

RES: 192-y



COYD/AGAK

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

441703

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, Nishonbashi-Honcho 2-chome,

Chuo-ku, TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

DERIVADOS DE ACIDO 7-(2-HIDROXI-PIRIDIL-
CARBOXANILDO-4-PENILACETANILDO)-3-ETOMETIL
SUSTITUIDO-A³-GIFEN-4-CA BENZILICO.

Prioridad: Patente japonesa 216970/1974 del 11.10.74

**POOR
QUALITY**



1

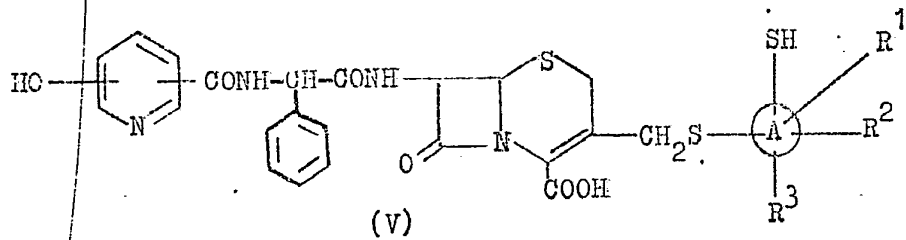
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido 7-(α -hidroxi-piridilcarboxamido- α -fenilacetamido)-3-tiometil sustituido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Más especialmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 7-(α -hidroxi-piridilcarboxamido- α -fenilacetamido)-3-tiometil sustituido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico que responden a la fórmula general V:

5

10



15

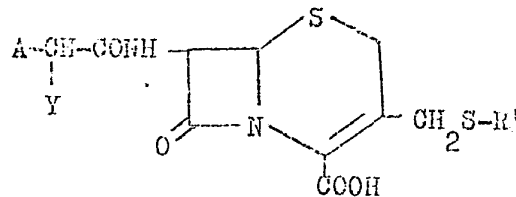
donde A representa un anillo de 6 miembros con un átomo de azufre o 2 o 3 átomos de nitrógeno y R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquiltic inferior, un grupo amino, un grupo alcanoilamido inferior o un grupo oxo; y sus sales farmacológicamente aceptables.

20

2. Descripción de la técnica anterior

En la patente belga nº 776.222 se describe una serie de derivados de cefalosporina que responden a la fórmula general:

25

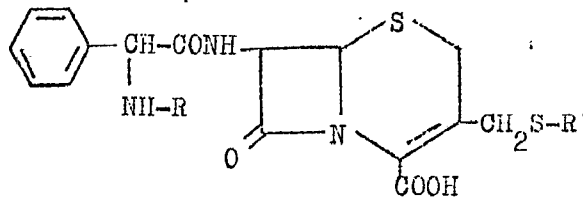


30



1 donde R' representa un núcleo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre en el núcleo y en estos derivados de cefalosporina están incluidos los derivados de cefalosporina con un grupo heterocicloacilo introducido en el grupo amino del grupo α -aminofenilacetamido en la posición 7, descritos por la fórmula general:

5
10



15

donde R representa un grupo heterocicloacilo que puede estar sustituido con un grupo metilo y R' tiene el significado indicado en la fórmula general anterior.

20

Sin embargo, la patente belga citada no describe práctica ni explícitamente los compuestos del tipo NH-R en los que se ha introducido un grupo heterocicloacilo, que contiene o no un grupo metilo, entre los derivados de cefalosporina antes citados. Además, no contiene ninguna descripción ni sugerencia sobre los núcleos heterocíclicos de 5 o 6 miembros sustituidos con un grupo -SH en la explicación del grupo R' descrito en la memoria de dicha patente belga.

25

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con esta invención, se proporcionan nuevos derivados de ácido 7-(α -hidroxi-piridilcarboxamido- α -fenilacetamido)-3-tiometil sustituido- Δ^3 -cefca-4-carboxílico representados por la fórmula general V dada anteriormente.

30

Los citados compuestos de esta invención presentan amplia actividad antibacteriana frente a las bacterias Gram-



1 positivas y Gram-negativas y en especial excelente actividad
antibacteriana contra las cepas de Pseudomonas y Proteus. Por
lo tanto, pueden ser aplicados a los seres humanos y a los
animales como agentes para el tratamiento de diversas enferme
8 dades causadas por estas bacterias.

No se conocían hasta ahora derivados de cefalospori-
na eficaces contra las cepas de Pseudomonas pero el descubri-
miento de los derivados de cefalosporina de esta invención ha-
ce posible tratar las enfermedades causadas por estas bacte-
rias. En especial, como los compuestos de esta invención
10 presentan una mayor solubilidad en agua, son adecuados para
su administración por inyección.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

15 En los derivados de ácido cefalosporánico de esta
invención, representados por la fórmula V, son ejemplos del
anillo de 6 miembros con un átomo de azufre representado por
(A) un anillo de 2H-tiopirano y un anillo de 4H-tiopirano
y son ejemplos del anillo de 6 miembros que contiene 2 o 3
átomos de nitrógeno los anillos de piridina, piridazina, pi-
20 razina, pirimidina, etc. Estos anillos pueden estar parcial-
mente saturados o cuaternizados. Entre los anillos citados re-
presentados por (A), son preferidos los anillos de 4H-4-tio-
pirona, pirimidina, etc.

