



ESPAÑA

| | | |
|-------|--------------------------|--------|
| 10 ES | 11 NUMERO | 10 A 1 |
| | 21 436.199 | |
| | 22 FECHA DE PRESENTACION | |
| | 1-4-1975 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-----------------|----------|----------------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO | | |
| 456.517 | 1-4-1974 | Estados Unidos |

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

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 54 TITULO DE LA INVENCION |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEFALOSPO- RINA DE ACILUREIDO. |

| |
|-----------------------|
| 71 SOLICITANTE (S) |
| ELI LILLY AND COMPANY |

| |
|----------------------------------------------------------------|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana, Estados Unidos |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72 INVENTOR (ES) |
| Robin David Grey Cooper; David Kent Herron de nacionalidad británica y estadounidense respectivamente, los cuales han cedido sus derechos a la Cia. solicitante. |

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
| |

| |
|----------------------------|
| 74 REPRESENTANTE |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU |

1

5

10

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de cefalosporina novedosos que tienen un grupo ureído acilado substituído en la posición alfa de la cadena secundaria del 7-arilacetamido y en donde la posición 3 del anillo de 3-cefem se substituye con un grupo tetrazoletiométilo, o un grupo 1,3,4-tiazololetiométilo, que son agentes terapéuticos valiosos que tienen un espectro de actividad expandido. Por ejemplo, el ácido 7-[alfa-(3-o-clorobenzoil-3-metil-1-metil-ureído)-alfa-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiométil)-3-cefem-4-carboxílico es un compuesto antibiótico especialmente valioso.

15

20

En la patente Norteamericana Número 3,673,183 expedida el 27 de junio de 1.972, se describen los compuestos de cefalosporina que tienen un substituyente de ureído en la posición alfa de la cadena secundaria de 7-acilamido. Las penicilinas y cefalosporinas teniendo cada una de ellas una cadena secundaria de alfa-(3-imidoilureído)-arilacetamido se describen en las patentes Norteamericanas Números 3,634,405 y 3,646,024 respectivamente. Son también conocidas las penicilinas de alfa-3-arilureídobencilo.

25

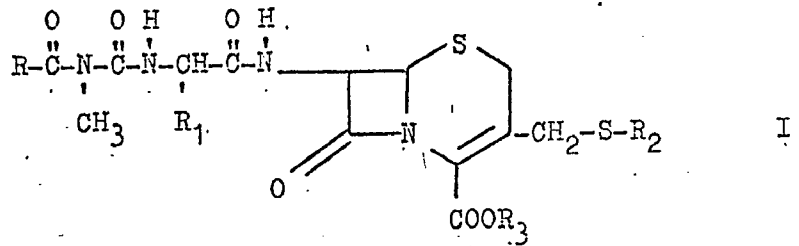
Los ésteres de aciloximetilo de las cefalosporinas de ciclohexadienil-acetamido de alfa-ureído son ya conocidos y se describen en la patente Norteamericana Número 3,708,479. Los ésteres de aciloximetilo de las penicilinas de alfa-amino-bencilo, son también conocidos y se describen en la patente Norteamericana Número 3,697,507.

30

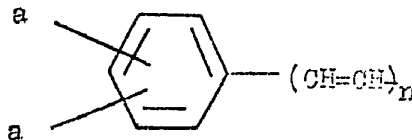
Los compuestos que se proporcionan mediante esta invención difieren estructuralmente de los compuestos de la técnica anterior, en que el anillo de dihidrotiazina de ce-

1 falosporina se substituye en la posición 3 con uno de los
grupos tiometilo heterocíclicos anteriormente descritos.
Además, los antibióticos de cefalosporina descritos en la
5 presente, pueden caracterizarse como antibióticos de cefalos
porina de espectro expandido, ya que no solamente poseen el
alto nivel de actividad usual contra los microorganismos
gram-positivos, sino que también poseen un alto nivel de ac-
tividad contra un espectro amplio de microorganismos gram-
negativos que no poseían los compuestos de la técnica ante-
rior.

10 Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar compuestos novedosos representados median-
te la siguiente fórmula:

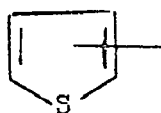


25 en donde R es alquilo inferior de C₁ a C₄ o un grupo de la
fórmula

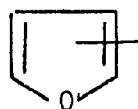


en donde a y a' independientemente son hidrógeno, halógeno

o nitro, y n es 0 ó 1; R₁ es fenilo, hidroxifenilo, halofenilo, halofenilo hidrox-substituído,

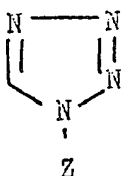


6

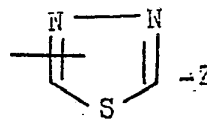


5

R_Z es



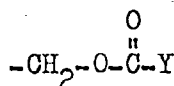
7



10

en donde Z es alquilo inferior de C₁ a C₄;

R₃ es hidrógeno, indanilo, ftalidilo o un grupo aciloximetilo de la fórmula

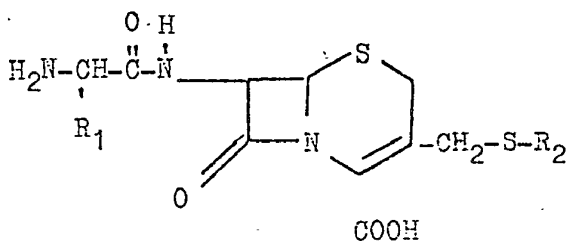


15

en donde Y es alquilo de C₁ a C₄ o fenilo;

y cuando R₃ es hidrógeno, las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables del mismo; caracterizado por hacer reaccionar un ácido 7-(D-alfa-amino-alfa-amilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico de la fórmula

20



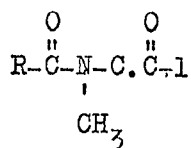
25

II

en donde R₁ y R₂ son como se ha definido en lo que antecede, con un cloruro de carbamilo de la fórmula

30

1

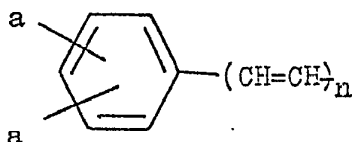


5

en donde R es como se ha definido en lo que antecede; y si se desea, convertir el ácido obtenido de esta manera en donde R_3 es hidrógeno en el éster correspondiente, en donde R_3 es otro que no sea hidrógeno.

