

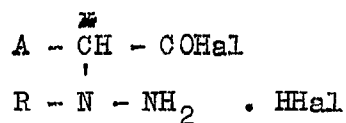
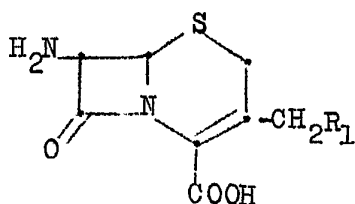
en la que

- el átomo de carbono marcado con un asterisco re-
presenta un centro de asimetría de la molécula,
5. A representa un núcleo aromático, de preferencia
fenilo eventualmente substituido o un núcleo
heterocíclico, de preferencia 2- o 3-tiofeno
eventualmente substituido,
- R representa un átomo de hidrógeno o un radical
de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada,
10. R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo
hidroxílico, un grupo de acetoxilo o piridinio,
como tal o en forma de epímeros separados o de las sa-
les correspondientes aceptables en farmacia con metales
alcalinos o alcalinotérreos, con bases orgánicas apropia-
das o sales de adición con ácidos apropiados orgánicos
15. o inorgánicos correspondientes.

- De preferencia, las sales con metales alcalinos
o alcalinotérreos son las sales de sodio y de potasio, las
bases orgánicas preferidas son aminas tales como trieti-
20. lamina, procaina, dibencilamina y N,N-dibenciletildia-
mina y los ácidos preferidos son, entre los inorgánicos,
ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y
fosfórico y, entre los orgánicos, el ácido acético, suc-
cínico, maléico, cítrico, benzoico, tartárico y ascórbi-
25. co.

El procedimiento según el presente invento,
para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)
consiste, esencialmente, en hacer reaccionar ácido 7-ami-
nocefalosporánico (II) en forma protegida con un derivado

de ácido alfa-hidrazinacético de la fórmula (III)



5.

(II)

(III)

en donde

R_1 el átomo de carbono marcado con el asterisco,
A y R tienen el significado antes indicado y
Hal representa un átomo de cloro o de bromo,

10. en un disolvente aprótico anhidro, en presencia de un
aceptor de ácido halogenhídrico y separar subsiguiente-
mente el grupo protector del ácido 7-aminocefalosporánico,

La síntesis se desarrolla con rapidez y se pro-
duce entre los reactivos disueltos en un disolvente tal
15. como, por ejemplo, acetonitrilo, cloruro de metileno o
cloroformo, de preferencia a una temperatura comprendida
entre -40°C y 30°C . En calidad de aceptor del ácido halo-
genhídrico que se forma durante la condensación pueden

utilizarse bases terciarias débiles, entre las que se
20. prefiere la dimetilanelina y la quinolina o el óxido de
propileno. Para proteger, durante la síntesis, el grupo
carboxílico libre en la posición 4 del núcleo cefalospo-
ránico éste se convierte, de forma usual, en la sal co-
rrespondiente, por ejemplo en la sal sódica o potásica,

25. que se convierte subsiguientemente, después de completa-
da la condensación, en el ácido libre; o bien, de prefe-
rencia, se protege el grupo carboxílico utilizando un agen-

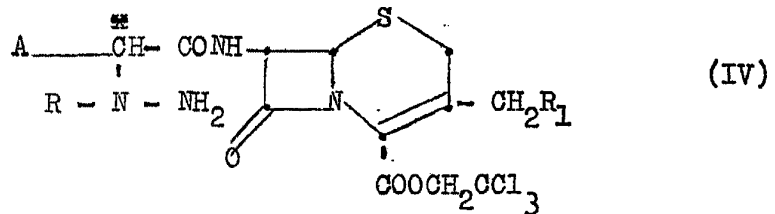
te sililante apropiado tal como, por ejemplo, hexametil-
 disilazano, trimetilclorosilano, trietilbromosilano y
 tri-n-butilclorosilano que, después de completada la con-
 densación, se separa para devolver el grupo carboxílico
 libre.

5.

Como alternativa, el grupo carboxílico del
 núcleo, cefalosporánico puede protegerse con el radical
 beta,beta-beta-tricloroetílico; los productos obtenidos
 por condensación entre halogenuro-halogenhidruro (III)
 y tricloroetiléster del ácido cefalosporánico o de un
 derivado respectivo (II) forman una nueva clase interesan-
 te de compuestos de la fórmula:

10.

