

Concedido el 18.2.1978
con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.
DIVISIONAL DE LA PATENTE
Nº 456.083 de 18.2.1977

NUMERO	468737
FECHA DE PRESENTACION	12 abril 1.978

ES (11) (21) (22) (10) A1



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
660.197	20.2.1976	Estados Unidos.

(47) FECHA DE PUBLICACION	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(69) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	456.083

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

(71) SOLICITANTE (ES)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street- Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos

(72) INVENTOR (ES)
David Kent Herron, de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

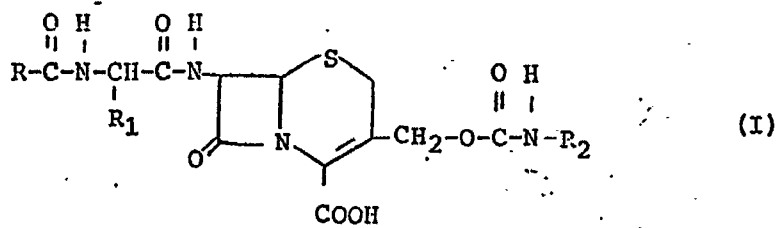
(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Se han descrito algunos compuestos de cefalosporina
que contienen un sustituyente ureido o ureido sustituido en
la posición alfa de la cadena lateral 7-acilamido. Por ejem-
plo, en la patente estadounidense 3.673.183, patente belga
5 835.238 y patente británica 1.337.000, se describen ácidos
 α -ureidocefalosporánicos. Los ésteres aciloximetílicos de
las α -ureidociclohexadienilacetamidocefalosporinas han sido
descritos en la patente estadounidense 3.700.479 y estos
ésteres de la α -aminobencilpenicilina están descritos en la
10 patente estadounidense 3.697.507. Análogamente, las penici-
linas y cefalosporinas con una cadena lateral α -(3-imidoil-
ureido)arilacetamido están descritas en las patentes estado-
unidenses 3.634.405 y 3.646.024, respectivamente. Los ácidos
7-(α -3-acilureidofenil) o tienil(acetamido)cefalosporánicos
15 están descritos en la patente estadounidense 3.637.949. Asi-
mismo, en la solicitud de patente holandesa publicada número
74/07815 se describen ciertos compuestos de 7- α -acilureido-
fenilacetamidocefalosporina con un grupo acetoximetilo, un
grupo 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiométilo, un grupo 2-metil-
20 1,3,4-tiadiazol-5-iltiométilo y algunos otros grupos en la
posición 3.

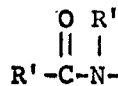
 La clase de antibióticos denominada cefalosporinas
ha conseguido una gran aceptación en el tratamiento de las
enfermedades infecciosas. Aunque se reconoce que los antibió-
25 ticos cefalosporínicos presentan un amplio espectro de acti-
vidad, ciertos microorganismos del tipo Gram-negativos son
difíciles de controlar. Por consiguiente, se continúan los
trabajos de investigación para poner a punto antibióticos
cefalosporínicos útiles en el control de organismos Gram-
30 negativos como Pseudomonas, Serratia y Klebsiella.

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevos antibióticos del tipo de cefalospo-
rina, con una mayor actividad contra los microorganismos
Gram-negativos. En especial, esta invención se refiere a un
5 procedimiento para la preparación de nuevas cefalosporinas
sustituídas en la posición 7 con un grupo arilacetamido que
contiene un sustituyente α -ureido sustituido y en la posi-
ción 3 con un sustituyente carbamoiloximetilo.

