" representa un grupo azida o el grupo tio sustituido representado por la fórmula -SP (donde P representa un grupo fenilo o un heterociclo de cinco eslabones con 2-4 heteroátomos a base de átomo(s) de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, cuyo grupo puede tener un sustituyente).

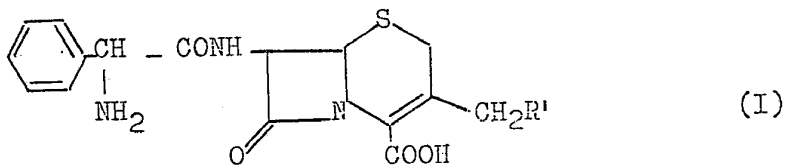
25

El anterior proceso de obtención de los compuestos de esta invención está representado en el siguiente esquema de reacción:

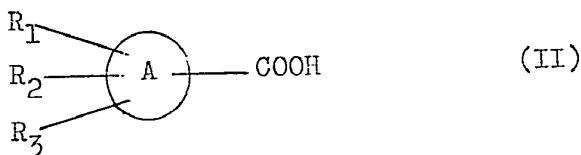
30



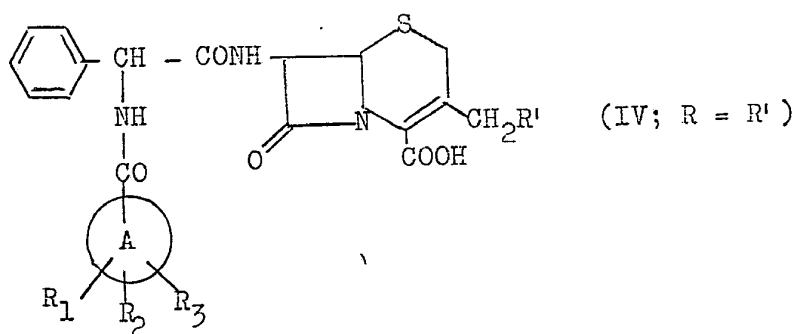
1



5



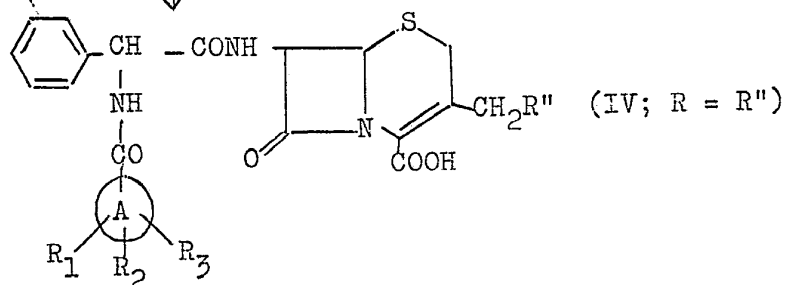
10



15



20



25

En la práctica, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el ácido cefalosporánico de la fórmula (I) con una cantidad equimolecular o en exceso del ácido carboxílico heterocíclico de la fórmula (II) o el reactivo derivado del mismo. Cuando el ácido carboxílico heterocíclico de la fórmula II se emplea al estado de ácido libre o de sal de éste, se prefiere llevar a cabo la reacción

30



1 en presencia de un agente condensante tal como N,N'-dici-
clohexilcarbodiimida, ester trialquilico del ácido fosfo-
roso, oxicloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloru-
ro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc.

5 Como reactivos derivados del ácido carboxi-
lico heterociclico de fórmula (II) particularmente útiles
se indican haluros de ácido, azidas de ácido, anhídridos
de ácido tales como anhídrido mixto de ácido y ácido al-
quilcarbónico, anhídrido mixto de ácido y de ácido alquil
10 fosfórico, anhídrido mixto de ácido y ácido dialquiltosfo-
roso, anhídrido mixto de ácido y ácido sulfúrico, anhídri-
do simétrico de ácido, etc., amida de ácido con imidazol
y esteres activos tales como el ester p-nitrofenílico, etc.
Cuando se utiliza como reactivo el anhídrido mixto de áci-
15 do y ácido alquilcarbónico, la reacción se lleva normalmen-
te a cabo en un disolvente orgánico tal como acetona, te-
trahidrofurano, dimetilformamida, cloroformo, diclorometano,
hexametilfosforamida (hexametapol), etc., o una mezcla
de los mismos en presencia de una base tal como trietila-
20 mina, dimetilanilina con refrigeración o a la temperatura
ambiente.

Además, cuando se utiliza un haluro de áci-
do como derivado reactivo, se lleva a cabo la reacción en
un disolvente orgánico tal como acetona tetrahidrofurano,
25 dimetilformamida, cloroformo, diclorometano, hexametilfos-
foramida, etc., o una mezcla de ellos en presencia de una
base tal como trietilamina, dimetilanilina, etc., con re-
frigeración o a la temperatura ambiente.

El aislamiento y purificación del compuesto
30 (IV; R = R') se lleva a cabo empleando una operación quí-



1 mica corriente tal como extracción, recristalización,
etc., y cuando R es un grupo acetoxi, el compuesto puede
emplearse, si así se desea, en la subsiguiente reacción
5 con el compuesto representado por la fórmula III sin ais-
lamiento y purificación. Así puede obtenerse el compuesto
de la fórmula III, compuesto (IV; R = R') en el que R es
un grupo azida o un grupo -SP. Generalmente la reacción se
lleva a cabo en un disolvente orgánico que no afecte a la
reacción, tal como acetona, eter, cloroformo, nitrobence-
10 no, dimetilsulfoxido, dimetilformamida, metanol, etanol,
etc. o mezclas de ellos. También puede llevarse a cabo la
reacción, si se desea, en medio neutro o ligeramente alca-
lino. Además cuando el compuesto (IV; R = R') se utiliza
al estado libre, es preferible realizar la reacción en pre-
15 sencia de una base, tal como un hidróxido de metal alca-
lino, un bicarbonato de metal alcalino, trietilamina, etc.
La reacción se lleva a cabo normalmente a la temperatura
ambiente o bajo calefacción, sin embargo, no se requiere
ninguna limitación particular.

20 El aislamiento y purificación del compuesto
de fórmula (IV) así obtenido se realiza por una operación
química corriente como extracción y recristalización. Se
puede transformar también el compuesto de fórmula (IV) en
su sal no tóxica con una base inorgánica tal como una de
25 metal alcalino, amoníaco, etc., o una base orgánica tal
como trietilamina, dicitclohexilamina, etc., según la
forma convencional.

30 A continuación se presenta en las Tablas
I y II la actividad antibacteriana de los compuestos de
esta invención frente a Pseudomonas aeruginosa y Proteus



1 vulgaris comparándola con la de los derivados cefalosporínicos conocidos.

TABLA I

5	Compuesto	MIC (/ml)	
		Proteus vulgaris OXK US	Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689
	Cefalexina (compuesto conocido)	30	> 100
	Cefaloglicina (compuesto conocido)	3	> 100
	Cefazolina [®] (compuesto conocido)	3	> 100
10	7-D- α -(4-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato de sodio (Ejemplo 2)	1	10
	7-D- α -(6-acetilamino-4-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato de sodio (Ejemplo 3)	0,3	10
15	7-D- α -(7-metiltio-4-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato de sodio (Ejemplo 4)	0,3	10
	7-D- α -(2-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato de sodio (Ejemplo 6)	3	10
20	7-D- α -(4-hidroxibenz-h-quinolein-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato de sodio (Ejemplo 7)	1	30
	7-D- α -(4,6-dihidroxipiridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato disódico (Ejemplo 9)	1	30
25	7-D- α -(4-hidroxi-piridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato potásico (Ejemplo 11)	0,3	10
	7-D- α -(2,4-dihidroxi-piridimidin-5-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato disódico (Ejemplo 20)	0,3	30

30



1	3-azidometil-7-D- α -(4 quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/ Δ^3 -cefem-4-carboxilato sódico (Ejemplo 24)	3	30
5	3-feniltiometil-7-D- α -(4-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/ Δ^3 -cefem-4-carboxilato sódico (Ejemplo 25)	0,3	10
	7-D- α -(4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftilidin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/-cefalosporanato (Ejemplo 34)	0,3	10

10 \square Antibiótico comercial de amplio espectro para administración parenteral; nombre químico: ácido 7- α -(1H-tetrazol-1-il) acetamido/-3-(5-metil-1, 3, 4-tiadiazol-2-il) tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico).

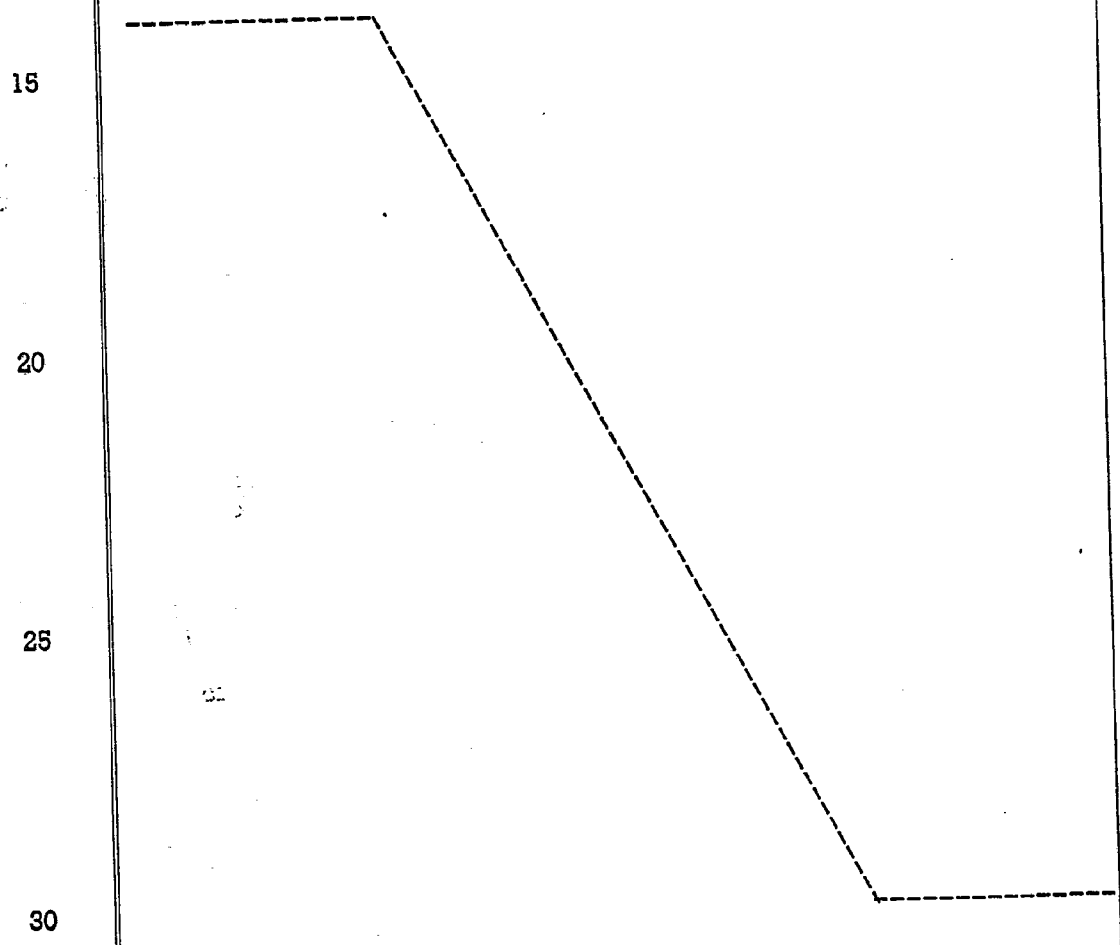




TABLA II

Compuesto	CTM (/ml)					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Cefazolina (compuesto conocido)	3,13	25	6,25	>100	>100	>100
Acido 7-D- 26 -(4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido/3-(5-metilamino-1,3,4-tiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 26)	0,78	0,78	3,13	12,5	12,5	12,5
Acido 7-D- 27 -(4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido/3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 27)	1,56	3,13	6,25	50	50	25
Acido 7-D- 28 -(4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido/3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 28)	0,78	0,78	1,56	25	50	25
Acido 7-D- 29 -(4-tiopiron-3-carboxiamido)- α -fenilacetamido/3-(5-metilamino-1,3,4-tiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 29)	0,39	0,19	0,78	25	25	25
Acido 7-D- 30 -(4-tiopiron-3-carboxamido)- α -fenilacetamido/3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 30)	0,78	0,78	1,56	50	100	50

