



Int. Cl. C07 D // A61K

PATENTE DE INVENCION
Ref. SC. 4404/4510/P.

437383

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERI
VADO DE LA CEFALOSPORINA.

=====

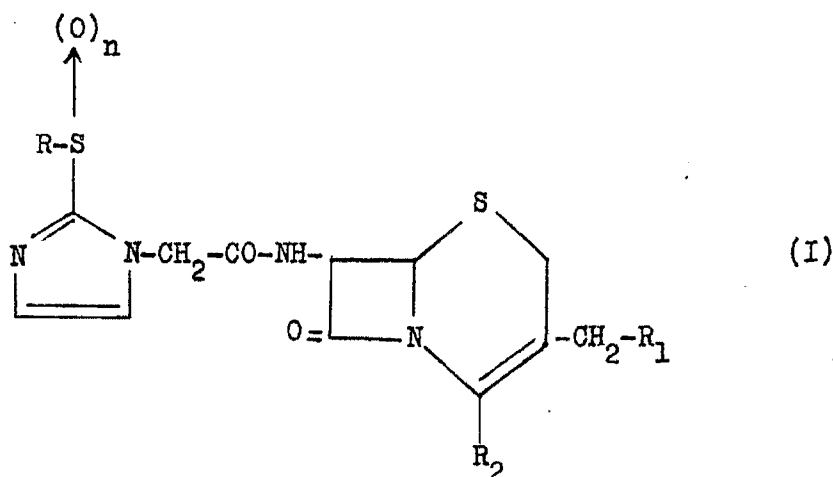
Solicitante: RHONE-POULENC INDUSTRIES, entidad francesa,
residente en 22, avenue Montaigne, 75360 PARIS CEDEX
08, Francia.

=====

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento de preparación de nuevos derivados de la cefalos
porina de fórmula general:



5



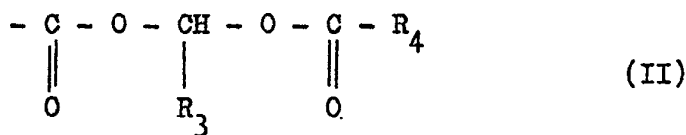
10

y de sus sales.

15

En la fórmula general (I), R representa un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena recta ó ramificada ó fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta ó ramificada, n es un número entero igual a 0, 1 ó 2, y R₁ representa un átomo de hidrógeno ó un radical acetoxi, (metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tio ó (metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5)tio y R₂ representa un radical carboxi ó un radical de fórmula general:

20



25

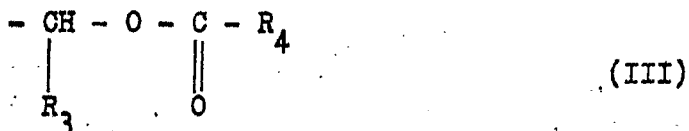
en la que R₃ representa un átomo de hidrógeno ó un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena recta ó ramificada, fenilo ó fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene 1 ó 2 átomos de carbono, y R₄ representa un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena recta ó ramificada, alquilo xilo, cuya parte alquilo

30



contiene de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena recta ó rami-
ficada, ciclohexilo, fenilo ó fenilalquilo cuya parte alqui-
lo contenga 1 ó 2 átomos de carbono, el radical:

5



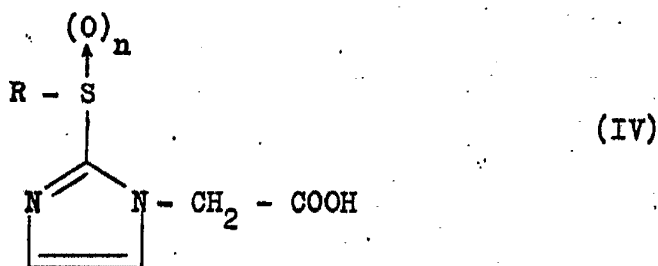
10

es un radical fácilmente eliminable por vía enzimática, ó
R₁ representa el radical piridinio y R₂ representa el ión
carboxilato, con la salvedad de que cuando simultáneamente
R representa un radical alquilo, R₁ representa un átomo de
hidrógeno ó el radical acetoxi y R₂ representa el radical
carboxi ó R₁ representa el radical piridinio y R₂ represen-
ta el ión carboxilato, n es obligatoriamente un número ente-
ro igual a 1 ó 2.

