

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(11) NUMERO 456.499	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 3 MARZO 1977	

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
23482/76	3 Marzo 1976	Japón
23483/76	"	"
23484/76	"	"
23485/76	"	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
--------------------------	---	---

(54) TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para producir derivados cefalosporínicos"

(71) SOLICITANTE (ES)
SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón

(72) INVENTOR (ES)
Hirotsada Yamada, Takenari Nakagome y Toshiaki Komatsu

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

S-1-17348C (F-15194)
EX-JA-V

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, de nacionalidad japonesa, domiciliada en No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, por "Procedimiento para producir derivados cefalosporínicos", con prioridad de las solicitudes japonesas 23482/76, 23483/76, 23484/76 y 23485/76, todas de fecha 3 Marzo 1976. - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO DE LA INVENCION

15. Esta invención se refiere a la preparación de nuevos derivados cefalosporínicos. Más particularmente, esta invención se refiere a la preparación de derivados cefalosporínicos útiles como agentes quimoterapéuticos y, particularmente, como agentes que tienen actividad contra Pseudomonas además de una actividad antimicrobiana de espectro amplio. - - - - -

2. DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

5. Es conocido que los compuestos de la serie de la cefalosporina, tales como el Cephalothin y el Cefazolin, son muy eficaces y se utilizan ampliamente como agentes qui-
moterapéuticos para enfermedades infecciosas provocadas por bacterias grampositivas o gramnegativas. - - - - -

10. Sin embargo, estos compuestos de la serie de la cefalosporina no tienen efecto en enfermedades infecciosas provocadas por Pseudomonas aeruginosa que se han extendido cada vez más en los últimos años y que resultan frecuentemente muy difíciles de curar. Aún no se hallan disponibles comercialmente compuestos de la serie de la cefalosporina que sean eficaces contra Pseudomonas aeruginosa. - - - - -

RESUMEN DE LA INVENCION

15. Como resultado de varios estudios en búsqueda de un compuesto de la serie de la cefalosporina que tuviera una fuerte actividad contra Pseudomonas y una actividad an-
timicrobiana de espectro amplio, se ha hallado que las cefa-
20. losporinas de la fórmula (I), que se describe posteriormen-
te, y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una fuerte actividad antimicrobiana tanto contra bacterias gram-
positivas como gramnegativas, incluyendo Pseudomonas aeruginosa, y son útiles como agentes antimicrobianos para el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas

provocadas por bacterias gramnegativas o grampositivas. - -

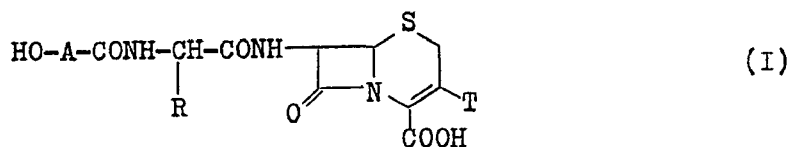
Particularmente, los compuestos preparados según la invención presentan una notable actividad antimicrobiana contra bacterias con las que son escasamente eficaces los compuestos conocidos de la serie de la cefalosporina, tales como Pseudomonas aeruginosa, Proteus de reacción positiva al indol, Serratia, Enterobacter aerogenus y E. coli resistente a la Cephalexidina. - - - - -

5.

Según ello, un objetivo de esta invención es proporcionar nuevos compuestos de cefalosporina que son útiles como agentes antimicrobianos. - - - - -

10.

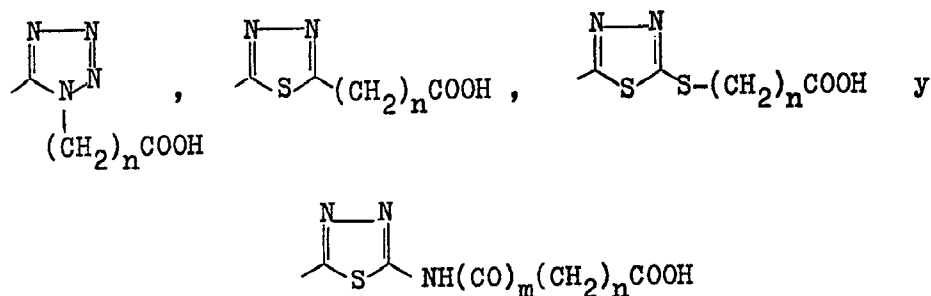
En su aspecto reivindicado, esta invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos cefalosporínicos representados por la fórmula (I): - - - - -



15. en que A representa un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, que puede ser insustituido o estar sustituido con uno o más substituyentes; R representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido o un grupo tienilo; T

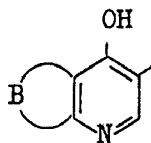
20. representa (1) un grupo -CH₂-S-Het en que Het representa un grupo tetrazolopiridacina, un grupo triazolopiridacina o un

- grupo triazolopiridina, (2) un grupo $-\text{CH}_2\text{OCON} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ en que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, (3) un grupo $-\text{CH}_2\text{N}_3$ ó (4) un grupo $-\text{CH}_2\text{S-D-}$ en que D representa un grupo elegido del grupo formado por - - - - -



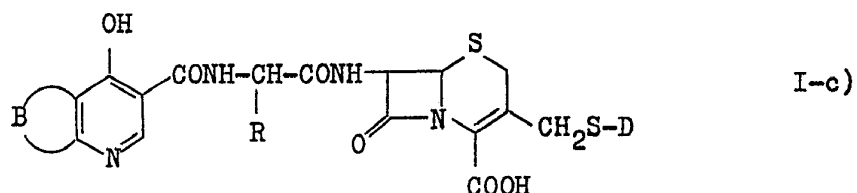
en que m y n representan cada uno un entero de 0 a 3; - - -
 con la condición de que - - - - -

(a) cuando la porción HO-A- es un grupo - - - - -



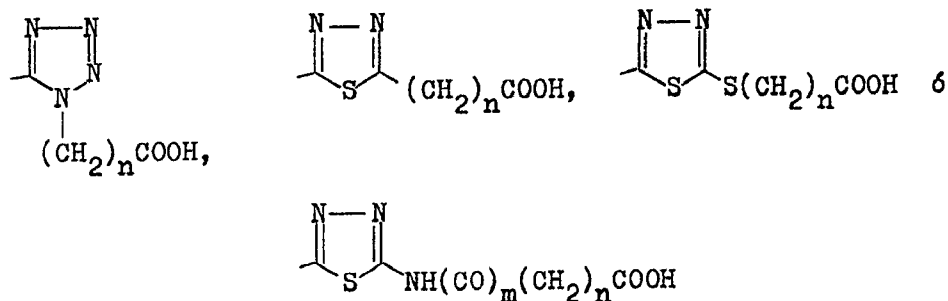
10. en que B representa los átomos no metálicos necesarios para completar un anillo de piridina, un anillo de pirimidina o un anillo de pirazol, cada uno de los cuales puede ser insustituido o estar sustituido, T es el grupo $-\text{CH}_2\text{SD}$ en que D es como
15. se ha definido anteriormente y - - - - -

de carbono; - - - - -

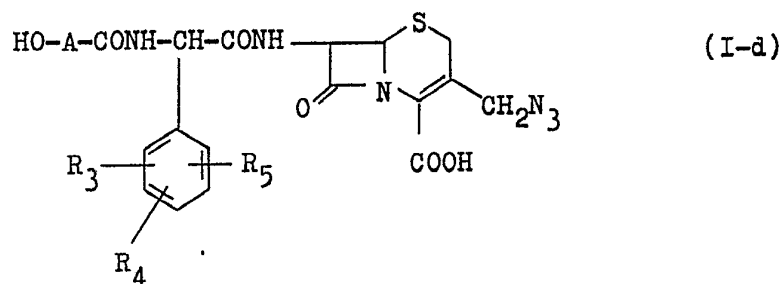


en que R es como se ha definido anteriormente; B representa los átomos no metálicos necesarios para completar un anillo de piridina, un anillo de pirimidina o un anillo de pirazol, cada uno de los cuales puede estar substituido o ser insubstituido; y D representa - - - - -

5.



en que n y m son como se ha definido anteriormente; y - - -



- en que A es como se ha definido anteriormente; R₃ representa un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino, un grupo ureído o un grupo hidroximetilo; R₄ y R₅ representan cada uno un miembro elegido del grupo formado por
5. un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo dialquilamino, un grupo alquenoilamino, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo y un grupo sulfamilo. - - -
10. En las anteriores fórmulas (I), (I-a), (I-b) y (I-d), el anillo heteroaromático representado por A puede ser, por ejemplo, de naftiridina, pirazolopiridina, piridopiracina, piridopirimidina, piridina, pirimidina, piridacina y triacina. Estos anillos heteroaromáticos de A pueden
15. estar substituidos con de 1 a 4 substituyentes, ejemplos de los cuales son un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoiloxi inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo
20. mercapto, un grupo hidroxilo, un grupo alcoximetilo inferior, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamilo, un grupo carbamilo, un grupo ariloxicarbonilamino, un grupo acetacetilamino, un grupo alquilamino inferior, un grupo dial
25. quilamino inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo arilo, un grupo cicloalquilo,

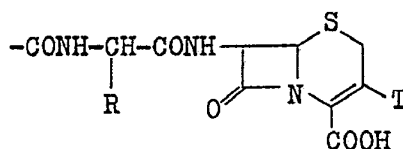
un grupo cicloalquileo y un grupo de anillo heterocíclico que contenga 1 ó 2 átomos de nitrógeno. - - - - -

Con respecto a los anteriores grupos y a las porciones contenidas en los mismos, así como a los grupos y

5. porciones que se describirán a continuación, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "alquilo inferior" incluye preferentemente un grupo o porción alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono; "alcoxi inferior" incluye preferentemente un grupo o porción alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono;
10. "alcanofilo inferior" incluye preferentemente un grupo o porción alcanofilo que tiene hasta 5 átomos de carbono; "alcoxycarbonilo inferior" incluye preferentemente un grupo o porción alcoxycarbonilo que tiene hasta 5 átomos de carbono; "alquiltío inferior" incluye preferentemente un
15. grupo o porción alquiltío que tiene hasta 4 átomos de carbono; "alcoximetilo inferior" incluye preferentemente un grupo o porción alcoximetilo que tiene hasta 5 átomos de carbono; "alquilsulfonilo inferior" incluye preferentemente un
20. grupo o porción alquilsulfonilo que tiene hasta 4 átomos de carbono; "arilsulfonilo" incluye preferentemente un grupo o porción fenilsulfonilo; "ariloxycarbonilamino" incluye preferentemente un grupo o porción feniloxycarbonilamino; "alquilamino inferior" incluye preferentemente un grupo o porción alquilamino que tiene hasta 4 átomos de carbono;
25. "dialquilamino inferior" incluye preferentemente un grupo o porción dialquilamino cada una de cuyas porciones alquilo tie-

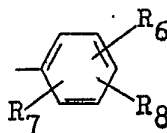
- ne hasta 4 átomos de carbono; "haloalquilo inferior" incluye preferentemente un grupo o porción alquilo substituido con cloro- ó flúo- que tiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo clorometilo, trifluometilo, 2,2,2-tricloroetilo; "alqueno inferior" incluye preferentemente un grupo o porción alqueno que tiene hasta 4 átomos de carbono; "arilo" incluye preferentemente un grupo o porción fenilo; "cicloalquilo" incluye preferentemente un grupo o porción cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; "cicloalqueno" incluye preferentemente un grupo o porción cicloalqueno que tiene de 4 a 6 átomos de carbono; y "anillo heterocíclico que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno" incluye preferentemente pirrolidinilo, morfolilo, piperacinilo o piperidinilo. - - - - -

15. En la fórmula (I), el grupo hidroxilo del anillo heteroaromático A está preferentemente unido a un átomo de carbono contiguo al átomo de carbono al que está conectada la porción - - - - -



20. En las anteriores fórmulas, R representa un grupo fenilo, que puede ser insubstituido o estar substituido, o un grupo tienilo y la expresión "grupo fenilo", que puede estar substituido, como se usa con respecto a R, incluye un

grupo fenilo opcionalmente substituido de la fórmula - - -



- en que R₆, R₇ y R₈, que pueden ser iguales o diferentes, re-
presentan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo nitro,
un grupo dialquilamino inferior (preferentemente dialquilo
5. (C₁-C₄) amino), un grupo alcanilo inferior amino (pree-
ferentemente alcanilo (C₂-C₅) amino), un grupo alquilo infe-
rior sulfonamido (preferentemente alquilo (C₁-C₄) sulfonami-
do), un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo alcanilo
inferior oxo (preferentemente alcanilo (C₂-C₅) oxo), un
10. grupo alquilo inferior (preferentemente un grupo alquilo
(C₁-C₄)), un grupo alcoxi inferior (preferentemente alcoxi
(C₁-C₄)), un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de
flúor, un átomo de yodo, un grupo trifluometilo, un grupo
hidroximetilo o un grupo sulfamilo, preferentemente un átomo
15. de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, un
átomo de flúor o un grupo metoxi. - - - - -

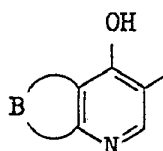
- El anillo heterocíclico representado por el símbo-
lo Het en el grupo -S-Het puede ser insubstituido o estar
substituido con de uno a cuatro grupos alquilo (C₁-C₄), al-
20. coxi (C₁-C₄) o hidroxilo. - - - - -

Los ejemplos de grupos adecuados para Het incluyen

tetrazolo[4,5-b]piridacina-6-ilo, 3-hidroxi-piridacino[3,2-c]s-triazol-6-ilo, pirido[2,1-c]s-triazol-3-ilo, s-triazolo[4,3-b]piridacina-3-ilo, s-triazolo[4,3-b]piridacina-6-ilo, 3-metil-s-triazolo[4,3-b]piridacina-6-ilo y similares.

