



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	454265	10	AI
	12	FECHA DE PRESENTACION	15-12-76		

Como DIVISIONAL de la sol. de pat. 437.331 del 30-4-75

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
37207/75	27-3-75	Japón
42 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D;A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS CEPALOSPORINAS		
71 SOLICITANTE (S)		
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-18, Kayabacho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Isamu Saikawa; Shuntaro Takano; Chosaku Yoshida; Okuta Takashima; Kaishu Momonoi; Seietsu Kuroda; Miwako Komatsu; Takashi Yasuda; Yutaka Kodama, todos de nacionalidad japonesa		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

OF.

Nº 454.265

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevas cefalosporinas y sus sales no tóxicas que contienen en la molécula un grupo mono- o di-oxo-piperazino-(tio)carbonilamino. Estos compuestos son valiosos agentes antibacterianos para uso en los mamíferos, incluido el hombre. Esta memoria se refiere a un procedimiento para la preparación de estos compuestos.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

10

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de nuevas cefalosporinas.

15

Los compuestos de esta invención presentan diversas características entre las que se encuentran un amplio espectro antibacteriano contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y una actividad antibacteriana eficaz especialmente contra Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y especies de Proteus. Además, los compuestos de esta invención presentan gran resistencia a la  $\beta$ -lactamasa producida por las bacterias y una actividad antibacteriana eficaz incluso contra los aislados clínicos de bacterias que son, importantes en la actualidad desde el punto de vista clínico. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son bastante eficaces como drogas terapéuticas para las enfermedades infecciosas en seres humanos y animales, causadas por los microorganismos patógenos antes mencionados.

20

25

Antes de ahora se sabía que los ácidos 7-acilamino-

1 cefalosporánicos con un grupo amino en la posición  $\alpha$  del  
 grupo acilo presentan intensa actividad antibacteriana no  
 solamente contra las bacterias Gram-positivas sino también  
 5 contra las bacterias Gram-negativas. Sin embargo, existe el  
 inconveniente de que los compuestos conocidos descritos antes  
 prácticamente no presentan una actividad antibacteriana efi-  
 caz no solamente contra Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella  
pneumoniae y especies de Proteus, que se sabe que son la cau-  
 sa de enfermedades infecciosas clínicamente graves, sino tam-  
 10 poco contra las bacterias resistentes que frecuentemente se  
 aíslan en la actualidad en muchos hospitales clínicos. Y tie-  
 nen tendencia a ser hidrolizados por la  $\beta$ -lactamasa produci-  
 da por muchas bacterias resistentes a las drogas.

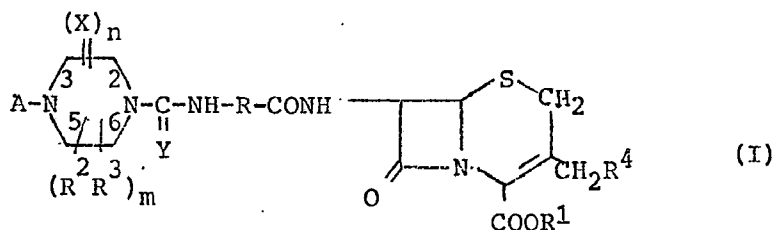
15 Con objeto de obtener cefalosporinas que no presenten  
 los inconvenientes antes mencionados, los actuales inventores  
 han efectuado extensos estudios hasta hallar que unos com-  
 puestos nuevos de fórmula (I), dada más adelante, que se pre-  
 paran combinando el radical



25 donde A, X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n y m son los descritos más adelan-  
 te, con el grupo amino del grupo acilo de las cefalosporinas,

1 pueden satisfacer suficientemente al objetivo antes mencio-  
 nado y ejercer efectos terapéuticos extraordinariamente va-  
 liosos.

5 Los compuestos de esta invención son cefalosporinas  
 representadas por la fórmula general (I):



10

15

20

25

donde R representa un resto aminoácido; R<sup>1</sup> representa un  
 átomo de hidrógeno, un grupo de bloqueo o un catión forma-  
 dor de sal; n representa 1 o 2; los n radicales X represen-  
 tan un átomo de oxígeno y están ligados en cualquier combi-  
 nación a las posiciones 2, 3 y 5 del anillo de piperazina;  
 m representa 4-n; cada pareja de radicales R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están  
 ligados al mismo átomo de carbono y las m parejas de radica-  
 les R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan  
 individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, ci-  
 cloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, alcoxicarbonilalquilo,  
 aciloxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicar-  
 bonilo, aralcoxycarbonilo o ariloxycarbonilo, sustituido o  
 no sustituido; cualquier pareja de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con un átomo  
 de carbono común puede formar un anillo cicloalquílico; A  
 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueni-

1 lo, alquinilo, alcadienilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,  
cicloalcadienilo, arilo, acilo, aralquilo, aciloxialquilo,  
alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, alcoxicarbonilo, cicloal-  
5 quiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, al-  
quilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, carba-  
moílo, tiocarbamoílo, acilcarbamoílo, alquilsulfonilcarba-  
moílo, arilsulfonilcarbamoílo, alcoxicarboniltioalquilo,  
alcoxitiocarboniltioalquilo o heterocíclico, sustituido o  
10 no sustituido; Y representa un átomo de oxígeno o azufre y  
R<sup>4</sup> representa un grupo ciano, un grupo azido, un grupo amo-  
nio cuaternario o un grupo orgánico enlazado a través de O  
o S.

En la fórmula general (I) antes mencionada, R represen-  
ta un resto aminoácido. Son ejemplos de estos restos aminoáci-  
15 dos los de aminoácidos derivados de diversos compuestos ali-  
fáticos, aralifáticos, aromáticos, alicíclicos y heterocíclici-  
cos, aminoácidos que pueden contener el grupo amino en una  
posición tal como  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  con respecto al grupo carboxilo.  
Preferiblemente, dicho R es un resto  $\alpha$ -aminoácido represen-

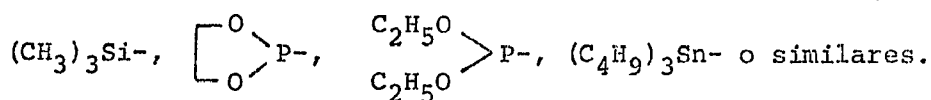
20 tado por la fórmula 
$$\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$$
, donde R<sup>5</sup> es un grupo alquilo como  
metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo,  
25 octilo o similares; un grupo cicloalquilo como ciclopentilo,  
ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un grupo cicloalque-

1 nilo como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similares; un  
grupo cicloalcadienilo como ciclopentadienilo, ciclohexadie-  
5 nilo o similares; un grupo arilo como fenilo, naftilo o si-  
milares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo o simila-  
res; un grupo ariloxi como fenoxi, naftoxi o similares; un  
grupo alquiltioalquilo como metiltiometilo, etiltiometilo,  
metiltioetilo, etiltioetilo o similares; o un grupo hetero-  
cíclico como furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxa-  
10 zolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo,  
pirazilo, pirimidilo, piridazilo, quinolilo, isoquinolilo,  
quinazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-  
oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o simi-  
lares; cada grupo representado por  $R^5$  puede estar sustituido  
15 con átomos de halógeno o diversos grupos, por ejemplo hidro-  
xi, nitro, alquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, alquilsulfonil-  
amino o similares;  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^5$   
y  $R^6$  junto con un átomo de carbono común pueden formar un  
anillo cicloalquilo como ciclohexilo, cicloheptilo o simila-  
res; un anillo cicloalquenilo como ciclopentenilo, ciclohe-  
20 xenilo o similares o un anillo cicloalcadienilo como ciclo-  
pentadienilo, ciclohexadienilo o similares.

En la fórmula general (I),  $R^1$  es un átomo de hidró-  
geno, un grupo de bloqueo o un catión formador de sal. El  
grupo de bloqueo puede ser cualquiera de los que han sido  
25 utilizados antes en el campo de los compuestos del tipo de

1 penicilina o cefalosporina. Concretamente, el grupo de blo-  
queo comprende (1) grupos formadores de éster, susceptibles  
de ser separados por reducción catalítica, reducción química  
o tratamiento en condiciones suaves, v.g. grupos arilsulfonil  
5 alquilo tales como toluensulfoniletilo, etc; grupos aralqui-  
lo sustituidos o no sustituidos como bencilo, 4-nitrobenci-  
lo, difenilmetilo, tritilo, 3,5-di(terc-butil)-4-hidroxiben-  
cilo, etc; grupos alquilo sustituidos o no sustituidos como  
terc-butilo, tricloroetilo, etc; un grupo fenacilo; grupos  
10 alcoxialquilo como metoximetilo, etc; y grupos aminoalquilo  
cíclicos, no sustituidos o sustituidos con alquilo, tales  
como piperidinoetilo, 4-metilpiperidinoetilo, morfolinoeti-  
lo, pirrolidinoetilo, etc; (2) grupos formadores de éster,  
susceptibles de ser fácilmente separados por enzimas en un  
15 organismo vivo, v.g. grupos aciloxialquilo como pivaloiloxi-  
metilo, etc; el grupo ftalido; y el grupo indanilo; (3) gru-  
pos conteniendo silicio, grupos conteniendo fósforo y grupos  
conteniendo estaño que son susceptibles de ser fácilmente  
separados por tratamiento con agua o un alcohol, tales como

20



25

Los ejemplos de grupos de bloqueo antes mencionados en (1),  
(2) y (3) son simplemente típicos, encontrándose otros ejem-  
plos en las patentes estadounidenses 3.499.909, 3.573.296

1 y 3.641.018 y en las patentes alemanas 2.301.014, 2.253.287  
y 2.337.105, que pueden ser utilizadas en esta invención.  
El catión formador de sal comprende los cationes que hasta  
ahora se conocían en el campo de los compuestos del tipo  
5 de la penicilina o de la cefalosporina y preferiblemente  
son los capaces de formar sales no tóxicas. Las sales compren-  
den las de metales alcalinos tales como las de sodio, pota-  
sio, etc; sales de metales alcalino-térreos como las de cal-  
cío, magnesio, etc; sal amónica; y sales con bases orgáni-  
cas nitrogenadas tales como procaína, dibencilamina, N-ben-  
10 cil- $\beta$ -fenetilamina, 1-efenamina, N,N-dibenciletildiamina,  
etc. Además de los cationes anteriores, pueden utilizarse  
cationes capaces de formar las sales con otras bases orgá-  
nicas nitrogenadas, como trimetilamina, trietilamina, tribu-  
15 tilamina, piridina, dimetilanolina, N-metilpiperidina, N-me-  
tilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, etc. Además,  
entre los cationes se encuentran los grupos amonio cuaterna-  
rio formados en la posición 3 del anillo de cefema, tales  
como piridinio, quinolinio, isoquinolinio, pirimidinio y  
20 similares. En este caso, se forma en la molécula una estruc-  
tura de betaína.

En la fórmula general (I), m parejas de  $R^2$  y  $R^3$ ,  
que pueden ser iguales o diferentes, representan individual-  
mente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo como metilo,  
25 etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo,

1 etc; un grupo cicloalquilo como ciclopentilo, ciclohexilo,  
cicloheptilo, etc; un grupo arilo como fenilo, naftilo, etc;  
un grupo acilo como acetilo, propionilo, butirilo, benzóilo,  
etc; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo, etc; un gru-  
5 po alcoxycarbonilalquilo como metoxycarbonilmetilo, etoxycar-  
bonilmetilo, etc; un grupo aciloxialquilo como acetiloxime-  
tilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, benzoiloximeti-  
lo, etc; un grupo alcoxi como metoxi, etoxi, propoxi, buto-  
xi, etc; un grupo alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxi-  
10 carbonilo, propoxycarbonilo, etc; un grupo cicloalquilo oxycar-  
bonilo como ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo,  
cicloheptiloxycarbonilo, etc; un grupo aralcoxycarbonilo como  
benciloxycarbonilo, fenetoxycarbonilo, etc; un grupo ariloxi-  
carbonilo como fenoxycarbonilo, naftoxycarbonilo, etc.

15 Además,  $R^2$  y  $R^3$  junto con un átomo de carbono común  
pueden formar un anillo cicloalquílico como ciclopentilo, ci-  
clohexilo o cicloheptilo. Cada uno de los grupos antes men-  
cionados para  $R^2$  y  $R^3$  puede estar sustituido con diversos  
sustituyentes, por ejemplo átomos de halógeno o grupos alqui-  
20 lo, alcoxi, alquiltio, acilo o nitro.

En la fórmula general (I), A representa un átomo de  
hidrógeno; un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo, iso-  
propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, dodecilo  
o similares; un grupo alqueno como vinilo, propenilo, bute-  
25 nilo o similares; un grupo alquínico como propargilo o simi-

1 lares; un grupo alcadienilo como 1,3-butadienilo, 1,3-pen-  
tadienilo o similares; un grupo cicloalquilo como ciclopenti-  
lo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un grupo cicloal-  
quenilo como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similares; un  
5 grupo cicloalcadienilo como ciclopentadienilo, ciclohexadieni-  
lo o similares; un grupo arilo como fenilo, naftilo o simila-  
res; un grupo acilo como formilo, acetilo, propionilo, isova-  
lerilo, caproílo, enantoílo, capriloílo, palmitoílo, estearoí-  
lo, acriloílo, ciclohexanocarbonilo, benzoílo, fenilglicilo,  
10 furoílo, tenoílo o similares; un grupo aralquilo como bencilo,  
fenetilo o similares; un grupo aciloxialquilo como acetiloxi-  
etilo , pivaloiloximetilo, benzoiloximetilo o similares; un  
grupo alcoxi como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares;  
un grupo cicloalquiloxi como ciclopentiloxi, ciclohexiloxi,  
15 cicloheptiloxi o similares; un grupo ariloxi como fenoxi, naf-  
toxi o similares; un grupo alcoxicarbonilo como metoxicarboni-  
lo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo o si-  
milares; un grupo cicloalquiloxicarbonilo como ciclopentiloxi-  
carbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo o  
20 similares; un grupo ariloxicarbonilo como fenoxicarbonilo,  
(1- o 2-)naftoxicarbonilo o similares; un grupo aralcoxicarbo-  
nilo como benciloxicarbonilo, fenetoxicarbonilo o similares;  
un grupo alquilsulfonilo como metanosulfonilo, etanosulfonilo,  
propanosulfonilo, butanosulfonilo o similares; un grupo ciclo-  
25 alquilsulfonilo como ciclopentanosulfonilo, ciclohexanosulfo-

1 nilo o similares; un grupo arilsulfonilo como bencenosulfo-  
nilo, (1- o 2-)naftalensulfonilo o similares; un grupo car-  
bamoilo como carbamoilo, N-alquilaminocarbonilo (v.g. N-me-  
tilaminocarbonilo, N-etilaminocarbonilo, N-propilaminocar-  
5 bonilo, N-butilaminocarbonilo o similares), N-arilaminocarbo-  
nilo (v.g. N-fenilaminocarbonilo o similares), N,N-dialquil-  
aminocarbonilo (v.g. N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilami-  
nocarbonilo o similares), aminocarbonilo cíclico (v.g. piro-  
lidinocarbonilo, pipetidocarbonilo, morfolinocarbonilo o  
10 similares), un grupo tiocarbamoilo como tiocarbamoilo, N-al-  
quilaminotiocarbonilo (v.g. N-metilaminotiocarbonilo, N-etil-  
aminotiocarbonilo, N-propilaminotiocarbonilo o similares),  
N-arilaminotiocarbonilo (v.g. N-fenilaminotiocarbonilo o si-  
milares), N,N-dialquilaminotiocarbonilo (v.g. N,N-dimetilami-  
15 notiocarbonilo, N,N-dietilaminotiocarbonilo o similares) o  
aminotiocarbonilo cíclico (v.g. pirrolidinotiocarbonilo, pipe-  
ridinotiocarbonilo, morfolinotiocarbonilo o similares); un gru-  
po acilcarbamoilo como N-acetilcarbamoilo, N-propionilcarba-  
moilo, N-butilcarbamoilo, N-benzoilcarbamoilo, N-furoilcar-  
20 bamoilo, N-tenoilcarbamoilo o similares; un grupo alquilsul-  
fonilcarbamoilo como metanosulfonilaminocarbonilo, etanosulfo-  
nilaminocarbonilo, butanosulfonilaminocarbonilo o similares;  
un grupo arilsulfonilcarbamoilo como bencenosulfonilaminocar-  
bonilo, (1- o 2-)naftalensulfonilaminocarbonilo o similares;  
25 un grupo alcoxicarboniltioalquilo como metoxicarboniltioeti-

1 lo, etoxicarboniltiométilo, propoxicarboniltiométilo, butoxi-  
carboniltiométilo, metoxicarboniltioetilo o similares; un  
grupo alcoxitiocarboniltioalquilo como metoxitiocarboniltio-  
5 metilo, etoxitiocarboniltiométilo, propoxitiocarboniltio-  
metilo, butoxitiocarboniltiométilo, metoxitiocarboniltioetilo  
o similares; o un grupo heterocíclico como tiazolilo, piridi-  
lo, piridazilo, pirazilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazo-  
lilo, quinolilo o similares. Cada uno de los grupos antes men-  
10 cionados para A en la fórmula (I) puede estar sustituido por  
cualquier sustituyente como, por ejemplo, átomos de halógeno,  
grupos hidroxilo, grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos al-  
quiltio, grupos nitro, grupos ciano, grupos dialquilamino,  
grupos amino cíclicos, grupos carboxilo, grupos acilo, etc.

