

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 NOV. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la memoria adjunta.

ES

463736

463736

AI

FECHA DE PRESENTACION

31 OCT. 1977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO 142647/75	32 FECHA 28 Noviembre 1975	33 PAIS Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 453.726
64 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento de obtención de cefalosporinas y análogos"		
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, Takenari Nakagome y Toshiaki Komatsu		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE M. Curell Suñol		

S-1-16892C (F-14859) - divisional B
EX-JA

BAD ORIGINAL

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 de obtención de cefalosporinas y análogos", con prioridad de la solicitud japonesa 142647/75 de fecha 28 Noviembre 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

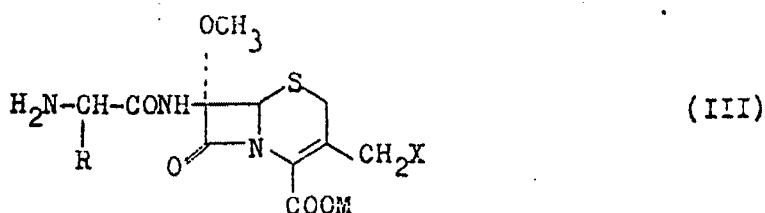
1. CAMPO DE LA INVENCION

15. La presente invención se refiere a la preparación de un nuevo agente antimicrobiano para enfermedades infecciosas provocadas por bacterias, tanto gramnegativas como grampositivas. Más particularmente, la invención se refiere a la preparación de una cefalosporina (y de sus sales farmacéuticamente aceptables) de la fórmula (I): - - - - -

protector de carboxilo biológicamente activo, o es una carga aniónica sólo cuando X es un grupo piridinio. Los compuestos definidos son útiles como agentes antimicrobianos y se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula (II):



5. 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, M y X son como se ha definido anteriormente, o un derivado del mismo. - - - - -

2. DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

10. 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 quimioterapéuticos para enfermedades infecciosas provocadas por bacterias grampositivas y gramnegativas. - - - - -

15. Sin embargo, estos compuestos de la serie de la cefalosporina no tienen efecto sobre enfermedades infecciosas provocadas por Pseudomonas aeruginosa que se han propa-

gado crecientemente en los últimos años y que son frecuentemente muy difíciles de curar. Aún no se hallan disponibles comercialmente compuestos de la serie de la cefalosporina que sean eficaces contra Pseudomonas aeruginosa. - - - - -

5. COMPENDIO DE LA INVENCION

Según un aspecto, la invención proporciona un procedimiento, descrito á continuación en detalle, para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y de sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. - - - - -

10. Según otro aspecto, la invención proporciona un método de tratar o de prevenir enfermedades infecciosas provocadas por bacterias grampositivas o gramnegativas en un animal, el cual comprende administrar al animal una cantidad antimicrobianamente eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) o de sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables. - - - - -
- 15.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20. Como resultado de los distintos estudios en vistas a hallar un compuesto de la serie de la cefalosporina que tenga una fuerte actividad antipseudomonas y una amplia actividad espectral antimicrobiana, se ha hallado que las cefalosporinas de la fórmula (I), tal como se ha descrito anteriormente, y sus sales farmacéuticamente aceptables tie

nen una fuerte actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo las Pseudomonas aeruginosa, y son útiles como agentes antimicrobianos para el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias gramnegativas o grampositivas. - -

5.

Particularmente, los compuestos preparados y utilizados según la invención presentan una notable actividad antimicrobiana contra bacterias en que son escasamente eficaces los compuestos conocidos de la serie de la cefalosporina, tales como Pseudomonas aeruginosa, Proteus de índole positiva, Serratia, Enterobacter aerogenus y E. coli. resistente a la Cephaloridine. - - - - -

10.

En el compuesto de la fórmula (I), el anillo heteroaromático representado por A puede ser, por ejemplo, quinolina, isoquinolina, cinnolina, naftiridina, quinoxalina, pirazolopiridina, piridopiracina, tiazolopirimidina, piridopirimidina, pirimidinopiridacina, tienopiridina, tiazolopiridina, piridina, pirimidina, piridacina, triacina y piracina. Estos anillos heteroaromáticos de A pueden estar sustituidos con de 1 a 4 substituyentes, ejemplos de los cuales son átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo) y grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanolio inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquiltio inferior, mercapto, hidroxí, alcóximetilo inferior, ciano, nitro, alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo, sulfamofilo, carbamofilo, ariloxicarbonilamino, acetoacetilamino, alquilamino inferior,

15.

20.

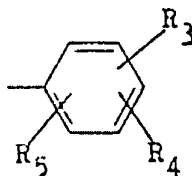
25.

dialquilamino inferior, haloalquilo inferior, alquenilo inferior, arilo, cicloalquilo y cicloalquileno, y grupos de anillo heterocíclico que contienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno. - - - - -

5. En los anteriores grupos, la expresión "alquilo inferior" incluye preferentemente un alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono; la expresión "alcoxi inferior" incluye preferentemente un alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono; la expresión "alcanofilo inferior" incluye preferentemente un alcanofilo que tiene hasta 5 átomos de carbono;
10. la expresión "alcoxycarbonilo inferior" incluye preferentemente un alcoxycarbonilo que tiene hasta 5 átomos de carbono; la expresión "alquiltío inferior" incluye preferentemente un alquiltío que tiene hasta 4 átomos de carbono;
15. la expresión "alcoximetilo inferior" incluye preferentemente un alcoximetilo que tiene hasta 5 átomos de carbono; la expresión "alquilsulfonilo inferior" incluye preferentemente un alquilsulfonilo que tiene hasta 4 átomos de carbono; la expresión "arilsulfonilo" incluye preferentemente un fenilsulfonilo;
20. la expresión "ariloxycarbonilamino" incluye preferentemente un feniloxycarbonilamino; la expresión "alquilamino inferior" incluye preferentemente un alquilamino que tiene hasta 4 átomos de carbono; la expresión "dialquilamino inferior" incluye preferentemente un dialquilamino, cada una de cuyas porciones alquilo tiene hasta 4 átomos de carbono;
25. la expresión "haloalquilo inferior" incluye preferen-

- temente un alquilo cloro- o fluosustituido que tiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo clorometilo, trifluometilo, 2,2,2-tricloroetilo; la expresión "alqueno inferior" incluye preferentemente un alqueno que tiene hasta 4 átomos de carbono; la expresión "arilo" incluye preferentemente fenilo; la expresión "cicloalquilo" incluye preferentemente un cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; la expresión "cicloalquileno" incluye preferentemente un cicloalquileno que tiene de 4 a 6 átomos de carbono; y la expresión "anillo heterocíclico que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno" incluye preferentemente pirrolidinilo, morfolilo, piperacínilo o piperidinilo. - - - - -
- 5.
- 10.

- En el compuesto de la fórmula (I), R representa un grupo fenilo que puede estar sustituido o insustituido, un grupo tienilo, furilo, ciclohexadienilo o ciclohexenilo y la expresión "un grupo fenilo" que puede estar sustituido, tal como se utiliza con respecto a R incluye un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula: - - - - -
- 15.



- en que R₃, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, nitro, dialquilamino inferior (preferentemente dialquil(C₁-C₄)amino), alcanoilamino inferior (preferentemente alcanoilamino (C₂-C₅)), alquilsulfona
- 20.

5. mido inferior (preferentemente alquilsulfonamido (C₁-C₄)), amino, hidroxilo, alcanoiloxi inferior (preferentemente alcanoiloxi (C₂-C₅)), alquilo inferior (preferentemente alquilo (C₁-C₄)), alcoxi inferior (preferentemente alcoxi (C₁-C₄)), cloro-, bromo-, flúo-, yodo-, trifluometilo, hidroximetilo, ureído o sulfamilo, preferentemente hidrógeno, hidroxilo, cloro, flúor o metoxi. - - - - -

10. El anillo heterocíclico representado por el símbolo Het en el grupo -S-Het puede ser insustituido o estar substituido con uno o dos de los siguientes grupos: alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, mercapto, hidroximetilo, aminometilo o metilamino. - - - - -

15. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos adecuados son tetrazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridacínilo, tetrazolo- $\overline{4,5-b}$ piridacínilo, piridacino- $\overline{3,2-c}$ -S-triazolilo ó piridacino- $\overline{2,1-c}$ -S-triazolilo y son particularmente preferidos 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-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-oxo-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo, 1-feniltetrazol-5-ilo, tetrazolo- $\overline{4,5-b}$ piridacín-6-ilo, 3-hidroxipiridacino- $\overline{3,2-c}$ -S-triazol-6-ilo, pirido- $\overline{2,1-c}$ -S-triazol-3-ilo

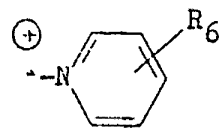
20.