25 No siempre están presentes todos los sustituyentes
 R^1 , R^2 y R^3 de la fórmula general V en los compuestos que res-
ponden a dicha fórmula. En otras palabras, la presencia de
estos sustituyentes está limitada por el número de átomos de
nitrógeno que constituyen el anillo (A). Por ejemplo cuando
el anillo (A) es triazina, el número de sustituyentes se
30 limita a 1 y cuando el anillo es un anillo de pirimidina, el



1 número de sustituyentes se limita a 2.

5 Son ejemplos de sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 de la fórmula general V que representan un grupo alquilo inferior los grupos metilo, etilo, isobutilo, sec-butilo, etc. Son ejemplos de grupo alquiltio inferior los grupos metiltio, etiltio, propiltio, etc. Son ejemplos del grupo alcanoilamido inferior los grupos acetamido, propionamido, isovalerilamido, etc.

10 Asimismo, son ejemplos del ácido piridincarboxílico que constituye el grupo piridilcarboxamido de los compuestos de esta invención el ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido picolínico, etc y en cualquier posición del ácido puede haber un sustituyente hidroxilo. Por ejemplo, son ilustrativos el ácido 4-hidroxicotínico, el ácido 4-hidroxicolínico, el ácido 2-hidroxicotínico, etc.

15 Son ejemplos prácticos de los compuestos de esta invención, por ejemplo,

ácido 7-[(α -4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(4-mercapto-2-metilpirimidin-6-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7-[(α -4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(2-mercapto-3,5-dimetil-4-oxo-4H-tiopiran-6-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7-[(α -2-hidroxi-isonicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(2-acetamido-4-mercapto-1,3,5-triazin-6-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[(α -4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(4-mercaptopirimidin-6-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-[(α -4-hidroxicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(4-mercapto-2-metiltiopirimidin-6-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

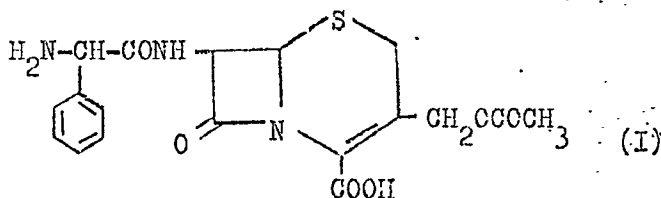


1 ácido 7-[(α -4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(2-amino-4-mercaptopirimidin-6-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y

5 ácido 7-[(α -4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(3-mercaptopiridazin-6-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

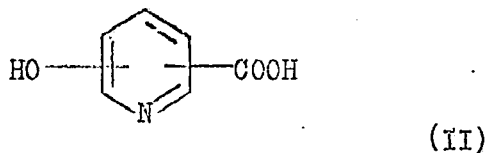
Los compuestos de esta invención representados por la fórmula general V son todos ellos compuestos nuevos y se preparan haciendo reaccionar la cefaloglicina de fórmula I

10



15

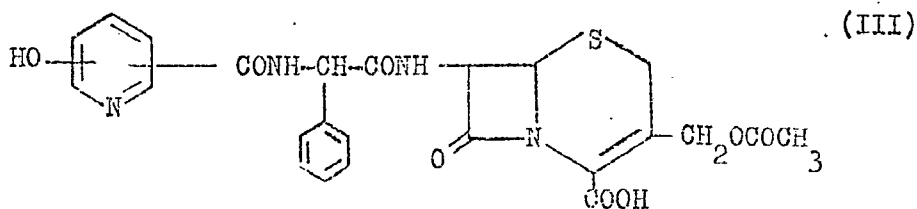
y el ácido hidroxipiridincarboxílico representado por la fórmula II



20

o un derivado reactivo del grupo carboxi del mismo, para formar el ácido 7-[(α -hidroxipiridilcarboxamido)- α -fenilacetamido]-cefalosporánico representado por la fórmula general III

25

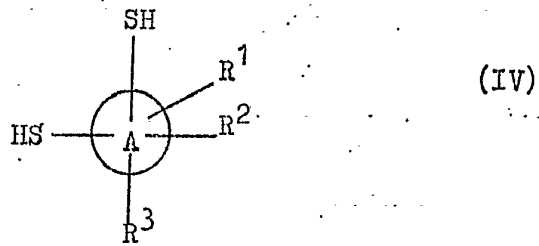


30

y después haciendo reaccionar el producto y el compuesto dimercaptoheterocíclico representado por la fórmula general IV