5. Además, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados de los grupos alquilo inferior incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo n-butilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo y un grupo t-butilo. - - - - -
10. - - - - -

El anillo heterocíclico fusionado - - - - -



15. puede contener uno o más substituyentes, tales como un grupo alquilo inferior (C₁-C₄), un grupo alcoxi inferior (C₁-C₄), un grupo alcanóilo inferior (C₂-C₅), un grupo alcoxi inferior (C₂-C₄) carbonilo, un grupo alquilo inferior (C₁-C₄) tío, un grupo mercapto, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior (C₁-C₄) metilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior (C₁-C₄) sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamóilo, un grupo carbamóilo, un grupo ariloxycarbonilamino, una acetoacetilamina, un grupo alquilo inferior (C₁-C₄) amino, un grupo dialquilo inferior (C₁-C₄) amino, un grupo
20. - - - - -

halo-alquilo (C₁-C₄), un grupo alquenilo, un grupo arilo o un grupo cicloalquilo (C₃-C₆). - - - - -

Los ejemplos de las sales adecuadas, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, derivadas de los compuestos

5. de la fórmula (I) incluyen la sal sódica, la sal potásica, la sal cálcica, la sal magnésica, la sal trietilamínica, la sal dietanolamínica, la sal morfolínica, la sal procaínica, la sal L-arginínica y la sal L-lisínica. - - - - -

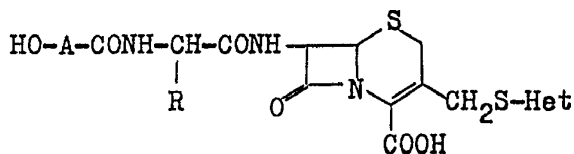
El átomo de carbono alfa de la cadena lateral o

10. secundaria (porción fenilglicina) fijado en la posición 7 de la fórmula (I) es un átomo de carbono asimétrico y por ello existen dos isómeros ópticamente activos. Estos dos isómeros (diastereómero D y diastereómero L) y la forma DL quedan incluidos en el alcance de la presente invención, pe

15. ro se prefiere el diastereómero D. - - - - -

Los ejemplos preferidos de los compuestos prepara

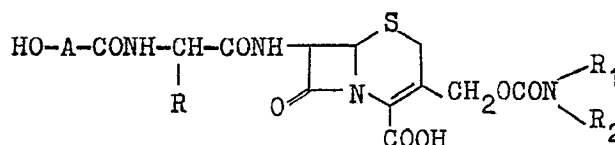
dos según esta invención son como sigue: - - - - -



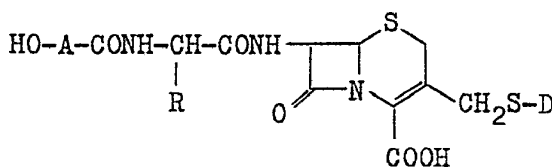
en que A es un anillo heteroaromático divalente elegido del grupo compuesto por un anillo de naftiridina, un anillo de

20. pirazolopiridina, un anillo de piridopiracina, un anillo de

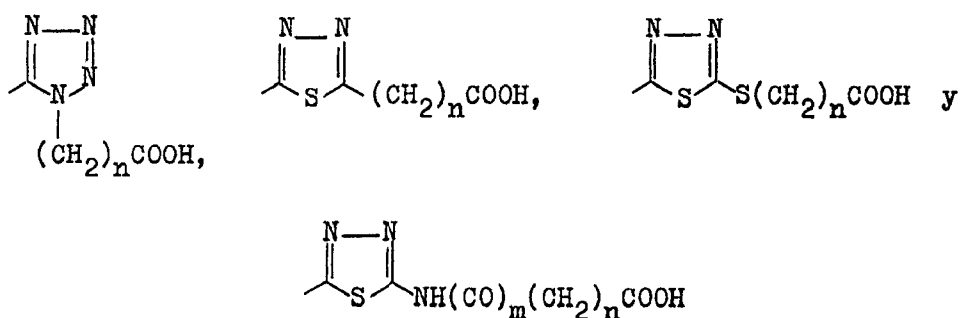
- piridopirimidina, un anillo de piridina y un anillo de piri-
 dacina, cada uno de los cuales puede ser insubstituido o es-
 tar substituido con un grupo alquilo (C₁-C₄) tío; R es un
 grupo insubstituido o un grupo fenilo substituido con uno o
 5. más substituyentes elegidos del grupo formado por un grupo
 hidroxí, un grupo amino y un grupo tienilo; Het es un grupo
 tetrazolopiridacina, un grupo triazolopiridacina o un grupo
 triazolopiridina, cada uno de los cuales puede ser insubsti-
 tuido o estar substituido por un grupo hidroxí o un grupo
 10. alquilo (C₁-C₄); - - - - -



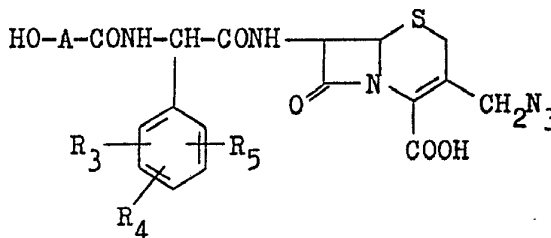
- en que A es un anillo heteroaromático divalente elegido del
 grupo formado por un anillo de naftiridina, un anillo de pi-
 ridopirimidina y un anillo de piridina, cada uno de los cua-
 les puede ser insubstituido o estar substituido con un gru-
 15. po alquilo (C₁-C₄) tío; R es un grupo fenilo que puede ser
 insubstituido o estar substituido con uno o dos substituyen-
 tes elegidos del grupo formado por un grupo hidroxí, un gru-
 po amino y un átomo de cloro; R₁ y R₂, que pueden ser igua-
 les o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno o un
 20. grupo alquilo (C₁-C₄); - - - - -



- en que A es un anillo de naftiridina, un anillo de piridopirimidina o un anillo de pirazolopiridina, cada uno de los cuales puede ser insustituido o estar substituido con un substituyente elegido del grupo formado por un grupo alquilo (C₁-C₄) o un grupo alquilo-(C₁-C₄)-tio; R es un grupo fenilo que puede ser insustituido o estar substituido con uno o más substituyentes elegidos del grupo formado por un grupo hidroxilo, un grupo amino y un átomo de cloro o un grupo tienilo; D es un grupo elegido del grupo formado por grupos de la fórmula
- 5.
- 10.



en que m y n son cada uno de 0 a 3; -----



en que A es un anillo de naftiridina, un anillo de piridina,

- un anillo de pirimidina, un anillo de piridacina o un anillo de triacina, cada uno de los cuales puede ser insustituido o estar substituido con un grupo alcoxi (C₁-C₄) o por un grupo hidrox*i*; R₃ es un grupo hidrox*i*, un grupo hidrox*i* protegido, un grupo amino, un grupo urefido o un grupo hidroximetilo, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo dialquilo (C₁-C₄) amino, un grupo alcanofilo (C₂-C₅) amino, un grupo amino, un grupo hidrox*i*, un grupo alcanofilo (C₂-C₅) oxi, un grupo alquilo (C₁-C₄), un grupo alcoxi (C₁-C₄), un átomo de halógeno, un grupo trifluometilo, un grupo hidroximetilo o un grupo sulfamilo. - - - - -
- 5.
- 10.

Entre estas cefalosporinas, se prefieren los siguientes compuestos: - - - - -

15. (1) ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidrox*i*-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido $\overline{7}$ -3-(tetrazolo $\overline{4,5-b}$ piridacina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables;
20. (2) ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidrox*i*-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido $\overline{7}$ -3-(pirido $\overline{2,1-c}$ -s-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - -
- (3) ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxamido)-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido $\overline{7}$ -3-(tetrazolo $\overline{4,5-b}$ pirida-

cina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

5. (4) ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxamido)-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

10. (5) ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxamido)-alfa-(m-aminofenil)acetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

(6) ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxamido)-alfa-fenilacetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

15. (7) ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

20. (8) ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-fenilacetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

- (9) ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido-alfa-(m-aminofenil)acetamido $\sqrt{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
5. (10) ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(2-metiltio-5,8-dihidro-5-oxopirido $\sqrt{2,3-d}$ -pirimidina-6-carboxamido)-alfa-(p-hidroxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
10. (11) ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(5,8-dihidro-5H-8-oxopirido $\sqrt{3,2-d}$ -pirimidina-7-carboxamido)-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido $\sqrt{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - -
- (12) ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido-alfa-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido $\sqrt{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
15. (13) ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido $\sqrt{7}$ -3-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
20. (14) ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxa-

mido-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

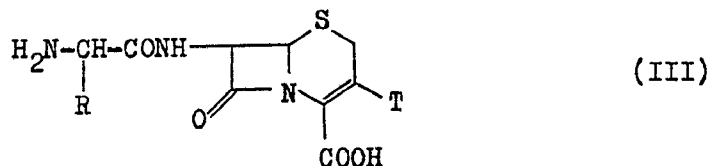
5. (15) ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-acidometil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables. - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según la invención como sigue: - - - - -

Los compuestos de la anterior fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula (II): - - - - -



15. en que A es como se ha definido anteriormente, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de la fórmula (III):



en que R y T son como se ha definido anteriormente, o una sal o derivado del mismo. - - - - -

Con referencia más particularmente a este proceso, los disolventes inertes que pueden utilizarse en la reacción entre los compuestos de las fórmulas (II) y (III) incluyen disolventes polares tales como diclorometano, cloroformo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, metilisobutilcetona, alcohol etílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, triamida hexametilfosfórica, sulfolano y similares; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, éter de petróleo, n-hexano y similares; y mezclas de los mismos. Estos disolventes pueden también utilizarse en combinación con agua. - - - -

5.

10.

Los derivados reactivos del compuesto (II) incluyen derivados reactivos de un grupo carboxilo, por ejemplo un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, un azoluro de ácido, un éster activo, un azuro de ácido y similares. Con referencia más particularmente a estos derivados reactivos, los ejemplos incluyen anhídridos de ácido mixtos o anhídridos de ácido simétricos con ácidos, tales como ácidos dialquilfosfóricos, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácidos fosfóricos halogenados, ácidos dialquilfosforosos, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido naftalensulfónico, alquilcarbonatos, ácidos carboxílicos alifáticos (por ejemplo ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutanoico); azoluros de ácido con imidazol, imidazoles substituidos, dimetilpirazol, triazol, tetrazol y si-

15.

20.

25.

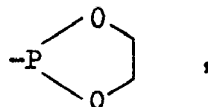
- milares; y ésteres activos, tales como cianometiléster, metoximetiléster, viniléster, propargiléster, p-nitrofeniléster, 2,4-dinitrofeniléster, triclorofeniléster, pentaclorofeniléster, metansulfonilfeniléster, fenilazofeniléster, feniltiofeniléster, p-nitrofeniltioéster, p-cresoltioéster, carboximetiltioéster, piraniléster, piridiléster, piperidiléster, 8-quinoliltioéster y ésteres con N,N'-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida o N-hidroxi-ftalimida. - - - - -
10. Además, cuando los compuestos de la fórmula (II) se utilizan en forma del ácido libre (o de su sal), se prefiere realizar la reacción en presencia de agentes de acoplamiento, tales como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-di-etilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonildi(2-metilimidazol), pentametilenceteno-N-ciclohexilimina, difenilcetano-N-ciclohexilimina, alcoxiacetilenos, 1-alcoxi-1-cloroetilenos, trialkilfosfitos, etiléster de ácidos polifosfóricos, isopropiléster de ácidos polifosfóricos, oxiclорuro de fósforo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, azuro de dietilfosfonilo, azuro de difenilfosfonilo, sales 2-etil-7-hidroxibencisoxazolio, sales interiores de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfonil)isoxazolio, cloruro de (clorometilen)dimetilamonio y similares. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.

- Los ejemplos de las sales de los compuestos de la fórmula (III) incluyen una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo las sales sódica, potásica, cálcica, etc.) de ácidos de la fórmula (III); sales de amina orgánica (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, quinolina, colidina, etc.) de los ácidos de la fórmula (III) y sales de ácido sulfónico orgánico (por ejemplo ácido toluensulfónico, naftalensulfónico, tetralinsulfónico, trifluoacético, clorhídrico, etc.) de los ácidos de la fórmula (III).
5. -----
10. -----

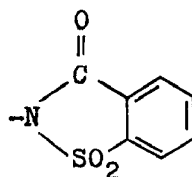
- Los derivados de los compuestos de la fórmula (III) pueden ser derivados de carboxilo protegido en que el grupo carboxilo está protegido con un grupo protector convencional y tales derivados pueden ser en forma de su éster, amida o anhídrido.
15. -----

- Los ejemplos de estos derivados de carboxilo protegido incluyen un éster de sililo, un éster de estaño orgánico, un etiléster de toluensulfonilo, un p-nitrobenciléster, un benciléster, un fenaciléster, un 2-furilmetiléster, un difenilmetiléster, un difenilmetiléster substituido, un p-metoxibenciléster, un tritiléster, un benzoiloximetiléster, un alcanoflo (inferior) oximetiléster, un dimetilmetilnaminoéster, un p-nitrofeniléster, un metilsulfonilfeniléster, un metiltiofeniléster, un t-butiléster, un 4-picoliléster, un yodoetiléster, un tricloroetiléster, un ftalimidó
20. -----
25. -----

metiléster, un 3,4-dimetoxi ó 3,5-dimetilbenciléster, un 2-nitrobenciléster, un 2,2'-dinitrobenciléster, un grupo acetiloxicarbonilo o un tricloroetiléster del mismo y los compuestos de la fórmula (III) en el que grupo carboxilo es tá protegido con el grupo de la fórmula - - - - -



un grupo de la fórmula $-N=CH-R'$ (en que R' es un grupo alquilo o un grupo arilo) o un grupo de la fórmula - - - - -



En el caso del sililéster, pueden sililarse otros substituyentes del compuesto de la fórmula (III), si los hay, tales como un grupo hidroxilo o un grupo amino. - - - - -

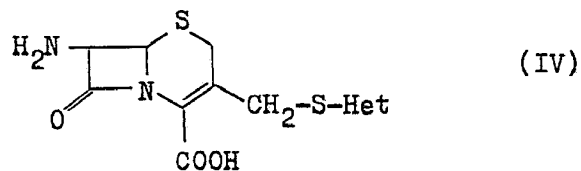
En el caso de estos derivados de los compuestos de la fórmula (III), pueden también utilizarse sus sales de ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalensulfónico o ácido tetralinsulfónico. - - - - -