15 Entre los grupos amonio cuaternario para  $R^4$  se en-  
cuentran piridinio, quinolinio, isoquinolinio y pirimidinio.

Además, el grupo orgánico que está unido a través de  
O o de S para  $R^4$  comprende los grupos alcoxi como metoxi,  
etoxi, propoxi, etc; grupos ariloxi como fenoxi, naftoxi,  
etc; grupos aralcoxi como benciloxi, fenetoxi, etc; grupos  
20 carbamoiloxi como carbamoiloxi, N-metilaminocarboniloxi, N,N-  
dimetilaminocarboniloxi, N-acetilaminocarboniloxi, fenilami-  
nocarboniloxi, bencilaminocarboniloxi, ciclohexilaminocarbo-  
niloxi, etc; grupos alquiltio como metiltio, etiltio, propil-  
tío, etc; grupos ariltio como feniltio, (1- o 2-)naftiltio,  
25 etc; grupos aralquiltio como benciltio, fenetiltio, etc; gru-

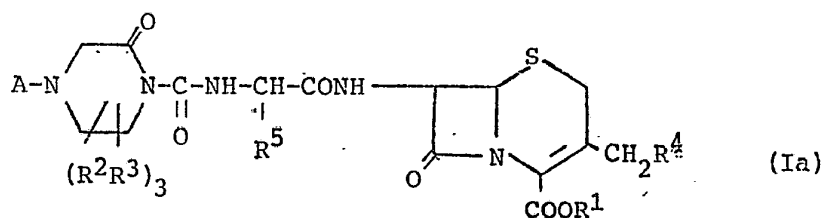
1 pos aciltio como acetiltio, propioniltio, butiriltio, ben-  
zoiltio, (1- o 2-)naftoiltio, ciclopentanocarboniltio, ciclo-  
hexanocarboniltio, furoiltio, tenoiltio, isotiazolcarbonil-  
tio, isoxazolcarboniltio, tiadiazolcarboniltio, triazolcar-  
5 boniltio, etc; grupos tiocarbamoiltio como tiocarbamoiltio,  
N-metil-tiocarbamoiltio, N,N-dietil-tiocarbamoiltio, 1-pipe-  
ridino-tiocarboniltio, 1-morfolino-tiocarboniltio, 4-metil-  
1-piperazino-tiocarboniltio, etc; grupos alcoxitiocarbonil-  
tio como metoxitiocarboniltio, etoxitiocarboniltio, propoxi-  
10 tiocarboniltio, butoxitiocarboniltio, etc; grupos ariloxitio-  
carboniltio como fenoxitiocarboniltio, etc; grupos cicloal-  
quiloxitiocarboniltio como ciclohexiloxitiocarboniltio, etc;  
grupos amidinotio como amidinotio, N-metilamidinotio, N,N'-  
dimetilamidinotio, etc y grupos tio heterocíclicos como oxa-  
15 zoliltio, tiazoliltio, isoxazoliltio, isotiazoliltio, imida-  
zoliltio, pirazoliltio, piridiltio, piraziniltio, pirimidi-  
niltio, piridaziniltio, quinoliltio, isoquinoliltio, quina-  
zoliltio, indoliltio, indazoliltio, oxadiazoliltio, tiadia-  
zoliltio, triazoliltio, tetrazoliltio, triaziniltio, benci-  
20 midazoliltio, benzoxazoliltio, benzotiazoliltio, triazolopi-  
ridiltio, puriniltio, piridin-1-óxido-2-iltio, piridazin-1-  
óxido-6-iltio, etc. Cada uno de los grupos mencionados antes  
para R<sup>4</sup> puede estar sustituido con cualquier sustituyente co-  
mo, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos  
25 alcoxi, grupos alquiltio, grupos nitro, grupos ciano, grupos

1 acilamino, grupos acilo, grupos carboxilo, grupos carbamoilo,  
etc.

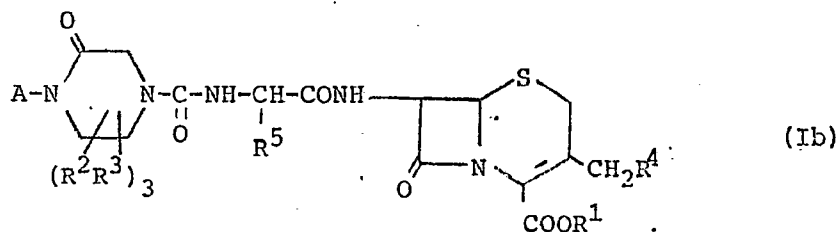
Los compuestos de fórmula (I) de esta invención antes  
mencionados contienen isómeros ópticos y todos los isómeros  
5 D, isómeros L y mezclas racémicas están comprendidos dentro  
de los límites de esta invención.

En esta invención, los compuestos preferidos de fór-  
mula general (I) son los siguientes:

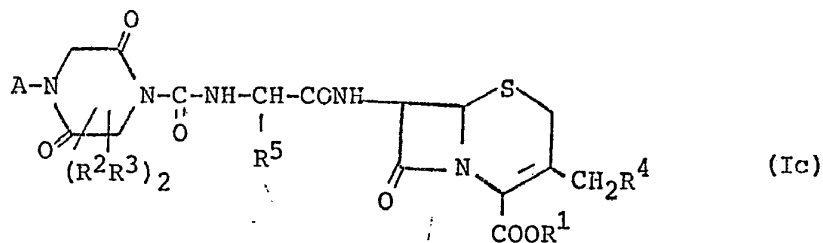
10



15



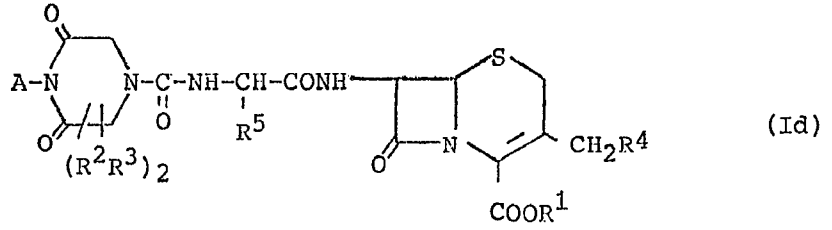
20



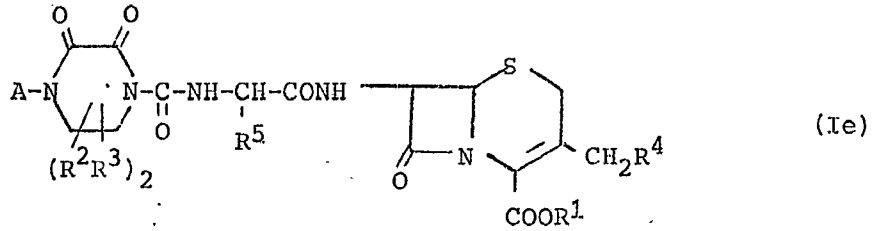
25

1

5



10



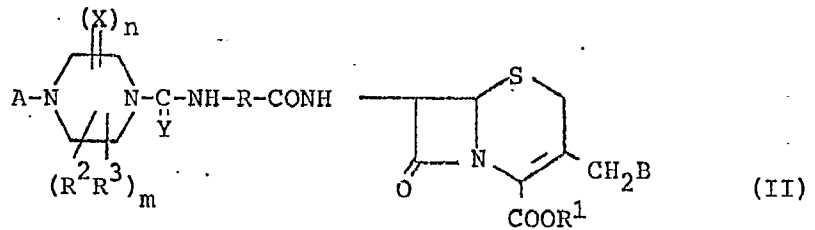
15

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son los definidos anteriormente.

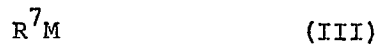
20

De acuerdo con esta invención, los compuestos de fórmula (I) de la misma son producidos por un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II):

25



con un compuesto representado por la fórmula general (III):



o con una amina terciaria.

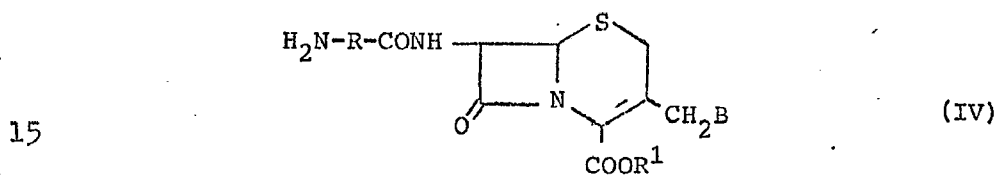
10 En la fórmula (II) anterior, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, m, n y A son los definidos anteriormente y B representa un sustituyente susceptible de ser fácilmente sustituido por un reactivo nucleofílico y comprende, por ejemplo, átomos de halógeno como cloro, bromo, etc; grupos alcanoiloxi inferior como formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloiloxi, etc; grupos arilcarboniloxi como benzoiloxi, naftoiloxi, etc; grupos arilcarboniltio como benzoiltio, naftoiltio, etc; grupos carbamoiloxi; grupos amino-N-óxido-tio heteroaromáticos con un grupo tio en el átomo de carbono adyacente al grupo N-óxido en la molécula, tal como piridin-1-óxido-2-iltio, piridazin-1-óxido-6-iltio, etc. Cada uno de los grupos antes mencionados para B puede estar sustituido con sustituyentes tales como, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos nitro, grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos alquiltio, grupos acilo, etc.

25 En la fórmula (III), R<sup>7</sup> representa un grupo ciano,

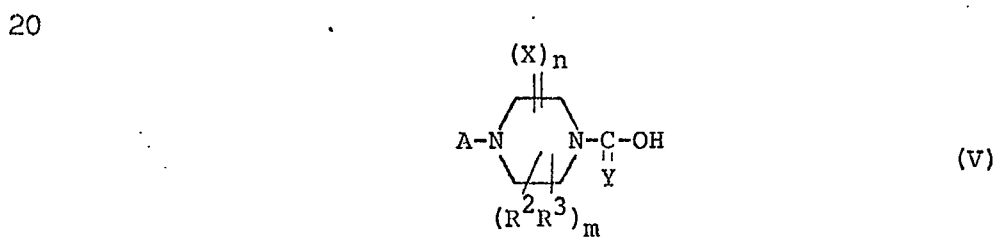
1 un grupo azido o un grupo orgánico unido a través de O o de  
S y este grupo orgánico es el mencionado antes para R<sup>4</sup>.

En la fórmula (III), M representa un átomo de hidró-  
geno, un metal alcalino o un metal alcalino-térreo. Entre  
5 las aminas terciarias se encuentran la piridina, quinolina,  
isoquinolina, pirimidina, etc. Estas aminas terciarias pue-  
den estar sustituidas con diversos sustituyentes como halóge-  
no, alquilo inferior, carbamilo y similares.

El compuesto de fórmula (II) puede ser obtenido, por  
ejemplo, por el procedimiento que consiste en hacer reaccio-  
10 nar un compuesto representado por la fórmula general (IV):



donde R, R<sup>1</sup> y B son los definidos anteriormente, con un de-  
rivado reactivo en el grupo carboxilo de un compuesto repre-  
sentado por la fórmula general (V):



25 donde A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, n y m son los definidos anteriormente,

1 en presencia o ausencia de una base, a una temperatura comprendida entre  $-60^{\circ}$  y  $+80^{\circ}\text{C}$ .

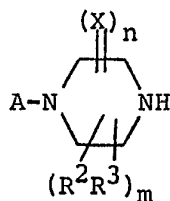
5 Como ejemplos de la base utilizada en la reacción anterior podemos citar las bases inorgánicas como hidróxidos alcalinos, hidrógeno-carbonatos alcalinos, carbonatos alcalinos, acetatos alcalinos, etc; aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, lutidina, colidina, etc y aminas secundarias como dicitclohexilamina, dietilamina, etc.

10 Como derivado reactivo en el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (V), se utiliza un derivado reactivo de un ácido carboxílico de los empleados normalmente para la síntesis de compuestos amídicos. Son ejemplos de derivados reactivos los haluros de ácido, azidas, cianuros, anhídridos mixtos, ésteres activos, amidas activas, etc. Son ejemplos especialmente preferidos los haluros de ácido tales como cloruros, bromuros, etc y los ésteres activos como ésteres cianometílicos, ésteres triclorometílicos, etc.

15 El derivado reactivo del grupo carboxilo del compuesto de fórmula (V) puede ser obtenido fácilmente haciendo reaccionar, por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI), sintetizado por el procedimiento de la referencia bibliográfica dada más adelante, con fosgeno, éster triclorometílico de ácido clorofórmico o similares,

25

1



(VI)

5

donde A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, n y m son los definidos anteriormente.

Referencias bibliográficas:

V.G. Granik, Khim-Farm. Zh., I(4), 16-19 (1967)

(Russ);

10

Samuel R. Aspinall, J.An.Chem.Soc., 62, 1202-4

(1940);

Kuniyoshi MASUZAWA, Pharm.Bull. (Japon), 38

2078-2081 (1966);

Arthur P. Phillips, Ger. 1135472, Aug. 30 (1962);

15

J.L. Riebsomer, J. Org. Chem., 15 68-73 (1950);

Jongkees, Rec. trav. Chim., 27 305;

Patric T. Izzo, J.Am.Chem.Soc., 81 4668-4670

(1959); y

20

B.H. Chase & A.M. Downes, J.Chem.Soc.,

3874-3877 (1953).

A continuación se explicarán las formas de puesta en práctica del procedimiento de esta invención.

Cuando B en la fórmula (II) es un grupo distinto de un grupo N-óxido-tio heteroaromático con un grupo tio en el átomo de carbono adyacente al grupo N-óxido de la molécula,

25

1 el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con el com-  
puesto de fórmula (III) o con una amina terciaria, en por  
lo menos un disolvente seleccionado entre, por ejemplo, agua,  
metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, aceto-  
5 na, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano,  
dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo, metoxietanol, di-  
metoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorome-  
tano, cloroformo, dicloroetano y similares. La reacción ante-  
rior se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente fuer-  
10 temente polar, como agua o similares. En este caso, el pH  
de la solución reaccionante se mantiene ventajosamente entre  
2 y 10, preferiblemente entre 4 y 8. El pH deseado puede con-  
seguirse mediante la adición de una solución tampón tal como  
fosfato sódico. Las condiciones de reacción no están especial-  
15 mente limitadas, aunque normalmente la reacción se lleva a ca-  
bo entre 0 y 100°C, durante un periodo comprendido entre  
varias horas y 10 horas. Cuando B en la fórmula (II) es un  
grupo N-óxido-tio heteroaromático, con un grupo tio en el  
átomo de carbono adyacente al grupo N-óxido de la molécula,  
20 el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con el com-  
puesto de fórmula (III) en el disolvente antes mencionado,  
en presencia de un compuesto cúprico. Esta reacción es espe-  
cialmente útil cuando se utiliza un alcohol como metanol,  
etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol bencíli-  
25 co, etilenglicol o similar como compuesto de fórmula (III).

