

5 DIC. 1978

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

ES	11 21	NUMERO 463.737	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 31 OCTUBRE 1977	



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
142647/75	28 Noviembre 1975	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 453.726
------------------------	--	---

63 TITULO DE LA INVENCION "Método para producir cefalosporinas y similares"
--

71 SOLICITANTE (S) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
--

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

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

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE M. Curell Suñol

S-1-168920 (P-14859) - divisional A
EX-JA-II

463.737

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

por VEINTE años

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 5. "Método para producir cefalosporinas y similares", con prioridad de la solicitud japonesa 142647/75 de fecha 28 Noviembre 1975. - - - - -

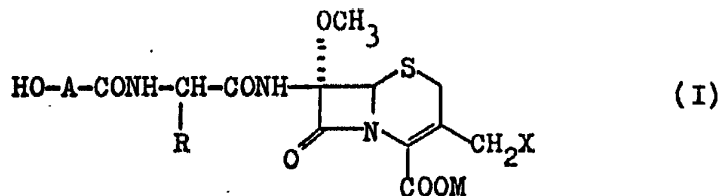
MEMORIA DESCRIPTIVA

10. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

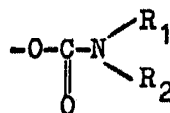
1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la preparación y uso de un nuevo agente antimicrobiano para enfermedades infecciosas provocadas por bacterias, tanto gramnegativas como grampositivas. Más particularmente, la invención se re- 15.

fiere a la preparación y uso de una cefalosporina (y de sus sales 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, que puede ser insustituido o estar sustituido; R es un grupo fenilo que puede ser insustituido o estar sustituido, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo ciclohexadienilo o un grupo ciclohexenilo; X es un grupo acetoxi, un grupo piridinio que puede ser insustituido o estar sustituido con un grupo metilo o carbamóilo, un grupo de la fórmula: - - - - -
- 5.
- 10.



- en que R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, es cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o un grupo de la fórmula: - - - - -

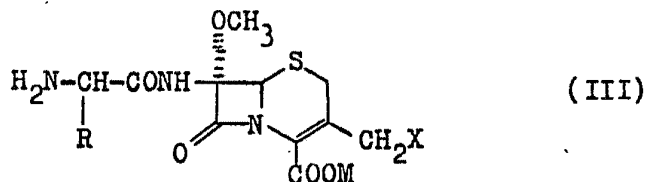


15. en que Het es un anillo heterocíclico que contiene de 1 a 5

átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre como heteroátomo, en que el sistema del anillo cíclico puede ser policíclico o monocíclico de 5 ó 6 miembros y puede ser insustituido o estar sustituido; y M es un átomo de hidrógeno o un grupo 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):



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

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. - - - - -

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

20. DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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 tienen 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.

15.

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 substituidos 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, alcanoflo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquiltfo inferior, mer

20.

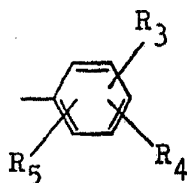
25.

capto, hidroxil, alcoximetilo inferior, ciano, nitro, alquil sulfonilo inferior, arilsulfonilo, sulfamofilo, carbamofilo, ariloxicarbonilamino, acetoacetilamino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, haloalquilo inferior, alqueni lo inferior, arilo, cicloalquilo y cicloalquileno, y grupos de anillo heterocíclico que contienen 1 ó 2 átomos de nitró geno. - - - - -

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 "alcanoilo inferior" incluye preferentemente un alcanoilo que tiene hasta 5 átomos de carbono; 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; 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; la expresión "ariloxicarbonilamino" incluye preferentemente un feniloxicarbonilamino; la expresión "alquilamino inferior" incluye preferentemente un alquilamino que tiene hasta 4 átomos de carbono; la expresión "dialquilami-

- no inferior" incluye preferentemente un dialquilamino, cada una de cuyas porciones alquilo tiene hasta 4 átomos de carbono; la expresión "haloalquilo inferior" incluye preferentemente un alquilo cloro- o fluosustituido que tiene hasta
5. 4 átomos de carbono, por ejemplo clorometilo, trifluometilo, 2,2,2-tricloroetilo; la expresión "alquenilo inferior" incluye preferentemente un alquenilo 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;
10. 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,
15. piperacinilo o piperidinilo. - - - - -

- 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,
20. tal como se utiliza con respecto a R incluye un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula: - - - - -



en que R₃, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, re

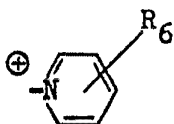
- presentan cada uno hidrógeno, nitro, dialquilamino inferior (preferentemente dialquil(C₁-C₄)amino), alcanoilamino inferior (preferentemente alcanoilamino (C₂-C₅)), alquilsulfonamido inferior (preferentemente alquilsulfonamido (C₁-C₄)),
5. amino, hidroxilo, alcanoiloxi inferior (preferentemente alcanoiloxi (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, piridacínino- $\overline{[3,2-c]}$ -S-triazolilo o piridacínino- $\overline{[2,1-c]}$ -S-triazolilo y
20. 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-
25. 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-

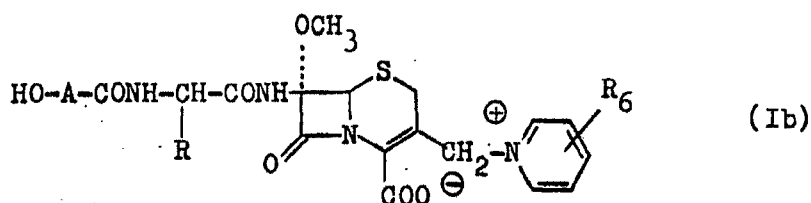
1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo, 1-feniltetrazol-5-ilo, tetrazolo[4,5-b]piridacin-6-ilo, 3-hidroxipiridacino[3,2-c]-S-triazol-6-ilo, pirido[2,1-c]-S-triazol-3-ilo y piridacino[2,1-c]-S-triazol-3-ilo. - - - - -

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



10. en que R₆ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo carbamilo: - - - - -

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, - - - - -



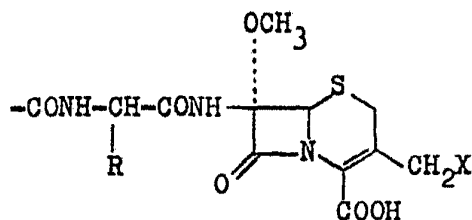
15. La expresión "grupo protector de carboxilo biológicamente activo" - - - - -

gicamente activo", tal como se utiliza anteriormente, significa un grupo protector de carboxilo, farmacéuticamente 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. - - - - -

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. - - - - -

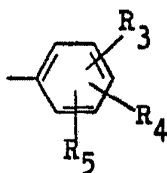
El átomo de carbono alfa de la cadena secundaria (porción fenilglicina) fijado en la posición 7 de la fórmula (I) es un átomo de carbono asimétrico y por ello existen dos isómeros ópticamente activos. Estos dos isómeros (D-diaстереómero y L-diaстереómero) y la forma DL se incluyen dentro del alcance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

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 - - - - -



- (en que R_3 , R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4) o cloro), X es $-OCONH_2$ 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 (C_1-C_4), 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(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alquilmercapto(C_1-C_4), dialquil(C_1-C_4)amino, hidroxilo y piperacínilo y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

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

X es $-\text{OCOCH}_3$, 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 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 piridina que puede ser insubstituida o estar substituida con alquilo(C_1-C_4) o hidrox*í* y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables;

10.

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

15.

Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es piridin*í*o que puede ser insubstituido o estar substituido con carbamofilo, 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; - - - - -

20.