10

En la definición anterior, cuando R es un "grupo alquilo inferior de C_1 a C_4 ", R puede ser metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. Cuando R es representativo de un grupo de la fórmula



15

y n es 0, los siguientes son representativos de los grupos $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$: benzoílo, 2-clorobenzoílo, 3-clorobenzoílo, 4-clorobenzoílo, 3,4-diclorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-fluobenzoílo, 3-nitrobenzoílo y 4-nitrobenzoílo; y cuando n es 1, los grupos representativos incluyen, por ejemplo: cinamoílo, 2-clorocinamoílo, 4-clorocinamoílo, 3-bromocinamoílo, 3,4-diclorocinamoílo, 4-fluocinamoílo, 3-nitrocinamoílo y 4-nitrocinamoílo.

20

25

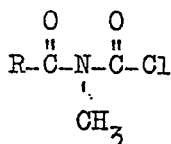
Cuando en la fórmula anterior R_1 es un grupo halofenilo, hidroxifenilo o halofenilo substituído con hidroxilo, R_1 puede ser 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo y 3-cloro-4-hidroxifenilo.

30

Tal y como se usa en la presente, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro y bromo. El halógeno preferido es cloro.

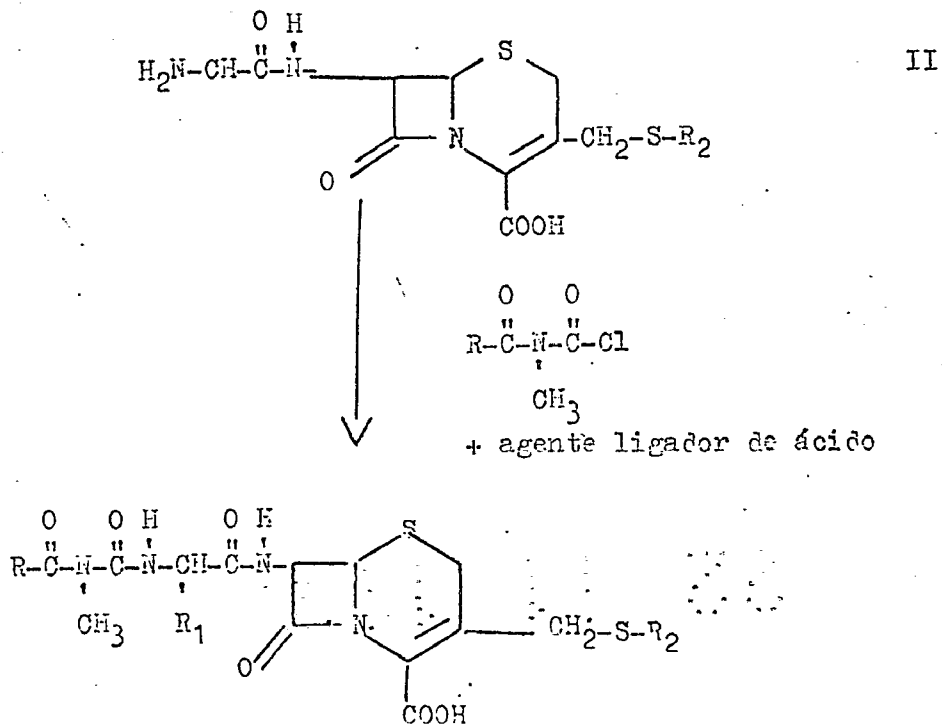
1 Tal y como se usa dentro de la definición de Z
2 en la fórmula anterior, el término "alquilo inferior de C₁
3 a C₄", se refiere a un radical de hidrocarburo de alquilo
4 inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
5 n-butilo y butilo terciario.

Los compuestos de cefalosporina de esta inven-
ción se preparan haciendo reaccionar un compuesto de cefalos-
porina de fenilglicilamido, tienilglicilamido o furilglici-
lamido, que tiene, en la posición 3, un substituyente de
10 tetrazoletiometilo o tiadiazoltiometilo con un cloruro de
N-acil-N-metilcarbamoilo, representado mediante la fórmula

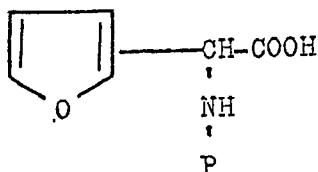


15 en donde R tiene el mismo significado que aquel definido en
lo que antecede.

La reacción se ilustra mediante la siguiente
gráfica de reacción.



1 Los materiales de partida usados en la prepara-
ción de las cefalosporinas de acilureído de la fórmula I
se han descrito anteriormente. Ryan, en la patente Nortea-
5 mericana Número 3,641,021 describe la preparación de las
7-aciglicilamidocefalosporinas de la fórmula II en donde
 R_1 es fenilo, fenilo sustituido y tienilo y en donde R_2 es
el grupo 1,H-tetrazol ó el grupo 1,3,4-tiadiazol. Los com-
puestos de la fórmula II en donde R_1 es furilo se preparan
de la misma manera, acilando un ácido 7-amino-3-heterocícli-
10 co-tiometil-3-cefem-4-carboxílico con una furilglicina ami-
no-protegida de la fórmula



en donde P puede ser un grupo protector de tipo uretano tal
como el grupo t-butiloxicarbonilo, u otro grupo amino-protec-
tor. La furilglicina se convierte en un derivado activo, por
ejemplo un anhídrido mezclado o el derivado formado con clo-
20 roformiato de etilo, a fin de proporcionar un derivado reac-
tivo para la acilación del compuesto del núcleo de 7-amino.

Los cloruros de N-acil-N-metilcarbamoilo que se
emplean en esta invención se preparan haciendo reaccionar
primero una amida de alquilo inferior de C_1 a C_4 de N-meti-
25 lo, una N-metilbenzamida o una N-metilcinamida con n-butil-
litio a temperatura de aproximadamente $-78^\circ C.$, para generar
la sal de litio en frío con fosgeno en una atmósfera inerte
para obtener el cloruro de N-acil-N-metilcarbamoilo.

30 La reacción de acilación que se ilustra en lo
que antecede, se lleva a cabo haciendo reaccionar el 7-acil-

1 glicilamido-3-(1-substituído-1H-tetrazol-5-iltiométilo o el
ácido 1,3,4-tiadiazol-2-iltiométil)-3-cefem-4-carboxílico
5 5-substituído en un solvente inerte con por lo menos una
cantidad equimolar del cloruro de N-acil-N-metilcarbamoílo
a una temperatura entre aproximadamente-5º y 25º C., y de
preferencia a temperatura de 0º a 5º C.

10 La acilación se lleva a cabo en presencia de
un agente ligador de ácido, por ejemplo una amina terciaria,
tal como trietilamina o piridina o de preferencia un
óxido de alquileo tal como óxido de propileno u óxido de
butileno.