15.



en la que

el átomo de carbono marcado con un asterisco
 representa un centro de asimetría de la molé-
 cula y A, R y R₁ tienen el significado antes
 indicado, con la excepción de R₁ siendo hidro-
 xilo,

20.

de los que puede obtenerse, por medio de la separación
 apropiada del grupo protector tricloroetílico, los com-
 puestos de la fórmula (I). Los compuestos (IV) en donde
 R₁ es hidroxilo, se obtienen a partir del 3-acetoxilo co-
 rrespondiente mediante hidrólisis.

25.

La preparación de los epímeros correspondientes

- de los compuestos del invento se lleva a cabo a partir de formas ópticamente activas del ácido alfa-hidrazin o alfa-alquilhidrazinacético substituido, subsiguientemente convertido en formas ópticamente activas de los
5. halogenuro-halogenhidruros correspondientes de la fórmula (III) de los que, de conformidad con el procedimiento del invento se obtienen las formas R(-) y S(+) de los compuestos de la fórmula (I). Los términos "alquilo" y "alquilo inferior" significan radicales de alquilo que
10. contienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los compuestos del presente invento exhiben una interesante actividad como agentes bactericidas de amplio espectro y son activos sobre germenés resistentes; se utilizan utilmente tal como son o combinados con vehículos aceptables en farmacia.
- 15.

Los ejemplos que siguen, que no son en modo alguno limitativos, ilustran el invento.

EJEMPLO I

20. Acido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico.

- Se adicionan 2,5 cc de hexametildisilazano a una suspensión de 2,14 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico en 20 cc de acetonitrilo y 20 cc de cloruro de metileno. Se somete a reflujo la mezcla durante
25. 90 minutos, luego se enfría y se evapora hasta sequedad bajo vacío a la temperatura del ambiente. Se disuelve el residuo en 30 cc de acetonitrilo y 20 cc de óxido de propileno, se enfría a -20°C y se le adiciona con agitación 2,6 g de cloruro de ácido alfa-hidrazinofenilacético

- clorhidrato. Se interrumpe el enfriamiento y se deja reaccionar la solución a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se filtra el precipitado bajo vacío, se lava con acetonitrilo y se seca bajo vacío sobre anhídrido fosfórico a la temperatura del ambiente. Se obtienen 2,35 g. de ácido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico que, purificado por cromatografía funde a 168°-172°C (con descomposición), $[\alpha]_D^{25} = +125^\circ$ (C = 0,05, tampón pH 4,4).

10. EJEMPLO 2

Acido 7-(R(-)-alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico

- Se opera como se ha descrito en el Ejemplo 1 a partir de 1,25 cc de hexametildisilazano, 1,07 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y 1,3 g de cloruro del ácido R(-)-alfa-hidrazinofenilacético clorhidrato; se obtiene 1,45 g de ácido 7-(R(-)-alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico que funde a 158°-160°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +183^\circ$ (C = 0,05, tampón 4,4).

20. EJEMPLO 3

Acido 7-(S(+)-alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico

- Se opera como se ha descrito en el ejemplo 1, a partir de 0,97 cc de hexametildisilazano, 0,83 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y 1 g de cloruro de ácido S(+)-alfa-hidrazinofenilacético clorhidrato; se obtiene 1,2 g de ácido 7-(S(+)-alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico que funde a 160°-

-162° C (con descomposición), $[\alpha]_D^{25°C} = +165°$ (C = 0,05, λ 4,4).

EJEMPLO 4

Acido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico

5. Se adicionan 0,83 cc de hexametildisilazano a una suspensión de 0,9 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 7 cc de acetonitrilo y 7 cc de cloruro de metileno y se calienta a 50°C durante 1 hora. Se enfría la solución y se evapora hasta sequedad bajo vacío y a la temperatura del ambiente. Se disuelve el residuo en 10 cc de acetonitrilo y 7 cc de óxido de propileno, se enfría a -20°C y se adicionan, con agitación 0,86 g de cloruro de ácido alfa-hidrazinofenilacético clorhidrato. Se detiene el enfriamiento y se deja que reaccione la mezcla a la temperatura del ambiente durante dos horas. Se filtra el precipitado bajo vacío, se lava con acetonitrilo y se seca sobre anhídrido fosfórico bajo vacío a la temperatura del ambiente. Se obtienen 1,4 gramos de ácido 7(alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico que, después de purificación mediante cromatografía, funde a 218°-220°C (con descomposición).
- 10.
- 15.
- 20.