25.

y piridacino[2,1-c]-s-triazol-3-ilo. -----

Con respecto a X de la fórmula (I) anterior, la expresión "un grupo piridinio que puede estar substituido con un grupo metilo o carbamoilo" puede ser representada por la fórmula: -----

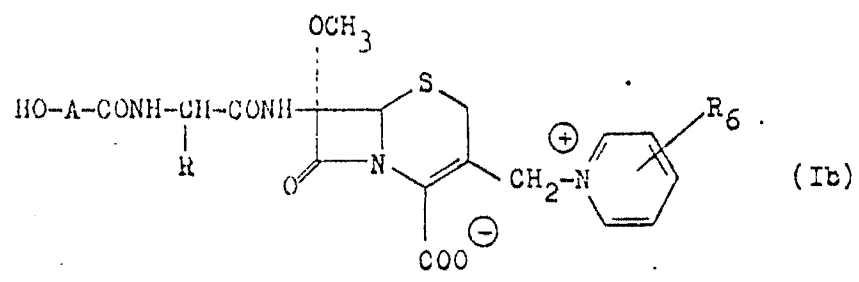
5.



en que R₆ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo carbamoilo. -----

En la anterior fórmula (I), M representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo biológicamente activo y M puede ser también una carga aniónica cuando X es piridinio, esto es, -----

10.



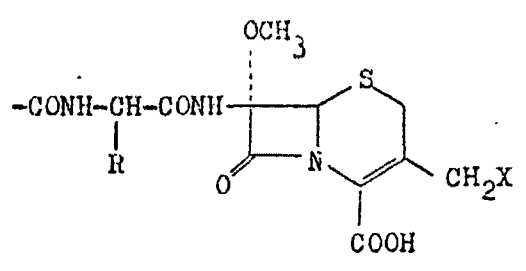
La expresión "grupo protector de carboxilo biológicamente activo", tal como se utiliza anteriormente, significa un grupo protector de carboxilo, farmacéuticamente

5. aceptable, que se escinde para dar el grupo carboxilo cuando es metabolizado en un organismo vivo, del que son ejemplos un grupo fenacilo, aciloximetilo inferior (preferentemente aciloximetilo (C₃-C₈)), benzoiloximetilo, ftalidilo e indanilo. -----

10. Los ejemplos de sales no tóxicas y 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 trietilamínica, la sal dietanolamínica, la sal morfolínica, la sal procaínica, la sal L-arginínica y la sal L-lisínica. -----

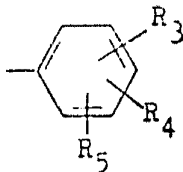
15. El átomo de carbono alfa de la cadena secundaria (porción fenilglicina) fijado en la posición 7 de la fórmula (I) es un átomo de carbono asimétrico y por ello existen dos isómeros ópticamente activos. Estos dos isómeros (D-diastereómero y L-diastereómero) y la forma DL se incluyen dentro del alcance de la presente invención pero se prefiere el D-diastereómero. -----

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



Entre las cefalosporinas de la fórmula (I), se prefieren los siguientes compuestos: - - - - -

Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



5. (en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄) o cloro), X es -OC(=O)NH₂ ó -S-Het (en que Het es tetrazol, tiadiazol, triazol o tetrazolopiridacina, cada uno de los cuales puede ser insustituido o estar substituido con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, hidroximetilo, mercapto, aminometilo y metilamino), A es naftiridina, piridopiracina, piridopirimidina o piridinio, cada uno de los cuales puede ser insustituido o estar substituido con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquilmercapto(C₁-C₄), dialquil(C₁-C₄)amino, hidroxilo y piperacínilo y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
- 10.
- 15.

20. Compuestos de la fórmula (I) en que R es fenilo, X es -COCH₃, A es naftiridina que puede ser insustituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y dialquil(C₁-C₄) amino y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es $-\text{OCOCH}_3$, A es piridina que puede ser insustituida o estar substituida con alquilo(C_1-C_4) o hidroxí y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables;

5. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es $-\text{OCOCH}_3$, A es triacina substituida con hidroxí y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es piridinio que puede ser insustituido o estar substituido con carbamóilo, A es naftiridina que puede ser insubstituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) y dialquil(C_1-C_4)amino, y M es una carga aniónica, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
- 15.

20. Compuestos de la fórmula (I) en que R es fenilo, X es piridinio que puede ser insustituido o estar substituido con carbamóilo, A es piridina que puede ser insubstituida o estar substituida con alquilo(C_1-C_4), o hidroxí y M es una carga aniónica, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

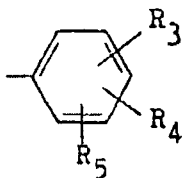
Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es $-\text{CONH}_2$, A es pirimidina que puede ser insubstituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo

formado por hidroxilo, mercapto y alquilo(C₁-C₄)mercapto, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

5. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es -CONH₂, A es triacina substituida con hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

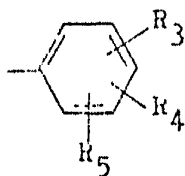
10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es -S-Het (en que Het es tetrazol o tiadiazol, cada uno de los cuales puede ser insubstituido o estar substituido con alquilo(C₁-C₄), A es piridopirimidina que puede ser insubstituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄)mercapto, o triacina substituida con hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

15. Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - - -



20. (en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno o hidroxilo), X es -OCOCH₃, A es naftiridina que puede ser insubstituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y dialquilo(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

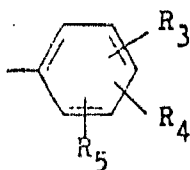
Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno o hidroxilo), X es piridinio sustituido con carbamilo, A es piridopirimidina que puede ser insustituida o estar sustituida con alquil (C₁-C₄)mercapto, y M es una carga aniónica, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

5.

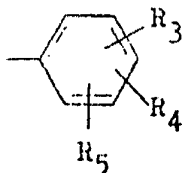
Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄)), X es -CONH₂, A es naftiridina que puede ser insustituida o estar sustituida con un sustituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y dialquilo(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

10.

Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -

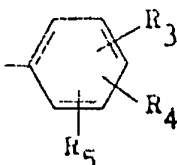


(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alco-

15.

xi(C₁-C₄)), X es -OCONH₂, A es piridopirimidina que puede ser insustituida o estar substituida con alquil(C₁-C₄)mercapto o piperacilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

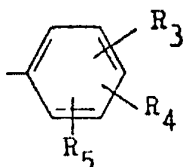
5. Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄)), X es -OCONH₂, A es piridina que puede ser insustituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

10.

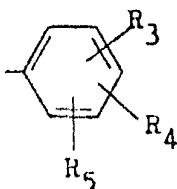
Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄)), X es -OCONH₂, A es tiazolopiridina, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

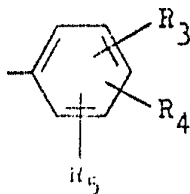
15.

Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R_3 , R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcoxi(C_1-C_4)), X es $-CONH_2$, A es triacina substituida con hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

5. Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R_3 , R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), cloro o flúor), X es $-S-Het$ en que Het es tetrazol, triazol, tiadiazol, piridacina o tetrazolopiridacina, cada uno de los cuales puede ser insubstituido o estar substituido con un substituyente elegido del grupo formado por

10. alquilo(C_1-C_4), hidroxilo, hidroximetilo, mercapto, metilamino y aminometilo, A es naftiridina, piridopiracina, pirazolopiridina, piridopirimidina, tienopiridina, piridina, pirimidina, piridacina, piracina o triacina, cada uno de los

15. cuales puede ser insubstituido o estar substituido con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)mercapto, dialquil(C_1-C_4)amino e hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

20. Compuestos de la fórmula (I), en que R es tienilo, X es $-CONH_2$, A es naftiridina que puede ser insubstituida o estar substituida con un substituyente elegido del

grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)mercapto y dialquil(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - -

5. Compuestos de la fórmula (I), en que R es tienilo, X es -S-Het en que Het es tetrazol que puede ser insubstituido o estar substituido con alquilo(C₁-C₄), A es piridina que puede ser insubstituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxí, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es ciclohexadienilo, X es -S-Het en que Het es tiadiazol que puede ser insubstituido o estar substituido con alquil(C₁-C₄), A es naftiridina que puede ser insubstituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)mercapto y dialquil(C₁-C₄)amino y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

15. Compuestos de la fórmula (I), en que R es ciclohexadienilo, X es -OCONH₂, A es piridina que puede ser insubstituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxí, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

20. Compuestos de la fórmula (I), en que R es furilo, X es -S-Het en que Het es tetrazol que puede ser insubstituido o estar substituido con alquilo(C₁-C₄) o hidroxí, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

5. tuido o estar substituido con alquilo(C₁-C₄), A es naftiridina que puede ser insubstituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)mercapto y dialquil(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es ciclohexenilo, X es -OCOCH₃, A es naftiridina que puede ser insubstituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)mercapto y dialquil(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - -

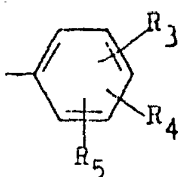
15. Compuestos de la fórmula (I) en que R es fenilo, X es -OCONH₂, A es piridina que puede ser insubstituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

20. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es -OCONH₂, A es naftiridina que puede ser insubstituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)mercapto y dialquil(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo,

5. X es -S-Het en que Het es tetrazol o tiadiazol, que puede ser insustituido o estar substituido con alquilo(C₁-C₄), A es piridina o naftiridina, que pueden ser insustituidas o estar substituidas con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)mercapto, dialquil(C₁-C₄)amino e hidroxil, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - -

Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



10. (en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno o hidroxil), X es -OCOCH₃, A es piridina que puede ser insustituida o estar substituida con alquil(C₁-C₄) o hidroxil, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - -

Compuestos de la fórmula (I), en que R es tienilo,

15. X es -CONH₂, A es piridina que puede ser insustituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxil, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

Compuestos de la fórmula (I), en que R es tienilo,

20. X es -S-Het en que Het es tetrazol o tiadiazol, que pueden ser insustituidos o estar substituidos con alquil(C₁-C₄), A es naftiridina que puede ser insustituida o estar substituida

tuida con un sustituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)mercapto y dialquilo(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

5. Compuestos de la fórmula (I), en que R es ciclohexadienilo, X es -S-Het en que Het es tetrazol o tiadiazol, que pueden ser insustituídos o estar sustituidos con alquilo(C₁-C₄), A es piridina que puede ser insustituída o estar sustituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es ciclohexadienilo, X es -COONH₂, A es naftiridina que puede ser insustituída o estar sustituida con un sustituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)mercapto y dialquilo(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; y

15. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fúrico, X es -S-Het, en que Het es tetrazol o tiadiazol, que pueden ser insustituídos o estar sustituidos con alquilo(C₁-C₄), A es piridina que puede ser insustituída o estar sustituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables. - - - - -

20. Los compuestos de la fórmula (I) de la presente

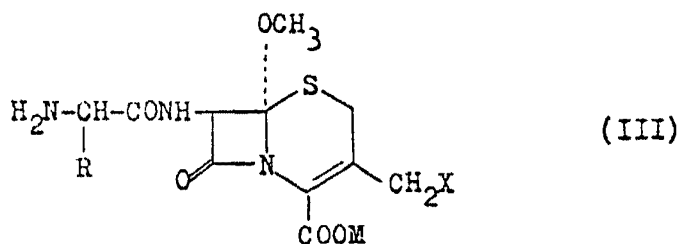
invención pueden prepararse por medio de los siguientes métodos: - - - - -

Método A:

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



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

15. 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, tetrahydrofurano, dioxano, acetonitrilo, metilisobutilcetona, alcohol etílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, 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. - - - - -

5. La expresión "derivados reactivos del compuesto (II)" significa 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 ácido y similares. Con referencia más particularmente a estos derivados reactivos, los ejemplos incluyen anhídridos mixtos de ácido o anhídridos simétricos de ácido, 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 ácidos con imidazol, imidazoles sustituidos, dimetilpirazol, triazol, tetrazol y similares; 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 ó
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

N-hidroxiftalimida. - - - - -

- 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), pentametilenceteno-N-ciclohexilimina, difenilceteno-N-ciclohexilimina, alcoxiacetilenos, 1-alcoxi-1-cloroetilenos, trialkilfosfitos, etiléster de ácido polifosfórico, isopropiléster de ácido polifosfórico, oxiclорuro de fósforo, oxalilcloruro, trifenilfosfina, sales 2-etil-7-hidroxibencisoxazólicas, sales interiores de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfonyl)isoxazolio, cloruro amónico de (clorometilen)dimetilo y similares. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- 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, de las penicilinas y de las cefalosporinas. - - - - -
- 20.

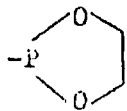
- Los ejemplos de sales de los compuestos de la fórmula (III) incluyen una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, las sales sódica, potásica, cálcica, etc.) de los ácidos de la fórmula (III); sales
- 25.

- 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 naftalen sulfónico, ácido tetralinsulfónico, ácido trifluoacético, ácido clorhídrico, etc.) de los ácidos de la fórmula (III).
- 5.

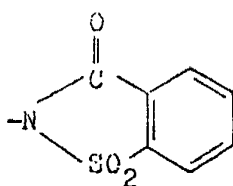
- Los derivados de los compuestos de la fórmula (III) puede ser derivados con carboxilo protegido en que el grupo carboxilo se halla protegido por un grupo protector convencional que incluye el grupo protector de carboxilo anteriormente descrito y biológicamente activo y tales derivados pueden hallarse en forma de su éster, amida o anhídrido. - - - - -
- 10.

- Los ejemplos de estos derivados con carboxilo protegido incluyen un sililéster, un éster de estaño orgánico, un toluensulfoniletiléster, un p-nitrobenciléster, un benciléster, un fenaciléster, un 2-furilmetiléster, un difenilmetiléster, un difenilmetiléster substituido, un p-metoxibenciléster, un tritiléster, un benzoiloximetiléster, un alcanoil(inferior)oximetiléster, un dimetilmetilenaminoéster, un p-nitrofeniléster, un metilsulfonilfeniléster, un metiltiofeniléster, un t-butiléster, un 4-picoliléster, un yodoetiléster, un tricloroetiléster, un ftalimidometiléster, 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
- 15.
- 20.
- 25.

fórmula (III) en que el grupo carboxilo se halla protegido con un grupo de la fórmula - - - - -



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



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

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

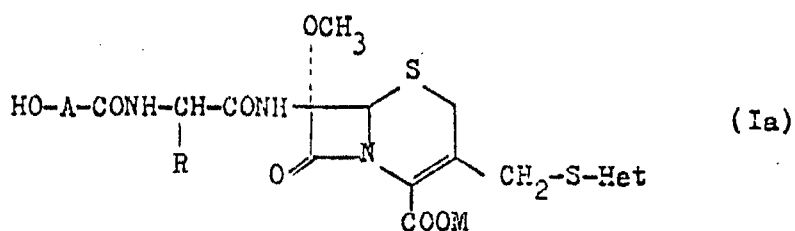
15. El grupo protector de carboxilo puede eliminarse después de la reacción bajo condiciones suaves, si es necesario. Por ejemplo, pueden eliminarse por medio de una solvólisis, tal como una hidrólisis y alcoholólisis, una hidrogenación catalítica, una reducción, una oxidación, una reacción de substitución nucleófila, una reacción fotoquímica o

una reacción enzimática. - - - - -

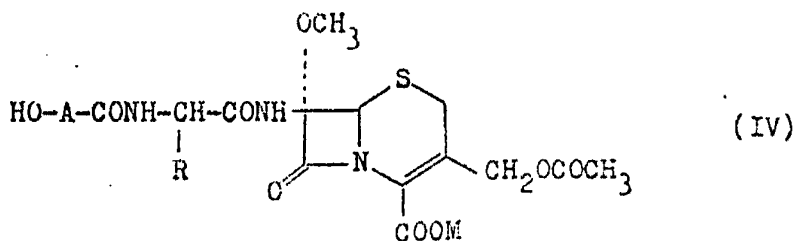
5. La reacción entre el ácido de la fórmula (II) o su derivado reactivo y el compuesto de la fórmula (III) o su derivado puede realizarse, de manera general, a temperaturas del orden de unos -50°C a unos 50°C . - - - - -

Método B:

Los compuestos de la fórmula (Ia): - - - - -



10. en que A, R, Het y M son como se ha definido anteriormente, pueden también prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV): - - - - -



en que A, R y M son cada uno como se ha definido anteriormente, con un tiol representado por la fórmula (V): - - - - -



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

Pueden emplearse varios métodos bien conocidos (como los descritos en las publicaciones de patentes japonesas 12136/1971, 2340/1971, 14734/1971, la solicitud de patente japonesa (OPI) 68593/1973 y en el Journal of the Chemical Society, 1965, 5015) en la anterior reacción. Por

5.

ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente inerte tal como agua, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, sulfolano y similares. Estos disolventes orgánicos pueden utilizarse en combinación con agua y puede también utilizarse un tampón adecuado. Es ventajoso realizar la reacción bajo condiciones neutras o débilmente alcalinas. Cuando los compuestos de la fórmula (IV) se utilizan en forma del 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 60°C. - - - - -

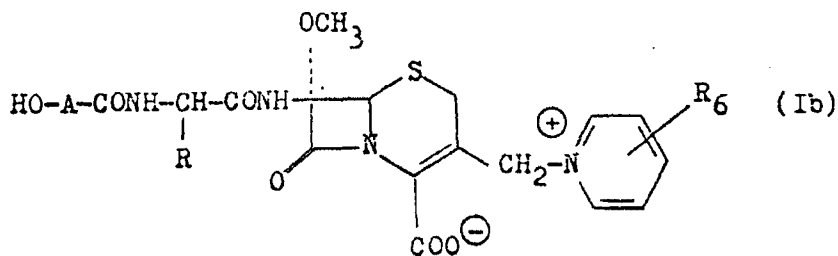
10.

15.

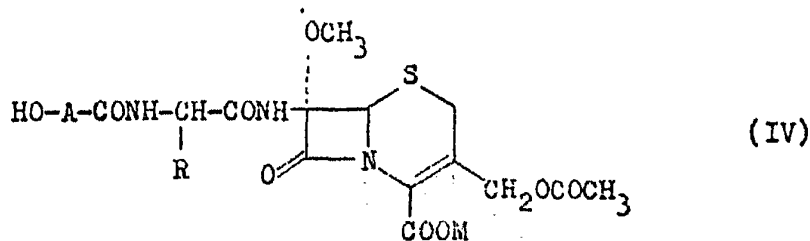
Método C:

20.