Los solventes tales como tetrahidrofurano, dioxano y acetónitrilo, pueden utilizarse en la reacción de acilación.

15 Por lo general, la preparación de los compuestos de cefalosporina de acilureído de la fórmula I ocurren en rendimientos elevados y los antibióticos producidos son fáciles de aislar mediante procedimientos de extracción convencionales.

20 Los cloruros ilustrativos de los cloruros de N-acil-N-metilcarbamoílo que se usan en la síntesis de los antibióticos de la fórmula I incluyen: cloruro de N-(2-clorobenzoil)-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-(3-nitrobenzoil)-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-(4-bromobenzoil)-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-benzoil-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-(3,4-diclorobenzoil)-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-cinamoil-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-(2-clorocinamoil)-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-(3-nitrocinamoil)-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-(2,4-diclorocinamoil)-N-metilcarbamoílo, cloruro de N-acetil-N-metilcarbamoílo, cloruro de
25
30

1 N-propionil-N-metilcarbamoilo y cloruro de N-butilil-N-metilcarbamoilo.

5 El 7-arylglucilamido-3-tetrazoetilometilo ó los ácidos 1,3,4-tiadiazoletimetil-3-cefem-4-carboxílicos de la fórmula II se ilustran a continuación, en donde los grupos R_1 y R_2 se refieren a la fórmula II.

| | R_1 | R_2 |
|----|-----------------------------|-----------------------------------|
| | fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| | 4-hidroxifenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 10 | 4-clorofenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| | 4 clorofenilo | 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo |
| | 3-cloro-4-hidroxifenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| | 4-hidroxifenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| | 3-hidroxifenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| 15 | fenilo | 5-n-propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo- |
| | 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo- |
| | 2-tienilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo- |
| | 2-furilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo. |
| | 3-tienilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo- |
| 20 | 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| | 3-bromofenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| | 4-fluofenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |

25 Como un ejemplo específico del procedimiento para preparar los compuestos de la invención, el ácido 7-(D-fenilglucilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se suspende en acetonitrilo que contiene un exceso de óxido de propileno como el agente ligador de ácido. El material de partida se solubiliza como un derivado sililado, añadiendo un agente de sililación tal como bis (trimetilsilil) acetamida a la suspensión. La solución se

30

1
5
10
enfria a temperatura entre 0° y 5° y se añade una solución de por lo menos una cantidad equimolar de cloruro de N-(2-clorobenzóil)-N-metilcarbamoilo en acetonitrilo. Después de agitarse en frío durante entre 2 y 4 horas, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el producto, el ácido 7- \int alfa-(3-o-clorobenzóil-3-metil-1-ureído)-alfa-fenilacetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se extrae del residuo con acetato de etilo.

Las cefalosporinas de N-acilureído de esta invención tal y como se representan mediante la fórmula estructural I en donde R₃ es hidrógeno, se ilustran mediante los siguientes compuestos a modo de ejemplo

15
ácido 7- \int alfa-(3-acetil-3-metil-1-ureído)-alfa-fenil-acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

20
ácido 7- \int alfa-(3-benzóil-3-metil-1-ureído)-alfa-(4-hidroxifenil)-acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7- \int alfa-(3-(2-clorobenzóil)-3-metil-1-ureído)-alfa-(4-clorofenil)acetamido \int -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

25
ácido 7- \int alfa-(3-cinamoil-3-metil-1-ureído)-alfa-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7- \int alfa-(3-(3-nitrocinamoil)-3-metil-1-ureído)-alfa-(3-hidroxifenil)acetamido \int -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

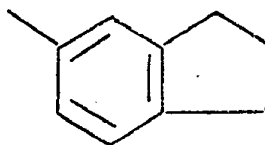
30
ácido 7- \int alfa-(3-(2,4-diclorobenzóil)-3-metil-

1 1-ureído)-alfa-(4-clorofenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

5 ácido 7- \sphericalangle alfa-(3-(2-clorobenzoil)-3-metil-1-ureído-alfa-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

10 Los antibióticos de la fórmula I en donde R_3 es hidrógeno, por ejemplo los compuesto usados como ejemplo anteriormente citados, pueden convertirse en las sales farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y aminas. Las sales de sodio y de potasio de los antibióticos pueden prepararse con carbonato de sodio y de potasio. El carbonato de litio forma la sal de litio cuando se hace reaccionar con la forma de ácido del antibiótico. Las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, son por ejemplo, la sal de dimetilamonio que se forma con dimetilamina, la sal de dicitclohexilamina que se forma con dicitclohexilamina, la sal de dietanolamina que se forma con dietanolamina, la sal formada con tris-(hidroximetil)aminometano (regulador tris) y sales de amina semejantes.

20 Los compuestos de la fórmula I en donde R_3 es un grupo indanilo de la fórmula



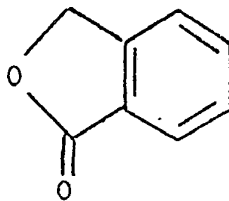
25 los ésteres de indanilo, se preparan haciendo reaccionar el 5-indanol, en un solvente inerte tal como dioxano o tetrahidrofurano con la forma del ácido libre, de la cefalosporina de N-acilureído, de la fórmula I, en donde R_3 es hidrógeno, en presencia de un agente de condensación tal como una

30

1 diimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida. La reacción
se lleva a cabo a temperatura de aproximadamente 20° a 35°
C., durante aproximadamente 6 a 8 horas. El éster de indani
5 lo se recupera diluyendo primero la mezcla de reacción con
agua, y filtrándose para remover el producto secundario de
dicitclohexilurea in soluble. El éster se extrae luego del ma-
terial filtrado.

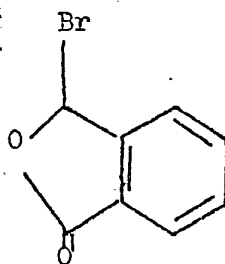
Los ésteres de ftalidilo de la fórmula I en don
de R₃ es un grupo ftalidilo de la fórmula

10



se obtienen haciendo reaccionar una bromoftalida de la fór-
mula

15



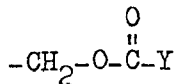
con una sal de un ácido de cefalosporina de la fórmula I.

20

La esterificación puede llevarse a cabo en dimetilformamida,
dimetilacetamida, tetrahidrofurano o dioxano, calentando
una mezcla de cantidades equimolares de la sal de cefalos-
porina con la bromoftalida. La sal de sodio o de potasio
del ácido de cefalosporina puede usarse en la reacción.

