

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

19 ES	21	NUMERO	19 A 1
	21	439.989	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		2-8-75	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
494.148	2-8-74	ESTADOS UNIDOS
583.924	10-6-75	ESTADOS UNIDOS

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

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA.

71 SOLICITANTE (S)	CONCEDIDA 29 ENE. 1977
ELI LILLY AND COMPANY.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana 46206, Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

WILLIAM HENRY WALKER LUNN.

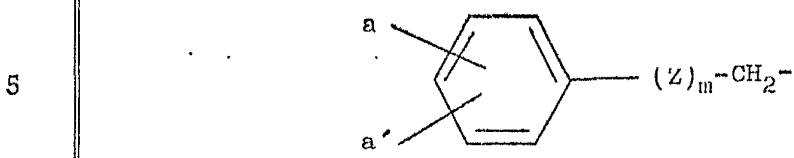
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

BAD ORIGINAL

1 de C₂ a C₄, haloalcanoilo de C₂ a C₄, benzoilo, halobenzoilo, 2,4-dinitrofenilo, o ftaloilo; o R' es un grupo de fórmula



10 en la que a y a' independientemente son hidrógeno, alquilo inferior de C₁ a C₄, alcoxi inferior de C₁ a C₄, halógeno, hidroxilo, o aminometilo;

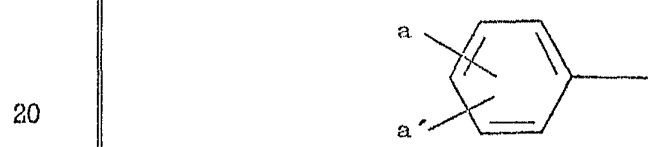
Z es O o S; y

m es 0 ó 1;

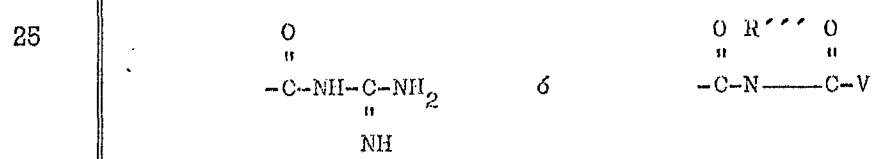
o R' es un grupo de la fórmula



en la que P es 2-tienilo, 3-tienilo, 1-tetrazilo, o un grupo fenilo de fórmula



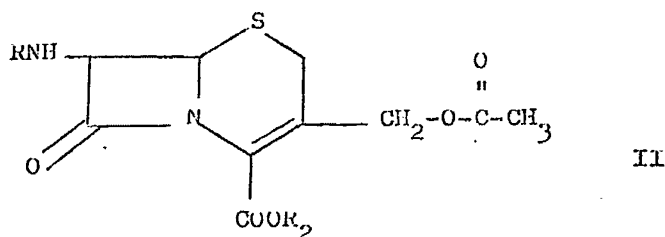
en la que a y a' son como se definen anteriormente; y A es hidroxilo, formiloxi, acetoxi, carboxi, sulfo, amino, o -NH₂ en la que Y es benziloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo,



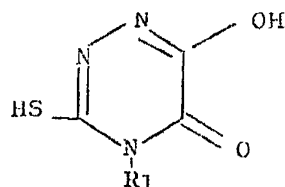
30 en las que R''' es hidrógeno o alquilo de C₁ a C₃, y V es fenilo, halofenilo, furilo, mono- o di-amino(alquilo de C₁ a C₃), mono- o difenilamino, o R''' y V tomadas juntas forman

1 un heterociclo, y R''' es $-(CH_2)_n-$ en la que n es 2 ó 3, y V
es $-NR''''-$, en la que R'''' es hidrógeno, metansulfonilo, o
alquilo de C₁ a C₃; o R' es un grupo de la fórmula R''-CH₂-
en la que R'' es 2-tienilo; 3-tienilo; 2-furilo; 2-oxazilo;
5 2-tiazilo, 1-tetrazilo; benzotriazolilo, 1,3,4-tiadiazolil-
2-tío; 1,2,5-tiadiazolil-3-tío; 1,3,4-oxadiazolil-2-tía; piri-
dil-tía; 1-(4-ciano)-1,2,3-triazolil; o 1-(3-ciano)-1,2,4-tria-
zolilo;

10 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de 3-ace-
toximetilcefalosporina de fórmula II



15 en la que R y R₂ son como se definen anteriormente, con un de-
rivado de triazinil-tío de fórmula



20 en la que R₁ es como se define anteriormente;
opcionalmente acilar los compuestos obtenidos en esta forma en
los que R es hidrógeno o Q es amino;
25 y si se desea eliminar los grupos protectores amino y/o carbo-
xi.

30 En la definición anterior de R₁, el término
"alquilo inferior" significa cualquier grupo alquilo que tenga
de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-pro-
pilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o isobutilo. De prefe-

1 rencia R_1 es metilo o etilo, y, de mayor preferencia, R_1 es metilo.

5 Ejemplos de los 3-substituyentes resultantes de la cefalosporina en la que R_1 es como se define anteriormente, incluyen 5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil; 4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil; 4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil; 4-n-propil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil; 4-isopropil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil; 4-n-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil; 4-sec-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil y 4-iso-
10 butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil.

15 R_2 de la fórmula 1 es hidrógeno, un catión de metal alcalino, tal como litio, sodio, o potasio, o un grupo formador de éster fácilmente eliminable. El término "un grupo formador de éster fácilmente eliminable" se refiere a los grupos protectores de ácido carboxílico comunmente empleados y que se utilizan para bloquear el grupo de ácido carboxílico
20 de C_4 de la molécula de cefalosporina. Dichos grupos son fácilmente eliminables por técnicas convencionales, e incluyen, por ejemplo, terc-alquilo de C_4 a C_6 , terc-alquenilo de C_5 a C_6 , terc-alquinilo de C_5 a C_6 , benzilo, difenilmetilo, p-nitrobenzilo, p-metoxibenzilo, 2,2,2-tricloroetilo, fenacilo, trimetilsililo, alcanciloximetilo de C_1 a C_5 , ftalidilo, y otros
25 radicales similares disasociados.

Ejemplos de grupos terc-alquilo de C_4 a C_6 incluyen, por ejemplo t-butilo, t-amilo, y t-hexilo. Ejemplos de grupos terc-alquenilo de C_5 a C_6 son t-pentenilo y t-hexenilo.
30 Ejemplos de grupos terc-alquinilo de C_5 a C_6 son t-pentinilo

1 y t-hexinilo.

5 Cuando R_2 es un grupo formador de éster fácilmente eliminable, se prefiere que sea t-butilo, difenilmetilo, benzilo, o p-nitrobenzilo, p-metoxibenzilo, 2,2,2-tricloroetililo, trimetilsililo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, o ftalidilo. De mayor preferencia, cuando R_2 es un grupo formador de éster fácilmente eliminable, es p-nitrobenzilo, acetoximetilo o pivaloiloximetilo.

10 De mayor preferencia, sin embargo, R_2 es hidrógeno o un catión de metal alcalino. Estos substituyentes R_2 definen los compuestos de la fórmula I que son más activos antibióticamente.

15 Es deseable la disociación del radical de éster a la función 4-carboxilo libre para producir una cefalosporina en la que R_2 es hidrógeno o un catión de metal alcalino. La disociación se logra por medio de tratamiento convencional. Este incluye, por ejemplo, el tratamiento del éster con un ácido tal como ácido trifluoracético, ácido clorhídrico, o con zinc y ácido, tal como ácido fórmico, ácido acético, o ácido clorhídrico. Así mismo la disociación puede ser lograda hidrogenando el éster en presencia de paladio, de rodio o de un compuesto de los mismos, en suspensión o en un portador tal como sulfato de bario, carbón o alúmina.

25 En la definición anterior del grupo R' , el término "alquilo de C_1 a C_6 " se refiere a grupos hidrocarburos de alquilo de cadena recta o cadena ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, y 2,3-dimetilbutilo. El término "haloalquilo de C_1 a C_3 " se refiere a grupos tales como clorometilo, bromometilo, 2-yodoetilo, 2-cloropropilo, y 3-bromopropilo. El

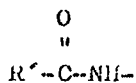
30

1 término "cianoalquilo de C₁ a C₃" se refiere a grupos tales como cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, y 2-cianopropilo. El término "azidoalquilo de C₁ a C₃" se refiere a grupos tales como azidometilo, 2-azidoetilo, 3-azidopropilo, y
5 2-azidopropilo. El término "hidroxialquilo de C₁ a C₃" se refiere a grupos tales como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-
propilo, y 2-hidroxi-
propilo.