15

Según la invención, los nuevos productos de fórmu-
la general (I) en la que R, R₁, R₂ y n se definen como pre-
cedentemente, pueden obtenerse por acción de un ácido (imi-
dazolil-1) acético de fórmula general:

20



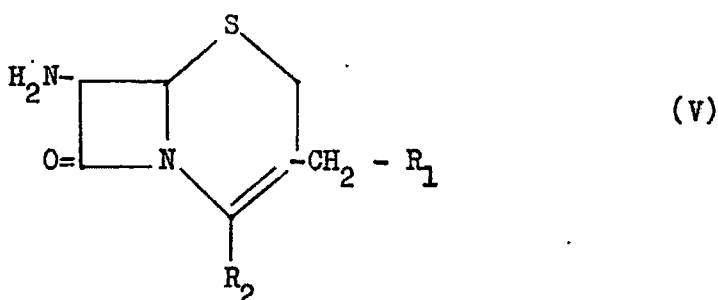
25

en la que R y n se definen como precedentemente, ó de un de-
rivado reactivo de este ácido tal como un halogemuro, el

30



anhídrido ó un anhídrido mixto, sobre una cefalosporina de fórmula general:



10 en la que R_1 y R_2 se definen como precedentemente.

15 Cuando se utiliza un ácido de fórmula general (IV) y cuando R_2 representa un radical carboxi, es preferible proteger previamente la función ácido del producto de fórmula general (V) por un agrupamiento, tal como el radical t.butilo, que es fácilmente eliminable. Generalmente, se efectúa la condensación en un disolvente orgánico tal como la dimetilformamida en presencia de un agente de condensación, tal como el díciclohexilcarbodiimida, a una temperatura comprendida entre 0 y 40° C., a continuación se elimina el agrupamiento protector de la función ácido por ejemplo por eliminación en medio ácido.

20 Cuando se utiliza el ácido de fórmula general (IV) en forma de un halogenuro, del anhídrido ó de un anhídrido mixto, la protección de la función ácido del producto de fórmula general (V) no es necesaria.

25 Generalmente se efectúa la condensación en un disolvente orgánico tal como el cloroformo en presencia de un aceptor de ácido tal como una base orgánica nitrogenada como la piridina ó la trietilamina ó en un medio hidroorgánico en

30



presencia de un agente alcalino de condensación tal como el bicarbonato de sodio.

5 Cuando R_2 representa un radical de fórmula general (II) tal como se ha definido precedentemente, se efectúa generalmente la condensación en un disolvente orgánico tal como la dimetilformamida en presencia de un agente de condensación tal como la dicitclohexilcarbodiimida, a una temperatura comprendida entre 0 y 40° C.

10 El producto de fórmula general (V) en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa el radical carboxi, es el ácido amino-7 desacetoxi-3 cefalosporánico (ó 7-AD-CA) que puede obtenerse bien a partir de una penicilina, por ejemplo según el procedimiento que constituye el objeto de la patente belga 747.382, bien por desacetoxilación de un producto de fórmula general (V) en la que R_1 representa un radical acetoxi y R_2 es el radical carboxi, por ejemplo según el procedimiento que constituye el objeto de la patente belga 779.034.

20 El producto de fórmula general (V) en la que R_1 representa el radical acetoxi, y R_2 representa el radical carboxi, es el ácido amino-7 cefalosporánico ó (7-ACA) que puede obtenerse, por ejemplo, según el procedimiento que constituye el objeto de la patente belga 615.955 ó de la patente americana 3.239.394.

25 Los productos de fórmula general (V) en la que R_1 representa un radical (metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2) tio ó (metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5) tio y R_2 representa un radical carboxi, ó bien R_1 representa un radical piridinio y R_2 representa el ión carboxilato, pueden obtenerse por acción de la metil-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina, de la metil-1 tio

30

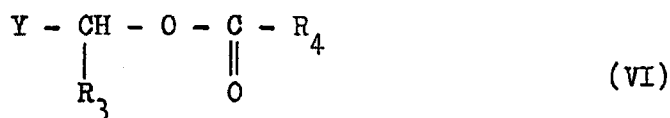


5 xo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina ó de la piridina sobre un produc-
to de fórmula general (V) en la que R₁ representa un radical
acetoxi y R₂ representa un radical carboxi.