10 El procedimiento de preparación de los nuevos com-
puestos antibióticos cefalosporínicos de la siguiente fórmu-
la estructural:



donde R es un grupo acilamino de fórmula:



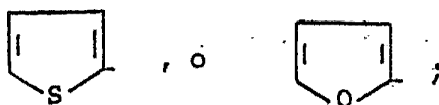
20 donde

R' es alquilo C₁-C₄, furilo, tienilo, fenilo, fenilo sus-
tituido con alquilo inferior (C₁-C₄), alcoxi inferior
(C₁-C₄), halógeno o nitro; estirilo o estirilo opcio-
nalmente sustituido sobre el fenilo por alquilo infe-
rior (C₁-C₄), alcoxi inferior (C₁-C₄) halógeno o ni-
tro y

25 R₁ es fenilo, fenilo sustituido con alquilo inferior
(C₁-C₄), alcoxi inferior (C₁-C₄), halógeno, hidroxilo o
nitro;

30

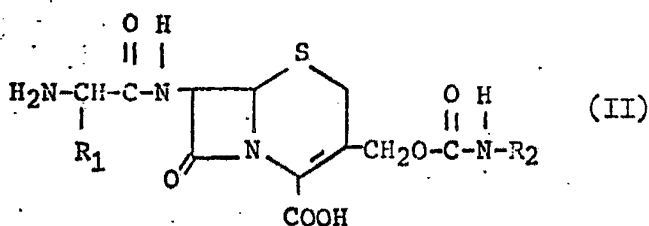
1



5

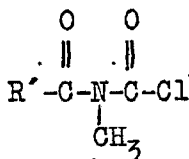
R_2 es alquilo C_1-C_3 ; y sus sales no tóxicas y farmacéu-
ticamente aceptables; se caracteriza por la acilación del
grupo α -amino de la cadena lateral de la posición 7 de un
compuesto de fórmula general:

10



donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente, con un clo-
ruro de N-acil-N-metilcarbamoilo de fórmula:

15



donde R' es el definido anteriormente.

20

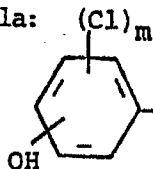
En la descripción anterior de los compuestos de fór-
mula I, el término "alquilo C_1-C_4 " se refiere a grupos como
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y
t-butilo; "alcoxi inferior (C_1-C_4)" se refiere a grupos como
metoxi, etoxi, isopropoxi y n-butoxi y "halógeno" se refiere
a flúor, cloro o bromo. Entre los grupos fenilo sustituidos
ilustrativos de los definidos anteriormente se encuentran, por
ejemplo, los grupos fenilo sustituidos con alquilo inferior
(C_1-C_4), tales como 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfeni-
lo, 4-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-n-butilfenilo, 3,4-dimetil-
fenilo, mesitilo y 3-metil-4-etilfenilo; los grupos fenilo
sustituidos con alcoxi inferior, tales como 4-metoxifenilo 2-

30

1 metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3,4-dime-
toxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-metoxi-4-etoxife-
nilo y 4-n-butoxifenilo; entre los grupos halofenilos se en-
5 cuentran, por ejemplo, los grupos 2-clorofenilo, 3-clorofe-
nilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-fluorfenilo, 3,4-diclo-
rofenilo y 2,4-diclorofenilo; los grupos nitrofenilo son los
grupos o, m y p-nitrofenilo; el término hidroxifenilo se re-
fiere a grupos como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidro-
xifenilo y 3,4-dihidroxifenilo; y los grupos fenilo susti-
10 tuídos donde hay presentes diferentes sustituyentes tales
como 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-metoxi-
3-hidroxifenilo y 4-cloro-3-metoxifenilo. Entre los grupos
estirilo sustituidos se encuentran, por ejemplo, 4-cloroesti-
rilo, 3,4-dicloroestirilo, 3-bromoestirilo, 4-metoxiestirilo,
15 3,4-dimetoxiestirilo, 3,4-dimetilestirilo, 4-isopropilesti-
rilo y 4-metil-3-cloroestirilo.

Los grupos fenilo sustituidos preferidos representa-
dos por R' en la fórmula anterior son los grupos clorofenilo,
como 2- y 4-clorofenilo, y nitrofenilo. Los grupos estirilo
20 sustituidos preferidos son los grupos cloroestirilo, como 2-
o 4-cloroestirilo, y nitroestirilo.