1 En este caso, la reacción transcurre suavemente empleando un  
exceso de alcohol para que actúe también como medio de reac-  
ción. El compuesto cúprico empleado en este procedimiento  
5 puede ser un compuesto orgánico o inorgánico, como cloru-  
ro, bromuro, fluoruro, nitrato, sulfato, borato, fosfato,  
cianuro, formiato, acetato, propionato, citrato, tartrato,  
benzoato, salicilato cúprico y similares. La cantidad de  
compuesto cúprico empleada es preferiblemente de 0,5 moles  
por mol del compuesto de fórmula (II). La temperatura de  
10 reacción y el tiempo de reacción pueden variar de acuerdo  
con los tipos de compuestos de fórmula (II), de compuesto  
cúprico y de compuesto de fórmula (III), aunque habitualmente  
están seleccionados entre 0 y 100°C y entre varios minutos y  
varios días, respectivamente.

15 Las condiciones de reacción que han de adoptarse en  
el procedimiento de esta invención no se limitan a las men-  
cionadas anteriormente y pueden ser modificadas adecuadamen-  
te de acuerdo con los tipos de reactivos reaccionantes.

20 Además, pueden obtenerse fácilmente las sales no  
tóxicas de fórmula general (I) donde  $R^1$  es un catión forma-  
dor de sal, siguiendo un procedimiento ordinario a partir  
de compuestos de fórmula general (I) donde  $R^1$  es un átomo  
de hidrógeno o un grupo de bloqueo.

25 De esta forma pueden obtenerse los compuestos de  
fórmula (I) de esta invención, entre los que están compren-

I didas concretamente las siguientes cefalosporinas, aunque sin limitarse a las mismas:

Cefalosporinas:

5 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-amino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-amino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-amino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico

20 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico

ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-6-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4,6-dimetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-

- 1 amino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-  
tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
no)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tio-  
5 metil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
no)fenilacetamido]-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -  
cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)  
10 fenilacetamido]-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -ce-  
fem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
no)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiome-  
til]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
15 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
no)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiome-  
til]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
no)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiome-  
20 til]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
no)propionamido]-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
no)-p-hidroxifenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetra-  
25 zolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-azidometil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1,3,4-triazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-5-(1,2,3,4-tetrazolil)tiometil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[3-(2,6-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-triazinil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(4-metiloxazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(4-metiltiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -

- 1           | cefem-4-carboxílico,  
          | ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
          | no)fenilacetamido]-3-[2-(piridil-1-óxido)tiometil]- $\Delta^3$ -  
          | cefem-4-carboxílico,  
5           | ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
          | no)fenilacetamido]-3-(2-tiazoliniltiometil)- $\Delta^3$ -cefem-  
          | 4-carboxílico,  
          | ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
          | no)fenilacetamido]-3-[2-(1-metilimidazolil)tiometil]-  
10          |  $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
          | ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
          | no)fenilacetamido]-3-(2-pirimidiniltiometil)- $\Delta^3$ -cefem-  
          | 4-carboxílico,  
          | ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)  
15          | fenilacetamido]-3-[3-(6-metilpiridazinil)tiometil]- $\Delta^3$ -  
          | cefem-4-carboxílico,  
          | ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
          | no)fenilacetamido]-3-[1-(4-metilpiperazino)tiocarbonil-  
          | tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
20          | ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
          | no)fenilacetamido]-3-[5-(3-metilisoxazolil)carboniltio-  
          | metil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
          | ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)  
25          | fenilacetamido]-3-etoxitio-carboniltiometil- $\Delta^3$ -cefem-4-  
          | carboxílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etoxicarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-amino)fenilacetamido]-3-metil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-n-hexil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-amino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 25

- 1 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-  
acetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -  
cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
no)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-  
til]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-  
nilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-  
amino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tió  
metil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-  
nilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
15  $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-  
nilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-  
bonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)  
tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil  
acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -  
cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-

1 acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -  
cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-  
acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -  
5 cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonil-  
amino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-  
tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico.

10 Los ensayos susceptibles de ser aplicados a los com-  
puestos típicos entre los de esta invención se dan a conti-  
nuación.

(1) Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI)  
de los compuestos contra diferentes cepas patrón se encuen-  
tran en la Tabla I.

15 La concentración mínima de inhibición (CMI) se de-  
termina por el método en placa descrito en "Chemotherapy"  
(Japón), vol. 16, (1968), págs. 98-99. El medio de cultivo  
utilizado es agar infusión de corazón (pH 7,4). El número  
de células por placa utilizadas en el inoculum es de  $10^4$   
20 ( $10^6$  células/ml).

25

1

TABLA I

Compuesto n.º	Compuesto	Staphylococcus aureus 209, coli NIHJ	Escherichia aeruciosa I.F.O. pneumoniae 3027	Klebsiella pneumoniae	Proteus vulgaris	
5		<1,57	<1,57	>200	<1,57	100
10		<1,57	<1,57	>200	<1,57	100
15	Control 	<1,57	<1,57	>200	1,57	200
		<1,57	>3,13	200	3,13	200
20		0,79	<0,1	50	1,57	3,13

25

1

5

TABLA I

Compues- to n°	Compuesto	Staphylo coccus aureus 209	Esche coli
10	 <chem>CC(=O)OCC12C(=O)N(C1)C(S2)NC(=O)Cc3ccccc3</chem> (Cefalogli- cina sódica)	< 1,57	<
	 <chem>CC(=O)OCC12C(=O)N(C1)C(S2)NC(=O)CC3=CSC=C3</chem> (Cefalotina sódica)	< 1,57	<
15	Control  <chem>CC1=CN(C1)S2C(=O)N(C2)C(S3)C(=O)OCC3NC(=O)C4=CN(C4)S5C=C(S5)N=C4</chem> (Cefazolina sódica)	< 1,57	<
	 <chem>C1=CC=C(C=C1)[N+]([O-])C2C(=O)N(C2)C(S3)C(=O)OCC3NC(=O)C4=CSC=C4</chem> (Cefaloridina)	< 1,57	>
20	1  <chem>CC1=CN(C1)S2C(=O)N(C2)C(S3)C(=O)OCC3NC(=O)C4=CN(C4)S5C=C(S5)N=C4C(=O)NCC(=O)NCC(=O)NCC6=CC=CC=C6</chem> (Cefazolina sódica)	0,79	

25

TABLA I

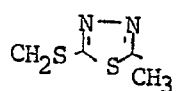
	<u>Staphylo</u> <u>coccus</u> <u>aureus 209</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli NIHJ</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa I.F.O.</u>	<u>Klebsiella</u> <u>pneumoniae</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> <u>3027</u>
(Cefalogli- a sódica)	<1,57	<1,57	>200	<1,57	100
H <sub>3</sub> (Cefalotina sódica)	< 1,57	<1,57	>200	<1,57	100
CH <sub>3</sub> (Cefazolina sódica)	< 1,57	<1,57	>200	1,57	200
(Cefaloridina) )	<1,57	>3,13	200	3,13	200
 Ia	0,79	<0,1	50	1,57	3,13

TABLE I (continuación)

Compues to n.º	Compuesto	Staphylo coccus aureus 209p	Escherichia coli NIHJ I.F.O.	Pseudomonas aeruginosa I.F.O.	Klebsiella pneumoniae 3027	Proteus vulgaris
2		<0,79	<0,79	25	<0,79	1,57
3		0,79	<0,1	25	1,57	3,13
4		3,13	0,79	25	3,13	3,13
5		<0,79	<0,79	25	0,79	<1,57

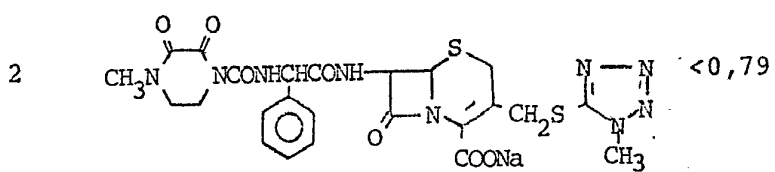
1

5

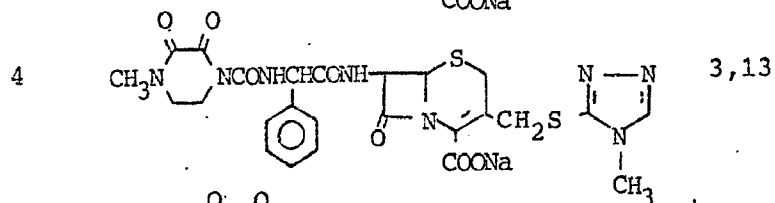
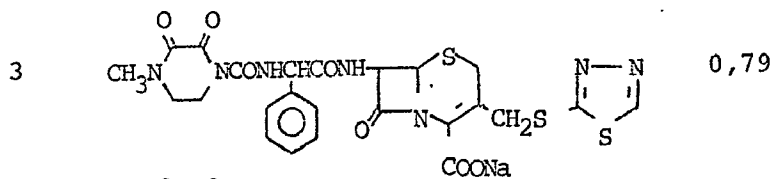
TABLA I (continuación)

Compuesto n°	Compuesto	Staphylococcus aureus 209p	Escal
--------------	-----------	----------------------------	-------

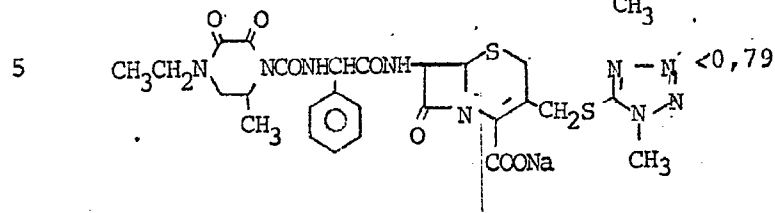
10



15



20



25

ABLA I (continuación)

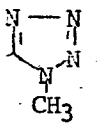
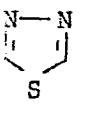
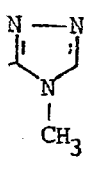
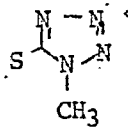
	<u>Staphylo</u> <u>coccus</u> <u>aureus 209p</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli NIHJ</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa</u> <u>I.F.O.</u>	<u>Klebsiella</u> <u>pneumoniae</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> <u>3027</u>
	<0,79	≤0,79	25	<0,79	1,57
	0,79	<0,1	25	1,57	3,13
	3,13	0,79	25	3,13	3,13
	<0,79	<0,79	25	0,79	<1,57

TABLE I (continuación)

Compues to n°	Compuesto	Staphylo- coccus aureus 209p	Escherichia coli NIHJ I.F.O.	Pseudomonas aeruginosa I.F.O.	Klebsiella pneumoniae	Proteus vulgaris 3027
6	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)NCCSC2=CN(C=C2)C3=CC=CC=C3</chem>	1,57	<0,79	12,5	<0,79	1,57
7	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)NCCSC2=CN(C=C2)C3=CC=CC=C3CCSC4=CN(C=C4)C</chem>	<0,79	<0,79	12,5	<0,4	<0,79
8	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)NCCSC2=CN(C=C2)C3=CC=CC=C3CCSC4=CN(C=C4)C</chem>	<0,79	1,57	100	1,56	<0,79
9	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)NCCSC2=CN(C=C2)C3=CC=CC=C3CCSC4=CN(C=C4)C</chem>	<0,79	<0,79	50	1,56	<0,79

1

5

TABLA I (continuaci

Compues to n°	Compuesto	Staphylo- coccus aureus 209p	Escher coli N
6		1,57	<0,79
7		<0,79	<0,79
8		<0,79	1,57
9		<0,79	<0,79


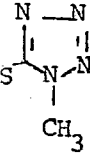
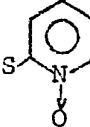

10

15

20

25

TABLA I (continuación)

	<u>Staphylo-</u> <u>coccus</u> <u>aureus 209p</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli NIHJ</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa</u> <u>I.F.O.</u>	<u>Klebsiella</u> <u>pneumoniae</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> <u>3027</u>
	1,57	<0,79	12,5	<0,79	1,57
	<0,79	<0,79	12,5	<0,4	<0,79
	<0,79	1,57	100	1,56	<0,79
	<0,79	<0,79	50	1,56	<0,79

1 Nota: La cefalotina sódica, la cefazolina sódica y la cefaloridina se consideran las drogas preferidas al nivel de este campo técnico y por lo tanto se incluyen aquí como referencia.

5 (2) Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de los compuestos de esta invención contra aislados clínicos de bacterias se encuentran en la Tabla II.

La CMI fué determinada de la misma forma que en el párrafo anterior (1).

10 De las Tablas I y II se deduce que los compuestos de esta invención presentan un espectro antibacteriano más amplio y una actividad antibacteriana mejor que las cefaloglicinas de control, es decir, que los compuestos con un grupo amino en la posición « del grupo acilo, no solamente  
15 contra Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y especies de Proteus sino también contra muchas bacterias resistentes a las drogas.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden ser administrados no solamente en forma de ácidos libres  
20 sino también en forma de sales no tóxicas o ésteres fisiológicamente aceptables.

25

1

TABLA II-1

		Staphylococcus aureus									
Compuesto		MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
5	(Control)	1,56	3,13	3,13	1,56	1,56	3,13	1,56	1,56	3,13	25
	Cefaloglicina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	1,56
	Cefalotina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,78	<0,4	<0,4	<0,4	0,78
	Cefazolina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,78
	Cefaloricina	0,78	1,56	1,56	0,78	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	12,5
10	Compuesto núm. 1	0,78	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	12,5
	Compuesto núm. 2	0,78	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	12,5
	Compuesto núm. 6	0,78	1,56	3,13	1,56	1,56	1,56	1,56	0,78	6,25	0,78
	Compuesto núm. 7	0,78	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	0,78	3,13	0,78

15

20

25

1

TABLA II-1

	Compuesto	Staphylo			
		MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 859
5	(Control)				
	Cefaloglicina sódica	1,56	3,13	3,13	1,5
	Cefalotina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
	Cefazolina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
	Cefaloricina	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
10	Compuesto núm. 1	0,78	1,56	1,56	0,7
	Compuesto núm. 2	0,78	1,56	1,56	1,5
	Compuesto núm. 6	0,78	1,56	3,13	1,5
	Compuesto núm. 7	0,78	1,56	1,56	1,5

15

20

25

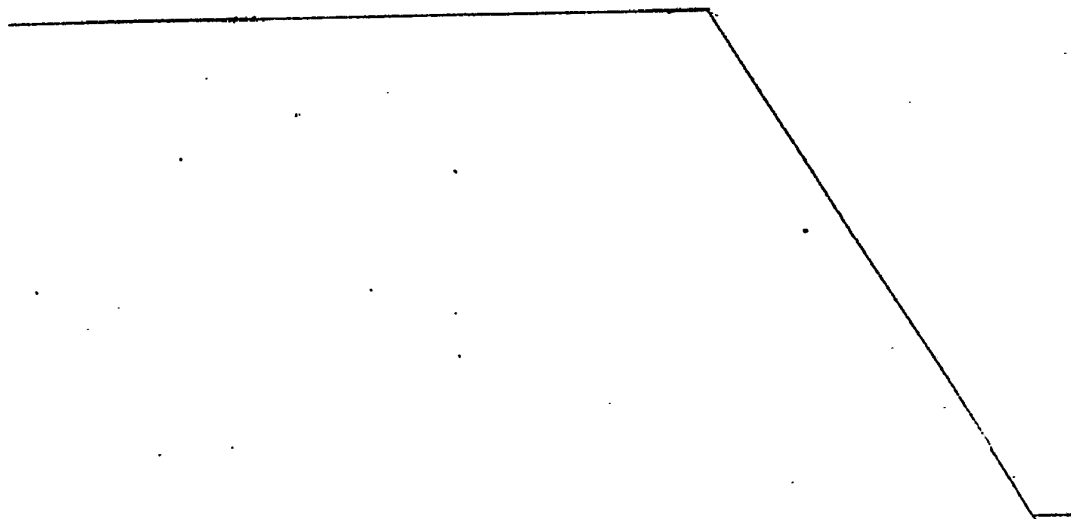


TABLA II-1

Staphylococcus aureus

MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
3,13	3,13	1,56	1,56	3,13	1,56	1,56	3,13	25
<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	1,56
<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,78	<0,4	<0,4	<0,4	0,78
<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,78
1,56	1,56	0,78	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	12,5
1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	12,5
1,56	3,13	1,56	1,56	1,56	1,56	0,78	6,25	0,78
1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	0,78	3,13	0,78

