

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 456.651	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	1 MARZO 1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
103183/74	6 Septiembre 1974	Japón
108428/74	19 Septiembre 1974	"
108429/74	19 Septiembre 1974	"
33824/75	20 Marzo 1975	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	440.739

54 TITULO DE LA INVENCION

"Método de preparación de cefalosporinas"

71 SOLICITANTE (S)

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 15, Kitahama 5-Chome, Higashi-Ku, Osaka-Shi, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

Hirotsada Yamada, Kousaku Okamura, Hisao Tobiki, Norihiko Tanno, Kozo Shimago, Takenari Nakagome, Toshiaki Komatsu, Akio Izawa, Hiroshi Noguchi, Kenji Irie y Yasuko Eda

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

S-1-17364 C (F-15217)
EX-JA-II

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 "Método de preparación de cefalosporinas", con prioridad de las solicitudes japonesas 103183/74, 108428/74, 108429/74 y 33824/75 de fechas 6 Septiembre 1974, 19 Septiembre 1974, 19 Septiembre 1974 y 20 Marzo 1975, respectivamente. - - -

10.

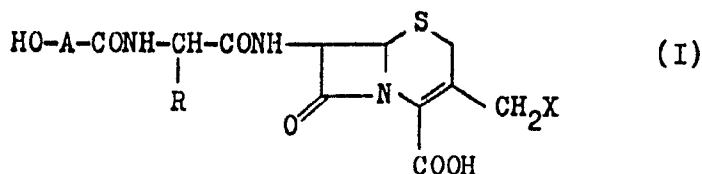
MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

15. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas cefalosporinas. Más particularmente, se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas cefalosporinas (incluyendo sus sales no tóxicas)

cas y farmacéuticamente aceptables) de la fórmula (I): - -



- en que A es un anillo heteroaromático mono- o policíclico, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo y que puede estar substituido por uno o más substituyentes; R es un grupo fenilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ureído y un grupo hidroximetilo; y X es un grupo -OCOCH₃ o un grupo -S-Het, en que Het es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos elegidos del grupo formado por los átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre que pueden estar substituidos con uno o más substituyentes. - - - - -
- 5.
- 10.

2. Descripción de la técnica anterior

- Es conocido que los compuestos de la serie cefalosporina tales como Cephalothin y Cefazolin son muy eficaces y se utilizan ampliamente como agentes quimoterapéuticos para enfermedades infecciosas provocadas por bacterias grampositivas o gramnegativas. - - - - -
- 15.

Sin embargo, estos compuestos de la serie cefalos

porina no tienen efecto alguno sobre enfermedades infecciosas provocadas por Pseudomonas aeruginosa que se han esparcido cada vez más en los últimos años y que frecuentemente son difíciles de curar. No hay aún disponibles comercialmente compuestos de la serie cefalosporina que sean eficaces contra Pseudomonas aeruginosa. - - - - -

5.

RESUMEN DE LA INVENCION

Según ello, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y de sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que son útiles como agentes antimicrobianos. Más particularmente, el objeto de la invención se concreta en las reivindicaciones. Se observará que éstas ciñen el ámbito de protección a un solo objeto, si bien, por razones de claridad, la descripción que sigue contempla aspectos no reivindicados expresamente en la presente. - - - - -

10.

15.

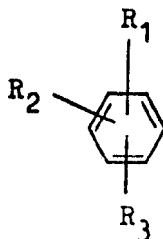
DESCRIPCION DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

En la fórmula (I), A es un anillo heteroaromático mono- o policíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo y los ejemplos incluyen quinolina, isoquinolina, cinnolina, naftiridina, quinoxalina, pirazolopiridina, piridopiracina, tiazolopiridinina, piridopirimidina, piridina, pirimidina, piridacina, triacina, piracina y similares. Estos anillos heterocíclicos pueden estar

20.

- substituidos con uno o más substituyentes elegidos del grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanofilo inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo mercapto, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi-
5. metilo inferior, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamofilo, un grupo carbamofilo, un grupo ariloxicarbonilamino, un grupo acetoacetilamino, un grupo alquilamino inferior,
10. un grupo dialquilamino inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo arilo, un grupo cicloalquilo y similares, además del grupo hidroxilo.

En la fórmula (I), R es preferentemente un grupo fenilo substituido de la fórmula - - - - -



15. en que R₁ es un grupo ureído, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo hidroximetilo; R₂ y R₃ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor, un átomo de yodo, un grupo nitro, un grupo dialquilamino inferior, un grupo alcanoilamino inferior, un

grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo alcanoiloxi inferior, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo trifluometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo sulfamilo o similares. - - - - -

5. En la fórmula (I), X es un grupo $-OCOCH_3$ o un grupo $-S-Het$ en que $-Het$ es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos elegidos del grupo formado por átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo heterocíclico puede estar substituido con
10. un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo mercapto o un grupo hidroximetilo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos adecuados incluyen 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-hidroximetil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-hidroximetil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-aminometil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 3-hidroxipiridacín-6-il, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo y similares. - - - - -
- 15.
20. Los ejemplos de las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables derivadas de los compuestos de la fórmula (I) incluyen la sal sódica, la sal potásica, la sal cálcica, la sal magnésica, la sal de trietilamina, la sal de dietanolamina, la sal de morfolina, la sal de procaína, la sal
25. de L-arginina, la sal de L-lisina y similares. - - - - -

El átomo alfa-carbono de la cadena lateral (porción fenilglicina) fijada 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 (D-diastéromero y L-diastéromero) y la forma DL se incluyen dentro del alcance de la presente invención, pero se prefiere la forma D-diastéromera. - - - - -

5.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "alquilo inferior" significa preferentemente un grupo o una porción alquilo recta o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. - - - - -

10.

La expresión "alcoxi inferior" significa preferentemente un grupo o porción alcoxi recta o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. - - - - -

La expresión "alcanofilo inferior" significa preferentemente un grupo o porción alcanofilo que tiene de dos a cinco átomos de carbono. - - - - -

15.

La expresión "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo. - - - - -

La expresión "arilo" incluye preferentemente un grupo fenilo y un grupo piridilo y la expresión "arilsulfonilo" incluye preferentemente un grupo fenilsulfonilo y un grupo piridilsulfonilo. - - - - -

20.

La expresión "ariloxycarbonilamino" incluye preferentemente un grupo fenoxycarbonilamino. - - - - -

5. La expresión "haloalquilo" significa un grupo alquilo substituido con halógeno que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. - - - - -

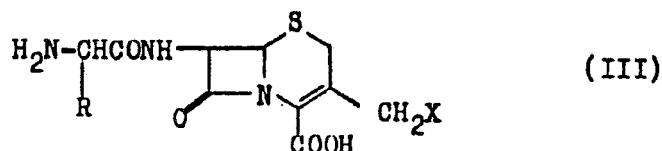
La expresión "alquenilo inferior" incluye preferentemente un grupo alquenilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono. - - - - -

10. La expresión "cicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono. - -

El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse según la invención 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 X son como se ha definido anteriormente o una sal

o derivado de los mismos y, cuando X es un grupo $-\text{OCOCH}_3$, haciendo además reaccionar el producto resultante con un compuesto de la fórmula SH-Het en que Het es como se ha definido anteriormente, para convertir X en un grupo $-\text{S-Het}$ si es necesario. - - - - -

5.

Haciendo más particularmente referencia al procedimiento, 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, tetrahydrofurano, 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 utilizarse en combinación con agua. - - - - -

10.

15.

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 mixtos de ácidos o anhídridos simétricos de ácidos con ácidos tales como ácidos dialquilfosfóricos, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácidos fosfóricos halogenados,

20.

25.

- ácidos fosforosos dialquílicos, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido naftalensulfónico, alilcarbonatos, ácidos carboxílicos alifáticos (por ejemplo ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutanoico); azoluros de ácidos con imidazol, imidazoles substituidos, dimetilpirazol, triazol y similares; y ésteres activos tales como éster de cianometilo, éster de metoximetilo, éster de vinilo, éster de propargilo, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de tricloro fenilo, éster de pentaclorofenilo, éster de metansulfonilfenilo, p-nitrofeniltioéster, carboximetiltioéster, éster de piridilo, éster de piperidilo, 8-quinoliltioéster y ésteres con 1-hidroxí-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida o N-hidroxiftalimida. - - - - -
15. 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'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N-(4-dietilaminociclohexil)-carbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonildi-(2-metilimidazol), penta metilenceteno-N-ciclohexilimina, difenilcetano-N-ciclohexil imina, sal de 2-etil-7-hidroxibencisoxazolio, sal interior de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfonil)isoxazolio, cloruro amónico de (clorometilen)dimetilo y similares. - - - - -
- 20.
- 25.

Como se ha descrito anteriormente, pueden utilizarse en la presente invención los agentes de amidación que se utilizan en general en los campos de la química de los péptidos, la química de las penicilinas y la química de las cefalosporinas. - - - - -

5.

Los ejemplos de sales de compuestos de la fórmula (III) incluyen una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo las sales sódicas, potásicas, cálcicas, etc.) de ácidos de la fórmula (III); sales de aminas orgánicas (por ejemplo sales de trimetilamina, trietilamina, quinolina, colidina, etc.) de los ácidos de la fórmula (III); y sales de ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo sales de ácido toluensulfónico, ácido naftalensulfónico, ácido tetralinsulfónico, etc.) de los ácidos de la fórmula (III). Los ejemplos de los derivados de los compuestos de la fórmula (III) incluyen derivados carboxilo en que el grupo carboxilo está protegido por esterificación o amidación o es en forma de su anhídrido. - - - - -

10.

15.

El grupo protector de carboxilo puede eliminarse después de la reacción de acilación bajo condiciones suaves, por ejemplo por solvolisis tal como una hidrolisis y una alcoholisis, una hidrogenación catalítica, una reducción, una oxidación, una reacción de sustitución nucleófila, una reacción fotoquímica, o una reacción enzimática. - - - - -

20.

25.

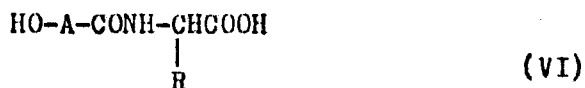
Los ejemplos de grupos formados por grupos protec

- tores carboxilo adecuados incluyen un éster de sililo, un éster de organo-estaño, un etiléster de toluensulfonilo, un éster de p-nitrobencilo, un éster de bencilo, un éster de fenacilo, un éster de 2-furilmetilo, un éster de difenilmetilo, un éster de difenilmetilo substituido, un éster de p-metoxibencilo, un éster de tritilo, un éster de benzoiloximetilo, un oximetiléster de alcanoflo inferior, un dimetilmetileneaminoéster, un éster de p-nitrofenilo, un éster de metilsulfonilfenilo, un éster de metiltiofenilo, un éster de t-butilo, un éster de 4-picolilo, un éster de yodoetilo, un éster de tricloroetilo, un éster de ftalimidometilo, un éster de 3,4-dimetoxi ó 3,5-dimetilbencilo, un éster de 2-nitrobencilo, un éster de 2,2'-dinitrobencilo, un grupo acetiloxicarbonilo, un éster de tricloroetilo, un grupo $-\text{COOP} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array}$,
- 5.
- 10.
15. un grupo $-\text{COON}=\text{CHR}'$ (en que R' es un grupo alquilo o un grupo arilo), un grupo $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \diagdown \text{SO}_2 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ y similares, que se forman a partir de grupos protectores de carboxilo utilizados convencionalmente en los campos de la química de los péptidos, penicilinas y cefalosporinas. - - - - -
20. En el caso del éster de sililo, pueden sililarse otros substituyentes del compuesto de la fórmula (III), si los hay, tales como un grupo hidroxil o un grupo amino. - - -

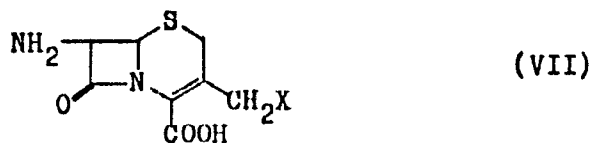
En el caso de estos derivados de compuestos de la fórmula (III), también pueden utilizarse sus sales de ácido

licitud de patente japonesa (OPI) 68593/1973 y en Journal of the Chemical Society, 1965, 5015). - - - - -

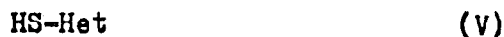
5. Además, otra forma de preparación de los compuestos de la fórmula (I) es un método que comprende hacer reaccionar un ácido acilaminocarboxílico de la fórmula (VI): - -



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



10. en que X es como se ha definido anteriormente, o un derivado del mismo, y cuando X es un grupo $-\text{OCOCH}_3$, hacer reaccionar además el producto de reacción resultante, si es necesario, con un tiol heterocíclico de la fórmula (V): - - -



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

15. Los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse fácilmente por medio de los métodos que se revelan, por

ejemplo, en las patentes norteamericanas 3.634.416 y 3.634.418, la patente holandesa 70/05519, la patente canadiense 873869, la publicación de la patente japonesa 14457/1971 y las solicitudes de patente japonesas (OPI) 49983/1974, 12579/1972, 31689/1974, 54393/1974 y 49984/1974.

Se ha hallado ahora que las nuevas cefalosporinas de la fórmula (I) anterior tienen una fuerte actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas con excelentes propiedades farmacocinéticas y son útiles como agentes quimoterapéuticos para enfermedades infecciosas de los animales, incluyendo el ser humano, las aves de corral y el ganado. Los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, despliegan una importante actividad antimicrobiana contra bacterias contra las que los compuestos de la serie de las cefalosporinas conocidos son difícilmente eficaces, tales como Pseudomonas aeruginosa, Proteus positivo al indol, Serratia y Enterobacter aerogenus. Las cefalosporinas de las fórmulas (I), que característicamente tienen un grupo fenilo substituido con por lo menos un grupo ureído, un grupo amino, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo representado por R, se distribuyen mucho mejor en el suero y la orina que los compuestos similares, sin tales substituyentes. - - - - -

El compuesto de la fórmula general (I) puede administrarse intramuscular o intravenosamente, por ejemplo en forma de una disolución, una suspensión y similares. - - -

Las composiciones o preparaciones que contiene el compuesto de la fórmula general (I) como ingrediente activo pueden prepararse mezclando el compuesto de la fórmula (I) con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, tales como agua. - - - - -

5.

Una dosis usual del compuesto de la fórmula (I) es de unos 400 mg a 20 g/día, preferentemente unos 500 mg a 2 g/día, en una sola administración o en varias, generalmente en varias, para un adulto (aproximadamente 60 kg de peso corporal). - - - - -

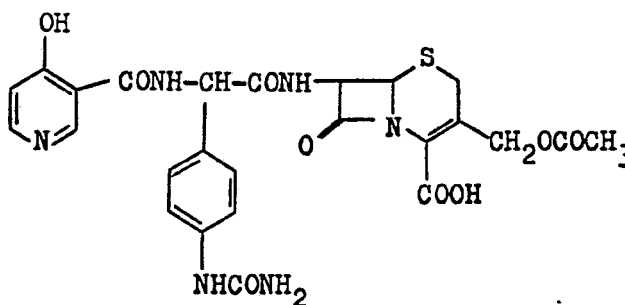
10.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la preparación de los compuestos según la invención pero no deben entenderse limitativos de su alcance. A menos que se indique de otra forma, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares lo son en peso. De entre estos ejemplos, debe prestarse especial atención a los 113, 120, 125, 126, 129, 130 y 131, en razón del objeto reivindicado. - -

15.