1

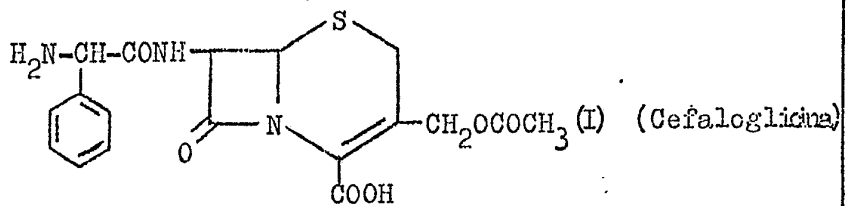


5

donde R¹, R² y R³ tienen el significado dado en la fórmula V o una sal metálica alcalina del mismo.

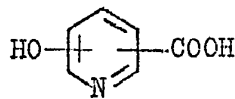
La reacción anterior es ilustrada mediante el siguiente esquema:

10



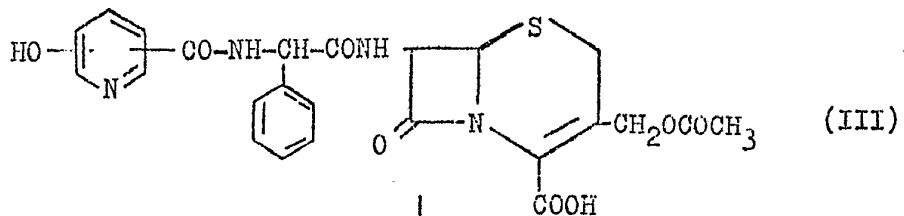
15

Etapa 1.



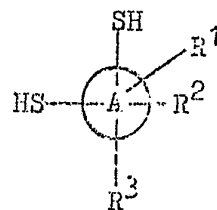
(II) o el derivado reactivo del grupo carboxi del mismo

20



25

Etapa 2.

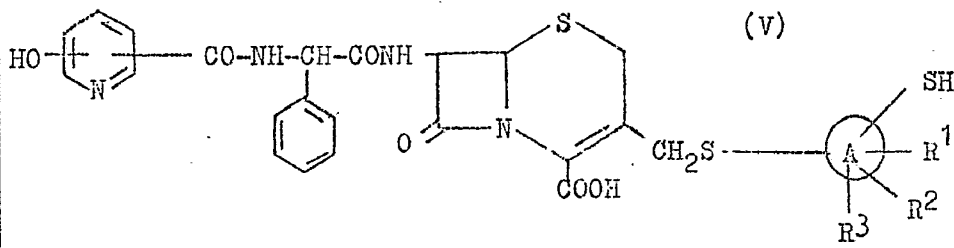


(IV) o su sal de metal alcalino

30



1



5

en las fórmulas anteriores, R¹, R² y R³ tienen los significados dados anteriormente.

10

La reacción de la etapa 1 en el esquema de reacción anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar la cefaloglicina de fórmula I y una cantidad equimolecular o en exceso del compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo. Cuando el compuesto de fórmula II se utiliza en estado libre o en estado salino, es preferible efectuar la reacción en presencia de un agente de condensación, como N,N-diclorohexilcarbodiimida, fosfato de trialquilo, oxihaluro de fósforo, trihaluro de fósforo, haluro de tionilo y cloruro de oxalilo. De acuerdo con la combinación empleada de compuesto de fórmula II y agente de condensación, por ejemplo, cuando se selecciona la combinación con un agente de condensación como trihaluro de fósforo, haluro de tionilo, etc, el compuesto de fórmula II se introduce en el sistema de reacción después de bloquear el grupo hidroxilo con un grupo de bloqueo tal como un grupo benciloxicarbonilo y el grupo de bloqueo puede ser separado del compuesto de fórmula III o V que contiene un grupo hidroxilo bloqueado, preferiblemente el compuesto de fórmula III, por un método conocido como la hidrogenación catalítica.

15

20

25

30

Son ejemplos de los derivados reactivos preferidos de compuesto representado por la fórmula II, por ejemplo, un haluro de ácido, una azida de ácido, un anhídrido, un anhídrido



1 mixto como un anhídrido mixto de ácido alquilcarboxílico,
un anhídrido mixto de ácido alquilfosfórico, un anhídrido mix-
to de ácido dialquilfosforoso y un anhídrido mixto de ácido
5 sulfúrico, una amida de ácido con imidazol y un éster activo
como el éster p-nitrofenílico.

10 Cuando el anhídrido mixto de ácido alquilcarboxílico
o el haluro de ácido se utiliza como derivado reactivo, la
reacción se lleva a cabo enfriando o a la temperatura ambien-
te, en un disolvente orgánico habitual como acetona, tetrahi-
drofurano, dimetilformamida, cloroformo, diclorometano, he-
xametilfosforamida, etc o en una mezcla de estos disolventes,
en presencia de una base como trietilamina, dimetilanilina,
etc.