25

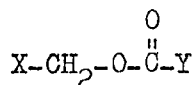
Los antibióticos de cefalosporina de la fórmula
I, en donde R₃ es hidrógeno, se convierten en los ésteres de
aciloximetilo, en donde R₃ se representa mediante el grupo



30

haciendo reaccionar una sal de metal alcalino del ácido car-

1 boxílico de cefalosporina, por ejemplo, la sal de litio, so-
dio o potasio con un haluro de aciloximetilo de la fórmula



5 en donde X es cloro o bromo e Y tiene el mismo significado
que aquel definido anteriormente. Los haluros de aciloxime-
tilo que pueden emplearse incluyen acetato de clorometilo,
acetato de bromometilo, propionato de bromometilo, pivaloa-
to de clorometilo y cloruro de benzoiloximetilo.

10 Los antibióticos de cefalosporina de acilureído
de esta invención (fórmula I, R₃ = H) son eficaces para in-
hibir el crecimiento de una amplia variedad de microorganismos
patogénicos de los tipos gram-positivo y gram-negativo.
15 Antes de esta invención, los antibióticos de cefalosporina
se conocían como altamente efectivos contra los microorga-
nismos gram-positivos con un espectro limitado gram-negati-
vo. Se han hecho esfuerzos extensos para preparar antibióti-
cos de cefalosporina con un espectro de actividad más amplio
gram-negativo. Aún cuando ésto se ha logrado con ciertas ce-
falosporinas, se ha encontrado que estos compuestos han per-
20 dido, hasta un grado significativo, la actividad gram-positi-
va notable.

25 Los antibióticos que se proporcionan en la pre-
sente, pueden caracterizarse como antibióticos de cefalospo-
rina de espectro expandido ya que poseen actividad excelen-
te contra un espectro amplio de microorganismo gram-negati-
vo, mientras que retienen todavía los altos niveles de acti-
vidad contra los microorganismos gram-positivos. Por ejem-
plo, los compuestos de la fórmula I, inhiben el crecimiento
30 de Enterobacter, Proteus indol-positivo e indol-negativo,

1

Aerobacter, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, el grupo Streptococcus D, Staphylococcus, y cepas de Staphylococcus, resistentes a la penicilina.

5

Los antibióticos de cefalosporina de la fórmula I en donde R_3 es hidrógeno, son útiles para combatir infecciones atribuibles a los microorganismos gram negativos y gram positivos. Los antibióticos y las sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse parenteralmente, por ejemplo, intravenosa o intramuscularmente en el tratamiento del huésped infectado.

10

Los ésteres de cefalosporina de la fórmula I en donde R_3 es indanilo, ftalidilo o un grupo aciloximetilo, por ejemplo el éster de acetoximetilo, son antibióticos efectivos, cuando se administran oralmente.

15

La actividad de la cefalosporina de acilureído se ilustra mediante los datos de prueba in vitro que se obtienen con los compuestos representativos contra varias bacterias gram-negativas y Staphylococcus. Los datos se obtuvieron en el método de placa de gradiente normal y se dan a conocer como concentraciones inhibitorias mínimas de los compuestos de prueba en microgramos por mililitro (mcg./ml.).

20

25

30

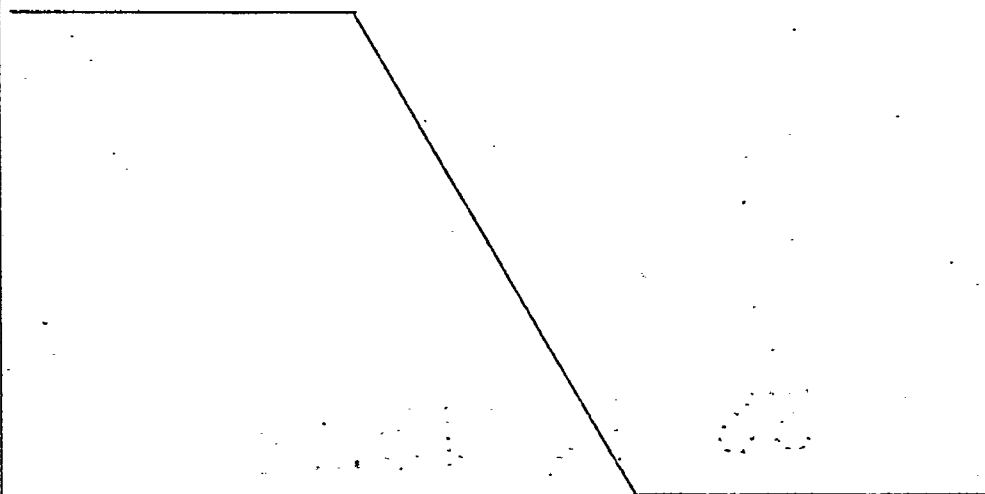


TABLA I

Actividad Antibiótica de las Cefalosporinas de N-acilureído [Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/ml)]

| Organismo de Prueba ¹ | Compuesto de Prueba No. 2 | | | | | | | |
|----------------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| <i>Shigella</i> sp. | 0,6 | 1,0 | 2,0 | 4,0 | 2,0 | 6,0 | 4,0 | 4,0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 5,0 | 4,0 | 3,5 | 5,8 | 3,5 | 7,0 | 6,3 | 6,5 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0,6 | 0,6 | 0,2 | 0,7 | 1,0 | 0,7 | 0,6 | 1,0 |
| <i>Aerobacter aerogenes</i> | 3,0 | 6,8 | 3,5 | 6,8 | 4,0 | 6,8 | 7,0 | 5,5 |
| <i>Salmonella heidelberg</i> | 0,6 | 3,5 | 4,0 | 5,0 | 1,0 | 5,5 | 5,0 | 1,0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 20 | 40 | 22 | 17 | 30 | 72,5 | 30 | 45 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1,0 | 5,5 | 5,5 | 5,0 | 6,5 | 16 | 12 | 40 |
| V-41 | 3,0 | 5,0 | 4,0 | 0,9 | 3,0 | 6,5 | 4,0 | 1,0 |
| V-32 | 4,0 | 5,0 | 4,5 | 0,9 | 4,0 | 6,5 | 4,0 | 4,5 |
| V-84 | 0,5 | 0,9 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,8 | 0,6 | 0,5 |

1/ Organismos V-41, V-32 y V-84 son las cepas de *Staphylococcus* resistentes a la penicilina.