10. El grupo protector del carboxilo puede eliminarse después de la reacción bajo condiciones suaves, si es necesario. Por ejemplo puede eliminarse por solvólisis tal como

una hidrólisis y una alcoholólisis, una hidrogenación catalítica, una reducción, una oxidación, una reacción de sustitución nucleófila, una reacción fotoquímica o una reacción enzimática. - - - - -

5. La reacción entre el ácido de la fórmula (II) o su derivado reactivo y el compuesto de la fórmula (III) o su derivado puede realizarse en general a una temperatura del orden de unos -50° a unos 50°C. - - - - -

Los compuestos utilizados como materiales de partida de la fórmula (II) y sus derivados reactivos son compuestos conocidos y pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo como se describe en J. Am. Chem. Soc., 68, 1317 (1946); J. Chem. Soc., (c), 1966, 1816; J. Chem. Soc., 1953, 4175; Helvetica Chimica Acta, 37, 134 (1954); Chem. Pharm. Bull., 19 (7), 1482 -6 (1971); J. Am. Chem. Soc., 78, 1938 (1956); J. Het. Chem., 9, 235 (1972); Roczuiki Chemii, 48 (2) 321-4 (1974). Los compuestos utilizados como material de partida de la fórmula (III) en que T es un grupo representado por -CH₂-S-Het pueden prepararse de manera convencional haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV): - - - - -



en que Het es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula (V): - - - - -



en que R es como se ha definido anteriormente. - - - - -

5. Este proceso puede realizarse substancialmente de la misma manera que el proceso de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula (III). - - - - -

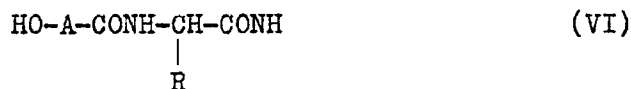
10. Los compuestos de la fórmula (III) en que T es $-\text{CH}_2\text{OCON} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array}$ y R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente pueden prepararse por el método descrito en la publicación de la patente alemana (DT-OS) 2.203.653. - - - - -

15. Los compuestos de la fórmula (III) en que T es $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{D}$ (en que D es como se ha definido anteriormente) pueden prepararse por medio del método descrito en las solicitudes de patente japonesa (OPI) 54580/76 y 88990/76. - -

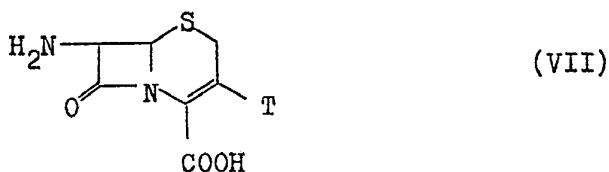
Los compuestos de la fórmula (III) en que T es $-\text{CH}_2\text{N}_3$ pueden prepararse por medio del método descrito en la patente británica 1.297.069. - - - - -

20. Un método alternativo para preparar los compuestos de la fórmula (I) comprende hacer reaccionar un ácido

acilaminocarboxílico de la fórmula (VI): - - - - -



en que A y R son como se ha definido anteriormente, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de la fórmula (VII): - - - - -



5. en que T es como se ha definido anteriormente, o un derivado del mismo, para producir el compuesto de la fórmula (I).

La anterior reacción puede realizarse bajo las condiciones de reacción indicadas para la reacción entre el compuesto de la fórmula (II) y el compuesto de la fórmula (III). - - - - -

10.

Los compuestos de la fórmula (VI) descritos anteriormente son compuestos conocidos y pueden prepararse por un método convencional (por ejemplo como se describe en la patente US 3.954.733). - - - - -

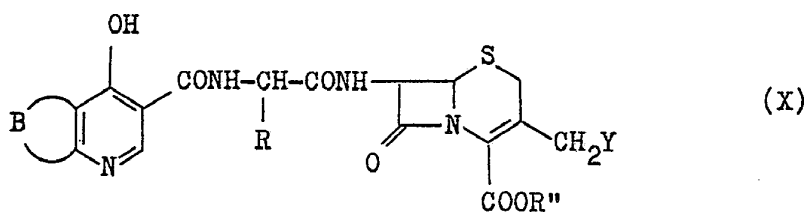
15.

Los compuestos de la fórmula (VII) como se ha descrito anteriormente pueden prepararse por métodos conocidos como se describe en la solicitud de la patente japonesa

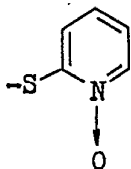
lizando un proceso convencional como se describe, por ejemplo, en las publicaciones de patente japonesas 12136/71, 2340/71 y 14734/71, la solicitud de patente japonesa (OPI) 68593/73, J. Chem. Soc., 1965, p5015, etc. - - - - -

5. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como agua. Pueden también utilizarse disolventes orgánicos, tales como acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida y similares, en combinación con agua y un tampón adecuado. Cuando los compuestos de la fórmula (VIII) se utilizan en forma de ácido carboxílico libre, la reacción se realiza preferentemente en presencia de una base, tal como bicarbonato sódico o trietilamina. En general, la reacción se realiza preferentemente entre unos 50°C y unos 60°C. - - - - -
- 10.

15. Otro método alternativo para preparar los compuestos de las fórmulas (I-a) y (I-c) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X): - - - - -



en que B y R son como se ha definido anteriormente, Y representa un átomo de halógeno o una porción - - - - -



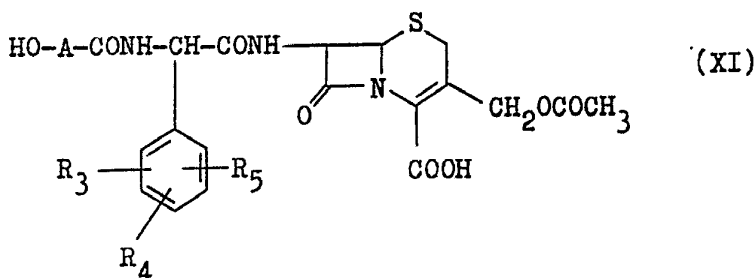
y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo éster que es capaz de ser eliminado fácilmente, con un compuesto tiol heterocíclico de la fórmula (IX): - - - - -



5. en que U es como se ha definido anteriormente, como se revela, por ejemplo, en la solicitud de patente japonesa (OPI) 117487/74. Esto es, la reacción entre el compuesto de la fórmula (X) y el compuesto tiol heterocíclico puede efectuarse en un disolvente, tal como dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica y similares, en presencia de un compuesto metálico, tal como cloruro cúprico, bromuro cúprico, fluoruro cúprico, sulfato de cobre y similares, a una temperatura de entre unos 0°C y unos 100°C. - - - - -
- 10.

Otro método para preparar el compuesto de la fórmula (I-d) comprende hacer reaccionar una N-acilamino-alfa-amilacetamidocefalosporina de la fórmula (XI): - - - - -

15.

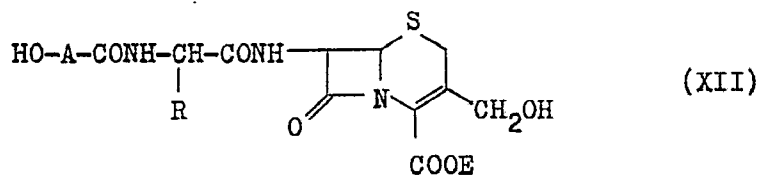


en que A, R₃, R₄ y R₅ son como se ha definido anteriormente, con azuro sódico (NaN₃) para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I), como se describe, por ejemplo, en J. Chem. Soc., 1965, 5015. Más específicamente, la anterior reacción puede efectuarse utilizando un disolvente, tal como agua, preferentemente una disolución tampón o una mezcla de los mismos, con un disolvente orgánico, por ejemplo como se describe anteriormente, a una temperatura de unos 50°C a unos 60°C. - - - - -

5.

10.

Además, un método alternativo para preparar el compuesto de la fórmula (I-b) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XII): - - - - -



en que A y R son como se ha definido anteriormente y E representa un residuo éster que es capaz de ser eliminado fácilmente, con un compuesto de la fórmula (XIII): - - - - -

15.



en que X representa un átomo de halógeno o un compuesto de la fórmula (XIV): - - - - -



en que Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I), como se revela, por ejemplo, en la publicación de las patentes holandesas 7.216.136 y 7.216.137. - - - - -

5. Los compuestos de la fórmula (I) preparados según esta invención son valiosos como agentes antibacterianos, suplementos de nutrición en piensos, agentes terapéuticos para aves de corral y otros animales, incluyendo el hombre, y son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias grampositivas tales como Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus pyogenes, Diplococcus pneumoniae, Sarcina lutea, Bacillus subtilis, Clostridium perfringens y Corynebacterium diphtheriae y bacterias gramnegativas tales como
10. Escherichia coli, Neisseria gonorrhoeae, Salmonella typhi, Klebsiella pneumoniae, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa y Serratia marcescens. Para el tratamiento o la prevención de tales en
15. fermedades infecciosas, los compuestos preparados según esta invención, ya sea individualmente o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable u otro ingrediente o ingredientes activos, por ejemplo otro agente o agentes quimoterapéuticos, pueden administrarse intramuscularmente o intravenosamente al paciente. - - - - -
- 20.
- 25.

La dosificación de los compuestos de la fórmula

- (I) preparados según esta invención variará con el peso del cuerpo, la edad y el estado del paciente particular, con el género de bacterias y con las propiedades farmacocinéticas del compuesto particular elegido. Aunque la dosificación particular será determinada por el médico teniendo en cuenta estos factores, los compuestos de la fórmula (I) son administrados, en general, de la forma óptimamente deseada por vía intramuscular o intravenosa a una dosis que oscila entre unos 2 mg/kg de peso corporal/día a 400 mg/kg de peso corporal/día y, preferentemente, de 8 mg/kg de peso corporal/día a 120 mg/kg de peso corporal/día, en una sola dosis o en dosis múltiples, de 1 a 5 veces diarias. - - - - -
- 5.
- 10.

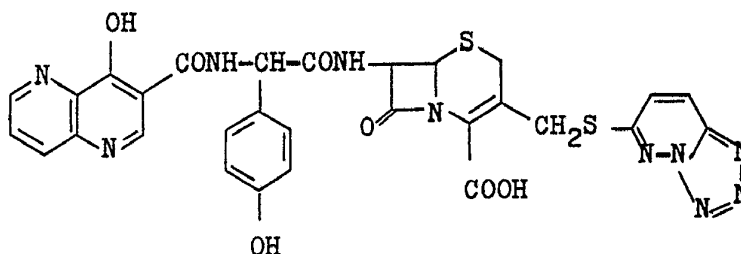
- Para las administraciones intramusculares o intravenosas, los compuestos preparados según esta invención pueden utilizarse en forma de disolución o suspensión estéril que contenga además un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua, disolución salina, disolución de Ringer, glicerina, polietilenglicol, etc. Estas preparaciones o formulaciones pueden contener también materiales auxiliares adecuados, tales como estabilizantes, sustancias tampón, agentes humectantes, emulsionantes, anestésicos locales o sales que regulen la presión osmótica. Los compuestos de la fórmula (I) preparados según esta invención pueden también aplicarse tópicamente en forma de unguento o crema a la piel u otros órganos como esterilizante o desinfectante. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.

La presente invención se ilustra adicionalmente con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia, pero la invención no debe entenderse limitada a los mismos. A menos que se indique de otra forma, todas las partes, porcentajes y relaciones lo son en peso. - - - - -

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 7-D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-(tetrazolo-4,5-b]piridacina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10.



Se calentaron a una temperatura de 60°C 1,23 g de 7-D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato sódico, 0,20 g de bicarbonato sódico y 20 ml de un tampón fosfato (pH 6,4) y se les añadió gota a gota una disolución de 0,416 g de 6-mercaptotetrazolo-4,5-b]piridacina en 10 ml de acetona. Acabada la adición gota a gota, la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 12 horas y 20 minutos a la misma temperatura. La disolución de reacción homogénea obte

10.

nida así se enfrió entonces con hielo con lo que precipitaron cristales. Los cristales así precipitados se filtraron, se lavaron con etanol al 95% y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 0,38 g del compuesto del título como sal sódica. - - - - -

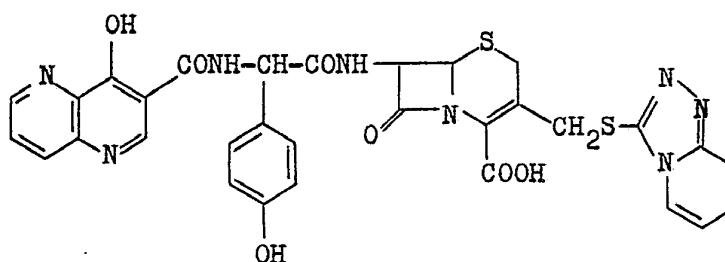
5.

Punto de fusión: 267 - 274°C (descomposición)

Absorción IR: ν_{Nujol} cm^{-1} 1770, 1650, 1610

EJEMPLO 2

10. Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-(pirido-2,1-c-s-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico



15. Se cargaron en un reactor 1,23 g de 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato sódico, 0,45 g de bicarbonato sódico, 20 ml de un tampón fosfato (pH 6,4), 0,906 g de 3-mercaptopirido-2,1-c-s-triazol y 20 ml de acetona y la mezcla resultante se dejó reaccionar du-

5. rante 23 horas a una temperatura de 60°C con agitación. Entonces la disolución de reacción se enfrió y se ajustó a un pH de 3,2 a 3,6 con ácido clorhídrico 6N. Después de agitar la mezcla bajo refrigeración con hielo, se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 0,88 g del compuesto del título. - - - - -

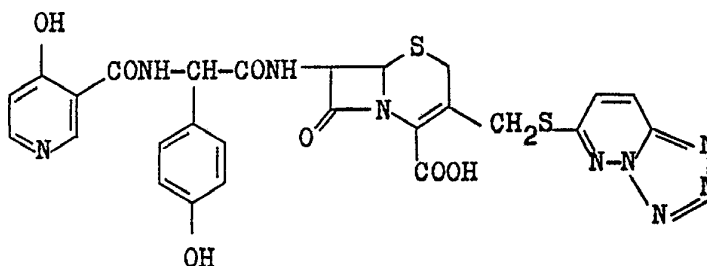
Punto de fusión: 221 - 224°C (descomposición)

Absorción IR: cm^{-1}
Nujol 1760, 1655, 1610

10.