Compuestos de la fórmula (I) en que R es fenilo, X es piridin*í*o que puede ser insubstituido o estar substituido con carbamofilo, A es piridina que puede ser insubstituida o estar substituida con alquilo(C_1-C_4), o hidrox*í* y M es

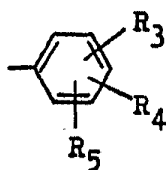
una carga aniónica, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamen
te aceptables; - - - - -

5. . Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo,
X es $-OCONH_2$, A es pirimidina que puede ser insustituida o
estar substituida con un substituyente elegido del grupo
formado por hidroxilo, mercapto y alquil(C_1-C_4)mercapto, y M
es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente
aceptables; - - - - -

10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo,
X es $-OCONH_2$, A es triacina substituida con hidroxilo, y M es
hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente acepta
bles; - - - - -

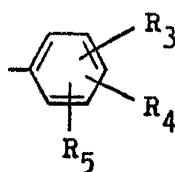
15. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo,
X es $-S-Het$ (en que Het es tetrazol o tiadiazol, cada uno
de los cuales puede ser insustituido o estar substituido
con alquilo(C_1-C_4)), A es piridopirimidina que puede ser in-
sustituida o estar substituida con alquil(C_1-C_4)mercapto,
o triacina substituida con hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus
sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

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



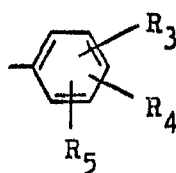
- (en que R_3 , R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno o hidroxilo), X es $-\text{OCOCH}_3$, A es naftiridina que puede ser insustituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) y dialquil(C_1-C_4)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, 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 o hidroxilo), X es piridinio substituido con carbamóilo, A es piridopirimidina que puede ser insustituida o estar substituida con alquil (C_1-C_4)mercapto, y M es una carga aniónica, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
- 10.

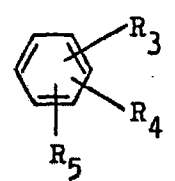
Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



- (en que R_3 , R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcoxi(C_1-C_4)), X es $-\text{OCONH}_2$, A es naftiridina que puede ser insustituida o estar substituida con un substituyente elegido
- 15.

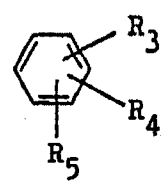
do del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y dialquil(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

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



5. (en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄)), X es -CONH₂, A es piridopirimidina que puede ser insustituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄)mercapto o piperacilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

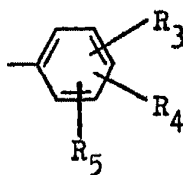
10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄)), X es -CONH₂, 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

15. aceptables; - - - - -

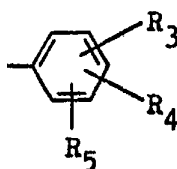
Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcohilo(C₁-C₄)), X es -CONH₂, A es tiazolopiridina, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

5.

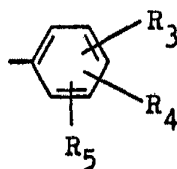
Compuestos de la fórmula (I), en que R es - - - -



(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo o alcohilo(C₁-C₄)), 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 - - - -



(en que R₃, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, hidroxilo, alcohilo

- xi(C₁-C₄), cloro o flúor), X es -S-Het en que Het es tetrazol, triazol, tiadiazol, piridacina o tetrazolopiridacina, cada uno de los cuales puede ser insustituido o estar substituido con un substituyente elegido del grupo formado por
5. alquilo(C₁-C₄), hidroxí, hidroximetilo, mercapto, metilamino y aminometilo, A es naftiridina, piridopiracina, pirazolopiridina, piridopirimidina, tienopiridina, piridina, pirimidina, piridacina, piracina o triacina, 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), alquil(C₁-C₄)mercapto, dialquil(C₁-C₄)amino e hidroxí, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
- 10.

- Compuestos de la fórmula (I), en que R es tienilo, X es -OCONH₂, A es naftiridina que puede ser insustituida 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 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 insustituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxí, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -
- 20.
- 25.

Compuestos de la fórmula (I), en que R es ciclohexadienilo, X es -S-Het en que Het es tiadiazol que puede ser insustituido o estar substituido con alquilo(C₁-C₄), A es naftiridina que puede ser insustituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquilo(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 -CONH₂, 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 furilo, X es -S-Het en que Het es tetrazol que puede ser insustituido o estar substituido con alquilo(C₁-C₄), A es naftiridina que puede ser insustituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄)mercapto y dialquilo(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

15.

20.

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

25.

(C₁-C₄)mercapto y dialquil(C₁-C₄)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - -

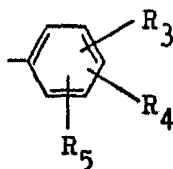
5. . Compuestos de la fórmula (I) en que R es fenilo, X es -OCONH₂, A es piridina que puede ser insustituida o estar substituida con alquilo(C₁-C₄) o hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es fenilo, X es -OCONH₂, A es naftiridina que puede ser insustituida 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 -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 hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - -

20.

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



(en que R_3 , R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno o hidroxilo), X es $-OCOCH_3$, A es piridina que puede ser insustituida o estar substituida con alquil(C_1-C_4) o hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - -

5. Compuestos de la fórmula (I), en que R es tienilo, X es $-OCONH_2$, A es piridina que puede ser insustituida o estar substituida con alquilo(C_1-C_4) o hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables;

10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es tienilo, X es $-S-Het$ en que Het es tetrazol o tiadiazol, que pueden ser insustituidos o estar substituidos con alquil (C_1-C_4), A es naftiridina que puede ser insustituida o estar substituida con un substituyente elegido del grupo formado por alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)mercapto y dialquil(C_1-C_4)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

20. Compuestos de la fórmula (I), en que R es ciclohexadienilo, X es $-S-Het$ en que Het es tetrazol o tiadiazol, que pueden ser insustituidos o estar substituidos con alquilo(C_1-C_4), A es piridina que puede ser insustituida o estar substituida con alquilo(C_1-C_4) o hidroxilo, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; - - - - -

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

5. xadienilo, X es $-\text{CONH}_2$, 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), alquil(C_1-C_4)mercapto y dialquil(C_1-C_4)amino, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables; y

10. Compuestos de la fórmula (I), en que R es furilo, X es $-\text{S}-\text{Het}$, en que Het es tetrazol o tiadiazol, que pueden ser insubstituidos o estar substituidos con alquilo(C_1-C_4), A es piridina que puede ser insubstituida o estar substituida con alquilo(C_1-C_4) o hidroxí, y M es hidrógeno, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables. - - - - -

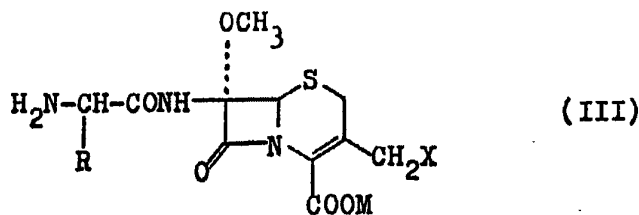
Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse por medio de los siguientes métodos: - - - - -

15. Método A:

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



20. 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 una sal o derivado del mismo. - - - - -

- Con referencia más particularmente a este proceso, los disolventes inertes que pueden utilizarse en la
5. reacción entre los compuestos de las fórmulas (II) y (III) incluyen disolventes polares, tales como diclorometano, cloroformo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, metilisobutilcetona, alcohol etílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, nitrometano, triamida
10. 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. - - - - -

- La expresión "derivados reactivos del compuesto
15. (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
20. o anhídridos simétricos de ácido, con ácidos tales como ácidos dialquilfosfóricos, ácido fenilfosfórico, ácido difenil