2/ Los compuestos Números 1 a 9, se refieren a los compuestos de la fórmula I en donde R₃ es H

9201 1: 28

TABLA I

Actividad Antibiótica de las Cefalosporinas de N-acilureído [Conc

| 1 | Organismo de Prueba ¹ | Compues | | | |
|----|----------------------------------|---------|-----|-----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | <u>Shigella sp.</u> | 0,6 | 1,0 | 2,0 | 4,0 |
| | <u>Escherichia coli</u> | 5,0 | 4,0 | 3,5 | 5,8 |
| | <u>Klebsiella pneumoniae</u> | 0,6 | 0,6 | 0,2 | 0,7 |
| | <u>Aerobacter aerogenes</u> | 3,0 | 6,8 | 3,5 | 6,8 |
| 10 | <u>Salmonella heidelberg</u> | 0,6 | 3,5 | 4,0 | 5,0 |
| | <u>Pseudomonas aeruginosa</u> | 20 | 40 | 22 | 17 |
| | <u>Serratia marcescens</u> | 1,0 | 5,5 | 5,5 | 5,0 |
| | V-41 | 3,0 | 5,0 | 4,0 | 0,9 |
| | V-32 | 4,0 | 5,0 | 4,5 | 0,9 |
| 15 | V-84 | 0,5 | 0,9 | 0,5 | 0,4 |

1/ Organismos V-41, V-32 y V-84 son las cepas de Staphylococcus re

2/ Los compuestos Números 1 a 9, se refieren a los compuestos de 1

20

25

30

0201 11 32

TABLA I

Cefalosporinas de N-acilureído [Concentración Inhibitoria Mínima (mcg/ml)]

| <u>Compuesto de Prueba No. 2</u> | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <u>1</u> | <u>2</u> | <u>3</u> | <u>4</u> | <u>5</u> | <u>6</u> | <u>7</u> | <u>8</u> |
| 0,6 | 1,0 | 2,0 | 4,0 | 2,0 | 6,0 | 4,0 | 4,0 |
| 5,0 | 4,0 | 3,5 | 5,8 | 3,5 | 7,0 | 6,3 | 6,5 |
| 0,6 | 0,6 | 0,2 | 0,7 | 1,0 | 0,7 | 0,6 | 1,0 |
| 3,0 | 6,8 | 3,5 | 6,8 | 4,0 | 6,8 | 7,0 | 5,5 |
| 0,6 | 3,5 | 4,0 | 5,0 | 1,0 | 5,5 | 5,0 | 1,0 |
| 20 | 40 | 22 | 17 | 30 | 72,5 | 30 | 45 |
| 1,0 | 5,5 | 5,5 | 5,0 | 6,5 | 16 | 12 | 40 |
| 3,0 | 5,0 | 4,0 | 0,9 | 3,0 | 6,5 | 4,0 | 1,0 |
| 4,0 | 5,0 | 4,5 | 0,9 | 4,0 | 6,5 | 4,0 | 4,5 |
| 0,5 | 0,9 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,8 | 0,6 | 0,5 |

84 son las cepas de Staphylococcus resistentes a la penicilina.

9, se refieren a los compuestos de la fórmula I en donde R₃ es H

TABLA I (continuación)

| de la siguiente manera: | | | |
|-------------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|
| <u>No.</u> | <u>R-C(O)</u> | <u>R₁</u> | <u>R₂</u> |
| 1 | cinamoilo | fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 2 | cinamoilo | 4-hidroxifenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 3 | cinamoilo | 4-hidroxifenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| 4 | 2-clorobenzoiilo | fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 5 | 4-clorobenzoiilo | fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 6 | 4-clorobenzoiilo | 4-hidroxifenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 7 | 4-clorobenzoiilo | 4-hidroxifenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| 8 | acetilo | fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |

1

5

10

15

20

25

30

0000000000

TABLA I (continuación)

de la siguiente manera:

| <u>No.</u> | <u>R-C(O)</u> | <u>R₁</u> |
|------------|-----------------|----------------------|
| 1 | cinamoílo | fenilo |
| 2 | cinamoílo | 4-hidroxifenilo |
| 3 | cinamoílo | 4-hidroxifenilo |
| 4 | 2-clorobenzoílo | fenilo |
| 5 | 4-clorobenzoílo | fenilo |
| 6 | 4-clorobenzoílo | 4-hidroxifenilo |
| 7 | 4-clorobenzoílo | 4-hidroxifenilo |
| 8 | acetilo | fenilo |

1

5

10

15

20

25

30

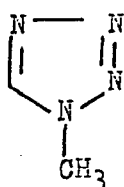
9101 11 23

TABLA I (continuación)

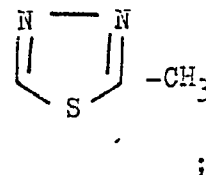
| <u>R₁</u> | <u>R₂</u> |
|----------------------|-------------------------------|
| fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 4-hidroxifenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 4-hidroxifenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 4-hidroxifenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |
| 4-hidroxifenilo | 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo |
| fenilo | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo |

1 Un grupo preferido de compuesto de cefalosporina de N-acilureído están representados por la fórmula I en donde R₁ es fenilo, hidroxifenilo o halofenilo o tienilo substituído por hidroxí;

5 R₂ es



6

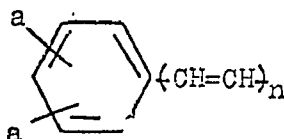


10

R₃ es hidrógeno y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo especialmente preferido de antibióticos está representado mediante la fórmula I en donde R es

15



20

R₁ es fenilo, hidroxifenilo o halofenilo substituído con hidroxí, R₂ es el grupo 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo o el grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo y R₃ es hidrógeno y las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

Son representativos del último grupo preferido; ácido 7-[alfa-(3-o-clorobenzoil-3-metil-1-ureído)-alfa-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

30

ácido 7-[alfa-(3-p-clorobenzoil-3-metil-1-ureído)-alfa-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-[alfa-(3-o-clorocinamoil-3-metil-1-ureído)-alfa-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-

1 5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[alfa-(3-m-nitrocinaoíl-3-metil-1-ureí
do)-alfa-fenilacetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

5 ácido 7-[alfa-(3-O-clorobenzoíl-3-metil-1-uréf
do)-alfa-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-
1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y las
sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mis-
mos.

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para
ilustrar adicionalmente la presente invención y no se des-
tinan a limitar la misma.

Ejemplo 1

15 Preparación de cloruros de N-acil-N-metilcarba-
moílo.

Se siguió el procedimiento experimental siguien-
te empleado para la preparación de cloruro de N-(o-cloroben-
zoíl)-N-metilcarbamoílo para preparar los distintos cloruros
de carbamoílo usados en el resto de los ejemplos.