Los compuestos de la fórmula (Ib): - - - - -



en que A, R y R₆ son como se ha definido anteriormente, pueden también prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV): - - - - -



con un compuesto de la fórmula (VI): - - - - -



5. en que R₆ es como se ha definido anteriormente. Esta preparación puede realizarse utilizando métodos conocidos como los descritos en la patente US 3.225.038; Journal of Organic Chemistry, Vol. 32, 500 (1967); y Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 17, 1312 - 1315. La reacción se realiza
10. usualmente en presencia de agua. Sin embargo puede también realizarse utilizando como disolvente el compuesto de la fórmula (VI) per se. La reacción se realiza preferentemente entre unos 40°C y 60°C. Es ventajoso realizar la reacción en presencia de una sal inorgánica, tal como tiocianato potásico o yoduro potásico. - - - - -
- 15.

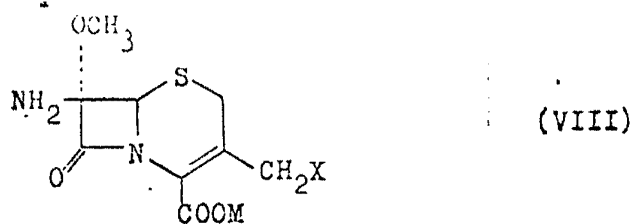
Método D:

Además, otro método de preparación de los compuestos de la fórmula (I) es un método que comprende hacer reac

cionar un ácido acilaminocarboxílico de la fórmula (VII): -



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



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



10. en que Het es como se ha definido anteriormente, o un compuesto de la fórmula (VI): - - - - -



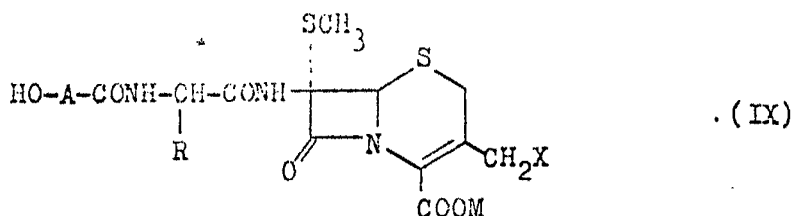
en que R_6 es como se ha definido anteriormente. Este método puede realizarse de manera similar al de la reacción entre

el compuesto de la fórmula (II) y el compuesto de la fórmula (III). -----

Método E:

Además, el compuesto de la fórmula (I) puede también prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (IX):

5.



en que A, R, M y X son como se ha definido anteriormente, aplicando métodos conocidos como los revelados, por ejemplo, en el Journal of Organic Chemistry, Vol. 38, 943 y en las solicitudes de patente japonesas (OPI) 52084/1975 y 125390/1974. -----

10.

Método F:

Además, otro método de preparación del compuesto de la fórmula (I) es un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII): -----



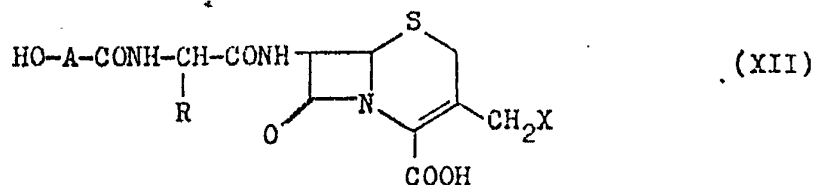
15.

en que A y R son cada uno como se ha definido anteriormente,

en que R" es hidrógeno o un grupo protector fácilmente eliminable, y X es como se ha definido anteriormente. - - -

Método H:

5. Además, el compuesto de la fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (XII): - - -



10. en que A, R y X son como se ha definido anteriormente, aplicando métodos conocidos, como se revela, por ejemplo, en el Journal of the American Chemical Society, Vol. 95, 2403, (1973), la solicitud de patente japonesa (OPI) 85595/1973 y el Journal of Organic Chemistry, Vol. 38, 1436 (1973). - - -

15. El compuesto de la fórmula (III) y una sal o derivado del mismo pueden prepararse utilizando un proceso conocido. Por ejemplo, se preparan ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-2-amino-2-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico, ácido 3-metil-7-metoxi-7-(2-amino-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico y ácido 3-carbamoiloximetil-7alfa-metoxi-7beta-7(2-amino-2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico y su difenilmetiléster, respectivamente, por métodos conocidos como se revela en las solicitudes de patente japonesa (OPI)

931/1972, 85595/1973 y 67293/1973. - - - - -

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente, preparados y utilizados según esta invención, son valiosos como agentes antibacterianos, suplementos de nutrición en

5. 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 aerucius, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus pyogenes,
10. Diplococcus pneumoniae, Sarcina lutea, Bacillus subtilis, Clostridium perfringens y Corynebacterium diphtheriae y bacterias gramnegativas tales como Escherichia coli, Neisseria gonorrhoeae, Salmonella typhi, Klebsiella pneumoniae, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei,
15. Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa y Serratia marcescens. Para el tratamiento o la prevención de tales enfermedades infecciosas, los compuestos preparados y utilizados según esta invención, pueden administrarse intramuscularmente o intravenosamente
20. al paciente, ya sea solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables o con otro ingrediente o ingredientes activos, por ejemplo otro agente(s) quimioterapéutico. - - - - -

25. La dosis de los compuestos de la fórmula (I) de la presente variará con el peso corporal, la edad y las condiciones de un paciente determinado, el tipo de bacterias y

las propiedades farmacocinéticas del compuesto particular elegido. Aunque la dosis particular la determinará el médico teniendo en cuenta estos factores, los compuestos de la fórmula (I) son administrados en general de la forma más deseable intramuscularmente o intravenosamente con una dosificación de 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 varias de 1 a 5 veces diariamente. - - - - -

- 5.
10. Para las administraciones intramusculares o intravenosas los compuestos preparados y utilizados según esta invención pueden emplearse 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.
15. 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.
20. Los compuestos de la fórmula (I) de la presente pueden también aplicarse tópicamente en forma de un unguento o crema a la piel u otros órganos, como esterilizante o desinfectante. - - - - -

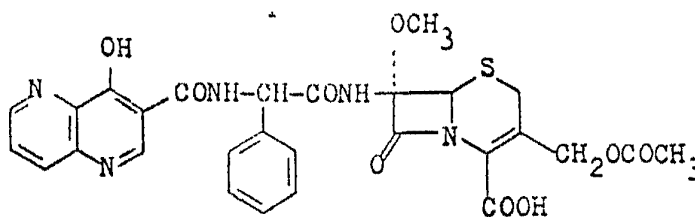
25. La presente invención se ilustra además con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos pero la invención no debe entenderse limitada por estos ejemplos. A menos

que se indique lo contrario, todas las partes, porcentajes y relaciones lo son en peso. - - - - -

EJEMPLO 1

Preparación del ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico

5.



10.

Se disolvió 0,549 g de sal trifluoacetato de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-D-2-amino-2-fenil)acetamido-3-cefem-4-carboxílico en 5 ml de sulfóxido de dimetilo y se añadió entonces a la disolución 0,303 g de trietilamina. Entonces se añadió a la disolución 0,287 g de N-hidroxisuccinimidaéster de ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxílico y la mezcla se dejó reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de eliminar todas las substancias insolubles por filtración, se añadió 0,332 g de 2-etilhexanoato sódico al filtrado y la disolución resultante se añadió a 150 ml de acetona. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con acetona y se secaron sobre pentóxido de fósforo anhidro para obtener

15.

0,53 g del producto deseado, como sal sódica. El producto

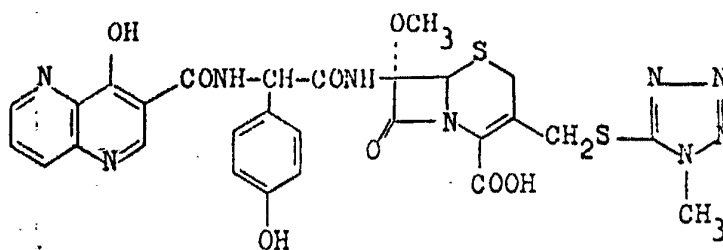
20.

resultante se purificó entonces de la siguiente manera. - -

La sal sódica resultante se disolvió en agua-metanol y luego se aciduló con HCl 6N mientras se enfriaba. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua-metanol y se secaron sobre pentóxido de fósforo anhidro para obtener el producto deseado purificado en forma de ácido libre. El ácido libre así obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido y se añadió entonces a la disolución 2-etilhexanoato sódico. A la disolución resultante se le añadió entonces acetona, gota a gota. Los cristales así precipitados se filtraron, se lavaron con acetona y se secaron sobre pentóxido de fósforo anhidro para obtener el producto deseado como sal sódica. - - - - -

EJEMPLO 2

15. Preparación del ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-il)tiometil]-7- α -metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]-3-cefen-4-carboxílico



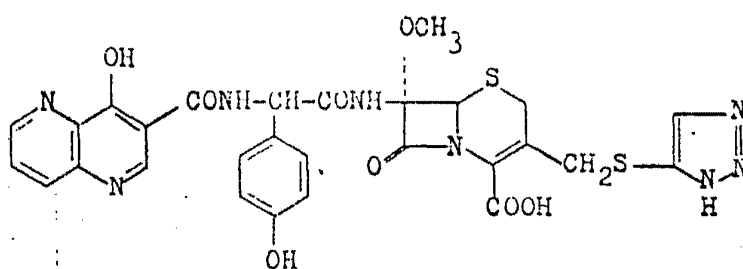
Se disolvió 0,621 g de la sal trifluoacetato del ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-il)tiometil]-7- α -metoxi-7beta-

5. D-2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamido-3-cefex-4-carboxflico en 5 ml de sulfóxido de dimetilo y se añadió entonces a la disolución 0,303 g de trietilamina. Entonces, se añadió a la disolución 0,287 g de N-hidroxisuccinimidaéster de ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxflico y la mezcla se dejó reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de eliminar todas las sustancias insolubles por filtración se añadió al filtrado 0,332 g de 2-etilhexanoato sódico y la disolución resultante se añadió a 150 ml de acetona. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con acetona y se secaron sobre pentóxido de fósforo anhidro para obtener 0,57 g del producto deseado, como sal sódica. El producto resultante se purificó entonces de la misma manera que la empleada en el Ejemplo 1. - - -

15.