$[\alpha]_D^{25°C} = + 75°$ (C = 1, acetonitrilo/agua, 1:1).

EJEMPLO 5

Acido 7-R(-)-alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico

25. Se opera como se ha descrito en el ejemplo 4 a partir de 0,83 cc de hexametildisilazano, 0,9 g de ácido 7-aminocefalosporánico y de 0,87 g de cloruro de ácido R(-)-alfa-hidrazinofenilacético clorhidrato; se obtiene 1,25 g de ácido 7-(R(-)alfa-hidrazinofenilaceta-

mido)-cefalosporánico que funde a 220°-222°C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{25°C} = +48°$ (C = 1, acetonitrilo/agua, 1:1).

EJEMPLO 6

5. Acido 7-(S(+)-alfa-hidrazinofenilacetamido cefalosporánico

Se opera como se ha descrito en el ejemplo 4 a partir de 0,83 cc de hexametildisilazano, 0,9 g de ácido 7-aminocefalosporánico y de 0,86 g de cloruro de ácido S(+)-alfa-hidrazinofenilacético clorhidrato; se obtiene 1,25 g de ácido 7-(S(+)-alfa-hidrazinofenilacetamidocefalosporánico que funde a 220°-222°C (con descomposición).

10.

$[\alpha]_D^{25°C} = +114°$ (C = 1, acetonitrilo/agua, 1:1).

EJEMPLO 7

15. Acido 7-[alfa-(1-metilhidrazino)fenilacetamido]desacetoxicefalosporánico

Se adicionan 1,64 cc de hexametildisilazano a una suspensión de 1,4 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico en 10 cc de acetonitrilo y 10 cc de cloruro de metileno y se somete a reflujo la mezcla resultante durante 90 minutos. Se lava la solución, se evapora hasta sequedad bajo vacío a la temperatura del ambiente. Se disuelve el residuo a 5°C en 20 cc de acetonitrilo y 13 cc de óxido de propileno; se enfría la solución a -25°C y se le adiciona, bajo agitación, 2,1 g de cloruro de ácido alfa-(1-metilhidrazino)fenilacético. Se deja que reaccione la solución durante 3 horas a 0°C y se filtra bajo vacío; de las aguas madres de filtración se obtiene, mediante tratamiento con éter, 1,15 g de áci-

20.

25.

do 7-[alfa-(1-metilhidrazino)fenilacetamido]-desacetoxi-
cefalosporánico que funde a 185^o-190^oC (con descomposi-
ción).

$[\alpha]_D^{25} = +116,2$ (C = 0,1 tampón pH 4,4).

5. EJEMPLO 8

Acido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefa-
losporánico

Acido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxi-
cefalosporánico beta,beta,beta-tricloroetiléster

10. Se adicionan 5,95 g de cloruro de ácido alfa-
-hidrazinofenilacético clorhidrato a una solución de 8,7
g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico beta,beta,be-
ta-tricloroetiléster en 35 cc de cloruro de metileno.

Se enfría la mezcla resultante a -20^oC y se

15. le instilan 2,5 cc de óxido de propileno disueltos en 7
cc de cloruro de metileno. Se eleva lentamente la tempe-
ratura a 25^oC durante media hora, manteniéndose luego la
agitación durante 3 horas a dicha temperatura. Se separa

20. el residuo con éter isopropílico. Se recoge el producto
mediante filtración, se disuelve en cloruro de metileno
y se trata con solución saturada de bicarbonato sódico,
separándose la fase orgánica. Después de lavado con agua

25. y volver la solución anhidra, se evapora el disolvente y
se obtienen 12,7 g de ácido 7-(alfa-hidrazinofenilacetami-
do)desacetoxicefalosporánico beta,beta,beta-tricloroeti-
léster que, después de purificación por precipitación, fun-
de a 160^oC (con una primera descomposición a 124^oC).

$[\alpha]_D^{25} = +26,6$ (C = 1, cloroformo).