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-(tetrazolo[4,5-b]piridacina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico



15. A una disolución de 9 ml de dimetilsulfóxido, 0,606 g de trietilamina y 0,472 g de N-hidroxisuccinimida éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico se le añadió 1,25 g de sal de ácido trifluoacético de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-3-(tetrazolo[4,5-b]piri

dacina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y la mezcla se dejó reaccionar durante 12 minutos a temperatura ambiente (unos 20-30°C). La disolución de reacción se añadió entonces gota a gota a 200 ml de acetona y se añadieron además a la misma 100 ml de dietiléter y los cristales así precipitados se filtraron para obtener 0,99 g (rendimiento: 70,2%) del compuesto del título como sal de trietilamina. - - - -

La sal de trietilamina resultante se disolvió en 10 ml de agua y entonces la disolución se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 2N con agitación bajo refrigeración por hielo. A los cristales así obtenidos, de tipo gel, se les añadieron luego 15 ml de agua y 6 ml de metanol para determinar con ello una formación de cristales de ácido. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con metanol y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 0,84 g del compuesto del título. - - - - -

El compuesto resultante se disolvió en 8 ml de dimetilsulfóxido y se les añadieron 0,26 g de 2-etilhexanoato sódico a lo que siguió agitación de la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente. La disolución de reacción se añadió entonces gota a gota a 200 ml de acetona. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron sucesivamente con acetona y dietiléter y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 0,85 g del compuesto del título como sal sódica. - - - - -

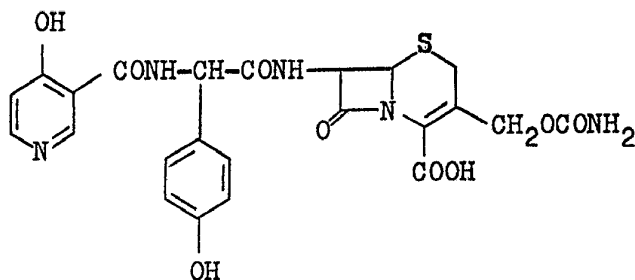
Punto de fusión: 235 - 257°C (descomposición)

Absorción IR: cm^{-1}
Nujol 1760, 1660, 1630, 1610

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxílico

5.



Se agitaron a temperatura ambiente 4,22 g de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-3-(carbamoyloximetil)-3-cefem-4-carboxílico, 2,02 g de trietilamina y 30 ml de dimetilsulfóxido y se les añadieron entonces a los mismos 2,36 g de N-hidroxisuccinimida éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico después de lo cual la mezcla se dejó reaccionar durante 20 minutos a la misma temperatura, con agitación. Después de ello se añadieron a la mezcla de reacción resultante 1,66 g de 2-etilhexanoato sódico y 10 minutos después la disolución de reacción se añadió gota a gota a 500 ml de acetona. El compuesto del título, precipitado como sal sódica, se filtro y se secó sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 3,82 g del producto seco. - - - - -

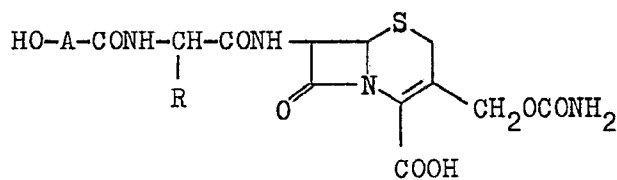
10.

15.

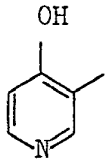
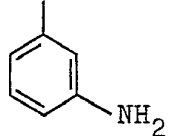
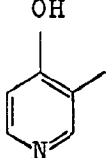
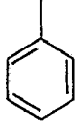
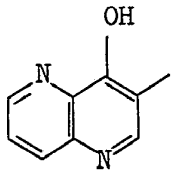
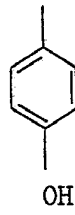
20.

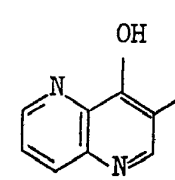
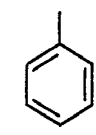
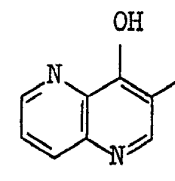
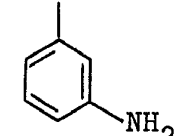
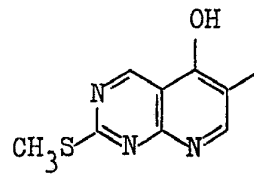
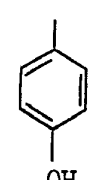
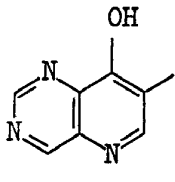
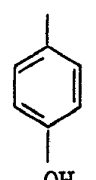
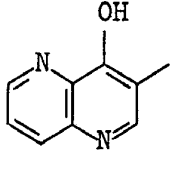
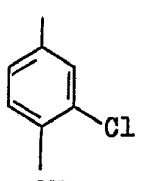
EJEMPLOS 5 A 12

Se sintetizaron los siguientes compuestos de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 4. - - - - -



Ejemplo N°

	<u>HO-A-</u>	<u>-R</u>
5		
6		
7		

<u>Ejemplo N^o</u>	<u>HO-A-</u>	<u>-R</u>
8		
9		
10		
11		
12		

Los resultados de las actividades antimicrobianas de estos compuestos en ensayos in vitro según métodos convencionales se indican en la siguiente Tabla. - - - - -

TABLA

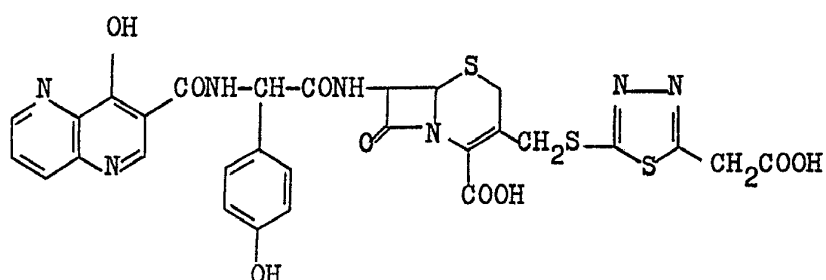
Concentración inhibidora mínima (µg/ml)

Ejemplo Nº	<u>Staphylococcus aureus 209P</u>	<u>Staphylococcus aureus FS 289</u>	<u>Escherichia coli NIHJ</u>	<u>Klebsiella pneumoniae 602</u>	<u>Proteus vulgaris HX 19</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa 104</u>
4	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25
5	0,39	3,13	6,25	12,5	0,2	6,25
6	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	12,5
7	0,78	6,25	3,13	1,56	0,78	6,25
8	0,78	6,25	3,13	1,56	0,78	6,25
9	0,78	3,13	1,56	1,56	0,78	6,25
10	0,78	3,13	6,25	6,25	1,56	6,25
11	1,56	6,25	6,25	6,25	1,56	12,5
12	1,56	6,25	3,13	1,56	0,78	6,25

(Consultense los Ejemplos I-XV, con su concentración inhibidora mínima,
en las páginas 65 y siguientes)

EJEMPLO 13

Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-7-3-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico



5. Se calentaron, a una temperatura de 60°C, 1,23 g de 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-7-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato sódico, 0,20 g de bicarbonato sódico y 20 ml de un tampón fosfato (pH 6,4) y se añadió gota a gota a los mismos
10. una disolución de 0,48 g de ácido (5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)acético en 10 ml de acetona. La mezcla resultante se dejó entonces reaccionar durante 15 horas a la misma temperatura. La disolución de reacción se enfrió y se aciduló con ácido clorhídrico 6N. El precipitado formado se filtró
15. y se lavó con agua para obtener el compuesto del título. El producto resultante se convirtió en la sal sódica utilizando 2-etilhexanoato sódico de la manera usual. - - - - -

Absorción IR: ny cm^{-1}
 Nujol 1770, 1650, 1610

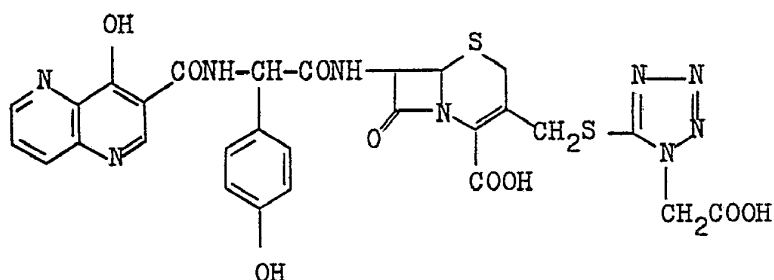
Las actividades antimicrobianas de este compuesto

fueron como sigue: - - - - -

	<u>Staphylococcus aureus</u> 209 P	0,78 µg/ml
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	1,56 µg/ml
	<u>Klebsiella pneumoniae</u> 602	1,56 µg/ml
5.	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> 104	3,13 µg/ml

EJEMPLO 14

Preparación de ácido 7-D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-(1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico



10. El compuesto del título se preparó como sal sódica de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 13 pero utilizando ácido 5-mercapto-1H-tetrazol-1-acético en vez de ácido (5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)acético. - - - -

Absorción IR: ny cm^{-1} Nujol 1765, 1655, 1610

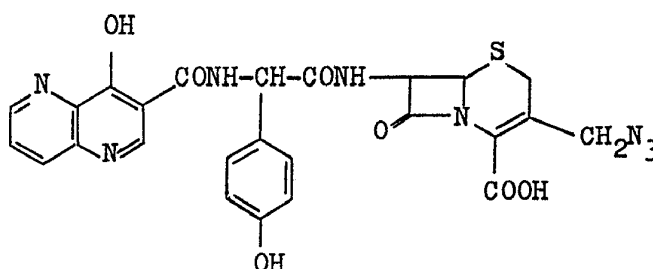
15. Las actividades antimicrobianas de este compuesto fueron como sigue: - - - - -

<u>Staphylococcus aureus</u> 209 P	0,78 ug/ml
<u>Escherichia coli</u> NIHJ	1,56 ug/ml
<u>Klebsiella pneumoniae</u> 602	1,56 ug/ml
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> 104	3,13 ug/ml

5.

EJEMPLO 15

Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico



- Una disolución de 2,0 g de la sal sódica de ácido
10. 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, 0,328 g de bicarbonato sódico, 0,635 g de azuro sódico y 40 ml de un tampón fosfato (pH 6,4) se dejó reaccionar durante 18 horas a una temperatura de 55°C con agitación. La
15. materia insoluble se separó por filtración con calentamiento y el filtrado se dejó entonces reposar a temperatura ambiente después de lo cual se separó por filtración la turbidez formada. La disolución de reacción resultante se ajustó entonces a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6N y los cristales

les precipitados se filtraron y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 0,80 g del compuesto del título. - - - - -

5. Este compuesto se disolvió en 5 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla resultante se reprecipitó con 30 ml de metanol para obtener 0,55 g del producto purificado. - - -

10. El producto resultante se disolvió otra vez en 3 ml de dimetilsulfóxido y se les añadieron 0,168 g de 2-etilhexanoato sódico. Después de agitar la mezcla durante 10 minutos, se le añadieron además 30 ml de acetona, gota a gota. La sal sódica precipitada se filtró, se lavó con acetona y se secó sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 0,50 g del compuesto del título como sal sódica. - - - - -

15. Punto de fusión: 283 - 290°C (descomposición)
Absorción IR: ny cm^{-1} 2100, 1765, 1650, 1610
 Nujol

EJEMPLO 16

20. Preparación de ácido 7- α -(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)- α -p-hidroxifenilacetamido-3-acidometil-3-cefem-4-carboxílico

A una suspensión de 1,43 g de N-hidroxisuccinimida éster de ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxílico,

- 1,01 g de trietilamina y 30 ml de dimetilsulfóxido se le añadieron 2,11 g de ácido 7-(D-alfa-amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-aminocarboniloximetil-3-cefem-4-carboxílico y la mezcla se dejó reaccionar durante 40 minutos a temperatura ambiente con agitación. Se separó entonces por filtración una pequeña cantidad de materiales insolubles y el filtrado se añadió gota a gota a 600 ml de acetona. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 2,7 g del compuesto del título como sal de trietilamina. La sal sódica del compuesto del título se preparó utilizando 2-etilhexanoato sódico, de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 15. - - - - -

- El producto resultante era el mismo que el obtenido en el Ejemplo 15 y presentó la misma absorción IR, el mismo espectro de NMR y el mismo valor de Rf (cromatografía en capa delgada utilizando una placa de gel de sílice). - -

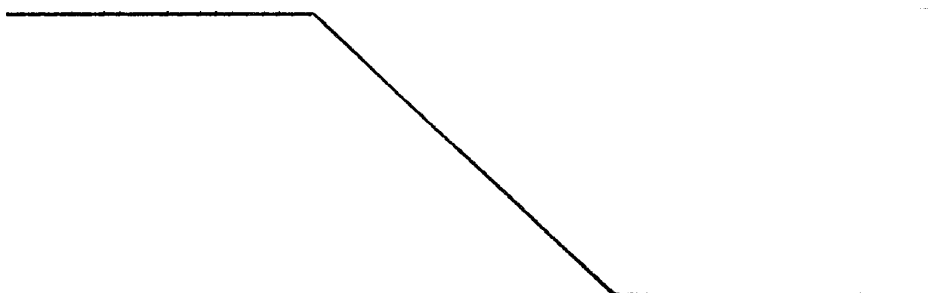
EJEMPLO 17

- Preparación de ácido 7-D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-aminocarboniloximetil-3-cefem-4-carboxílico