EJEMPLO 3

Preparación del ácido 3-[(triazol-5-il)tiometil]-7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido-3-cefem-4-carboxflico

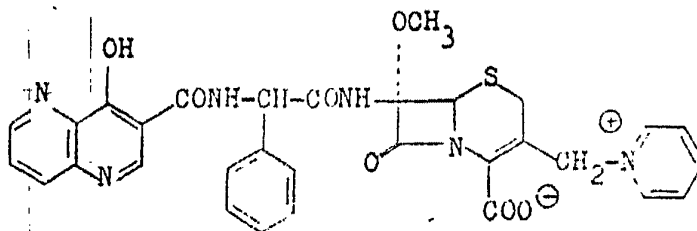


20. Se calentó 0,645 g de 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-

5. (p-hidroxifenil)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de sodio y 10 ml de un tampón fosfato (pH 6,4) a una temperatura de 50°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota a aquéllos una disolución de 0,14 g de 5-mercaptotriazol en 5 ml de acetona. Se añadió entonces a la mezcla 0,12 g de bicarbonato sódico y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 17 horas a una temperatura de 50 a 60°C. La acetona se eliminó entonces de la mezcla de reacción por destilación bajo presión reducida y el residuo se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 3N. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron sucesivamente con acetona y dietiléter y se secaron sobre pentóxido de fósforo anhidro bajo presión reducida para obtener 0,51 g del producto deseado, en forma de ácido carboxílico libre. El ácido así obtenido se convirtió en la sal sódica de manera usual. - - -
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4

Preparación del 3-piridinometil-7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-fenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxilato



20.

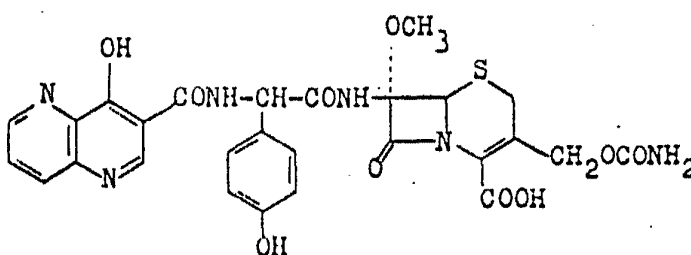
Una disolución de 0,63 g de 3-acetoximetil-7alfa-

metoxi-7beta- β -2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-
2-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de sodio, 1,9 g de
tiocionato potásico y 0,13 g de piridina disuelto en 2 ml
de agua se ajustó a un pH de 6,5 con ácido fosfórico y se
5. dejó reaccionar durante 15 horas a una temperatura de 60°C.
La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambien-
te (unos 20-30°C) y se diluyó con agua a un volumen de 15
ml. La mezcla se lavó entonces 5 veces con porciones de 5
ml de cloroformo. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se ajustó
10. a un pH de 2,0 con ácido clorhídrico 6N. Después de agi-
tar la mezcla durante 1 hora, los cristales precipitados se
separaron por filtración y se secaron sobre pentóxido de
fósforo anhidro para obtener 0,48 g del producto deseado,
como sal hidrotiocianato. - - - - -

15.

EJEMPLO 5

Preparación del ácido 3-carbamoiloximetil-7alfa-metoxi-7beta-
ta- β -2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-(p-hi-
droxifenil)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico



20.

El compuesto del enunciado se preparó de la misma
manera que la descrita en el Ejemplo 2, pero utilizando la

sal de ácido trifluoacético de ácido 3-carbamoyloximetil-7alfa-metoxi-7beta- β -2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico como compuesto de partida. - - - - -

EJEMPLO 6

5. Preparación del ácido 7alfa-metoxi-7beta- β -(4-hidroxipiridina-3-carboxiamido)-2-fenil-7acetamidocefalosporánico

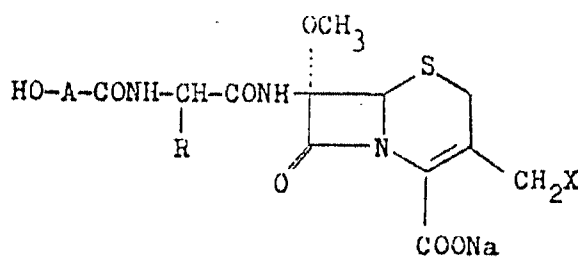
Una mezcla de 0,27 g de ácido 2-(4-hidroxipiridina-3-carboxiamido)-2-fenilacético, 0,20 g de trietilamina y 20 ml de acetona se enfrió a -20°C y se le añadieron 0,22 g de clorocarbonato de etilo. La mezcla resultante se dejó reaccionar entonces durante 1 hora mientras se agitaba y se añadió a la mezcla de reacción una disolución de 0,47 g de bencihidriléster de ácido 7alfa-metoxicefalosporánico disuelto en 10 ml de acetona. La mezcla se dejó entonces reaccionar mientras se agitaba durante 1 hora entre -20°C y -10°C, durante 1,5 horas entre -10°C y 0°C y finalmente durante 1 hora entre 0 y 20°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,3 g del bencihidriléster de ácido 7alfa-metoxi-7beta- β -(4-hidroxipiridina-3-carboxiamido)-2-fenil-7acetamidocefalosporánico. - - - - -

El bencihidriléster así obtenido se agitó entonces en ácido trifluoacético refrigerado con hielo durante 30 minutos y entonces se vertió en dietiléter para eliminar

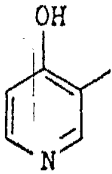
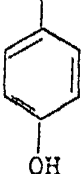
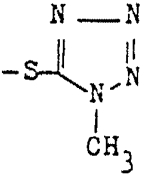
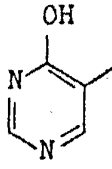

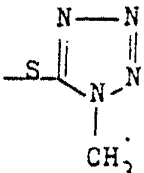
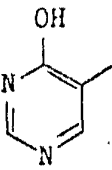
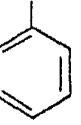
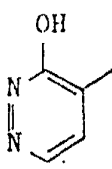
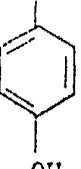
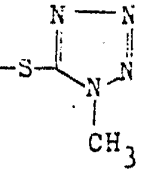
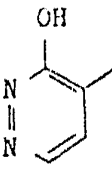
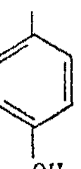
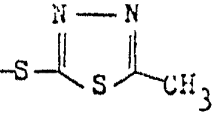
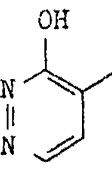
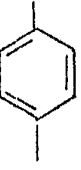
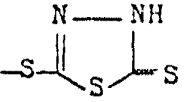
la porción de bencihidriléster. - - - - -

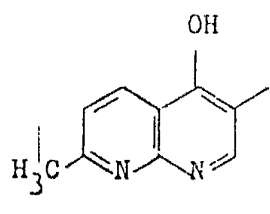
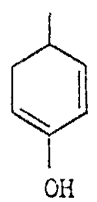
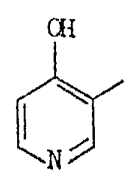
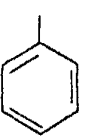
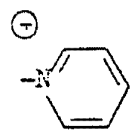
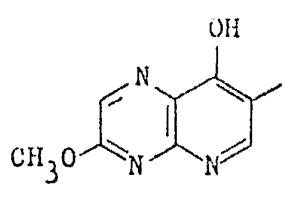
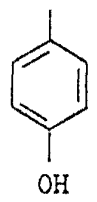
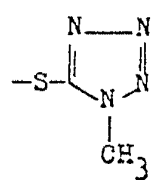
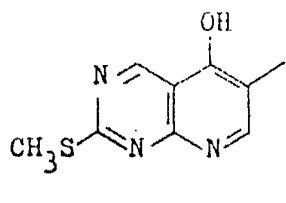
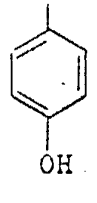
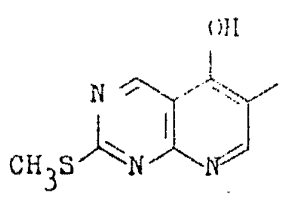
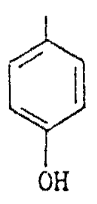
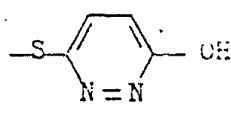
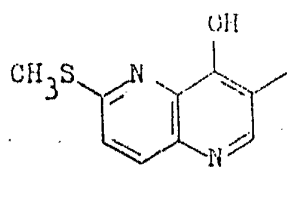
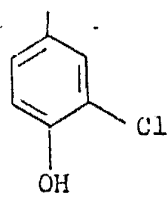
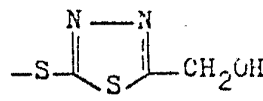
EJEMPLOS 7 a 53