1

TABLA II-2

	Compuesto	Escherichia coli								
		GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 6311	K-1	K-2	K-3	K-4
5	Cefaloglicina sódica	3,13	1,56	3,13	12,5	25	1,56	1,56	25	12,5
	Cefalotina sódica	12,5	6,25	12,5	25	50	6,25	6,25	100	25
	Cefazolina sódica	1,56	1,56	1,56	6,25	25	1,56	1,56	200	3,13
	Cefaloricina	3,13	3,13	3,13	50	100	3,13	3,13	200	6,25
10	Compuesto núm. 1	6,25	6,25	6,25	25	200	6,25	12,5	200	12,5
	Compuesto núm. 2	3,13	3,13	12,5	25	100	3,13	6,25	50	6,25

15

20

25

1

TABLA II-2

	Compuesto	E		
		GN 3481	GN 3435	GN 34
5	(Control)			
	Cefaloglicina sódica	3,13	1,56	3,1
	Cefalotina sódica	12,5	6,25	12,5
	Cefazolina sódica	1,56	1,56	1,5
	Cefaloricina	3,13	3,13	3,1
10	Compuesto núm. 1	6,25	6,25	6,2
	Compuesto núm. 2	3,13	3,13	12,5

15

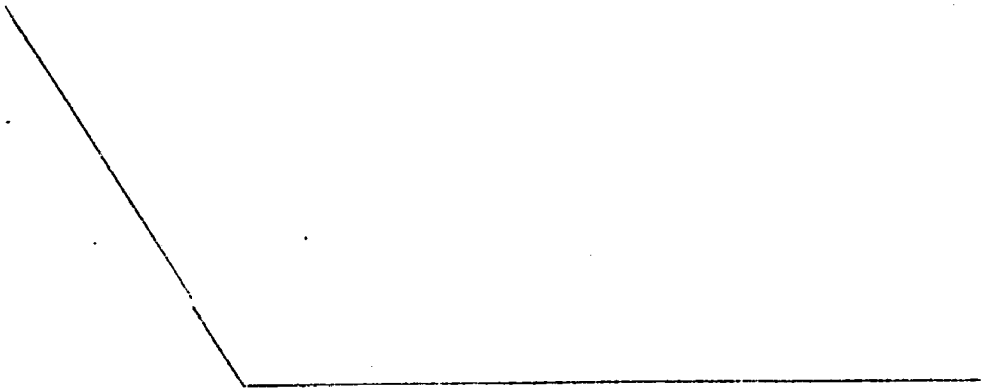
20

25

3LA II-2

Escherichia coli

<u>481</u>	<u>GN 3435</u>	<u>GN 3452</u>	<u>GN 3465</u>	<u>GN 6311</u>	<u>K-1</u>	<u>K-2</u>	<u>K-3</u>	<u>K-4</u>
3	1,56	3,13	12,5	25	1,56	1,56	25	12,5
	6,25	12,5	25	50	6,25	6,25	100	25
6	1,56	1,56	6,25	25	1,56	1,56	>200	3,13
3	3,13	3,13	50	100	3,13	3,13	200	6,25
5	6,25	6,25	25	200	6,25	12,5	200	12,5
3	3,13	12,5	25	100	3,13	6,25	50	6,25



1

TABLA II-3

		Pseudomonas aeruginosa										
Compuesto		GN 1035	GN 376	GN 82	GN 221	GN 1091	GN 2565	GN 2987	GN 163	GN 244	GN 383	
(Control)	Cefaloglicina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	Cefalotina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	Cefazolina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	Cefaloricina	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
10	Compuesto ndm. 1	200	100	100	50	100	100	50	50	50	100	100
	Compuesto ndm. 2	100	50	50	25	50	50	25	25	25	50	25
	Compuesto ndm. 6	50	12,5	6,25	13	12,5	50	12,5	12,5	12,5	25	12,5
	Compuesto ndm. 7	50	12,5	12,5	6,25	12,5	50	12,5	12,5	12,5	25	25

15

20

25

1

TABLA II-3

5	Compuesto	Pseudomo				
		GN 1035	GN 376	GN 82	GN 221	GN
	(Control) Cefaloglicina sódica	>200	>200	>200	>200	>2
	Cefalotina sódica	>200	>200	>200	>200	>2
	Cefazolina sódica	>200	>200	>200	>200	>2
	Cefaloricina	>200	>200	>200	>200	>2
10	Compuesto núm. 1	200	100	100	50	1
	Compuesto núm. 2	100	50	50	25	
	Compuesto núm. 6	50	12,5	6,25	13	
	Compuesto núm. 7	50	12,5	12,5	6,25	

15

20

25

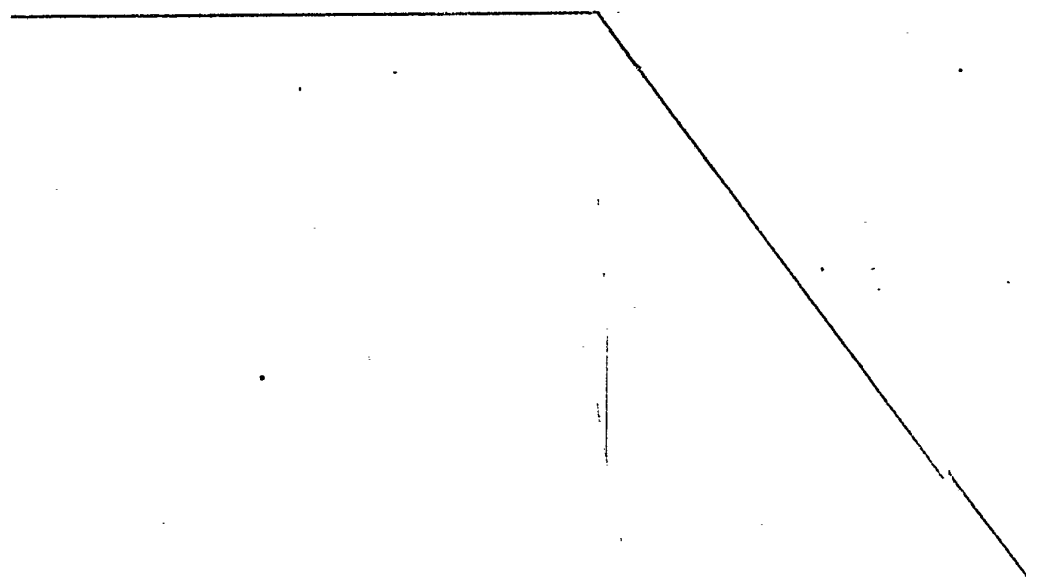
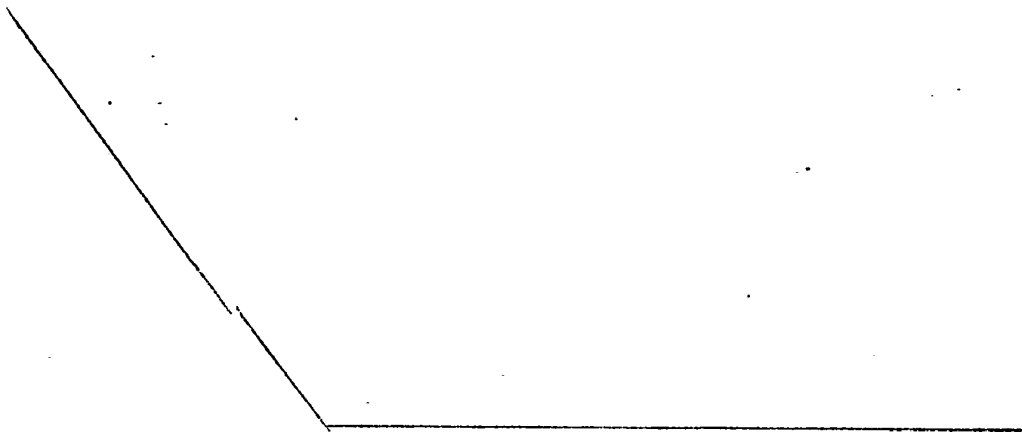


TABLA II-3

*Pseudomonas aeruginosa*

	<u>76 GN</u>	<u>82 GN</u>	<u>221 GN</u>	<u>1091 GN</u>	<u>2565 GN</u>	<u>2987 GN</u>	<u>163 GN</u>	<u>244 GN</u>	<u>383 GN</u>
0	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
0	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
0	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
0	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
0	100	50	100	100	50	50	100	100	
0	50	25	50	50	25	25	50	25	
2,5	6,25	13	12,5	50	12,5	12,5	25	12,5	
2,5	12,5	6,25	12,5	50	12,5	12,5	25	25	



1

TABLA II-4

Compuesto	Pseudomonas aeruginosa				Klebsiella pneumoniae			
	S-1	S-2	S-3	S-4	GN 4117	GN 4081	GN 917	GN 917
Cefaloglicina sódica	>200	>200	>200	>200	3,13	3,13	1,56	1,56
Cefalotina sódica	>200	>200	>200	>200	6,25	12,5	3,13	3,13
Cefazolina sódica	>200	>200	>200	>200	3,13	3,13	1,56	1,56
Cefaloricina	>200	>200	>200	>200	12,5	12,5	3,13	3,13
Compuesto n.º 1	200	200	200	200	25	12,5	6,25	6,25
Compuesto n.º 2	100	100	100	100	6,25	6,25	3,13	3,13
Compuesto n.º 6	25	25	25	25	-	-	1,56	1,56
Compuesto n.º 7	25	25	50	50	-	-	0,78	0,78

(Control)

10

15

20

25

1

TABLA II-4

*Pseudomonas aeruginosa*

Compuesto		S-1	S-2	S-3	
5	Cefaloglicina sódica	>200	>200	>200	
	(Control)	>200	>200	>200	
		Cefalotina sódica	>200	>200	>200
		Cefazolina sódica	>200	>200	>200
		Cefaloricina	>200	>200	>200
10	Compuesto núm. 1	200	200	200	
	Compuesto núm. 2	100	100	100	
	Compuesto núm. 6	25	25	25	
	Compuesto núm. 7	25	25	50	

15

20

25

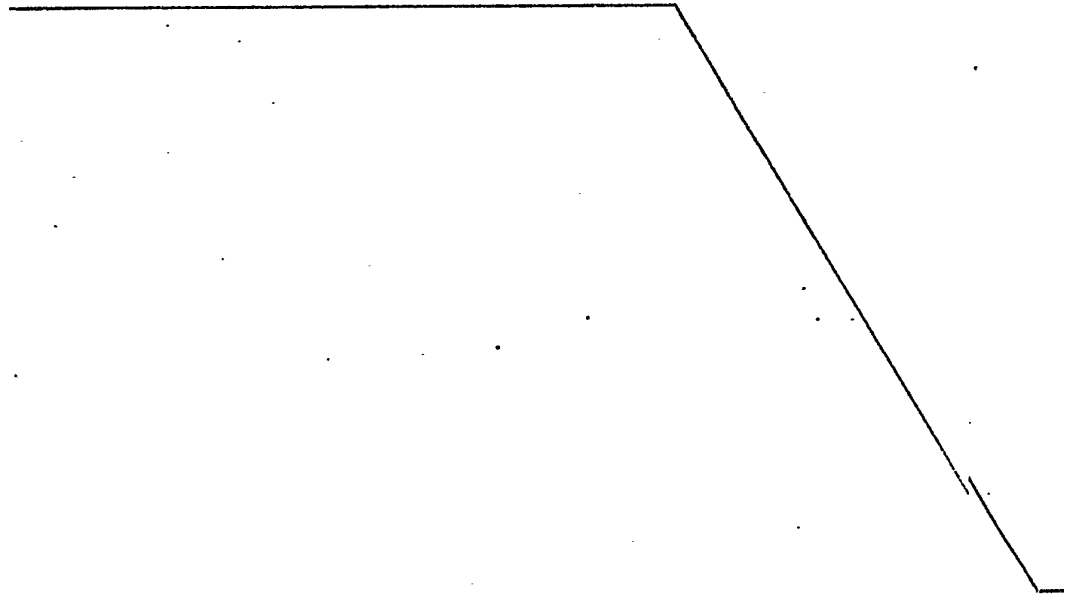


TABLA II-4

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
S-2	S-3	S-4	GN 4117	GN 4081	GN 917
> 200	> 200	> 200	3,13	3,13	1,56
> 200	> 200	> 200	6,25	12,5	3,13
> 200	> 200	> 200	3,13	3,13	1,56
> 200	> 200	> 200	12,5	12,5	3,13
200	200	200	25	12,5	6,25
100	100	100	6,25	6,25	3,13
25	25	25	-	-	1,56
25	50	50	-	-	0,78

TABLA II-5

Compuesto	Proteus		
	<u>mirabilis</u>	<u>morganii</u>	<u>vulgaris</u>
Cefaloglicina sódica	3,13	1,56	50
Compuesto n.ºm. 1	6,25	3,13	6,25
Compuesto n.ºm. 2	3,13	3,13	1,56

1

5

10

15

20

25

1

TABLA II-5

5	<u>Compuesto</u>	<u>mirabilis</u>	<u>Prot</u> <u>morga</u>
	Cefaloglicina sódica	3,13	1,
	Compuesto núm. 1	6,25	3,
	Compuesto núm. 2	3,13	3,

10

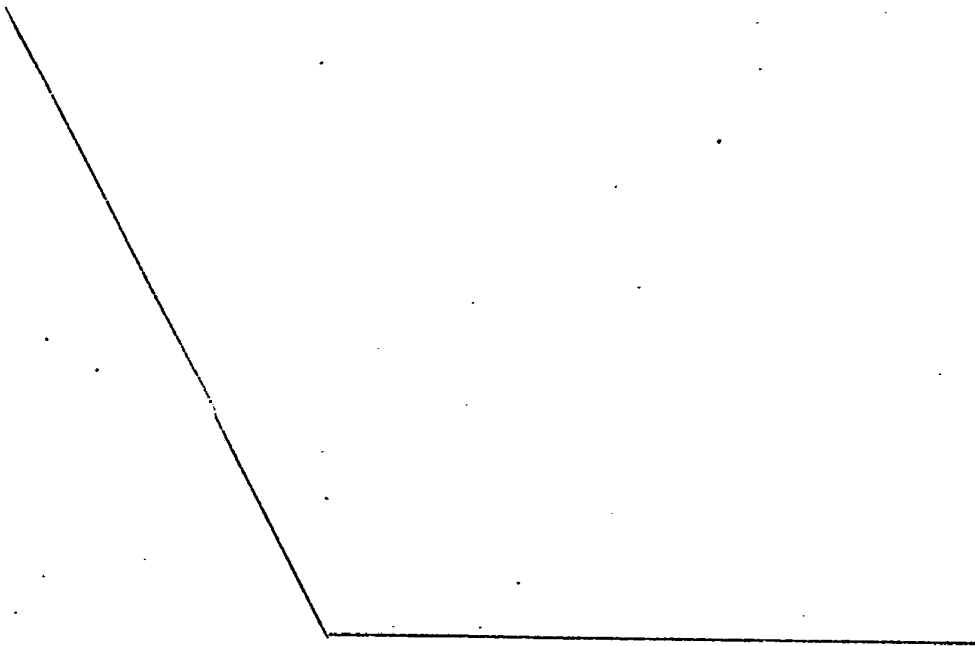
15

20

25

II-5

<u>Proteus</u>			
<u>obilis</u>	<u>morgani</u>	<u>vulgaris</u>	<u>rettgeri</u>
3,13	1,56	50	50
5,25	3,13	3,13	6,25
3,13	3,13	1,56	3,13



1            Los compuestos de esta invención pueden ser adminis-  
trados a seres humanos y animales después de formularlos en  
una forma fisiológica tal como tabletas, cápsulas, jarabes,  
inyecciones o similares, de las habitualmente adoptadas en el  
5 caso de las drogas del tipo de la cefalosporina.