- fosfórico, 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 substituidos, 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-hidróxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida ó N-hidroxitfalimida. - - - - -

- Además, cuando los compuestos de la fórmula (II) se utilizan en forma del ácido libre (o de su sal), se prefiere realizar la reacción en presencia de agentes de acoplamiento, tales como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, 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, trial-

quilfosfitos, etiléster de ácido polifosfórico, isopropilés
ter de ácido polifosfórico, oxiclорuro de fósforo, oxalil-
cloruro, trifenilfosfina, sales 2-etil-7-hidroxibencisoxazó
licas, sales interiores de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfo-
5. nil)isoxazolio, cloruro amónico de (clorometilen)dimetilo y
similares. - - - - -

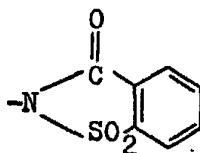
Como se ha descrito anteriormente, pueden utili-
zarse en la presente invención los agentes de amidación que
se utilizan en general en los campos de la química de los
10. péptidos, de las penicilinas y de las cefalosporinas. - - -

Los ejemplos de sales de los compuestos de la fór
mula (III) incluyen una sal de metal alcalino o una sal de
metal alcalinotérreo (por ejemplo, las sales sódica, potásii
ca, cálcica, etc.) de los ácidos de la fórmula (III); sales
15. de aminas orgánicas (por ejemplo sales de trimetilamina,
triethylamina, quinolina, colidina, etc.) de los ácidos de
la fórmula (III); y sales de ácidos sulfónicos orgánicos
(por ejemplo sales de ácido toluensulfónico, ácido naftalenu
sulfónico, ácido tetralinsulfónico, ácido trifluoacético,
20. ácido clorhídrico, etc.) de los ácidos de la fórmula (III).

Los derivados de los compuestos de la fórmula
(III) pueden 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 an
25. teriormente descrito y biológicamente activo y tales derivau

dos pueden hallarse en forma de su éster, amida o anhídrido.

- 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 fórmula (III) en que el grupo carboxilo se halla protegido con un grupo de la fórmula $-P \begin{array}{l} \diagup O \\ \diagdown O \end{array}$, un grupo de la fórmula $-N=CH-R'$ (en que R' es un grupo alquilo o arilo) o un grupo de la fórmula - - - - -
5. .
- 10.
- 15.



- 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. - - - - -
- 20.

En el caso de estos derivados de compuestos de la

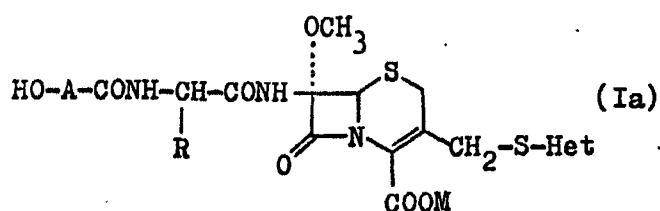
fórmula (III), pueden también utilizarse sus sales de ácido clorhídrico, de ácido p-toluensulfónico, de ácido naftalensulfónico o de ácido tetralinsulfónico. - - - - -

5. 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 sustitución nucleófila, una reacción fotoquímica o una reacción enzimática. - - - - -

10. 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. - - - - -

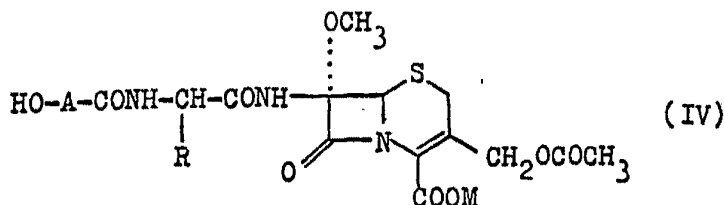
15. Método B:

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



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. - - - - -

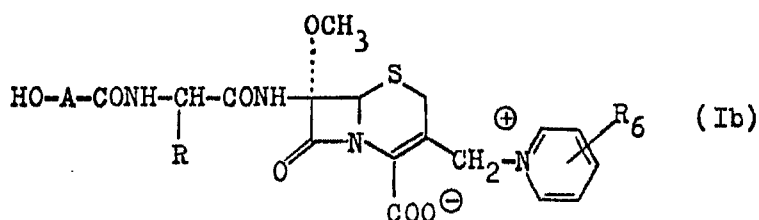
5. Pueden emplearse varios métodos bien conocidos (como los descritos, en las publicaciones de patentes japonesas 12136/1971, 2340/1971, 14734/1971, la solicitud de patente japonesa (OPI) 68593/1973 y en el Journal of the Chemical Society, 1965, 5015) en la anterior reacción. Por ejemplo,
10. la reacción 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.
15. 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. - - - - -

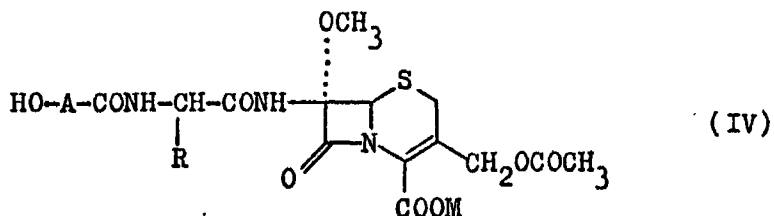
Método C:

5.

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): - - - - -



10.

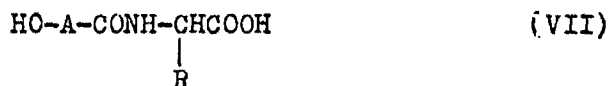
en que R₆ es como se ha definido anteriormente. Esta preparación puede realizarse utilizando métodos conocidos como

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 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. - - - - -

5.

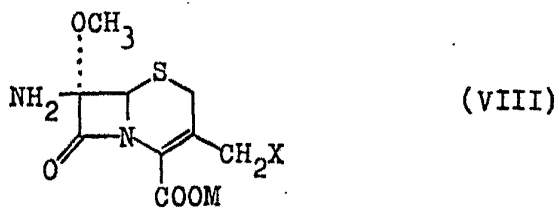
Método D:

Además, otro método de preparación de los compuestos de la fórmula (I) es un método que comprende hacer reaccionar un ácido acilaminocarboxílico de la fórmula (VII): -



10.

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): - - - - -



en que X y M son como se ha definido anteriormente, o un de

rivado 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): - - - - -



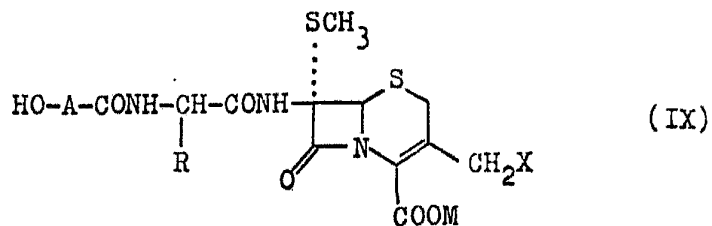
5. en que Het es como se ha definido anteriormente, o un compuesto de la fórmula (VI): - - - - -



10. 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):

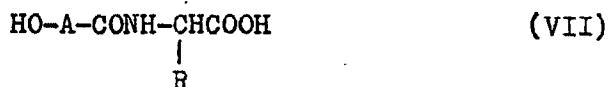


en que A, R, M y X son como se ha definido anteriormente,

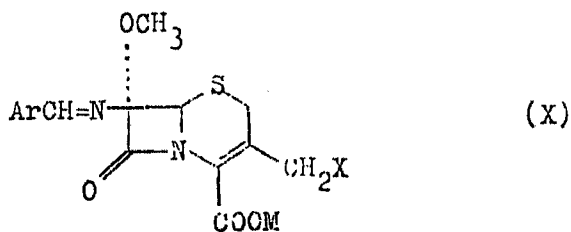
aplicando métodos conocidos como los revelados, por ejemplo, en el Journal of Organic Chemistry, Vol. 38, 943 y en las solicitudes de patente japonesas (OPI) 52084/1975 y 125390/1974. -----