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA II

	Compuesto	CIM (
		(1)	(2)
	Cefazolina (compuesto conocido)	3,13	25
5	Acido 7-D- α -(4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7-3-(5-metilamino-1,3,4-tiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 26)	0,78	0,78
	Acido 7-D- α -(4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 27)	1,56	3,13
10	Acido 7-D- α -(4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 28)	0,78	0,78
	Acido 7-D- α -(4-tiopiron-3-carboxiamido)- α -fenilacetamido-7-3-(5-metilamino-1,3,4-tiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 29)	0,39	0,19
15	Acido 7-D- α -(4-tiopiron-3-carboxamido)- α -fenilacetamido-7-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 30)	0,78	0,78

20

25

30

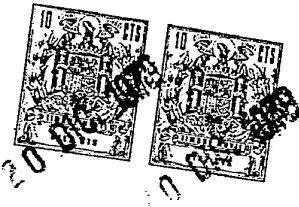
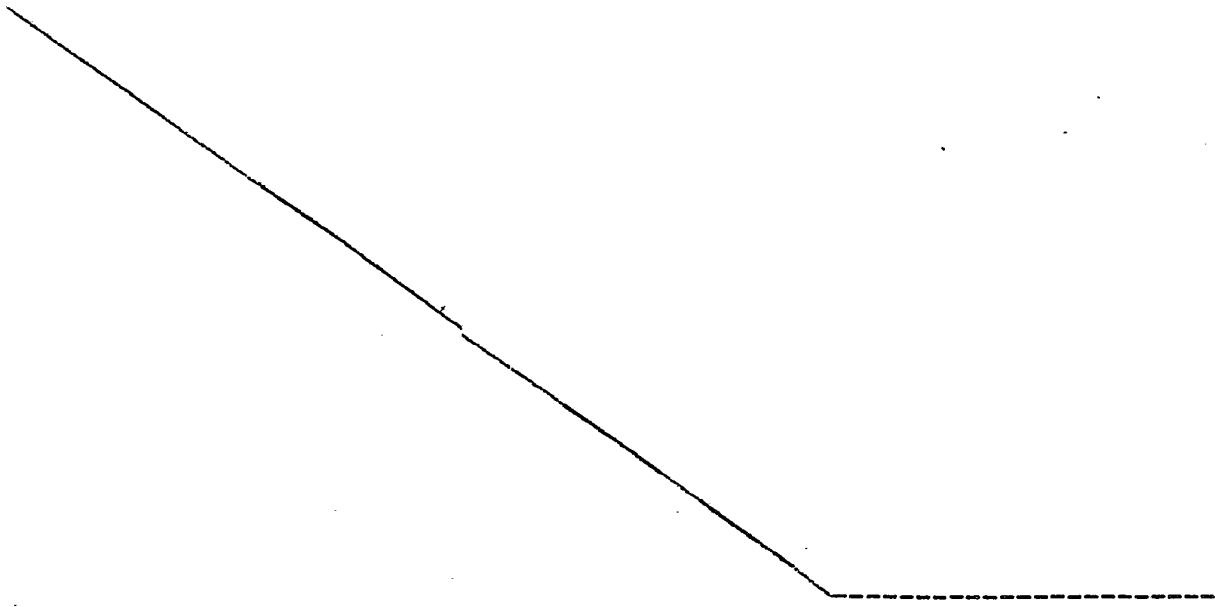


TABLA II

CIM (/ml)

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	3,13	25	6,25	>100	>100	>100
mido)- α - 3,4-tia arboxi-	0,78	0,78	3,13	12,5	12,5	12,5
mido)- α - xadiazol- ico (Ejem	1,56	3,13	6,25	50	50	25
amido)- α - -5-il)tio mplo 28)	0,78	0,78	1,56	25	50	25
mido)- α - 3,4-tiadia oxilico	0,39	0,19	0,78	25	25	25
mido)- α - xadiazo- oxilico	0,78	0,78	1,56	50	100	50





- 4 GON -
- 4 GON -

TABLA II (continuación)

1	Acido 7-D- α - α -(4-hidroxinicotinilamido)- α - fenilacetamido/3-(5-acetilamino-1,3,4-tiadia zol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 32)	0,78	0,39	3,13	6,25	12,5	12,5
5	Acido 7-D- α - α -(4-hidroxinicotinilamido)- α - fenilacetamido/3-(5-propiltio-1,3,4-tiadia zol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 33)	0,78	0,78	3,13	25	25	12,5
10	Acido 7-D- α - α -(4-hidroxinicotinilamido)- α - fenilacetamido/3-(5-fenilamino-1,3,4-tiadia zol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 34)	3,13	3,13	12,5	50	50	12,5
15	Acido 7-D- α - α -(4-hidroxinicotinilamido)- α - fenilacetamido/3- Δ^3 -(3-carboxipropionila- mino)-1,3,4-tiadiazol-2-il/tiometil- Δ^3 - cefem-4-carboxilico (Ejemplo 35)	0,09	0,19	0,39	12,5	12,5	3,13
20	Acido 7-D- α - α -(4-hidroxinicotinilamido)- α - fenilacetamido/3-(5-o-carboxibenzoilamino- 1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4- carboxilico (Ejemplo 36)	0,09	0,09	0,39	12,5	12,5	3,13

Los apartados (1) - (6) significan las siguientes bacterias:

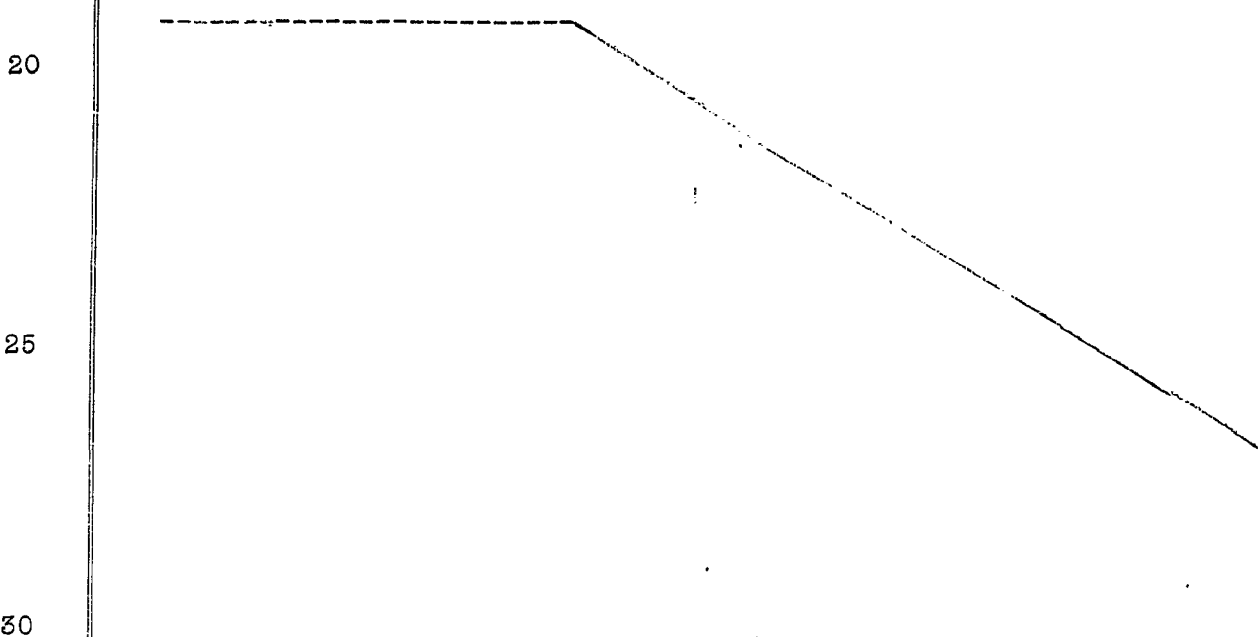
- (1) : Proteus vulgaris OXK VS
- (2) : Proteus vulgaris OX-19 VS
- (3) : Proteus mirabilis IFM OM-19
- (4) : Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689
- (5) : Pseudomonas aeruginosa 99 (Resistencia GM)
- (6) : Pseudomonas ovalis IHA 1002

TABLA II (continuación)

1	Acido 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7- β -(5-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 32)	0,78	0,39
5	Acido 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7- β -(5-propiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 33)	0,78	0,78
	Acido 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7- β -(5-fenilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 34)	3,13	3,13
10	Acido 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7- β - γ -(3-carboxipropionilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il/tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 35)	0,09	0,19
	Acido 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7- β -(5-o-carboxibenzoilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxilico (Ejemplo 36)	0,09	0,09

15 Los apartados (1) - (6) significan las siguientes bacteri

- | | | | |
|-------|-----------------------------|-------|-----|
| (1) : | Proteus vulgaris OXK VS | (4) : | Pse |
| (2) : | Proteus vulgaris OX-19 VS | (5) : | Pse |
| (3) : | Proteus mirabilis IFM OM-19 | (6) : | Pse |





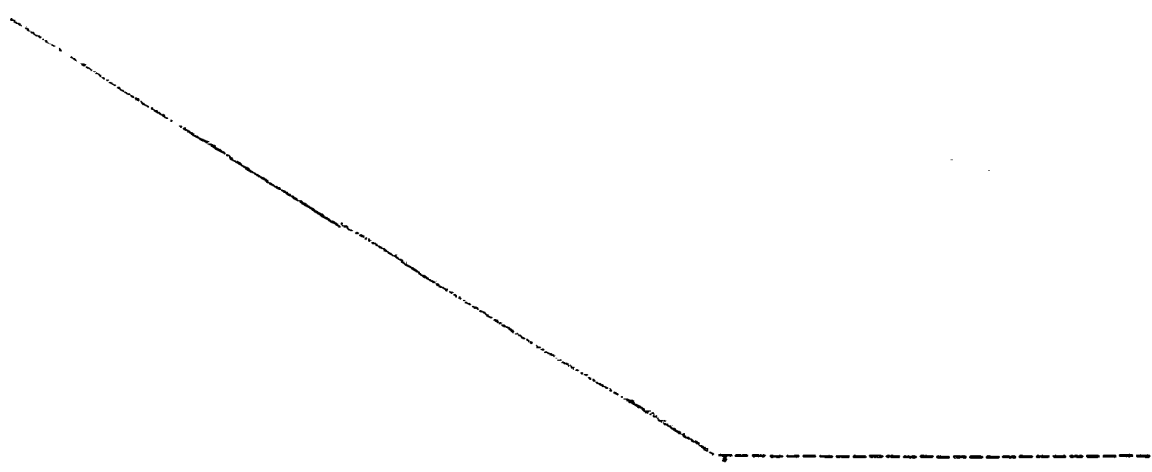
- 4 JUN 1974 -
- 4 JUN 1974 -

TABLA II (continuación)