Al definir el grupo de éster amino-4-carboxi-butírico 4-sustituido, el término A' incluye los grupos "alcanoilo de C₂ a C₄", "haloalcanoilo de C₂ a C₄", y "halobenzoilo". El término "haloalcanoilo de C₂ a C₄" se refiere a acetilo, propionilo, o butirilo. El término "haloalcanoilo de C₂ a C₄" se refiere a cloroacetilo, bromoacetilo, 2-cloropropionilo, o 3-bromobutirilo. El término "halobenzoilo" se refiere a grupos benzoilo sustituidos con cloro y bromo tales como 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, y 2,4-diclorobenzoilo.
10
15

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" y el término "halo" se refiere cada uno de ellos a flúor, cloro, bromo o yodo. El término "alquilo inferior de C₁ a C₄" se refiere a grupos de hidrocarburo de alquilo inferior de cadena recta o cadena ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo. El término "alcoxi inferior de C₁ a C₄" incluye metoxi, etoxi, isopropoxi o n-butoxi.
20

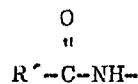
25 Los siguientes son ilustrativos del grupo



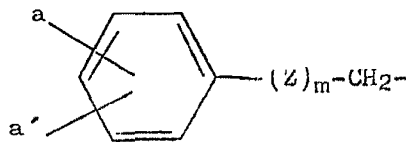
en la Fórmula I anterior: formamido, acetamido, propionamido, butiramido, alfa-metilpropionamido, valeramido, alfa-metilbutiramido, trimetilacetamido, caproamido, heptilamido, cloroa-
30

1 cetamido, bromoacetamido, fluoroacetamido, yodoacetamido, be-
ta-cloropropionamido, beta-bromopropionamido, beta-clorobuti-
ramido, gama-fluorobutiramido, cianoacetamido, alfa-cianopro-
pionamido, beta-cianopropionamido, gama-cianobutiramido, azidoa
5 cetamido, beta-azidopropionamido, gama-azidobutiramido, beta-
azidobutiramido, hidroxiaacetamido, alfa-hidroxiopropionamido,
beta-hidroxiobutiramido, p-nitrobenziloxicarbamido, 5-amino-5-
carboxivaleramido, 5-(difenilmetoxicarbonil)-5-(acetamido)-
valeramido, y 5-(p-nitrobenziloxicarbonil)-5-(2,4-dicloroben-
10 zamido)valeramido.

Los siguientes son ilustrativos de los grupos



en la definición anterior en la que R' es



15 y en la que m es 0: fenilacetamido, 4-metilfenilacetamido, 3-
20 etilfenilacetamido, 4-isopropilfenilacetamido, 2-metilfenila-
cetamido, 4-clorofenilacetamido, 4-nitrofenilacetamido, 4-bro-
mofenilacetamido, 2,4-diclorofenilacetamido, 3-bromofenilace-
tanido, 4-fluorofenilacetamido, 2-fluorofenilacetamido, 3,4-
dihidroxifenilacetamido, 4-hidroxifenilacetamido, 3-hidroxife-
25 nilacetamido, 2,6-dimetoxifenilacetamido, 3-metoxifenilacetam-
do, 4-isopropoxifenilacetamido, 3-etoxifenilacetamido, 4-meto-
xifenilacetamido, 3,4-dimetoxifenilacetamido, 4-t-butoxifenil-
acetamido, 2-aminometilfenilacetamido, 4-aminometilfenilaceta-
mido, 3-n-butoxifenilacetamido, 3-cloro-4-metilfenilacetamido,
30 y 3-nitrofenilacetamido. Cuando en la fórmula anterior, m = 1

1 y Z representa -O-, grupos ilustrativos incluyen los siguientes: fenoxiacetamido, 4-metilfenoxiacetamido, 3-etilfenoxiacetamido, 4-isopropilfenoxiacetamido, 2-metilfenoxiacetamido, 4-clorofenoxiacetamido, 4-nitrofenoxiacetamido, 4-bromofenoxiacetamido, 2,4-diclorofenoxiacetamido, 3-bromofenoxiacetamido, 4-fluorofenoxiacetamido, 2-fluorofenoxiacetamido, 3,4-dihidroxifenoxiacetamido, 4-hidroxifenoxiacetamido, 3-hidroxifenoxiacetamido, 2,6-dimetoxifenoxiacetamido, 3-etoxifenoxiacetamido, 4-metoxifenoxiacetamido, 3,4-dimetoxifenoxiacetamido, 4-t-butoxifenoxiacetamido, 2-n-butoxifenoxiacetamido, 3-cloro-4-metilfenoxiacetamido, 3-nitrofenoxiacetamido, 3-hidroxi-4-metilfenoxiacetamido, 2-clorofenoxiacetamido, 3-hidroxi-4-metilfenoxiacetamido, 2-clorofenoxiacetamido, 4-isopropoxifenoxiacetamido, 2-aminometilfenoxiacetamido, y 4-aminometilfenoxiacetamido. Cuando en la fórmula anterior, m = 1 y Z representa -S-, grupos ilustrativos incluyen los siguientes: fenilmercaptoacetamido, 4-metilfenilmercaptoacetamido, 3-etilfenilmercaptoacetamido, 4-isopropilfenilmercaptoacetamido, 2-metilfenilmercaptoacetamido, 4-clorofenilmercaptoacetamido, 4-nitrofenilmercaptoacetamido, 4-bromofenilmercaptoacetamido, 2,4-diclorofenilmercaptoacetamido, 3-bromofenilmercaptoacetamido, 4-fluorofenilmercaptoacetamido, 2-fluorofenilmercaptoacetamido, 3,4-dihidroxifenilmercaptoacetamido, 4-hidroxifenilmercaptoacetamido, 3-hidroxifenilmercaptoacetamido, 2,6-dimetoxifenilmercaptoacetamido, 3-etoxifenilmercaptoacetamido, 4-metoxifenilmercaptoacetamido, 3,4-dimetilfenilmercaptoacetamido, 4-t-butoxifenilmercaptoacetamido, 3-n-butoxifenilmercaptoacetamido, 3-cloro-4-metilfenilmercaptoacetamido, 3-nitrofenilmercaptoacetamido, 3,4-dimetilfenilmercaptoacetamido, 3,4-diclorofenilmercaptoacetamido, 2,5-diclorofenilmercaptoacetamido, 3-fluoro-

1 4-clorofenilmercaptoacetamido, 3-cloro-4-fluorofenilmercaptoacetamido, 2,6-difluorofenilmercaptoacetamido, 3-fluorofenilmercaptoacetamido, 2-aminometilfenilmercaptoacetamido, y 4-aminometilfenilmercaptoacetamido.

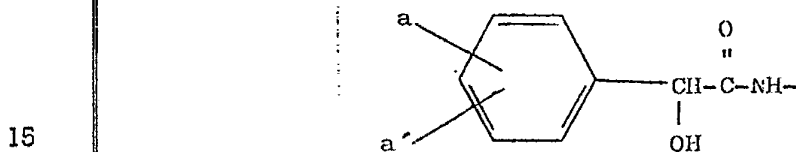
5 Cuando R' representa un grupo de fórmula



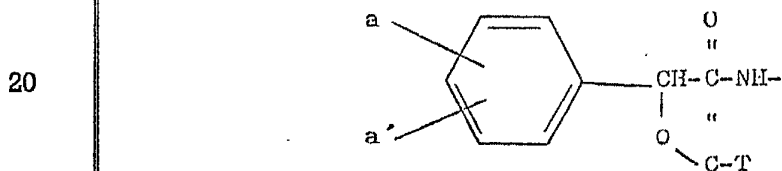
grupos ilustrativos que tienen la fórmula total



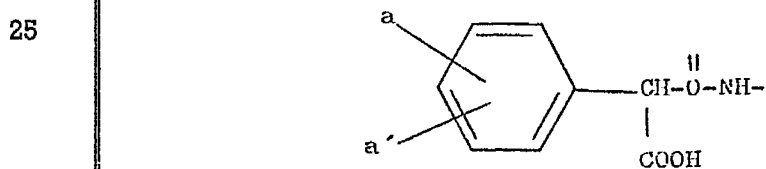
incluyen el grupo mandelamido de fórmula



los derivados O-formilo y O-acetilo del mismo representados por medio de la fórmula general

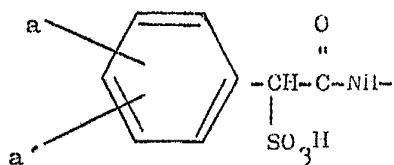


en la que T es hidrógeno o metilo; el grupo alfa-carboxifenilacetamido representado por medio de la fórmula



30 el grupo alfa-sulfofenilacetamido representado por medio de la fórmula

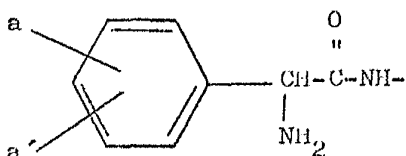
1



5

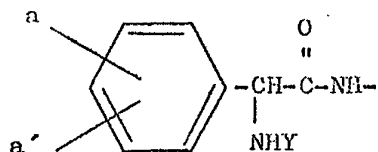
el grupo alfa-aminofenilacetamido representado por medio de la fórmula

10



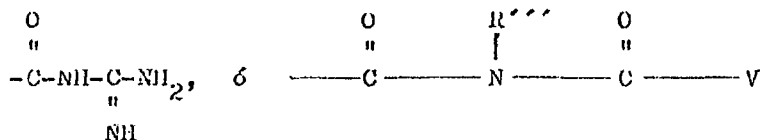
o el grupo alfa-fenilacetamido (aminosustituido) representado por medio de la fórmula

15



en la que Y es benziloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo,

20



25

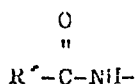
en la que V es, por ejemplo, fenilo, halofenilo, furilo, monometilamino, dimetilamino, monoetilamino, dietilamino, metil-etilamino, n-propilamino, di-n-propilamino, di-isopropilamino, fenilamino o difenilamino. Adicionalmente, en cualquiera de las anteriores R''' puede ser hidrógeno o alquilo de C₁ a C₃, específicamente metilo, etilo, n-propilo i isopropilo. R''' y V pueden, juntas con el grupo al que están ligadas, formar un heterocíclico de tal manera que Y tenga la estructura