EJEMPLO 1

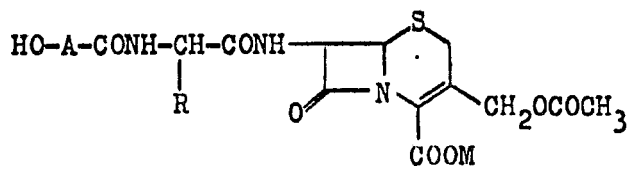
Preparación de ácido 7- α -(4-hidroxipiridina-3-carboxiamido)- α -p-ureidofenilacetamido β -cefalosporánico

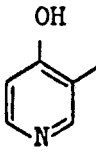

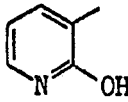

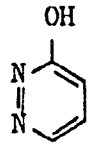
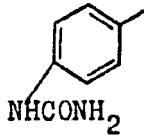
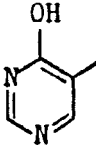
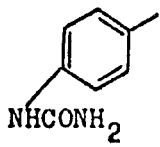
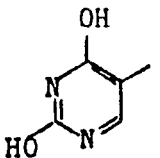
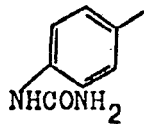
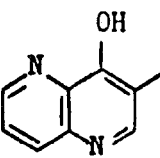
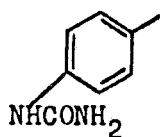


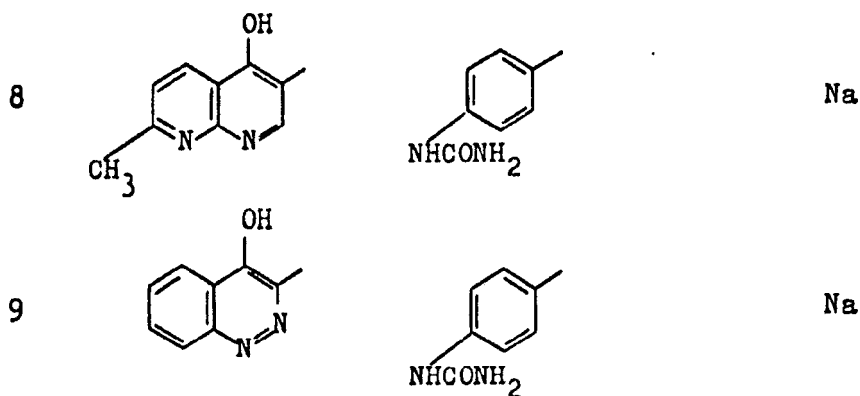
- A una disolución de 4,63 g de ácido 7-(D-alfa-amino-p-ureidofenilacetamido)cefalosporánico y 2,02 g de trietilamina en 80 ml de dimetilformamida se le añadieron 2,36 g de N-hidroxisuccinimida-éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico, bajo agitación. Después de que la mezcla hubo reaccionado durante 3 horas a temperatura ambiente, se le añadieron 1,66 g de 2-etilhexanoato sódico y después de 10 minutos se le añadieron además 200 ml de diclorometano y 100 ml de éter de dietilo para depositar cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con éter de dietilo. El producto obtenido se disolvió en agua y la disolución se ajustó a un pH de 2 bajo refrigeración con hielo con adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N al mismo con agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se obtuvieron así 2,6 g del compuesto del título. - - - - -

- El ácido libre así obtenido se disolvió en dimetilformamida y una cantidad equimolar de 2-etilhexanoato sódico y entonces se le añadió éter de dietilo para depositar cristales. Así, se obtuvo la sal sódica del compuesto del título. - - - - -

De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 1 se sintetizaron los siguientes compuestos. - - - - -



Ejemplo Nº	HO-A-	R-	M
2			Na
3			Na
4			Na
5			Na
6			Na
7			Na



EJEMPLO 10

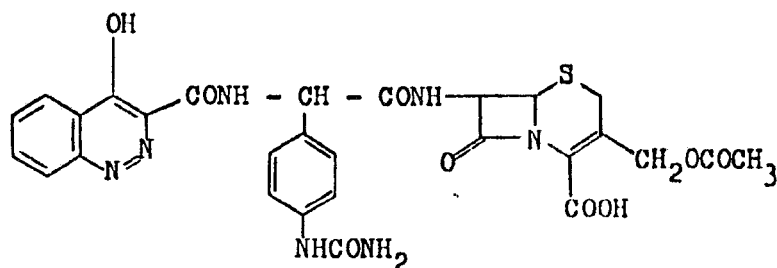
Preparación de ácido 7- α -[D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxiamido)-alfa-(p-ureidofenil)acetamido]cefalosporánico

- Una disolución de 4,63 g de ácido 7-(D-alfa-amino-p-ureidofenilacetamido)cefalosporánico y 2,02 g de trietilamina en 100 ml de diclorometano refrigeró con hielo y se añadieron a la misma, con agitación, 2,45 g de hidrocioruro de cloruro de ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxílico.
5. Después de agitar durante 20 minutos, se añadieron 1,01 g de trietilamina y 30 ml de dimetilformamida y la mezcla se hizo reaccionar durante 15 horas a la misma temperatura con agitación. La materia insoluble se separó por filtración y el filtrado se extrajo con tres porciones de 30 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico. El extracto acuoso se refrigeró con hielo y se ajustó a un pH de 2 bajo agitación con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo a pre-
- 10.
- 15.

si3n reducida. As3, se obtuvieron 2,4 g del compuesto del t3tulo. El producto se convirti3 adem3s en su forma de sal s3dica utilizando un m3todo convencional. - - - - -

EJEMPLO 11

5. Preparaci3n de 3cido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidrocinnolina-3-carboxi-amido)-alfa-(p-ureidofenilacetamido)cefalospor3nico

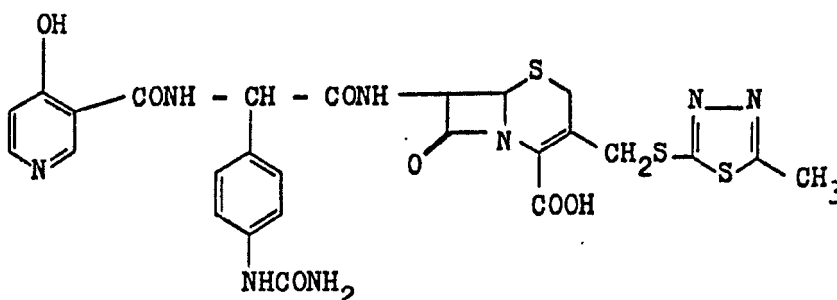


10. En 60 ml de dimetilformamida seca se disolvieron 1,90 g de 3cido 4-hidroxicinnolina-3-carboxflico a temperatura ambiente (unos 20-30°C) con agitaci3n. La disoluci3n resultante se a3adi3 a 1,78 g de carbonildiimidazol y la mezcla se agit3 durante 30 minutos. Despu3s de ello se le a3adieron 4,63 g de 3cido 7-(D-alfa-amino-p-ureidofenilacetamido)cefalospor3nico y 2,0 g de trietilamina y la mezcla se hizo reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente
15. con agitaci3n. A la disoluci3n de reacci3n se le a3adieron 3,64 g de una disoluci3n de 2-etilhexanoato s3dico al 50% en n-butanol y la mezcla se agit3 durante 10 minutos. La di-
soluci3n de reacci3n sevirti3 en acetona y los cristales depositados fueron recogidos por filtraci3n. Los cristales

se disolvieron en agua y la disolución resultante se refrigeró con hielo y se ajustó a un pH de 2 con agitación con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Así, se obtuvieron 3,0 g del compuesto del título. El compuesto se convirtió en la sal sódica utilizando un método convencional. - - - - -

EJEMPLO 12

10. Preparación de ácido 7-(D-alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxi-amido)-alfa-(p-ureidofenil)acetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico



15. A una mezcla de 5,35 g de ácido 7-(D-alfa-amino-p-ureidofenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, 2,02 g de trietilamina y 80 ml de dimetilformamida se le añadieron 2,36 g de N-hidroxisuccinimida éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico. Después de haber hecho reaccionar la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente con agitación, se le añadieron 1,66 g de 2-etilhexanoato sódico y después de 10 minutos se le añ

20.

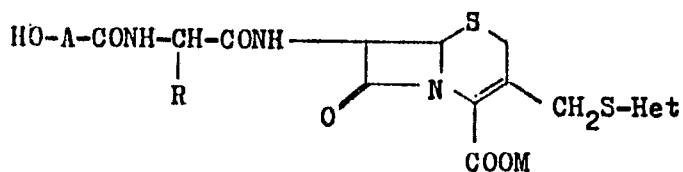
- dieron además 200 ml de acetona y 100 ml de éter de dietilo para depositar cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter de dietilo y se disolvieron en agua. La disolución resultante se ajustó a un pH de 2 bajo refrigeración con hielo con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre peróxido de fósforo a presión reducida. Se obtuvieron así 3,2 g del compuesto del título. El compuesto se convirtió además en su sal sódica utilizando un método convencional.-
- 5.
- 10.

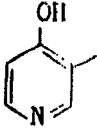

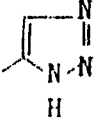
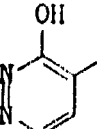

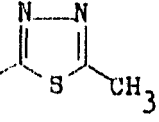
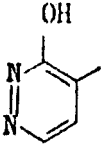
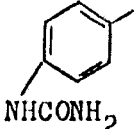
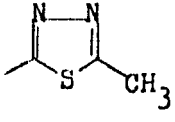
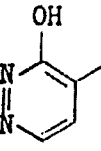
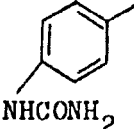
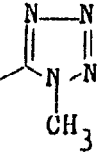
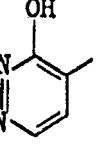
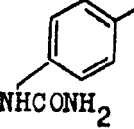
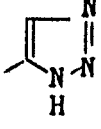
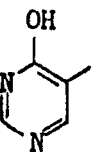
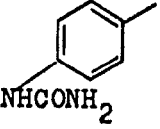
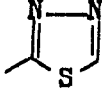
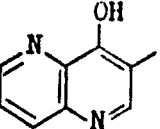
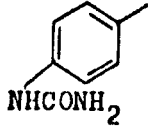
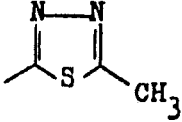
EJEMPLO 13

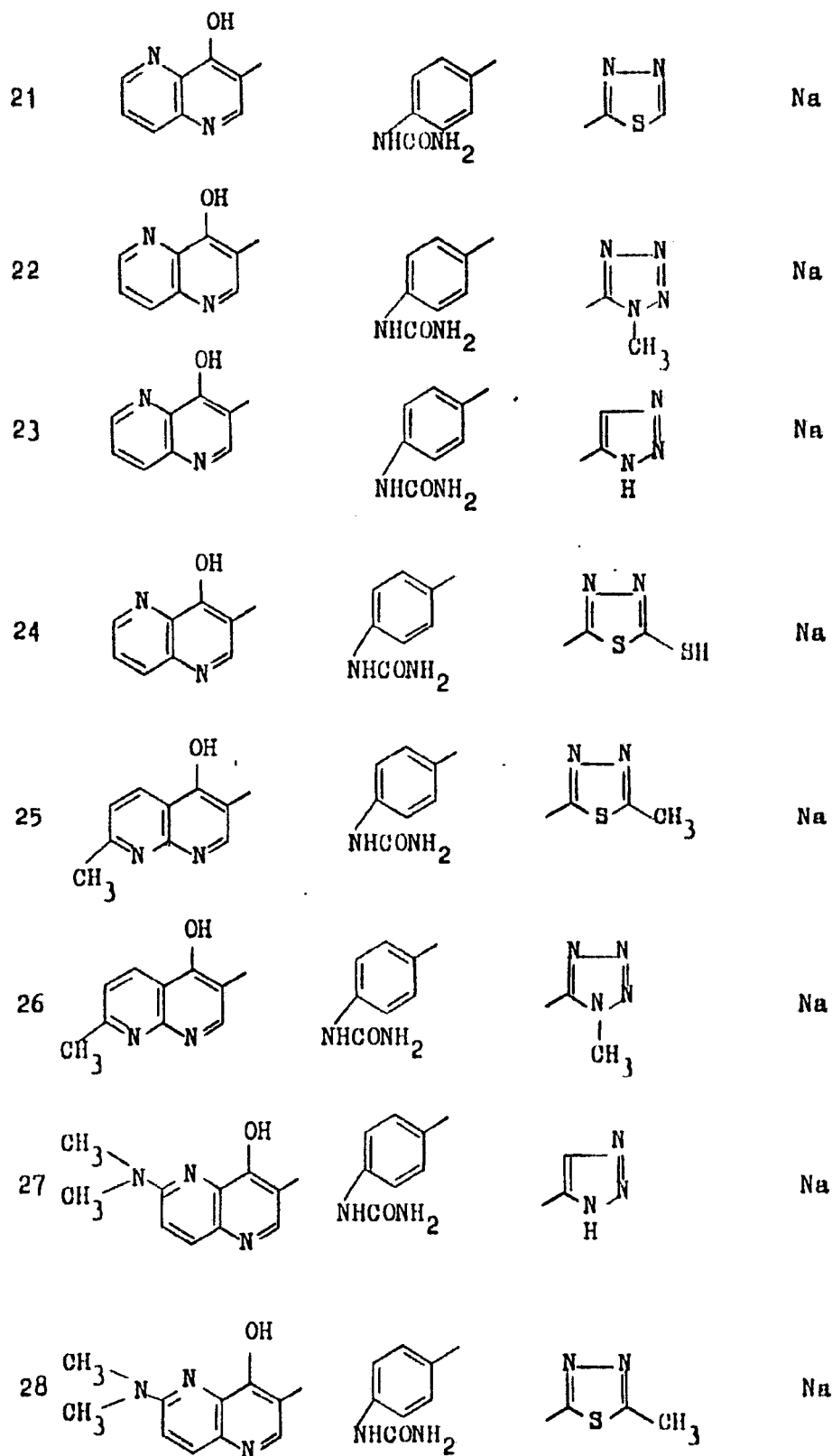
Preparación de ácido 7- α -(4-hidroxipiridina-3-carboxilamido)- α -(p-ureidofenil)acetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico

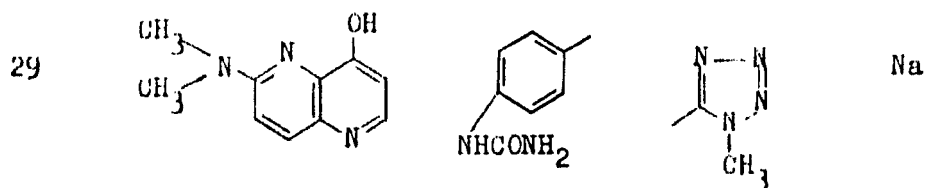
15. De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 12, se obtuvo el compuesto del título utilizando ácido 7-(D- α -amino-p-ureidofenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico. - - - - -

20. De la misma manera, se sintetizaron los siguientes compuestos. - - - - -



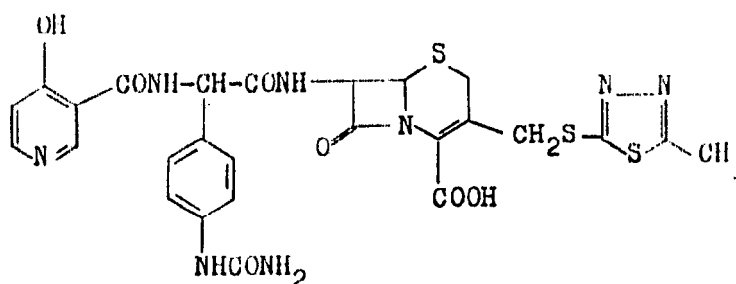
Ejemplo	HO-A	R-	-Het	M
14				Na
15				Na
16				Na
17				Na
18				Na
19				Na
20				Na