0- adial	0,78	0,39	3,13	6,25	12,5	12,5
0- lia	0,78	0,78	3,13	25	25	12,5
0- adial	3,13	3,13	12,5	50	50	12,5
0- -	0,09	0,19	0,39	12,5	12,5	3,13
0- o- -	0,09	0,09	0,39	12,5	12,5	3,13

an las siguientes bacterias:

- (4) : Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689
- (5) : Pseudomonas aeruginosa 99 (Resistencia GM)
- (6) : Pseudomonas ovalis IIA 1002





1 Ejemplo 1 :

5 Se prepara una suspensión de 3,65 g. de mono
hidrato de cefalexina en 80 ml de diclorometano y después
de añadir 2 g. de sulfato magnésico anhidro, se añaden 2,1
ml de trietilamina mientras se agita la mezcla. Después de
agitar la mezcla durante 20 minutos más a temperatura am-
biente, se filtra para separar el sulfato magnésico. Se la
va el sulfato magnésico con 10 ml de diclorometano y se
combina después la solución de diclorometano con el fil-
trado para dar una solución de sal trietilamínica de cefa-
10 lexina.

15 Se prepara una suspensión de 1,9 g. de áci-
do 4-quinolon-3-carboxílico en 40 ml de hexametilfosfora-
mida y después se añaden a la suspensión 1,5 ml de trieti-
lamina hasta formar una solución. Se enfría la solución
a 0 - 5°C y después de añadir gota a gota a la solución 10
ml de otra de diclorometano que contiene 1,0 ml de cloro-
carbonato de etilo, mientras se agita, se continúa agitan-
do la mezcla durante 1 hora más a la misma temperatura.
20 Luego se añade gota a gota a 0 - 5°C la solución de la sal
trietilamínica de cefalexina obtenida según el anterior pro-
cedimiento a la solución y la mezcla se agita durante dos
horas a la misma temperatura. Se añaden 100 ml de agua
fría a la mezcla de reacción y se ajusta el pH de la fase
acuosa a 2 por agitación con ácido clorhídrico diluido.
25 Se recupera la capa de diclorometano y se lava dos veces
con 40 ml de agua cada vez. Después de secar la solución
de diclorometano sobre sulfato magnésico anhidro, se con-
centra a presión reducida para dar un residuo oleoso. Se
30 disuelve el residuo en 50 ml de acetato de etilo y después



1 de eliminar por filtración una pequeña cantidad de mate-
rias insolubles, se añade gota a gota una solución al 40%
de 2-etilhexanoato sódico en n-butanol hasta que no se for-
ma mas precipitado blanco.

5 Los precipitados así formados se recuperan
por filtración, se lavan sucesivamente con acetato de eti-
lo y eter y se secan, obteniéndose 3,9 g. de 7-D- α -(4-qui-
nolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido]desacetoxicefalos-
poranato de sodio, en forma de polvo blanco cristalino.

10 Rendimiento: 78,5%, punto de fusión: 245 - 248°C
(descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

ν KBr cm^{-1} : 1760 (β -lactama), 1660 - 1690 (amida,
max cetona), 1590 (carboxilato)

Ejemplo 2 :

15 Se prepara una suspensión de 4,23 g. de mono
hidrato de cefaloglicina en 80 ml de diclorometano y, des-
pués de añadir a la suspensión 2 g. de sulfato magnésico
anhídrico, se agregan a la mezcla 2,1 ml de trietilamina
agitando al mismo tiempo. Después de agitar durante 20 mi-
20 nutos más a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla
de reacción para separar el sulfato magnésico. Se lava el
sulfato magnésico con 10 ml de diclorometano y se combina
después la solución de diclorometano con el filtrado de la
anterior etapa de filtración para dar una solución de sal
25 trietilamínica de cefaloglicina.

Se prepara una suspensión de 1,9 g. de ácido
4-quinolon-3-carboxílico en 40 ml de hexametilfosforamida,
añadiendo después 1,5 ml de trietilamina a la suspensión
hasta formar una solución. La solución se enfría a 0 -5°C

30

20



1 y después se le añaden, gota a gota, 10 ml de una solu-
ción de diclorometano que contengan 1,0 ml de clorocarbona
to de etilo mientras se agita, y se continúa agitando la
mezcla durante 1 hora más a la misma temperatura. Después
5 se añade gota a gota a la solución a 0 - 5°C la solución
de la sal trietilamínica de la cefaloglicina obtenida por
el procedimiento anterior, agitándose después la mezcla du-
rante dos horas a la misma temperatura.

10 Se concentra la mezcla de reacción a presión
reducida y a baja temperatura, se disuelve el residuo en
200 ml de agua, se añaden 50 ml de acetato de etilo a la
solución en una capa, y se ajusta a 2 el pH de la fase acu-
sa con ácido clorhídrico, diluído agitando al mismo tiempo.
Los cristales blancos formados se recuperan por filtra-
15 ción, se lavan con agua y después con acetato de etilo, y
se secan.

Los cristales amarillentos obtenidos de es-
ta forma se disuelven en 50 ml de dimetilformamida, se eli-
mina por filtración una pequeña cantidad de materias inso-
20 lubles, y se añaden 5 ml de solución de 2-etilhexanato só-
dico al 40% en n-butanol, se dispersa la solución en 500
ml de eter agitando al mismo tiempo, formándose entonces
un precipitado blanco. El precipitado se recupera por fil-
tración, se lava con eter y se seca para dar 3,7 g. de pol-
25 vo cristalino blanco de 7-D- α -(4-quinolon-3-carbonilamino)
 α -fenilacetanido- γ -cefalosporanato sódico.

Rendimiento: 66,9%, punto de fusión: 265 - 269°C
(descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

30 $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1765 (β -lactama), 1740 (ester),
1660 - 1640 (amida, cetona), 1605 (carboxilato)



20

1 Ejemplo 3 :

Se prepara una suspensión de 2,47 g. de áci
do 6-acetilamino-4-quinolon-3-carboxilico en 40 ml de hexa
metilfosforamida y se añaden 1,5 ml de trietilamina a la
5 suspensión hasta formar una solución. Se enfría la solu-
ción a 0 - 5°C y después se le añaden gota a gota 10 ml de
solución de diclorometano que contiene 1,0 ml de clorocar-
bonato de etilo agitando al mismo tiempo, y se agita la mez
cla durante 1 hora más a la misma temperatura.

10 Después de añadir gota a gota a la mezcla de
reacción a 0 - 5°C una solución de sal trietilamínica de
cefaloglicina preparada a partir de 4,23 g. de monohidra-
to de cefaloglicina con arreglo al método del ejemplo 2,
se agita la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura.

15 Se concentra la mezcla de reacción a presión
reducida y a baja temperatura y se disuelve el residuo for-
mado en 100 ml de agua fría. Se ajusta a 2 el pH de la so-
lución acuosa con ácido clorhídrico diluido y los precipi-
tados formados se recuperan y extraen dos veces con 50 ml
20 de acetato de etilo cada vez. Después de eliminar por fil-
tración las materias insolubles, se combinan los extrac-
tos de acetato de etilo, se lavan dos veces con 30 ml de
agua cada vez y se secan sobre sulfato magnésico anhidro.

25 Después se añade gota a gota una solución
de 2-etilhexanoato de sodio al 40% en n-butanol hasta que
no se forma mas precipitado. El precipitado se recupera
por filtración, se lava sucesivamente con acetato de etilo
y eter y se seca hasta obtener 3,5 g. de polvo cristalino
naranja-marrón de 7-D-~~α~~-(6-acetilamino-4-quinolon-3-carbo
30 nilamino)-α-fenilacetamido/7cefalosporanato sódico.



20 DIC

1

Rendimiento: 57,4%, punto de fusión: 196 - 198°C (descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760 (β -lactama), 1740 (ester),
1660 amplio (amida, cetona), 1600 (carboxilato)

5

Ejemplo 4 :

10

Se prepara una suspensión de 2,35 g. de ácido 7-metiltio-4-quinolon-3-carboxílico en 40 ml de hexametilfosforamida y se añaden 1,5 ml de trietilamina a la suspensión hasta formar una solución. La solución se enfría a 0 - 5°C y después de añadirle gota a gota 10 ml de diclorometano que contienen 1,0 ml de clorocarbonato de etilo agitando al mismo tiempo, se agita la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura.

15

20

25

30

A la mezcla de reacción obtenida según el anterior procedimiento se le añade gota a gota una solución de sal trietilamínica de cefaloglicina preparada con 4,23 g. de monohidrato de cefaloglicina con arreglo al método del ejemplo 2, manteniendo la mezcla a 0 - 5°C y agitando durante 2 horas a la misma temperatura. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y a baja temperatura, se disuelve el residuo formado en 300 ml de agua de hielo, y se ajusta el pH de la solución a 2 con clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se recuperan por filtración y se lavan con agua. Se añaden los cristales a 100 ml de acetona seguido de agitación y se separan las materias insolubles por filtración. Tanto la solución en acetona como el filtrado se concentran a presión reducida y a baja temperatura, se lava el residuo sólido formado con 50 ml de acetato de etilo aproximadamente, y los cris



1 tales se recuperan por filtración.

5 Se disuelven los cristales así recuperados en 50 ml de dimetilformamida y después de añadir a la solución 5 ml de una solución de 2-etilhexanoato de sodio al 40% en n-butanol, se dispersa la solución en 500 ml de eter agitando al mismo tiempo, precipitando.

10 El precipitado así formado se recupera por filtración, se lava con eter y se seca, obteniéndose 3,64 g. de polvo cristalino pardo amarillento de 7-D- α -(7-metiltio-4-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato de sodio.

 Rendimiento: 61,1%, punto de fusión: 243 - 246°C (descomp.)

 Espectro de absorción en el infrarrojo:

15 ν_{max} KBr cm^{-1} : 1760 (β -lactama), 1740 (éster),
1660 - 1640 (amida, cetona), 1605 (carboxilato)

Ejemplo 5 :

20 Se prepara una suspensión de 2,38 g. de ácido 1-metil-7-cloro-4-quinolon-3-carboxilico en 40 ml de hexametilfosforamida y se añade 1,5 ml de trietilamina a la suspensión hasta formar una solución.

25 Se enfría la solución a 0 - 5°C y después de añadir gota a gota a la solución 10 ml de diclorometano que contienen 1,0 ml de clorocarbonato de etilo mientras se agita, se continúa agitando la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura.