30

- 1 alfa-carboxi-3-isopropoxifenilacetamido, alfa-carboxi-3,4-dimetoxifenilacetamido, alfa-carboxi-2-tienilacetamido, alfa-carboxi-3-tienilacetamido, alfa-carboxi-1-tetrazilacetamido, alfa-sulfofenilacetamido, alfa-sulfo-4-metilfenilacetamido,
- 5 alfa-sulfo-4-hidroxifenilacetamido, alfa-sulfo-3-hidroxifenilacetamido, alfa-sulfo-4-metoxifenilacetamido, alfa-sulfo-3-bromofenilacetamido, alfa-sulfo-4-clorofenilacetamido, alfa-sulfo-3-metil-4-fluorofenilacetamido, alfa-sulfo-2-fluorofenilacetamido, alfa-sulfo-4-fluorofenilacetamido, alfa-sulfo-4-isopropilfenilacetamido, alfa-sulfo-3,4-dimetilfenilacetamido, alfa-sulfo-3-isopropoxifenilacetamido, alfa-sulfo-3,4-dimetoxifenilacetamido, alfa-sulfo-2-tienilacetamido, alfa-sulfo-3-tienilacetamido, alfa-sulfo-1-tetrazilacetamido, alfa-aminofenilacetamido, alfa-amino-4-metilfenilacetamido, alfa-amino-4-hidroxifenilacetamido, alfa-amino-3-hidroxifenilacetamido, alfa-amino-4-metoxifenilacetamido, alfa-amino-3-bromofenilacetamido, alfa-amino-4-clorofenilacetamido, alfa-amino-3-cloro-4-hidroxifenilacetamido, alfa-amino-2-fluorofenilacetamido, alfa-amino-4-fluorofenilacetamido, alfa-amino-4-isopropilfenilacetamido, alfa-amino-3,4-dimetilfenilacetamido, alfa-amino-3-isopropoxifenilacetamido, alfa-amino-3,4-dimetoxifenilacetamido, alfa-amino-2-tienilacetamido, alfa-amino-3-tienilacetamido, alfa-amino-1-tetrazilacetamido, alfa-(3-guanil-1-ureido)-fenilacetamido, alfa-(3-metilaminocarbonil-1-ureido)-fenilacetamido, alfa-(3-dimetilaminocarbonil-3-metil-1-ureido)fenilacetamido, alfa- \overline{N} -(imidazolina-2-ona-1-ilcarbonil)amino/fenilacetamido, alfa- \overline{N} -(3-metilimidazolidina-2-ona-1-ilcarbonil)-amino/fenilacetamido; alfa- \overline{N} -(3-metansulfonilimidazolidina-2-ona-1-ilcarbonil)amino/fenilacetamido; alfa- \overline{N} -(hexahidropirimidina-2-ona-1-ilcarbonil)amino/fenilacetamido
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

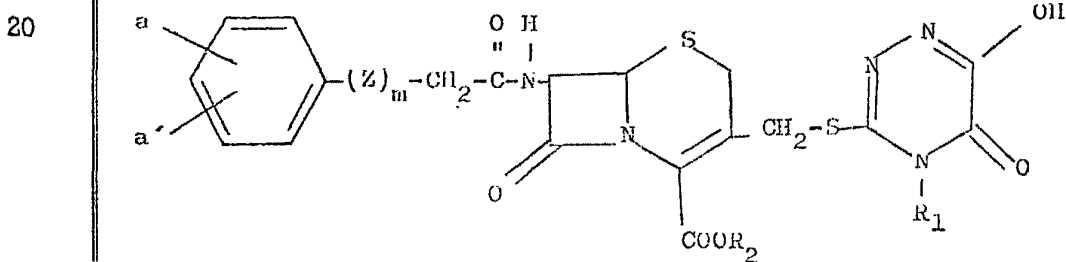
1 do; alfa-[N-(3-metilhexahidropirimidina-2-ona-1-ilcarbonil)-
 amino]fenilacetamido; alfa-[N-(3-metansulfonilhexahidropiri-
 midina-2-ona-1-ilcarbonil)amino]fenilacetamido; alfa-(3-fenil
 5 acetaminocarbonil-3-propil-1-ureido)fenilacetamido, y alfa-
 (3-di-n-propilaminocarbonil-1-ureido)fenilacetamido.

Ilustrativos del grupo



10 en la definición anterior en la que R' es R''-CH₂- son los si-
 guientes: 2-tienilacetamido, 3-tienilacetamido, 2-furilaceta-
 mido, oxazolil-2-acetamido, tiazil-2-acetamido, tetrazil-1-ace-
 tamido, benzotriazolilacetamido, 1,3,4-tiadiazolil-2-tioaceta-
 mido, 1,2,5-tiadiazolil-3-tioacetamido, 1,3,4-oxadiazolil-2-
 tioacetamido, piridiltioacetamido, 4-(ciano)-1,2,3-triazolil-
 15 1-acetamido y 3-(ciano)-1,2,4-triazolil-1-acetamido.

Un grupo preferido de cefalosporinas de fórmula I
 están representados por medio de la fórmula III siguiente:

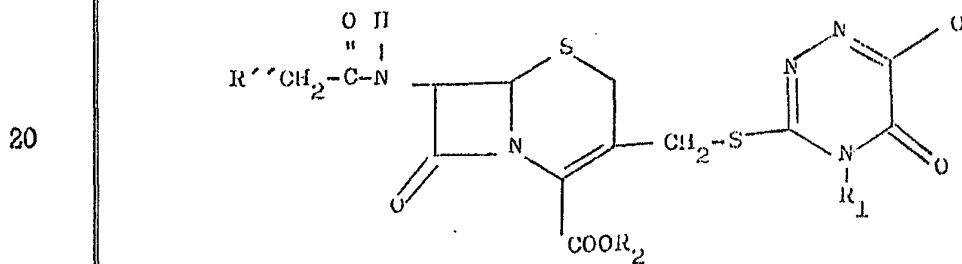


25 III

30 en la que R₁, R₂, a, a', Z y m tienen los mismos significados
 con los que se definen anteriormente, ilustrativos de estos -
 compuestos preferidos presentados en la forma de su ácido li-
 bre son los siguientes: ácido 7-fenilacetamido-3-(4-metil-5-
 oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-

1 4-carboxílico, ácido 7-fenoxiacetamido-3-(4-etil-5-oxo-6-hi-
droxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carbo-
xílico, ácido 7-(4-hidroxifenilacetamido)-3-(5-oxo-6-hidroxi-
4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,
5 ácido 7-(4-clorofenilacetamido)-3-(4-n-propil-5-oxo-6-hidroxi-
4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(4-metoxifenoxiacetamido)-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-
4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,
10 ácido 7-(2,5-diclorofeniltioacetamido)-3-(4-isopropil-5-oxo-
6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-
carboxílico y ácido 7-feniltioacetamido-3-(4-n-butil-5-oxo-6-
hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-car-
boxílico.

15 Otro grupo preferido de cefalosporina de la fórmula
la I son aquellas representadas por medio de la fórmula si-
guiente IV



IV

25 en la que R'' representa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, o 1-
tetrazilo, y R₁ y R₂ tienen los mismos significados que se les
dan anteriormente. Ilustrativos de los compuestos anteriores
representados por medio de la fórmula IV y presentados como
sus ácidos libres son los siguientes:

30 ácido 7-(2-furilacetamido)-3-(4-etil-5-oxo-6-hidro-
xi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

1

co,

ácido 7-(3-tienilacetamido)-3-(4-sec-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

5

ácido 7-(1-tetrazilacetamido)-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

10

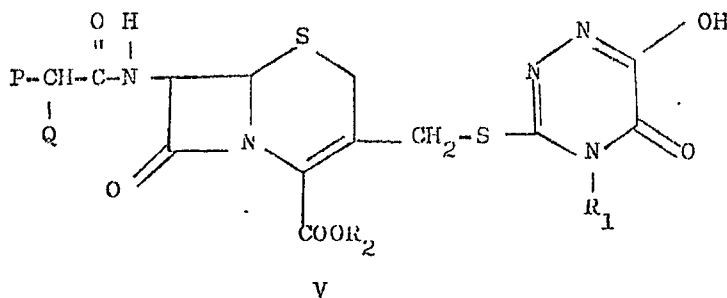
ácido 7-(1-tetrazilacetamido)-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, y

ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

15

Una grupo adicionalmente preferido de cefalosporina de la fórmula I son aquellas representadas por medio de la siguiente fórmula V

20



25

en la que P representa 1-tetrazilo, fenilo, o un grupo fenilo substituido como se define en la presente y Q es hidroxi, formiloxi, acetoxi, carboxi o amino. Ilustrativos de los compuestos anteriores representados por medio de la fórmula V y presentados como sus ácidos libres, son los siguientes:

30

ácido 7-mandelamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

1 ácido 7-(4-cloromandelamido)-3-(5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

5 ácido 7-(4-hidroximandelamido)-3-(4etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

 ácido 7-(4-metoximandelamido)-3-(4-n-propil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-[alfa-(hidroxi)-1-tetrazilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7-(alfa-formiloxifenilacetamido)-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

 ácido 7-(alfa-acetoxifenilacetamido)-3-(4-isobutil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7-(alfa-carboxifenilacetamido)-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

 ácido 7-[alfa-(carboxi)-4-hidroxifenilacetamido]-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7-[alfa-(carboxi)-4-clorofenilacetamido]-3-(4-n-propil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-[alfa-(carboxi)-1-tetrazilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

1 ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

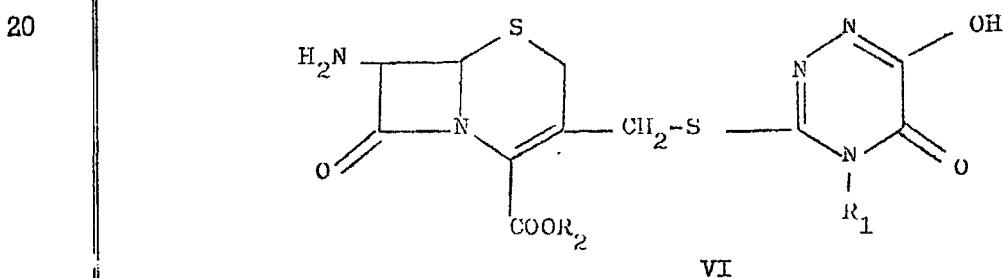
5 ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