20 A una solución de 17.5 gramos de cloruro de o-
cloro-benzoílo en 100 mililitros de tetrahidrofurano seco
mantenido a temperatura de 0° C., bajo una atmósfera de ni-
trógeno, se añadieron por gotas con agitación 16 mililitros
de metilamina al 40 por ciento en agua. La mezcla de reac-
25 ción se agitó durante 0.5 horas mientras que se calentaba
hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapo-
ró hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo del pro-
ducto de reacción crudo se disolvió en una mezcla de acetato
de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó conse-
30 cutivamente con ácido clorhídrico de concentración 0.5N, y

1 carbonato de sodio de 0.6M y con salmuera. La solución de
acetato de etilo lavada, se secó a través de sulfato de so-
dio y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 13.3 gra-
mos de o-clorobenzamida de N-metilo como un sólido cristali-
5 no blanco.

A una solución de 8.5 gramos (50 milimoles) de
N-metilamida en 150 mililitros de tetrahidrofurano manteni-
da a temperatura de -78° C., bajo una atmósfera de argón,
se añadieron a través de un período de 0.5 horas, 32 milili-
10 tros de una solución de n-butil-litio en hexano de 1.6M.
La mezcla se mantuvo a temperatura de -78° C., durante 0.5
horas, y luego se añadió por medio de una jeringa hipodérmica
a 100 mililitros de una solución que contiene 50 mililitros
de tetrahidrofurano y 50 mililitros de fosgeno, mantenido a
15 temperatura de -78° C., bajo una atmósfera de nitrógeno. La
mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatu-
ra ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno y el exceso de
fosgeno se dejó evaporar. Se añadió benceno seco a la mez-
cla de reacción concentrada para disolver el producto de
20 reacción y el benceno se decantó del cloruro de litio inso-
luble. La solución de benceno se evaporó bajo presión redu-
cida, para proporcionar un rendimiento casi cuantitativo, de
cloruro de N-(o-clorobenzóil)-N-metilcarbamoílo.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (60
25 MHz, cloroformo): 3.40 (s, 3H) y
7.35 (s, 4H) delta.

Ejemplo 2

Acido 7- α -(3-O-clorobenzóil-3-metil-1-ureí-
do)- α -fenilacetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-
30 til)-3-cefem-4-carboxílico.

1 A una suspensión de 476 miligramos (1 milimol)
de ácido 7-(D-fenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 8 mililitros de aceto-
5 nitrilo que contiene 2 mililitros de óxido de propileno, se
añadió 1 mililitro de bis-(trimetilsilil)acetamida. Cuando
la suspensión se hizo homogénea, la mezcla se enfrió a tem-
peratura de 0° C., y se añadió por gotas con agitación una
solución de 0.17 mililitros de cloruro de N-(o-clorobenzoil)-
10 N-metilcarbamoilo (Ejemplo 1) en 2 mililitros de acetonitri-
lo seco. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a
temperatura de 0° C., y luego se dejó calentar a temperatu-
ra ambiente. La mezcla de reacción se vació en una mezcla
de acetato de etilo y agua, y el pH de la mezcla se ajustó
15 hasta un valor de 2.5 con ácido clorhídrico diluido. La fa-
se orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera antes de
secarse sobre sulfato de sodio. La evaporación de la fase
orgánica seca, rindió 370 miligramos del producto como una
espuma blanca residual.

20 Un cromatograma de capa delgada sobre gel de sí-
lice y revelado con cloroformo:metanol (7:3 volumen:volumen)
demostró que el producto era un material de una sola mancha,
después de visualización bajo luz ultravioleta, o en una cá-
mara de yodo.

25 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (60MHz,
CDCl₃); 10.0 (d, J = 6, amida), 8.0 - 7.2 (aromático, amida
y ácido, 12H), 6.0-5.5 (m, 2H), 4.95 (d, J = 3, 1H), 4.4
(amplio, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.6 (amplio, 2H) y 3.05 (s, 3H)
delta.

Ejemplo 3

30 Acido 7- α -(3-p-clorobenzoil-3-metil-1-ureí-
do)- α -fenilacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-

1 til)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Siguiendo los procedimientos y condiciones que se emplearon en la preparación descrita por el Ejemplo 2, 460 miligramos (1 milimol) del ácido 7-(D-fenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se suspendieron en 8 mililitros de acetonitrilo que con-
10 tenían 2 mililitros de óxido de propileno y se solubilizaron con 1 mililitro de bis(trimetilsilil)acetamida. A la solución se añadieron 232 miligramos (1 mol) de cloruro de N-(p-clorobenzoil)-N-metilcarbamoilo disueltos en 5 mililitros de acetronitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante
15 aproximadamente dos horas en frío y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. El producto, en cantidad de 308.6 miligramos, se recuperó de la mezcla de reacción siguiendo los procedimientos de extracción, acidificación y lavado emplea-
dos en la preparación que se describe en el Ejemplo 2.

El espectro infrarrojo (gránulo de KBr) del producto mostró una cresta de absorción de carbonilo de beta-lactama a 1780 centímetros⁻¹:

20 El espectro de absorción ultravioleta del producto que se llevó a cabo en etanol tenía un λ_{max} 228, $\epsilon = 22,700$.

25 Valoración electrométrica (66 por ciento DMF) del producto proporcionó un pKa de 4.75 para el grupo carbonilo de C₄.

Ejemplo 4

Acido 7-[alfa-(3-p-clorobenzoil-3-metil-1-ureido)-alfa-(4-hidroxifenil)acetamido]-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

30 Empleando las condiciones de la solución y los

1 solventes y reactivos del Ejemplo 2, se hizo reaccionar el
ácido 7-(4-hidroxifenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-
5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (630 miligramos, 1 mili
mol), con 1 milimol de cloruro de N-(p-clorobenzóil)-N-metil
5 carbamoilo para proporcionar 327.3 miligramos del producto.

Espectro infrarrojo (KBr): 1770 centímetros⁻¹,
carbonilo de beta-lactama.

Espectro de absorción ultravioleta (etanol): λ
max 234 ϵ = 28,000.

10 Evaluación (66% DMF): pKa = 5.15.

Ejemplo 5

Acido 7- α -(3-p-clorobenzóil-3-metil-1-ureí-
do)- α -(4-hidroxifenil)acetamido 7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15 Siguiendo los procedimientos de acilación y re-
cuperación descritos para la preparación del Ejemplo 2, 1.06
gramos (2 milimoles) de ácido 7-(4-hidroxifenilglicilamido)-
3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico se hizo reaccionar con 464 miligramos (2 milimoles) de
20 cloruro de N-(p-clorobenzóil)-N-metilcarbamoilo, para ren-
dir 708 miligramos del producto.