30 A la mezcla de reacción así obtenida se añá de gota a gota una solución de sal trietilamínica de cefaloglicina preparada con 4,23 g. de monohidrato de cefaloglicina según el método del ejemplo 2 a 0 - 5°C y se agita



1 la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura. Se añaden a la mezcla de reacción 100 ml de agua fría y se ajusta el pH de la capa acuosa formada a 2 con ácido clorhídrico diluído mientras se agita.

5 Los cristales formados se recuperan por filtración, se lavan con agua y después con acetato de etilo, y se secan. Se disuelven los cristales en dimetilformamida, se filtra y al filtrado se añaden 5 ml de una solución de 2-etilhexanoato de sodio al 40% en n-butanol, se dispersa la mezcla en 500 ml de eter mientras se agita
10 obteniéndose un precipitado. El precipitado se recupera por filtración, se lava con éter y se seca para dar 3,1 g. de polvo cristalino blanco de 7-D- α -(1-metil-7-cloro-4-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico.
15

Rendimiento: 48,6%, punto de fusión: 263 - 266°C (descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760 (β -lactama), 1740 (éster)
1660 (amida, cetona), 1600 (carboxilato)

20 Ejemplo 6 :

Se disuelven 1,9 g. de ácido 2-quinolon-3-carboxílico en 40 ml de hexametilfosforamida y después se añaden a la solución 1,5 ml de trietilamina. Se enfría la solución a 0 - 5°C y después de añadirle gota a gota
25 10 ml de diclorometano que contienen 1,0 ml de clorocarbonato de etilo, se agita la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura.

30 A la mezcla de reacción obtenida se añade gota a gota, a 0 - 5°C, una solución de sal trietilamínica



1 de cefaloglicina preparada con 4,23 g. de monohidrato de
cefaloglicina con arreglo al método del ejemplo 2 y des-
pués se agita la mezcla durante 2 horas a la misma tempe-
5 ratura. Se concentra la mezcla de reacción a presión redu-
cida y a baja temperatura, se disuelve el residuo formado
en 200 ml de agua de hielo, se añaden 50 ml de acetato de
etilo a la solución acuosa en una capa, y después se ajus-
ta el pH de la capa acuosa a 2 con ácido clorhídrico di-
luído mientras se agita.

10 Los cristales blancos precipitados se recu-
peran por filtración, se lavan con agua y acetato de etilo
y se secan.

15 Se disuelven los cristales obtenidos en 50
ml de dimetilformamida y después de filtrar la solución se
añade gota a gota al filtrado una solución de 2-etilhexa-
noato de sodio al 40% en n-butanol hasta que no se forma
precipitado.

20 Después de añadir 100 ml de eter al sistema
para formar nuevo precipitado, se recupera éste por filtra-
ción, se lava con éter y se seca, obteniéndose 3,4 g. de
polvo cristalino blanco de 7-D- α -(2-quinolon-3-carbonila-
mino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico.

Rendimiento: 61,5%, punto de fusión 262 - 264°C
(descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

25 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1765 (β -lactama), 1735 (éster),
1670 (amida, cetona), 1605 (carboxilato)

Ejemplo 7 :

30 Se disuelven 2,39 g. de ácido 4-hidroxibenzo
 Δ^{h} quinolein-3-carboxílico en 40 ml de hexametilfosfora-



1 mida y después se añaden 1,5 ml de trietilamina a la solu
ción. Se enfría la solución a 0 - 5°C y después de añadir
le gota a gota 10 ml de solución de diclorometano que con-
tiene 1,0 ml de clorocarbonato de etilo mientras se agita;
5 se agita la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura.

Se añade a la solución gota a gota a 0 - 5°C
una solución de sal trietilamínica de cefaloglicina prepa
rada utilizando 4,23 g. de monohidrato de cefaloglicina
como en el ejemplo 2 y la mezcla se agita durante 2,5 ho-
ras a la misma temperatura. Después de eliminar por fil-
10 tración una pequeña cantidad de materias insolubles, se
concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se di
suelve la solución concentrada en 200 ml de agua de hielo
y se lava la solución con acetato de etilo. Cuando la capa
15 acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta
pH 2, se forman cristales, que se recuperan por filtra-
ción, se lavan con agua y se secan. Se disuelven los cris-
tales obtenidos en 50 ml de dimetilformamida y después se
añade gota a gota a la solución una solución de 2-etilhe-
20 xanoato de sodio al 40% en n-butanol. Después, cuando se
han añadido gradualmente a la solución unos 200 ml de ace-
tato de etilo, precipita, y el precipitado se recupera por
filtración, se lava sucesivamente con acetato de etilo y
eter y se seca para dar 5,2 g. de polvo cristalino blanco
25 de 7-D- α -(4-hidroxibenzo[h]quinolein-3-carbonilamino)
 α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico.

Rendimiento: 80,3%, punto de fusión 174 - 176°C
(descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

30 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760 - 1740 (β -lactama, acetato),
1655 - 1635 (amida, cetona), 1600 (carboxilato)



20

1 Ejemplo 8 :

Se añaden 1,5 ml de trietilamina a una solución de sal trietilamínica de cefaloglicina, preparada con 4,23 g. de monohidrato de cefaloglicina como en el ejemplo 2, y después de enfriar la mezcla de -10°C a 0°C y añadirle 2,51 g. de cloruro de 7-dimetilamino-4-quinolon-3-carbonilo, se agita la mezcla durante 2,5 horas a la misma temperatura.

10 Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida a baja temperatura, se disuelve el residuo formado en 300 ml de agua de hielo, se eliminan por filtración las materias insolubles, si las hubiere, y se ajusta el pH de la solución a 2 con ácido clorhídrico diluído.

15 Se recuperan los cristales formados por filtración, se lavan con agua y se secan para dar cristales de color naranja, que se disuelven en 50 ml de dimetilformamida. Después de añadir a la solución 5 ml de una solución de 2-etilhexanoato sódico al 40% en n-butanol, se dispersa la mezcla en 300 ml de acetona agitando al mismo tiempo, formándose los cristales. Estos se recuperan por filtración, se lavan con éter y se secan para dar 2,9 g. de 7-D-~~α~~-(7-dimetilamino-4-quinolon-3-carbonilamino)-~~α~~-fenilacetamido/cefalosporanato de sodio.

25 Rendimiento: 47%, punto de fusión: 225 - 230°C (descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1760 - 1740 (β -lactama, ester),
1660 - 1635 (amida, cetona), 1610 (carboxilato).

30



1 Ejemplo 9 :

5 Se prepara una suspensión de 1,6 g. de ácido 4,6-dihidroxicinotínico en 40 ml de diclorometano y después de añadir a la suspensión 1,5 ml de trietilamina se agita la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente para obtener una solución casi transparente. Se enfría la solución a 0°C y, manteniéndola a 0 - 5°C, se le añaden gota a gota 10 ml de diclorometano que contienen 0,75 ml de cloruro de tionilo. Después se agita la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente para dar una suspensión de cloruro de 4,6-dihidroxicinotinoilo.

10 A una suspensión de 4,25 g. de monohidrato de cefaloglicina en 100 ml de diclorometano, se añaden 2,8 ml de trietilamina para formar una solución y a ésta se añaden 5 g. de sulfato magnésico anhidro, seguido de 15 agitación durante 10 minutos a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla y así se tiene una solución de sal trietilamínica de cefaloglicina. Se enfría la solución así obtenida a -20°C y después de añadir 2,8 ml de trietilamina, 20 se añade la suspensión de cloruro de 4,6-dihidroxicinotinoilo preparada en el proceso anterior, gota a gota, a la solución, mientras se mantiene el sistema a temperaturas de -20°C a -25°C. Después de esto se saca el baño de refrigeración para elevar la temperatura del sistema a la temperatura ambiente y se agita y mantiene durante 1 hora aproximadamente a esta temperatura ambiente.

25 Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y a baja temperatura, se disuelve el residuo sólido en 100 ml de agua fría, y se ajusta el pH de la 30 solución a 2 con ácido clorhídrico, formándose cristales



1
5
10
15
20
25
30

blancos. Los cristales se recuperan por filtración, se lavan con agua y después con una pequeña cantidad de acetona y se secan.

Se disuelven los cristales obtenidos en 30 ml de dimetilformamida y se elimina por filtración la materia insoluble. Se añade al filtrado una solución de 2-etilhexanoato de sodio al 30% en n-butanol hasta que no se forma precipitado. Después se añaden 100 ml de éter a la suspensión y después de dejar reposar un cierto tiempo, se forma un precipitado que se recoge por filtración y se lava con acetona. Se purifica el precipitado por disolución en agua que contiene dimetilformamida, filtrando la solución y añadiendo acetona al filtrado para provocar la re-precipitación con lo que se obtienen 2,3 g. de polvo cristalino amarillento de 7-D-~~α~~-(4,6-dihidroxipiridin-3-carbonilamino)-α-fenilacetamido~~7~~cefalosporanato disódico.

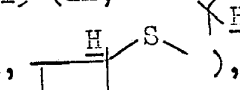
Rendimiento: 39,3%, punto de fusión 248 - 252°C (descomp.)

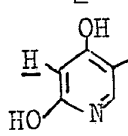
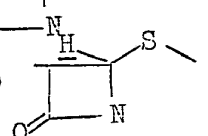
Espectro de absorción en el infrarrojo:

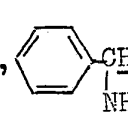
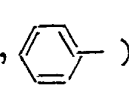
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400 (NH, OH), 1760 (β -lactama), 1740 (acetato), 1655 (amida), 1600 (carboxilato)

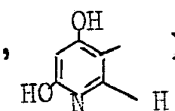
Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃OD + D₆-DMSO):

δ : 1,97 (3H, CH₃COO-), 3,13 (2H, -S-CH₂-S-),

4,82 (2H, -CH₂O), 5,02 (1H, ) ,

5,7 (1H, ) , 5,84 (1H, ) ,

6,38 (1H, ) , 7,2 - 7,6 (5H, ) ,

7,90 (1H, )



20

1 Ejemplo 10 :

5 Se prepara una suspensión de 3,65 g. de monohidrato de cefalexina en 80 ml de diclorometano y después de añadir a la suspensión 5 g. de sulfato magnésico anhidro, se añaden a la mezcla 2,1 ml de trietilamina agitando al mismo tiempo. Después de posterior agitación de la mezcla durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se elimina el sulfato magnésico por filtración para dar una solución de sal trietilamínica de cefalexina.

10 Se prepara una suspensión de 1,6 g. de ácido coménico en 40 ml de hexametapol y se añaden 1,5 ml de trietilamina a la suspensión hasta formar una solución. Se enfría la solución a 0 - 5°C y después de añadir gota a gota y agitando 10 ml de clorocarbonato de etilo a la solución se continúa agitando la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura.

15 Se añade entonces gota a gota la solución de sal trietilamínica de cefalexina preparada según el procedimiento antes mencionado a la solución a 0 - 5°C y la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura.

20 Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y a baja temperatura, se disuelve la solución concentrada en 100 ml de agua fría y la solución acuosa formada se lava con 50 ml de acetato de etilo. Después se añaden 50 ml de acetato de etilo a la solución acuosa en una capa y después de ajustar el pH a 2 con ácido clorhídrico diluido, se elimina la pequeña cantidad de materia insoluble por filtración. Se separa la capa de acetato de etilo del filtrado, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

25

30

20 DIC. 1978



1

Después se añade a la solución una solución de 2-etilhexanoato de sodio al 30% en n-butanol hasta que no se forma precipitado. Se recupera el precipitado por filtración y se lava con acetona.