 ácido 7-[alfa-(amino)-1-tetrazilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-[alfa-(amino)-4-hidroxifenilacetamido]-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, y

15 ácido 7-[alfa-(amino)-4-clorofenilacetamido]-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

Otro grupo preferido de cefalosporinas de la fórmula I son aquellos representados por medio de la fórmula siguiente VI



25 Estas estructuras son altamente útiles como intermediarios para preparar otros compuestos de esta invención. Son fácilmente convertibles a otros compuestos por procedimientos de acilación de rutina por medio de los cuales el sustituyente amino libre en la posición 7 se acila con cualquiera de los otros

30 sustituyentes acilo como se definen en la presente. Ilustra-

1 tivos de estos compuestos representados por medio de la fórmula VI y presentados como su ácido libre son los siguientes:

 ácido 7-amino-3-(5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

5 ácido 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

 ácido 7-amino-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-amino-3-(4-n-propil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

 ácido 7-amino-3-(4-isopropil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

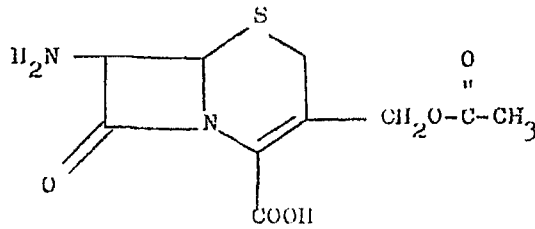
 ácido 7-amino-3-(4-n-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7-amino-3-(4-sec-butil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, y

 ácido 7-amino-3-(4-isobutil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados por técnicas preparativas de cefalosporina bien reconocidas. Son fácilmente obtenibles por desplazamientos de cualquier función acetoxi presente en la posición 3 de un compuesto 3-acetoximetilcefalosporina. De esta forma, cualquiera de las cefalosporinas de la fórmula I pueden ser preparadas a
25 partir de las correspondientes 3-acetoximetilcefalosporinas por medio de la reacción de desplazamiento bien reconocida. De esta forma, una secuencia típica para la preparación de cualquiera de los compuestos de la fórmula I a partir del ácido 7-aminocefalporánico (7-ACA) fácilmente obtenible, puede
30 ser la siguiente:

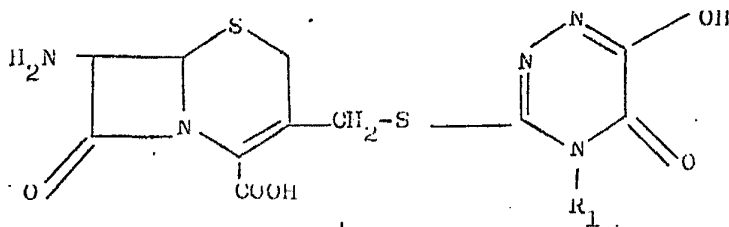
1



5

desplazamiento

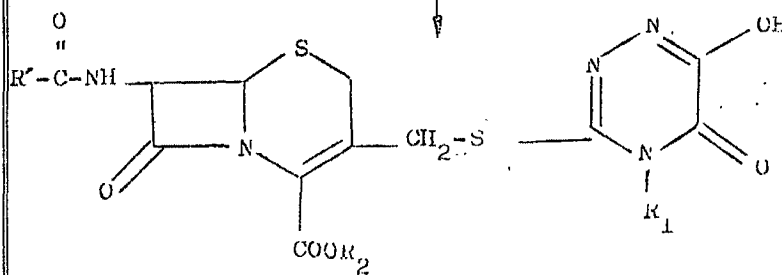
10



de carboxilo de C₄ (si se desea)

15

funcionalización (si se desea)



20

De acuerdo con el esquema anterior, la función acetoxi del 7-ACA se desplaza con el derivado triazinilitio definido. El producto resultante es la 7-aminocefalosporina correspondiente, compuesto de fórmula I. Este compuesto puede ser convertido por medio de técnicas de acilación bien reconocidas a cualesquiera de las 7-acilamidocefalosporinas definidas de la fórmula I.

25

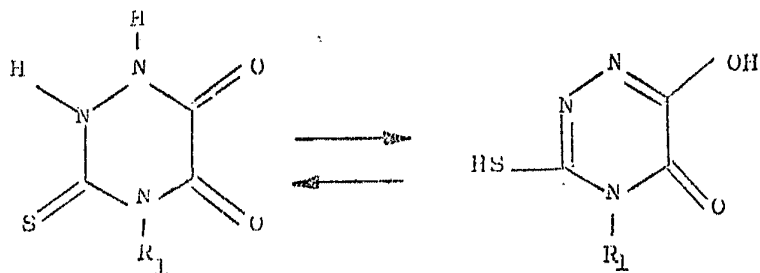
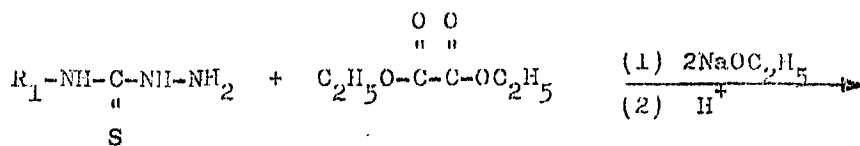
El esquema anterior puede ser alterado de tal manera que el 7-ACA se acile primeramente en la posición 7 para producir el correspondiente ácido 7-acilamidocefalosporánico

30

1 o el éster del mismo. El producto resultante, si es un éster, se disocia después para eliminar el grupo protector éster C_4 , y el ácido resultante se somete después a la reacción de desplazamiento para producir el compuesto de la fórmula I.

5 Cualquiera de estos procedimientos utilizados para lograr estas conversiones son bien reconocidos en la técnica.

El compuesto particular que se emplea para desplazar la función acetoxi en la posición 3 es una 3-mercapto-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,3-triazina sin substituir en la posición 4 o apropiadamente substituida en la posición 4 con un grupo alquilo inferior como se define en la presente. Estas 3-mercapto-1,2,4-triazinas se preparan por medio del método descrito por Pesson y colaboradores, en Bulletin de la Société Chimique de France, ("Boletín de la Sociedad Química de Francia") (1970), páginas 1590-1599. De acuerdo con el método descrito en esta publicación, 1,2,4-triazina se obtiene por la reacción de una tiosemicarbazida con oxalato de dietilo en presencia de etóxido de sodio. La secuencia es la siguiente:



1 En la secuencia anterior R_1 es hidrógeno o alquilo inferior
como se define en la presente. Como se mencionó, el producto
existe en formas tautoméricas. El aspecto de tautómero se de-
talla en el Bulletin de la Société Chimique de France ("Bole-
5 tín de la Sociedad Química de Francia") de Pesson y colabora-
dores, (1970), páginas de 1599-1606.

La reacción de desplazamiento antes mencionada -
empleada para preparar los compuestos de la fórmula 1 compren-
de hacer reaccionar el compuesto 3-acetoximetilo correspon-
10 dicente, de preferencia en un medio polar, con un derivado de
3-mercapto-1,2,4-triazina apropiado de tal manera como para
desplazar el grupo acetoxi. Se recupera después del derivado
de cefalosporina 3-sustituido deseado.

Esta reacción puede convenientemente ser efectuada
15 manteniendo los reactivos en solución a una temperatura tal
como, por ejemplo, entre aproximadamente 15°C y aproximadamen-
te 100°C., y hasta que se obtiene en óptimo rendimiento el de-
rivado deseado. Los reactivos ventajosamente se emplean en una
relación de aproximadamente 1 equivalente molar de 3-acetoxime-
20 tilcefalosporina a entre aproximadamente 1 y aproximadamente
10 equivalentes molares de 3-mercapto-1,2,4-triazina. De pre-
ferencia, la reacción se lleva a cabo utilizando cantidades
equimolares de estos reactivos o un exceso moderado del com-
puesto de triazina. El pH de la solución de la reacción venta-
25 josamente se mantiene a entre aproximadamente 5,0 y aproximada-
mente 8,0.

La reacción parece proceder como un mecanismo po-
lar o iónico. Por lo tanto se prefiere emplear un medio polar
para la reacción. Esto facilita un fácil comienzo de la reac-
30 ción descada. Puede emplearse el agua como el medio polar y,

1 en realidad, se prefiere. Pueden emplearse, también cualquier
otro disolvente polar típico y bien reconocido. También es -
posible emplear como medio de soporte para la reacción un ex-
ceso del derivado de 3-mercapto-1,2,4-triazina de desplaza-
5 miento.

El producto de reacción resultante puede ser pre-
parado a partir de la mezcla de reacción por medio de una va-
riedad de métodos que incluyen la cristalización, la ionofo-
résis, la cromatografía de papel, y la cromatografía sobre re-
10 sinas de intercambio iónico.

La reacción de desplazamiento puede ser aplicada
tanto al ácido 7-aminocefalosporánico como el ácido 7-acilami-
docefalosporánico. Cuando se emplea el 7-ACA, el producto re-
sultante puede ser acilado. La acilación del grupo 7-amino de
15 las cefalosporinas es una reacción bien conocida y puede lo-
grarse reaccionando la cefalosporina con un haluro de ácido o
un anhídrido mezclado representante de la función acilo desca-
da. El método particular de acilación no es importante para
esta invención.