EJEMPLO 30

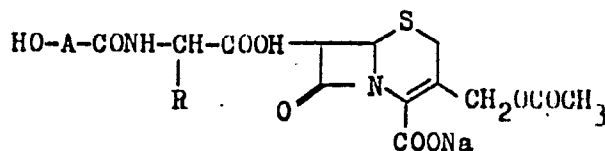
Preparación de ácido 7- \overline{D} -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxiamido)-alfa-(p-ureidofenil)acetamido-7-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

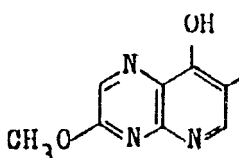
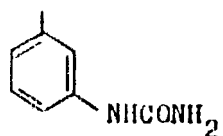
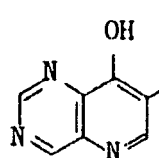
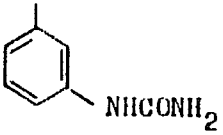
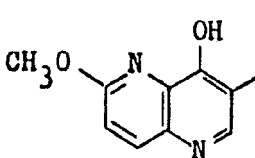
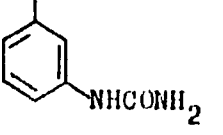
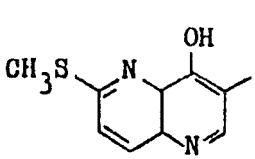
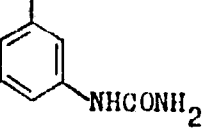
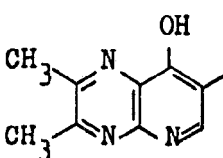
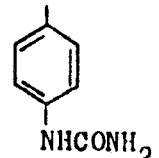


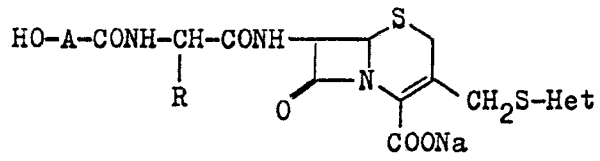
5. Una mezcla de 1,21 g de 7- \overline{D} -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxiamido)-alfa-(p-ureidofenil)acetamido-7-cefalosporanato sódico, 0,20 g de bicarbonato sódico, 0,36 g de 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol y 25 ml de tampón de fosfato (KH_2PO_4 al 0,1N - NaHPO_4 al 0,1N; 2:1 en volumen; pH 2:6,3) se agitó durante 6 horas a 60°C. Entonces la disolución se refrigeró con hielo y se aciduló a pH de 2 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida.
- 10.
15. Así se obtuvieron 0,62 g del compuesto del título. El compuesto se convirtió además en su sal sódica utilizando un método convencional. - - - - -

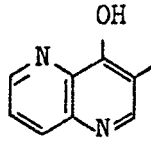
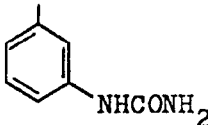
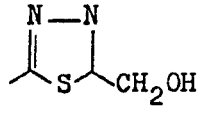
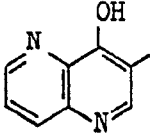
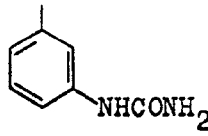
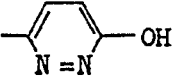
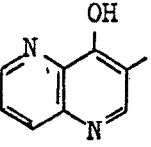
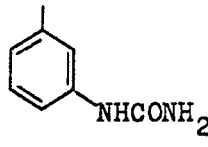
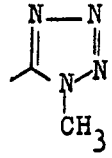
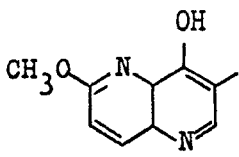
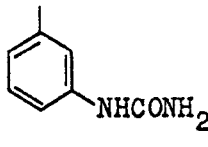
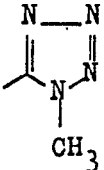
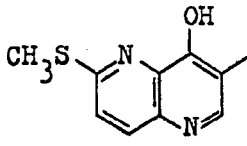
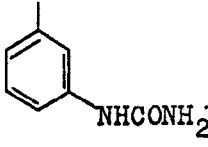
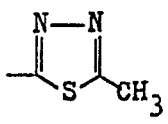
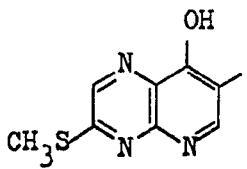
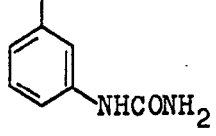

Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 15, 16, 20, 22 y 26 se obtuvieron también de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 30. - - - - -

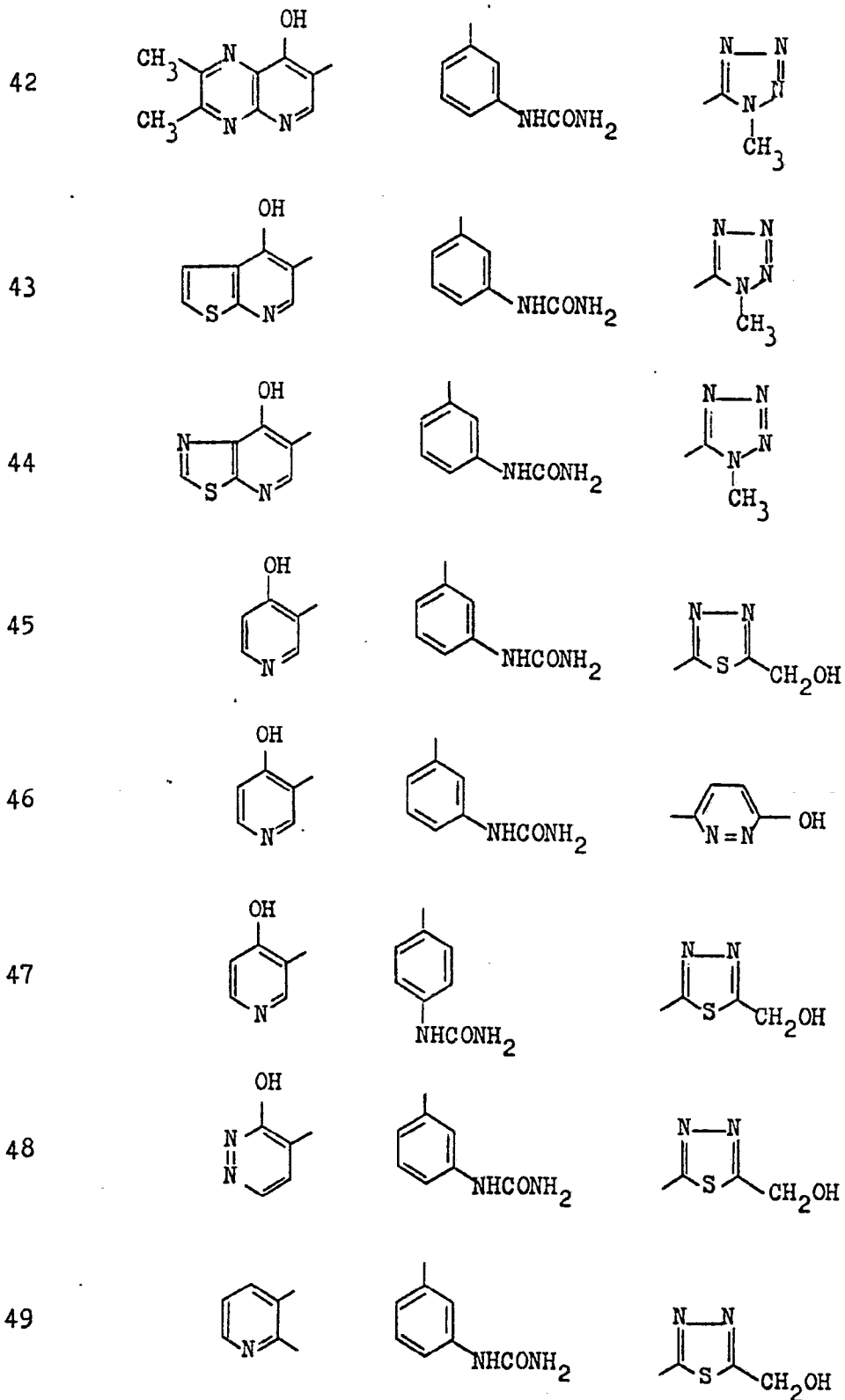
Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que la descrita en los Ejemplos 1 a 12. - - - - -



Ejemplo Nº	HO-A-	R
31		
32		
33		
34		
35		

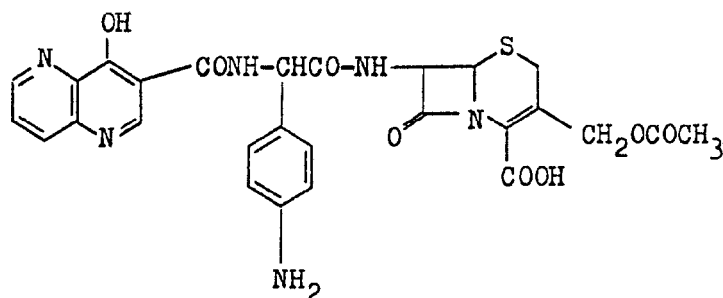


Ejemplo Nº	HO-A-	R	-Het
36			
37			
38			
39			
40			
41			



EJEMPLO 50

Preparación de ácido 7-(D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxiamido)alfa-p-aminofenilacetamido)cefalosporánico

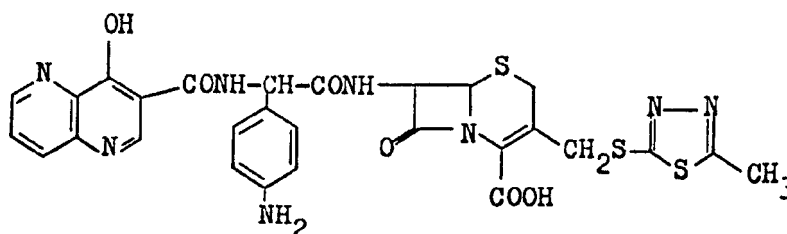


5. A una mezcla de 4,20 g de ácido 7-(D-alfa-p-amino
fenilacetamido)cefalosporánico, 2,02 g de trietilamina y 50
ml de dimetilformamida se le añadieron 2,87 g de N-hidroxi-
succinimida-éster del ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-car-
boxílico y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura
ambiente. La materia insoluble se separó por filtración y
10. al filtrado se le añadieron 100 ml de diclorometano y 300
ml de éter de dietilo. Los cristales depositados se recogie-
ron por filtración, se lavaron con éter de dietilo y se se-
caron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se ob-
tuvieron así 4,7 g de la sal de trietilamina del compuesto
15. del título. - - - - -

El compuesto se disolvió en dimetilformamida y a
la disolución resultante se le añadió 2-etilhexanoato sódico
en una cantidad molar 1,1 veces el compuesto del título.
Con otra adición de acetona a la disolución, la sal sódica

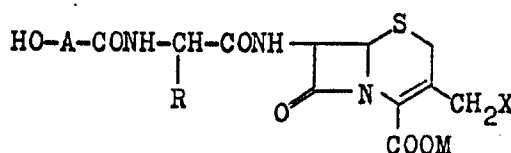
EJEMPLO 52

Preparación de ácido 7-(D-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-p-aminofenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

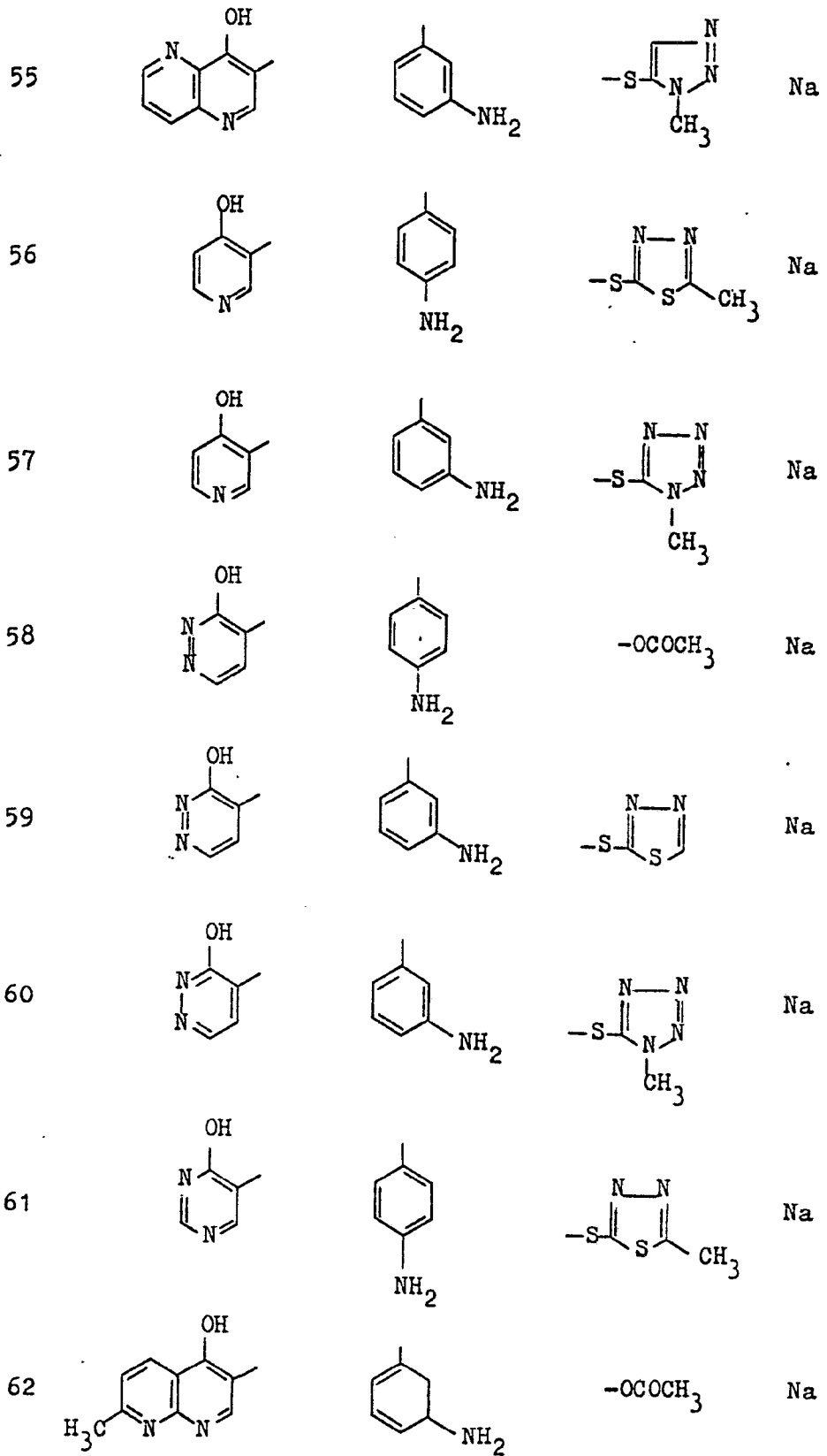


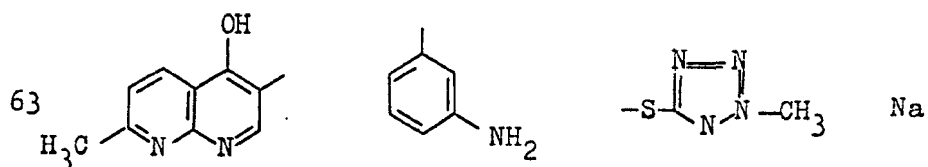
5. El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 1 con la excepción de que se utilizó ácido 7-(D-alfa-p-aminofenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico en vez de ácido 7-(D-alfa-p-aminofenilacetamido)cefalosporánico. -