En los siguientes ejemplos se describen procedimien-  
tos para la obtención de los compuestos de esta invención. En  
los ejemplos, las expresiones "D(-)-" y "DL-" significan que -  
los compuestos se derivan del ácido D(-)-amino y del ácido DL-  
10 amino, respectivamente.

#### EJEMPLO 1

(1) A una suspensión de 0,20 g de ácido 7- [D(-)- $\alpha$ -ami-  
nofenilacetamido] -3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico en -  
15 ml de cloroformo anhidro se añaden 0,17 ml de trietilamina,  
agitando para formar una solución que después se enfría a 0°C.  
A esta solución se añaden 0,11 g de cloruro de 4-metil-2,3-dio-  
xo-1-piperazinocarbonilo y la mezcla resultante se hace reac-  
cionar a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de -  
la reacción, el líquido reaccionante se evapora a presión redu-  
20 cida y el residuo se disuelve en 15 ml de agua. La solución re-  
sultante se lava con 10 ml de acetato de etilo y luego se ajus-  
ta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico 2N, enfriando con  
hielo. Posteriormente se separa la capa de acetato de etilo, -  
se lava sucesivamente con agua y con una solución acuosa satu-  
25 rada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magné-

1 sico. Después se separa el disolvente por destilación a pre-  
sión reducida para obtener 0,22 g de cristales blancos de -  
ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilami-  
no)fenilacetamido]-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, -  
5 p.f. 175°C (desc.), rendimiento: 76%.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1770 (lactama), 1720-1650 (-COON $\angle$ ,  
-COOH).

RMN ( $d_6$ -DMSO) valores  $\tau$ : 0,23 (1H, d), 0,63 (1H, d), -  
2,66 (5H, s), 4,32 (1H, q), 4,43 (1H, d), 5,05 (1H, d), 5,21  
10 (2H, q), 6,15 (2H, s ancho), 6,40 (2H, s ancho), 6,57 (2H, -  
s ancho), 7,0 (3H, s), 8,0 (3H, s).

Se repite la operación anterior a excepción de que el  
cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilo se susti-  
tuye por cada uno de los derivados reactivos de los compues-  
15 tos de fórmula (V) indicados en la Tabla III, para obtener -  
los respectivos compuestos de fórmula (II) indicados en la -  
Tabla III. La estructura de cada compuesto de fórmula (II) -  
fué confirmada por IR y RMN.

El ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-car-  
20 bonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxí-  
lico anterior, p.f. 175°C (desc.), fué recrystalizado en ace-  
tona acuosa para obtener cristales blancos con un punto de -  
fusión de 198-200°C (desc.).

25



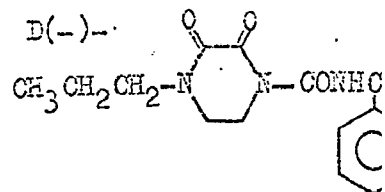
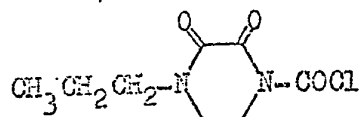
1.

TABLA III

Derivado reactivo del compues-  
to de fórmula (V)

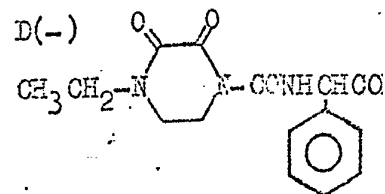
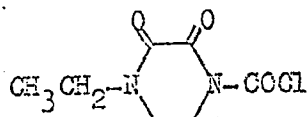
Com

5



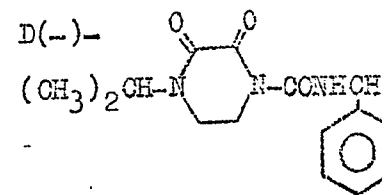
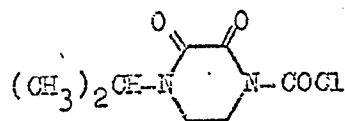
p.f. 150°C (desc.), re

10



p.f. 165°C (desc.), re

15



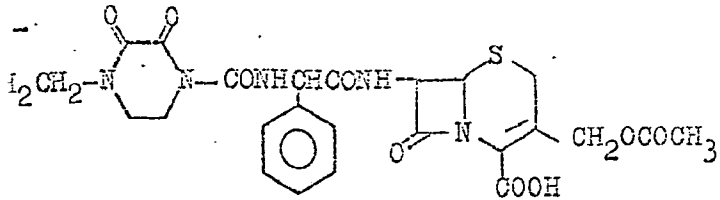
p.f. 146°C (desc.), re

20

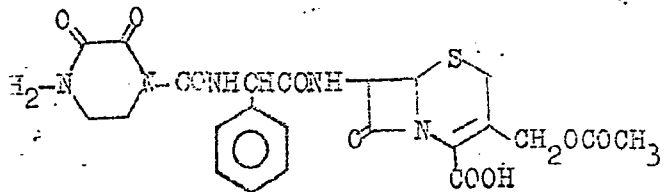
25

Tabla III

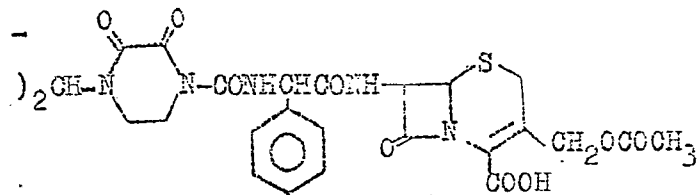
Compuesto de Fórmula II



150°C (desc.), rendimiento: 83,4 %

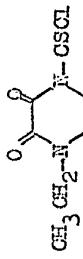


165°C (desc.), rendimiento: 83 %



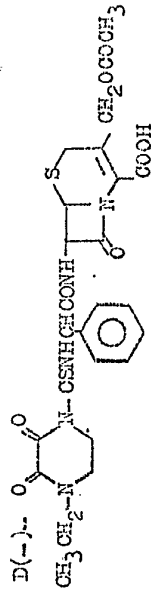
146°C (desc.), rendimiento: 82 %

1



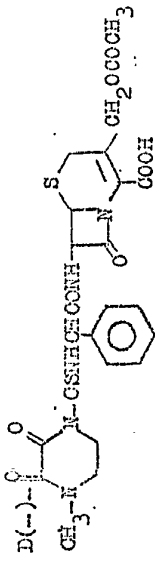
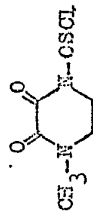
5

Tabla III (continuación)



p.f. 112°C (desc.), rendimiento: 95 %

10



p.f. 134°C (desc.), rendimiento: 90,2 %

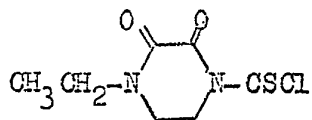
15

20

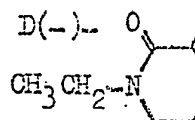
25

1

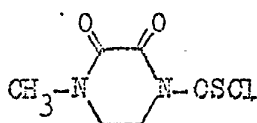
5



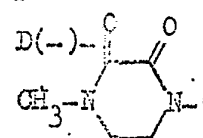
TABLA



10

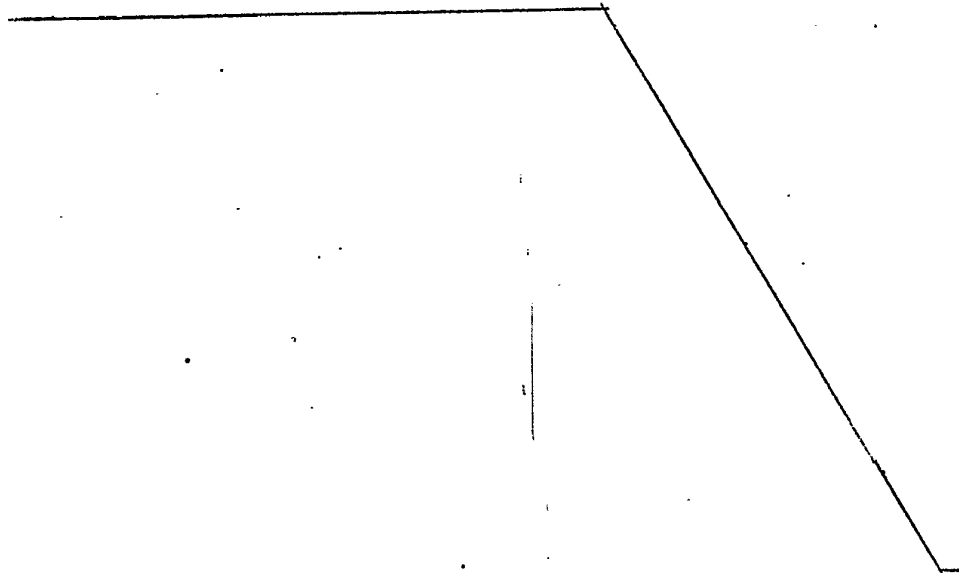


p.f. 112°C



p.f. 134°C

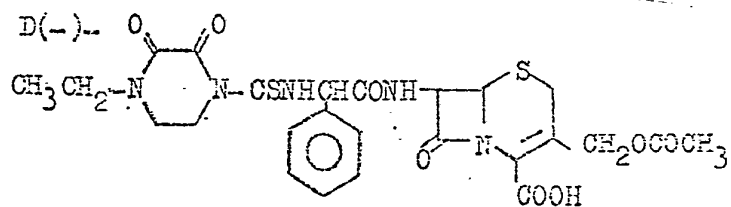
15



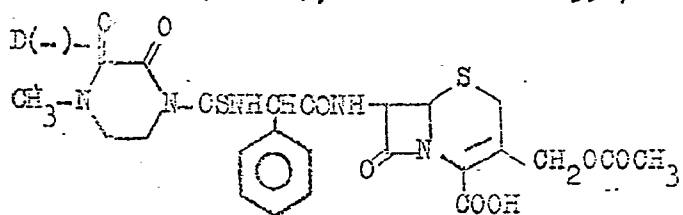
20

25

TABLA III (continuación)



p.f. 172°C (desc.), rendimiento: 95 %



p.f. 134°C (desc.), rendimiento: 90,2 %

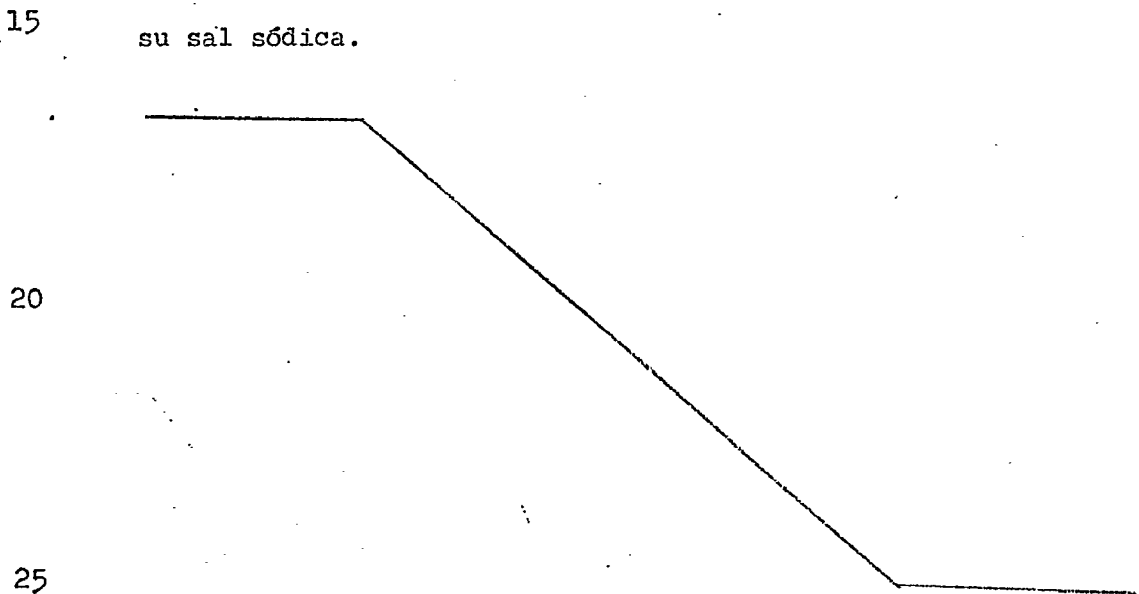
1 (ii) En 10 ml de solución reguladora de ácido fosfórico a pH 6,3 se suspenden 0,57 g de ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico y en la suspensión se disuelven 0,07 g de bicarbonato sódico. A la solución se añaden  
5 después 0,12 g de 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol para disolver el último en la primera y la solución se somete a reacción a 50°C durante 24 horas mientras se mantiene el pH de la solución a 6,5-6,7 empleando ácido clorhídrico diluido y bicarbonato sódico. Después de la reacción, se enfría el líquido reaccionante y después se ajusta a pH 5,0 por adición de ácido clorhídrico diluido. El líquido reaccionante se lava  
10 suficientemente con acetato de etilo, después de lo cual se separa la capa acuosa y luego se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido. Los cristales depositados se recogen por filtración y se secan y luego los cristales secos se lavan con acetato de etilo para obtener 0,40 g de ácido  
15 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f. 163-165°C (desc.), rendimiento: 74,5 %.

20 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775 (lactama), 1720-1660 ( $-\text{CON}<$ ,  $-\text{COOH}$ ).

25 RMN ( $d_6$ -DMSO) valores  $\tau$ : 0,18 (1H, d), 0,55 (1H, d), 2,64 (5H, s), 4,3 (1H, q), 4,4 (1H, d), 5,0 (1H, d), 5,75 (2H, s), 6,05 (5H, s), 6,3-6,8 (6H), 8,92 (3H, t).

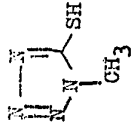
1 De la misma forma se obtienen los compuestos de la  
invención indicados en la Tabla IV a partir del ácido 7-[D(-)-  
α-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetami-  
do]-3-acetoximetil-Δ<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico o del ácido 7-[D(-)-  
5 α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-  
3-acetoximetil-Δ<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico y los compuestos de fórmu-  
la (III) indicados en la Tabla IV. Todos los compuestos son  
isómeros D(-) y la estructura de cada compuesto fué confirma-  
da por IR y RMN.

10 (iii) El ácido 7-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazi-  
nocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazo-  
lil)tiometil]-Δ<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico se ajusta a pH 7,0 por  
neutralización con una solución acuosa de bicarbonato sódico  
y después se somete a filtración y liofilización para obtener  
15 su sal sódica.