20 Los compuestos de la fórmula I en sí mismo son an-
tibióticamente activos y/o son intermediarios de compuestos -
antibióticamente activos. Aquellos compuestos que particular-
mente exhiben actividad antibiótica son aquellos en los que
R₂ es hidrógeno o un catión de metal alcalino. Los compuestos
25 en los que R₂ es diferente de hidrógeno o de un catión de metal
alcalino se convierten fácilmente a los mismos por técnicas de
disociación que se describirán posteriormente en la presente.

En la tabla siguiente, se proporcionan las concen-
traciones inhibitorias mínimas (CIM) en microgramos por milili-
30 tro (mcg/ml) de los compuestos de la fórmula I contra un orga-

1 mismo gram-negativo, la Escherichia coli, y contra un organis-
 mo gram-positivo, el Staphylococcus aureus resistente a la
 penicilina. Los valores CIM fueron determinados por la técni-
 ca de la placa de gradiente descrita por Bryson y Szybalski,
 5 Science, 116 45 (1952).

Tabla
Actividad Antibiótica

10

15

<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>Concentración mínima inhibitoria (mcg/ml)</u>	
		<u>E. coli.</u>	<u>S. aureus</u>
ClH.H-	CH ₃	50	15
H-CO-	CH ₃	12,2	0,2
2,5-diclorofeniltio- acetilo	CH ₃	20,5	0,6
2,5-diclorofeniltio- acetilo	C ₂ H ₅	22,5	0,7
alfa-hidroxifenil- acetilo	CH ₃	4,0	0,7
25 alfa-hidroxifenilace- tilo (sal de sodio)	CH ₃	4,5	0,9
alfa-formiloxifenilace- tilo	CH ₃	3,5	4,0
30 alfa-(t-butiloxicarbo- nilamino)fenilacetilo	CH ₃	130	0,5

Tabla
Actividad Antibiótica
 (continúa)

1	R	R ₁	Concentración mínima inhibitoria (mcg/ml)	
			E. coli.	S. aureus
5		CH ₃	5,3	2,0
	2-tienilacetilo	CH ₃	1,5	0,3
	2-tienilacetilo	C ₂ H ₅	3,0	0,5
10	4-aminoetilfenilacetilo	CH ₃	3,0	0,5
	alfa-[3-(4-clorobenzoil)- 3-metil-1-ureido]fenilace- tilo	CH ₃	4,5	4,0
15	alfa-(3-furoil-1-ureido)- fenilacetilo	CH ₃	8,3	7,0
	alfa-[3-(2-cloro-benzoil)- 3-metil-1-ureido]fenilace- tilo	CH ₃	5,7	5,5
	III-tetrazolacetilo	CH ₃	0,8	0,5
20	alfa-amino-4-hidroxi- fenilacetilo	CH ₃	3,0	4,0
	alfa-(3-metilaminocarbo- nil-3-metil-1-ureido)- fenilacetilo	CH ₃	15,5	3,0
25	alfa-(imidazolidina-2-ona- 1-il-carbonilamino)-fenila- cetilo	CH ₃	19,0	2,0
30	alfa-(3-metansulfonil- imidazolidina-2-ona-1- ilcarbonilamino)fenilace- tilo	CH ₃	9,5	5,0

1

Tabla
Actividad Antibiótica
(continúa)

5	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>Concentración mínima inhibitoria (mcg/ml)</u>	
			<u>E. coli.</u>	<u>S. aureus</u>
	alfa-(amino)tien-2-ilace			
	tilo	CH ₃	6,5	6,0
	alfa-(3-metil-3-metilami			
10	nocarbonil-1-ureido) tien			
	-2-ilacetilo	CH ₃	14,2	1,0
	alfa-(3-metansulfonilimi			
	dazolidina-2-ona-1-ilcarbo			
	nilamino) tien-2-ilacetilo	CH ₃	4,7	1,0
15	alfa-[3-(2-clorobenzoil)-			
	3-metil-1-ureido]-4-hidro			
	xifenilacetilo	CH ₃	11,1	0,7
	alfa-(3-metansulfonilimida			
	zolidina-2-ona-1-il-carbo			
20	nilamino)-4-hidroxifenilace			
	tilo	CH ₃	0,6	2,5
	alfa-(3-metilamino-carbonil-			
	3-metil-1-ureido)-4-hidroxi-			
	fenilacetilo	CH ₃	4,4	2,2
25	alfa-(imidazolidina-2-ona-1-			
	il-carbonilamino)-4-hidroxi-			
	fenilacetilo	CH ₃	5,6	2,1

La preparación de los compuestos de esta invención se ilustra por medio de los ejemplos siguientes.

30

Preparación de la 3-Mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina.

1 A un matraz con capacidad de 22 litros (l.) que
contenía 12,5 litros de etanol anhidro mantenido en una at-
mósfera de nitrógeno, se añadieron lentamente 230 gramos de
sodio. La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente duran-
5 te toda la noche, y se admitió en el interior del matraz una
corriente lenta, pero constante de nitrógeno. La mezcla luego
se calentó a 50°C., y se añadieron 1,050 gramos (10 moles) de
4-metiltiosemicarbazida. La temperatura de la mezcla bajó has-
ta 40°C. A la mezcla se añadieron 1530 gramos de oxalato de
10 dietilo a través de un embudo. La adición fue a un régimen
suficiente como para que la mezcla de reacción lograra una -
temperatura comprendida entre aproximadamente 60°C., y apro-
ximadamente 65°C. La temperatura de la mezcla se elevó hasta
15 65°C. La mezcla se reflujo después con agitación durante 4 ho-
ras dentro de cuyo lapso de tiempo se formó un precipitado.
El precipitado cambió de apariencia durante el período de re-
flujo. Al discontinuar el calentamiento y la agitación, el sól-
lido blanco se asentó o se decantó gradualmente al fondo del
matraz dejando un líquido sobrenadante color amarillo ligero
20 transparente. La mezcla se dejó reposar durante toda la noche.
El total del volumen del sobrenadante transparente se eliminó
por succión, y el producto cristalino blanco en la forma de su
sal de sodio se eliminó de la mezcla residual por filtración
y se lavó con etanol seco.

25 El producto se disolvió en agua, y el pH de la
solución se ajustó a 5,5. Se filtró una pequeña cantidad del
material y se descartó. El pH del filtrado se ajustó después
hasta 1,5, se enfrió, y se filtró para obtener 211,5 gramos
del producto, punto de fusión entre 212 y 216°C.

30 EJEMPLO 1

1 A 36 mililitros de agua se añadieron con agitación
1,44 gramos de 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-
1,2,4-triazina en 850 mililitros de hidróxido de sodio 1N. El
pH de la mezcla resultante fue de 8,3, y el pH se bajó hasta
5 7,6 añadiendo ácido diluido. Se añadió a la mezcla ácido 7-
alfa-(t-Butoxicarbonilamino)fenilacetamido-3-acetoximetil-3-
cefem-4-carboxílico (4,5 gramos, 9 milimoles) con agitación,
y el pH de la mezcla resultante se ajustó hasta 6,9 a medida
que el compuesto cefem se diluyó lentamente. La mezcla se agi-
10 tó a 55°C. Después de 1 hora y 3/4, el pH de la mezcla era de
6,2, y el pH se ajustó elevándolo a 7,3 añadiendo hidróxido de
sodio diluido. Después de 17 horas y media, el pH de la mez-
cla era de 6,1 y se ajustó a 6,95 añadiendo hidróxido de sodio
diluido. La mezcla se calentó hasta un total de un período de
15 21 horas. La mezcla se enfrió en hielo, se filtró, y el fil-
trado se ajustó a un pH de 1,5. Se precipitó un sólido. El só-
lido se filtró, se lavó con ácido diluido (pH 1,5), y se secó
al aire para dar un polvo color canela claro (3,60 gramos).
El polvo se disolvió en 15 mililitros de una mezcla 2:1 de -
20 agua y metanol a un pH de 6,5. La mezcla se evaporó en un eva-
porador giratorio hasta un pequeño volumen (aproximadamente 3
mililitros) y se añadió alcohol isopropílico para evitar la -
formación de espuma hacia el final de la evaporación giratoria.
La solución residual se colocó en una columna Sephadex G-10
25 (54 gramos) y se eluyó con agua, y la primer fracción fue de
25 mililitros y todas las fracciones subsecuentes fueron de -
aproximadamente 15 mililitros. Se combinaron las fracciones -
5-8, y el pH de la mezcla se ajustó hasta 1,5 añadiendo ácido
clorhídrico diluido. El producto precipitado se recogió por fil-
30 tración, se lavó con ácido diluido (pH de 1,5), y se secó al

1 aire para dar 2,19 gramos de ácido 7-alfa-(t-butoxicarbonila-
mino)fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,
2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico como un polvo
color canela.

5 RMN DMSO d_6 : 9,18 (d, 1H, 7beta-NH); 7,3 (bm, 5H, C_6H_5);
5,71 (q, 1H, 7alfa-H); 4,05 (m, 2H, 3- CH_2);
3,55 (m, 2H, 2- CH_2); 3,27 (s, 3H, triazina N- CH_3);
y 1,36 ppm (b, 9H, t- C_4H_9).