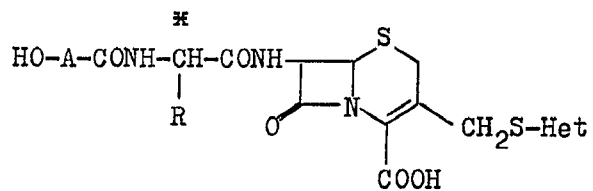
Se disolvieron 1,70 g de ácido D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-hidroxifenilacético que puede sintetizarse por el método de síntesis descrito en la

- patente US 3.954.733, en 60 ml de dimetilsulfóxido, y se añadieron 0,89 g de N,N'-carbonildiimidazol a la mezcla resultante, a temperatura ambiente y con agitación. Al cabo de 30 minutos se les añadió una disolución de 1,36 g de ácido 7-amino-3-aminocarboniloximetil-3-cefem-4-carboxílico,
5. 0,76 g de trietilamina y 30 ml de dimetilsulfóxido a lo que siguió el dejar que la mezcla reaccionara durante 6 horas con agitación. La disolución de reacción se añadió entonces a 1,5 l de acetona y el precipitado formado se filtró. El
10. producto filtrado se disolvió en 50 ml de agua y la disolución se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 3N bajo refrigeración con hielo. El precipitado así formado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 1,8 g del compuesto del
15. título. La sal sódica de este producto, que se obtuvo utilizando 2-etilhexanoato sódico, demostró contener el compuesto obtenido en el Ejemplo 7. - - - - -

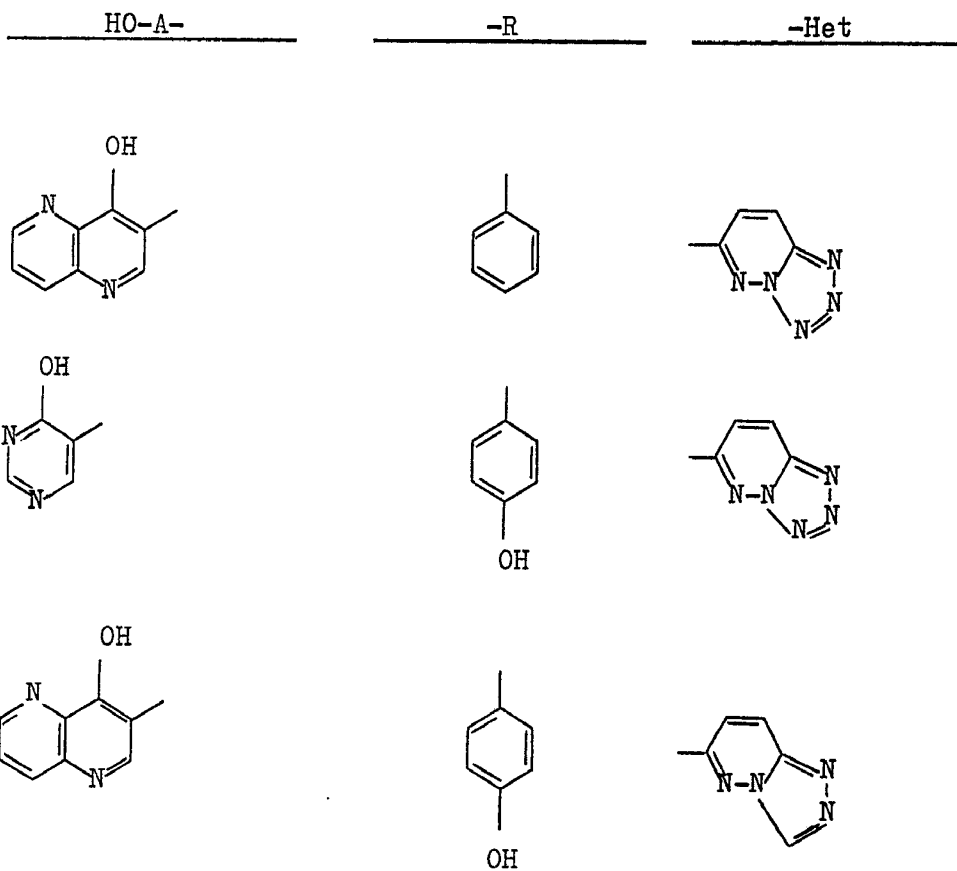
- Los siguientes compuestos pueden también obtenerse según la presente invención utilizando métodos como los
20. descritos anteriormente. - - - - -

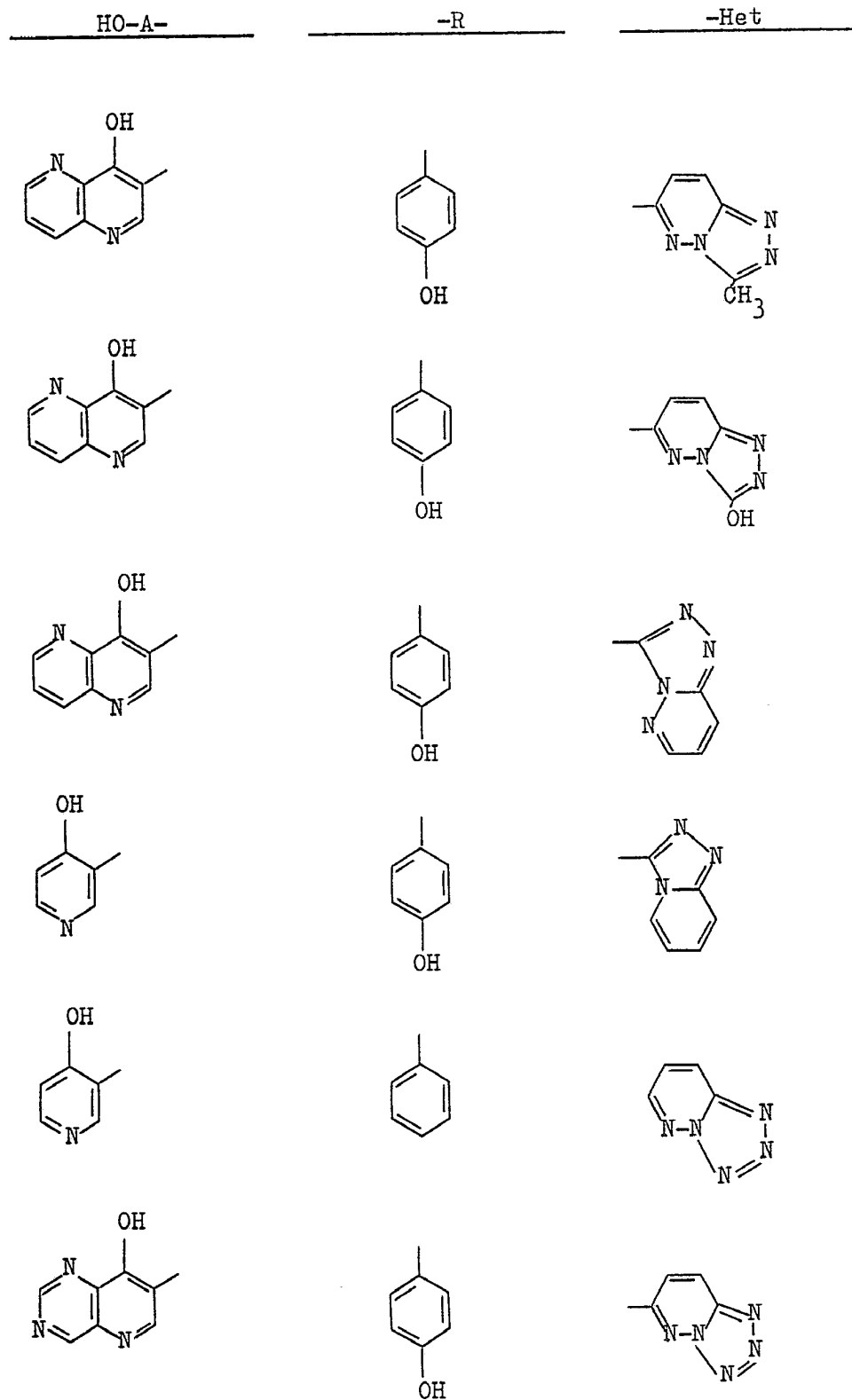


Compuestos de la fórmula (I-a)

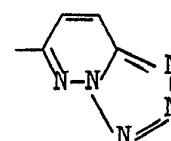
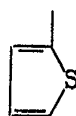
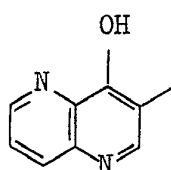
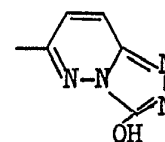
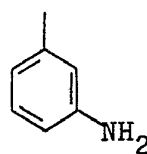
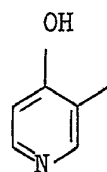
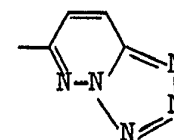
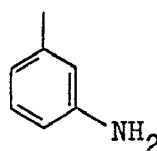
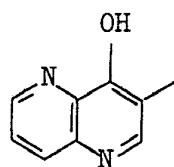
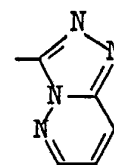
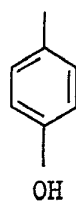
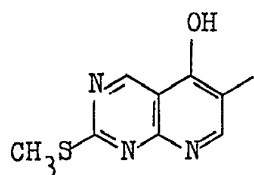
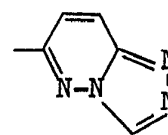
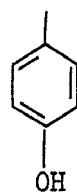
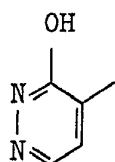


* configuración R = diastereómero D

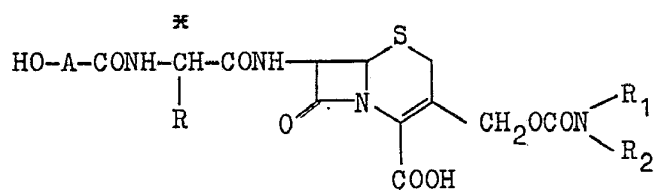




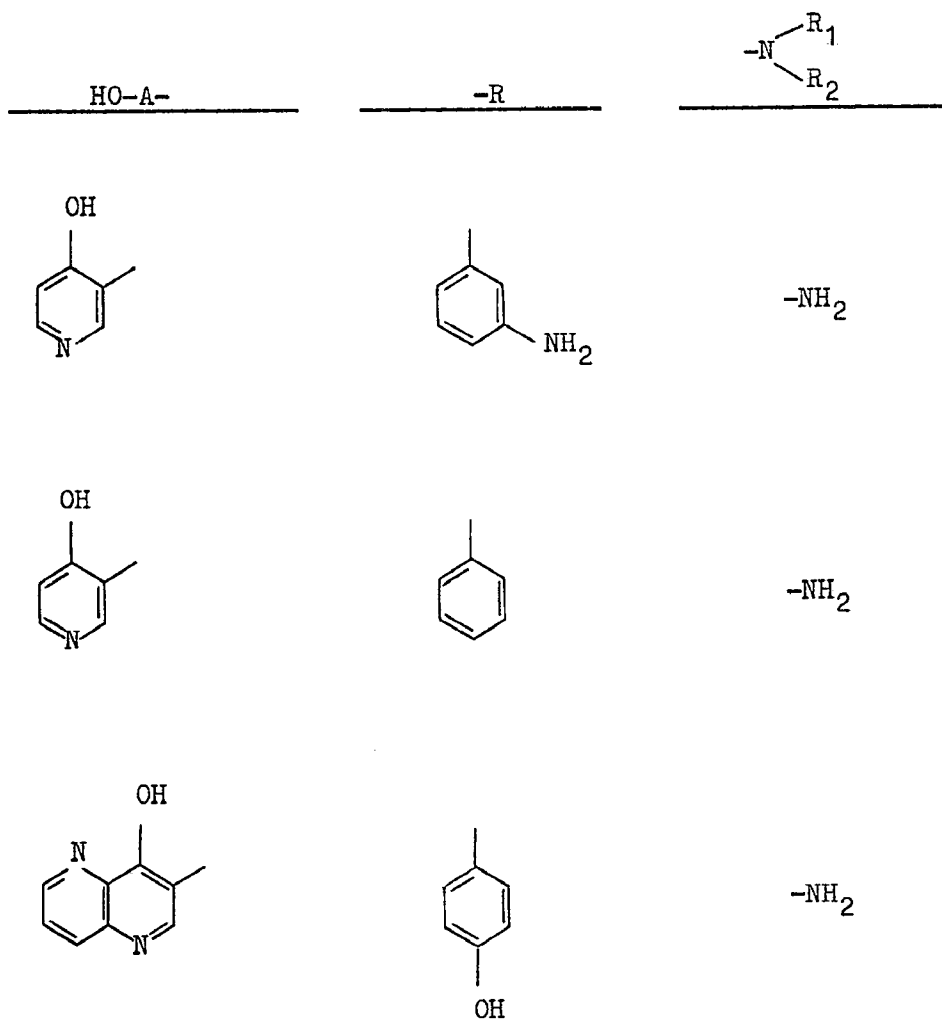
HO-A- -R -Het



Compuestos de la fórmula (I-b)

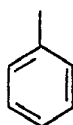
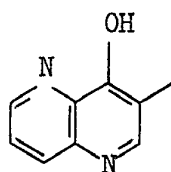
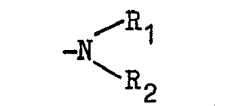


* configuración R = diastereómero D

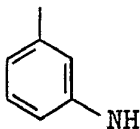
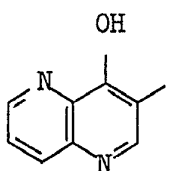


HO-A-

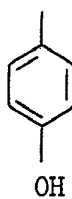
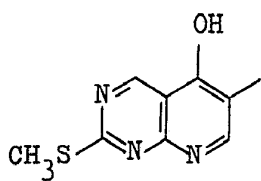
-R



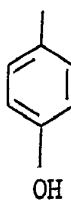
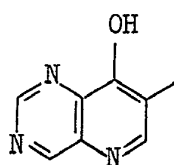
-NH₂



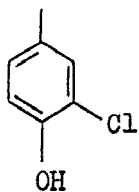
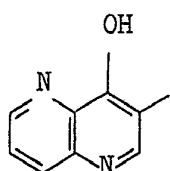
-NH₂