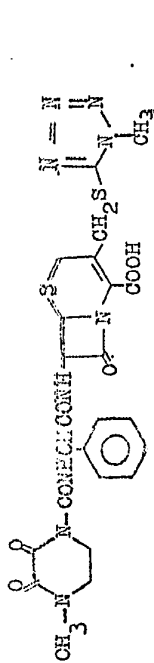
1

Compuesto de fóz  
III (II)



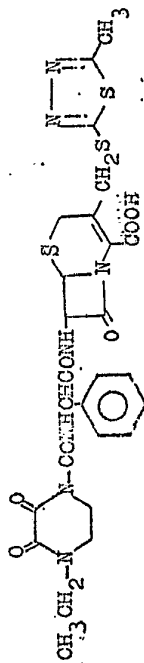
5

Compuesto de la invención



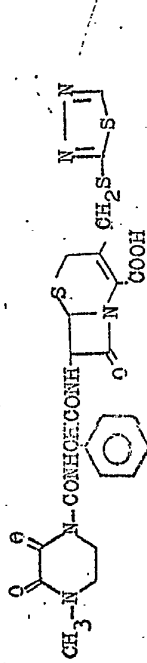
P.f. 168-170°C (desc.), rendimiento: 83 %

10



P.f. 150°C (desc.), rendimiento: 73,4 %

15



P.f. 153-155°C (desc.), rendimiento: 76,5 %

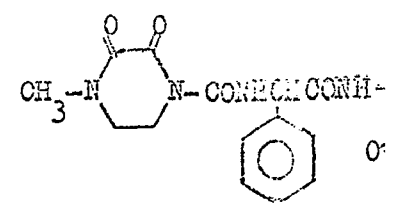
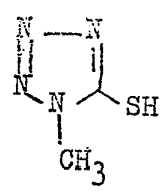
20

25

1

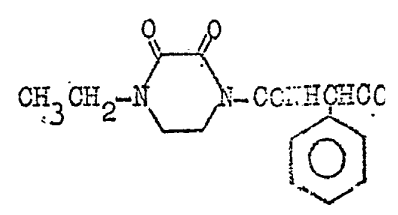
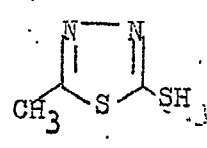
Compuesto de fórmula (III)

5



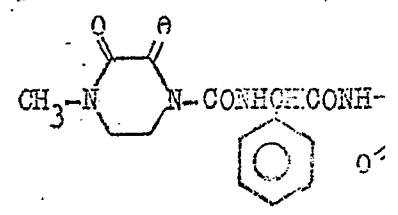
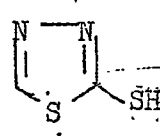
p.f. 168-170°C (desc.)

10



p.f. 150°C (desc.), re

15



p.f. 158-159°C (desc.)

20

25

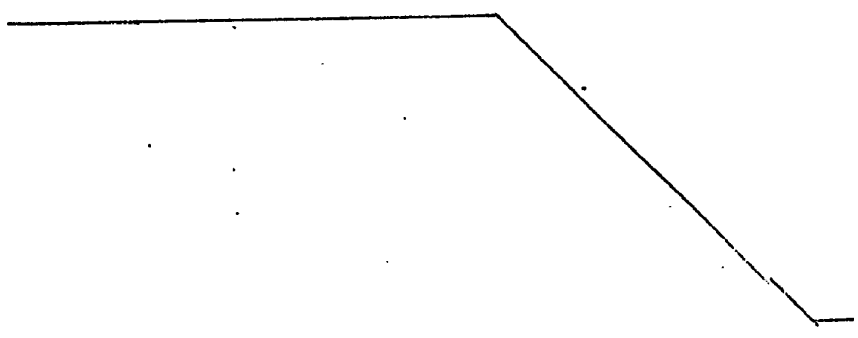
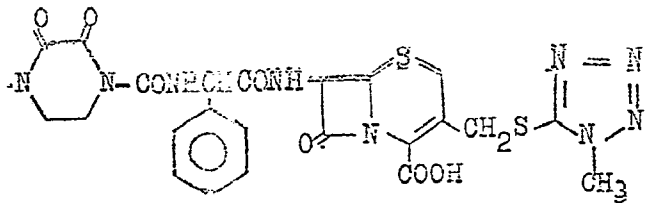
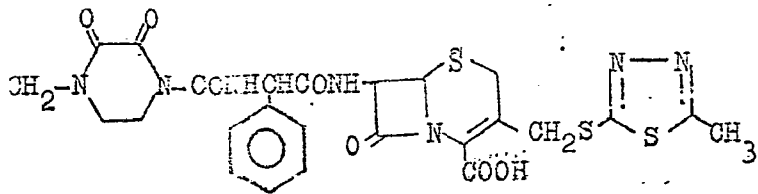


Fig. 4

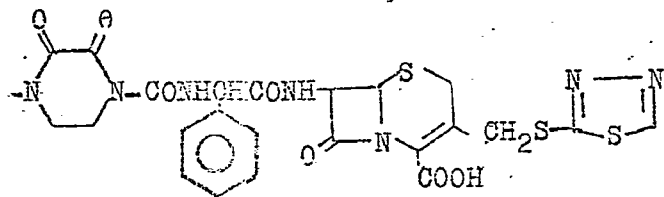
Compuesto de la invención



. 168-170°C (desc.), rendimiento: 83 %



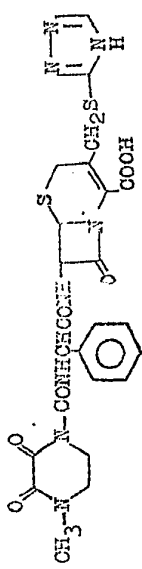
. 150°C (desc.), rendimiento: 73,4 %



. 150-155°C (desc.), rendimiento: 78,5 %

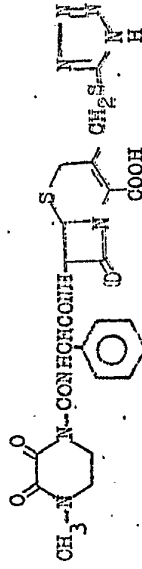
1

TABLE IV (continuación)



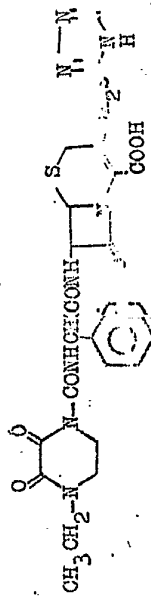
5

p.f. 175-180°C (desc.), rendimiento: 73,4 %



10

p.f. 163-165°C (desc.), rendimiento: 72,5 %



15

p.f. 159-160°C (desc.), rendimiento: 66 %

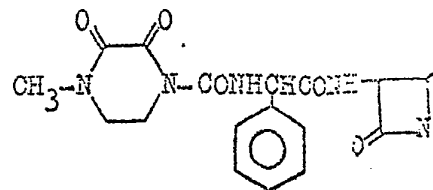
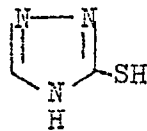
20

25

1

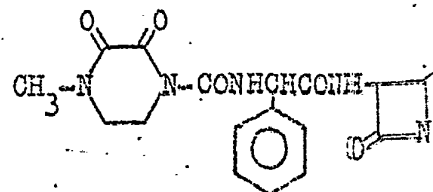
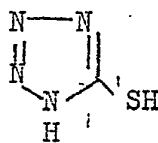
TABLE IV

5



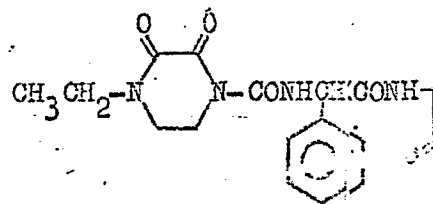
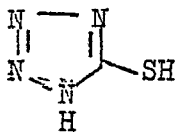
p.f. 175-180°C (desc.), re

10



p.f. 163-165°C (desc.), re

15

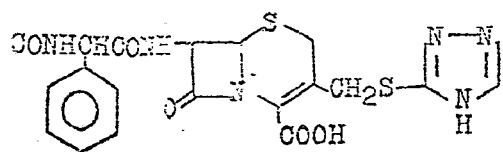


p.f. 159-160°C (desc.), r

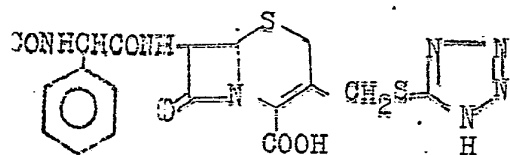
20

25

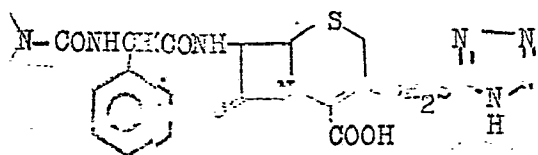
TABEL IV (continuación)



50°C (desc.), rendimiento: 73,4 %



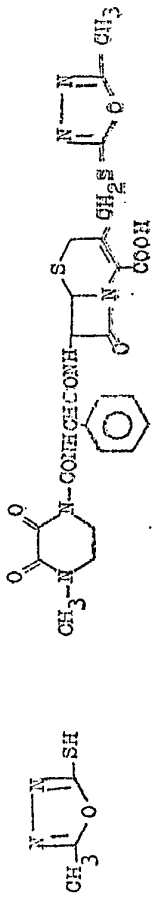
50°C (desc.), rendimiento: 72,5 %



50°C (desc.), rendimiento: 66 %

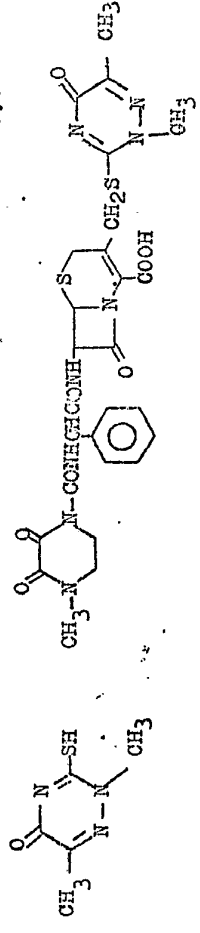
1

TABLE IV (continuación)



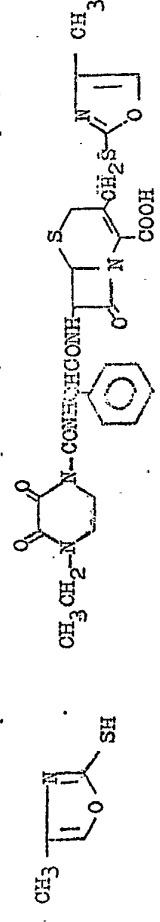
5

p.f. 128-129°C (desc.), rendimiento: 67,7 %



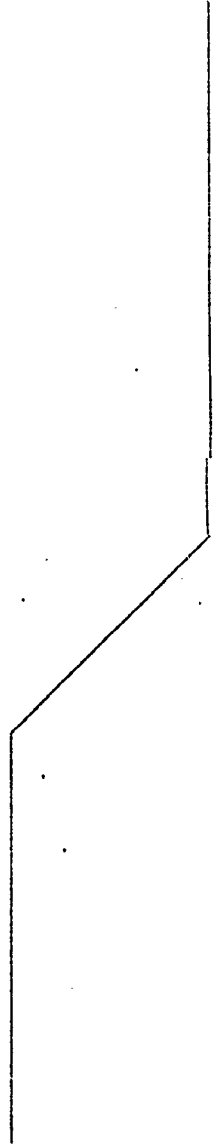
10

p.f. 95-98°C (desc.), rendimiento: 66,6 %



15

p.f. 175-180°C (desc.), rendimiento: 78,0 %

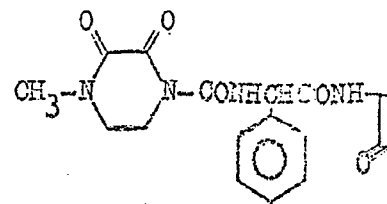
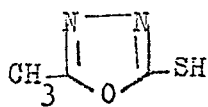


25

1

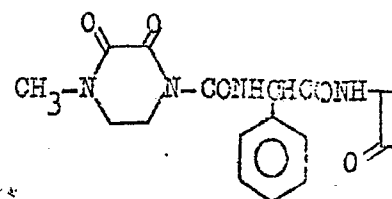
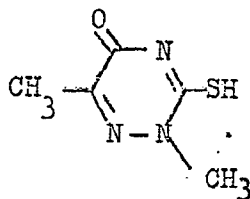
TABLE IV

5



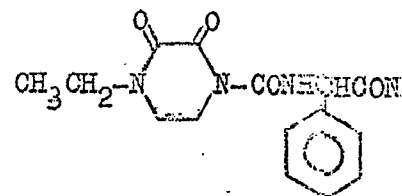
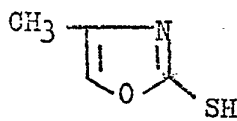
p.f. 128-129°C (desc.),

10



p.f. 95-98°C (desc.), r

15



p.f. 175-180°C (desc.),

20

25

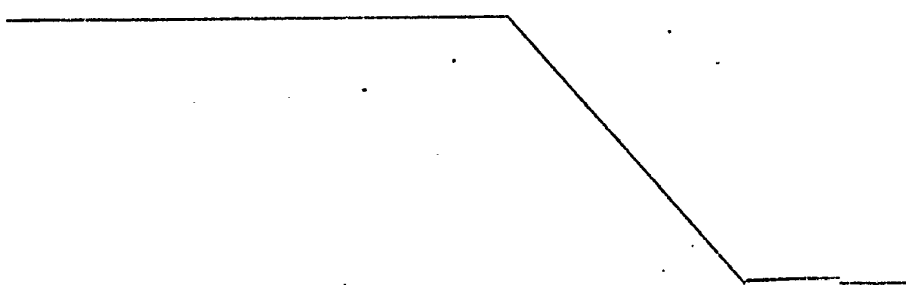
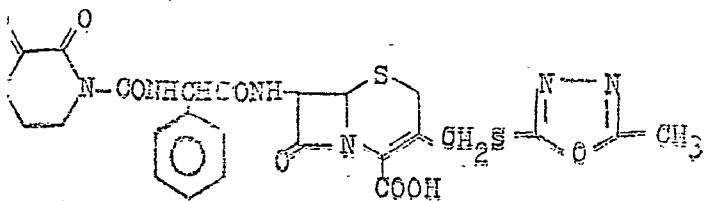
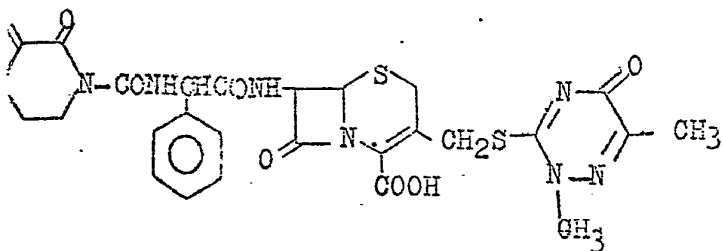


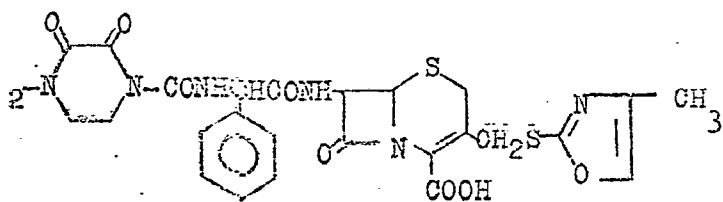
TABLA IV (continuación)



128-129°C (desc.), rendimiento: 67,7 %



95-98°C (desc.), rendimiento: 66,6 %



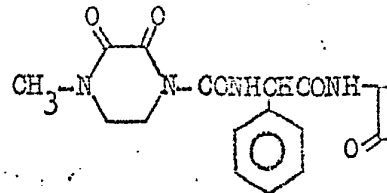
175-180°C (desc.), rendimiento: 78,0 %



1

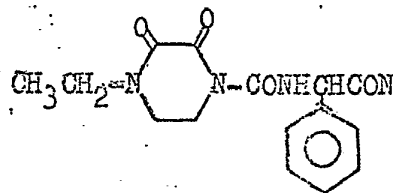
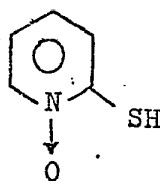
TABLA IV (c)

5



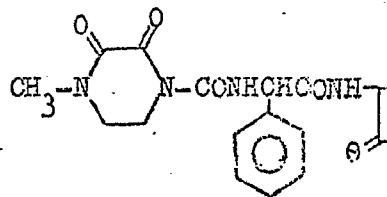
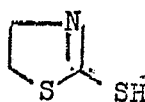
p.f. 156-157°C (desc.),