5. 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): -----



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

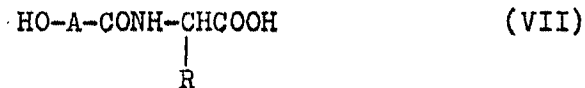


en que Ar es fenilo, p-nitrofenilo ó 3,5-di-t-butil-4-hidro xifenilo y M y X son como se ha definido anteriormente, o un derivado del mismo. -----

15. Método G:

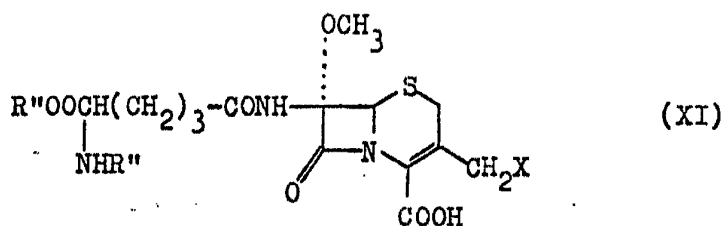
Además, otro método de preparación del compuesto

de la fórmula (I) es un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII): - - - - -



en que A y R son cada uno como se ha definido anteriormente, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de la

5. fórmula (XI): - - - - -

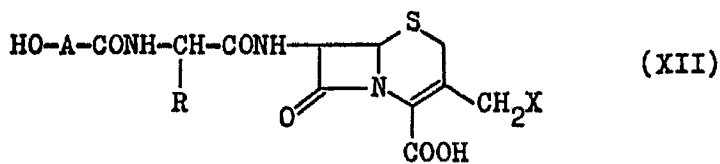


en que R'' es hidrógeno o un grupo protector fácilmente eliminable, y X es como se ha definido anteriormente. - - - -

Método H:

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). - -

- 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-
5. .
10. $\overline{[2}$ -amino-2-(2-tienil)acetamido $\overline{]}$ -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 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
15. aerius, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus pyogenes, Diplococcus pneumoniae, Sarcina lutea, Bacillus subtilis, Clostridium perfringens y Corynebacterium diphtheriae y bacterias gramnegativas tales como Escherichia coli, Neisseria
20. gonorrhoeae, Salmonella typhi, Klebsiella pneumoniae, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei,
- 25.

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 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. - - - - -

- 5.
10. 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. - - - - -
- 15.
- 20.

25. 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

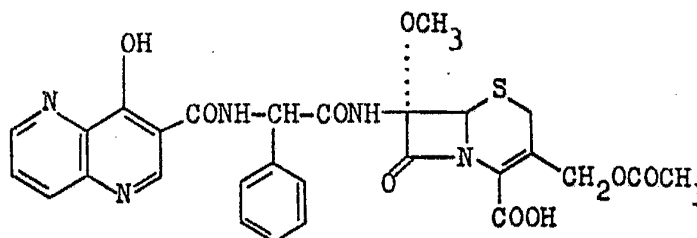
na, disolución de Ringer, glicerina, polietilenglicol, etc. Estas preparaciones o formulaciones pueden contener también materiales auxiliares adecuados, tales como estabilizantes, sustancias tampón, agentes humectantes, emulsionantes, anestésicos locales o sales que regulan la presión osmótica. Los compuestos 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. - - - - -

10. 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. - - - - -

15.

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



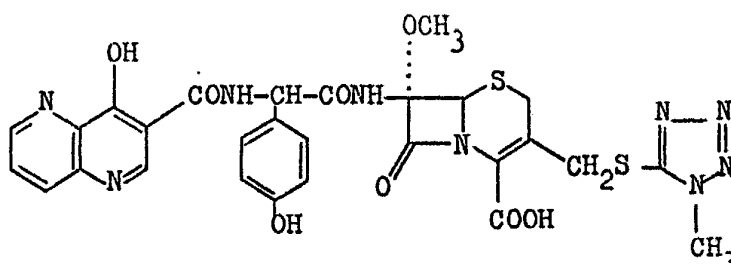
Se disolvió 0,549 g de sal trifluoacetato de ácido

3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenil)aceta
mido]-3-cefem-4-carboxílico en 5 ml de sulfóxido de dimeti-
lo y se añadió entonces a la disolución 0,303 g de trietil-
amina. Entonces se añadió a la disolución 0,287 g de N-hi-
droxisuccinimidaéster de ácido 4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-
5. carboxílico y la mezcla se dejó reaccionar durante 1 hora a
temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de elimi-
nar todas las substancias insolubles por filtración, se aña-
dió 0,332 g de 2-etilhexanoato sódico al filtrado y la diso-
10. lución 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
0,53 g del producto deseado, como sal sódica. El producto re-
sultante se purificó entonces de la siguiente manera. - - -

15. 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-me-
tanol y se secaron sobre pentóxido de fósforo anhidro para
obtener el producto deseado purificado en forma de ácido li-
20. bre. El ácido libre así obtenido se disolvió en dimetilsul-
fóxido 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 fil-
25. traron, se lavaron con acetona y se secaron sobre pentóxido
de fósforo anhidro para obtener el producto deseado como
sal sódica. - - - - -

EJEMPLO 2

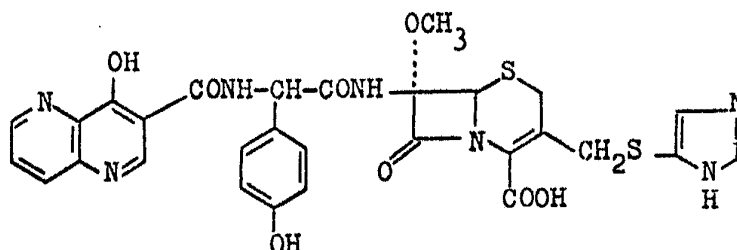
Preparación del ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-il)tiometil]-7-
7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbo-
namido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico



5. Se disolvió 0,621 g de la sal trifluoacetato de ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-il)tiometil]-7-alfa-metoxi-7beta-D-2-amino-2-(p-hidroxifenil)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
10. añadió a la disolución 0,287 g de N-hidroxisuccinimidaéster de ácido 4-hidroxi-1,5-naftaridina-3-carboxílico 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
15. 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.
- 20.