10. De la misma manera que la descrita en los Ejemplos 50 a 52, se sintetizaron los siguientes compuestos: - - -



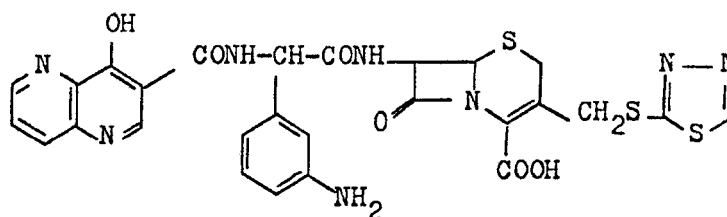
Ejemplo Nº	HO-A-	-R	X	M
53			-OCOCH ₃	Na
54				Na





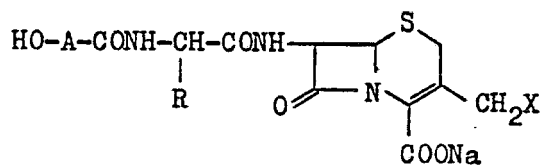
EJEMPLO 64

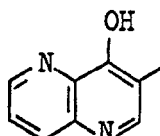
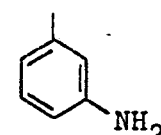
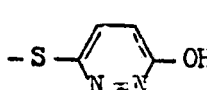
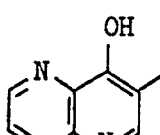
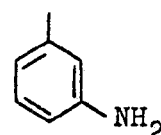
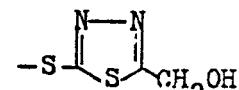
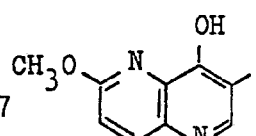
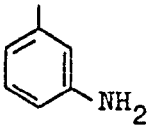
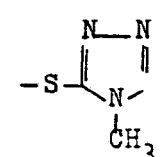
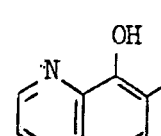
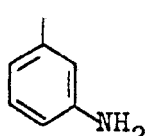
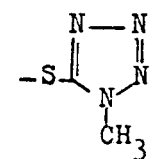
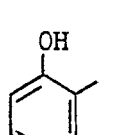
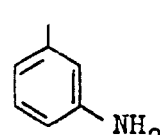
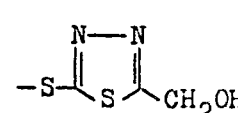
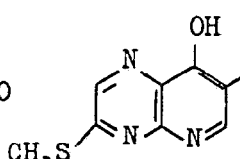
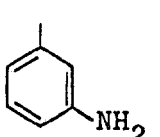
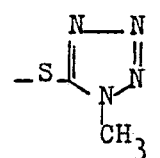
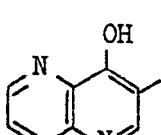
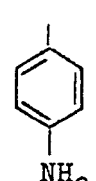
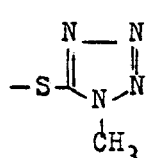
Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-m-aminofenilacetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

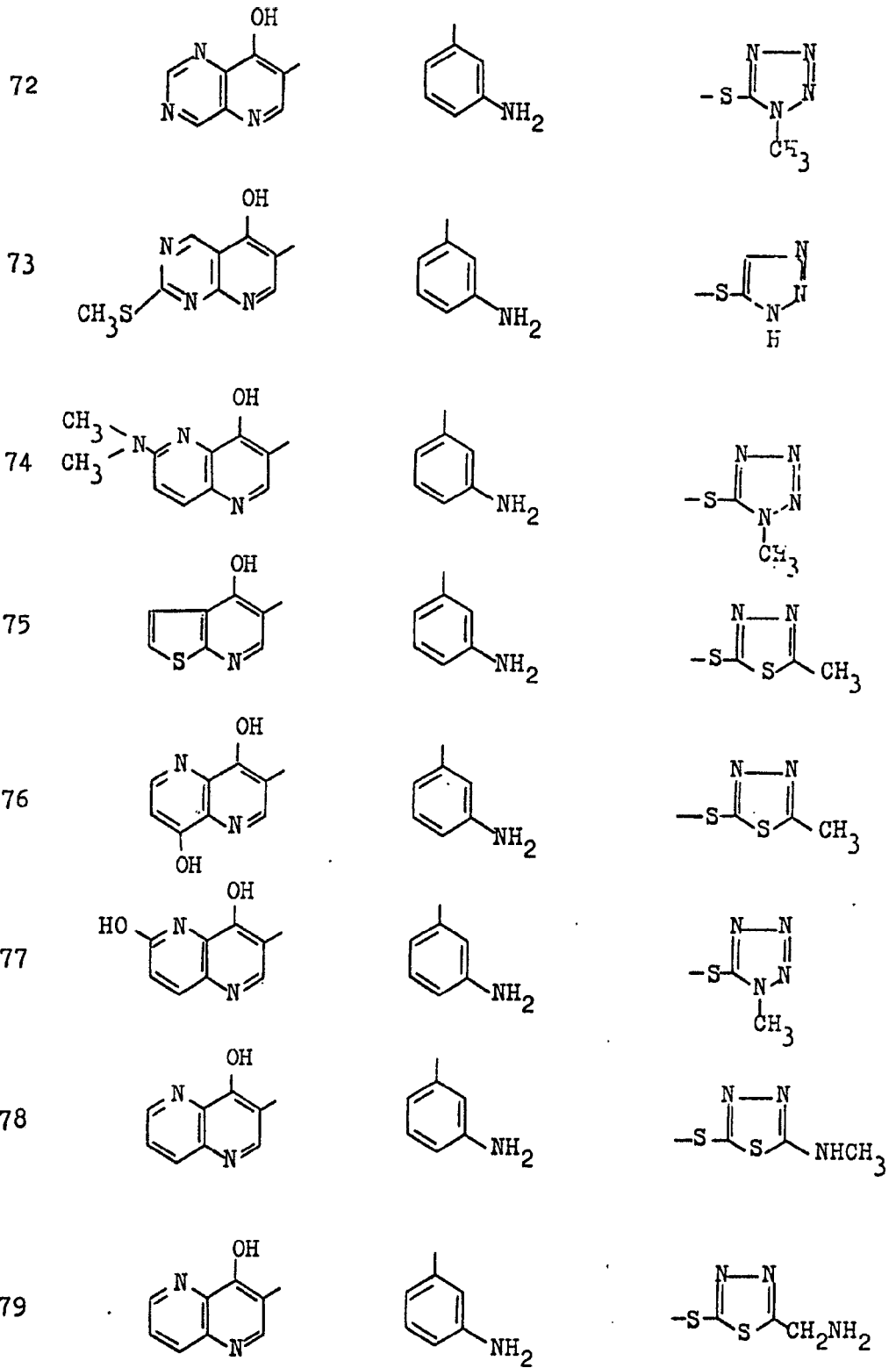


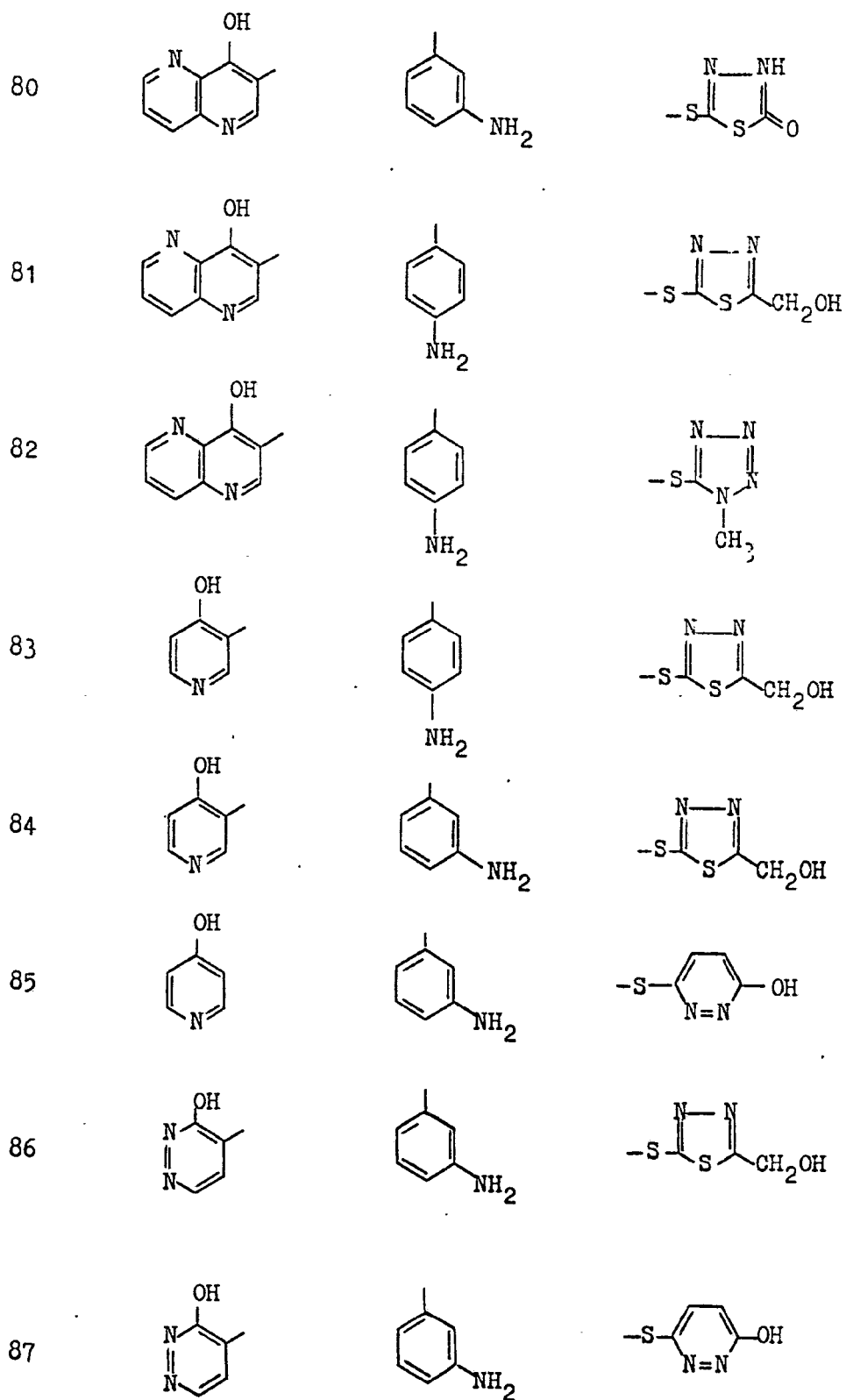
5. Una mezcla de 1,18 g de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-m-aminofenilacetamido-cefalosporánico, 0,368 g de bicarbonato sódico, 0,32 g de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol y 25 ml de tampón de fosfato (KH_2PO_4 al 0,1N - NaPO_4 al 0,1N; 2:1 en volumen; pH: 6,3)
10. se agitó durante 5,5 horas a 60°C. Entonces se añadieron 20 ml de etanol y la mezcla se mantuvo a 0°-5°C durante la noche. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron sobre gel de sílice a presión reducida. Así se obtuvieron 1,05 g de la sal
15. sódica del compuesto del título. - - - - -

Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que la descrita en los Ejemplos 50 a 52 y 64. - -



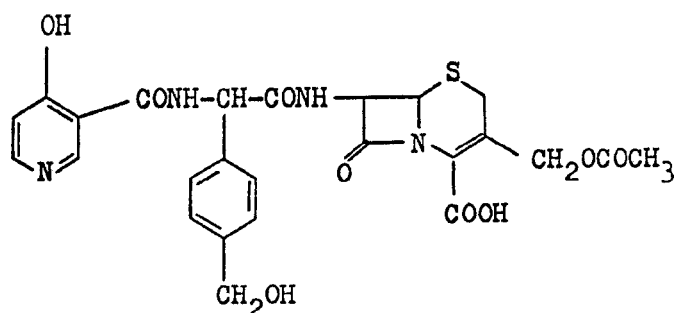
Ejemplo Nº	HO-A	R	-X
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			





EJEMPLO 88

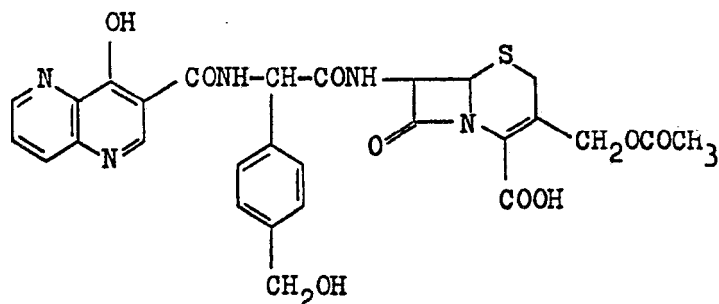
Preparación de ácido 7- $\sqrt{\text{DL}}$ -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroximetilfenilacetamido/cefalosporánico



5. A una disolución de 4,35 g de ácido 7- $\sqrt{\text{DL}}$ -alfa-p-hidroximetilfenilacetamido/cefalosporánico y 2,02 g de trietilamina en 80 ml de diclorometano se le añadieron, bajo refrigeración con hielo, 2,35 g de H-hidroxisuccinimida-éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico y 40 ml de dimetilformamida con agitación y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después de que la mezcla se hubo hecho reaccionar adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación, se añadieron 1,66 g de 2-etilhexanoato sódico y, después de 10 minutos, se le añadieron además 100 ml de diclorometano y 200 ml de éter de dietilo para depositar cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter de dietilo y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Así se obtuvieron 4,0 g de la sal sódica del compuesto del título. - - -

EJEMPLO 89

Preparación del ácido 7- Δ DL-alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroximetilfenilacetamido Δ cefalosporánico

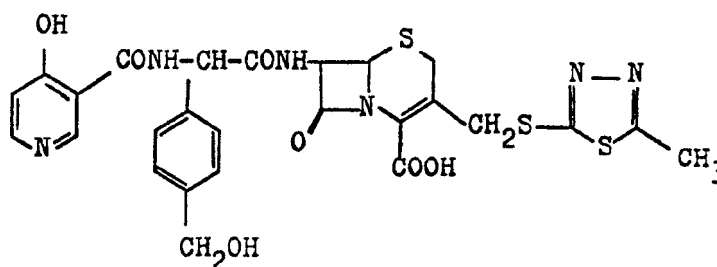


5. A una disolución de 4,35 g de ácido 7- Δ DL-alfa-p-hidroximetilfenilacetamido Δ cefalosporánico y 2,02 g de trietilamina en 60 ml de dimetilformamida se le añadieron 2,87 g de N-hidroxisuccinimida-éster de ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxílico y la mezcla se agitó durante 2 ho
10. ras a temperatura ambiente. La materia insoluble se separó por filtración y se añadieron 100 ml de diclorometano y 350 ml de éter de dietilo al filtrado para depositar cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter de dietilo y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Así se obtuvieron 4,6 g de la sal de trietilamina del compuesto del título. - - - - -
- 15.