EJEMPLO 2

10 Se agitó el producto del Ejemplo 1 (404 miligra-
mos) en 4,5 mililitros de acetonitrilo; sin embargo, no se lo-
gró la solución completa. Se añadió ácido p-toluensulfónico -
(300 miligramos), y dentro de un período de 5 minutos la so-
lución quedó completa, y comenzó a separarse un sólido. Des-
15 pués de una hora y media, se añadió agua (0,5 mililitros), y
el pH de la mezcla se ajustó hasta 5,0 añadiendo una solución
de carbonato de amonio acuosa saturada. Se eliminó una porción
mayor del acetonitrilo por evaporación giratoria, y se añadió
alcohol isopropílico al residuo agitado hasta que comenzó a
20 ser evidente una cierta cantidad de precipitación. El precipi-
tado se eliminó por filtración con la ayuda de un filtro. Se
observó una cierta tendencia a una precipitación adicional al
pasar la solución a través del filtro auxiliar. El filtrado se
agitó y se diluyó con alcohol isopropílico para dar un precipi-
25 tado adicional el que se recogió por filtración, se lavó con
una mezcla de alcohol isopropílico y agua, y se secó al aire
para dar un polvo color canela (0,18 gramos). Este polvo se
mezcló con un material similar de una reacción a gran escala
(2,0 gramos), y el material combinado pesó 1,23 gramos. Este
30 material se agitó en frío dentro de una mezcla de 30 milili-

1 tros de agua y 30 mililitros de metanol. El pH de la mezcla
se ajustó lentamente hasta 7,0 añadiendo hidróxido de sodio
acuoso 1N. Se eliminó una pequeña cantidad del material inso-
5 luble por filtración. El filtrado se concentró hasta aproxi-
madamente 5 mililitros por evaporación giratoria, y se utili-
zó alcohol isopropílico para evitar la formación de espuma
en las últimas etapas. La solución residual se colocó sobre
una columna de Sephadex G-10 (28 gramos, 1,5 centímetros) en
10 agua, y se recogieron fracciones de 25 mililitros, utilizán-
dose el agua como el eluyente. Las fracciones de 3 a 9 se com-
binaron. El pH de las fracciones combinadas se ajustó hasta
3,5, y el producto precipitado se recogió por filtración. El
sólido se lavó con agua que había sido acidificada hasta un
15 pH de 3,6 con la adición de HCl, y se secó al aire para dar
600 miligramos de ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-(4-
metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-
3-cefem-4-carboxílico como un polvo color café claro.
RMN, TFA d_1 : 7,58 (b, 5H, C_6H_5); 5,96 (d, 1H, 7alfa-H);
5,57 (s, 1H, C_6H_5-CH); 5,21 (d, 1H, 6alfa-H);
20 4,43 (g, 2H, 3- CH_2); 3,77 (b, 2H, 2- CH_2); y
3,58 ppm (s, 3H triazina, N- CH_3).

EJEMPLO 3

A 45 mililitros de agua se añadieron 2,39 gramos
de 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-tria-
25 zina (15 milimoles). La mezcla, que tenía un pH de 2,8, se
agitó y el pH se ajustó a 7,25 con la adición de 13,4 milili-
tros de hidróxido de sodio 1N. Se añadió ácido 7-mandelamido-
3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (6,79 gramos, 15 milimo-
les), y el pH de la mezcla resultante fue de 3,2. El pH se
30 ajustó hasta 7,2 con la cuidadosa adición de 14,8 mililitros

1 de hidróxido de sodio 1N. La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 55°C., durante un período de 4 horas y cuarto dentro del cual el pH de la mezcla llegó a 5,85. El pH se aumentó hasta 7,15 con la adición de 0,7 mililitros de hidróxido de sodio 1N. El calentamiento se continuó durante 14 horas y cuarto dentro de cuyo período de tiempo el pH de la mezcla llegó a 5,99. La mezcla se ajustó después hasta un pH de 7,09 con la adición de 1,45 mililitros de hidróxido de sodio 1N. Después de calentar durante un total de 20 horas, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se diluyó hasta - aproximadamente 120 mililitros por la adición de agua, y el pH se ajustó hasta 1,5 con la adición, con rápida agitación, de ácido clorhídrico 1N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con ácido clorhídrico diluido (pH 1,5), y se secó al aire para dar un polvo blancuzco (5,28 - gramos).

Este material se agitó en agua (40 mililitros) durante cuyo período de tiempo el pH de la mezcla se ajustó hasta 6,7 con la adición de hidróxido de sodio 1N. La solución resultante se concentró añadiendo alcohol isopropílico y por evaporación giratoria hasta que se eliminó el alcohol isopropílico. El volumen final de la mezcla fue de aproximadamente 10 mililitros. La mezcla se colocó sobre una columna de Sephadex G-10 (110 gramos, 2,5 centímetros, en agua). La columna se eluyó con agua, y se recogieron fracciones cada una de ellas con entre 15 y 16 mililitros. Se prepararon 4 fracciones o combinaciones de fracciones, específicamente, las fracciones 5 y 6, las fracciones 7 y 8, la fracción 9 y las fracciones 10 a 12. Cada una de ellas se agitó en frío, y el pH de cada una de ellas se ajustó a 1,5 añadiendo ácido

1 clorhídrico 1N. Se formó un precipitado en cada una de ellas
y cada uno se recogió por filtración, se lavó con ácido di-
luido (pH 1,5), y secó al aire para dar polvos blancuzcos
5 (fracciones 5 y 6 - 1,26 gramos, (fracciones 7 y 8 - 0,84 gra-
mos), (fracción 9 - 0,31 gramos), (y fracciones de 10 a 12 -
0,41 gramos). La cromatografía de capa delgada (CCD), mostró
que cada uno de los productos era idéntico, y todos se combi-
naron para dar 2,82 gramos de un polvo blancuzco.

10 Este material se disolvió en agua y la solución
se acidificó hasta un pH de 1,5. El precipitado se filtró y
se secó al aire para dar un polvo blancuzco. El polvo se di-
solvió en 25 mililitros de tetrahidrofurano, y se añadió al-
cohol isopropílico con agitación hasta que se obtuvo un volu-
15 men total de 200 mililitros. La mezcla se filtró. Al filtra-
do se añadieron 50 mililitros de alcohol isopropílico. La mez-
cla se agitó y se filtró. El filtrado se evaporó hasta secar-
se, y el residuo se disolvió en agua a un pH de 7. La solu-
ción se acidificó hasta un pH de 1,5, se filtró y se secó al
aire para obtener el ácido 7-mandelamido-3-(4-metil-5-oxo-
20 6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-
carboxílico como el producto deseado.

RMN, DMSO d_6 : 8,69 (d, 1H, 7beta-NH); 7,42 (m, 5H, C_6H_5);
5,75 (q, 1H, 7alfa-II); 5,15 (s, 1H, CH_2OH);
4,13 (m, 2H, 3- CH_2); y 3,31 (s, 3H, triazi-
25 na N- CH_3).

EJEMPLO 4

A 20 mililitros de agua se añadieron 3,46 gramos
de ácido 7-formamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico
(12,0 milimoles) y 2,0 gramos de 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-
30 hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina (12,55 milimoles). La mez-

1 cla resultante se agitó, y se añadió gradualmente hidróxido
de sodio 1N hasta que el pH permaneció a un valor constante
de 7,0. La mezcla resultante se agitó después a una tempera-
5 tura aproximada de 55°C durante un período de 26 horas. La
solución resultante se concentró hasta 20 mililitros y se -
acidificó hasta un pH de 1,2 añadiendo, con enfriamiento, -
ácido clorhídrico 3N. El precipitado resultante se filtró e
inmediatamente se colocó en un tarro de campana para ser se-
cado bajo vacío. El material seco se molió en un mortero con
10 la mano del mortero (2,75 gramos), y se trituró 3 veces, ca-
da una de ellas con 150 mililitros de alcohol isopropílico
en ebullición. La solución de alcohol isopropílico se evapo-
ró hasta secarse y el residuo se trituró dos veces con 30 mi-
lilitros de acetato de etilo. El material insoluble se fil-
15 tró, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar 1,56
gramos del ácido 7-formamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-
dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.
RMN, DMSO d_6 -D₂O: 8,24 (s, 1H, OC-H); 5,79 (d, 1H, 7alfa-H);
5,14 (d, 1H, 6alfa-H); 3,73 (b, 2H, 2-CH₂);
20 y 3,40 ppm (s, 3H, triazina N-CH₃).

EJEMPLO 5

Se agitó el producto del Ejemplo 4 (0,74 gramos)
en 12 mililitros de metanol seco, y se añadieron 1,5 milili-
tros de ácido clorhídrico concentrado durante cuyo período
25 de tiempo ocurrió la solución completa. Después de un corto
período de tiempo, comenzó a precipitarse un sólido blanco.
Se continuó la agitación durante 1,7 horas, y la mezcla se
hizo más espesa con un precipitado blanco. El precipitado se
filtró y se secó. El producto (0,346 gramos) demostró por me-
30 dio de CCD que era una muestra altamente pura de la sal de

1 clorhidrato de ácido 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-
dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.
RMS, DMSO d₆: 5,19 (q, 2H, 7alfa-H y 6alfa-H); 4,19 (m, 2H,
3-CH₂); 3,77 (b, 2H, 2-CH₂); y 3,31 ppm (s,
5 3H, triazina n N-CH₃).

EJEMPLO 6

A 36 mililitros de agua se añadieron 1,44 gramos
(9 milimoles) de 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-di-
hidro-1,2,4-triazina. El pH de la mezcla resultante fue de
10 2,9 y se ajustó hasta 7,20 añadiendo 8,7 mililitros de hidró-
xido de sodio 1N. A la mezcla se añadieron 3,77 gramos (9 mi-
limoles) de la sal de sodio del ácido 7-(2-tienil)acetamido-
3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico. El pH de la mezcla re-
sultante fue de 6,8 y se ajustó hasta 7,12 añadiendo dos go-
15 tas de hidróxido de sodio 1N. La mezcla se agitó a una tempe-
ratura de 55°C durante un período de tiempo de 4 horas y cuar-
to, dentro de cuyo período el pH cambió a 6,03. El pH se ele-
vó hasta 7,10 añadiendo 0,3 mililitros de hidróxido de sodio
1N. La mezcla se calentó a una temperatura de 55°C durante
20 14 horas y cuarto adicionales dentro de cuyo lapso de tiempo
el pH cambió hasta 6,02. El pH se aumentó hasta 7,09 añadien-
do 0,8 mililitros de hidróxido de sodio 1N, y el calentamien-
to se continuó durante hora y media (lo que hace un tiempo
total a una temperatura de 55°C de 20 horas). La mezcla de
25 reacción resultante se agitó después en agua helada, y el pH
se bajó hasta 1,5 añadiendo ácido clorhídrico 1N. Se formó
un sólido y se recogió por filtración, se lavó con ácido di-
luído (pH 1,5), y se secó al aire para dar un polvo color ca-
nela (3,51 gramos).