Espectro Infrarrojo (gránulo de Kbr): 1775
centímetros⁻¹, carbonilo de beta-lactana.

25 Espectro de absorción ultravioleta (etanol): λ
max 233, ϵ = 26,500.

Evaluación (66% DMF): pKa 5.1, peso molecular
aparente, 684.

Ejemplo 6

30 Acido 7- α -(3-cinamoil-3-metil-1-ureído)-
 α -fenilacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-

3-cefem-4-carboxílico.

1 Siguiendo los procedimientos de acilación y re-
cuperación descritos en el Ejemplo 2, 460 miligramos (1 mi-
5 limol) de ácido 7-fenilglicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se sililaron con BSA y se
hicieron reaccionar a temperatura de -15° C., en acetonitri-
lo con 224 miligramos de cloruro de N-cinamoíl-N-metilcarba-
moílo para rendir, después de la recuperación, 239.8 mili-
gramos del producto.

10 Espectro Infrarrojo (gránulo de KBr): 1770 cen-
tímetros⁻¹, carbonilo de beta-lactama

Espectro de absorción ultravioleta (etanol): λ
max 283, $\epsilon = 19,200$

Evaluación (66% DMF): pKa 4.8.

15 Ejemplo 7

Acido 7-[alfa-(3-cinamoíl-3-metil-1-ureído)-al-
fa-(4-hidroxifenil)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20 El ácido 7-(4-hidroxifenilglicilamido)-3-(1-me-
til-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (630 mi-
ligramos, 1 milimol), se suspendió en 8 mililitros de aceto-
nitrilo que contenía 2 mililitros de óxido de propileno y la
suspensión se calentó con 1 mililitros de bis(trimetilsilil)
acetamida para efectuar la disolución. La solución se enfrió
25 a temperatura de -15° C., y se añadió por gotas con agita-
ción una solución de 224 miligramos (1 milimol) de cloruro
de N-cinamoíl-N-metilcarbamoílo en 5 mililitros de acetoni-
trilo. El producto, 140 miligramos se recuperó siguiendo los
procedimientos de recuperación y aislamiento descritos para
30 la recuperación del producto de acilación del Ejemplo 2.

1 Espectro Infrarrojo (gránulos de Kbr): 1775 centímetros⁻¹, carbonilo de beta-lactama.

Espectro de absorción ultravioleta (etanol): λ max 278, ϵ = 19,060.

5 Evaluación (66% DMF): pKa 5.0.

Ejemplo 8

Acido 7-[alfa-(3-cinamoil)-3-metil-1-ureido)-alfa-(4-hidroxifenil)-acetamido]-7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

10 Empleado las condiciones de acilación, los reactivos y los solventes que se emplearon en la preparación que se describe en el Ejemplo 2, 1.06 gramos (2 milimoles) de ácido 7-(p-hidroxifenilglicilamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se hicieron reaccionar en acetonitrilo que contenía óxido de propileno, como el derivado de trimetilsililo con 418 miligramos (2 milimoles) de cloruro de N-cinamoil-N-metilcarbamoilo para rendir 195 miligramos del producto.

20 Espectro Infrarrojo (gránulo de Kbr): 1775 centímetros⁻¹, carbonilo de beta-lactama.

Espectro de absorción ultravioleta (etanol): λ max 281, ϵ = 28,150

Evaluación (66% DMF): pKa 5.1, peso molecular aparente 677.

25 Ejemplo 9

Acido 7-[alfa-(3-acetil-3-metil-1-ureido)-alfa-fenilacetamido]-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

30 El ácido 7-(D-fenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se hizo reaccio

1
5
nar con una cantidad equimolar de cloruro de N-acetil-N-metilcarbamóilo, siguiendo las condiciones de acilación y usando los solventes y las técnicas que se emplearon en la preparación descrita en el Ejemplo 2, a fin de rendir el producto anteriormente mencionado.

Espectro Infrarrojo (cloroformo): 1770 centímetros⁻¹ carbonilo de beta-lactama.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃):

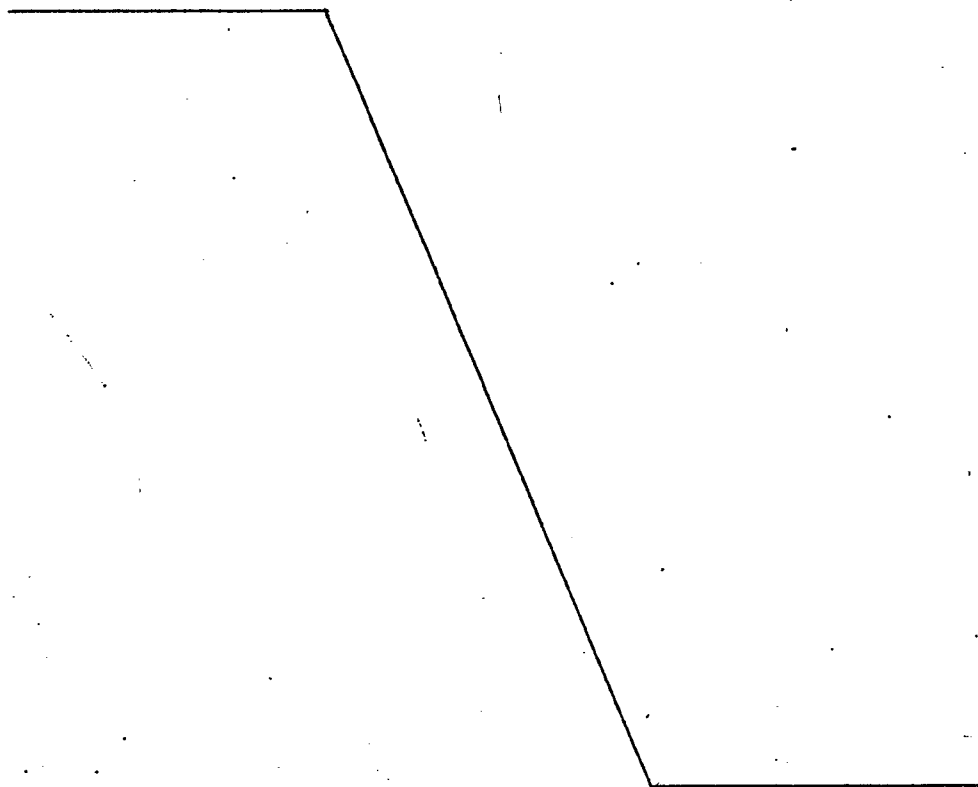
10
señales a 7.2-7.6 (5H, aromático), 5.4-5.9 (m, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 3.85 (s, 3H, tetrazol-1-metilo), 3.5-3.8 (m, 2H), 3.17 (s, 3H, N-metilo), y 2.27 (s, 3H, N-acetilo) delta.