El compuesto se convirtió en la sal sódica utilizando un método convencional. - - - - -

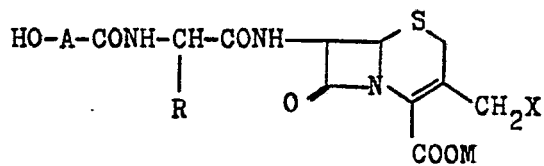
EJEMPLO 90

Preparación de ácido 7- $\sqrt{\text{DL}}$ -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroximetilfenilacetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

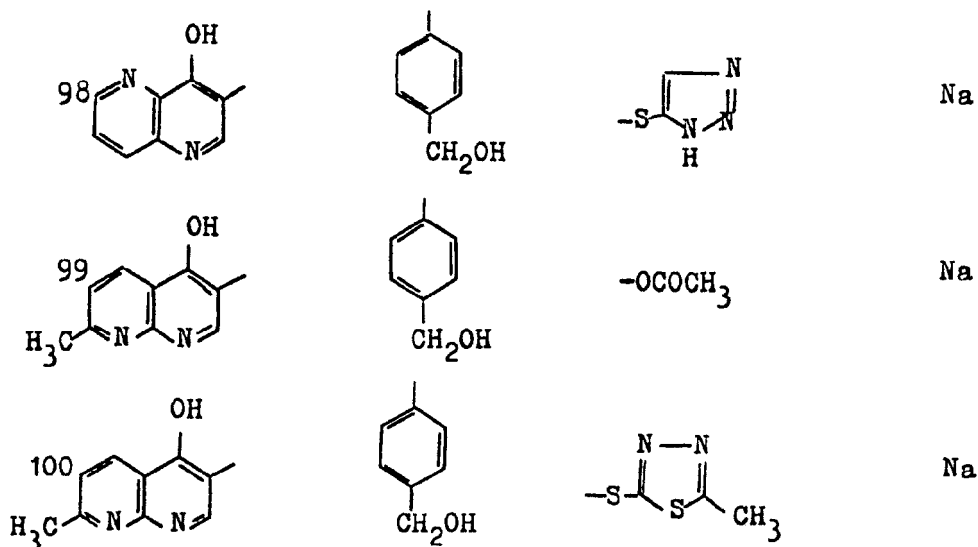


5. A una disolución de 5,07 g de ácido 7-(DL-alfa-p-hidroximetilfenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 2,02 g de trietilamina en 80 ml de dimetilformamida se le añadieron 2,36 g de N-hidroxisuccinimida-éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico con agitación y la mezcla se hizo reaccionar durante 2
10. horas a temperatura ambiente con agitación. Entonces se añadieron 1,66 g de 2-etilhexanoato sódico y, después de 10 minutos, se le añadieron además 200 ml de acetona y 100 ml de éter de dietilo para depositar cristales. Los cristales se
15. recogieron por filtración, se lavaron con éter de dietilo y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se obtuvieron así 4,8 g de la sal sódica del compuesto del título. - - - - -

20. De la misma manera que la descrita en los Ejemplos 88 a 90, se sintetizaron los siguientes compuestos: - - - - -

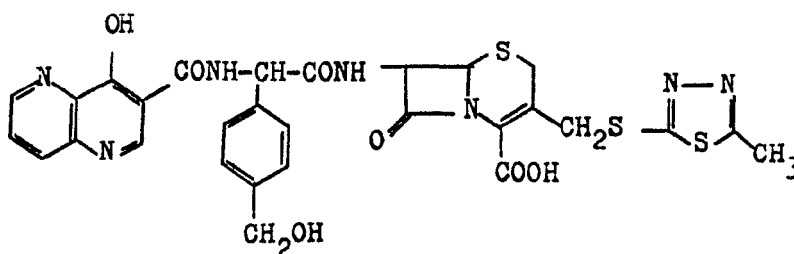


Ejemplo nº	HO-A-	-R	X	M
91				Na
92			-OCOCH ₃	Na
93				Na
94				Na
95				Na
96				Na
97				Na

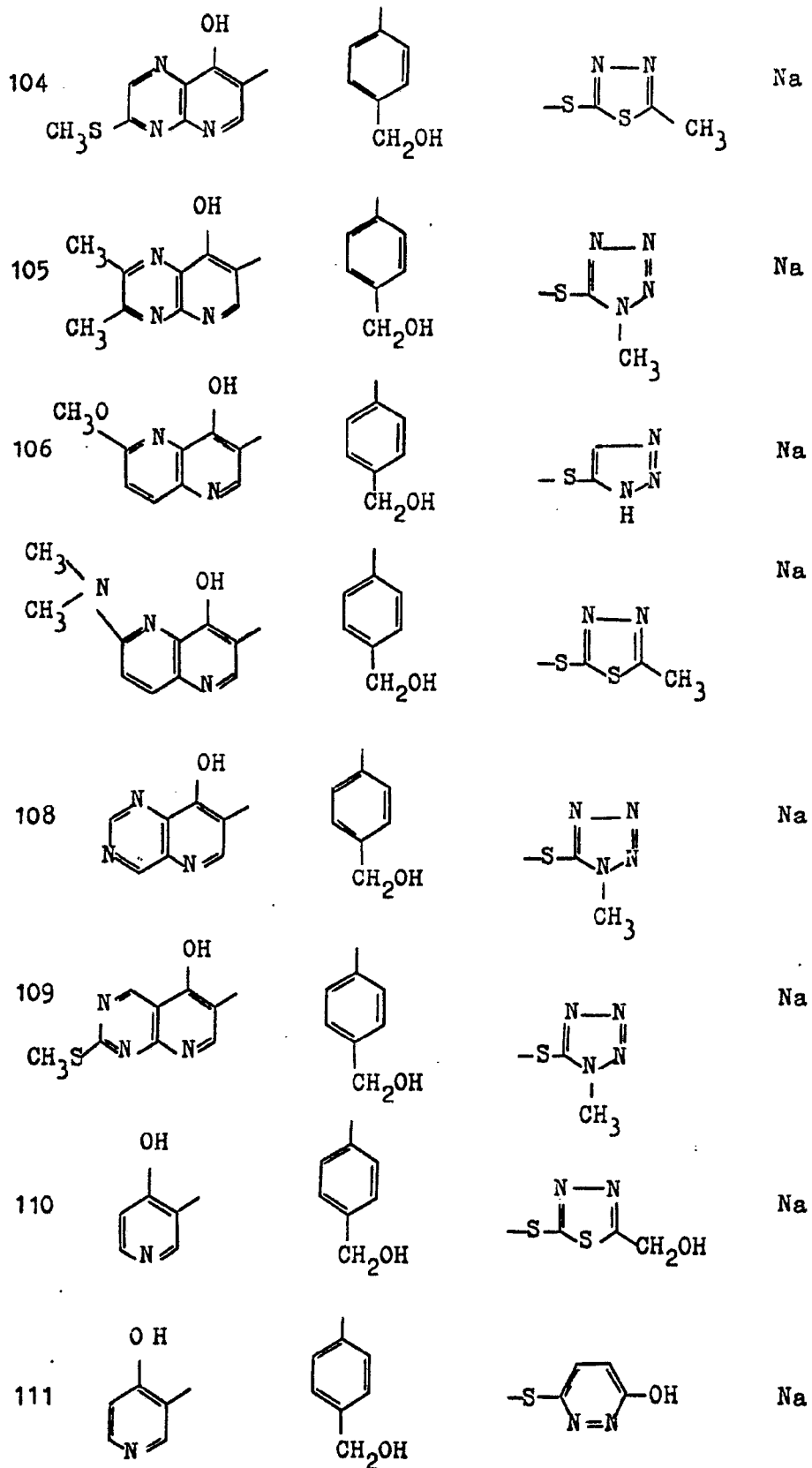


EJEMPLO 101

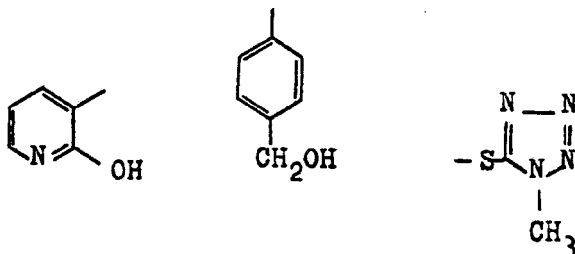
5. Preparación de ácido 7- $\sqrt{\text{DL}}$ -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroximetilfenilacetamido/3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico



10. Una mezcla de 3,03 g de ácido 7- $\sqrt{\text{DL}}$ -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroximetilfenilacetamido/cefalosporánico, 0,92 g de bicarbonato sódico, 0,90 g de 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol y 60 ml de un tampón de fosfato (KH₂PO₄ al 0,1N - NaHPO₄ al 0,1N; 2:1 en



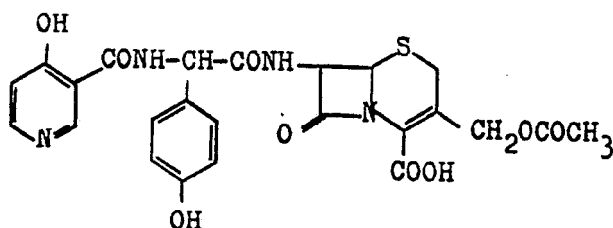
112



Na

EJEMPLO 113

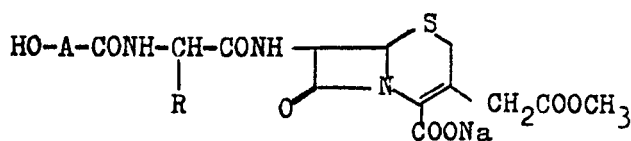
Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido/cefalosporánico



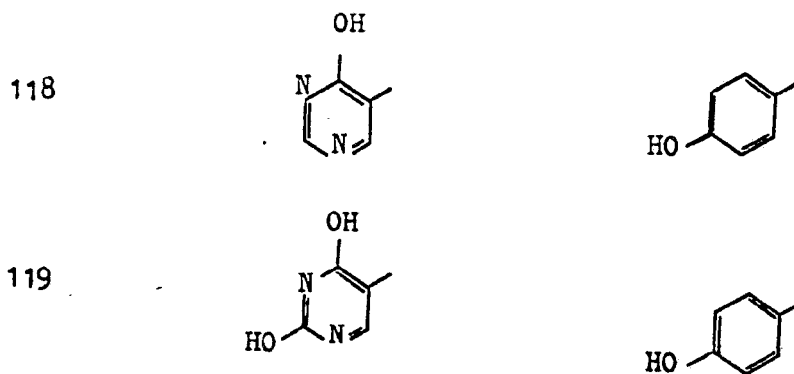
- A una mezcla de 4,21 g de ácido 7- β -alfa-p-hidroxifenilacetamido/cefalosporánico, 60 ml de diclorometano y 2,02 g de trietilamina se le añadieron bajo refrigeración con hielo 2,36 g de N-hidroxisuccinimida-éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico y 30 ml de dimetilformamida con agitación y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después de haber hecho reaccionar la mezcla adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación, se añadieron 1,66 g de 2-etilhexanoato sódico y, después de 10 minutos, se le añadieron además 200 ml de diclorometano y 100 ml de éter de dietilo para depositar cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con éter de dietilo. Los cristales se disolvieron en agua y la disolución resultante se refrigeró con hielo

- y se aciduló a pH de 2 bajo agitación con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se obtuvieron así 2,1 g del compuesto del título. El ácido libre así obtenido se añadió a 13 ml de dimetilformamida y se le añadieron 1,1 equivalentes molares de 2-etilhexanoato sódico. Con otra adición de diclorometano y acetona para depositar los cristales, se obtuvieron 1,9 g de la sal sódica del compuesto del título como cristales. - - - - -
- 5.
- 10.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 113. - - - - -

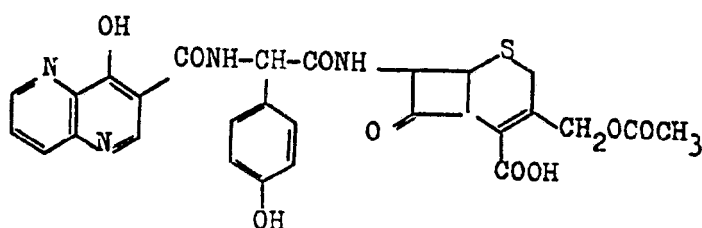


Ejemplo	HO-A	R-
114		
115		
116		
117		



EJEMPLO 120

Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido/cefalosporánico



5. A una solución de 4,21 g de ácido 7- β -alfa-p-hidro xifenilacetamido/cefalosporánico y 1,975 g de trietilamina en 80 ml de dimetilformamida se le añadieron 2,87 g de N-hi droxisuccinimida-éster de ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxílico y la mezcla se agitó durante 2 horas a tempera tura ambiente. La materia insoluble se separó por filtración
10. y al filtrado se le añadieron 80 ml de diclorometano y 350 ml de éter de dietilo. Los cristales depositados se recogie ron por filtración, se lavaron con éter de dietilo y se se caron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se ob tuvieron así 4,4 g de la sal de trietilamina del compuesto
15. del título. El compuesto se convirtió en la sal sódica uti

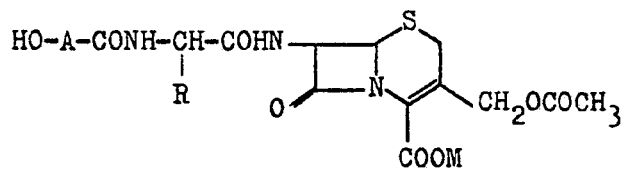
lizando un método convencional. - - - - -

EJEMPLO 121

Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido/cefalosporánico.

5. A una disolución refrigerada con hielo de 4,21 g de ácido 7- β -alfa-p-hidroxifenilacetamido/cefalosporánico y 2,02 g de trietilamina en 100 ml de diclorometano se le añadieron 2,45 g del hidrocloreto del cloruro del ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxílico con agitación y la mezcla
10. se agitó durante 20 minutos. Después de ello se añadieron 1,01 g de trietilamina y la mezcla se hizo reaccionar durante 3 horas a la misma temperatura. La materia insoluble se separó por filtración y el filtrado se extrajo con tres porciones de 20 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico. El extracto acuoso se refrigeró con hielo y se aciduló a un pH de 2 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N bajo agitación. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, metanol y entonces éter de dietilo y entonces se secaron sobre pentóxido
15. de fósforo a presión reducida. Así se obtuvieron 2,2 g del compuesto del título. El compuesto se convirtió en la sal sódica utilizando 2-etilhexanoato sódico. - - - - -
- 20.

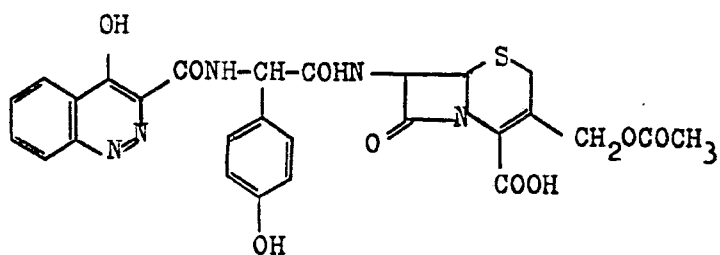
Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 120. - - - - -



Ejemplo nº	HO-A-	R-	M
122			N ₅
123			Na

Ejemplo 124

Preparación de ácido 7- β -D-alfa-(4-hidroxicinnolina-3-carboxamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido/cefalosporánico

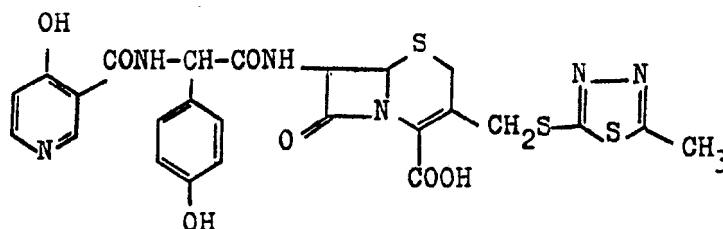


- En 60 ml de dimetilformamida seca se disolvieron
5. 1,90 g de ácido 4-hidroxicinnolina-3-carboxílico a temperatura ambiente con agitación y se les añadieron 1,78 g de carbonildiimidazol a lo que siguió agitación durante 30 minutos. Entonces se les añadieron 4,21 g de ácido 7- β -D-alfa-p-hidroxifenilacetamido/cefalosporánico y 1,8 g de trietilamina y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura am
 - 10.

- biente. Después de ello se añadieron 3,64 g de una disolución de 2-etilhexanoato sódico al 50% en n-butanol a lo que siguió agitación durante 10 minutos. La disolución de reacción se vertió en acetona y los cristales depositados se recogieron por filtración. Los cristales se disolvieron en agua y la disolución resultante se refrigeró con hielo y se ajustó a un pH de 2 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N con agitación. Los cristales depositados se recogieron por filtración y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se obtuvieron así 3,2 g del compuesto del título. El compuesto se convirtió en la sal sódica utilizando 2-etilhexanoato sódico. - - - - -
- 5.
- 10.