Se adiciona una solución de 10,7 g de ácido

- 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico beta,beta,beta-tricloroetiléster en 22 cc de ácido fórmico al 90% a una suspensión de 5,2 g de polvo de zinc en 6 cc de ácido fórmico al 90% a 0°C. Al cabo de dos horas y media se filtra la mezcla y se evapora la solución límpida bajo vacío a la temperatura del ambiente. Se disuelve el residuo en 5 cc de agua y 5 cc de ácido fórmico, se trata con trietilamina hasta pH 3,5, se diluye con 200 cc de acetonitrilo y se deja recristalizar en frío. Se recoge por filtración la sal de zinc de cefalosporina y funde a 218°-219°C (con descomposición).
[alfa]_D^{25°C} = + 109° (C = 0,05, tampón pH 4,4).
Por separación de la sal de zinc correspondiente se obtiene el ácido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico que tiene las características del compuesto del ejemplo 1.
- 5.
- 10.
- 15.

Operando de modo análogo y utilizando las formas activas R(-), S(+) de cloruro de ácido alfa-hidrazinofenilacético se obtiene primero:

20. - ácido 7-[R(-)-alfa-hidrazinofenilacetamido]-desacetoxicefalosporánico beta,beta,beta-tricloroéster
- ácido 7-[S(+)-alfa-hidrazinofenilacetamido]-desacetoxicefalosporánico beta,beta,beta-tricloroetiléster respectivamente y luego el ácido 7-[R(-)-alfa-hidrazinofenilacetamido]-desacetoxicefalosporánico y el ácido 7-[S(+)-alfa-hidrazinofenilacetamido]-desacetoxicefalosporánico correspondientes.
- 25.

EJEMPLO 9

Acido 7-(alfa-hidrazino-2-tietilacetamido)desacetoxi-

cefalosporánico

- Se adicionan 2,08 cc de hexametildisilazano a una suspensión de 2,14 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico en 20 cc de cloruro de metileno y se somete a reflujo. Después de una hora se adicionan 20 cc de acetonitrilo y se somete a reflujo adicionalmente la mezcla durante otra hora. Se enfría la solución y se evapora hasta sequedad bajo vacío a la temperatura del ambiente. Se disuelve el residuo en 30 cc de cloruro de metileno, se enfría a -20°C y se adicionan con agitación 3,2 cc de N,N-dimetilanilina y, en porciones, 4,54 g de cloruro de ácido alfa-hidrazino-2-tienil-acético clorhidrato. Se eleva gradualmente la temperatura hasta 10°C durante 105 minutos; se enfría la solución a 0°C, se le adicionan 10 cc de agua, se separan las fases y se ajusta la fase acuosa a pH 5 con trietilamina. Se filtra el precipitado y se adicionan al filtrado 150 cc de isopropanol, enfriado a 0°C. Se agita la mezcla durante 5 minutos y se filtra el precipitado bajo vacío, lavándose abundantemente con isopropanol y éter dietílico. Se seca el compuesto bajo vacío sobre anhídrido fosfórico a la temperatura del ambiente y se obtiene 1,49 g de ácido 7-(alfa-hidrazino-2-tienilacetamido)-desacetoxicefalosporánico que funde a 182°-183°C. $[\alpha]_D^{25} = +92$ (C = 0,05, tampón pH 4,4).

25. EJEMPLO 10

Acido 7-(alfa-hidrazino-2-tienilacetamido)-cefalosporánico

Se opera como se ha descrito anteriormente utilizando como materiales de partida 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico; se obtiene 1,79 g de ácido 7-(alfa-hidra-

zinc-2-tienilacetamido)-cefalosporánico que funde a 214-216°C (con descomposición. $[\alpha]_D^{25°C} +69,5°$ (C = 1, acetonitrilo/agua 1:1).

EJEMPLO 11

5. Acido 7-(alfa-hidrazino-3-tienilacetamido)-desacetoxi-
cefalosporánico)

Se opera como se ha descrito anteriormente utilizando como material de partida 1,07 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y cloruro de ácido alfa-hidrazino-3-tienil-acético clorhidrato. Se obtiene 1,09 gramos de ácido 7-(alfa-hidrazino-3-tienilacetamido)-desacetoxicefalosporánico que funde a 172-174°C.

$[\alpha]_D^{25°C} = +79,5°$ (C = 0,05, tampón pH 4,4).