5 Generalmente la reacción se efectúa por calenta-
miento en medio acuoso alcalino a una temperatura compendi-
da entre 40 y 80° C. y eventualmente, mas particularmente
cuando R₁ representa un radical piridinio, en presencia de
un activador tal como un yoduro ó un sulfocianuro alcalino.

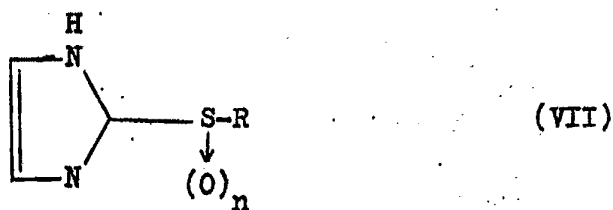
10 Los productos de fórmula general (V) en la que R₁
representa un átomo de hidrógeno ó un radical acetoxi, (me-
til-5 tiadiazol-1,3,4 il-2) tio ó (metil-1 tetrazol-1,2,3,4
il-5) tio y R₂ representa un radical de fórmula general (II),
pueden obtenerse a partir de un producto de fórmula general
15 (V) en la que R₁ se define como anteriormente y R₂ represen-
ta un radical carboxi, por cualquier método conocido en sí
para preparar un éster a partir de un ácido sin tocar el res-
to de la molécula.

20 Generalmente se hace reaccionar una sal alcalina
ó una sal de amina terciaria de un producto de fórmula gene-
ral (V) para la cual R₂ representa un radical carboxi, so-
bre un halogenuro de fórmula general:



25 en la que R₃ y R₄ se definen como precedentemente e Y repre-
senta un átomo de halógeno. Preferentemente se opera en un
disolvente inerte tal como la dimetilformamida y a una tempe-
30 ratura comprendida entre 0 y 10° C.

El ácido (imidazolil-1) acético de fórmula general (IV) puede obtenerse por saponificación del éster metílico ó etílico correspondiente que puede obtenerse a su vez por acción del alfa-bromo- ó el alfa-cloro-acetato de metilo ó de etilo sobre un derivado del imidazol de fórmula general:



en la que R y n se definen como precedentemente.

15 El derivado del imidazol de fórmula general (VII) en la que n es igual a cero puede obtenerse según el procedimiento descrito por W. Marckwald, Chem. Ber., 25, 2360 (1892).

20 El derivado del imidazol de fórmula general (VII) en la que n es igual a 1 ó 2 puede obtenerse según el procedimiento que está descrito en la patente americana 3.499.001.

Los nuevos derivados de la cefalosporina según la presente invención pueden purificarse eventualmente por métodos físicos tales como la cromatografía ó la cristalización.

25 Los productos de fórmula general (I) en la que R₂ representa el radical carboxi pueden transformarse en sales metálicas ó en sales de adición con las bases nitrogenadas según los métodos conocidos en sí: Estas sales pueden obtenerse por acción de una base alcalina ó alcalino-térrea,
30 del amoníaco ó de una amina sobre un producto de fórmula ge-



neral (I) en un disolvente apropiado tal como un alcohol, un éter, una cetona ó el agua ó por reacción de intercambio con una sal de un ácido orgánico. La sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y se separa por filtración ó decantación.

Los nuevos derivados de la cefalosporina de fórmula general (I) presentan propiedades antibacterianas particularmente interesantes. Manifiestan una actividad notable in vitro e in vivo sobre los gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos.

In vitro, los productos se han mostrado activos a concentraciones comprendidas entre 0,1 y 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre capas de estafilococos sensibles a la penicilina G (Staphylococcus aureus 209 P, Staphylococcus aureus Smith) ó resistentes a la penicilina G (Staphylococcus aureus MB 9) ó sobre Escherichia coli Cepa Monod.