5

Se purifica el precipitado disolviéndolo en agua que lleva dimetilformamida, filtrando la solución y añadiendo acetona al filtrado para provocar la re-precipitación, con lo que se obtienen 1,8 g. de 7-D- α -(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonilamino)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefalosporanato disódico, en forma de polvo blanco cristalino.

10

Rendimiento: 34,1%, punto de fusión: 213 - 217°C (descomp.)

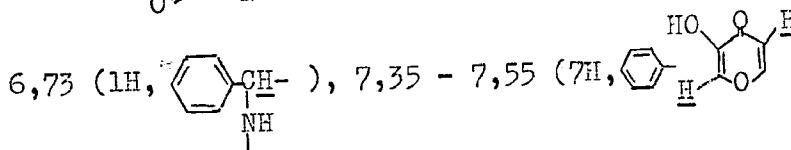
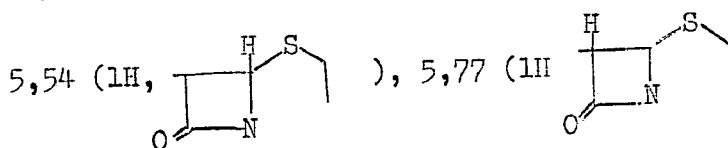
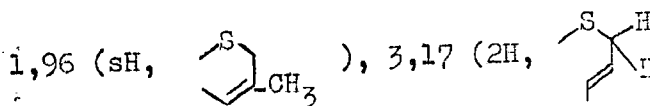
Espectro de absorción en el infrarrojo:

15

ν_{max} KBr cm^{-1} : 3430 (NH, OH), 1755 (β -lactama), 1660 (amida), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DM30):

20



25

Ejemplos 11 - 15 :

30

Se obtiene el producto objeto de esta invención de fórmula (IV), presentado en la siguiente tabla, haciendo reaccionar monohidrato de cefaloglicina o monohidrato de cefalexina con una cantidad equimolecular del ácido carboxílico de fórmula II de la misma forma que en el

20



1 ejemplo 9. En la tabla se muestran también las materias
primas, reactivos, rendimientos y puntos de fusión de los
productos objeto de la invención.

5

10

15

20

25

30



Nº del ejemplo	Producto final	Materia prima	Reactivo	Rendimiento (%)	Propiedades del producto	p.f. del producto (OC)
11	7-D- K -(4-hidroxipiridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato potásico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 4-hidroxipiridin-3-carboxílico	36,5	polvo cristalinopardo-amarillento	195 - 202 (descomp.)
5	7-D- K -(4-hidroxipiridin-3-carboxilamino)- α -fenilacetamido/desacetoxicefalosporanato potásico	monohidrato de cefalexina	"	43,1	polvo cristalinoblanco	248 - 253 (descomp.)
13	7-D- K -(4,6-dihidroxipiridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/desacetoxicefalosporanato disódico	"	ácido 4,6-dihidroxipiridin-3-carboxílico	39,0	polvo cristalinopardo-amarillento	248 - 252 (descomp.)
10	7-D- K -(4-cloro-piridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 4-cloro-piridin-3-carboxílico	42,0	polvo cristalinopardo-amarillento	170 - 173 (descomp.)
15	7-D- K -(4-cloropiridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/desacetoxicefalosporanato sódico	monohidrato de cefalexina	"	46,4	"	220 - 223 (descomp.)

1

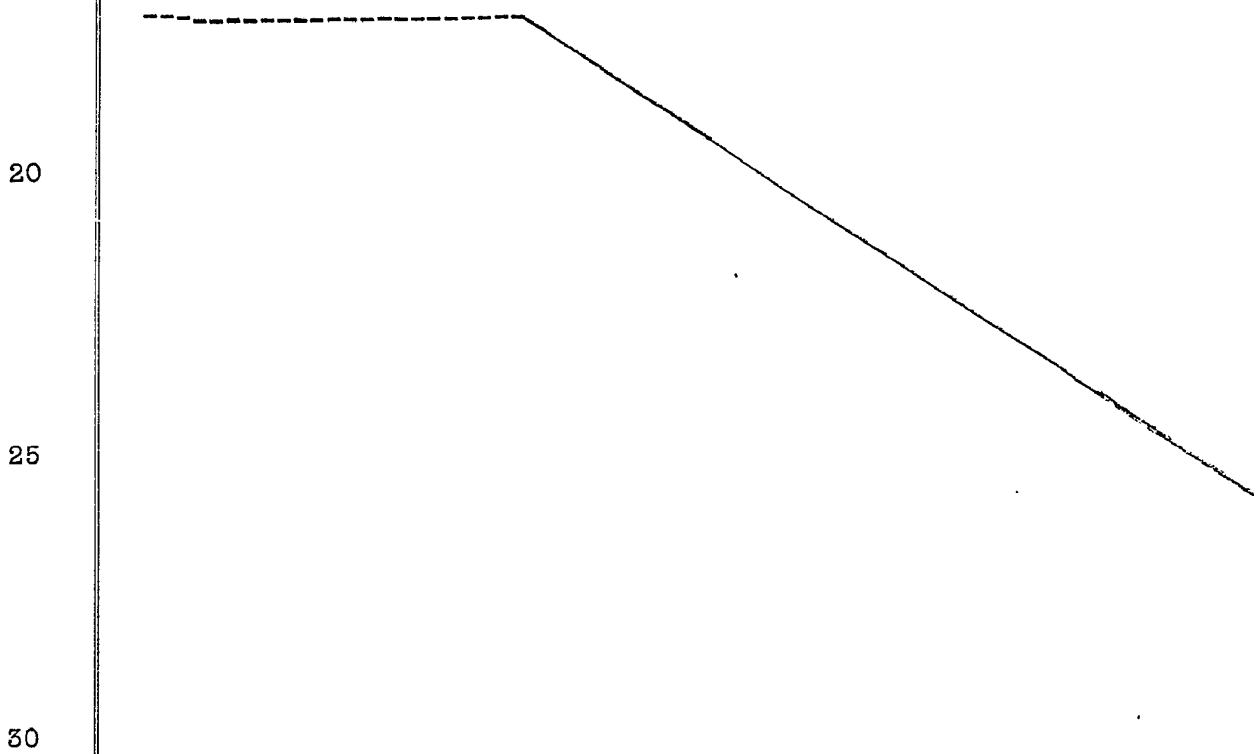
15

20

25

30

1	Nº del ejemplo	Producto final	Materia prima	Reactivo
5	11	7-D- α -(4-hidroxipiridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato potásico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 4-hidroxipiridin-3-carboxílico
10	12	7-D- α -(4-hidroxipiridin-3-carboxilamino)- α -fenilacetamido/desacetoxicefalosporanato potásico	monohidrato de cefalexina	"
10	13	7-D- α -(4,6-dihidroxipiridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/desacetoxicefalosporanato disódico	"	ácido 4,6-dihidroxipiridin-3-carboxílico
15	14	7-D- α -(4-cloro-piridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 4-cloropiridin-3-carboxílico
15	15	7-D- α -(4-cloropiridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/desacetoxicefalosporanato sódico	monohidrato de cefalexina	"





<u>Materia prima</u>	<u>Reactivo</u>	<u>(%) Rendimiento</u>	<u>Propiedades del producto</u>	<u>p.f. del producto (°C)</u>
monohidrato de cefaloglicina	ácido 4-hidroxipiridin-3-carboxílico	36,5	polvo cristalino pardo-amarillento	195 - 202 (descomp.)
monohidrato de cefalexina	"	48,1	polvo cristalino blanco	248 - 253 (descomp.)
"	ácido 4,6-dihidroxipiridin-3-carboxílico	39,0	polvo cristalino amarillo claro	248 - 252 (descomp.)
monohidrato de cefaloglicina	ácido 4-cloropiridin-3-carboxílico	42,0	polvo cristalino amarillo	170 - 173 (descomp.)
monohidrato de cefalexina	"	46,4	"	220 - 223 (descomp.)



1 Ejemplos 16 - 22 :

El compuesto objeto de esta invención se ob
tiene haciendo reaccionar monohidrato de cefaloglicina o
monohidrato de cefalexina con una cantidad equimolecular
5 del ácido carboxílico de fórmula II de la misma forma que
en el ejemplo 10. En la siguiente tabla se presentan ta-
les compuestos obtenidos según esta invención, así como ma
terias primas, reactivos, rendimientos y puntos de fusión
de dichos productos.