-NH₂

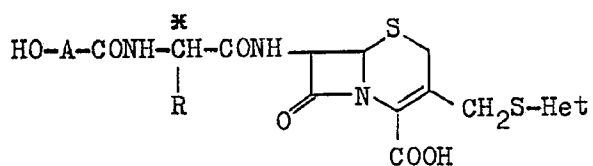


-NH₂

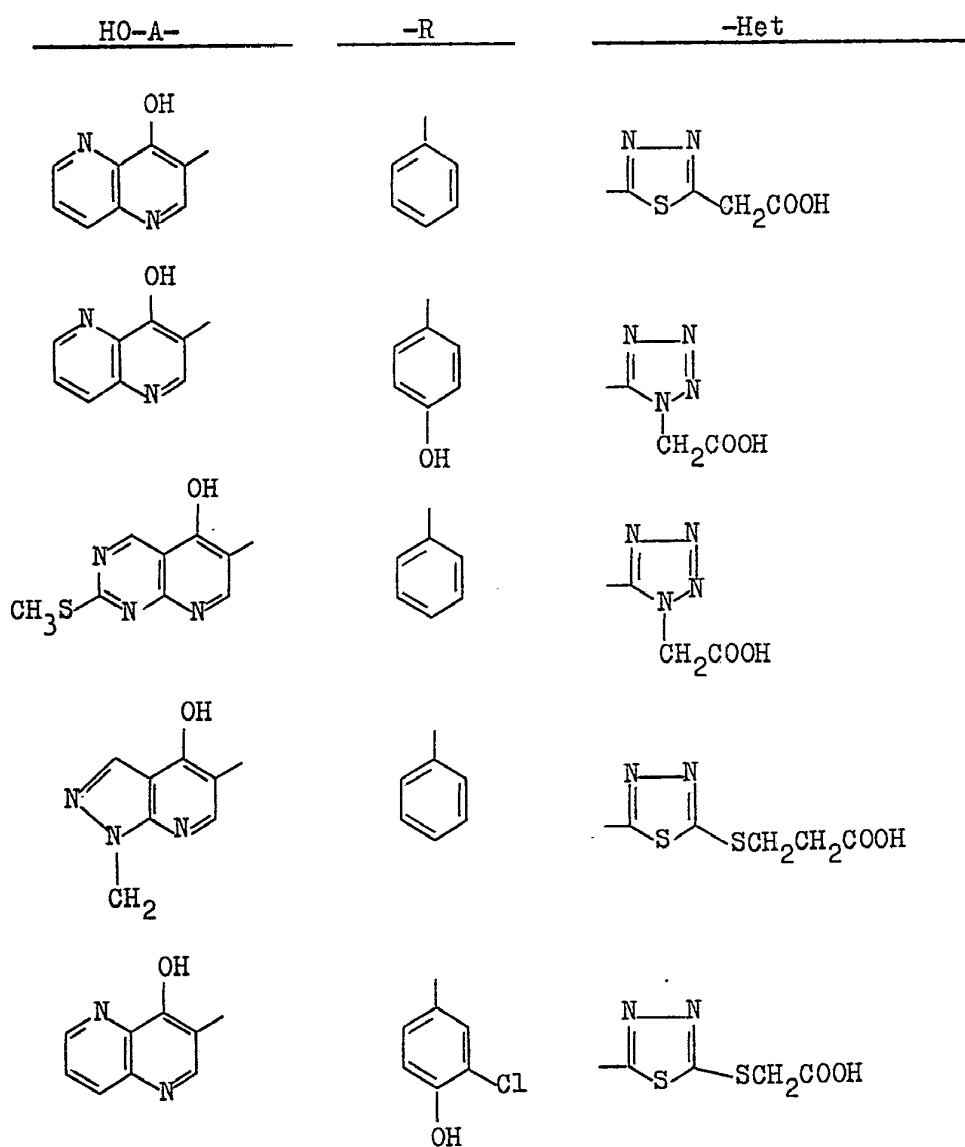


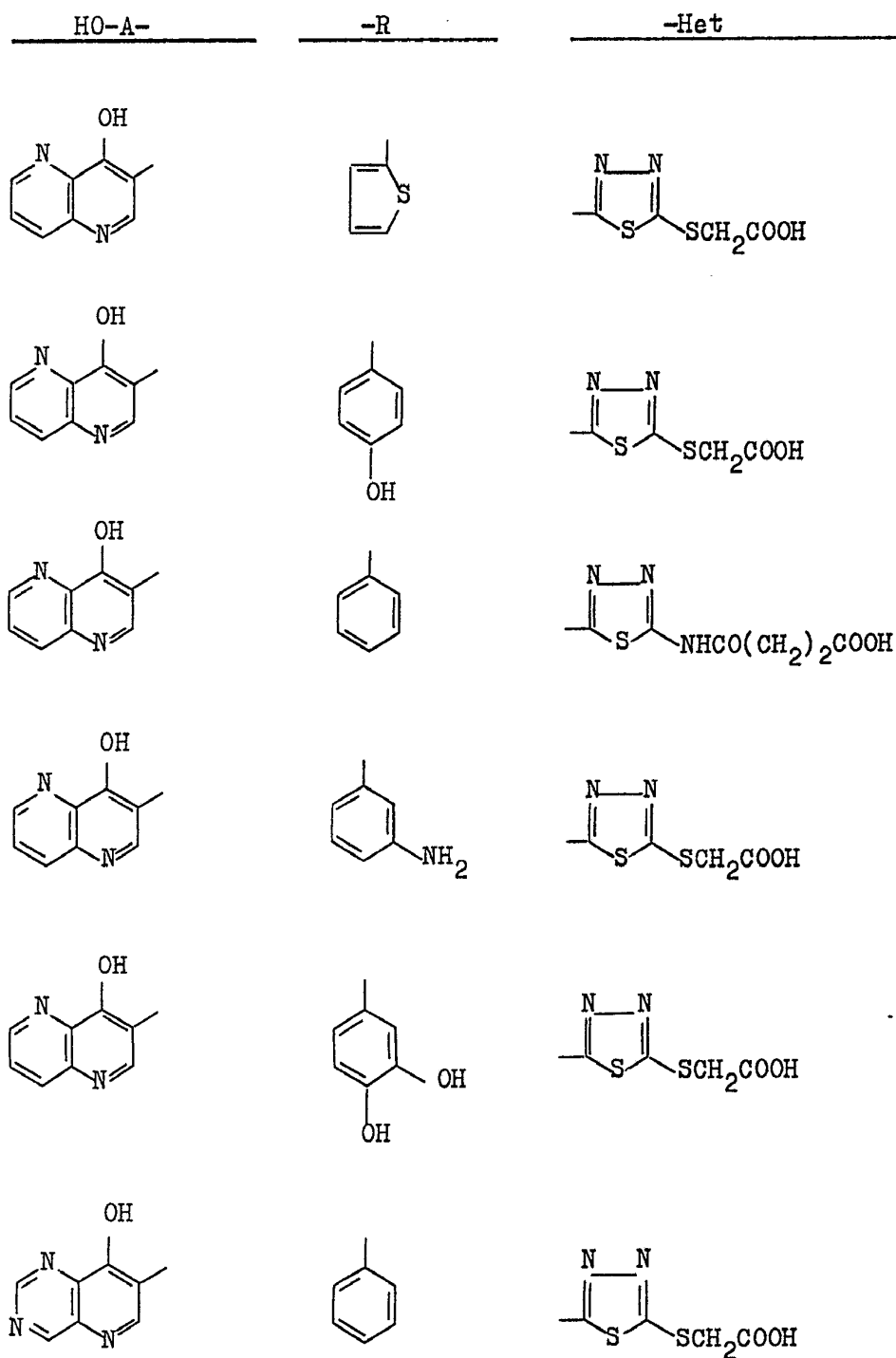
-NH₂

Compuestos de la fórmula (I-c)

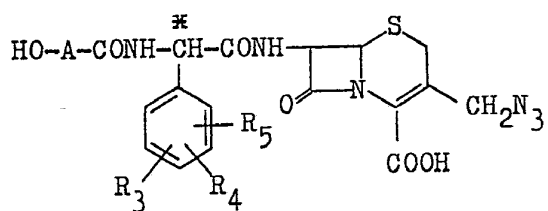


* configuración R = diastereómero D

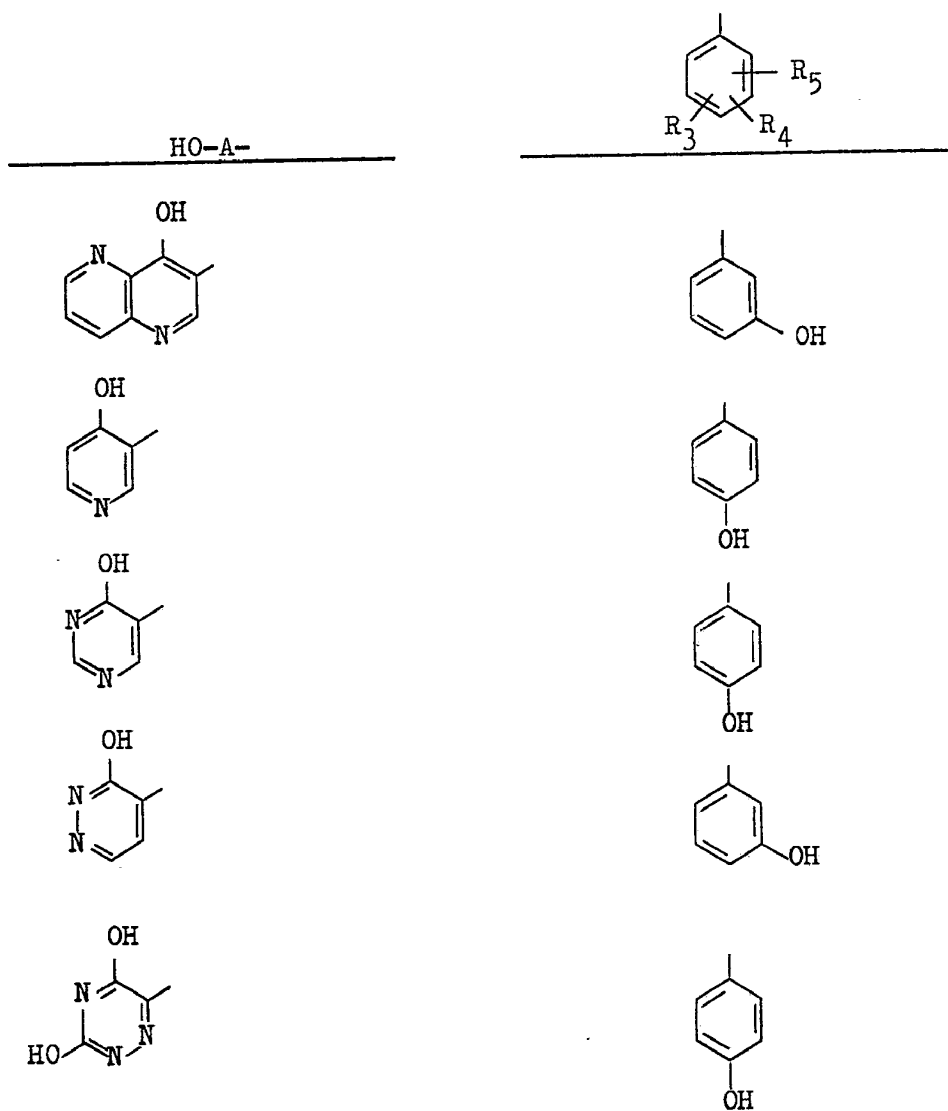


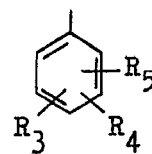


Compuestos de la fórmula (I-d)

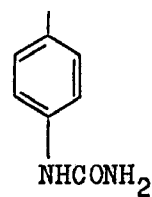
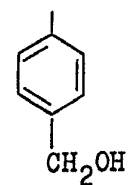
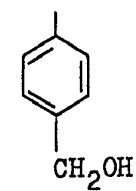
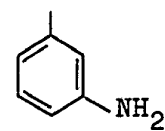
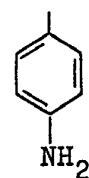
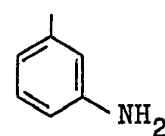
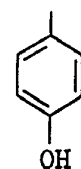
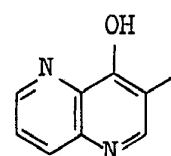
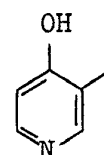
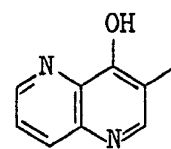
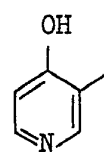
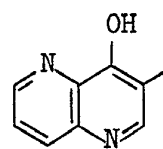
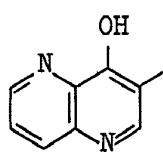
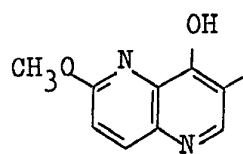


* configuración R = diastereómero D





HO-A-



Los siguientes Ejemplos de Referencia se dan para ilustrar la preparación de los materiales de partida utilizados para preparar compuestos según la presente invención y los otros se preparan de la misma manera. - - - - -

5.