15
En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

20

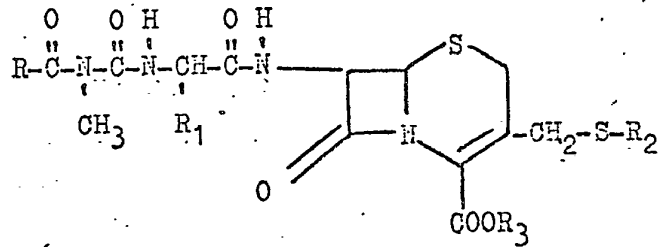
25

30

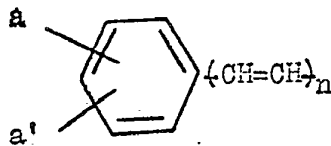


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de cefalosporina de acilureído de la fórmula:



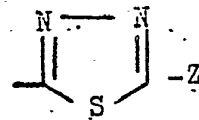
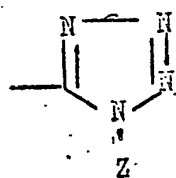
10 en donde R es un alquilo de C₁ a C₄ o un grupo de la fórmula



en donde a y a' independientemente son hidrógeno, halógeno o nitro, y n es 0 ó 1;

20 R₁ es fenilo, hidroxifenilo, halofenilo, halofenilo sustituido con hidroxilo, tienilo o furilo;

R₂ es



en donde Z es alquilo inferior de C₁ a C₄;

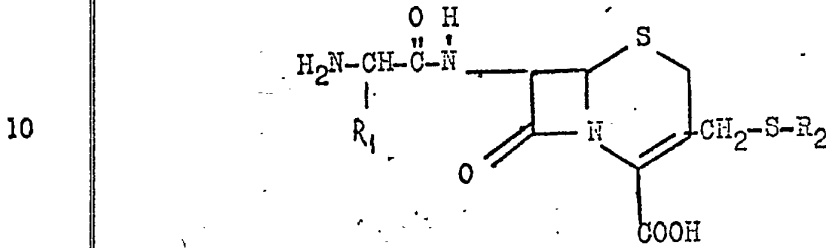
R₃ es hidrógeno, indanilo, ftalidilo o un grupo

30 aciloximetilo de la fórmula $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$

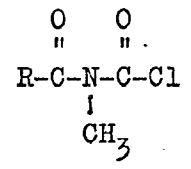
1 en donde Y es alquilo de C₁ a C₄ o fenilo; y cuando

R₃ es hidrógeno, las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

5 caracterizado por hacer reaccionar un ácido (7-(D-alfa-amino-alfa-arylacetamido)-3-cefem-4-carboxílico de la fórmula



15 en donde R₁ y R₂ son como se ha definido en lo que antecede, con un cloruro de carbamoilo de la fórmula



20 en donde R es como se ha definido en lo que antecede;

y si se desea, convertir el ácido obtenido de esta manera en donde R₃ es hidrógeno, en el éster correspondiente en donde R₃ es otro que no sea hidrógeno.

25 2. El procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el ácido 7-[alfa-(3-o-clorobenzoil-3-metil-1-ureido)-alfa-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado en que el ácido 7-fenilglicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se hace reaccionar con cloruro de N-o-clorobenzoil)-N-metilcarbamoilo.

30 3. El procedimiento según la reivindicación 1,

1 para preparar el ácido 7- \surd alfa-(3-p-clorobenzoil-3-metil-
1-ureído)-alfa-fenilacetamido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado en que el
5 ácido 7-fenilglicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-
til)-3-cefem-4-carboxílico, se hace reaccionar con cloru-
ro de N-(p-clorobenzoil)-N-metilcarbamoilo.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, para
preparar el ácido 7- \surd alfa-(3-p-clorobenzoil-3-metil-1-ureído)
-alfa-(4-hidroxifenil)-acetamido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
10 iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado en que el
ácido 7-(4-hidroxifenil-glicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol
-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se hace reaccionar con
cloruro de N-p-clorobenzoil-N-metilcarbamoilo.

5. El procedimiento según la reivindicación 1,
15 para preparar el ácido 7- \surd alfa-(3-p-clorobenzoil-3-metil-
1-ureído)-alfa-(4-hidroxifenil)-acetamido $\overline{7}$ -3-(5-metil-1,3,4-
-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracteri-
zado en que el ácido 7-(4-hidroxifenilglicilamido)-3-(5-me
til-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-metil)-3-cefem-4-carboxílico,
20 se hace reaccionar con cloruro de N-p-clorobenzoil-N-metil
carbamoilo.

6. El procedimiento según la reivindicación 1,
para preparar el ácido 7- \surd alfa-(3-cinamoil-3-metil-1-
ureído)-alfa-fenilacetamido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio
25 metil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado en que el ácido
7-fenilglicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico se hace reaccionar con cloruro de N-
cianamoil-N-metilcarbamoilo.

7. El procedimiento según la reivindicación 1,
30 para preparar el ácido 7- \surd alfa-(3-cinamoil-3-metil-1-ureído)

1 -alfa-(4-hidroxifenil)acetamido7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado en que el
ácido 7-(4-hidroxifenilglicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-
5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se hace reaccionar con
5 cloruro de N-cinamoil-N-metilcarbamoilo.

8. El procedimiento según la reivindicación 1,
para preparar el ácido 7- \square alfa-(3-cinamoil)-3-metil-1-
ureído)-alfa-(4-hidroxifenil)acetamido7-3-(5-metil-1,3,4-
tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracteriza-
do en que el ácido 7-(4-hidroxifenil-glicilamido)-3-(5-
10 metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico
se hace reaccionar con cloruro de N-cinamoil-N-metilcar-
bamoilo.

9. Se reivindica por último como objeto sobre el
15 que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CE-
FALOSPORINA DE ACILUREIDO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de veintinueve pá-
20 ginas mecanografiadas.

Madrid, 1 de Abril de 1.975

BERNARDO UNGRIA
P.P.



25

30