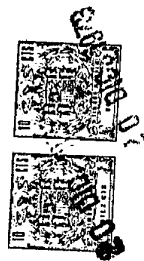
10

15

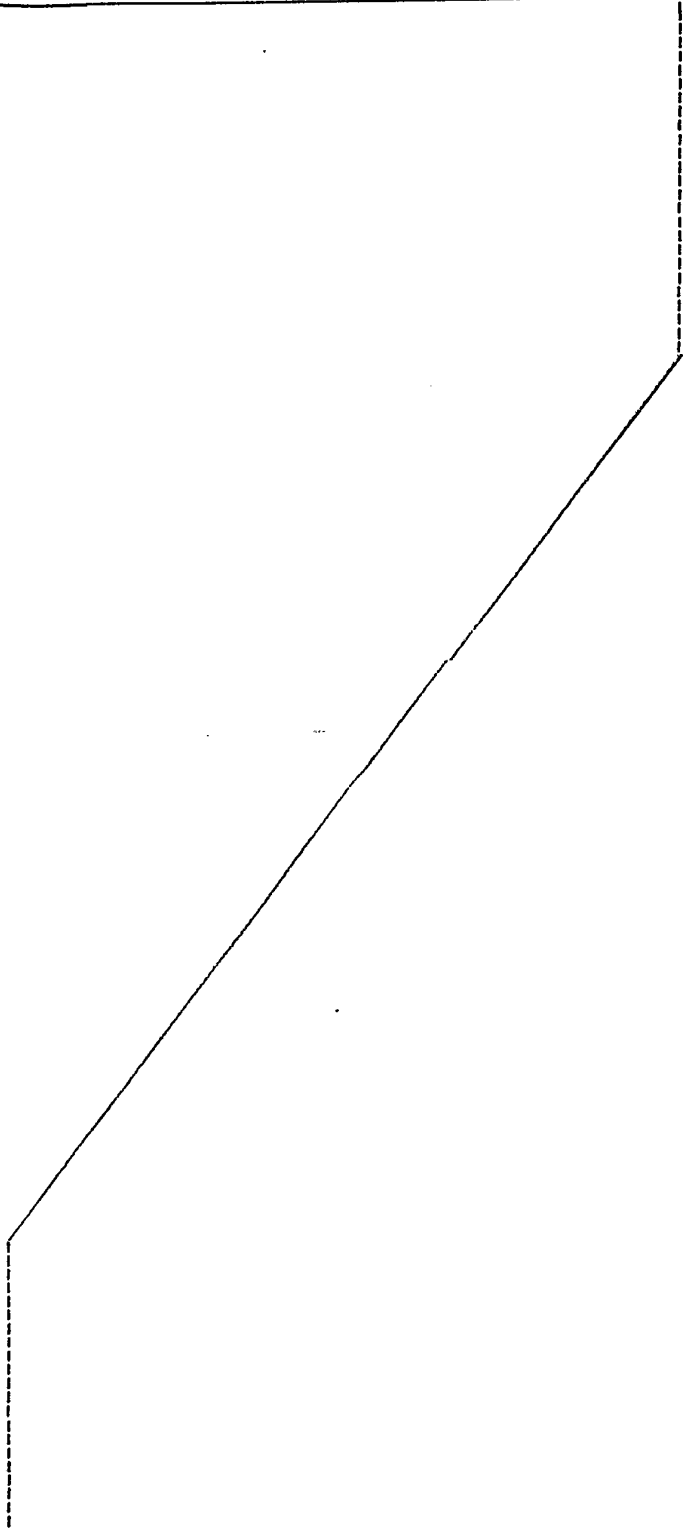
20

25

30



Nº del ejemplo	Producto final	Materia prima	Reactivo	Rendimiento (%)	Propiedades del producto	p.f. del producto (OC)
16	7-D- SC -(6-hidroxi-2-piridin-2-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporinato sódico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 6-hi-droxipiridin-2-carboxilico	45,7	polvo cristalino amarillo	193 - 196 (descomp.)
17	7-D- SC -(2-hidroxi-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporinato sódico	"	ácido 2-hi-droxipiridin-3-carboxilico	47,7	polvo cristalino naranja	190 - 195 (descomp.)
18	7-D- SC -(4-hidroxi-2-carboxilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporinato sódico	"	ácido 4-hi-droxipiridin-2-carboxilico	32,8	polvo cristalino claro	178 - 180 (descomp.)
19	7-D- SC -(4-hidroxi-2-carbonilamino)- α -fenilacetamido/acetoxi-cefalosporinato sódico	monohidrato de cefalexina	"	45,0	"	215 - 220 (descomp.)



1

5

10

15

20

25

30

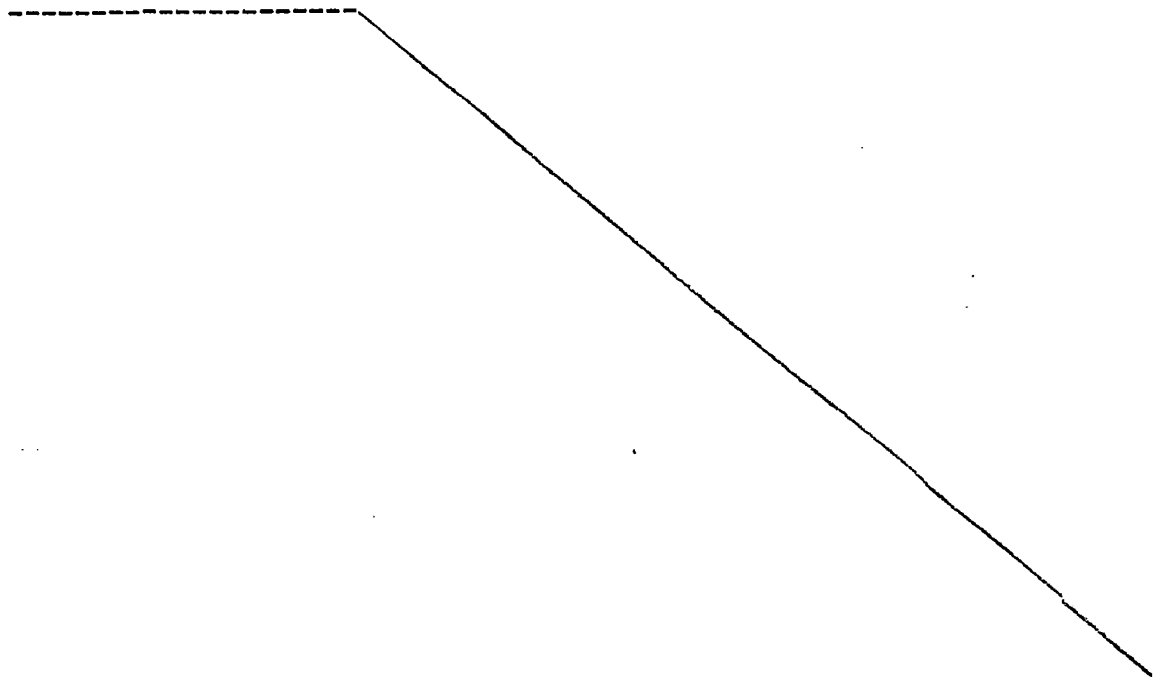
1	<u>Nº del ejemplo</u>	<u>Producto final</u>	<u>Materia prima</u>	<u>Reactivo</u>	<u>R</u>
5	16	7-D- α -(6-hidroxipiridin-2-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 6-hidroxipiridin-2-carboxílico	
	17	7-D- α -(2-hidroxipiridin-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico	"	ácido 2-hidroxipiridin-3-carboxílico	
10	18	7-D- α -(4-hidroxipiridin-2-carboxilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico	"	ácido 4-hidroxipiridin-2-carboxílico	
	19	7-D- α -(4-hidroxipiridin-2-carbonilamino)- α -fenilacetamido/desacetoxi-cefalosporanato sódico	monohidrato de cefalexina	"	

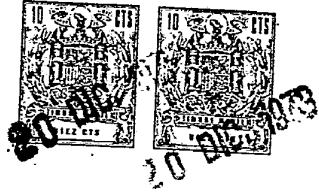
15

20

25

30





<u>Mat</u> <u>ia prima</u>	<u>Reactivo</u>	(%) <u>Rendimiento</u>	<u>Propiedades</u> <u>del producto</u>	<u>p.f. del</u> <u>producto (°C)</u>
hidrato de glicina	ácido 6-hi droxipiri- din-2-carbo xilico	45,7	polvo cris- talino ama rillo	193 - 196 (descomp.)
.	ácido 2-hi droxipiri- din-3-carbo xilico	47,7	polvo cris talino naranja	190 - 195 (descomp.)
.	ácido 4-hi droxipiri- din-2-carbo xilico	32,8	polvo cris talino ama rillo claro	178 - 180 (descomp.)
hidrato de exina	"	45,0	"	215 - 220 (descomp.)



Nº del ejemplo	Producto final	Materia prima	Reactivo	Rendimiento (%)	Propiedades del producto	P.f. del producto (descomp.)
20	7-D- 8 -(2,4-dihidroxi-pi-rimidin-5-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato disódico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 2,4-di-hidroxi-pi-rimidin-5-carboxílico	43,6	polvo cristalino blanco	194 - 200 (descomp.)
21	7-D- 8 -(2,4-dihidroxi-pi-rimidin-5-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato disódico	monohidrato de cefalexina	"	49,3	"	230 - 235 (descomp.)
22	7-D- 8 -(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato disódico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico	30,9	polvo cristalino amarillo	175 - 185 (descomp.)

1

5

10

15

20

25

30

1

<u>Nº del ejemplo</u>	<u>Producto final</u>	<u>Materia prima</u>	<u>Reactivo</u>
20	7-D- α -(2,4-dihidroxipirimidin-5-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato disódico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 2,4-dihidroxipirimidin-5-carboxílico
5			
21	7-D- α -(2,4-dihidroxipirimidin-5-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato disódico	monohidrato de cefalexina	"
22	7-D- α -(5-hidroxi-4-oxo-4H-píran-2-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato disódico	monohidrato de cefaloglicina	ácido 5-hidroxi-4-oxo-4H-píran-2-carboxílico
10			

15

20

25

30



<u>Matéria prima</u>	<u>Reactivo</u>	(%) <u>Rendimiento</u>	<u>Propiedades del producto</u>	<u>p.f. del producto (°C)</u>
hidrato de aloglicina	ácido 2,4-di hidroxipiri- midin-5-car- boxílico	43,6	polvo cris- talino blan- co	194 - 200 (descomp.)
hidrato de alexina	"	49,3	"	230 - 235 (descomp.)
hidrato de aloglicina	ácido 5-hidro- xi-4-oxo-4H- piran-2-carbo- xilico	30,9	polvo cris- talino amarillo	175 - 185 (descomp.)



1 Ejemplo 23 :

Se añaden a 100 ml de diclorometano 4,2 g. de monohidrato de cefaloglicina, 3,0 g. de sulfato magnésico anhidro, y 2,1 ml de trietilamina, agitando después la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente; se elimina después el sulfato magnesico por filtración, obteniéndose una solución de sal trietilamínica de cefaloglicina en diclorometano. Se enfría la solución a -30°C, se añaden 1,75 g. de cloruro de 4-oxo-4H-tiopirano-3-carbonilo y 2,1 ml de trietilamina, agitando después la mezcla durante 1 hora.

Se agita después la mezcla 1 hora a la temperatura ambiente y se elimina el diclorometano por destilación a presión reducida. Después de añadir agua al residuo obtenido, se añade gota a gota a la mezcla una solución acuosa de ácido fosfórico al 40% para ajustar el pH a 2 y se extrae después el producto de reacción con 400 ml de una mezcla de butanol y acetato de etilo en relación de volumen 1:1. Se lava el extracto con agua, y después se lava dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se elimina la materia insoluble por filtración y después de secar la solución sobre sulfato magnésico anhidro, se le añade una solución de 2-etilhexanoato sódico al 30% en butanol, con lo que precipita.

Se recupera el precipitado por filtración, se lava con acetato de etilo y después con eter y se reprecipita de metanol-eter, obteniéndose 2,8 g. de 7-D-~~ce~~-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico.

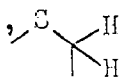


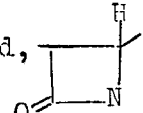
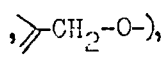
1 Punto de fusión: 185 - 195°C (descomp.)

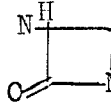
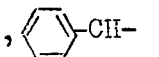
Espectro de absorción en el infrarrojo:



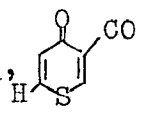
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3450 (NH), 1770 (β -lactama), 1740 (éster), 1660 (amida), 1610 (carboxilato)

5 Espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{D}_6\text{DMSO} - \text{CD}_3\text{OD}$):

δ : 2,00 (3H, s, CH_3CO), 3,30 (2H, q(tipo AB), )

4,84 (1H, d, ) , 4,93 (2H, q(tipo AB), )

10 5,60 (1H, d, ) , 5,89 (1H, s, )

7,40 (6H,  + ) , 8,39 (1H, q, )

15 9,37 (1H, d, )

Ejemplo 24 :

20 a) Se suspenden 1,9 g. de ácido 4-quinolon-3-carboxílico en 40 ml de hexametilfosforamida y se añaden 1,5 ml de trietilamina a la suspensión hasta formar una solución. Después de enfriar la solución a 0 - 5°C, se le añaden, gota a gota y agitando, 10 ml de diclorometano que contienen 1,0 ml de clorocarbonato de etilo, agi-
25 tándose la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Después se añade gota a gota a la solución a 0 - 5°C una solución de sal trietilamínica de cefaloglicina preparada con 4,23 g. de monohidrato de cefaloglicina según el ejemplo 2 y se agita la mezcla durante dos horas a la mis-
30 ma temperatura.