Los grupos fenilo sustituidos representados por R₁ en
la fórmula anterior, preferidos, son los grupos hidroxifenilo
y clorohidroxifenilo. Son ilustrativos de los grupos fenilo sus-
25 tituidos preferidos de fórmula:



los grupos o-, m- y p-hidroxifenilo; los grupos monoclora-mo-
30 nohidroxi-fenilo como 2-cloro-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hi-

1 droxifenilo, 4-cloro-3-hidroxifenilo, 4-cloro-2-hidroxifenilo y los grupos dicloro-monohidroxi-fenilo tal como 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo.

5 Los compuestos de fórmula I donde R¹ es metilo y R₂ es alquilo C₁-C₃, se preparan por reacción del cloruro de N-acil-N-metilcarbamoilo antes descrito con un compuesto de fórmula II. Los cloruros de carbamoilo ilustrativos que se emplean para preparar los compuestos de fórmula I son el
10 cloruro de N-(α -furoil)-N-metilcarbamoilo, cloruro de N-(α -benzoil)-N-metilcarbamoilo, cloruro de N-(2-clorobenzoil)-N-metilcarbamoilo, cloruro de N-cinamoil-N-metilcarbamoilo, cloruro de N-acetil-N-metilcarbamoilo, cloruro de N-(2-clorocinamoil)-N-metilcarbamoilo y cloruro de N-(4-nitrocinamoil)-N-metilcarbamoilo.

15 Los cloruros de N-metilcarbamoilo se preparan fácilmente por reacción de la N-metilamina del correspondiente ácido, por ejemplo N-metilbenzamida o N-metil-2-furamida, con un compuesto de organolitio, por ejemplo n-butil-litio, a una temperatura de unos -78°C, para generar la sal de litio
20 de la amida. Esta última se hace reaccionar después con fosgeno en frío, para obtener el cloruro de carbamoilo. La reacción con fosgeno se lleva a cabo en frío, alrededor de -78°C, en un disolvente inerte como tetrahidrofurano.

25 La acilación del material de partida de fórmula II con el cloruro de N-carbamoilo se lleva a cabo en un disolvente inerte, a una temperatura de unos -15 a 10°C, en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno. Son adecuados para esta reacción los disolventes inertes como acetonitrilo y tetrahidrofurano. Pueden utilizarse aceptores de haluros
30 de hidrógeno como las aminas terciarias, trietilamina y pi-

1 ridina así como los óxidos de alquileo como óxido de propi-
leno y óxido de butileno. En general, se emplean cantidades
equimoleculares del material de partida y del cloruro de N-
metilcarbamoilo. En un ejemplo de la preparación de un com-
5 puesto de fórmula I donde R" es metilo, se suspende el ácido
7-(D- α -amino- α -fenilacetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-
3-cefem-4-carboxílico en acetonitrilo conteniendo un exceso
de óxido de propileno. Se añade una pequeña cantidad de un
agente sililante, como la bis-trimetilsililacetamida, para
10 solubilizar a la cefalosporina de partida. La solución se en-
fría a una temperatura de unos -15 a 0°C y se añade con agi-
tación una cantidad equivalente de cloruro de N-cinamoil-N-
metilcarbamoilo en solución en un pequeño volumen de acetoni-
trilo. La mezcla de reacción se agita entre 1 y 3 horas en
15 frío y durante 1 hora aproximadamente a la temperatura ambien-
te y después se diluye con una mezcla de agua y acetato de
etilo. El pH de la mezcla se ajusta a 8,5 aproximadamente
y se separa la capa orgánica de la capa acuosa. El producto,
ácido 7-[D- α -(3-cinamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido]-
20 3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico, se extrae
de la fase acuosa a pH 2,5 con un disolvente orgánico como
acetato de etilo.