EJEMPLO 1 DE REFERENCIA

Preparación de ácido 7-(D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico

10. Se disolvieron 0,965 g de sal de ácido trifluoacé tico de ácido 7-(D-alfa-amino-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico en 8 ml de dimetilsul fóxido y se les añadieron 0,545 g de trietilamina. Luego se añadió 0,516 g de N-hidroxisuccinimida éster de ácido 4-hi droxi-1,5-naftiridina-3-carboxílico a los mismos, a lo que
15. siguió agitación de la mezcla durante 1 hora y 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadió 0,598 g de 2-etil hexanoato sódico a la disolución resultante y la mezcla se agitó durante 10 minutos a lo que siguió separación por fil tración del material insoluble. Se añadieron 100 ml de ace tona al filtrado y los cristales precipitados se filtraron
20. entonces y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo pre sión reducida para obtener 0,93 g del compuesto del título como sal sódica que tenía un punto de fusión (descomposi ción) de 261 a 265°C. - - - - -

EJEMPLO 2 DE REFERENCIA

Preparación de ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxa-
mido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-
4-carboxílico

5. A una disolución de 6 ml de dimetilsulfóxido, 0,566 g de trietilamina y 0,441 g de N-hidroxisuccinimida éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico se le añadió 1 g de sal de ácido trifluoacético de ácido 7-(D-alfa-amino-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-
10. carboxílico y la mezcla se dejó reaccionar durante 14 minutos a temperatura ambiente con agitación. La disolución de reacción se añadió entonces gota a gota a 250 ml de acetona y se le añadieron además 100 ml de dietiléter. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron sobre pentóxido
15. de fósforo bajo presión reducida para obtener 0,99 g (rendimiento 82,5%) del compuesto del título como sal de trietilamina que tenía un punto de fusión de 135°C por contracción y de 142 a 147°C por descomposición. - - - - -

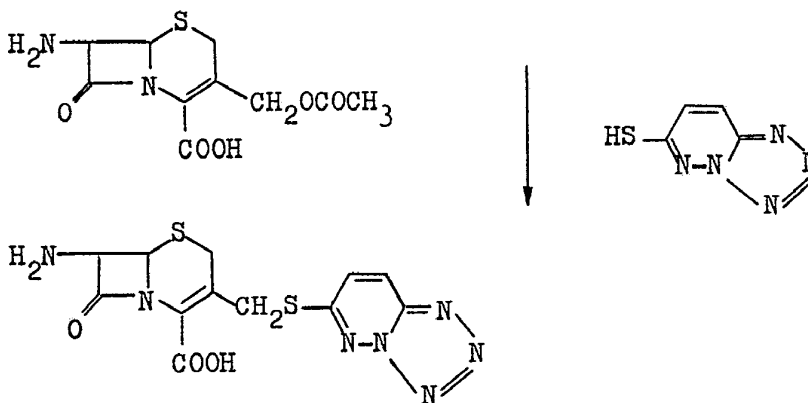
20. Esta sal de trietilamina se añadió a una disolución de 0,31 g de 2-etilhexanoato sódico en 8 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se añadió a 180 ml de acetona y 50 ml de dietiléter. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron sobre pentóxido de fósforo
25. bajo presión reducida para obtener el compuesto del tí

tulo como sal sódica que tenía un punto de fusión (descomposición) de 150 a 165°C. - - - - -

EJEMPLO 3 DE REFERENCIA

Preparación de ácido 7-amino-3-(tetrazolo[4,5-b]piridacina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5.

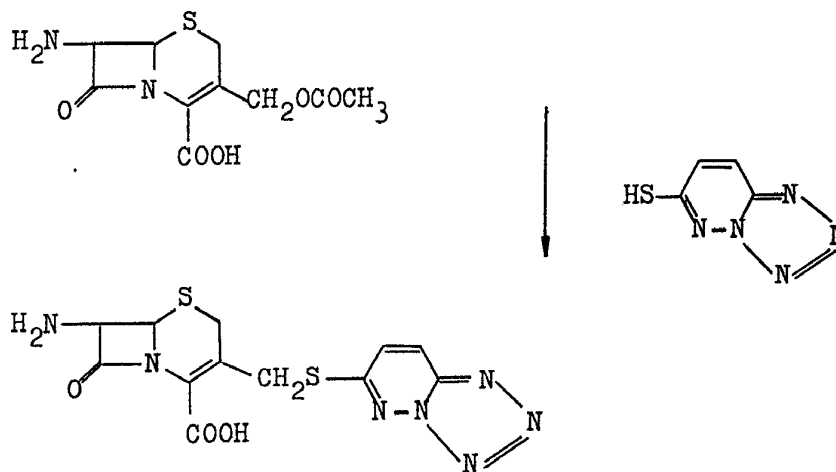


10. Se suspendieron 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 16 ml de agua y 8 ml de acetona y se añadió gota a gota a los mismos una suspensión de 2,1 g de bicarbonato sódico en 16 ml de agua, en un período de 7 minutos. La temperatura interior del reactor se aumento entonces a 50°C y se añadió gota a gota al mismo una suspensión de 2,3 g de 6-mercaptotetrazolo[4,5-b]piridacina en 35 ml de acetona, en un período de 10 minutos. La mezcla resultante se reflu-
15. yó durante 6 horas a una temperatura interior estable del reactor de 61°C a lo que siguió el dejar que reposara la mezcla refluida. El pH de la disolución fue de 8 y después de

- ello la mezcla se ajustó a un pH de 3,6 con ácido clorhídrico 6N bajo refrigeración por hielo, midiéndose el pH por medio de un pH-metro y agitándose durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 2,39 g del compuesto del título que tenía un punto de fusión (descomposición) de 202 a 205°C. - - - - -
- 5.

EJEMPLO 4 DE REFERENCIA

10. Preparación de ácido 7-amino-3-(s-triazolo[4,5-b]piridacina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico



- Se suspendieron 2,72 g (0,01 mol) de ácido 7-aminocefalosporánico en 20 ml de agua y 10 ml de acetona y se les añadió gota a gota una suspensión de 1,89 g de bicarbonato sódico en 10 ml de agua en un período de 10 minutos.
15. La temperatura del interior del reactor se aumentó entonces

- a 50°C y se le añadió gota a gota una suspensión de 1,9 g (0,0125 mol) de 2,3-triazolo-7,0-piridacina-6-tiol en 20 ml de acetona, en un período de 8 minutos. La mezcla resultante se reflujo durante 4 horas a una temperatura interior estable del reactor de 63°C, a lo que siguió refrigeración por hielo. Después de que la temperatura interior del reactor alcanzara de 3 a 4°C, la mezcla se ajustó a un pH de 5 con ácido clorhídrico 6N bajo refrigeración por hielo y se agitó entonces durante 10 minutos para ajustar la mezcla a un pH de 3,6. Una hora después de la agitación, se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con 10 ml de agua y dos veces con 10 ml de acetona y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 2,58 g (rendimiento 72,5%) del compuesto del título que tenía un punto de fusión (descomposición) de 187°C. - - - - -

Purificación

- Una suspensión de 1 g del producto bruto así obtenido en 10 ml de agua se agitó bajo refrigeración por hielo y se le añadieron, gota a gota y cada vez más, 9 ml de ácido clorhídrico 12N, en un período de 10 minutos. Veinte minutos después de la agitación, el material insoluble se separó por filtración y las aguas madres se ajustaron a un pH de 3,6 con 7 ml de hidróxido sódico al 30% y 3 ml de hidróxido sódico al 10%. Después de ello, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y los cristales precipitados se filtraron y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión

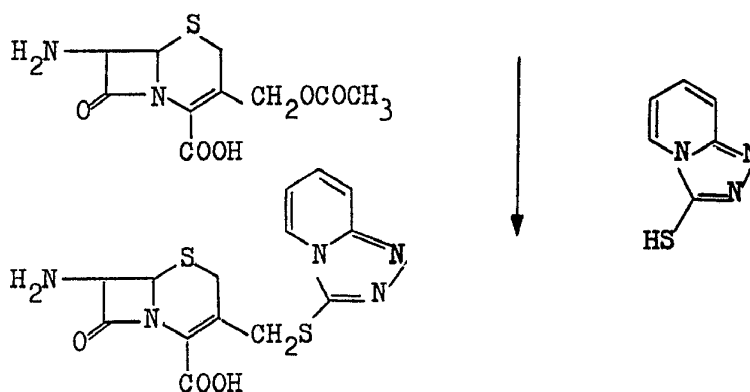
reducida para obtener 0,84 g (rendimiento: 84%) del compuesto del título que tenía un punto de fusión (descomposición) de 194°C. - - - - -

5. Se siguió el mismo proceso que el descrito anteriormente utilizando 10,74 g (0,0395 mol) de ácido 7-aminocefalosporánico, 134 ml de agua, 7,5 g de bicarbonato sódico y 7,5 g de 2,3-triazolo-7,0-piridacina-6-tiol para obtener 10,53 g (rendimiento: 75%) del compuesto del título como cristales brutos. Este compuesto resultó tener un punto de fusión (descomposición) de 189 a 192°C. - - - - -
- 10.

15. Luego, se siguió el mismo proceso de purificación descrito anteriormente utilizando 10 g del producto bruto así obtenido para obtener 8,2 g (rendimiento: 82%) del compuesto del título, purificado, que tenía un punto de fusión (descomposición) de 194°C. - - - - -

EJEMPLO 5 DE REFERENCIA

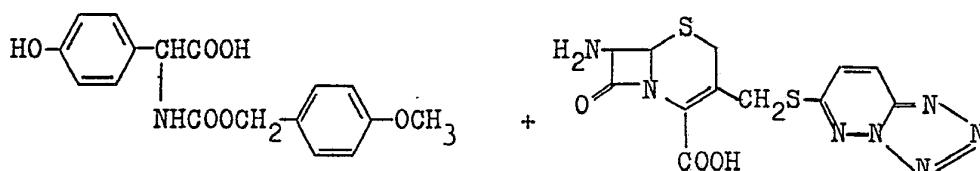
Preparación de ácido 7-amino-3-(pirido[2,1-c]-s-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

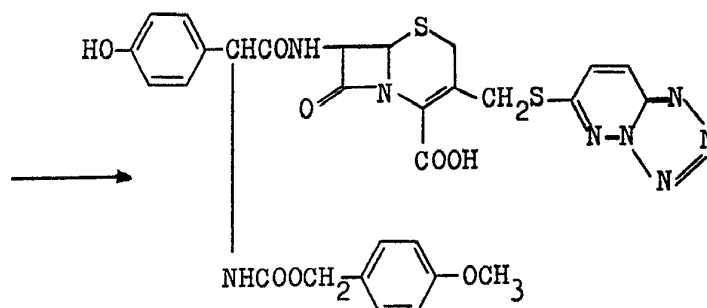


- Se suspendieron 2,72 g (0,01 mol) de ácido 7-aminocefalosporánico en 18 ml de agua y se les añadió gota a gota una suspensión de 2,1 g (0,025 mol) de bicarbonato sódico en 20 ml de agua en un período de 10 minutos. La temperatura interior del reactor se aumentó entonces a 50°C y se añadió gota a gota al mismo una suspensión de 1,81 g (0,0125 mol) de 3-mercaptopirido[2,1-c]-s-triazol en 35 ml de acetona en un período de 10 minutos. La mezcla resultante se reflujo durante 4 horas a una temperatura interior estable del reactor de 63°C, a lo que siguió refrigeración por hielo de la mezcla. Después de que la temperatura interior del reactor alcanzara 4°C, la mezcla se ajustó a un pH de 3,6 con ácido clorhídrico 6N. Una hora después de la agitación, se filtraron los cristales precipitados y se secaron sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 2,31 g (rendimiento: 61%) del compuesto del título que tenía un punto de fusión (descomposición) de 173 a 175°C. - -

EJEMPLO 6 DE REFERENCIA

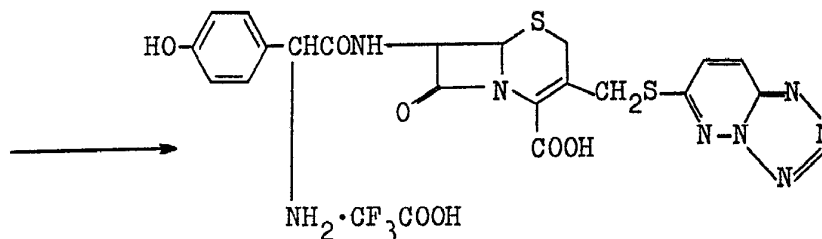
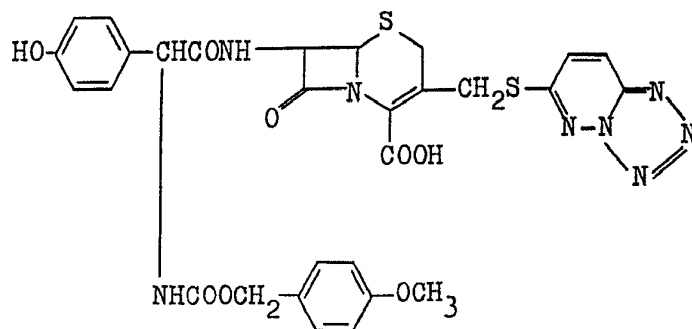
20. Preparación de ácido 7-(D-alfa-amino-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-3-(tetrazolo[4,5-b]piridacina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico





- Se suspendieron 3,31 g (0,01 mol) de D(-)-N-p-metoxibenciloxicarbonilamino-p-hidroxifenilglicina en 25 ml de acetonitrilo seco y se les añadieron 1,01 g de N-metilmorfolina. La mezcla resultante se enfrió entonces a -9°C
5. (temperatura interior) y se le añadió gota a gota una disolución de 1,36 g de cloroisobutilcarbonato en 2-3 ml de acetoneitrilo. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a una temperatura de -5°C a -9°C. Por separado, se suspendieron 4,01 g (0,011 mol) de ácido 7-amino-3-(tetrazolo-
10. [4,5-b]piridacina-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 20 ml de acetonitrilo seco y se les añadieron 6,4 ml de N,0-bis(trimetilsilil)acetamida, a lo que siguió la agitación de la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente para obtener una disolución que contenía compuesto disilflico.
15. Esta disolución que contenía compuesto disilflico se añadió de una vez a la disolución anhídrido mixto descrita anteriormente y la mezcla se dejó reaccionar durante 5 horas a una temperatura de -10°C a -2°C. Después de que la mezcla se hubo agitado adicionalmente durante otros 20 minutos a una temperatura de 0 a 8°C se le añadieron 20 ml de metanol. Luego
- 20.