EJEMPLO 3

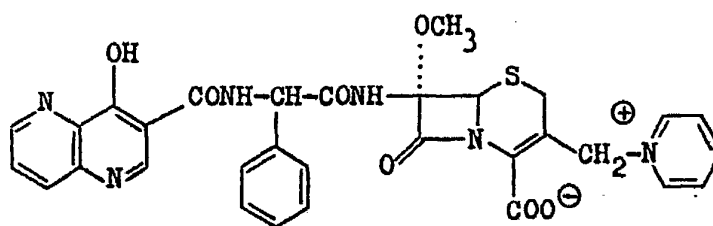
Preparación del ácido 3-[(triazol-5-il)tiometil]-7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido-3-cefem-4-carboxílico



5. Se calentó 0,645 g de 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-(p-hidroxifenil)-acetamido-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 aquellos
10. llos 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
15. 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
20. ácido carboxílico libre. El ácido así obtenido se convirtió en la sal sódica de manera usual. - - - - -

EJEMPLO 4

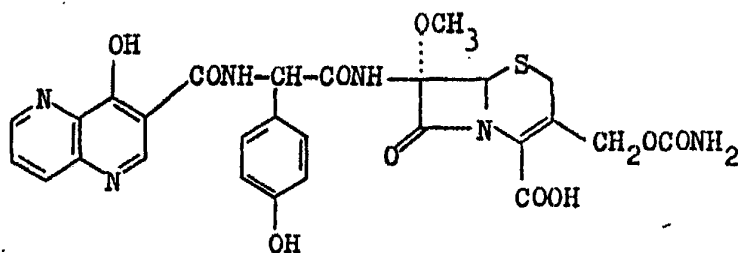
Preparación del 3-piridinometil-7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato



5. Una disolución de 0,63 g de 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-D-2-(4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carbonamido)-2-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de sodio, 1,9 g de tiocianato 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 dejó
10. reaccionar durante 15 horas a una temperatura de 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente (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 a un
15. pH de 2,0 con ácido clorhídrico 6N. Después de agitar 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. - - - - -

EJEMPLO 5

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



5. 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-carbamoiloximetil-7alfa-metoxi-7beta-D-2-amino-2-(p-hidroxi-fenil)acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico como compuesto de partida. - - - - -

10.

EJEMPLO 6

Preparación del ácido 7alfa-metoxi-7beta-2-(4-hidroxipiridina-3-carboxiamido)-2-fenilacetamidocefalosporánico

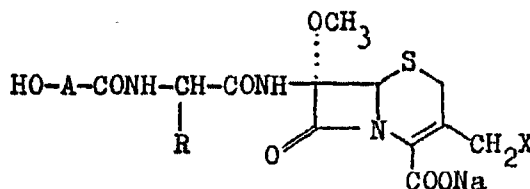
15. Una mezcla de 0,27 g de ácido 2-(4-hidroxipiridina-3-carboxiamido)-2-fenilacético, 0,20 g de trietilamina y 20 ml de acetona se enfrió a -20°C y se le añadieron 0,22 g de clorocarbonato de etilo. La mezcla resultante se dejó reaccionar entonces durante 1 hora mientras se agitaba y se añadió a la mezcla de reacción una disolución de 0,47 g de ben-

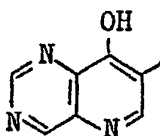
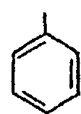
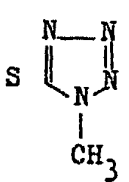
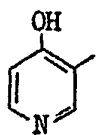
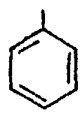
5. cihidriléster de ácido 7alfa-metoxicefalosporánico disuelto en 10 ml de acetona. La mezcla se dejó entonces reaccionar mientras se agitaba durante 1 hora entre -20°C y -10°C, durante 1,5 horas entre -10°C y 0°C y finalmente durante 1 hora entre 0 y 20°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,3 g del becihidriléster de ácido 7alfa-metoxi-7beta- β -(4-hidroxipiridina-3-carboxamido)-2-fenilacetamidocefalosporánico. - - - - -

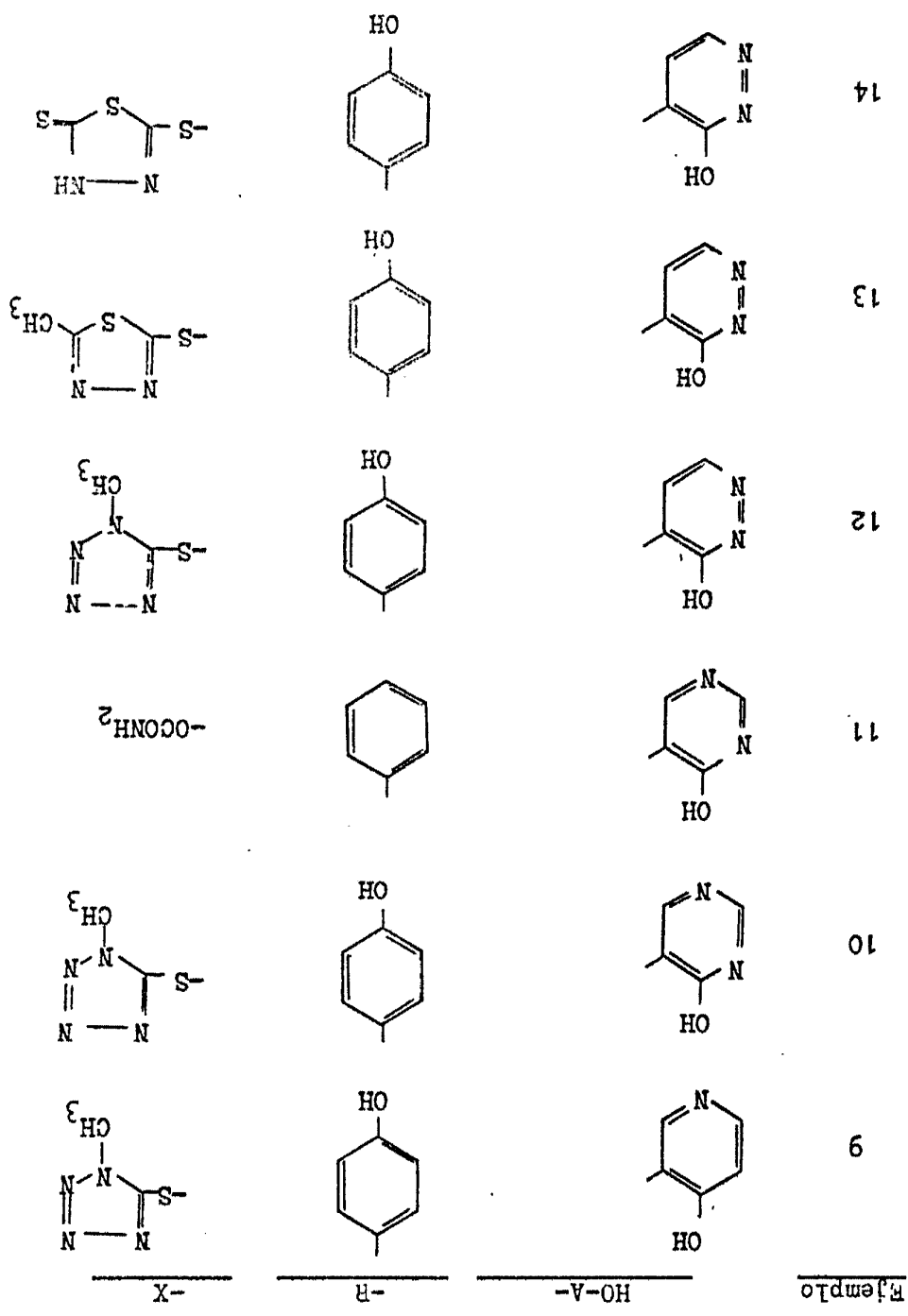
10. El becihidriléster así obtenido se agitó entonces en ácido trifluoacético refrigerado con hielo durante 30 minutos y entonces se vertió en dietiléter para eliminar la porción de becihidriléster. - - - - -