15 Además, cuando se utiliza el compuesto de fórmula II
en estado libre o en forma de sal, la reacción se lleva a ca-
bo en presencia de un agente de condensación como N,N-diciclo
hexilcarbodiimida, fosfato de trietilo, oxiclورو de fósfo-
ro, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxa
lilo, etc.

20 El compuesto de fórmula III así formado puede ser
aislado de la mezcla de reacción o purificado mediante ope-
raciones químicas habituales como extracción, recristaliza-
ción, etc, pero según el caso, la mezcla de reacción que con-
tiene el compuesto de fórmula III puede ser introducida en el
25 sistema de reacción subsiguiente para reaccionar con el com-
puesto de fórmula IV sin aislar o purificar dicho compuesto.

30 La reacción de la etapa 2 se lleva a cabo haciendo
reaccionar el compuesto de fórmula III y una cantidad aproxi-
madamente equimolecular o en ligero exceso del compuesto de
fórmula IV, normalmente en un disolvente orgánico inerte co-

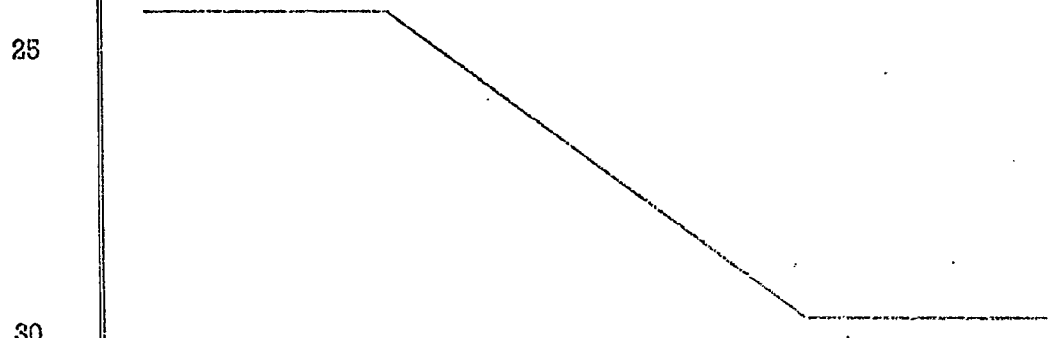


1 mo acetona, éter, cloroformo, nitrobenceno, dimetilsulfóxi-
do, dimetilformamida, metanol, etanol o una mezcla de estos
disolventes. Asimismo, la reacción se lleva a cabo en estado
neutro o alcalino, en presencia de un material básico tal co-
5 mo un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, trietilamina, etc.

La secuencia de reacción de las etapas 1 y 2 antes
descritas puede ser invertida, es decir, puede llevarse a
cabo primero la reacción de la etapa 2 y después la reacción
de la etapa 1.

10 El producto deseado de fórmula V así formado puede ser separado y purificado mediante operaciones químicas habituales, como extracción, recristalización, etc. Además, el compuesto de fórmula V puede ser convertido en la sal de una
15 base inorgánica tal como un metal alcalino, amoníaco, etc o de una base orgánica como trietilamina, dietanolamina, lisina, ornitina, etc.

Para ilustrar los excelentes efectos farmacológicos de los compuestos de esta invención, en la siguiente tabla se
20 indican los valores de la CMI (γ/ml) de estos compuestos contra diversas bacterias, estando indicados los compuestos de esta invención por los números del ejemplo en que se describen.





Computos comparativos

Bacteria nº	Ejemplo número							Cefal. mg/ml	Cefaz. mg/ml	Cefal. mg/ml	C-1 ^a	C-2 ^a
	1	2	3	4	5	6	7					
①	0,19	0,19	0,19	0,19	<0,09	0,19	0,78	30	25	3,13	3,13	6,25
②	0,78	1,56	0,39	6,25	0,78	12,5	0,39	30	100	25	12,5	
③	0,39	0,39	0,78	0,39	0,19	1,56	0,78		100	6,25	12,5	25
④	100	12,5	12,5	50	25	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
⑤	50	12,5	12,5	50	25	50	12,5	>100	>100	>100	>100	>100
⑥	25	12,5	6,25	50	6,25	12,5	12,5	>100	>100	>100	>100	>100
⑦	6,25	6,25	12,5	6,25	3,13	6,25	25	30	100	1,56	3,13	50
⑧	6,25	3,13	12,5	12,5	3,13	6,25	12,5	3	25	1,56	0,78	12,5
⑨	0,39	0,19	3,13	0,39	<0,09	0,19	0,78	5,25	3	1,56	1,56	>100
⑩	0,39	0,19	0,78	0,78	0,39	0,39	0,39	5,25	3	1,56	0,39	
⑪	6,25	12,5	6,25	12,5	6,25	12,5	12,5	5,25	3	1,56	6,25	50
⑫	12,5	12,5	12,5	12,5	6,25	12,5	25	5,25	10	1,56	6,25	100
⑬	0,39	0,19	0,19	0,39	0,19	0,73	0,39	0,78	1	0,19		3,13
⑭	0,39	0,39	0,78	0,78	0,39	0,78	0,19	0,78	0,3	0,19	<0,09	3,13
⑮	3,13	3,13	1,56	6,25	3,13	3,13	0,78	1,56	0,3	0,19		1,56
⑯	0,39	0,39	1,56	1,56	0,78	0,78	0,19	1,56	1	0,19	0,19	
⑰	1,56	3,13	6,25	6,25	3,13	3,13	0,78	5,25	3	0,78	0,39	
⑱	6,25	6,25	12,5	6,25	6,25	6,25	3,13	12,5	3	1,56	0,39	