Se concentra la mezcla de reacción a pre-



1 sión reducida y a baja temperatura, se disuelve el resi-
duo en 200 ml de agua, se añaden 50 ml de acetato de eti-
lo a la solución acuosa en una capa y se ajusta el pH de
la solución acuosa a 2 con ácido clorhídrico diluido agi-
5 tando al mismo tiempo. Los cristales blancos que precipi-
tan se recuperan por filtración, se lavan con agua des-
pués con acetato de etilo y se secan.

Los cristales amarillentos que se obtengan
así se disuelven en 50 ml de dimetilformamida y después
de eliminar por filtración una pequeña cantidad de mate-
ria insoluble y de añadir al filtrado 5 ml de una solución
de 2-etilhexanoato de sodio al 40% en n-butanol, se disper-
sa la mezcla en 500 ml de eter mientras se agita, con lo
que precipita. Se recupera el precipitado por filtración,
15 se lava con eter y se seca para dar 3,7 g. de polvo cris-
talino blanco de 3-acetoximetil-7-D-~~α~~-(4-quinolon-3-car-
bonilamino)- α -fenilacetamido-7- Δ^3 -cefem-4-carboxilato de
sodio.

20 Rendimiento: 66,9%, punto de fusión: 265 - 269°C
(descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1765 (β -lactama), 1740 (ester),

1660 - 1640 (amida, cetona), 1605 (carboxilato).

b) En una mezcla de 40 ml de hexametapol y
25 50 ml de agua se disuelven 3,1 g. de 3-acetoximetil-7-D-
~~α~~-(4-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido-7- Δ^3 -
cefem-4-carboxilato de sodio y después de añadirle 1 g.
de azida de sodio, se agita la mezcla durante 24 horas a
50°C.

30 Se añade a la mezcla de reacción en una capa



1 400 ml de acetato de etilo y se ajusta después el pH a 2
con ácido clorhídrico diluído, se separa por filtración la
pequeña cantidad de materia insoluble y se separa la capa
de disolvente orgánico formada.

5 Se lava la capa de disolvente orgánico con
una solución acuosa de cloruro sódico al 5%, se seca sobre
sulfato magnésico anhidro, se concentra a presión reducida
y se añade éter al residuo con lo que precipita. Se recupe
ra el precipitado por filtración, se lava con éter, y se
10 seca. Los cristales amarillentos así obtenidos se disuel-
ven en 200 ml de acetona y después de añadir a esta solu-
ción una solución de 2-etilhexanoato de sodio al 40% en n-
butanol, agitando al mismo tiempo, hasta que no se forma
precipitado, se agita la mezcla durante 1 hora.

15 Se recupera el precipitado, se lava con eter
y se seca para dar 0,61 g. de 3-azidometil-7-D- α -(4-quinol-
on-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido- Δ^3 -cefem-4-carboxi-
lato de sodio.

Punto de fusión: 185 - 195°C (descomp.)

20 Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760 (β -lactama), 1660 - 1640 (amida,
cetona), 1610 (carboxilato), 2110 (azida)

Ejemplo 25 :

25 Se disuelven 2,5 g. de 3-acetoximetil-7-D-
 α -(4-quinolon-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido- Δ^3 -
cefem-4-carboxilato de sodio en una mezcla de 50 ml de
agua y 25 ml de acetona y después de añadir a la solución
0,6 g. de tiofenolato de sodio, se calienta la mezcla a
50°C durante 24 horas. Se filtra la mezcla de reacción
30 mientras se calienta para eliminar la pequeña cantidad de



1 materia insoluble y el filtrado se dispersa en 100 ml de
una solución acuosa saturada de cloruro sódico, con lo que
se forman los cristales. Estos se recuperan por filtración
5 y se lavan sucesivamente con solución acuosa saturada de
cloruro sódico, eter y acetona. Los cristales se disuelven
en 200 ml de agua y después de eliminar por filtración la
materia insoluble se ajusta el pH del filtrado a 3 con áci-
do clorhídrico diluído, con lo que se forman los crista-
les. Se recuperan éstos por filtración, se secan y se di-
10 suelven en 250 ml de acetona. Después de eliminar por fil-
tración la materia insoluble, se añade al filtrado una so-
lución de 2-etilhexanoato de sodio al 40% en n-butanol
hasta que no se forman cristales. Se recogen los crista-
les así obtenidos, se lavan bien con eter y se secan para
15 dar 0,3 g. de 3-feniltiometil-7-D- α -(4-quinolon-3-carbo-
nilamino)- α -fenilacetamido]- Δ^3 -cefem-4-carboxilato de so-
dio.

Punto de fusión: 190 - 210°C (descomp.)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

20 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760 (lactama), 1660 - 1640 (amida,
cetona), 1610 (carboxilato)

Alemás se confirma la pureza del producto
que es de casi un 90% por su espectro de resonancia mag-
nética nuclear.

25 Ejemplo 26 :

Se disuelven 0,80 g. de 7-D- α -(4-hidroxiini-
cotinoilamido)- α -fenilacetamido]-cefalosporanato de sodio
y 0,26 g. de la sal sódica de 2-mercapto-5-metilamino-
1,3,4-tiadiazol en 50 ml de agua y después de añadir a la
30 solución 1,3 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico



1 al 10% se agita la mezcla durante 9 horas mientras se ca-
lienta a 60°C. Después que termina la reacción, se elimi-
na por filtración la materia insoluble formada y se ajusta
5 el pH del filtrado hasta 2 con ácido clorhídrico 2N.
Se recupera el precipitado formado por filtración, se lava
bien con agua, se lava dos veces con 10 ml de una mezcla
metanol-eter en una relación 1:3 en volumen cada vez y des-
pués con eter, y se seca sobre pentaoxido de fósforo a pre-
10 sión reducida para dar 0,42 g. de cristales amarillo claro
de ácido 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenil-acetami-
do-3-(5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión: 225 - 229°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

15 δ : 2,87 (3H), 3,56 (2H), 4,12 (2H), 4,96 (1H),
5,68 (1H), 5,82 (1H), 6,50 (1H), 7,38 (5H), 7,46 (1H),
7,80 (1H), 8,42 (1H), 9,42 (1H), 11,24 (1H),
12,12 (1H).

20 Ejemplo 27 :

Se disuelven 0,80 g. de 7-D- α -(4-hidroxini-
cotinoilamido)- α -fenilacetamido-3-cefalosporanato de sodio
y 0,20 g. de 2-mercapto-5-metil-1,3,4-oxadiazol en 50 ml
de agua y después de añadir 1,0 ml de solución acuosa de,
25 bicarbonato sódico al 10% a la solución, se agita la mez-
cla durante 16 horas mientras se calienta a 60°C. Después
que termina la reacción, se separa por filtración la mate-
ria insoluble y se ajusta el pH del filtrado a 2 con ácido
clorhídrico 2N. Se recupera el precipitado formado por fil-
30 tración y se lava bien con agua, se lava dos veces, con



1 10 ml de una mezcla metanol eter 1:3 en volumen, cada vez,
y se seca sobre pentóxido de fósforo a presión reducida
para dar 0,32 g. de cristales amarillo claro de ácido 7-D-
5 α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7-3-(5-metil-
1,3,4-oxadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión: 208 - 212°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

10 δ : 2,44 (3H), 3,56 (2H), 4,22 (2H), 4,96 (1H),
5,70 (1H), 5,80 (1H), 6,42 (1H), 7,34 (5H),
7,46 (1H), 7,72 (1H), 8,40 (1H), 9,40 (1H),
11,22 (1H), 12,10 (1H).

Ejemplo 28:

15 Se disuelven, en 50 ml de agua, 0,80 g. de
7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7-cefalos-
poranato de sodio y 0,21 g. de la sal sódica de 1-metil-
5-mercaptotetrazol y después de añadir a la solución 1,5
ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se
agita la mezcla durante 21 horas mientras se calienta a
60°C.

20 Por tratamiento de la mezcla de reacción se
gún el ejemplo 26, se obtienen 0,31 g. de cristales amari-
llo claro de ácido 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -
fenilacetamido-7-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

25 Punto de fusión: 217 - 220°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

30 δ : 3,62 (2H), 3,94 (3H), 4,28 (2H), 5,02 (1H),
5,70 (1H), 5,82 (1H), 6,44 (1H), 7,38 (5H),
7,46 (1H), 7,80 (1H), 8,44 (1H), 9,44 (1H),
11,26 (1H), 12,20 (1H).



1 Ejemplo 29 :

Se disuelven, en 50 ml de agua, 0,80 g. de 7-D- α -(4-tiopiron-3-carboxamido)- α -fenilacetamido/cefalosporanato de sodio y 0,25 g. de la sal sódica de 2-mercapto-5-metilamino-1,3,4-tiadiazol y después de añadir a la solución 1,0 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se agita la mezcla durante 17 horas mientras se calienta a 60°C.

10 Por tratamiento de la mezcla de reacción obtenida como en el ejemplo 27, se obtienen 0,38 g. de cristales amarillo claro de ácido 7-D- α -(4-tiopiron-3-carboxamido)- α -fenilacetamido/3-(5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión: 194 - 197°C (descomp.)

15 Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

δ : 2,83 (3H), 3,58 (2H), 4,14 (2H), 5,02 (1H),
5,72 (1H), 5,86 (1H), 7,40 (5H, 1H, 1H),
7,76 (1H), 8,40 (1H), 9,36 (1H), 10,34 (1H).

20 Ejemplo 30 :

Se disuelven 0,80 g. de 7-D- α -(4-tiopiron-3-carboxamido)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico y 0,20 g. de 2-mercapto-5-metil-1,3,4-oxadiazol en 50 ml de agua, y después de añadir a la solución 10 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se agita la mezcla durante 16 horas mientras se calienta a 60°C.

25 Por tratamiento de la mezcla de reacción así obtenida como en el ejemplo 26, se obtienen 0,27 g. de cristales amarillo claro de ácido 7-D- α -(4-tiopiron-

30



1 3-carboxanido)- α -fenilacetamido]7-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión: 200 - 203°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

5 δ : 2,48 (3H), 3,56 (2H), 4,24 (2H), 5,00 (1H),
5,72 (1H), 5,84 (1H), 7,38 (5H, 1H), 1H),
7,76 (1H), 8,38 (1H), 9,36 (1H), 10,80 (1H).

Ejemplo 31 :

10 Se disuelven, en 30 ml de agua, 1,0 g. de
7-D- ~~α~~ -(4-tiopiron-3-carboxamido)- α -fenilacetamido]cefalosporanato de sodio y 0,24 g. de la sal sódica de 1-metil-5-mercaptotetrazol y se agita la solución durante 20 horas a 60°C. Después por tratamiento de la mezcla de reacción como en el ejemplo 26, se obtienen 0,40 g. de polvo amarillo
15 claro de ácido 7-D- ~~α~~ -(4-tiopiron-3-carboxamido)- α -fenilacetamido]7-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión: 216 - 220°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

20 δ : 3,58 (2H), 3,92 (3H), 4,24 (2H), 5,02 (1H),
5,70 (1H), 5,86 (1H), 7,32 (5H, 1H), 8,30 (1H),
8,68 (1H), 9,60 (1H), 10,30 (1H).