30 El sólido se agitó en 25 mililitros de agua, y se

añadieron lentamente 10 mililitros de metanol. El pH de la mezcla resultante se ajustó hasta 6,8 añadiendo, en porciones, hidróxido de sodio 1N produciéndose una sonificación de la mezcla resultante. La solución resultante se concentró hasta aproximadamente 5 mililitros por medio de evaporación giratoria, con lo que se eliminó el metanol de la mezcla, y el concentrado se colocó en una columna de Sephadex G-10 (70 gramos, 2 centímetros de columna en agua). La columna se eluyó con agua, y se recogieron fracciones de entre 10 y 12 mililitros. Las fracciones de 3 a 5, las fracciones 6 y 7 y las fracciones de 8 a 10 se combinaron, y las tres porciones resultantes se agitaron en frío y el pH de cada una de ellas se ajustó hasta 1,5 añadiendo ácido clorhídrico 1N. Los tres precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con ácido clorhídrico diluido (pH 1,5), y se secaron al aire para dar polvos blancuzcos, 2,13 gramos, 0,69 gramos, y 0,17 gramos, respectivamente. El CCD de cada uno de los productos indicó que eran virtualmente idénticos. Por lo tanto los productos se combinaron y se disolvieron agitándolos e hirviéndolos en un gran volumen (aproximadamente 1,200 mililitros) de acetona, y la solución resultante se dejó evaporar hasta dar 1.943 gramos del ácido 7-(2-tienil)-acetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico cristalino.

RMN, DMSO d_6 : 9,1 (d, 1H, 7beta-NH); 7,36 y 6,95 (m, 3H, tienil); 5,70 (d, 1H, 7alfa-H); 5,12 (d, 1H, 6alfa-H); 4,14 (m, 2H, 3-CH₂); 3,79 (bs, 2H, 7-CH₂); 3,68 (m, 2H, 2-CH₂); y 3,33 ppm (s, 3H, triazina N-CH₃).

1 A 20 mililitros de agua se añadieron 0,96 gramos
de 3-mercapto-4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-tria-
zina. El pH de la mezcla resultante fue de 2,3 y se ajustó
5 hasta 6,5 por la adición de 5 mililitros de hidróxido de so-
dio 1N. A la mezcla se añadieron 2,09 gramos (5 milimoles)
de la sal de sodio del ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-acetoxi-
metil-3-cefem-4-carboxílico. El pH de la mezcla resultante fue
de 5,7 y se ajustó hasta 7,2 por la adición de hidróxido de
sodio 1N. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de
10 6°C durante un período total de 18 horas, y el pH final fue
de 5,9. La mezcla se enfrió en hielo y se agitó, se diluyó
hasta aproximadamente 10 mililitros, y el pH de la mezcla se
ajustó hasta 1,5 añadiendo ácido clorhídrico 1N. El sólido
15 resultante se recogió por filtración, se lavó con HCl diluí-
do (pH 1,5), y se secó al aire para dar un polvo blancuzco
(2,01 gramos). El material se disolvió a un pH de 6,8 en 20
mililitros de una mezcla 1:1 de agua y metanol. La solución
se evaporó en un evaporador giratorio hasta un pequeño volu-
men (aproximadamente 3 mililitros), y la solución residual
20 se colocó sobre una columna de Sephadex G-10 (40 gramos, 1,6
centímetros de columna). La columna se eluyó con agua, y la
primer fracción fue de aproximadamente 18 mililitros y las
fracciones subsecuentes aproximadamente de 5 mililitros. Se
25 combinaron las fracciones de 4 a 11, y el pH se bajó hasta
1,5 añadiendo ácido clorhídrico diluído para dar 1,171 gra-
mos de un sólido. El sólido se disolvió en aproximadamente
30 mililitros de una mezcla 3:1 de acetona y metanol. Se so-
pló aire sobre la superficie de la solución para evaporar la
solución. Los cristales resultantes del ácido 7-(2-tienil)
30 acetamido-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-tria-

1 zin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico se filtraron y se lavaron con acetona.

5 RMN, DMSO d_6 -D₂O: 7,46 y 6,96 (m, 3H, tienil); 5,67 (d, 1H, 7alfa-H); 5,08 (d, 1H, 6alfa-H); 4,5-3,5 (bm, 8H, 7-CH₂, 2-CH₂, 3-CH₂ y triazina N-CH₂); y 1,21 ppm (m, 3H, CH₂-CH₃).

EJEMPLO 8

10 A 12 mililitros de agua se añadieron, con agitación, 531 miligramos (3 milimoles) de 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina. El pH de la mezcla resultante fue de 2,3 y se ajustó hasta 6,5 con la adición de 2,9 mililitros de hidróxido de sodio 1N. Se añadió ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (1.54 gramos, 3 milimoles), con agitación, y dió por resultado la formación de una masa gelatinosa. La mezcla se calentó hasta 60°C. La solución ocurrió y, mientras se mantuvo la mezcla a esta temperatura, el pH se ajustó hasta 7,0, y la mezcla se mantuvo a dicho pH durante un período de 19 horas. Después de las primeras 16 horas, la mezcla era espesa y gelatinosa, de tal forma que se discontinuó la agitación. La mezcla se mezcló concienzudamente con una espátula, y se continuó la agitación sin calentamiento durante las 3 horas restantes. Al completar el calentamiento, la mezcla se enfrió sobre un baño de hielo y se acidificó hasta un pH de 1,5. La fluidez de la mezcla se mantuvo diluyéndola hasta aproximadamente 100 mililitros mediante la adición de agua. Después de agitar a un pH de 1,5 y a la temperatura ambiente durante un período de 1 hora y media, la mezcla se filtró, y se lavó con HCl diluido (pH 1,5) y se secó al aire para dar un polvo color crema. El polvo se disolvió en tetrahidrofuran

15

20

25

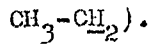
30

1 no (THF), se filtró, y se diluyó con etanol. La solución re-
sultante se colocó en una corriente de aire por medio de la
cual se depositó un sólido seguido por una goma color amari-
llo. La goma se eliminó con una espátula. El concentrado re-
5 sultante se filtró, y el producto se lavó con etanol y se se-
có al aire para dar un sólido color blancuzco (861 miligra-
mos). Se repitió el procedimiento de recristalización para
dar 707 miligramos del ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)acetami-
do-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-
10 itio)metil-3-cefem-4-carboxílico, como un polvo blancuzco.
RMN, DMSO d_6 - D_2O : 7,4 (bm, 4H, 2,5-diclorofenil); 5,70 (d,
1H, 7alfa-H); 5,11 (d, 1H, 6alfa-H); 4,15
(b, 2H, 3- CH_2); 3,92 (b, 2H, 7- CH_2); 3,69
(b, 2H, 2- CH_2); 3,33 (s, 3H, triazina
15 N- CH_3).

EJEMPLO 9

A 12 mililitros de agua se añadieron con agita-
ción 571 miligramos de 3-mercapto-4-etil-5-oxo-6-hidroxi-
4,5-dihidro-1,2,4-triazina. El pH de la mezcla resultante -
20 fue de 2,3 y se ajustó hasta 6,6 por la adición de 2,9 mili-
litros de hidróxido de sodio 1N. Se añadió sal de sodio del
ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)acetamido-3-acetoximetil-3-ce-
fem-4-carboxílico (1,54 gramos, 3 milimoles), y la mezcla re-
sultante se trató de acuerdo con el procedimiento escrito en
25 el Ejemplo 8 para obtener el ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)
acetamido-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-
3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

RMN, DMSO d_6 - D_2O : 7,4 (bm, 4H, 2,5-diclorofenil); 5,68 (d,
1H, 7alfa-H); 5,10 (d, 1H, 6alfa-H); y
30 4,5-3,5 ppm (bm, 8H, 7- CH_2 , 2- CH_2 , 3- CH_2 y



EJEMPLO 10

5

A 12 mililitros de THF seco se añadieron 350 miligramos (0,695 milimoles) de ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-,1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico seguido por 917 miligramos (7 milimoles) de N-trimetilsililacetamida. Al completarse la solución, se añadió 1 mililitro de óxido de propileno seguido por 75 miligramos (0,75 milimoles) de N-(p-clorobenzoil)-

10

N-(cloroformil)-metilamina disuelta en 2 mililitros de THF seco. La adición se hizo mientras la mezcla se mantenía a una temperatura de -10°C. La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 10 minutos y luego a la temperatura ambiente durante un período de 15 minutos. Se añadió después agua (1 mililitro) seguida por 30 mililitros de una solución de bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla luego se lavó con 50 mililitros de una mezcla 6:1 de acetato de etilo y THF. El pH de la capa acuosa se bajó hasta 2,0 añadiendo HCl 1N en la presencia de 50 mililitros de una mezcla 6:1 de acetato de etilo y THF. La capa orgánica se separó y secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla luego se filtró y se evaporó hasta secarse. El polvo de residuo se disolvió después en acetato de etilo caliente, y la solución de acetato de etilo se concentró hasta que quedó nebulosa. Se añadió después alcohol isopropílico,

15

20

25

30

se logró la solución completa, y la mezcla nuevamente se concentró hasta que la solución llegó a estar nebulosa. La solución concentrada se refrigeró durante toda la noche para obtener 234 miligramos de ácido 7-alfa-[3-(4-clorobenzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

1 RMN, DMSO d_6 - D_2O : 7,60 y 7,45 (dos b, 9H aromático); 5,77
(d, 1H, 7 α -H); 5,63 (s, 1H, 7-CH);
5,05 (d, 1H, 6 α -H); 3,66 (m, 2H, 2- CH_2);
3,40 (s, 3H, triazina N- CH_3); y 3,17 ppm
5 (s, 3H, CON (CH_3)CO).