EJEMPLO 12

15. Acido 7-(alfa-hidrazino-3-tienilacetamido)-cefalosporánico

Se opera como se ha descrito anteriormente utilizando como material de partida 1,36 g de ácido 7-aminoccefalosporánico y cloruro de ácido alfa-hidrazino-3-tienil-acético clorhidrato. Se obtiene 1 gramo de ácido 7-(alfa-hidrazino-3-tienilacetamido)-cefalosporánico que funde a 174-176°C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{25°C} = +64°$ (C = 1, acetonitrilo/agua 1:1),

EJEMPLO 13

25. Acido 7-(alfa-hidrazino-3-(2,5-dicloro)-tienilacetamido)-
cefalosporánico

Se adiciona 1,04 cc de hexametildisilazano a una suspensión de 1,36 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 10 cc de cloruro de metileno y 10 cc de acetonitrilo. Se calienta la mezcla resultante a 45°C durante 1 hora, se enfría y se seca bajo vacío a la temperatura del am-

- biente. Se disuelve el residuo en 15 cc de cloruro de metileno y 10 cc de óxido de propileno. Se enfría la mezcla a -20°C y se adiciona en porciones 1,77 g de cloruro de ácido 2,5-dicloro-alfa-hidrazino-3-tienilacético clorhidrato. Se deja reaccionar a -20°C durante 30 minutos, dejando luego que la temperatura se eleve espontáneamente +22°C. Se adicionan 30 cc de éter de petróleo, se filtra el producto bruto y a continuación se disuelve en H₂O-tetrahidrofurano. Se ajusta el pH a 4,8 y se adiciona isopropanol hasta completar la precipitación. Del producto, filtrado y lavado con éter, se obtienen 2,02 g de ácido 7-[alfa-hidrazino-3-(2,5-dicloro)tienilacetamido]cefalosporánico que funde a 180-182°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +53,7^\circ$ (C = 1, acetona/agua 2:1).

15. EJEMPLO 14.

Acido 7-[alfa-hidrazino-3-(2,5-dicloro)tienilacetamido]desacetoxicefalosporánico

- Se opera como se ha descrito anteriormente a partir de 1,07 gramos de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico. Se obtiene 1,81 g de ácido 7-[alfa-hidrazino-3-(2,5-dicloro)-tienilacetamido]desacetoxicefalosporánico que funde a 208-210°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$ (C = 0,05, acetona/agua 2:1).

- Las nuevas cefalosporinas según el invento son útiles en quimioterapia, estando dotados estos compuestos de una poderosa actividad bactericida contra bacterias gram-positivas y gram-negativas y de un elevado grado de resistencia a los ácidos y la penicilinasas. En efecto, los compuestos del invento no pierden su ac-

tividad biológica cuando entran en contacto durante una hora con N/20 HCl o con penicilinas. Las concentraciones mínimas de inhibición (MIC) in vitro de las nuevas cefalosporinas, expresado en μ co, se evaluaron sobre de-

5. terminados microorganismos patogénicos en comparación con una cefalosporina de amplio espectro conocida en el comercio, ácido 7beta-(D-2-aminofenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, o cefalexina. Estos datos se exponen en la tabla que sigue.

Microorganismos	P R O D U C T O S					
	ácido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico	ácido 7-(R(-)alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico	ácido 7-(S(+))alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico	ácido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico	ácido 7-(R(-))alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico	ácido 7-(S(+))alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico
<u>Staphylococcus aureus</u> penicil.sensiti <u>ve</u>	0,39	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78
<u>Staphylococcus aureus</u> penicil.resis <u>tant</u>	1.56	1,56	1,56	1.56	0.78	3.12
<u>Streptococcus pyogenes</u> beta-haemoli <u>ticus</u>	0.19	0.19	0.39	0.19	0.19	0.19
<u>Streptococcus pyogenes</u>	0.39	0.39	0.78	0.39	0.19	0.39
<u>Diplococcus pneumoniae</u>	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	1.56
<u>Streptococcus faecalis</u>	50	50	50	50	50	50
<u>Bacillus subtilis</u>	0.19	0.19	0.39	0.39	0.19	0.19
<u>Sarcina lutea</u>	0.047	0.047	0.095	0.095	0.047	0,095
<u>Escherichia coli</u>	3.12	6.25	3.12	3.12	3.12	6.25