De la misma manera que se ha descrito en los Ejemplos 1 a 6 se prepararon los siguientes compuestos. - - - - -

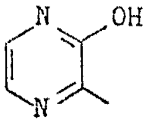
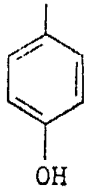
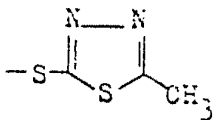
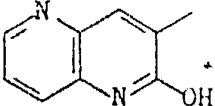
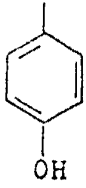
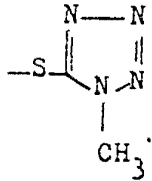
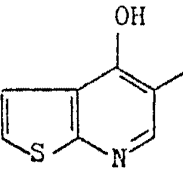
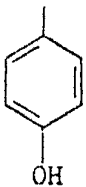
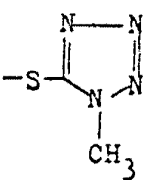
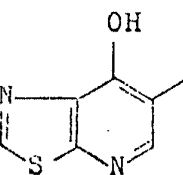
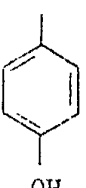
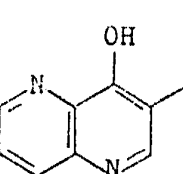
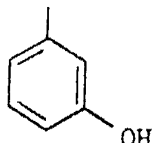
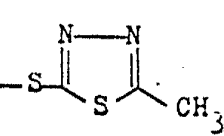
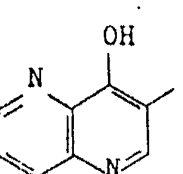
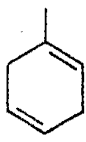
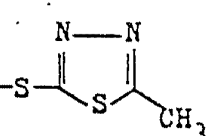


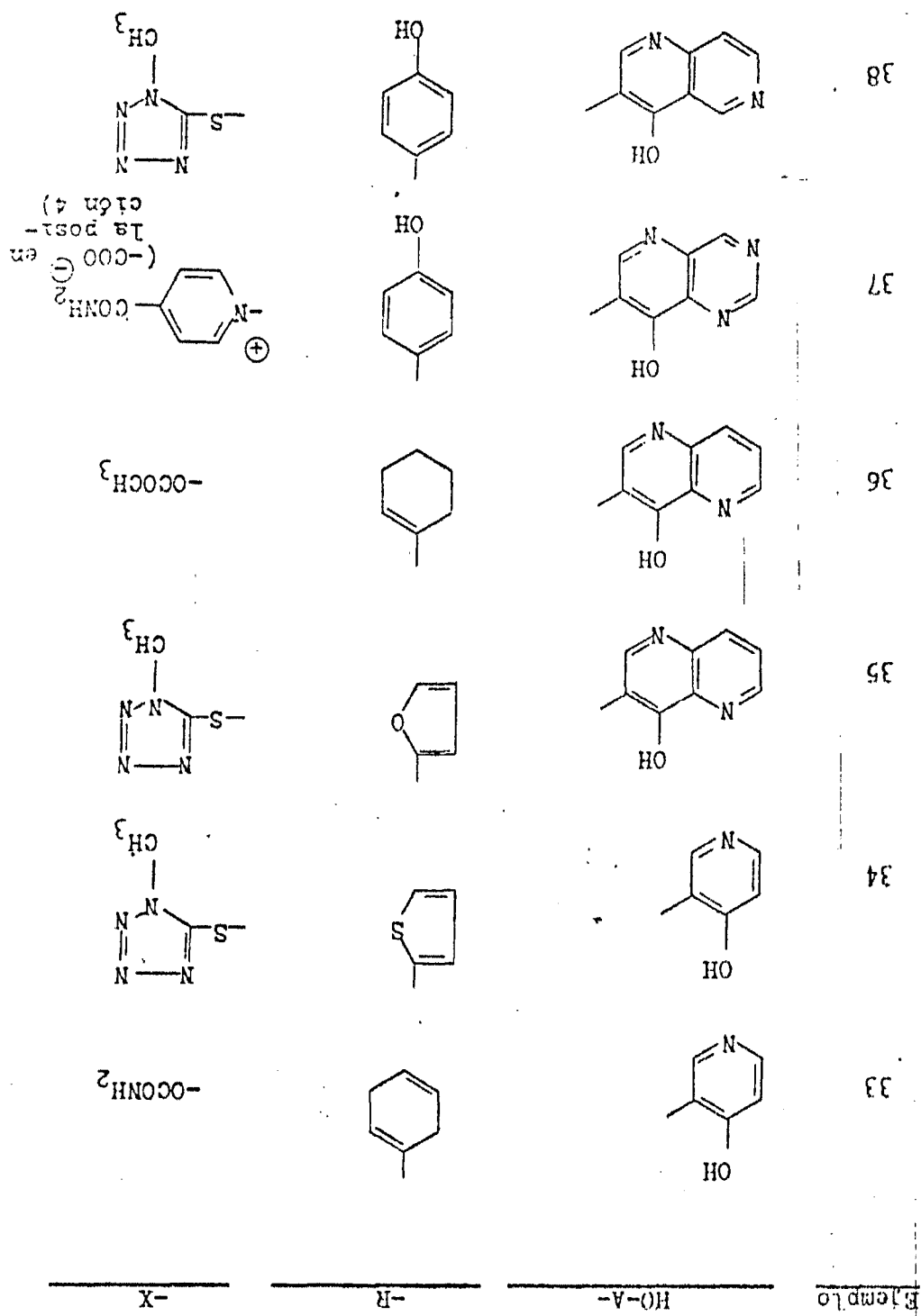
<u>Ejemplo</u>	<u>HO-A-</u>	<u>-R</u>	<u>-X</u>
7			
8			-OCOCH ₃

<u>Ejemplo</u>	<u>HO-A-</u>	<u>-R</u>	<u>-X</u>
9			
10			
11			$-OCONH_2$
12			
13			
14			

Ejemplo	HO-A-	-R	-X
15			$-\text{OCOCH}_3$
16			 <p>($-\text{COO}^-$ en la posición 4)</p>
17			
18			$-\text{OCONH}_2$
19			
20			

Ejemplo	HO-A-	-R	-X
21			
22			
23			$-OCONH_2$
24			<p>(-COO⁻ en la posición 4)</p>
25			$-OCONH_2$
26			