In vivo, los productos se han mostrado activos sobre las infecciones experimentales del ratón con Staphylococcus aureus Smith (sensible a la penicilina G) a dosis comprendidas entre 0,1 y 10 mg/Kg por día por vía oral ó sub-cutánea, a Staphylococcus aureus MB 9 (resistentes a la penicilina G) a dosis comprendidas entre 20 y 100 mg/Kg por vía sub-cutánea ó a Escherichia coli, a dosis comprendidas entre 1 y 50 mg/Kg por día por vía sub-cutánea ó comprendidas entre 50 y 500 mg/Kg por día por vía oral, y a Klebsiella pneumoniae a dosis comprendidas entre 150 y 400 mg/Kg por día por vía sub-cutánea.

Son particularmente interesantes los productos de fórmula general (I) en la que R representa el radical metilo, R_2 representa un radical carboxi ó pivaloiloximetoxicar-



bonil y n es un número entero igual a 1 ó 2 y R₁ representa un radical acetoxi, (metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2) tio ó (metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5) tio ó n es igual a 0 y R₁ representa un radical (metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2) tio ó (metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5) tio.

Los ejemplos siguientes dados a título no limitativo muestran como la invención puede ponerse en práctica.

EJEMPLO 1

Se disuelven 6 g. de ácido (metilsulfinil-2 imidazolil-1) acético en 150 cm³ de dimetilformamida y a continuación se añaden 10,5 g. de acetoximetil-3 amino-7 terc-butoxicarbonil-2 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 y 6,9 g. de dicitlohexilcarbodiimida. Se deja en contacto durante 18 horas bajo agitación, a una temperatura próxima a 20° C. El precipitado formado se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (0,1 mm. de mercurio). Se recoge el residuo por 200 cm³ de acetato de etilo y se lava la solución obtenida sucesivamente por 100 cm³ de agua, 30 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico, 100 cm³ de agua, 30 cm³ de una solución de ácido clorhídrico (0,1 N) y 100 cm³ de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se trata con negro decolorante y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (0,1 mm. de mercurio). Se obtienen 8,2 g. de un residuo que se cristaliza en 40 cm³ de metanol; tras separación del precipitado por filtración y secado bajo presión reducida (0,1 mm. de mercurio), se obtienen 6,8 g. de acetoximetil-3 [(metilsulfinil-2 imidazolil-1) acetamido]-7 oxo-8 terc-butoxicarbonil-2 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]



octeno-2 que funde a 184° C.

Se disuelven 6,6 g. de acetoximetil-3 [(metilsulfinil-2 imidazolil-1 acetamido)-7-oxo-8-terc-butoxicarbonil-2-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0]] octeno-2 en 30 cm³ de ácido trifluoracético. Se deja en contacto durante una hora manteniendo la temperatura en las proximidades de 4° C. Se concentra a continuación a sequedad bajo presión reducida (1 mm. de mercurio) a 20° C. Se recoge el residuo por 100 cm³ de acetona y se cuele la solución obtenida en 200 cm³ de óxido de isopropilo; precipita un producto que se aísla por filtración. Se redissuelve el sólido obtenido en 750 cm³ de metanol y se cuele la solución en 2 litros de óxido de isopropilo. El precipitado formado se aísla por filtración bajo presión reducida (0,1 mm. de mercurio). Se obtienen así 4 g. de acetoxi-metil-3 carboxi-2 [(metilsulfinil-2 imidazolil-1) acetamido]-7-oxo-8-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0] octeno-2 que funde hacia 220° C. con descomposición.

$$[\alpha]_D^{20} = + 90,6^{\circ} \pm 1,5^{\circ} (c = 1, \text{dimetilformamida}).$$

El ácido (metilsulfinil-2 imidazolil-1) acético puede prepararse de la manera siguiente:

Se calientan a reflujo, durante 3 horas, 13,1 g. de (metilsulfinil-2 imidazolil-1) acetato de etilo en 40 cm³ de ácido sulfúrico (4N). Se precipitan a continuación los iones sulfato por adición de una solución acuosa de barita. Se separa el sulfato de bario por filtración; se trata el filtrado con negro decolorante y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Tras recristalización en 30 cm³ de etanol, se obtienen 9,4 g. de ácido (metilsulfinil-2 imidazolil-1) acético que funde a 179° C.