Preparación de los materiales de partida

25 Los ácidos 7-(α -amino- α -arilacetamido)-3-carbamoil-
oximetil-3-cefem-4-carboxílicos, representados por la fór-
mula II donde R₂ es hidrógeno, pueden ser preparados por el
método descrito por Webber en la patente estadounidense
n° 3.905.963. Alternativamente, pueden ser preparados por
30 acilación del ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-
carboxílico obtenido como sigue. El ácido 7-aminocefalospo-

1 ránico. (7-ACA) se hace reaccionar primero con el anhídrido
mixto de ácido acético y ácido fórmico para formar el deri-
vado 7-β-formamido (N-formilo). El derivado 7-β-formamido
es después desacilado, por ejemplo con la desacilasa produ-
5 cida por el Bacillus subtilis o por hidrólisis química, para
formar el ácido 7-β-formamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-car-
boxílico. El producto desacetil-7-β-formamido es después
O-acilado con isocianato de tricloroacetilo para formar el
intermediario, ácido 7-β-formamido-3-(N-tricloroacetilcarba-
10 moiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico. Este intermediario se
hidroliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico pa-
ra efectuar la hidrólisis del grupo N-tricloroacetilo de la
posición 3' y formar el ácido 7-β-formamido-3-carbamoiloxi-
metil-3-cefem-4-carboxílico. El grupo N-formilo es después
15 hidrolizado con ácido clorhídrico en metanol, para dar el
ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

La acilación del grupo 7-amino del compuesto de
núcleo 3-carbamoiloximetilo anterior para obtener un com-
puesto de fórmula II se realiza por procesos convencionales
20 de N-acilación con una arilglicina protegida en el grupo
amino. Por ejemplo, el grupo amino de la fenilglicina o de
una fenilglicina sustituida representada por la fórmula:

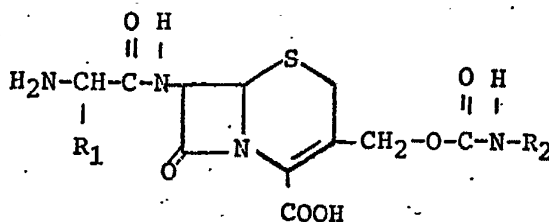


se protege primero con uno de los grupos protectores del
amino comúnmente utilizado, como los que forman uretanos,
30 por ejemplo los grupos t-butiloxicarbonilo, p-nitrobencil-

1 oxicarbonilo, y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, o por forma-
ción de una enamina, por ejemplo con acetoacetato de etilo,
acetoacetato de metilo o acetilacetona o, alternativamente,
5 el grupo amino puede ser protegido mediante la formación de
sal, por ejemplo formando el hidrocloreuro de la fenil-, fe-
nil sustituido-, tienil- o furil-glicina. La arilglicina
protegida en el grupo amino se convierte después en un deri-
vado reactivo de ácido carboxílico para ser utilizado en la
10 acilación del compuesto de núcleo 7-amino. Pueden utilizarse
los derivados reactivos de ácido carboxílico como el cloru-
ro de ácido, la azida, un anhídrido o un éster activo, por
ejemplo el éster activo formado por cloroformiato de etilo,
para acilar el núcleo del ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil
15 (o alquil (C₁-C₃)carbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.
Después de la acilación, se separa el grupo protector del
amino para formar el material de partida de fórmula II.

20 Las arilglicilamido-cefalosporinas representativas
de fórmula II que son materiales de partida útiles para la
preparación de los compuestos de esta invención se encuentran
en la siguiente Tabla I.

TABLA I

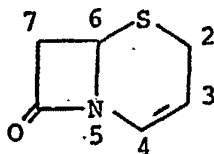


30

	R_1	R_2
1	4- hidroxifenilo	CH_3
	3- hidroxifenilo	CH_3
	4-cloro-3-hidroxifenil	C_2H_5
5	3,5-dicloro-4-hidroxifenilo	CH_3
	3-clorofenilo	$n-C_3H_7$
	4- clorofenilo	CH_3
	fenilo	CH_3
	idem	$n-C_3H_7$
10	fenilo	$iso-C_3H_7$
	3-hidroxi-4-dorofenilo	CH_3
	2-tienilo	CH_3
	2-furilo	CH_3
	idem	C_2H_5

15 Los compuestos de cefalosporina aquí descritos se denominan de acuerdo con el sistema de nomenclatura de las cefamas que emplea el sistema cíclico básico de cefema constituido por un anillo de β -lactama fusionado a un anillo de dihidrotiazina de 6 miembros.