* C-1: ácido 7-(α -nicotinoilamido- α -fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il-tiometil)- Δ^3 -cefe-4-carboxílico
 C-2: ácido 7-(α -nicotinoilamido- α -fenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)- Δ^3 -cefe-4-carboxílico.

(Los compuestos C-1 y C-2 están incluidos dentro del concepto de la patente belga 776.222 pero no están específicamente descritos allí).



Compuestos comparativos

No número	Compuestos comparativos									
	4	5	6	7	Cefalexina	Cefaloglicina	Cefazolin	Cefalotina	C-1 st	C-2 st
0,19	<0,09	0,19	0,78	30	25	3,13			3,13	6,25
6,25	0,78	12,5	0,39	30	100	25	12,5			
0,39	0,19	1,56	0,78		100	6,25		12,5	25	
50	25	100	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
50	25	50	12,5		>100	>100	>100	>100	>100	>100
50	6,25	12,5	12,5		>100	>100		>100	>100	
6,25	3,13	6,25	25	10	100	1,56	3,13	50	100	
12,5	3,13	6,25	12,5	3	25	1,56	0,78	12,5	12,5	
0,39	<0,09	0,19	0,78	5,25	3	1,56	1,56	>100	>100	
0,78	0,39	0,39	0,39	5,25	3	1,56	0,39			
12,5	6,25	12,5	12,5	5,25	3	1,56	6,25	50	50	
12,5	6,25	12,5	25	5,25	10	1,56	6,25	100	100	
0,39	0,19	0,73	0,39	0,78	1	0,19		3,13	3,13	
0,78	0,39	0,78	0,19	0,78	0,3	0,19	<0,09	3,13	1,56	
6,25	3,13	3,13	0,78	1,56	0,3	0,19		1,56	1,56	
1,56	0,78	0,78	0,19	1,56	1	0,19	0,19			
6,25	3,13	3,13	0,78	5,25	3	0,78	0,39			
6,25	6,25	6,25	3,13	12,5	3	1,56	0,39			

do- α -fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
do- α -fenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxí-

incluidos dentro del concepto de la patente belga 776.222 pero no están especifica-



1 Nombre de las bacterias indicadas en la tabla anterior:

- ① : Proteus vulgaris OXK US
- ② : Proteus vulgaris OX 19US
- ③ : Proteus mirabilis IFM OM-19
- 5 ④ : Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689
- ⑤ : Pseudomonas aeruginosa 99 (resistente a la gentamicina)
- ⑥ : Pseudomonas ovalis IAM 1002
- ⑦ : Escherichia coli Kauffmann O-1
- 10 ⑧ : Klebsiella pneumoniae ATCC 10031
- ⑨ : Salmonella typhi H901W
- ⑩ : Salmonella enteritidis
- ⑪ : Shigella flexneri 2a 1675
- ⑫ : Shigella sonnei II 37148
- 15 ⑬ : Bacillus megatherium 10778
- ⑭ : Bacillus subtilis ATCC 6633
- ⑮ : Micrococcus flavus ATCC 10240
- ⑯ : Staphylococcus aureus 209P
- ⑰ : Staphylococcus Shimanishi
- 20 ⑱ : Staphylococcus Onuma.

Asimismo, como los compuestos de esta invención presentan una gran solubilidad en el agua, son bastante adecuados para su administración en forma de inyecciones. En la siguiente tabla se ilustran los resultados experimentales que demuestran la excelente solubilidad en agua de los compuestos de esta invención, que son el resultado de la observación a simple vista de soluciones de los mismos a cada una de las concentraciones indicadas en la tabla.