El (metilsulfinil-2 imidazolil-1) acetato de etilo puede prepararse de la manera siguiente:

Se disuelven 26,4 g de (metiltio-2 imidazolil-1) acetato de etilo en 250 cm³ de cloroformo. Se añaden 26,8 g de ácido meta-cloroperbenzoico manteniendo la temperatura inferior a 20°C, a continuación se deja en contacto 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se aísla por filtración. El filtrado se lava por 50 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico, a continuación dos veces por 100 cm³ de agua, se seca sobre sulfato sódico, se trata con negro decolorante, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 27,6 g de un aceite que se cromatografía sobre 200 g de sílice. Se eluye sucesivamente por: 1250 cm³ de acetato de etilo, 250 cm³ de una mezcla acetato de etilo-metanol (9 - 1 en volumen) y 400 cm³ de metanol. El eluato correspondiente a esta última fracción se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio); se obtienen así 15,6 g de (metilsulfinil-2 imidazolil-1) acetato de etilo en forma de aceite.

El (metiltio-2 imidazolil-1) acetato de etilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 10 g de metiltio-2 imidazol en 100 cm³ de dimetilformamida, se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, 4,22 g de hidruro sódico (en suspensión al 50 % en aceite mineral). Se añaden a continuación 10,8 g de cloroacetato de etilo. Se deja reaccionar durante 20 horas bajo agitación a una temperatura próxima a 20°C y después se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se recoge el residuo por 1,8 litros de agua y a continuación se extrae por 560 cm³ de cloruro de metileno.



Se lavan los extractos clorometilénicos con agua, se secan sobre sulfato sódico, se les trata con negro decolorante y se les concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtienen de este modo 14,5 g. de (metiltio-2 imidazolil-1) acetato de etilo en forma de aceite.

El metiltio-2 imidazol puede prepararse según W. Marckwald, Chem. Ber., 25, 2360 (1892).

El acetoximetil-3 amino-7 terc-butoxicarbonil-2 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 puede prepararse según R. J. STEDMAN, J. Med. Chem., 9, 444 (1966).

EJEMPLO 2

A una solución de 3,53 g. de ácido (mesil-2 imidazolil-1) acético en 30 cm³ de dimetilformamida se añaden 5,65 g. de acetoximetil-3 amino-7 terc-butoxicarbonil-2 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 y 3,90 g. de diciohexilcarbodiimida. Se deja en contacto durante 3 días a una temperatura próxima a 20° C. y después se separa el sólido por filtración. Se recoge el filtrado por 150 cm³ de acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con ácido clorhídrico 0,5 N y a continuación con agua. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico, a continuación se tratan con negro decolorante. Tras concentración a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio), el residuo cristalino se lava con 70 cm³ de óxido de isopropilo. Se obtienen de este modo 7,4 g. de acetoximetil-3 terc-butoxicarbonil-2 [(mesil-2 imidazolil-1) acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 que funde a 164° C.

Se disuelven 6 g. de acetoximetil-3 terc-butoxicar



bonil-2 [(mesil-2 imidazolil-1) acetamido]-7-oxo-8-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0] octeno-2 en 60 cm³ de ácido trifluoracético. Se deja en contacto durante 3 horas manteniendo la temperatura en las proximidades de 4° C. Se concentra a continuación a sequedad bajo presión reducida (1 mm. de mercurio) a 40° C. El residuo se recrystaliza en 15 cm³ de acetónitrilo. Se obtienen así 4 g. de acetoximetil-3-carboxi-2 [(mesil-2 imidazolil-1) acetamido]-7-oxo-8-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0] octeno-2 que funde a 223° C.

$[\alpha]_D^{20} = + 78,9^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1, dimetilformamida).