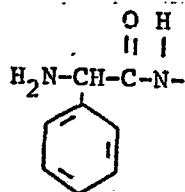
20



3-cefem o cef-3-em

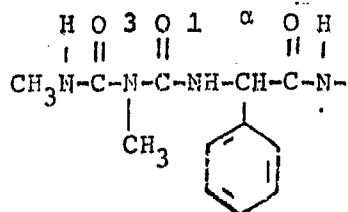
25

El grupo 7-acilamido unido al anillo de β -lactama se denomina aquí de la siguiente forma, ilustrada con $R_1 =$ fenilo en la cadena lateral:



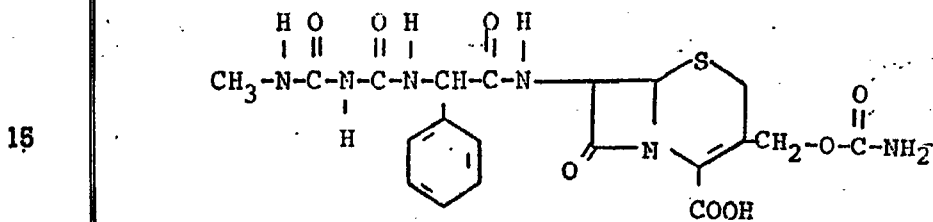
30

1 "fenilglicilamido" o α -amino- α -fenilacetamido



5 "7- $\{\alpha$ -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-"

10 La letra " α " se refiere al átomo de carbono del grupo acetamido al que está unido el grupo fenilo, mientras que los números se refieren a los átomos de nitrógeno en el radical urea indicado. Por consiguiente, la siguiente fórmula estructural que representa un compuesto de la invención:

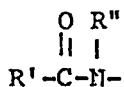


20 se denomina ácido 7- $\{\alpha$ -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

25 Alternativamente, el compuesto anterior puede ser nombrado formalmente como un éster de ácido carbámico, como sigue: carbamato(éster) de ácido 3-(hidroximetil)-7-{2- $\{(3$ -metilcarbamoil)ureido}-2-fenilacetamido}-3-cefem-4-carboxílico.

30 El átomo de carbono de la cadena lateral 7-amilglicilamido es asimétrico y conserva su configuración inicial cuando es acilado para formar los compuestos ureido sustituido de fórmula I. Los compuestos preferidos de fórmula I se preparan con la D-amilglicilamidocefalosporina.

Son ilustrativos de los compuestos de fórmula I representados por dicha fórmula donde R es un grupo acilamino



los siguientes:

ácido 7-{D- α -(3-acetil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-{D- α -(3-propionil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-benzoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-o-clorobenzoil-3-metil-1-ureido)- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-cinamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-p-nitrocinaoimil-1-ureido)- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-o-clorocinaoimil-1-ureido)- α -(2-tienil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-o-clorobenzoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-cinamoil-1-ureido)- α -(3-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

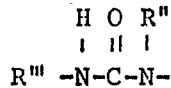
ácido 7-{D- α -(3- α -furoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3- α -furoil-1-ureido)- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3- α -tienoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico y

1 ácido 7-(D- α -(3- α -tienoil-1-ureido)- α -(4-hidroxifenil)acetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Son ejemplos de compuestos de fórmula I, representados por la fórmula I donde R es un grupo ureido sustituido



los siguientes:

10 ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -(4-hidroxifenil)acetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

15 ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(3-hidroxifenil)acetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

20 ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)acetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

25 ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -(2-tienil)acetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -(2-furil)acetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

30 ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

1

ácido 7-{D- α -(3-etilcarbamoil-1-ureido)- α -(4-clorofenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

5

ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -(2-tienil)acetamido}-3-(N-n-propilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