10



p.f. 177-180°C (desc.),

15

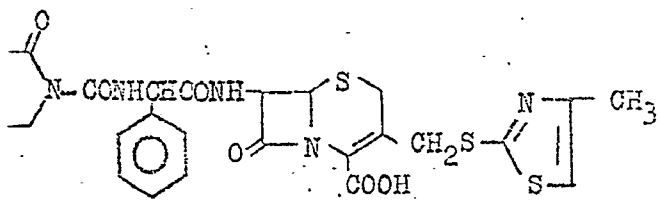


p.f. 180-182°C (desc.),

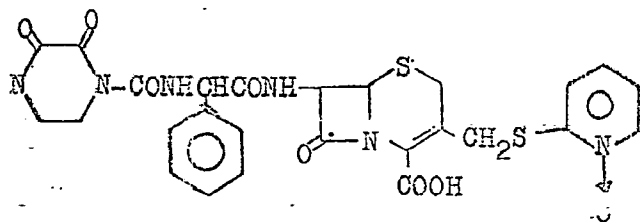
20

25

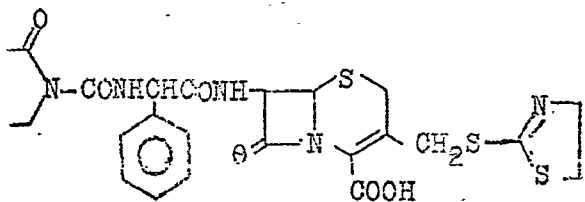
TABLA IV (continuación)



6-157°C (desc.), rendimiento: 67,0 %



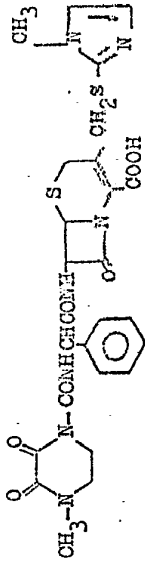
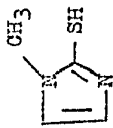
7-180°C (desc.), rendimiento: 70,3 %



8-182°C (desc.), rendimiento: 68,7 %

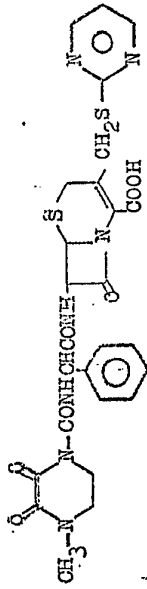
1

TABLE IV (continuación)



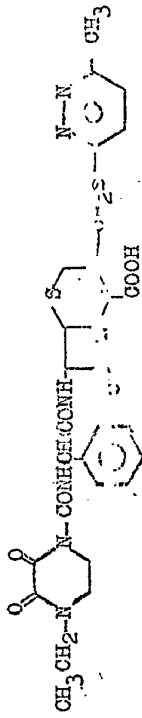
5

p.f. 182-184°C (desc.), rendimiento: 68 %



10

p.f. 192-194°C (desc.), rendimiento: 72,3 %



15

p.f. 175-178°C (desc.), rendimiento: 63,9 %

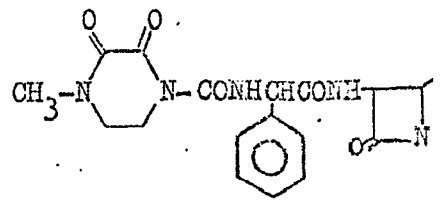
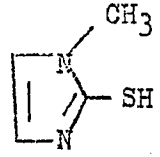
20

25

1

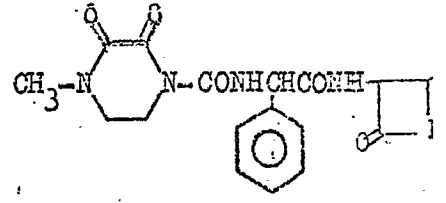
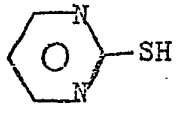
TABLE IV (

5



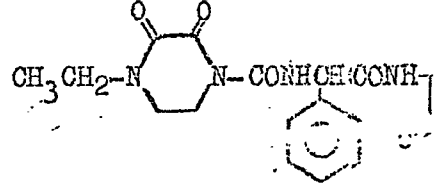
p.f. 182-184°C (desc.), r

10



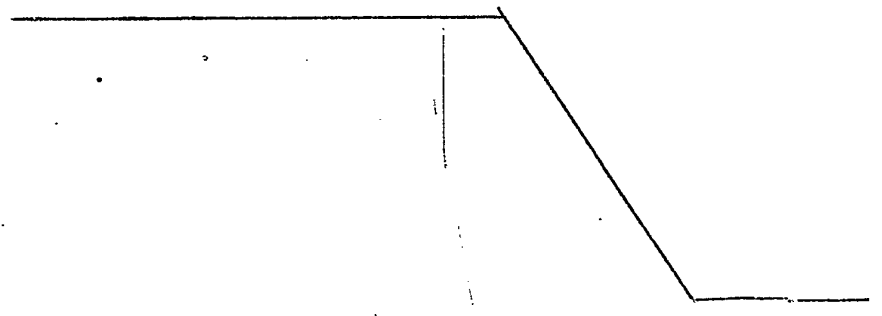
p.f. 192-194°C (desc.), r

15



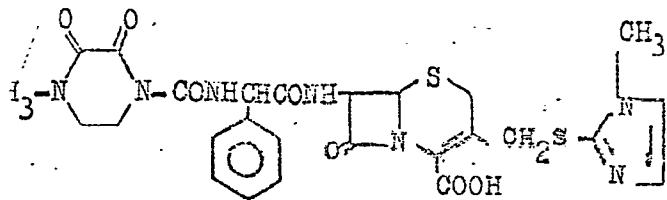
p.f. 175-178°C (desc.), r

20

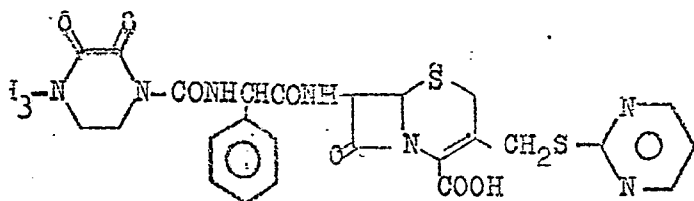


25

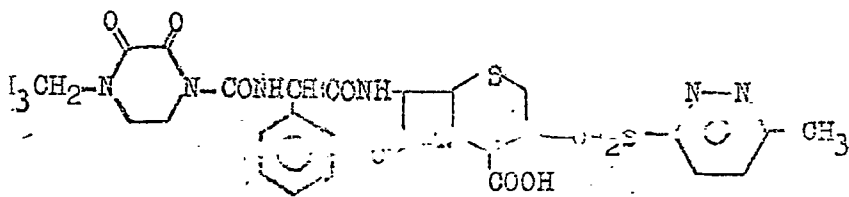
TABLE IV (continuación)



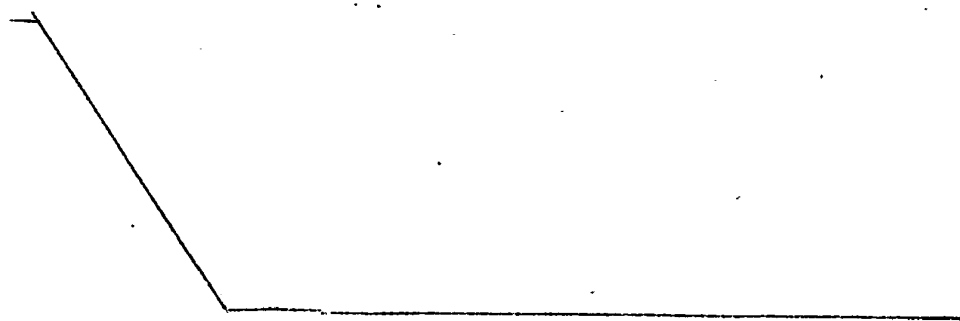
f. 182-184°C (desc.), rendimiento: 68 %



f. 192-194°C (desc.), rendimiento: 72,3 %

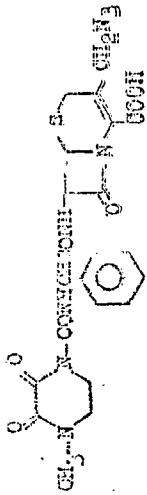


f. 175-178°C (desc.), rendimiento: 63,9 %



1

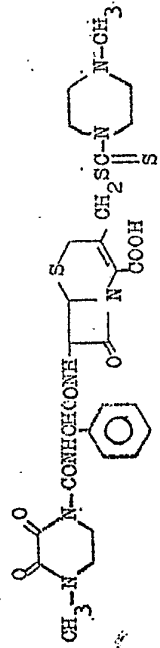
TABLE IV (continuación)



5

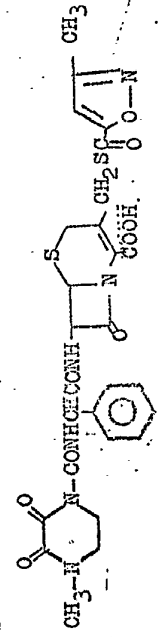
MeN<sub>3</sub>

p.f. 185-188°C (desc.), rendimiento: 78 %



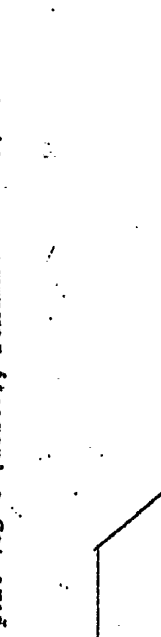
10

p.f. 189°C (desc.), rendimiento: 64,6 %



15

p.f. 183°C (desc.), rendimiento: 69,1 %



20

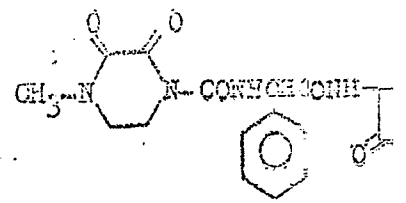
25

1

TABLE IV

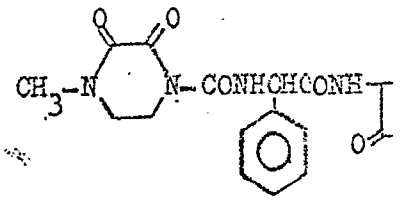
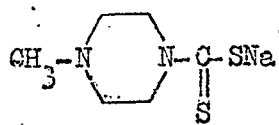
5

$\text{NaN}_3$



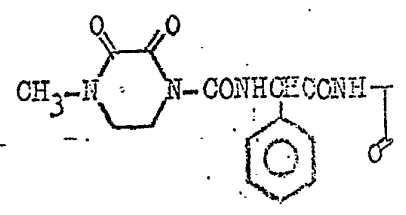
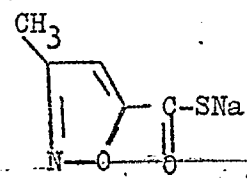
p.f. 185-188°C (desc.),

10



p.f. 189°C (desc.), rer

15

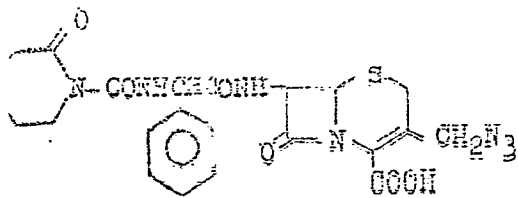


p.f. 183°C (desc.), rer

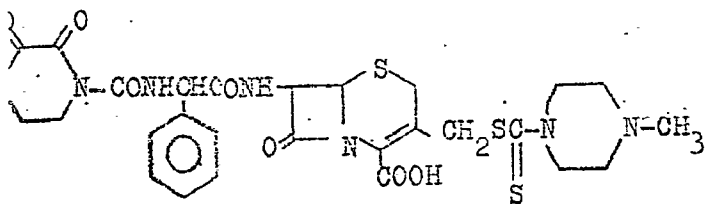
20

25

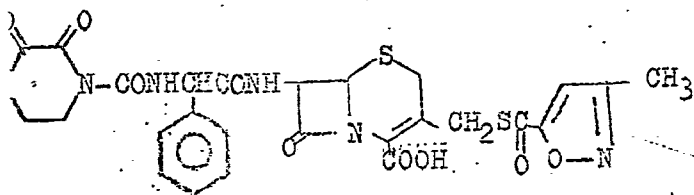
TABLA IV (continuación)



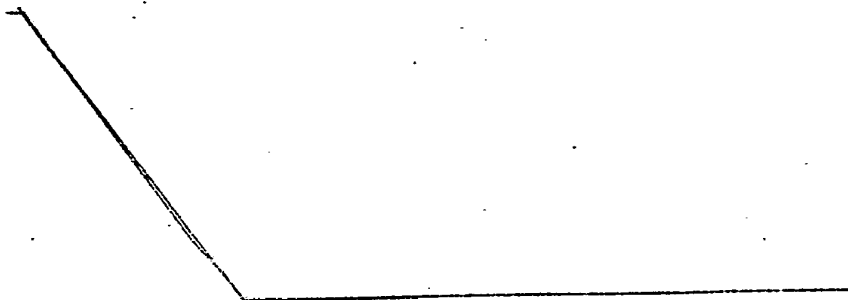
185-188°C (desc.), rendimiento: 78 %



189°C (desc.), rendimiento: 64,6 %



183°C (desc.), rendimiento: 69,1 %





1

5

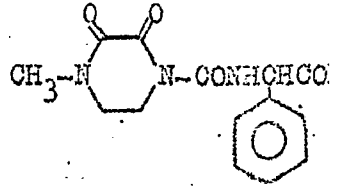
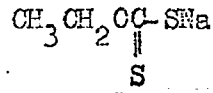
10