EJEMPLO 125

15. Preparación de ácido 7- \sqrt{D} -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carbonylamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico



20. A una mezcla de 4,93 g de ácido 7-(D-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, 2,02 g de trietilamina y 80 ml de dimetilformamida se le añadieron bajo refrigeración con hielo 2,36 g de N-hidroxisuccinimida-éster de ácido 4-hidroxipiri

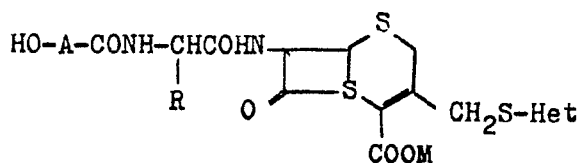
- dina-3-carboxílico con agitación y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después de hacer reaccionar la mezcla adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación, se añadieron 1,66 g de 2-etilhexanoato sódico y, después de 10 minutos, se le añadieron además 200 ml de acetona y 100 ml de éter de dietilo para depositar cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con éter de dietilo. Los cristales se disolvieron en agua y la disolución resultante se refrigeró con hielo y se aciduló a un pH de 2 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico de 2N. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se obtuvieron así 2,6 g del compuesto del título. - - - - -
- 5.
- 10.
15. Una mezcla de 4,93 g de ácido 7-(D-alfa-p-hidroxi-fenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, 2,02 g de trietilamina y 80 ml de sulfóxido de dimetilo se agitó a temperatura ambiente y se le añadieron 2,36 g de N-hidroxisuccinimida-éster de ácido 4-hidroxipiridina-3-carboxílico. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadieron 1,66 g de 2-etilhexanoato sódico a la disolución de reacción y, después de 10 minutos, se le añadieron además 2,0 litros de acetona para depositar cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetona y éter de dietilo y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se obtuvieron así 5,2 g de la sal sódica del compuesto del título. - - - - -
- 20.
- 25.

EJEMPLO 126

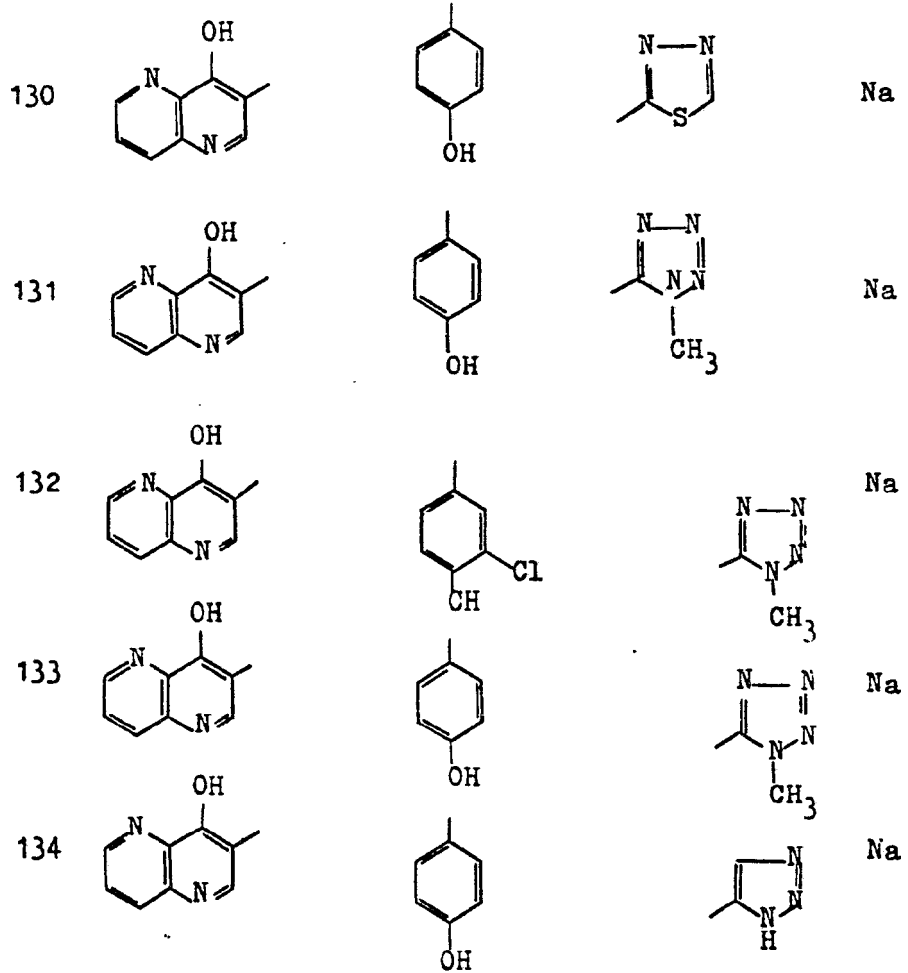
Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxipiridina-3-carbona-
mido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-
il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

5. De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 125, el compuesto del título se preparó utilizando ácido 7-(D-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefam-4-carboxílico. - - - - -

10. De la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos. - - - - -

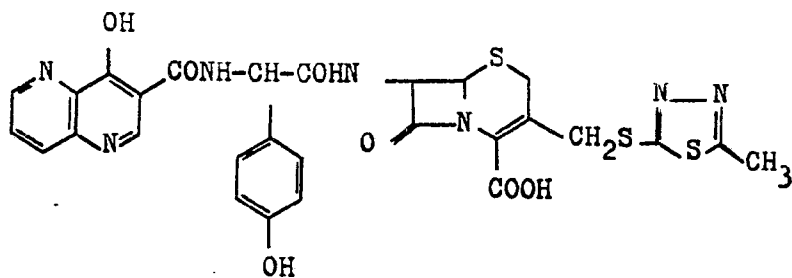


Ejemplo nº	HO-A-	R-	-Het	M
127				Na
128				Na
129				Na



EJEMPLO 135

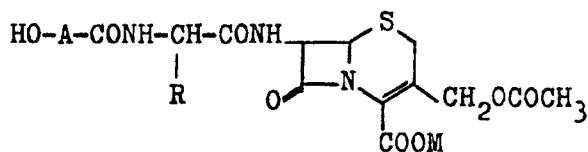
Preparación de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftirifina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

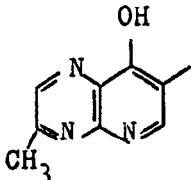
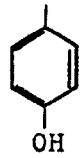
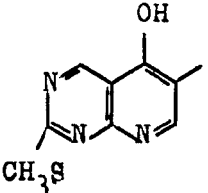



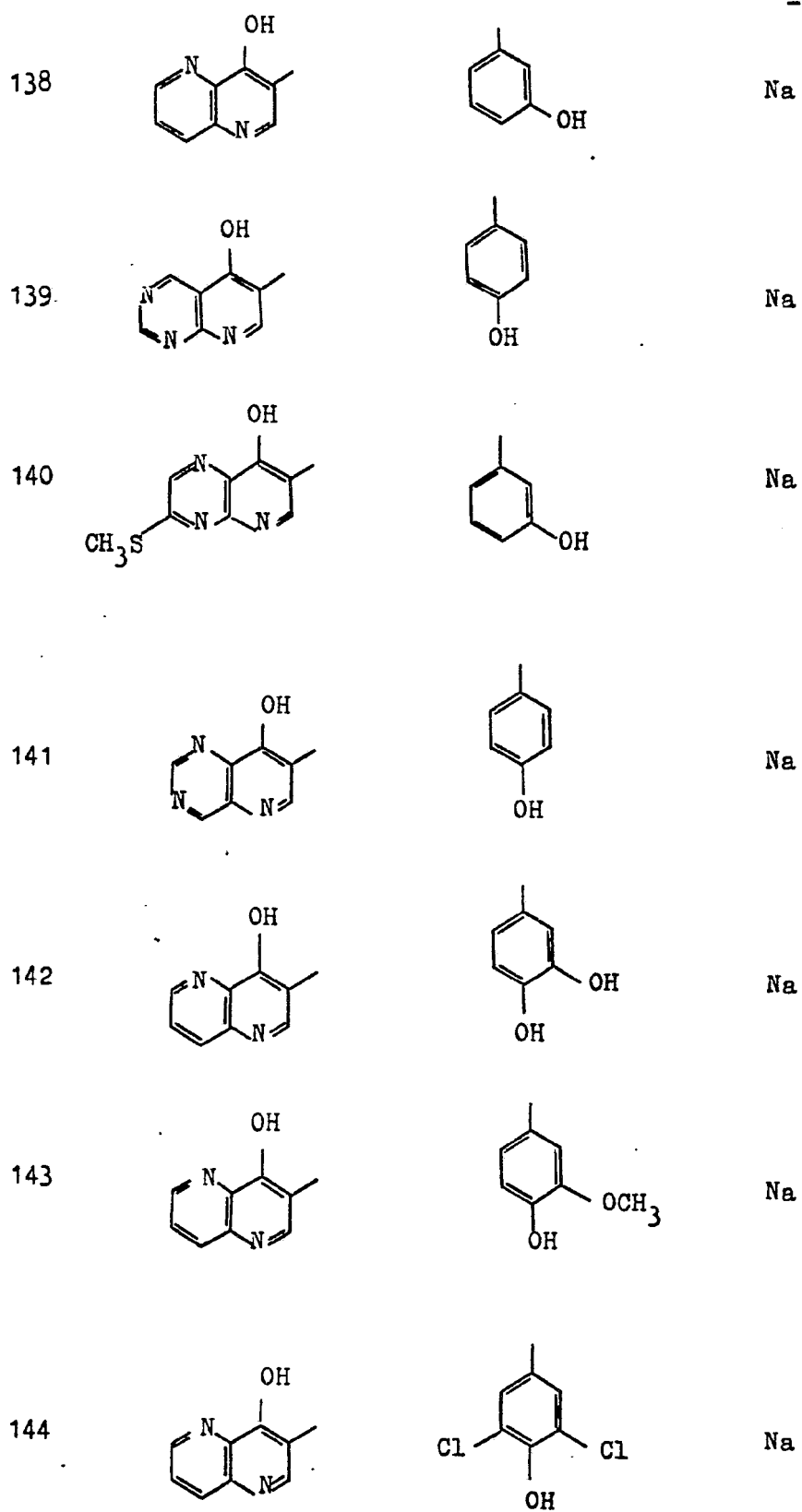
- Una mezcla de 1,18 g de ácido 7- β -alfa-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-alfa-p-hidroxifenilacetamido⁷ cefalosporánico, 0,368 g de bicarbonato sódico, 0,36 g de 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol y 23 ml de un tampón de fosfato (KH_2PO_4 al 0,1N - NaHPO_4 al 0,1N; 2:1 en volumen; pH 6,3) se agitó durante 5,5 horas a 50-60°C. Entonces se le añadieron 20 ml de etanol y la mezcla se mantuvo a 0-5°C durante la noche. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Se obtuvo así 1,0 g de la sal sódica del compuesto del título. - - - - -
- 5.
- 10.

Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 125, 127 y 128 se obtuvieron de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 135. - - - - -

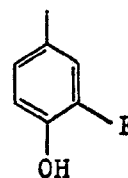
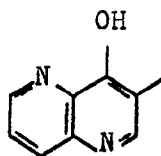
15. Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 120. - - - - -