Microorganismos	P R O D U C T O S					
	ácido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico	ácido 7-(R(-)alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico	ácido 7-(S(+))alfa-hidrazinofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico	ácido 7-(alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico	ácido 7-(R(-))alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico	ácido 7-(S(+))alfa-hidrazinofenilacetamido)-cefalosporánico
<u>Escherichia coli</u> (beta-lactamasi productor)	6.25	6.25	6.25	6.25	3.12	6.25
<u>Shigella sonnei</u>	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	1.56
<u>Shigella dysenteriae</u>	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	1.56
<u>Salmonella typhimurium 1</u>	3.12	3.12	3.12	3.12	1.56	3.12
<u>Salmonella typhimurium 2</u>	3.12	3.12	3.12	3.12	1.56	3.12
<u>Salmonella paratyphi</u>	1.56	1.56	1.56	3.12	1.56	3.12
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	50	50	50	50	50	50
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	3.12	3.12	6.25	3.12	1.56	6.25
<u>Proteus vulgaris</u>	50	50	50	50	50	50
<u>Proteus mirabilis</u>	12.5	12.5	12.5	12.5	6.25	12.5

Microorganismos	P R O D U C T O S					cefalexina
	ácido 7- -(alfa- -(1-metil- hidrazino) -1-fenila cetamido)- desacetoxicefaloporánico	ácido 7- -(alfa- -hidrazino-2- -tienilacetamido)- desacetoxicefaloporánico	ácido 7- -(alfa- -hidrazino-2- -tienilacetamido)- cefalosporánico	ácido 7- (2,5-dicloro-alfa- hidrazino-3- -tienilacetamido)- cefalosporánico	ácido 7- -(alfa- -hidrazino-3- -tienilacetamido)- cefalosporánico	
<u>Staphylococcus aureus</u> penicil. sensible	0,39	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78
<u>Staphylococcus aureus</u> penicil. resistente	1.56	1.56	0.39	0.78	0.78	3.12
<u>Streptococcus pyogenes</u> beta-haemolyticus	0.39	0.39	0.095	0.19	0.39	0.39
<u>Streptococcus pyogenes</u>	0.39	0.78	0.19	0.19	0.39	0.78
<u>Diplococcus pneumoniae</u>	0.78	0.78	0.78	0.19	0.39	1.56
<u>Streptococcus faecalis</u>	50	50	50	50	50	100
<u>Bacillus subtilis</u>	0.19	0.39	0.095	0.19	0.19	0.39
<u>Sarcina lutea</u>	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047	0.095
<u>Escherichia coli</u>	6.25	3.12	1.56	3.12	3.12	12.5
<u>Escherichia coli</u> (beta-lactamasi productor)	3.12	6.25	3.12	6.25	6.25	12.5
<u>Shigella sonnei</u>	1.56	1.56	0.78	1.56	0.78	3.12
<u>Shigella dysenteriae</u>	1.56	1.56	0.78	3.12	1.56	3.12
<u>Salmonella typhimurium 1</u>	3.12	3.12	1.56	3.12	1.56	6.25
<u>Salmonella typhimurium 2</u>	3.12	3.12	1.56	3.12	1.56	6.25
<u>Salmonella paratyphi</u>	3.12	1.56	0.78	3.12	1.56	3.12

(Continuación)

Microor- ganismos	P R O D U C T O S					
	ácido 7- -(alfa- -(1-metil hidrazino) -1-fenila- cetamido)- desaceto- xicefalos- poránico	ácido 7- -(alfa- -hidra- zino-2- -tieni- laceta- mido)- desace- toxic- falospo- ránico	ácido 7- -(alfa- -hidra- zino-2- -tienilg- detami- do)-cefa- losporá- nico	ácido 7- (2,5-di- cloro-al- fa-hidra- zino-3- -tienila- cetamido)- cefalos- poránico	ácido 7- -(alfa- -hidra- zino-3- -tieni- laceta- mido)-ce- falospo- ránico	cefale- xina
<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa</u>	50	50	50	50	50	100
<u>Klebsiella</u> <u>pneumoniae</u>	6.25	3.12	1.56	3.12	3.12	6.25
<u>Proteus vul-</u> <u>garis</u>	50	50	50	50	50	100
<u>Proteus mi-</u> <u>rabilis</u>	12.5	12.5	3.12	6.25	3.12	25