10

ácido 7-{D- α -(3-n-propilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

15

ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -(2-furil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y

ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(3,4-diclorofenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

20

Otros ejemplos de compuestos de fórmula I donde R es un grupo ureido sustituido son los siguientes:

ácido 7-{D- α -(3-alilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

25

ácido 7-{D- α -(3-fenilcarbamoil-1-ureido)- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-bencilcarbamoil-1-ureido)- α -(2-furil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y

30

ácido 7-{D- α -(3-furfurilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

Los compuestos antibióticos de cefalosporina de fórmula I forman sales con las bases farmacéuticamente acepta-

1 bles, tales como los carbonatos y bicarbonatos de metales
alcalinos, por ejemplo carbonato sódico, bicarbonato sódico,
carbonato potásico y carbonato de litio. Las sales amí-
cas de los antibióticos se forman con las aminas orgánicas
5 como bencilamina, dibencilamina, ciclohexilamina, di-n-bu-
tilamina, di-(2-hidroxietil)amina, procaína, abietilamina y
di-(3-hidroxipropil)amina.

Los compuestos de cefalosporina representados por la
fórmula I inhiben el crecimiento de los microorganismos
10 patógenos para el hombre y los animales. En especial, son
eficaces en el control del crecimiento de las bacterias
Gram-negativas y de las cepas resistentes a la penicilina
de Staphylococcus.

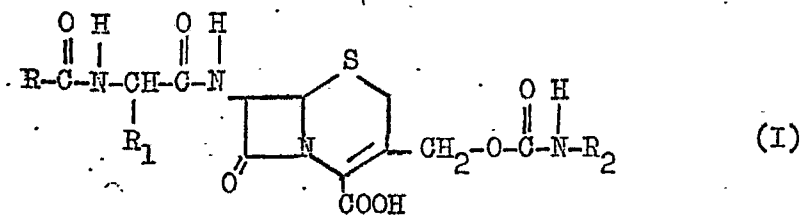
Los antibióticos de cefalosporina de fórmula I y sus
15 sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, se adminis-
tran parenteralmente para el tratamiento y control de las
enfermedades infecciosas. Por ejemplo, se administran por
vía intramuscular o intravenosa en formulaciones adecuadas,
20 como soluciones estériles en agua o en solución salina iso-
tónica o como soluciones en dextrosa u otro líquido intrave-
noso comúnmente utilizado.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas
cefalosporinas de fórmula:

1



5

donde R es un grupo acilamino de fórmula:



10

donde.

R' es alquilo C₁-C₄, furilo, tienilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno o nitro; estirilo o esterilo sustituido sobre el fenilo con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno o nitro; R'' es metilo, R₁ es fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo o nitro,

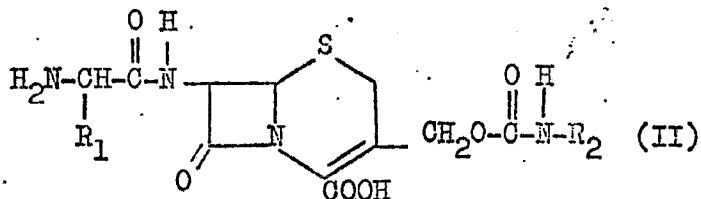
15



20

R₂ es alquilo C₁-C₃; y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

25

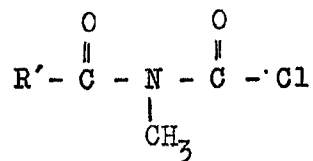


30

donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, con un cloru-

1

ro de N-acil-N-metilcarbamoil de fórmula:

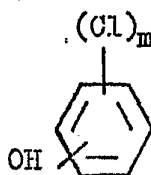


5

donde R' es como se definió anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R' es 2-furilo, fenilo, clorofenilo, estirilo, cloroestirilo o nitroestirilo y R₁ es tienilo, fenilo o

10



donde m es un número entero 0, 1 ó 2.

15

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

20

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

Madrid, 12 abril 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30