Ejemplo	HO-A-	-R	-X
27			
28			
29			
30			-OCONH ₂
31			
32			

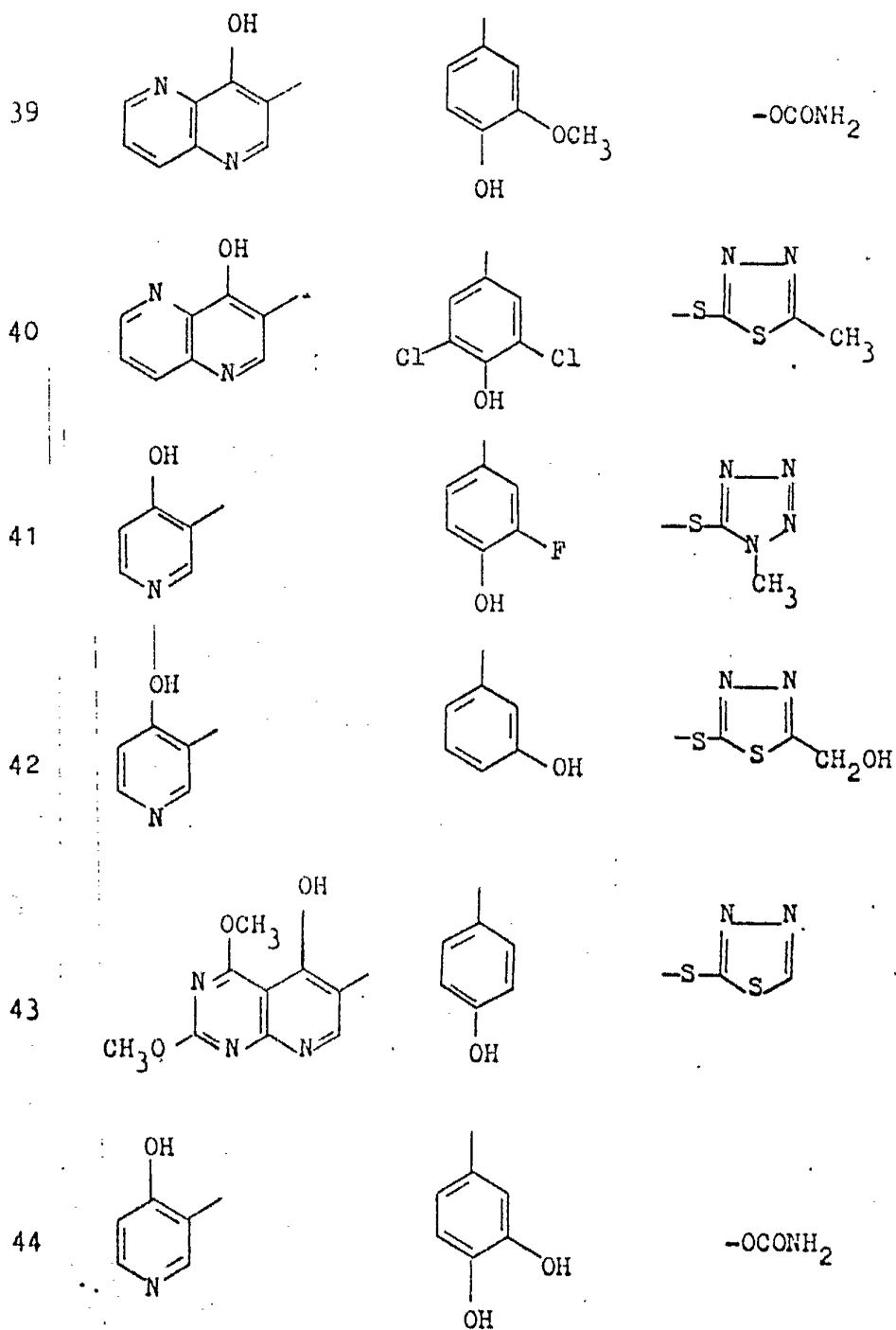


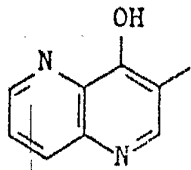
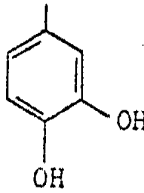
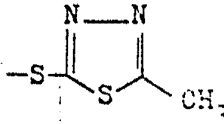
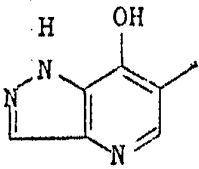
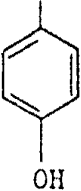
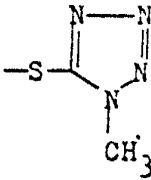
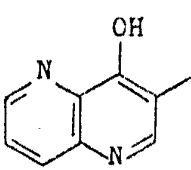
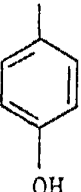
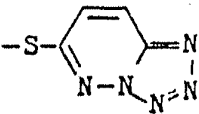
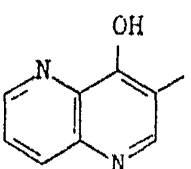

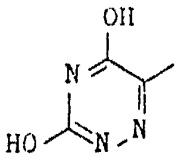
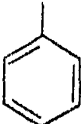
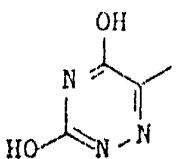
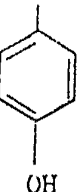
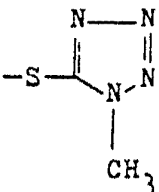
Ejemplo

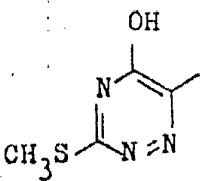
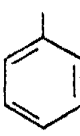
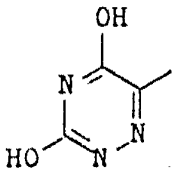
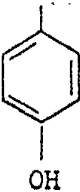
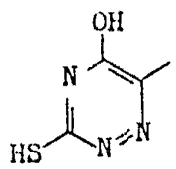
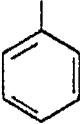
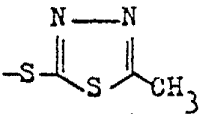
HO-A-

-R

-X

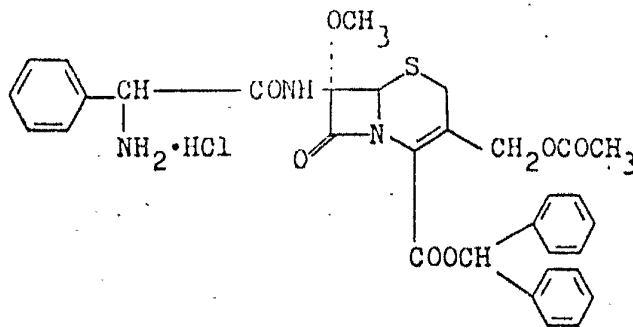


Ejemplo	HO-A-	-R	-X
45			
46			
47			
48			<p>-OCONH₂</p>
49			<p>-OCOCH₃</p>
50			

Ejemplo	HO-A-	-R	-X
51			-OCONH ₂
52			-OCONH ₂
53			

EJEMPLO 1 DE REFERENCIA

Preparación del hidrocloruro de bencihidriléster de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-(2-amino-2-fenil)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico



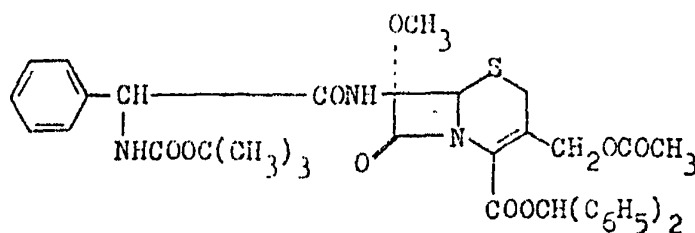
5.

Se añadió 1,05 g de bicarbonato sódico a una sus-

5. pensión de 2,34 g de bencihidriléster de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-amino-3-cefem-4-carboxílico, 1,28 g de hidrocioruro de cloruro de D-fenilglicilo y 20 ml de diclorometano y la mezcla se agitó vigorosamente durante 6 horas mientras se refrigeraba con hielo. La mezcla de reacción se filtró para eliminar todos los materiales insolubles. Los materiales insolubles se lavaron entonces con diclorometano y el filtrado y los lavados combinados se concentraron hasta la sequedad para obtener 2,8 g del producto deseado. - - - - -
- 10.

EJEMPLO 2 DE REFERENCIA

Preparación del bencihidriléster del ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(2-N-t-butoxicarbonilamino-2-fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico



15. Una disolución de 2,52 g de D-alfa-t-butoxicarbonilaminofenilglicina, 1,01 g de trietilamina y 40 ml de tetrahidrofurano se enfrió a -10°C y se añadió a la misma 1,365 g de cloroformato de isobutilo, gota a gota, y luego se dejó que los materiales reaccionaran durante 30 minutos.
20. A la mezcla resultante de la reacción se le añadió entonces

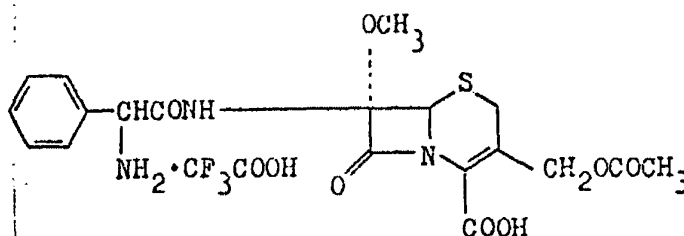
una disolución de 4,68 g de bencihidriléster de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-amino-3-cefem-4-carboxílico disueltos en tetrahidrofurano y la mezcla se dejó reaccionar durante 1,5 horas entre -10°C y -5°C mientras se agitaba.

5. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 50 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa diluida y enfriada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 5,2 g del producto deseado. -----
- 10.

EJEMPLO 3 DE REFERENCIA

Preparación del trifluoacetato del ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico

15.

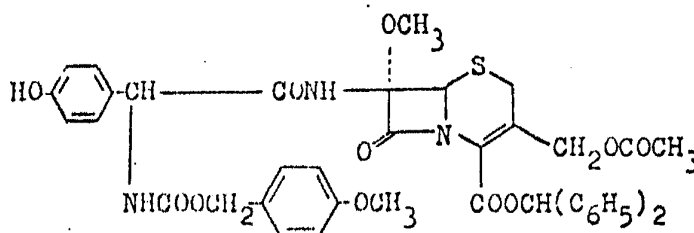


20. Se añadió 1,0 g de bencihidriléster de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(2-N-t-butoxicarbonilamino-2-fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico a una disolución enfriada de 5 ml de ácido trifluoacético y 1 ml de anisol, a lo que siguió la agitación durante 30 minutos. La

mezcla de reacción se vertió entonces en 200 ml de dietil-
éter y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron
con dietiléter y se secaron sobre pentóxido de fósforo anhi-
dro, bajo presión reducida, para obtener 0,45 g del produc-
to desecado. -----

EJEMPLO 4 DE REFERENCIA

Preparación del bencilhidriléster del ácido 3-acetoximetil-
7alfa-metoxi-7beta-2-(N-p-metoxibenciloxicarbonilamino)-2-
(p-hidroxifenil)acetamido-3-cefem-4-carboxílico



10. Una disolución de 3,31 g de D-alfa-p-metoxiben-
ciloxicarbonilamino-p-hidroxifenilglicina, 1,01 g de N-me-
tilmorfolina y 30 ml de acetonitrilo se enfrió a -10°C y se
añadió a la misma, gota a gota, una disolución de 1,36 g de
cloroformato de isobutilo en 5 ml de acetonitrilo y luego
15. se dejó que la mezcla reaccionara durante 40 minutos a
-10°C, mientras se agitaba. Se añadió a la mezcla de reac-
ción una disolución de 4,68 g de bencilhidriléster de ácido
3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-amino-3-cefem-4-carboxíli-
co en acetonitrilo y la mezcla resultante se dejó reaccio-
20. nar durante 1,5 horas a una temperatura de -10°C a -2°C. El

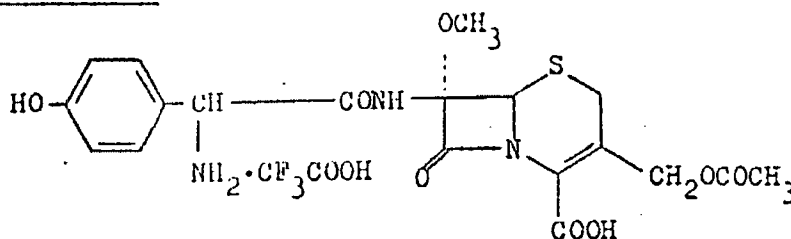
disolvente se eliminó entonces por destilación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La capa de diclorometano se lavó con una disolución acuosa diluida y enfriada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 6,2 g del producto deseado. - - - - -

5.