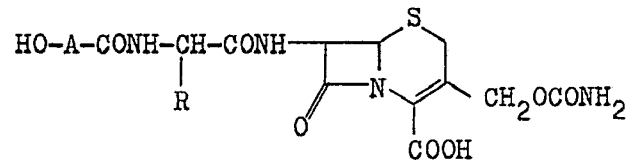
- se separó por filtración el material insoluble y el filtrado se concentró entonces y se secó para obtener un aceite. A este aceite se le añadieron 1,68 g de bicarbonato sódico y 20 ml de agua y luego se le añadieron 20 ml de metanol y
5. de 40 a 50 ml de acetato de etilo para preparar una disolución homogénea. La disolución resultante se concentró entonces bajo presión reducida eliminándose principalmente el metanol y la disolución se separó en dos fases líquidas. La fase acuosa resultante se lavó dos veces con 50 ml de acetato de etilo y se añadieron entonces 50 ml de acetato de etilo nuevo. La disolución resultante se ajustó a un pH de 2 a 1 con ácido clorhídrico 6N, con agitación bajo refrigeración por hielo. Se observaron materiales gomosos intermezclados. La disolución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico para obtener 2,55 g de cristales acaramelados. Dado que estos cristales contenían una pequeña cantidad de D-N-p-metoxibenciloxicarbonilamino-p-hidroxifenilglicina, se purificaron con acetato de etilo y dietiléter para obtener 1,38 g del compuesto deseado. Además, cuando los materiales gomosos se mezclaron con butanol normal tuvo lugar cristalización. El compuesto resultante resultó ser 2,6 g del compuesto deseado bastante puro.
10. Este compuesto, con los 1,38 g obtenidos como se ha descrito anteriormente, originó 3,98 g del compuesto deseado con un rendimiento de 58,7%. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.



5. A una disolución refrigerada por hielo de 16 ml de ácido trifluoacético y 4 ml de anisol se le añadieron 2,4 g del compuesto descrito anteriormente y la mezcla se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente. Después de ello, la disolución resultante se añadió gota a gota a 350 ml de dietiléter. El precipitado formado se filtró, se lavó con dietiléter y se secó sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 1,94 g del compuesto del título con un rendimiento de 87,5%. - - - - -

10. Si bien la invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pue-

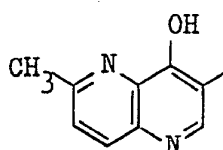
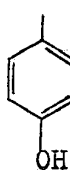
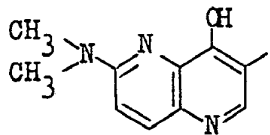
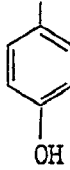
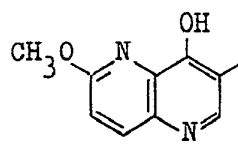
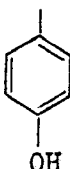
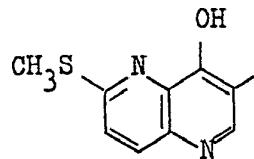
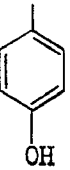
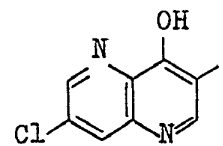
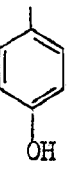
den realizarse varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

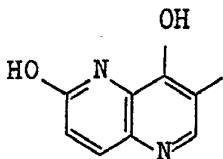

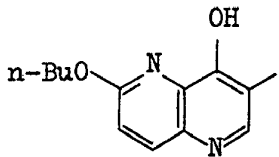
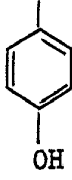
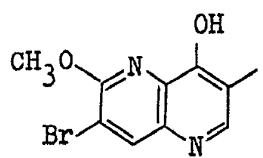
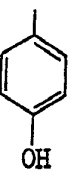
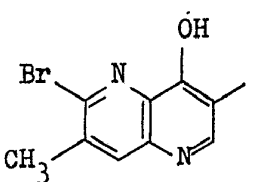
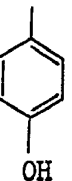
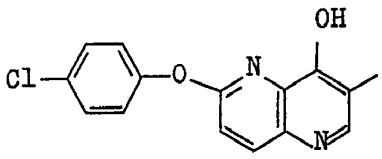
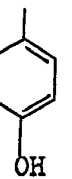


Ejemplo N°

HO-A-

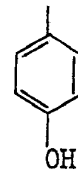
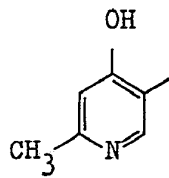
-R

I		
II		
III		
IV		
V		

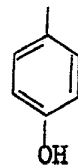
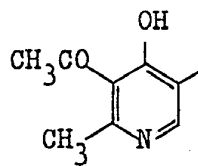
<u>Ejemplo Nº</u>	<u>HO-A-</u>	<u>-R</u>
VI		
VII		
VIII		
IX		
X		

Ejemplo N°HO-A--R

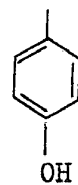
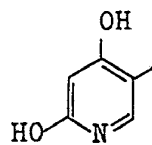
XI



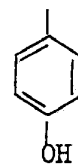
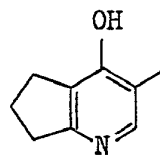
XII



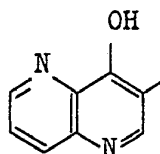
XIII



XIV

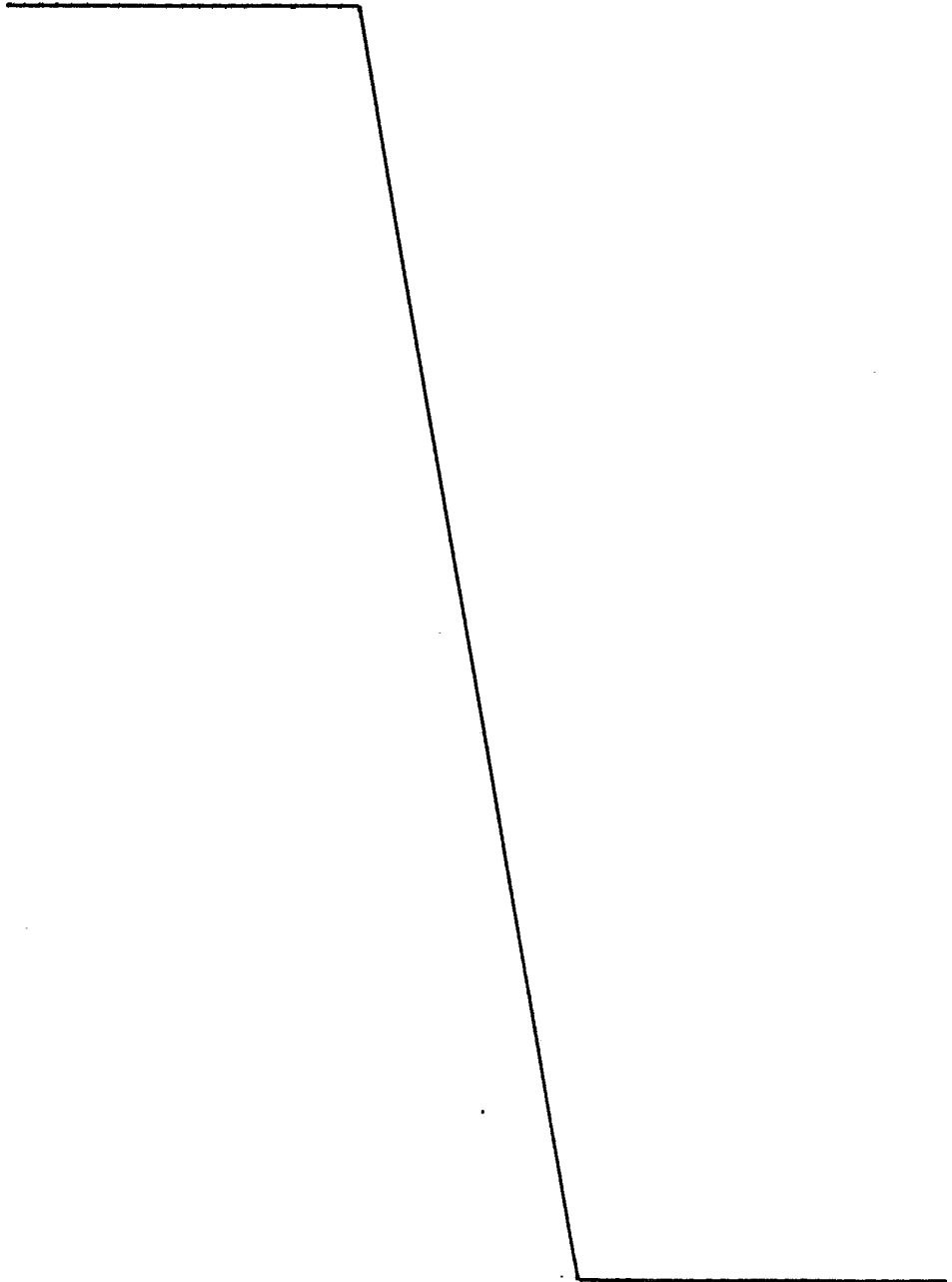


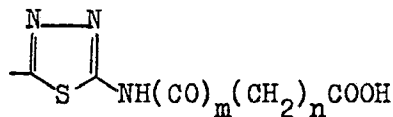
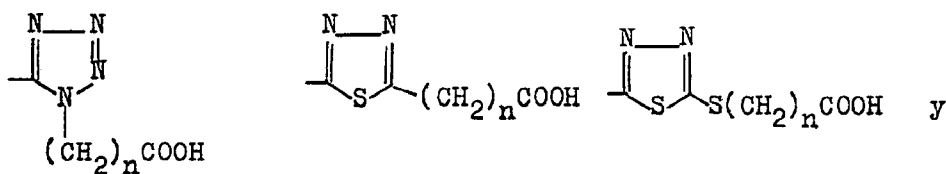
XV



Ejemplo Nº	Concentración inhibidora mínima (CIM) $\mu\text{g/ml}$					
	Staphylococcus aureus 209P	Staphylococcus aureus FS 289	Escherichia coli NIHJ	Klebsiella pneumoniae 602	Proteus vulgaris HX 19	Pseudomonas aeruginosa 104
I	0,39	3,13	1,56	0,78	0,39	3,13
II	0,78	6,25	1,56	0,78	0,78	6,25
III	0,78	6,25	3,13	0,78	0,39	3,13
IV	0,78	6,25	3,13	0,78	0,78	6,25
V	0,78	6,25	3,13	1,56	0,78	6,25
VI	0,78	6,25	6,25	1,56	0,78	6,25
VII	0,78	6,25	3,13	0,78	0,78	6,25
VIII	0,78	6,25	3,13	0,78	0,78	6,25
IX	0,78	6,25	3,13	0,78	0,78	6,25
X	1,56	6,25	6,25	1,56	0,78	6,25
XI	0,39	3,13	6,25	6,25	0,2	6,25
XII	0,39	3,13	12,5	6,25	0,78	12,5
XIII	0,39	3,13	6,25	12,5	0,2	6,25
XIV	1,56	12,5	6,25	12,5	1,56	6,25
XV	0,78	6,25	6,25	1,56	0,78	6,25

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

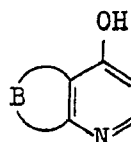




en que m y n son cada uno de 0 a 3; - - - - -

con la condición de que - - - - -

(a) cuando la porción HO-A- es un grupo - - - - -



en que B representa los átomos no metálicos necesarios para completar un anillo de piridina, un anillo de pirimidina o un anillo de pirazol, cada uno de los cuales puede ser insustituido o estar sustituido, T es dicho grupo $-CH_2S-D$ en que D es como se ha definido anteriormente, y - - - - -

5.

10.

(b) cuando T es dicho grupo $-CH_2N_3$, R es un grupo fenilo sustituido - - - - -

y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto

de la fórmula (II) - - - - -



en que A es como se ha definido anteriormente, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de la fórmula (III):



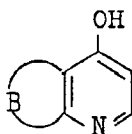
5. en que R y T son como se ha definido anteriormente, o una sal o derivado del mismo. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque T es un grupo $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Het}$, en que Het es un anillo de tetrazolopiridacina, un anillo de triazolopiridacina o un anillo de triazolopiridina. - - - - -

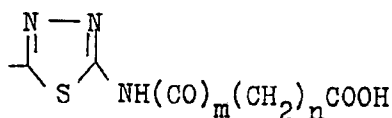
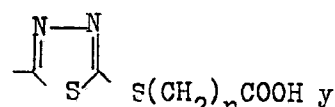
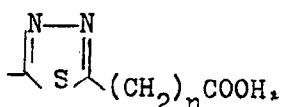
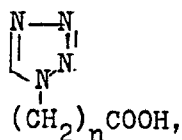
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque T es un grupo $-\text{CH}_2\text{OCON} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$ en que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4). - - - - -

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es un grupo fenilo substituido y T es un grupo $-\text{CH}_2\text{N}_3$. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la porción HO-A es un grupo - - - - -



5. en que B representa los átomos no metálicos necesarios para completar un anillo de piridina, un anillo de pirimidina o un anillo de pirazol, cada uno de los cuales puede ser insubstituido o estar substituido; R es un grupo fenilo que puede ser insubstituido o estar substituido o un grupo tienilo; T es un grupo $-\text{CH}_2\text{S}-\text{D}$ en que D es un grupo elegido del grupo formado por -----



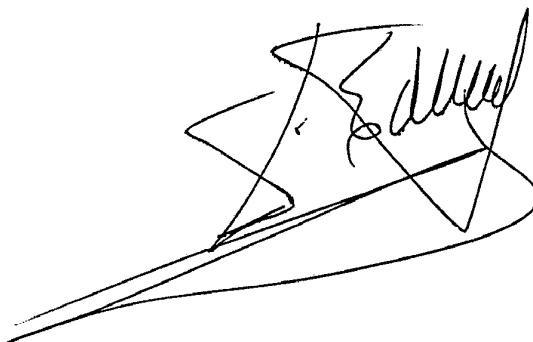
en que m y n son cada uno de 0 a 3. -----

10. 6.- "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS CEFALOSPORINICOS". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de setenta y cuatro hojas folia-

das y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 3 MAR. 1977
P.A. M. CURELL SUÑOL

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P.A. M. Curell Suñol'. The signature is highly stylized and cursive, with a large, sweeping flourish extending downwards and to the left.