El ácido (mesil-2 imidazolil-1) acético puede prepararse de la forma siguiente:

Se calientan al reflujo, durante 1 hora y media, 21,4 g. de (mesil-2 imidazolil-1) acetato de etilo en 50 cm³ de ácido sulfúrico 4 N. Por refrigeración, cristaliza un producto. Se completa la cristalización manteniendo 5 horas en un baño hielo-agua. Tras filtración, se obtienen 13,7 g. de cristales que funden a 216 - 217° C. Tras recrystalización en 110 cm³ de agua, se obtienen 12,7 g. de ácido (mesil-2 imidazolil-1) acético que funde a 218 - 219° C.

El (mesil-2 imidazolil-1) acetato de etilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 15,3 g. de mesil-2 imidazol en 130 cm³ de dimetilformamida, se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, 5,04 g. de hidruro de sodio (revestido al 50 % en aceite mineral). Se añaden a continuación 12,9 g. de cloroacetato de etilo. Se deja reaccionar durante 20 horas bajo agitación a una temperatura próxima a 20° C. Se vierte a continuación la mezcla reaccional en 4 litros de agua, a continuación se extrae con 1 litro de cloruro de metileno. Se lavan los extractos clorometilénicos con agua, se les seca



sobre sulfato sódico, se les trata con negro decolorante y a continuación se les concentra a sequedad bajo presión reducida (0,5 mm. de mercurio). Se obtienen de este modo 21,4 g. de (mesil-2 imidazolil-1) acetato de etilo en forma de aceite.

El mesil-2 imidazol puede prepararse según la patente americana 3.499.001.

EJEMPLO 3

A una solución de 18,4 g. de amino-7 carboxi-2 [(metil-1 tetrazolil-5) tiometil]-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 110 cm³ de agua y 9,41 g. de bicarbonato sódico, se añaden 200 cm³ de acetona. Se refrigera hacia 4° C. y se añade gota a gota 12,4 g. de cloruro de (mesil-2 imidazolil-1) acetilo en 50 cm³ de acetona manteniendo el pH a 7 por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Tras haber dejado reaccionar durante 1 hora, se concentra la acetona bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se lleva el pH a 2,5 por adición de ácido clorhídrico 6 N; precipita un sólido. Se añaden 100 cm³ de acetato de etilo, se agita, a continuación se separa el sólido por filtración y se le lava con 500 cm³ de acetato de etilo. Se secan los filtrados orgánicos reunidos sobre sulfato sódico y se les concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtienen 8,7 g. de un residuo que se recoge en 100 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase acuosa con 100 cm³ de acetato de etilo y a continuación se acidifica hasta pH 5 por adición de ácido clorhídrico 6 N, se separa por filtración un ligero insoluble a continuación se acidifica hasta pH 2,5;



precipita un producto. Se extrae por 800 cm³ de acetato de etilo, se secan los extractos orgánicos sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se agita el residuo con 40 cm³ de acetonitrilo. Se aísla por filtración 1,08 g. de carboxi-2 [(mesil-2 imidazolil-1) acetamido]-7 [(metil-1 tetrazolil-5) tiometil]-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 que funde a hacia 230° C.

$$[\alpha]_D^{20} = -42^\circ \pm 1 \quad (c = 0,87 \text{ dimetilformamida}).$$

El cloruro de (mesil-2 imidazolil-1) acetilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 12,3 g. de ácido (mesil-2 imidazolil-1) acético en 50 cm³ de cloruro de metileno, se añaden gota a gota y refrigerando a 5° C., 22,5 g. de pentacloruro de fósforo en solución en 150 cm³ de cloruro de metileno. A continuación se añaden 2 cm³ de dimetilformamida y a continuación se calienta 4 horas al reflujo. Se refrigera a 10° C., se separa el sólido por filtración y se le lava con 15 cm³ de cloruro de metileno. Se obtienen de este modo 12,4 g. de cloruro de (mesil-2 imidazolil-1) acetilo que funde a 132 - 133° C.

Operando de la misma manera a partir de las materias primas convenientes, pueden prepararse los productos siguientes:

carboxi-2 [(metiltio-2 imidazolil-1) acetamido]-7 [(metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2) tiometil]-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 que funde a 220° C.

carboxi-2 [(metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2) tiometil]-3 [(metilsulfinil-2 imidazolil-1) acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 que funde a 227° C.



con descomposición.

carboxi-2 [(mesil-2 imidazolil-1) acetamido]-7
[(metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2) tiometil]-3 oxo-8 tia-5 aza
-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 que funde hacia 196° C.