1

5

10

15

20

25

30

Concentración			
1 %	5 %	10 %	20 %

Ejemplo 2 transparente transparente transparente ligeramente turbia

Ejemplo 3 transparente transparente transparente transparente

Contrasteⁱⁱ transparente ligeramente turbia gelificada turbia

ⁱⁱ : ácido 7-(α -nicotinoilamido- α -fenilacetamido)-3-(2-amino-4-cloropiridin-6-il-tiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

La invención será explicada prácticamente mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1-a

En 40 ml de diclorometano se suspenden 1,4 g de ácido 4-hidroxinicotínico y, después de agregar a la suspensión 1,4 ml de trietilamina, la mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente para formar una solución casi transparente. La solución se enfría a 0-5°C y se añaden gota a gota a la solución, a la misma temperatura, 10 ml de diclorometano conteniendo 0,73 ml de cloruro de ticonilo. Después la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente para formar una suspensión de cloruro de 4-hidroxinicotinoílo.

En 100 ml de diclorometano se suspenden 4,25 g de monohidrato de cefaloglicina y después se disuelven en esta suspensión 2,8 ml de trietilamina. Además se añaden al sistema 5 g de sulfato magnésico anhidro y, después de agitar la mezcla durante unos 10 minutos a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla para dar una solución de sal de trietilamina de cefaloglicina. La solución se enfría a -20°C y la suspensión de cloruro de 4-hidroxinicotinoílo antes preparada se



1 agrega gota a gota a la solución mientras se agita. Después se retira el baño de refrigeración para elevar la temperatura hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agita durante una hora aproximadamente a dicha temperatura.

5 La mezcla de reacción obtenida se concentra a temperatura baja y a presión reducida y el residuo sólido formado se disuelve en 100 ml de agua fría. Cuando el pH de la solución se ajusta a 2 con ácido clorhídrico, precipitan unos cristales blancos que se recuperan por filtración, se lavan con agua y una pequeña cantidad de acetona y después se secan.

10 Los cristales así recuperados se disuelven en 30 ml de dimetilformamida y la materia insoluble formada se separa por filtración. Después se añade una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato potásico al 30 % al filtrado hasta que cesa la precipitación.

15 Además, se añaden a la suspensión 100 ml de éter y, después de dejar la mezcla en reposo durante algún tiempo, el precipitado se recupera por filtración y se lava con acetona. Después, purificando el precipitado por disolución del mismo en dimetilformamida acuosa, seguido de filtración y reprecipitación por adición de acetona, se obtienen 1,35 g de 7-D- α -(4-hidroxipiridin-3-carboxamido)- α -fenilacetamido] cefalosporanato potásico en forma de cristales pulverulentos de color pardo amarillento.

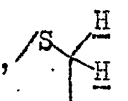
25 Punto de fusión: 195-202°C (con descomposición).

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

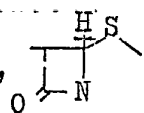
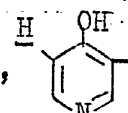
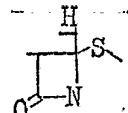
30 Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃OD + D₆-DMSO):



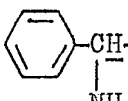

1

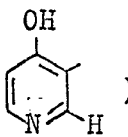
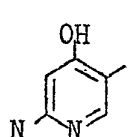
8: 1,97 (3H, CH_3COO^-), 3,13 (2H, ) , 4,8 (2H, $-\text{CH}_2\text{O}$),

5

5,01 (1H, ) , 6,6 (1H, ) , 5,82 (1H, ) ,

10

6,38 (1H, ) , 7,4-7,6 (5H, ) ,

8,50 (1H, ) , 7,86 (1H, ) .

EJEMPLO 1-b

15

Se calienta a 50-55°C, durante 22 horas, con agitación, una mezcla de 500 mg de 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido] cefalosporanato sódico, 263 mg de 3,6-dimercaptopiridazina, 153 mg de carbonato sódico hidrógeno y 35 ml de agua. Una vez terminada la reacción, se filtra la mezcla y el filtrado se ajusta a pH 2 aproximadamente, empleando ácido clorhídrico 1N y enfriando con hielo. El precipitado así formado se recupera por filtración, se lava con agua y después con éter y se seca a presión reducida para dar 400 mg de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(3-mercaptopiridazin-6-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

25

Espectro de absorción infrarrojo:

ν_{max} KBr cm^{-1} : 1775 (β -lactama)

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (ppm): 3,53 (2H), 4,08 (2H), 5,01 (1H), aproximadamente 5,73 (1H), 5,83 (1H), 6,43 (1H), 7,33 (7H), 7,30 (1H), 8,44 (1H), 9,41 (1H).

30



1

EJEMPLO 2

5

10

Se calienta a 50-55°C durante 22 horas, con agitación, una mezcla de 0,5 g de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido] cefalosporánico, 0,188 g de 2-metil-4,6-dimercaptopirimidina, 0,21 g de carbonato sódico hidrógeno y 40 ml de agua. Una vez terminada la reacción, la mezcla se filtra y el filtrado se ajusta a pH 2 aproximadamente, empleando ácido clorhídrico 1N y enfriando con hielo. El precipitado así formado se recupera por filtración, se lava con agua y después con éter y se seca a presión reducida para dar 0,36 g de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(2-metil-4-mercaptopirimidin-6-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

15

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1778 (β -lactama)

20

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (ppm): 2,39 (3H), 3,49 (2H), 3,97 (1H), 4,45 (1H), 5,03 (1H), alrededor de 5,75 (1H), 5,86 (1H), 6,47 (1H), 7,01 (1H), 7,40 (5H), 7,85 (1H), 8,47 (1H), 9,46 (1H).