Ejemplo nº	HO-A-	R-	M
136			Na
137			Na

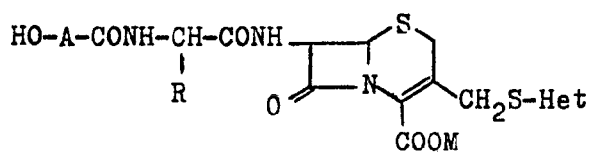


145

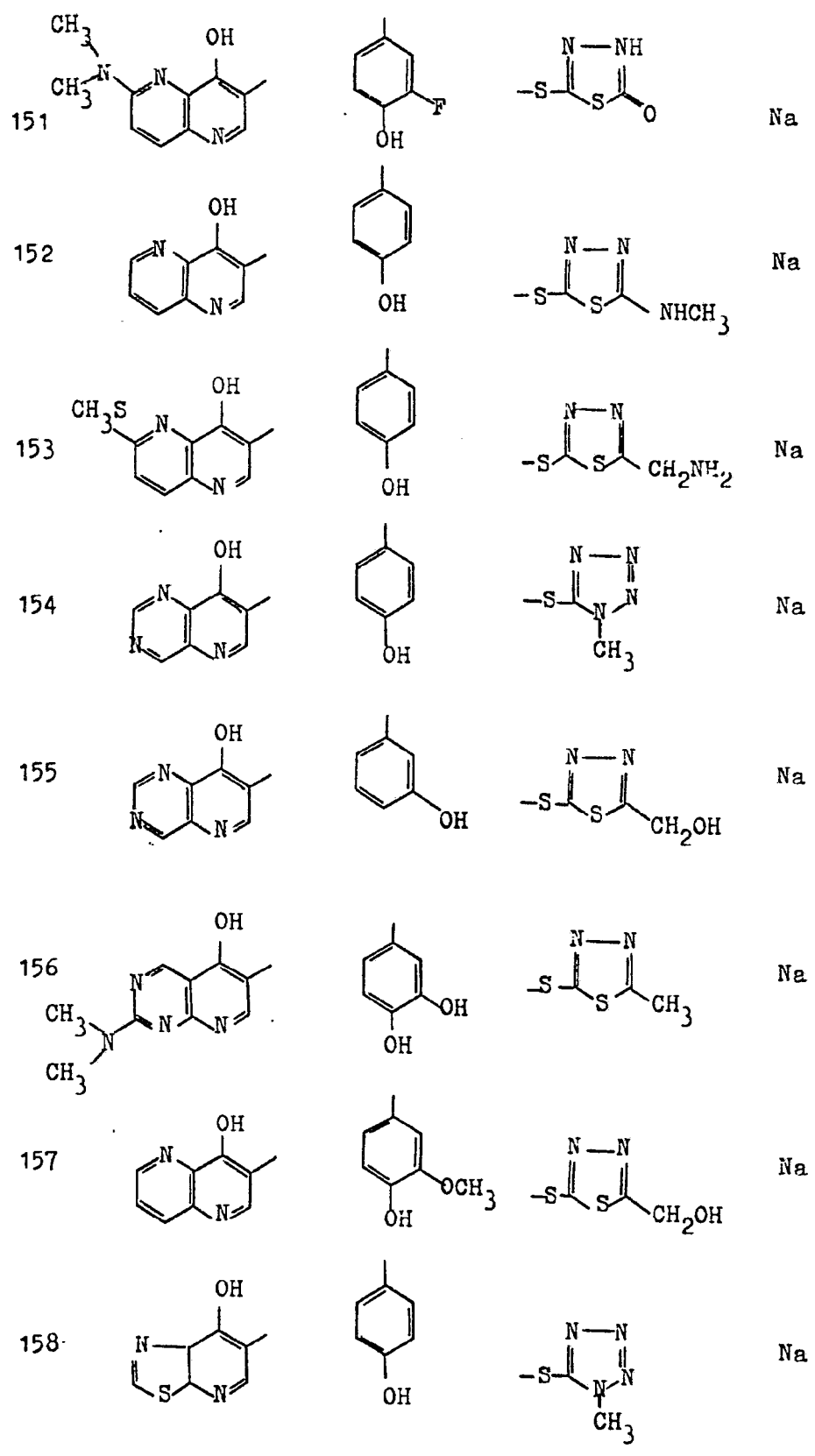


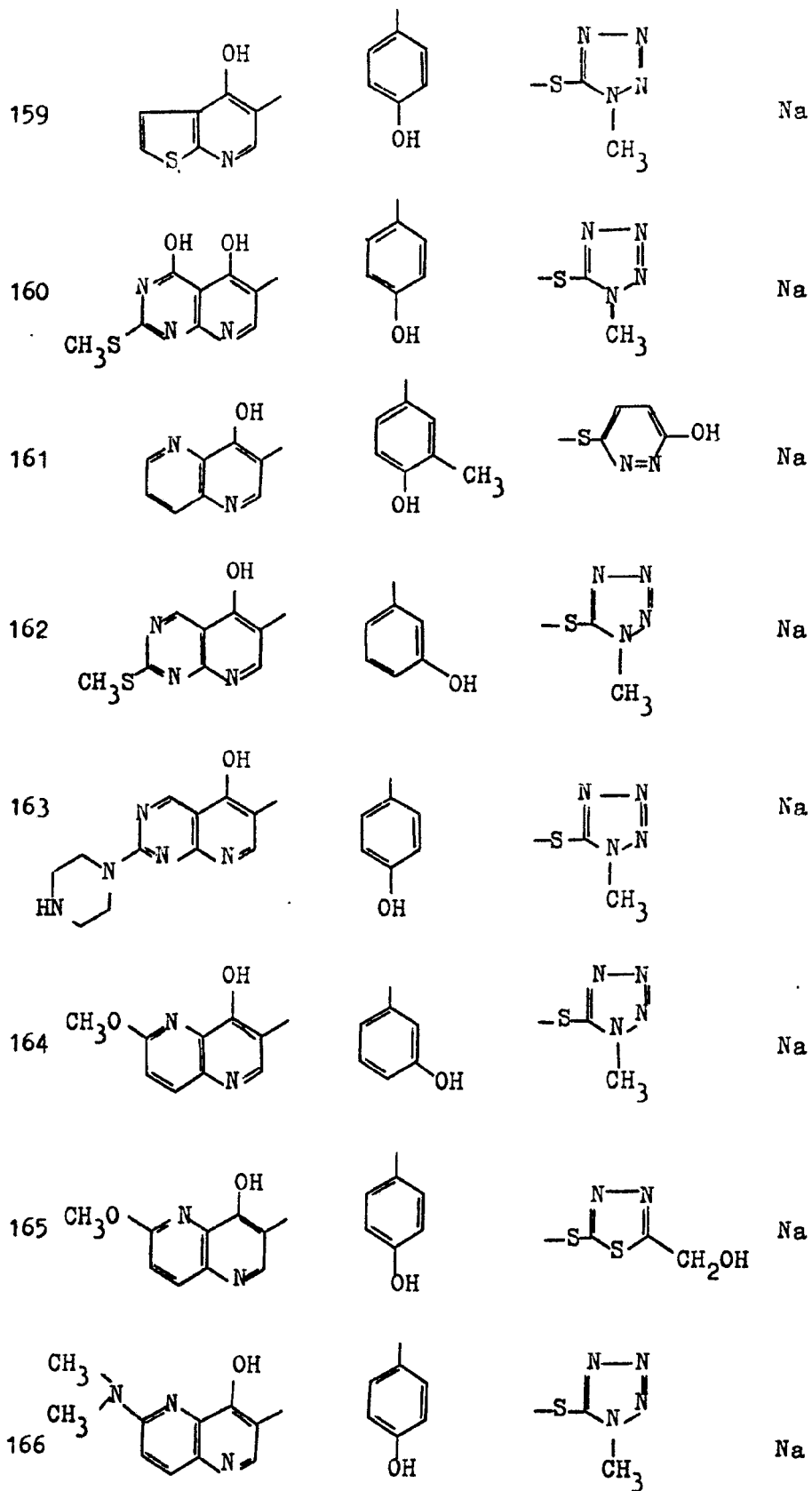
Na

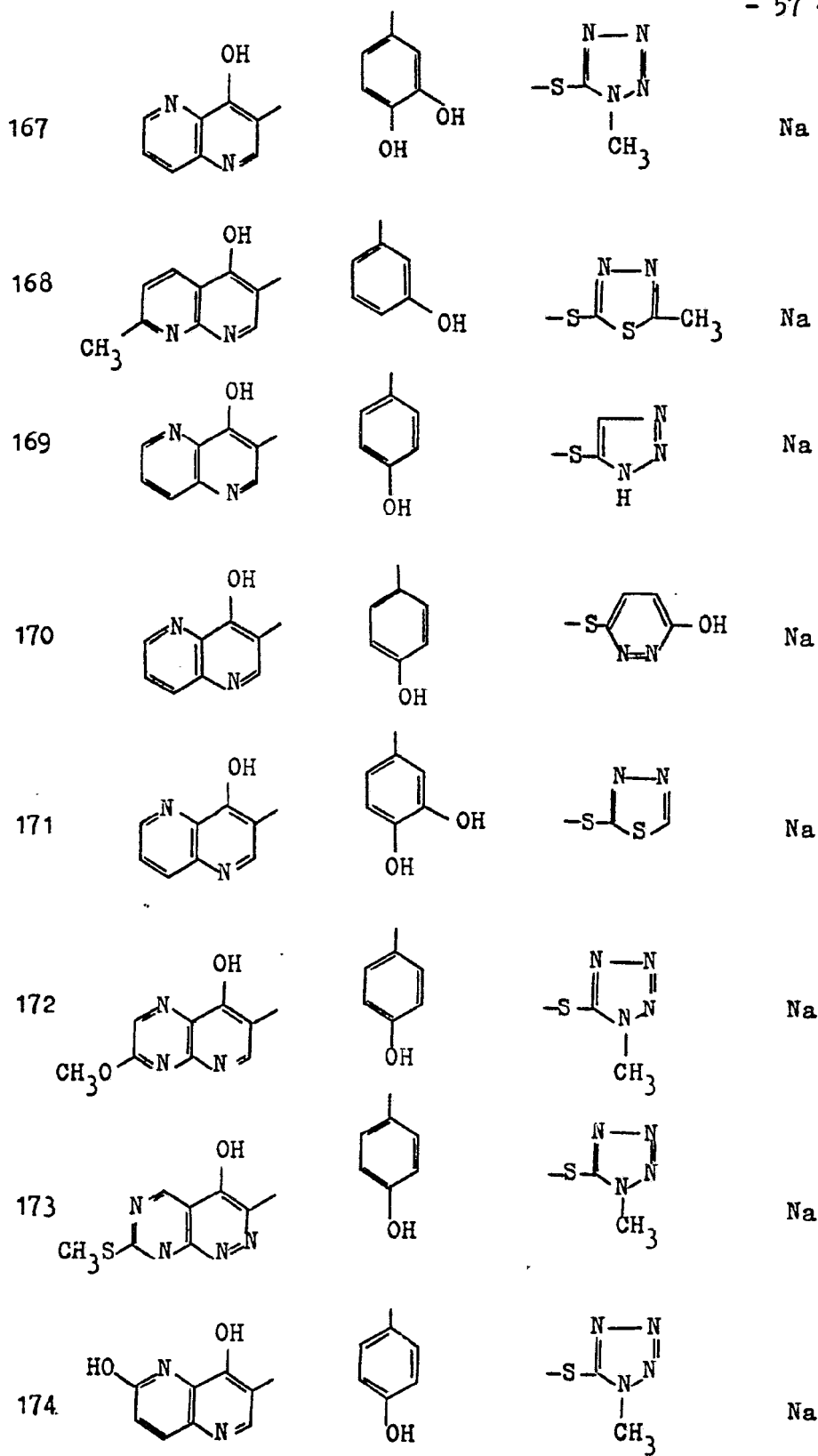
Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 125. - - - - -

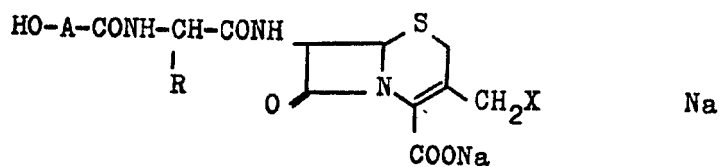
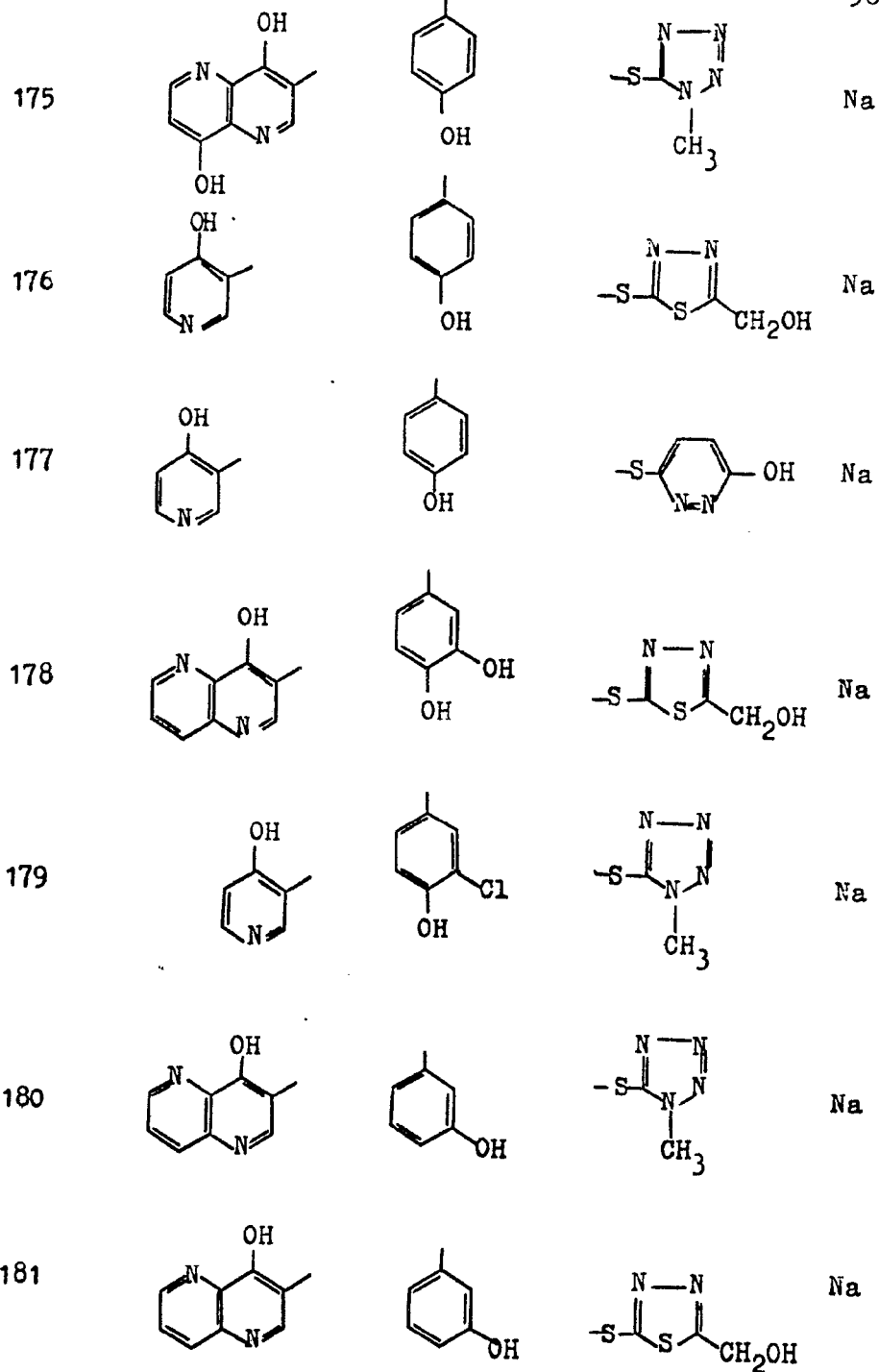


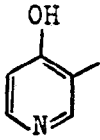
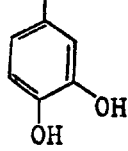
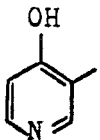
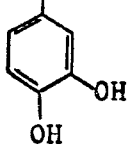
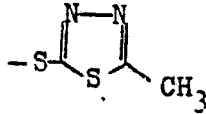
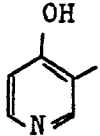
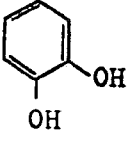
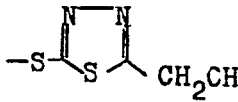
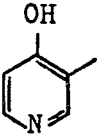
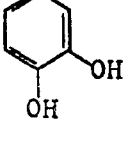
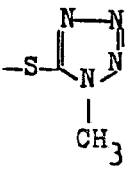
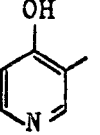
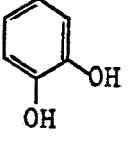
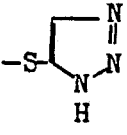
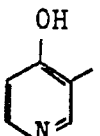
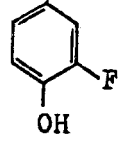
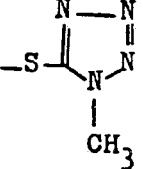
Ejemplo nº	HO-A-	R-	-Het	M
146				Na
147				Na
148				Na
149				Na
150				Na









Ejemplo no	HO-A-	-R	-X
182			-OCOCH ₃
183			
184			
185			
186			
187			

Se realizaron ensayos de actividad antimicrobiana sobre los compuestos obtenidos en los Ejemplos. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla. - - - - -

Concentración inhibitoria mínima ($\mu\text{g/ml}$)

Ejemplo	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus*	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Proteus vulgaris	Pseudomonas aeruginosa	Serratia	Enterobacter aerogenes
	209 P	FS 289	NIHJ	602	HX 19	104	72	75
1	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25
2	0,39	6,25	12,5	12,5	0,39	6,25	>200	25
3	0,39	6,25	25	25	0,39	12,5	>200	25
4	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	25	100	50
5	0,39	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	200	50
6	0,39	6,25	12,5	12,5	0,2	12,5	200	25
7	0,78	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	50	6,25
8	0,78	6,25	6,25	12,5	0,39	6,25	50	12,5
9	0,78	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	50	12,5
12	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
13	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	50	12,5
14	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
15	0,39	6,25	12,5	3,13	0,1	6,25	50	6,25
16	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	50	6,25
17	0,39	6,25	6,25	3,13	0,1	6,25	50	12,5
18	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5

19	0,39	6,25	12,5	6,25	0,2	12,5	25	50	25
20	0,78	3,13	3,13	1,56	0,1	3,13	3,13	12,5	3,13
21	0,78	3,13	3,13	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	3,13
22	0,78	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	3,13	12,5	3,13
23	1,56	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	3,13
24	1,56	6,25	3,13	1,56	0,39	3,13	3,13	12,5	3,13
25	1,56	6,25	3,13	3,13	0,39	3,13	3,13	12,5	6,25
26	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	3,13	12,5	6,25
27	1,56	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	3,13
28	1,56	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	3,13	12,5	3,13
29	0,78	6,25	1,56	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	3,13
31	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	6,25	50	25
32	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	6,25	50	12,5
33	0,78	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	6,25	50	12,5
34	0,78	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	6,25	50	12,5
35	1,56	6,25	6,25	3,13	0,39	6,25	6,25	50	25
36	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	6,25
37	0,78	6,25	1,56	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	6,25
38	0,78	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	3,13	12,5	3,13
39	0,78	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	3,13	12,5	3,13
40	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	3,13	3,13	12,5	6,25