5 acetoximetil-3 [(mesil-2 imidazolil-1) acetilamino]-7
-7 pivaloiloximetoxicarbonil-2 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.
2.0] octeno-2 en forma de espuma.

$[\alpha]_D^{20} = -111,4^\circ \pm 1,8^\circ$ (c = 1,1, dimetilformamida).

Calculado % C 46,15 H 4,93 N 9,78 O 27,94 S 11,20

10 Encontrado C 47,0 H 5,4 N 9,75 O 28,2 S 10,9

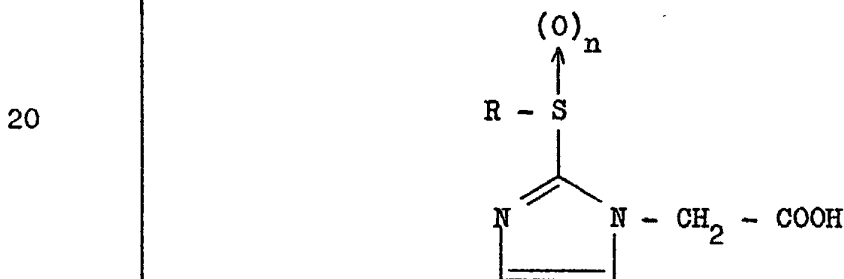
N O T A

15 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto
no alteren su principio fundamental. También se hace constar
que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, pre-
sentadas en Francia, con fechas y bajo los números siguien-
20 tes: 2 de Mayo de 1.974, nº 74 15226, y 26 de Marzo de 1.975
nº 75 09517, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que
conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo
que constituye la esencia del referido invento y por lo que
se solicita Patente de Invención por 20 años en España, so-
25 bre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO
DE CEFALOSPORINA; caracterizándose por lo siguiente:

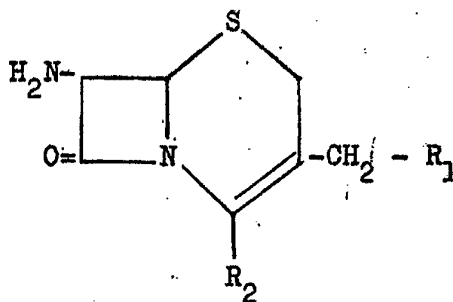
1ª.- Procedimiento para la preparación de un nue-
vo derivado de la cefalosporina de fórmula general:



5 contenga de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta ó rami-
 ficada, fenilo ó fenilalquilo cuya parte alquilo contiene 1
 ó 2 átomos de carbono y R_4 representa un radical alquilo que
 contenga de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta ó rami-
 ficada, alquilo xilo cuya parte alquilo contenga de 1 a 4 áto-
 mos de carbono de cadena recta ó ramificada, ciclohexilo, fe-
 nilo ó fenilalquilo cuya parte alquilo contenga 1 ó 2 átomos
 de carbono, ó bien R_1 representará el radical piridinio y R_2
 10 representa el ión carboxilato, con la salvedad de que cuan-
 do simultáneamente R representa un radical alquilo, R_1 repre-
 senta un átomo de hidrógeno ó el radical acetoxi y R_2 repre-
 senta el radical carboxi ó R_1 represente el radical piridi-
 nio y R_2 representa el ión carboxilato n es obligatoriamen-
 te un número entero igual a 1 ó 2, así como sus sales metá-
 15 licas y sus sales de adición con las bases nitrogenadas, ca-
 racterizado porque se hace reaccionar un ácido (imidazolil-
 -1) acético de fórmula general:



25 en la que R y n tienen el significado anteriormente indica-
 do, ó un derivado reactivo de este ácido, sobre una cefalos-
 porina de fórmula general:



5

en la que R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado, a continuación eventualmente, cuando el símbolo R₂ represente el radical carboxi, se transforma el producto obtenido en sal metálica ó en sal de adición con una base nitrogenada.

10

2ª.- Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de la cefalosporina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 9 ENE. 1976

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

J. GOMEZ ACEBS Y MUDET
Firmados L. Goeta Fernández