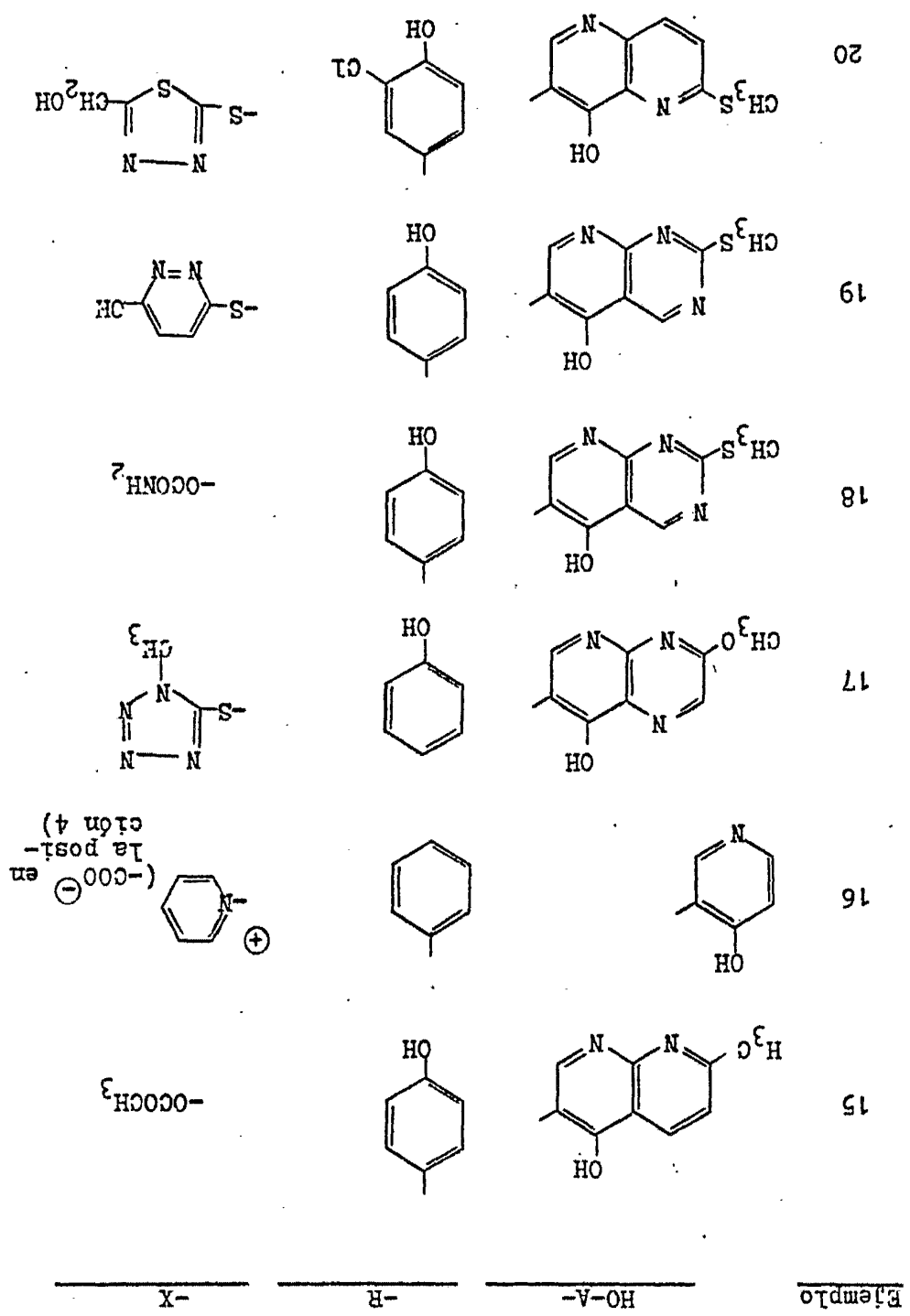
EJEMPLOS 7 A 58

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

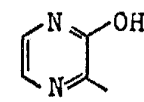
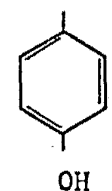
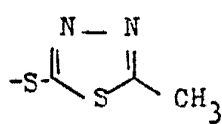
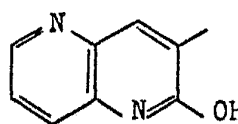
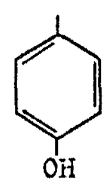
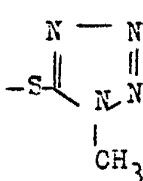
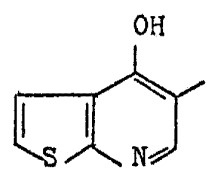
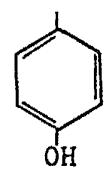
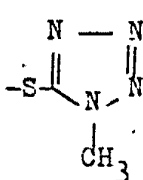
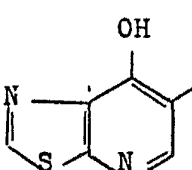
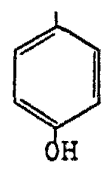
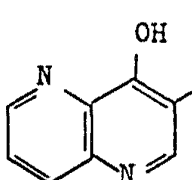
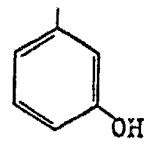
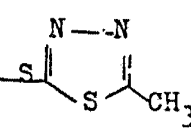
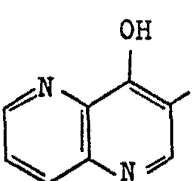
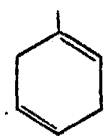
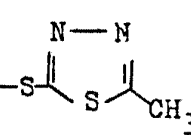


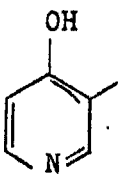
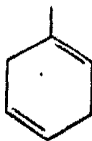
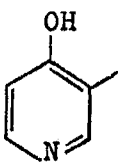
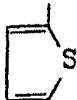
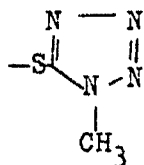
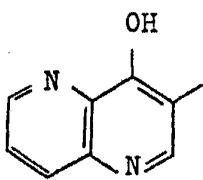

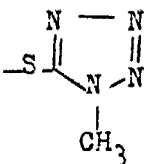
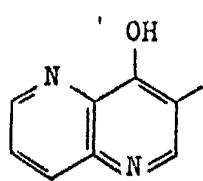
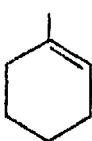
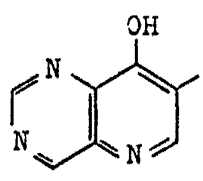

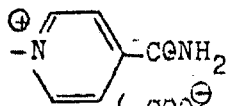
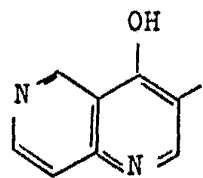
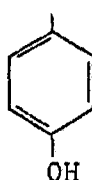
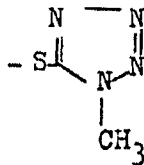
Ejemplo	HO-A-	-R	-X	Punto de fusión (desc.) °C
7				
8			-OCOCH ₃	