41	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	12,5	6,25
42	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	12,5	6,25
43	0,78	6,25	6,25	3,13	0,39	6,25	12,5	6,25
44	0,78	6,25	6,25	3,13	0,39	6,25	12,5	6,25
45	0,39	6,25	12,5	3,13	0,39	12,5	50	12,5
46	0,78	6,25	12,5	3,13	0,39	12,5	50	12,5
47	0,78	6,25	12,5	3,13	0,39	12,5	50	12,5
48	0,78	12,5	12,5	3,13	0,78	25	100	25
49	0,78	12,5	12,5	6,25	0,78	25	50	25
50	1,56	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	50	6,25
51	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25
52	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	6,25	12,5	3,13
53	1,56	6,25	3,13	1,56	0,39	6,25	50	6,25
54	0,78	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
55	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
56	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
57	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
58	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25
59	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
60	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5

61	0,39	6,25	25	12,5	0,2	6,25	>200	25
62	1,56	6,25	12,5	3,13	0,39	6,25	100	25
63	1,56	6,25	6,25	1,56	0,1	6,25	50	12,5
64	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	6,25	12,5	3,13
65	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13
66	0,78	6,25	3,13	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
67	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
68	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
69	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5
70	1,56	6,25	3,13	3,13	0,1	6,25	12,5	6,25
71	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
72	0,78	6,25	3,13	6,25	0,2	6,25	50	12,5
73	0,78	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	25	6,25
74	0,78	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	6,25
75	1,56	12,5	6,25	3,13	0,39	6,25	25	12,5
76	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13
77	0,78	6,25	3,13	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
78	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
79	0,78	12,5	6,25	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
80	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13

81	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13	3,13
82	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13	3,13
83	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	6,25	12,5
84	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	3,13	50	6,25	12,5
85	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	3,13	100	6,25	25
86	0,78	6,25	12,5	6,25	0,39	6,25	50	12,5	12,5
87	0,78	6,25	12,5	6,25	0,78	6,25	50	12,5	12,5
88	0,78	6,25	25	25	0,39	25	>200	12,5	25
89	1,56	6,25	3,13	1,56	0,78	1,56	50	6,25	6,25
90	0,78	6,25	12,5	25	0,39	25	>200	12,5	12,5
91	0,78	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	50	12,5	25
92	0,78	6,25	25	12,5	0,39	12,5	>200	12,5	25
93	0,78	12,5	12,5	12,5	0,2	12,5	50	12,5	25
94	0,78	12,5	25	12,5	0,78	12,5	50	25	25
95	0,78	12,5	25	12,5	0,78	12,5	50	25	25
96	1,56	6,25	3,13	1,56	0,2	1,56	12,5	6,25	6,25
97	1,56	6,25	1,56	1,56	0,2	1,56	25	6,25	6,25
98	1,56	6,25	1,56	1,56	0,2	1,56	25	6,25	6,25
99	1,56	6,25	6,25	6,25	0,78	6,25	50	12,5	12,5
100	1,56	6,25	3,13	6,25	0,39	6,25	50	6,25	6,25

102	1,56	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	25	12,5
103	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	12,5	12,5
104	1,56	6,25	6,25	3,13	0,39	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	12,5	12,5
105	0,78	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	12,5	12,5
106	1,56	6,25	3,13	1,56	0,2	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	12,5	6,25
107	1,56	6,25	3,13	1,56	0,1	6,25	3,13	3,13	0,1	6,25	12,5	6,25
108	1,56	12,5	3,13	3,13	0,2	12,5	3,13	3,13	0,2	6,25	25	6,25
109	1,56	12,5	6,25	6,25	0,78	12,5	6,25	6,25	0,78	12,5	50	12,5
110	0,78	6,25	12,5	12,5	0,39	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	100	25
111	0,78	6,25	12,5	6,25	0,39	6,25	12,5	6,25	0,39	12,5	100	12,5
112	0,78	12,5	12,5	6,25	0,78	12,5	6,25	6,25	0,78	12,5	100	25
113	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25
114	0,39	6,25	12,5	12,5	0,39	6,25	12,5	12,5	0,39	6,25	>200	25
115	0,39	6,25	12,5	25	0,78	6,25	12,5	25	0,78	12,5	>200	25
116	0,39	3,13	12,5	6,25	0,2	3,13	12,5	6,25	0,2	6,25	>200	25
117	0,39	6,25	12,5	12,5	0,2	6,25	12,5	12,5	0,2	6,25	100	25
118	0,39	6,25	12,5	25	0,39	6,25	12,5	25	0,39	6,25	>200	25
119	0,39	6,25	6,25	25	0,39	6,25	6,25	25	0,39	6,25	>200	25
120	0,78	6,25	3,13	1,56	0,39	6,25	3,13	1,56	0,39	6,25	50	6,25

122	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	50	6,25
123	0,78	6,25	6,25	3,13	0,78	6,25	100	12,5
124	0,78	6,25	12,5	12,5	0,78	12,5	100	25
125	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	12,5	50	12,5
126	0,39	6,25	6,25	12,5	0,2	6,25	100	12,5
127	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5
128	0,39	6,25	6,25	6,25	0,39	6,25	50	12,5
129	0,78	3,13	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
130	0,78	3,13	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
131	0,78	3,13	1,56	0,78	0,1	3,13	12,5	3,13
132	0,78	3,13	3,13	1,56	0,1	6,25	25	3,13
133	0,78	3,13	3,13	1,56	0,1	3,13	25	3,13
134	0,78	3,13	3,13	1,56	0,1	3,13	25	3,13
136	0,78	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	100	6,25
137	1,56	12,5	12,5	12,5	1,56	12,5	100	50
138	0,78	6,25	3,13	1,56	0,78	6,25	50	6,25
139	1,56	12,5	12,5	6,25	3,13	12,5	50	50
140	0,78	6,25	3,13	6,25	1,56	6,25	50	12,5
141	0,78	6,25	6,25	6,25	0,78	6,25	50	12,5
142	1,56	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	50	6,25

143	3,13	12,5	6,25	3,13	0,78	6,25	100	12,5
144	3,13	12,5	6,25	6,25	1,56	6,25	100	12,5
145	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	100	12,5
146	0,78	12,5	1,56	3,13	1,56	3,13	25	6,25
147	1,56	12,5	3,13	3,13	1,56	3,13	25	6,25
148	1,56	12,5	3,13	3,13	1,56	3,13	25	6,25
149	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	25	6,25
150	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	6,25
151	0,78	6,25	1,56	1,56	0,39	6,25	12,5	6,25
152	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	6,25
153	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	25	6,25
154	0,78	12,5	3,13	6,25	0,39	3,13	12,5	6,25
155	0,78	12,5	3,13	6,25	0,78	3,13	12,5	6,25
156	1,56	12,5	6,25	6,25	0,78	6,25	50	12,5
157	1,56	12,5	3,13	3,13	0,2	6,25	25	6,25
158	0,39	12,5	6,25	1,56	0,39	6,25	25	12,5
159	0,39	12,5	6,25	3,13	0,78	6,25	50	12,5
160	0,78	12,5	12,5	6,25	1,56	12,5	50	12,5
161	0,78	12,5	6,25	3,13	0,39	6,25	50	12,5
162	1,56	12,5	12,5	6,25	0,78	6,25	50	25

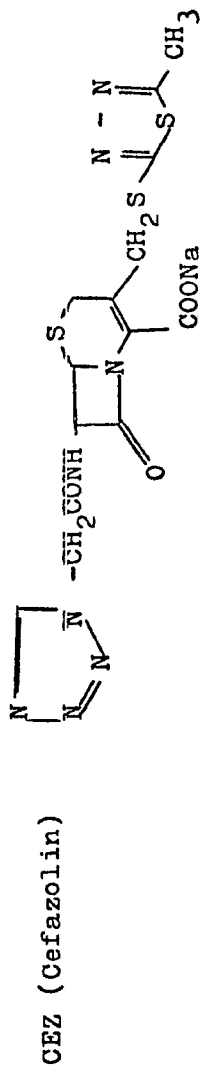
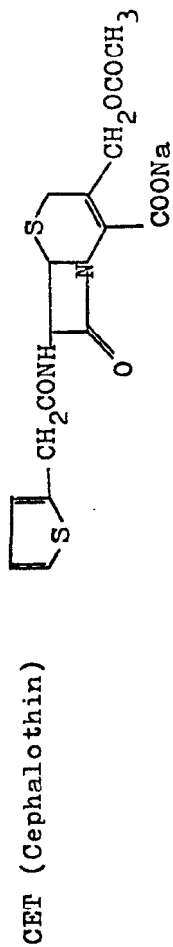
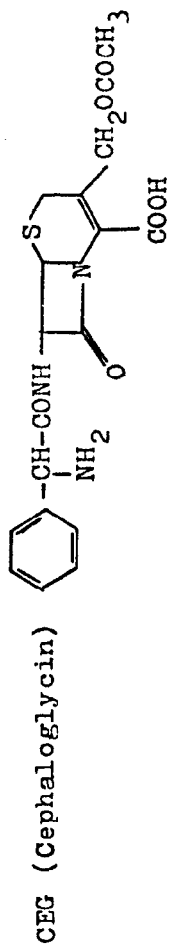
163	1,56	12,5	12,5	6,25	0,39	6,25	6,25	50	25
164	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	3,13
165	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	3,13	12,5	6,25
166	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	3,13
167	1,56	6,25	1,56	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	3,13
168	1,56	12,5	12,5	6,25	0,78	6,25	12,5	50	25
169	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	3,13	3,13	25	3,13
170	0,78	6,25	6,25	1,56	0,1	3,13	3,13	25	6,25
171	1,56	12,5	3,13	1,56	0,2	3,13	3,13	25	3,13
172	0,78	12,5	3,13	3,13	0,78	3,13	6,25	25	6,25
173	0,78	12,5	12,5	6,25	0,78	6,25	6,25	50	25
174	0,78	12,5	3,13	1,56	0,39	3,13	3,13	12,5	3,13
175	0,78	12,5	3,13	3,13	0,39	3,13	3,13	12,5	6,25
176	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	12,5	50	12,5
177	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	12,5	100	12,5
178	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	6,25
179	0,39	6,25	6,25	6,25	0,39	6,25	12,5	50	12,5
180	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	3,13	3,13	12,5	3,13
181	0,78	6,25	1,56	1,56	0,2	3,13	3,13	12,5	6,25

182	0,78	3,13	12,5	25	0,78	12,5	> 200	25
183	0,78	6,25	6,25	12,5	0,39	6,25	50	12,5
184	0,78	6,25	6,25	12,5	0,78	6,25	50	12,5
185	0,78	6,25	6,25	6,25	0,39	6,25	50	12,5
186	0,78	6,25	6,25	12,5	0,78	12,5	50	12,5
187	0,78	6,25	6,25	12,5	0,39	6,25	50	12,5

Compuestos conocidos

CEG	1,56	12,5	12,5	3,13	12,5	> 200	> 200	50
CET	0,1	0,78	12,5	0,78	3,13	> 200	> 200	> 200
CEZ	0,2	1,56	1,56	0,78	6,25	> 200	> 200	100

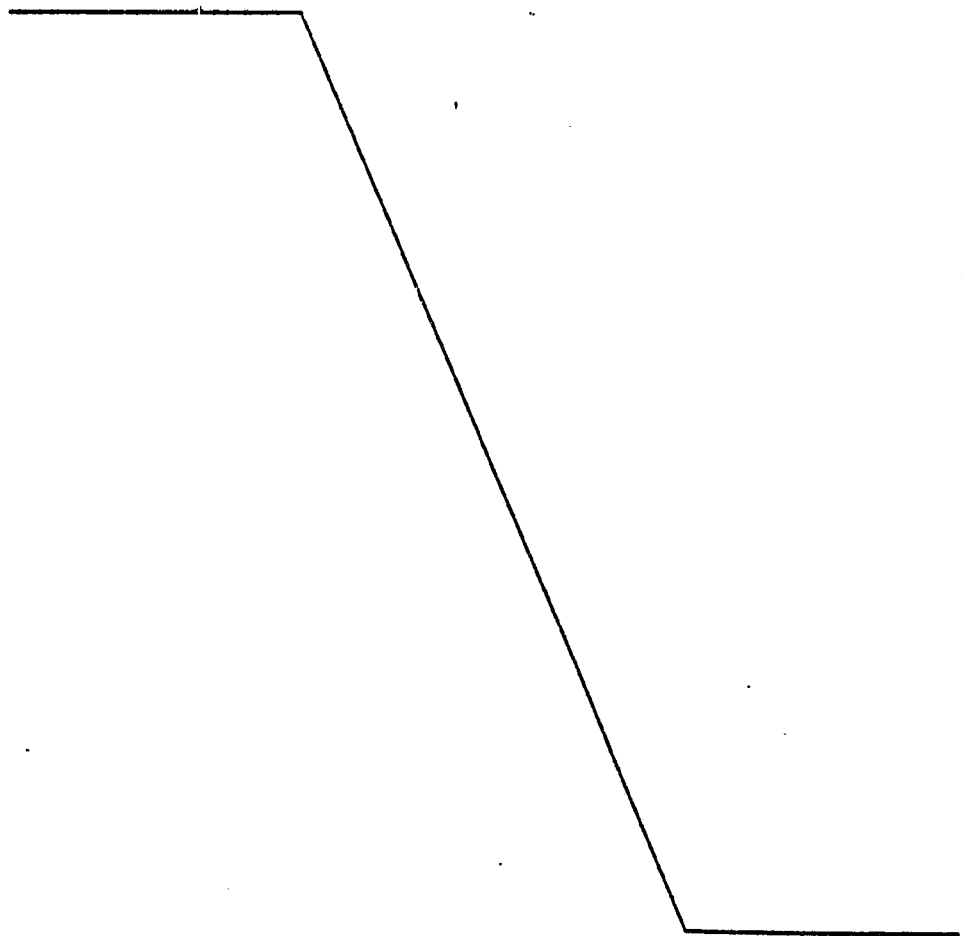
*Staphylococcus aureus FS 289: cepa resistente a la penicilina



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 pueden introducirse varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

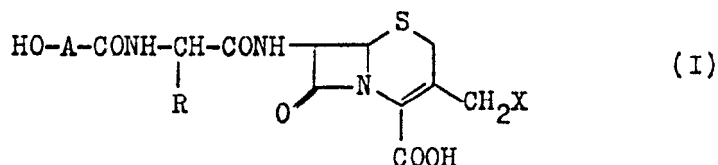
5.

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

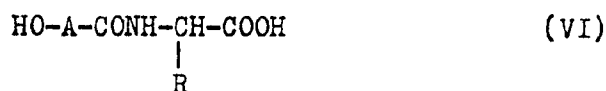


REIVINDICACIONES

1.- Método de preparación de cefalosporinas y, más particularmente, de preparación de un compuesto de la fórmula (I) y de sus derivados: - - - - -



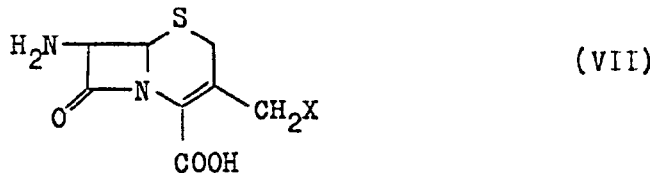
5. en que A es un anillo heteroaromático mono- o policíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomo y que puede estar substituido por uno o más substituyentes además del grupo hidroxilo; R es un grupo fenilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo hidroximetilo y un grupo ureído; y X es un grupo -OCOCH₃ o un grupo -S-Het, en que Het es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos elegidos del grupo formado por los átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre que pueden estar substituidos con uno o más substituyentes, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI): - - - - -
- 10.
- 15.



en que A y R son como se han definido anteriormente, o un de

ME

rivado reactivo del mismo, con un compuesto de la fórmula
(VII): - - - - -



en que X es como se ha definido anteriormente, o un deriva-
do del mismo. - - - - -

5. 2.- "METODO DE PREPARACION DE CEFALOSPORINAS". -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de setenta y tres hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 1 MARZO 1977

P. A. M. CURELL SUÑOL

Handwritten signature

1

Handwritten initials

maf.