25

EJEMPLO 3

30

En 50 ml de agua se suspenden 0,8 g de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido] cefalosporánico y 0,31 g de 2,6-dimercapto-3,5-dimetil-4-oxo-4H-tiopirano y, después de añadir 0,45 g de carbonato sódico hidrógeno, la mezcla se calienta a 55°C durante 23 horas, con agitación. Una vez terminada la reacción, la materia insoluble formada se separa por filtración de la mezcla de reacción y después se añade al filtrado una solución acuosa de ácido clorhídrico al 5 % para ajustar el pH de la misma a 1. El precipitado así



1 formado se recupera por filtración, se lava suficientemente
con agua y después con éter y se seca sobre pentóxido de
fósforo a presión reducida para dar 0,7 g de un polvo de
ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-
5 (3,5-dimetil-6-mercapto-4-oxo-4H-tiopiran-2-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1776 (β -lactama), 1660 (amida).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

10 δ (ppm): 2,14 (6H, dimetilo en el anillo de tiopirona).

EJEMPLO 4

En 38 ml de agua se suspenden 0,6 g de ácido 7-[D-
 α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido] cefalosporáni-
co y 0,23 g de 2-acetamido-4,6-dimercapto-1,3,5-triazina y,
15 después de añadir 0,32 g de carbonato sódico hidrógeno, la
mezcla se calienta a 55°C durante 18 horas, con agitación.
Una vez terminada la reacción, se filtra la materia insoluble
formada para separarla de la mezcla de reacción y se añade al
filtrado una solución acuosa al 5 % de ácido clorhídrico para
20 ajustar el pH a 2. El precipitado formado se recupera por fil-
tración, se lava suficientemente con agua y se seca sobre per-
tóxido de fósforo para dar 0,35 g de un polvo de ácido 7- [D-
 α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(4-mercapto-
6-acetilamino-1,3,5-triazin-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carbo-
25 xílico.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1776 (β -lactama), 1652 (amida).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

30 δ (ppm): 2,48 (3H, -NHCOCH₃).



EJEMPLO 5

Se agita durante 22 horas a 55°C una mezcla de 550 mg de 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido] cefalosporanato sódico, 220 mg de 4,6-dimercaptopirimidina, 150 mg de carbonato sódico hidrógeno y 50 ml de agua. Se filtra la mezcla de reacción así obtenida y al filtrado se añade ácido clorhídrico 1N, enfriando con hielo, para ajustar el pH a 1. Después el precipitado formado se recupera por filtración, se lava con agua y luego con éter y se seca para dar 360 mg de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(4-mercaptopirimidin-6-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1770.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (τ pm): 3,52 (2H), 3,98 (1H), 4,42 (1H), 5,02 (1H), 5,76 (2H), 6,46 (1H), 7,16 (1H), 7,36 (5H), 7,84 (1H), 8,20 (1H), 8,46 (1H), 9,46 (1H).

EJEMPLO 6

Se agita durante 22 horas a 55°C una mezcla de 420 mg de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido] cefalosporánico, 240 mg de 2-amino-4,6-dimercaptopirimidina, 170 mg de carbonato sódico hidrógeno y 30 ml de agua. Se filtra la mezcla de reacción así obtenida y al filtrado se añade ácido clorhídrico 1N, enfriando con hielo, para ajustar el pH a 1. El precipitado formado se recupera por filtración, se lava con agua y después con éter y se seca para dar 410 mg de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(2-amino-6-mercaptopiridin-4-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.



1

Espectro de absorción infrarrojo:

ν_{max} KBr cm^{-1} : 1760.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

5

δ (ppm): 3,52 (2H), 3,96 (1H), 4,34 (1H), 5,04 (1H), 5,80 (2H), 6,40 (1H), 6,46 (1H), 7,02 (2H), 7,40 (5H), 7,84 (1H), 8,48 (1H), 9,46 (1H).