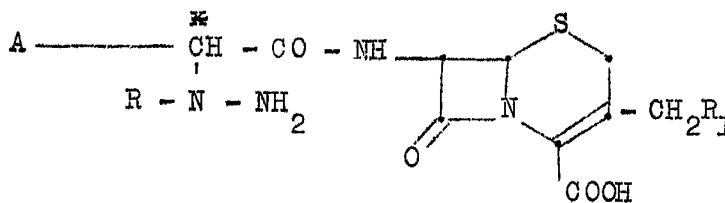
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes rei-
vindicações con prioridad de la solicitud de patente
italiana nº 49985/A74 del 2 de Abril de 1974.

15.

1. Procedimiento para la preparación de hidra-
zinocefalosporinas, de la fórmula general:

20.

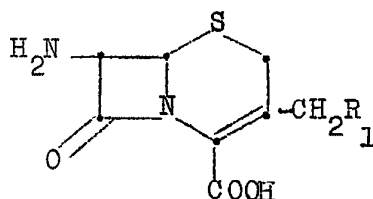


en la que

el átomo de carbono marcado con un asterisco re-

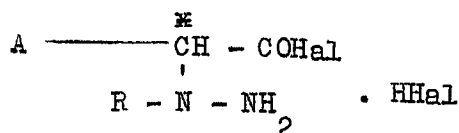
- presenta un centro asimétrico de la molécula,
 A representa un núcleo aromático o un núcleo heterocíclico,
 R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquílico de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono,
 5. R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de hidroxilo, acetoxilo o piridinio,
 como tal o en forma de epímeros separados o de las sales correspondientes aceptables en farmacia con metales alcalinos o alcalinotérreos, con bases orgánicas apropiadas o sales de adición correspondientes con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se condensa un ácido 7-aminocefalosporánico de la fórmula:

15.



en la que

- R_1 tiene el significado antes indicado,
 20. en forma protegida como sal o éster respectivo con un derivado de ácido alfa-hidrazinacético de la fórmula:



25.

en la que

el átomo de carbono marcado con un asterisco,

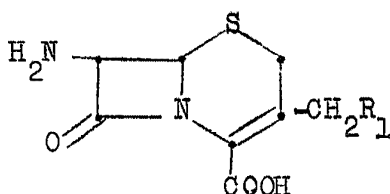
R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de hidroxilo, acetoxilo o piridinio,

y

R y R_1 tienen el mismo significado que se les ha

5.

atribuido en la reivindicación 1, condensando un ácido 7-aminocefalosporánico de la fórmula

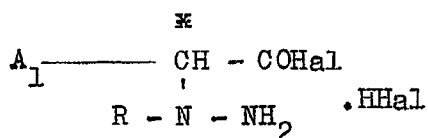


10.

en la que

R_1 tiene el significado antes indicado, en forma protegida como sal o éster respectivo, con un derivado de ácido alfa-hidrazinacético de la fórmula:

15.



en la que

el átomo de carbono marcado con un asterisco,

A_1 y R tienen el significado antes indicado y

20.

Hal representa un átomo de cloro o de bromo,

como tal o en forma de enantiómeros separados, en disolventes apróticos anhidros, en presencia de un aceptor

de ácido halogenhídrico y porque se separa el grupo protector y se convierten eventualmente los compuestos obtenidos en las sales correspondientes con metales alcalinos

25.

o alcalinotérreos, con bases orgánicas apropiadas o en

las sales de adición correspondientes con ácidos orgánicos o inorgánicos.

3.- Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en su realización porque
5. el ácido 7-aminocefalosporánico utilizado como material de partida está protegido por formación de sal ó éster, o por sililación.

4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado en su realización por-
10. que particularmente el ácido 7-aminocefalosporánico se usa en forma de $\beta\beta\beta$ -tricloroetil éster.

5.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el derivado de ácido alfa-hidrazinaoético usado como material de
15. partida es utilizado en la forma R(-) ó S(+) para dar el correspondiente epímero de hidrazinocefalosporina.

6.- Procedimiento para la preparación de hidrazinocefalosporinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 21 hojas foliadas y escritas a
20. máquina por una sola cara.

Madrid, a

1.º de ABR. 1975

P.º a.

JAWIE ISEERN

Firmado: JOSE L. MCRA

mpc.