Ejemplo 32 :

25 Se disuelven 0,80 g. de 7-D- ~~α~~ -(4-hidroxi
nicotinoilamido)- α -fenilacetamido]cefalosporanato de sodio y 0,29 g. de la sal sódica de 2-mercapto-5-acetilamino-1,3,4-tiadiazol en 60 ml de agua y después de añadir a la solución 1,2 ml de una solución acuosa de bicarbonato
30 al 10%, se agita la mezcla durante 16 horas mientras se



4 JUN 1974

1 calienta a 60°C. Luego, por tratamiento de la mezcla de
 reacción así obtenida, como en el ejemplo 26, se obtienen
 0,35 g. de polvo amarillo claro de ácido 7-D- α -(4-hidroxi
 5 nicotinoilamido)- α -fenilacetamido/3-(5-acetilamino-1,3,4-
 tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión: 222 - 225°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

10 δ : 2,12 (3H), 3,54 (2H), 4,32 (2H), 4,98 (1H),
 5,72 (1H), 5,80 (1H), 6,44 (1H), 7,36 (5H),
 7,46 (1H), 7,70 (1H), 8,42 (1H), 9,40 (1H),
 11,20 (1H), 12,12 (1H).

Ejemplo 33 :

15 Se disuelven, en 50 ml de agua, 0,88 g. de
 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido/cefalos
 poranato sódico y 0,36 g. de sal sódica de 2-mercapto-5-
 propiltio-1,3,4-tiadiazol y después de añadir a la solu-
 ción 1,0 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al
 10%, se agita la mezcla durante 16 horas a 60°C.

20 Por tratamiento de la mezcla de reacción como en el ejem-
 plo 26, se obtienen 0,24 g. de polvo pardo-amarillo de áci-
 do 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido/3-
 (5-propiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-
 carboxílico.

25 Punto de fusión: 222 - 226°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

30 δ : 1,14 (3H), 1,72 (2H), 3,20 (2H), 3,60 (2H),
 4,28 (2H), 5,04 (1H), 5,70 (1H), 5,82 (1H),
 6,50 (1H), 7,36 (5H), 7,76 (1H), 8,42 (1H),
 9,44 (1H), 11,24 (1H), 12,12 (1H).

POOR QUALITY



1 Ejemplo 34 :

5 Se disuelven, en 50 ml de agua, 0,80 g. de
7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido γ cefalos
poranato de sodio y 0,36 g. de la sal sódica de 2-mercap-
10 to-5-fenilamino-1,3,4-tiadiazol y después de añadir a la
solución 1,2 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico
al 10%, se agita la mezcla durante 16 horas a 60°C. Des-
pués que termina la reacción, se separan las materias inso-
lubles de la mezcla de reacción por filtración y se ajusta
15 el pH del filtrado a 2 con ácido clorhídrico 2N. Se recu-
pera por filtración el precipitado formado, se lava bien
con agua, se lava dos veces con 15 ml de una mezcla de me-
tanol-eter 1:5 en volumen cada vez y después con eter y se
seca sobre pentóxido de fósforo a presión reducida para dar
0,40 g. de polvo pardo-amarillo de ácido 7-D- α -(4-hidroxi
nicotinoilamido)- α -fenilacetamido γ -3-(5-fenilamino-1,3,4-
tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión: 214 - 217°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

20 δ : 2,86 (3H), 3,56 (2H), 4,26 (2H), 4,98 (1H),
5,70 (1H), 5,82 (1H), 6,42 (1H), 7,36 (10H),
7,76 (1H), 8,40 (1H), 9,40 (1H), 10,10 (1H),
11,20 (1H), 12,12 (1H).

25 Ejemplo 35 :

Se enfría la mezcla de 224 mg de ácido 4-oxo-
1,4-dihidro-1,8-naftilidin-3-carboxílico, 0,173 ml de tric
tilamina y 3 ml de hexametilfosforamida por debajo de 0°C
y, después de añadir a la mezcla 134 mg de clorocarbonato
de etilo gota a gota, se agita la mezcla durante 1 hora a
30



1 temperatura de 0°C a -5°C.

5 A la mezcla de reacción así obtenida se le añaden 20 ml de solución de diclorometano que contiene 500 mg de monohidrato de cefaloglicina y 0,247 ml de trietila-
mina a temperatura por debajo de 0°C, y se agita la mezcla durante 1 hora a 0-5°C y después durante 30 minutos más a temperatura ambiente.

10 Una vez terminada la reacción, se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado a presión reducida. A la solución concentrada obtenida se le añaden 10 ml de agua fría, y se ajusta el pH de la solución acuosa a 2 con ácido clorhídrico diluido, con lo que precipita. El precipitado se recupera por filtración, se lava con acetato de etilo y eter y se añade a 10 ml de dimetilformamida y, después, de añadir a la mezcla 2-etilhexanato potásico para disolver el precipitado, se añade eter para que se forme el precipitado.

20 Se recupera el precipitado por filtración y se lava con acetato de etilo y eter, obteniéndose 320 mg de polvo amarillo de 7-D- α -(4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftilidín-3-carbonilamino)- α -fenilacetamido/cefalosporanato potásico.

Espectro de absorción en el infrarrojo:

25 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760 (β -lactama), 1710 (acetoxilo)
1650 (amida), 1597 (carboxilato)

Ejemplo 36 :

30 Se disuelven, en 150 ml de agua, 2,4 g. de 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido/cefalosporanato de sodio y 1,1 g. de 2-mercapto-5-(3-carboxi-propionilamino)-1,3,4-tiadiazol y, después de añadir 9 ml



1 de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se agita
la mezcla durante 22 horas mientras se calienta a 55°C. Des
pues de terminada la reacción, se elimina la materia inso-
luble por filtración y se ajusta el pH del filtrado a 2 con
5 ácido clorhídrico 2N. Se recupera el precipitado por fil-
tración, se lava bien con agua, dos veces con 45 ml de una
mezcla de metanol-eter a 1:5 en volumen cada vez y después
con eter secándose sobre pentóxido de fósforo a presión re-
ducida para dar 1,5 g. de polvo amarillo claro de ácido
10 7-D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido-7-3- β -
(3-carboxipropionilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión: 218 - 221°C (descomp.)

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O-NaOD):

15 δ : 2,54 (4H, -NHCOCH₂CH₂COONa)

Espectro de absorción en el infrarrojo:

ν KBr cm⁻¹: 1772 (β -lactama), 1660

Ejemplo 37 :

20 Se disuelven 0,8 g. de 7-D- α -(4-hidroxini-
cotinoilamido)- α -fenilacetamido/cefalosporanato sódico y
0,41 g. de 2-mercapto-5-o-carboxibenzoilamino-1,3,4-tiadia-
zol en 50 ml de agua y después de añadir 3 ml de solución
acuosa de bicarbonato de sodio al 10% a la solución, se agi-
25 ta la mezcla durante 21 horas mientras se calienta a 55°C.

Por tratamiento de la mezcla de reacción
así obtenida como en el ejemplo 34, se obtienen 0,54 g. de
polvo amarillo claro de ácido 7-D- α -(4-hidroxinicotinoila-
mido)- α -fenilacetamido-7-3-(5 -o-carboxibezoilamino-1,3,4-
30 tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.



1

Punto de fusión: 207 - 211°C

Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1770 (β -lactama), 1658

5

Ejemplo 38 :

Se disuelven 0,8 g. de 7-D-~~ce~~-(4-hidroxinicotinoilamido)-~~ce~~-fenilacetamido/cefalosporanato de sodio y 0,27 g. de 2-mercapto-5-carboximetil-1,3,4- triazol 7 en 50 ml de agua y, después de añadir 3 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se agita la mezcla durante 22 horas mientras se calienta a 55°C.

10

Por tratamiento de la mezcla de reacción así obtenida como en el ejemplo 34, se obtienen 0,28 g. de polvo amarillo claro de ácido 7-D-~~ce~~-(4-hidroxinicotinoilamido)-~~ce~~-fenilacetamido/7-3-(5-carboximetil-1,3,4- triazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

15

Punto de fusión: 210 - 213°C

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO):

δ : 3,82 (2H, -CH₂COOH)

20

Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1775 (β - lactama), 1658.

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

25

REIVINDICACIONES

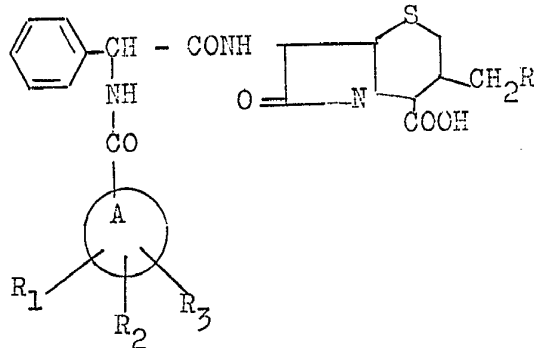
1. Un procedimiento para la preparación de derivados acil-heterocíclicos sustituidos de cefalospo rina representados por la fórmula

30

mg



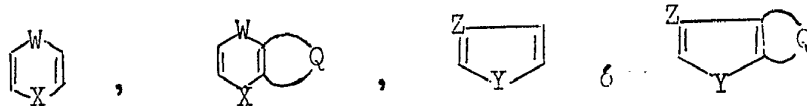
1



5

donde A es un anillo representado por la fórmula

10



15

20

25

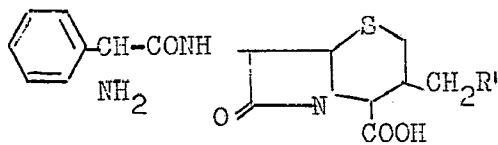
30

(donde W representa un grupo metileno o un grupo carboni-
 lo; X representa un grupo imino, un grupo alquilimino, un
 átomo de oxígeno, o un átomo de azufre; Y representa
 -CH₂-X-, -C(=O)-X- ó -CH=N-; Z representa un grupo metino o un
 átomo de nitrógeno; y Q representa un resto de anillo aro-
 mático que puede tener un átomo de nitrógeno); R₁, R₂ y R₃,
 que pueden ser iguales o diferentes, representa cada uno un
 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxí,
 un grupo acilamino, un grupo alquilamino, o un grupo tio-
 alquilo; y R representa un átomo de hidrógeno, un grupo
 acetoxilo, un grupo azida, o un grupo tio sustituido re-
 presentado por la fórmula -SP (donde P representa un grupo
 fenilo ó un anillo heterocíclico de 5 eslabones con 2 - 4
 heteroátomos de átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno
 y/o átomo(s) de azufre, cuyo grupo puede tener un sustitu-
 yente) y sus sales no tóxicas, que supone hacer reaccio-
 nar el ácido cefalosporánico representado por la fórmula

ME



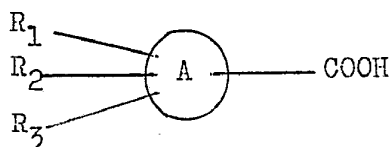
1



5

donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetoxilo, con un ácido carboxílico heterocíclico representado por la fórmula

10



15

donde el anillo A, R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que en la fórmula anterior, y cuando R' es un grupo acetoxilo, haciendo reaccionar posteriormente el producto, si se desea, con el compuesto representado por la fórmula



20

donde M representa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino y R'' representa un grupo azida o un grupo tio sustituido representado por la fórmula -SP (donde P tiene el mismo significado que en la fórmula anterior).

25

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ACILADOS HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS DE CEFALOSPORINA.

30

me



1

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

Madrid, 20 de Diciembre de 1.973

5

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30