EJEMPLO 5 DE REFERENCIA

Preparación del trifluoacetato de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hidroxifenil)acetamido]-3-cefam-4-carboxílico

10.



Se preparó el anterior compuesto de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 3 de Referencia. - - -

De la misma manera que se ha descrito en los Ejemplos 1 a 5 de Referencia se prepararon los siguientes compuestos: - - - - -

15.

hidrocloruro de bencilhidriléster de ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-il)tiometil]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenil)acetamido]-3-cefam-4-carboxílico; - - - - -

hidrocloruro de bencihidriléster de ácido 3-carbamiloiloximetil-7alfa-metoxi-7beta- \sphericalangle (D-2-amino-2-fenil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

5. hidrocloruro de tricloroetiléster de ácido 3-carbamiloiloximetil-7alfa-metoxi-7beta- \sphericalangle (D-2-amino-2-fenil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

hidrocloruro de bencihidriléster de ácido 3-carbamiloiloximetil-7alfa-metoxi-7beta- \sphericalangle (D-2-amino-2-p-hidroxifenil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

10. hidrocloruro de bencihidriléster de ácido 3- \sphericalangle (1-metiltetrazol-5-il)tiometil-7-7alfa-metoxi-7beta- \sphericalangle (D-2-amino-2-p-hidroxifenil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico; - - -

15. hidrocloruro de p-nitrobenciléster de ácido 3- \sphericalangle (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-7-7alfa-metoxi-7beta- \sphericalangle (D-2-amino-2-p-hidroxifenil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

hidrocloruro de bencihidriléster de ácido 3-carbamiloiloximetil-7alfa-metoxi-7beta- \sphericalangle (D-2-amino-2-(2-tienil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

20. hidrocloruro de tricloroetiléster de ácido 3- \sphericalangle (1-metiltetrazol-5-il)tiometil-7-7alfa-metoxi-7beta- \sphericalangle (2-amino-2-furil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

hidrocloruro de bencihidriléster de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-ciclohexadienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

5.

trifluoacetato de ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-il)tiometil]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

trifluoacetato de ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-il)tiometil]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hidroxifenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

10.

trifluoacetato de ácido 3-carbamoiloximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hidroxifenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

trifluoacetato de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-p-hidroxi-m-clorofenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

15.

trifluoacetato de ácido 3-[(triazol-5-il)tiometil]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hidroxifenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

20.

trifluoacetato de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; y - - - - -

trifluoacetato de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-

xi-7beta- β -2-amino-2-(2-furil)-acetamido-3-cefem-4-carbo-
xílico. - - - - -

Las actividades antimicrobianas de los compuestos preparados en los Ejemplos anteriores se determinaron de la manera usual y se indican en la siguiente Tabla las concentraciones inhibitorias mínimas (en términos de $\mu\text{g/ml}$). - -

TABLA

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

<u>Compues- tos (Ejem plo N°)</u>	<u>Escherichia coll NIHJ</u>	<u>Proteus vulgaris HX 19</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa IID 5142</u>	<u>Serratia N° 112</u>	<u>Enterobacter aerogenes N° 101</u>
1	3,13	0,39	1,56	50	6,25
2	0,78	0,2	1,56	3,13	3,13
3	3,13	0,78	3,13	25	6,25
4	3,13	0,78	6,25	25	12,5
5	3,13	0,39	3,13	50	6,25
7	6,25	0,78	6,25	12,5	6,25
8	12,5	0,39	6,25	100	25
9	12,5	0,39	6,25	50	12,5
10	12,5	0,39	12,5	50	12,5
11	12,5	0,78	12,5	100	50
12	12,5	0,78	25	100	25
13	12,5	0,78	25	100	25
14	12,5	1,56	25	100	25
15	12,5	1,56	12,5	100	50

Compues- tos (Ejem plo N ^o)	<u>Escherichia</u> <u>coli NIHJ</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> HX 19	<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa</u> IID 5142	<u>Serratia</u> <u>N^o 115</u>	<u>Enterobacter</u> <u>aerogenes</u> N ^o 101
16	12,5	1,56	6,25	50	25
17	3,13	0,2	3,13	6,25	6,25
18	12,5	0,78	6,25	50	12,5
19	6,25	0,78	3,13	25	12,5
20	3,13	0,39	3,13	6,25	6,25
21	1,56	0,39	3,13	12,5	6,25
22	3,13	0,39	3,13	25	6,25
23	12,5	0,78	12,5	100	50
24	12,5	0,78	12,5	50	25
25	12,5	0,78	6,25	50	25
26	6,25	0,39	6,25	12,5	12,5
27	25	1,56	25	50	50
28	1,56	0,39	3,13	6,25	6,25
29	12,5	0,78	6,25	12,5	12,5
30	6,25	0,39	6,25	12,5	12,5
31	3,13	0,39	3,13	25	6,25
32	3,13	0,39	3,13	25	6,25
33	12,5	0,39	12,5	100	50
34	12,5	0,39	6,25	50	12,5
35	1,56	0,39	3,13	6,25	3,13
36	3,13	0,39	3,13	50	12,5
37	6,25	0,78	12,5	50	6,25
38	12,5	0,78	12,5	25	12,5
39	3,13	0,78	3,13	50	12,5
40	6,25	0,78	3,13	12,5	6,25

Compues- tos (Ejem plo Nº)	<u>Escherichia</u> <u>coli NIHJ</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> <u>HX 19</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa</u> <u>IND 5142</u>	<u>Serratia</u> <u>Nº 115</u>	<u>Enterobacter</u> <u>aerogenes</u> <u>Nº 101</u>
41	12,5	0,39	6,25	50	12,5
42	12,5	0,78	12,5	50	25
43	12,5	1,56	12,5	50	25
44	12,5	0,78	12,5	100	50
45	3,13	0,78	6,25	12,5	12,5
46	1,56	0,39	6,25	6,25	6,25
47	3,13	0,39	6,25	12,5	6,25
48	3,13	0,39	3,13	25	6,25
49	25	1,56	25	100	50
50	12,5	1,56	12,5	50	25
51	25	1,56	25	100	50
52	25	1,56	25	100	50
53	25	1,56	25	100	50

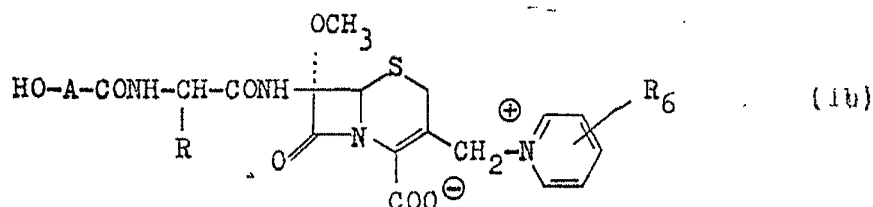
Si bien la invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse en ella varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

5.

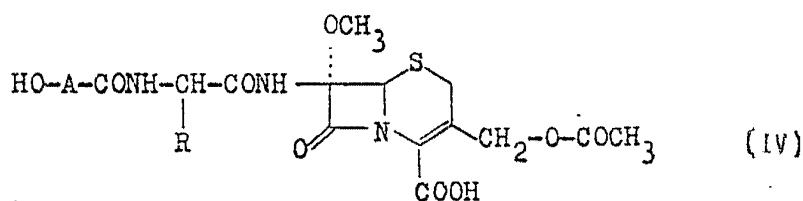
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de cefalosporinas y análogos, de la fórmula (Ib): - - - - -

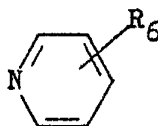


5. en que A es un anillo heteroaromático mono- o policíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo que puede ser insustituido o estar substituido con uno o más substituyentes; R es un grupo fenilo que puede ser insustituido o estar substituido, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo ciclohexadienilo o un grupo ciclohexenilo; y R₆ es hidrógeno, metilo o carbamilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV): - - -
- 10.



en que A y R son como se ha definido anteriormente con un

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



(VI)

en que R₆ es como se ha definido anteriormente. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CEFALOSPORINAS Y ANALOGOS". - - - - -

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

MADRID 31 OCT. 1977

P.A. M. COPEL SUÑOL