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			

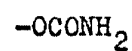
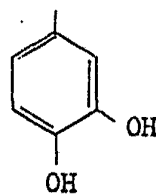
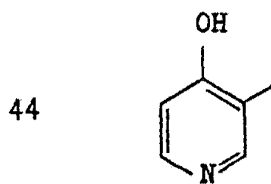
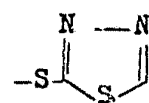
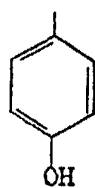
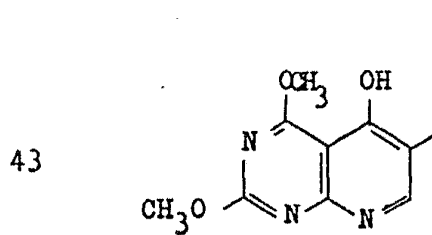
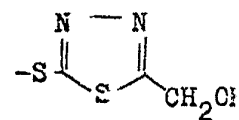
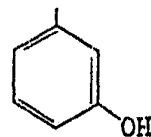
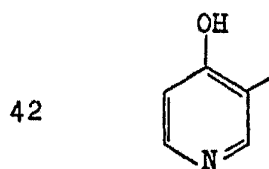
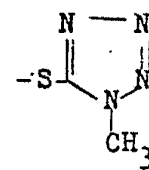
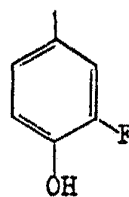
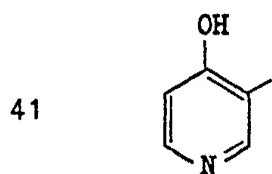
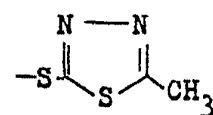
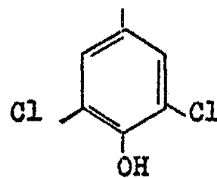
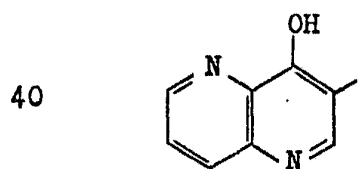
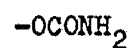
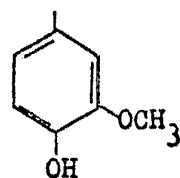
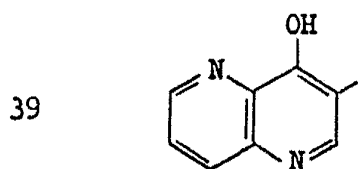
Ejemplo	HO-A-	-R	-X
33			-OCONH ₂
34			
35			
36			-OCOCH ₃
37			 (-COO [⊖] en la posición 4)
38			

Ejemplo

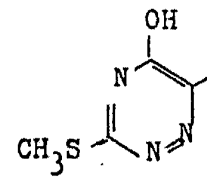
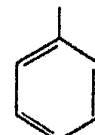
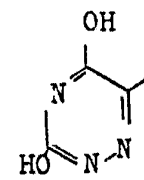
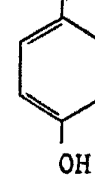
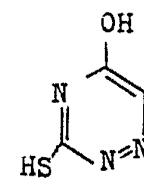
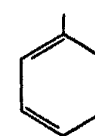
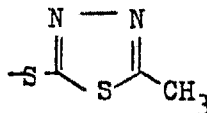
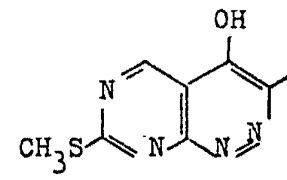
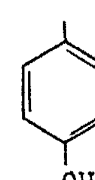
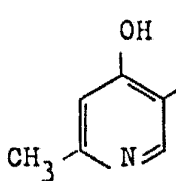
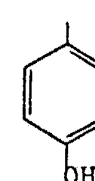
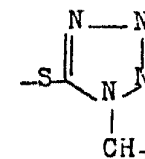
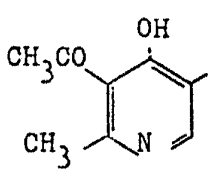
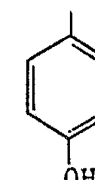
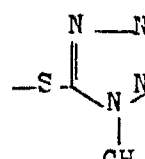
HO-A-

-R

-X



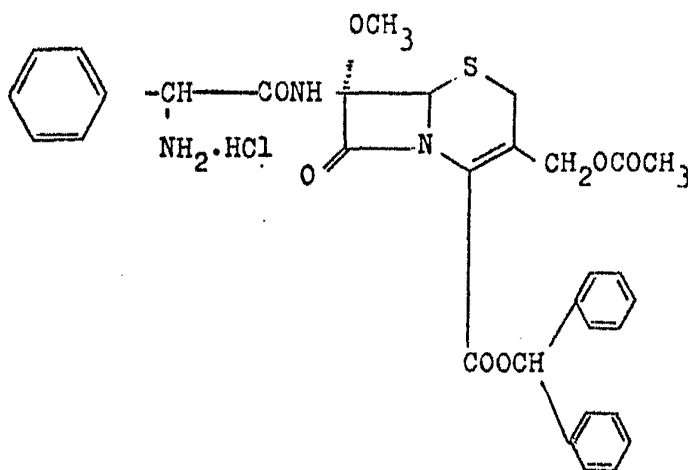
Ejemplo	HO-A-	-R	-X
45			
46			
47			
48			<p>-CONH₂</p>
49			<p>-OCOCH₃</p>
50			

<u>Ejemplo</u>	<u>HO-A-</u>	<u>-R</u>	<u>-X</u>	<u>Punto de fusión (desc.) °C</u>
51			-OCONH ₂	
52			-OCONH ₂	
53				
54			-OCONH ₂	> 270
55				220-229
56				225-232

<u>Ejemplo</u>	<u>HO-A-</u>	<u>-R</u>	<u>-X</u>	<u>Punto de fusión (desc.) °C</u>
57				218-226
58			-OCONH ₂	220-228

EJEMPLO 1 DE REFERENCIA

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



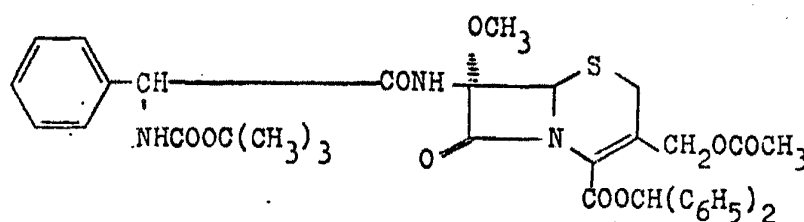
Se añadió 1,0 g de bicarbonato sódico a una suspen

5. sión de 2,34 g de bencilhidriléster de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-amino-3-cefem-4-carboxílico, 1,28 g de hidrocloreto 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 bencilhidriléster del ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(2-N-t-butoxicarbonilamino-2-fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico

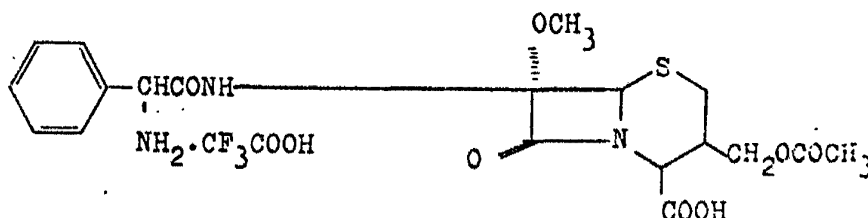


15. Una disolución de 2,52 g de D-alfa-t-butoxicarbonilaminofenilglicina, 1,01 g de trietilamina y 40 ml de tetrahydrofurano se enfrió a -10°C y se añadió a la misma 1,365 g de cloroformato de isobutilo, gota a gota, y luego se dejó que los materiales reaccionaran durante 30 minutos. A la mezcla resultante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

- lución de 4,68 g de bencilhidriléster 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. 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. - - - - -

EJEMPLO 3 DE REFERENCIA

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

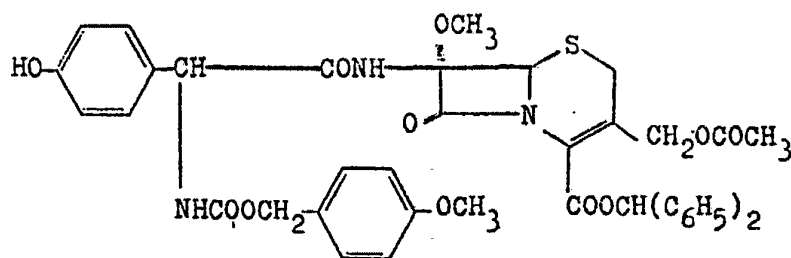


- Se añadió 1,0 g de bencilhidriléster de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(2-N-t-butoxicarbonilamino-2-fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico a una disolución enfriada de 5 ml de ácido trifluoacético y 1 ml de anisol, a lo que siguió la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se virtió entonces en 200 ml de dietiléter y los

cristales precipitados se filtraron, se lavaron con dietil-éter y se secaron sobre pentóxido de fósforo anhidro, bajo presión reducida, para obtener 0,45 g del producto deseado.