15

20

25

TABIA



p.f. 181-183°C (des

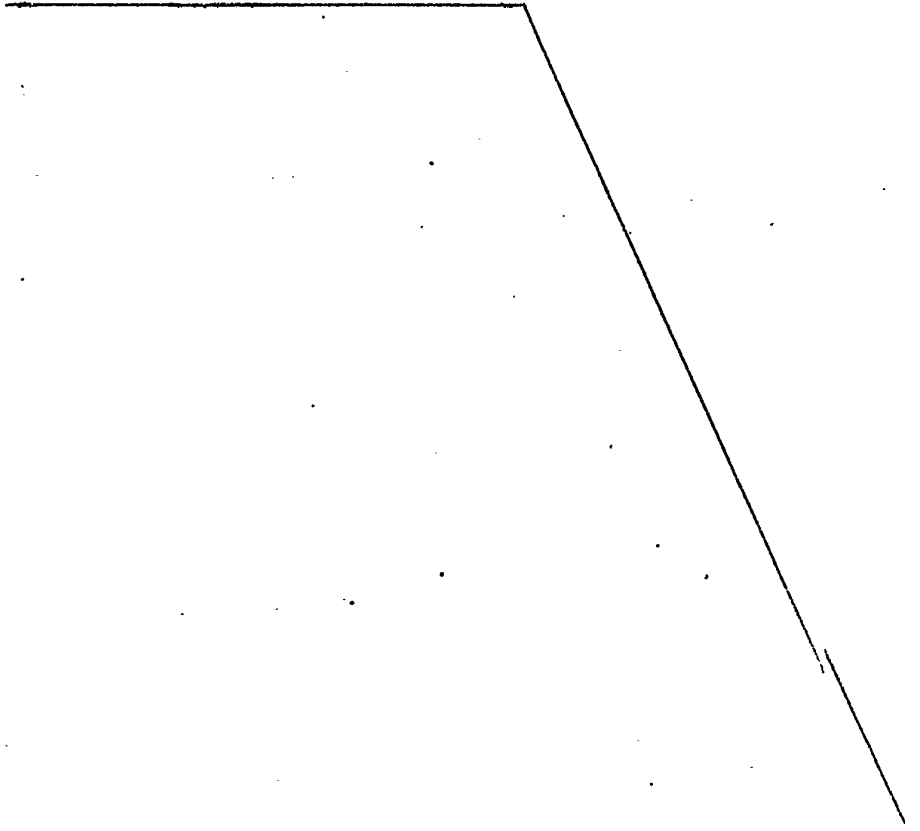
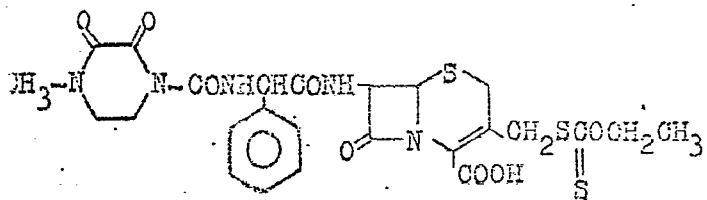
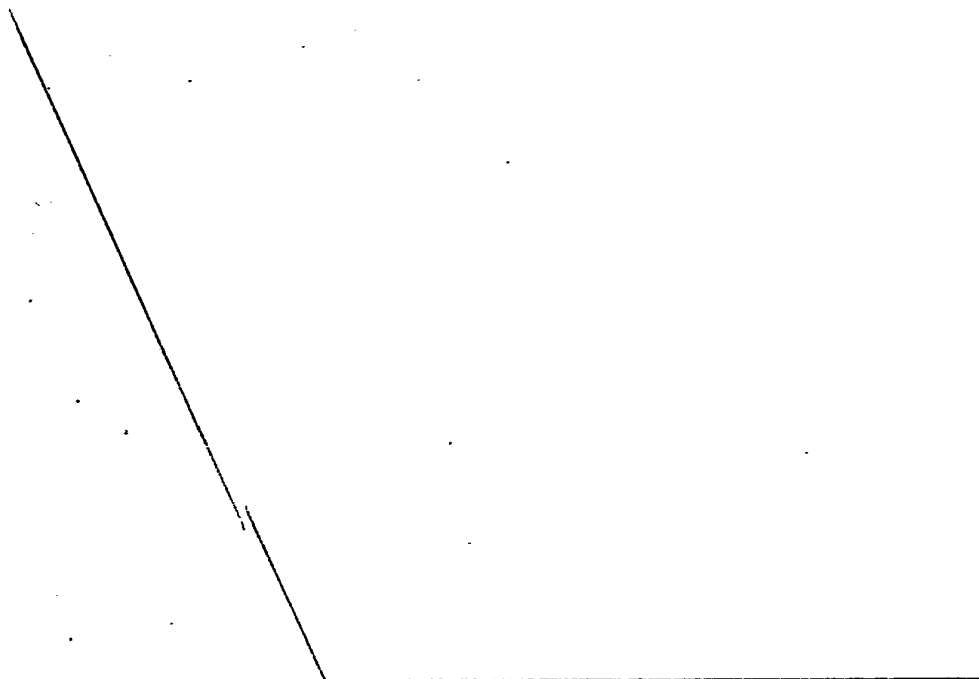


TABLA IV (continuación)

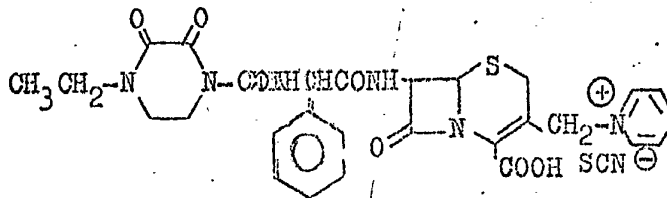


p.f. 181-183°C (desc.), rendimiento 64,3 %



EJEMPLO 2

En 10 ml de agua se suspenden 1,15 g de ácido 7-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico y después se disuelven en la suspensión 0,17 g de bicarbonato sódico, después de lo cual se añaden 0,48 g de piridina y 4,1 g de tiocianato potásico. La mezcla resultante se somete a reacción a 60°C durante 5 horas mientras se mantiene el pH de la mezcla a 6,0-6,5 por adición de ácido clorhídrico diluido o bicarbonato sódico. Después de la reacción, se añaden 20 ml de agua para diluir la mezcla de reacción que luego se lava suficientemente con cloroformo. Entonces se separa la capa acuosa y después se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido. Los cristales depositados se recogen por filtración, se secan y después se lavan con acetona para obtener 1,04 g. (rendimiento: 79,6 %) de una sal de ácido tiocianico de la betaina del ácido 7-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]-3-piridilmetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 155-160°C (desc.), cuyo producto tiene la fórmula:



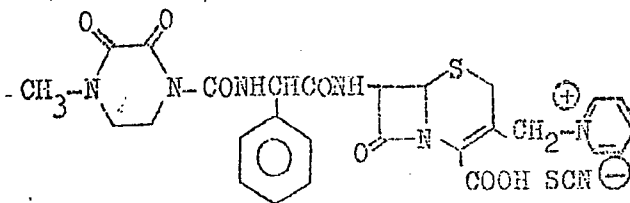
1

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780 (lactama), 1720-1560  
 (-CON $\leq$ );  $\nu_{\text{SCN}}$  2040

5

De la misma forma se obtiene la sal de ácido tio-  
 cianico de la betaína del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-  
 dioxo-1-piperazincarbonilamino)fenilacetamido]-3-pirí-  
 dinometil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico a partir del ácido  
 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilamino)-  
 fenilacetamido]-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico  
 y piridina, cuyo producto tiene la fórmula:

10



15

Punto de fusión: 180-185°C (descF); rendimien-  
 to: 82,0 %.

20

Los dos productos anteriores se tratan de forma  
 convencional con una resina cambiadora de ion para obte-  
 ner la betaína de ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-  
 piperazincarbonilamino)fenilacetamido]-3-piridinometil-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico y la betaína del ácido 7-[D(-)-  
 $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilamino)fenilace-  
 tamido]-3-piridinometil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico deseadas.

#### EJEMPLO 3

25

En 85 ml de metanol anhidro se disuelven 1,5 g  
 de la sal iónica del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-

1 1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]-3-[2-(piridil-  
 4-óxido)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico. A la solución  
 resultante se añaden 0,65 g de cloruro cúprico anhidro  
 y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente  
 5 durante 15 minutos y después se somete a reacción a  
 50°C durante 14 horas. Después de la reacción, se hace  
 pasar sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la solu-  
 ción reaccionante mientras se enfría con hielo, durante  
 20 minutos. La materia insoluble resultante se separa  
 10 por filtración y el filtrado se concentra a presión redu-  
 cida. Al residuo se añaden 20 ml de una solución acuosa  
 al 5 % de bicarbonato sódico y la materia insoluble se  
 separa por filtración, después de lo cual se añade ácido  
 clorhídrico diluido al filtrado para ajustar el pH a 6,5.  
 15 Después el filtrado se lava con porciones de 10 ml de ace-  
 tato de etilo, tres veces, después de lo cual la capa acuo-  
 sa se separa y luego se ajusta a pH 1,8 por adición de  
 ácido clorhídrico diluido. Los cristales así depositados  
 se recogen por filtración y después se secan a presión  
 20 reducida y se lavan con 20 ml de una mezcla disolvente de  
 acetato de etilo y cloroformo (1:1 en volumen) para obte-  
 ner 0,40 g de ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-pipera-  
 zinocarboxilamino)fenilacetamido]-3-metoximetil- $\Delta^3$ -cefem-  
 4-carboxílico, p.f. 162-5°C (desc.), rendimiento: 30,5 %.  
 25 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1770 (lactama), 1700 (-COOH),

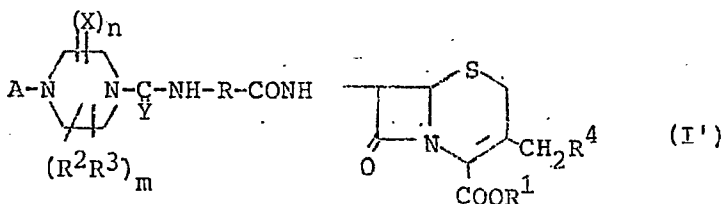
1 1666 (-CON<sub>2</sub>).

RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) valores $\tau$ : 0,13 (1H, d), 0,53 (1H, d),  
2,61 (5H, s), 4,31 (1H, q), 4,41 (1H, d), 4,96 (1H, d), 5,82  
(2H, s), 6,10 (2H, s ancho), 6,33 (2H, 2H, 2H, s ancho), 6,79  
5 (3H, s), 8,89 (3H, t).

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

REIVINDICACIONES

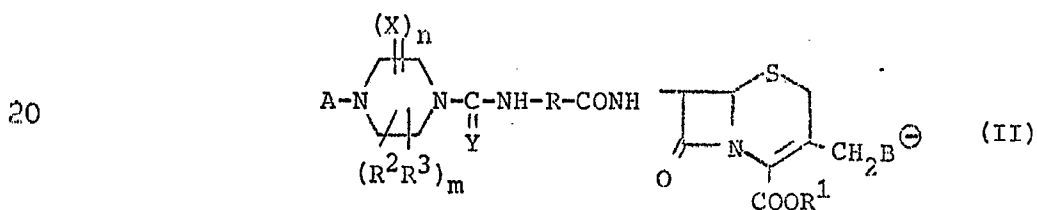
1. Un procedimiento para la obtención de nuevas cefa-  
10 losporinas de fórmula general (I'):



15

donde R representa un resto aminoácido; R<sup>1</sup> representa un  
átomo de hidrógeno, un grupo de bloqueo o un catión formador  
de sal; n representa 1 o 2; los n radicales X representan un  
átomo de oxígeno y están unidos en cualquier combinación en  
20 las posiciones 2, 3 y 5 del anillo de piperazina; m represen-  
ta 4-n; cada pareja de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está unida al mismo átomo de  
carbono y m parejas de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o dife-  
rentes, representan individualmente un átomo de hidrógeno o  
un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, alco-  
25 xicarbonilalquilo, aciloxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo,

1 cicloalquiloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo o ariloxycarbonilo,  
 sustituido o no sustituido; cualquier pareja de  $R^2$  y  $R^3$  jun-  
 to con un átomo de carbono común puede formar un anillo ciclo-  
 alquílico; A representa un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-  
 5 lo, alqueno, alquino, alcadieno, cicloalquilo, cicloalque-  
 nilo, cicloalcadieno, arilo, acilo, aralquilo, aciloxialqui-  
 lo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, alcoxycarbonilo, ciclo-  
 alquiloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquil-  
 sulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo,  
 10 tiocarbamoilo, acilcarbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo,  
 arilsulfonilcarbamoilo, alcoxycarboniltioalquilo, alcoxitio-  
 carboniltioalquilo o heterocíclico, sustituido o no sustitui-  
 do; Y representa un átomo de oxígeno o azufre y  $R^4$  representa  
 un grupo ciano, un grupo azido, un grupo amonio cuaternario o  
 15 un grupo orgánico unido a través de O o S; cuyo procedimiento  
 consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por la  
 fórmula general (II):



25 donde B representa un sustituyente susceptible de ser fácilmente reemplazado por un reactivo nucleofílico; y A, R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, n y m son los definidos anteriormente, con un reacti-

1 vo nucleofílico seleccionado entre el grupo formado por un  
compuesto representado por la fórmula general (III) y una ami-  
na terciaria de fórmula:



5 donde M representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal  
alcalino o alcalino-térreo y  $\text{R}^7$  representa un grupo ciano,  
un grupo azido o un grupo orgánico unido a través de O o S,  
en presencia de un disolvente y en presencia o ausencia de  
un compuesto cúprico, a una temperatura de 0 a 100°C.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde

R es un grupo representado por la fórmula  $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$ , donde  $\text{R}^5$  repre-

15 senta un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, ciclo-  
alcadieno, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalquilo o he-  
terocíclico, sustituido o no sustituido;  $\text{R}^6$  representa un áto-  
mo de hidrógeno y  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  junto con un átomo de carbono común  
pueden formar un anillo cicloalquílico, cicloalquénico o  
cicloalcadiénico.

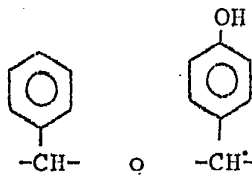
20 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde

R es  $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$ , donde  $\text{R}^5$  es el definido en la Reivindicación 2;

25 n es 2; m es 2 y los dos radicales X son átomos de oxígeno  
unidos a los átomos de carbono en las posiciones 2 y 3 del  
anillo de piperazina.

1 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde  
A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquienilo, arilo  
o aralquilo, sustituido o no sustituido y  $R^2$  y  $R^3$  son indivi-  
dualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde



10  $R^1$  es  $-CH-$  o  $-CH-$  ; cada pareja de radicales  $R^2$  y  
 $R^3$ , que pueden ser iguales o diferentes, son individualmente  
un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A es un grupo metilo  
o etilo y  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un catión capaz de for-  
mar una sal no tóxica.

15 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde  
 $R^4$  y  $R^7$  son iguales y están seleccionados entre el grupo forma-  
do por 5-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio, 2-(1,3,4-tiadiazolil)-  
tio, 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tio y 5-(1,2,3,4-tetrazolil)-  
tio.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
 $R^1$  está seleccionado entre el grupo formado por grupos formado-  
res de éster susceptibles de ser separados por reducción cata-  
lítica, reducción química o tratamiento en condiciones sua-  
ves y grupos formadores de éster susceptibles de ser fácilmente  
separados por la acción de los enzimas de un organismo vivo.

25 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde

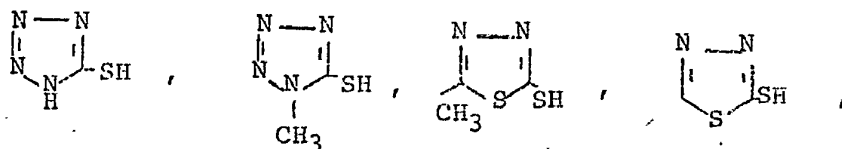
1 B es un grupo alcanoiloxi inferior, halogenado o no sustituido.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde B es un grupo acetoxi.

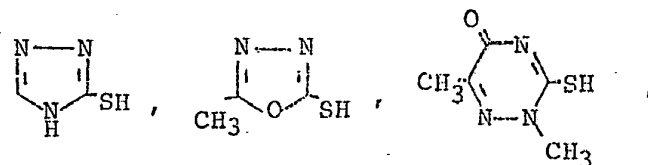
5 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R<sup>7</sup> es un grupo orgánico unido a través de S.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (III) está seleccionado entre el grupo formado por:

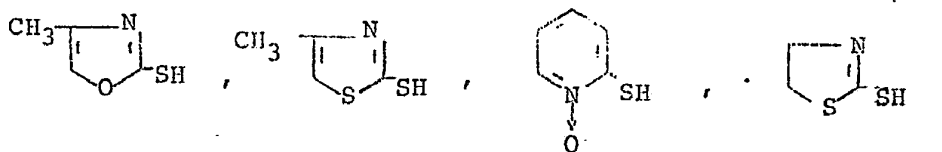
10



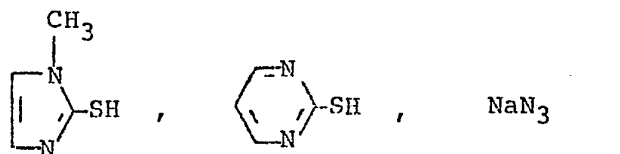
15



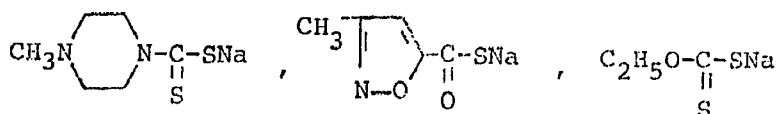
20



25



1



5

y CH<sub>3</sub>OH.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la amina terciaria es piridina.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde de la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, a un pH de 2 a 10.

10

14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde B es un grupo amino-N-óxido-tio heteroaromático, con un grupo tio en el átomo de carbono adyacente al N-óxido de la molécula y la reacción se efectúa en presencia de un compuesto cúprico.

15

15. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

20

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

Madrid, 15 de Diciembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25