EJEMPLO 7

10

Se agita durante 22 horas a 55°C una mezcla de 530 mg de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido] cefalosporánico, 300 mg de 4,6-dimercapto-2-metiltiopirimidina, 250 mg de carbonato sódico hidrógeno y 40 ml de agua. Se filtra la mezcla de reacción así obtenida y al filtrado se añade ácido clorhídrico 1N, enfriando con hielo, para ajustar el pH a 1. El precipitado formado se recupera por filtración, se lava con agua y después con éter y se seca para dar 590 mg de ácido 7-[D- α -(4-hidroxinicotinoilamido)- α -fenilacetamido]-3-(4-mercapto-2-metiltiopirimidin-6-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

15

20

Espectro de absorción infrarrojo:

ν_{max} KBr cm^{-1} : 1775.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

25

δ (ppm): 3,52 (2H), 4,10 (1H), 4,50 (1H), 5,02 (1H), 5,80 (2H), 6,44 (1H), 7,38 (6H), 8,82 (1H), 8,46 (1H), 9,46 (1H),

(duplicado con 250(3H) DMSO).

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

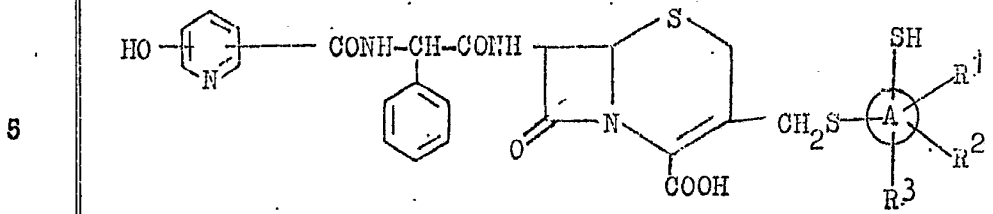
REIVINDICACIONES

30

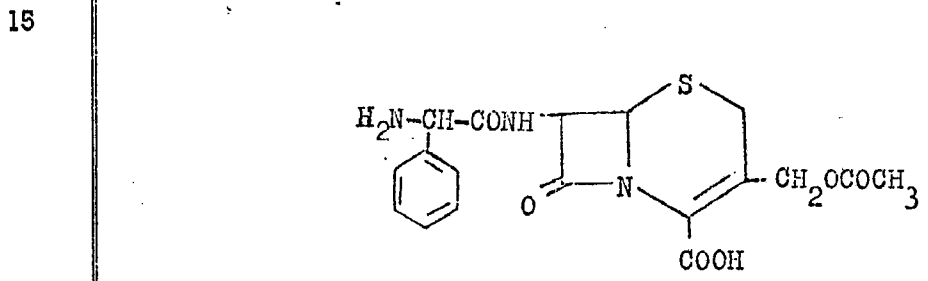
1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 7-(α -hidroxi-piridilcarboxamido)- α -fenilacetami-



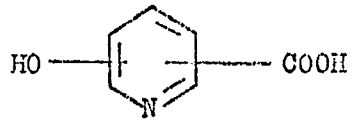
1 do)-3-tiometil sustituido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico representa-
dos por la fórmula:



10 donde A representa un anillo de 6 miembros conteniendo un
átomo de azufre o 2 o 3 átomos de nitrógeno y R^1 , R^2 y R^3 ,
que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un
grupo alquiltio inferior, un grupo amino, un grupo alcanoil-
amido inferior o un grupo oxo; cuyo procedimiento consiste en
15 hacer reaccionar cefaloglicina de fórmula:



20 y el ácido hidroxipiridincarboxílico representado por la fórmula

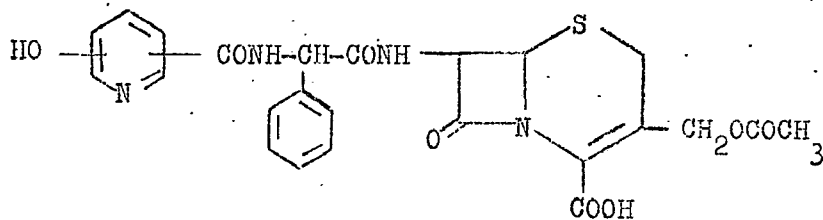


o un derivado reactivo del mismo en el grupo carboxi, para
formar el ácido 7-[(α -hidroxipiridincarboxamido- α -fenilaceta-
mido]cefalosporánico representado por la fórmula general

30



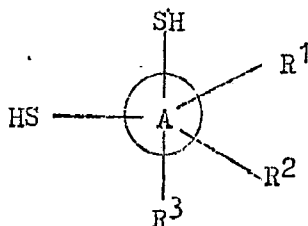
1



5

y después hacer reaccionar el producto y el compuesto dimer-
capto heterocíclico representado por la fórmula general

10



donde R¹, R² y R³ tienen el significado dado anteriormente o
una sal metálica alcalina del mismo, y sus sales farmacéutica-
mente aceptables.

15

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 DE ACIDO
7-(d-HIDROXI-PIRIDILCARBOXAMIDO-d-FENILACETAMIDO)-3-TIOMETIL
SUSTITUIDO- Δ^3 -CEFEM-4-CARBOXILICO.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintiuna página
mecnografiadas.

25

Madrid, 10, octubre 1.975
BERNARDO UNGRIA

P. P.

30