EJEMPLO 4 DE REFERENCIA

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

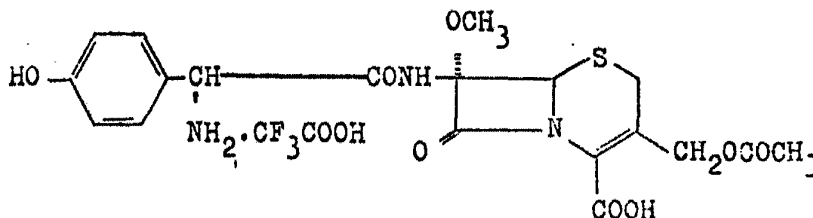


10. Una disolución de 3,31 g de D-alfa-p-metoxibenciloxicarbonilamino-p-hidroxifenilglicina, 1,01 g de N-metilmorfolina y 30 ml de acetonitrilo se enfrió a -10°C y se añadió a la misma, gota a gota, una disolución de 1,36 g de clorofornato de isobutilo en 5 ml de acetonitrilo y luego se dejó que la mezcla reaccionara durante 40 minutos a -10°C, mientras se agitaba. Se añadió a la mezcla de reacción una
15. disolución de 4,68 g de bencilhidriléster de ácido 3-acetoximetil-7alfa-metoxi-7beta-amino-3-cefem-4-carboxílico en acetonitrilo y la mezcla resultante se dejó reaccionar 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. - - - - -

EJEMPLO 5 DE REFERENCIA

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

hidrocioruro de bencihidriléster de ácido 3-carba

moiloximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

5. hidrocloruro de tricloroetiléster de ácido 3-carbamoiiloximetil-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; - - - - -

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

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

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

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

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

hidrocloruro de bencihidriléster de ácido 3-aceto-

ximetil-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-carbamiloximetil-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-7beta- \overline{D} -2-amino-2-(2-furil)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico. - - - - -

5. 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>Compuestos</u> <u>(Ejemplo Nº)</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli NIHJ</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> <u>HX 19</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa</u> <u>IID 5142</u>	<u>Serratia</u> <u>Nº 115</u>	<u>Enterobacter</u> <u>aerogenes</u> <u>Nº 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
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

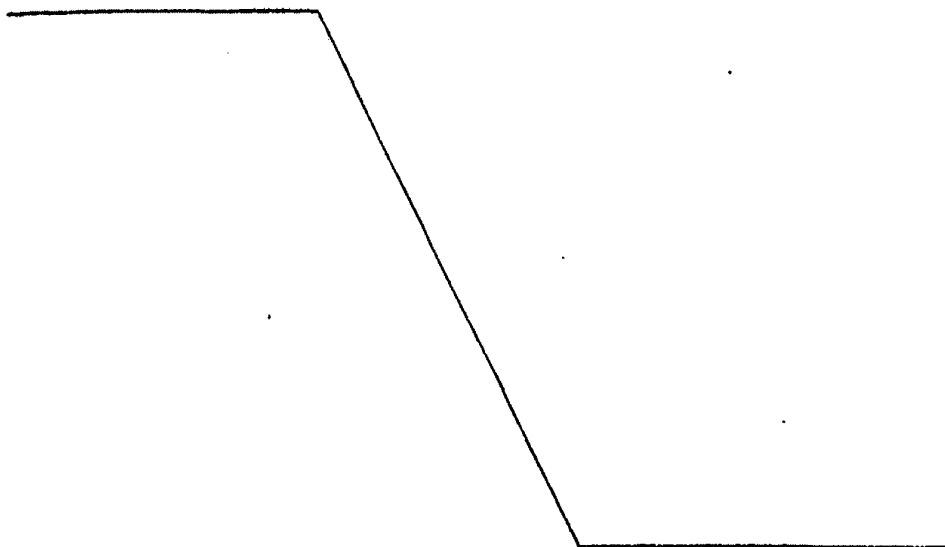
<u>Compuestos</u> <u>(Ejemplo Nº)</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli NIHJ</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> <u>HX 19</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa</u> <u>IID 5142</u>	<u>Serratia</u> <u>Nº 115</u>	<u>Enterobacter</u> <u>aerogenes</u> <u>Nº 101</u>
21	1,56	0,39	3,13	12,5	6,25
22	3,13	0,39	3,13	25	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
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
54	6,25	0,78	6,25	100	6,25

<u>Compuestos</u> <u>(Ejemplo Nº)</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli NIHJ</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> <u>HX 19</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>aeruginosa</u> <u>IID 5142</u>	<u>Serratia</u> <u>Nº 115</u>	<u>Enterobacter</u> <u>aerogenes</u> <u>Nº 101</u>
55	6,25	0,39	6,25	25	12,5
56	6,25	0,39	6,25	25	12,5
57	6,25	0,39	6,25	25	12,5
58	12,5	0,78	12,5	100	25

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. - - - - -

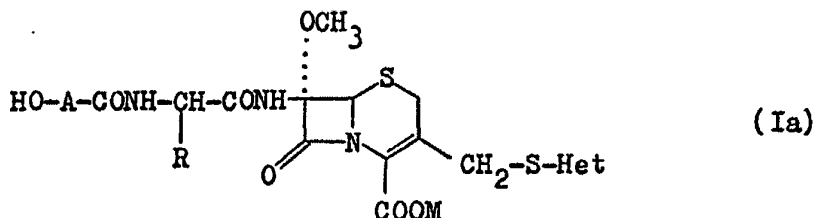
5.

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



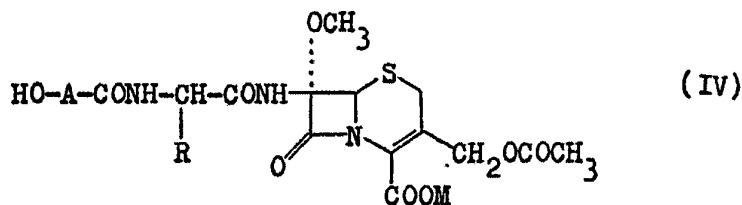
REIVINDICACIONES

1.- Método para producir cefalosporinas y similares, de la fórmula (Ia): - - - - -



en que A es un anillo heteroaromático mono- o policíclico

5. que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como hetero-
átomo que puede ser insustituido o estar sustituido con
uno o más substituyentes; R es un grupo fenilo que puede ser
insustituido o estar sustituido, un grupo tienilo, un gru-
po furilo, un grupo ciclohexadienilo o un grupo ciclohexeni-
lo;
10. Het es un anillo heterocíclico que contiene de 1 a 5 áto-
mos de oxígeno, nitrógeno y azufre, en que el sistema del
anillo puede ser policíclico o monocíclico de 5 ó 6 miembros
y que puede ser insustituido o estar sustituido y M es un
átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo biológi-
camente activo, y sus sales farmacéuticamente aceptables, ca-
racterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto
de la fórmula (IV): - - - - -



en que A, R y M son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula (V): - - - - -

HS-Het (V)

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

5. 2.- "METODO PARA PRODUCIR CEFALOSPORINAS Y SIMILARES". - - - - -

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

MADRID, 31 OCTUBRE 1977
P.A. M. CURELL SUÑEL