EJEMPLO 11

A 10 mililitros de THF seco se añadieron 379 miligramos (0,75 milimoles) de ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico y 586 miligramos (4,5 milimoles) de N-trimetilsililacetamida. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante un período de dos horas. Al completarse la solución, se añadió 1 mililitro de óxido de propileno, y la solución se enfrió a 0°C y se añadió después, gota a gota, N-(o-clorobenzoil)-N-(clorofornil)metilamina (239 miligramos, 1,03 milimoles) disuelta en 5 mililitros de THF seco, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 0°C y durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadieron después 5 mililitros de agua, y se eliminó el THF al vacío. Al residuo se añadieron después 50 mililitros de una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se lavó con aceto de etilo, y el pH de la capa acuosa se bajó hasta 2,0 añadiendo HCl 1N. La mezcla acuosa acidificada se extrajo después con 100 mililitros de una mezcla 6:1 de acetato de etilo y THF. La capa orgánica se separó se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se evaporó hasta secarse. La espuma resultante del residuo se disolvió en acetato de etilo, y se añadió éter para precipitar 140 miligramos del ácido 7-alfa-[3-(2-clorobenzoil)-3-metil-1-uroido]fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-

1 1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, el que se recogió por filtración.

RMN, DMSO d_6-D_2): 7,54 y 7,41 (dos b, 9H aromático); 5,73 (d, 1H, 7 α -H); 5,59 (s, 1H, 7-CH); 4,07 (m, 2H, 3-CH₂); 3,58 (m, 2H, 2-CH₂); 3,28 (s, 3H, triazina N-CH₃); y 2,94 ppm (s, 3H, CON (CH₃)CO).

EJEMPLO 12

10 A 20 mililitros de THF seco se añadieron 350 miligramos (0,695 milimoles) de ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico seguido por 768 miligramos (6 milimoles) de N-trimetilsililacetamida. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante un período de

15 dos horas, dentro de cuyo lapso de tiempo se obtuvo la solución. Se añadió después 2-isocianato de furoilo (97,5 miligramos, 0,71 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadió después agua (20 mililitros) a la solución. La mezcla se redujo en volumen hasta que se desarrolló una nebulosidad en cuyo momento se añadieron 40 mililitros de una solución de bicarbonato de sodio acuosa. La solución se hizo transparente o clara y se lavó dos

20 veces con 50 mililitros de acetato de etilo. La capa acuosa se separó, y el pH se bajó hasta 2,0 con la adición de HCl 1N. La capa después se extrajo dos veces con 50 mililitros de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta formar un residuo de espuma. El residuo se disolvió en etanol caliente, y la solución de etanol se concentró hasta que se desarrolló nebulosidad. La solución de

25

30

1 etanol de esta forma concentrada se refrigeró después para
obtener, al filtrarse, 152 miligramos de ácido 7-alfa-(3-furoil-1-ureido)fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-
dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

5 RMN, DMSO d_6 : 8,03, 7,71 y 6,73 (cada 1H, furoil); 7,46 (b,
5H, fenil); 5,78 (bm, 2H, 7alfa-H y 7-CH);
5,07 (d, 1H, 6alfa-H); 4,14 (b, 2H, 3-CH₂);
3,61 (b, 2H, 2-CH₂); y 3,32 ppm (s, 3H, tria-
zina N-CH₃).

10 EJEMPLO 13

Se preparó una mezcla de 381 miligramos (1 mili-
mol) de ácido 7-(1H-totrazoleacetamido)-3-acetoxi-metil-3-
cefem-4-carboxílico, 200 miligramos (1,2 milimoles) de 3-mer-
capto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina, y
15 1,25 milimoles de bicarbonato de sodio en 30 mililitros de
un tamponador con pH de 7. Quedó una pequeña cantidad de só-
lidos en la mezcla, y el pH de la mezcla resultante fue de
aproximadamente 6,6. La mezcla se calentó hasta una temperatu-
ra aproximada de 64°C. Durante la primera hora, el pH de la
mezcla se elevó hasta 7,5 y luego bajó progresivamente hasta
20 aproximadamente 6,7. Se continuó el calentamiento durante
5 horas adicionales dentro de cuyo lapso de tiempo no ocu-
rrió cambio adicional en el pH. La mezcla se enfrió después,
se formó una capa con acetato de etilo, y el pH de la mezcla
se bajó hasta 2,7 con la adición de ácido clorhídrico al 20
25 por ciento. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se
lavó después con acetato de etilo adicional. La capa original
de acetato de etilo así como los lavados del acetato de etilo
se combinaron, y la mezcla total se sobó sobre sulfato de mag-
30 nesio, se filtró, y se evaporó para dar 100 miligramos de

1 ácido 7-(1H-tetrazoleacetamido)-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, con punto de fusión de entre 192 y 194°C.

UV λ_{\max} 273 (Epsilon = 14,900)

5 Análisis para $C_{15}H_{15}N_9O_6S_2$:

Teoría: C, 37,42; H, 3,14, N, 26,18

Encontrado: C, 37,20; H, 3,26, N, 25,96.

EJEMPLO 14

10 A 50 mililitros de tetrahidrofurano seco (THF) se añadieron 1,85 gramos (5 milimoles) de ácido 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico y 3,6 mililitros (15 milimoles) de N,O-bis-trimetilsililacetamida. La mezcla se agitó hasta que la solución quedó completa. La solución se enfrió después
15 hasta una temperatura de -20°C.

Separadamente, se añadieron 1,97 gramos (5,5 milimoles) de la sal de sodio de N-(2-metoxicarbonil-1-metiletetil)-4-trimetilsililoxifenilglicina a una solución de 0,085 gramos (0,5 milimoles) de N-trimetilsililsuccinimida en 75 mililitros de tetrahidrofurano seco. A la mezcla resultante se añadieron 6 gotas de N,N-dimetilbenzilamina. La suspensión resultante se enfrió después hasta -15°C y se añadieron, con agitación, 0,52 gramos (5,5 milimoles) de cloroformiato de metilo. La mezcla se agitó durante un período de 15 minutos a
20 una temperatura de -15°C., y se añadió la solución anterior que contenía el núcleo de cefalosporina. La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de dos horas a una temperatura de -20°C y luego durante 1 hora a la temperatura ambiente. La cromatografía líquida de alta presión de la mezcla de reacción indicó la presencia de aproximadamente 60 por
25
30

1 ciento del producto deseado y 40 por ciento del material de partida de núcleo de cefalosporina.

5 La mezcla de reacción se trabajó añadiendo 10 mililitros de metanol a la mezcla. Se formó un precipitado y se eliminó por filtración. Al filtrado se añadieron después 10 mililitros de agua. La mezcla se agitó durante un período de 15 minutos, y el precipitado resultante se filtró. El filtrado se evaporó al vacío hasta aproximadamente 40 mililitros, y la mezcla concentrada se enfrió después durante toda la noche en un congelador. Se formó un precipitado que se recogió por filtración.

15 El sólido recogido resultante se agitó en 15 mililitros de agua. El pH de la mezcla se ajustó hasta 1,1 con la adición de tres gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla ácida se agitó después durante 5 minutos, y los insolubles se filtraron. El pH del filtrado se elevó hasta 3,0 añadiendo hidróxido de sodio, y la mezcla resultante se agitó durante un período de 10 minutos a la temperatura de un baño de hielo. Se formó un precipitado y se recogió por filtración. Al filtrado resultante se añadió un volumen de alcohol isopropílico, y la mezcla se evaporó al vacío hasta aproximadamente 10 mililitros. La solución concentrada se agi-
20 tó en un baño de hielo durante un período de 15 minutos, y el precipitado resultante, 73 miligramos de ácido 7-(alfa-amino-4-hidroxifenil)acetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, se recogieron por filtración.

25 RMN, TFA d_1 : 7,29 (q, 4H, p-hidroxifenil); 5,86 (d, 1H, 7a-
fa-H); 5,52 (s, 1H, 7-CH); 4,48 (q, 2H, 3-CH₂);
30 y 3,8-3,54 ppm (b, 5H, triazina N-CH₃) y 2-CH₂)).

1

EJEMPLO 15

5

10

15

20

25

30

A 25 mililitros de THF seco se añadieron 252 miligramos (0,5 milimoles) de ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico y 650 miligramos (5 milimoles) de N-trimetilsililacetamida. La mezcla se agitó durante un período aproximado de 3 horas después de cuyo período de tiempo ocurrió la solución. La solución se enfrió después hasta una temperatura de 0°C, y se añadieron 76 miligramos (0,5 milimoles) de N,N'-di-metil-N-(cloroformil)urea. La mezcla resultante se agitó durante un período de 1 hora a la temperatura ambiente, y la mezcla se evaporó al vacío hasta obtener un aceite. Se añadió agua (20 mililitros) al aceite, y el pH de la mezcla resultante se elevó hasta 8,0 con la adición de bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla resultante se lavó con acetato de etilo, y el pH de la capa acuosa se bajó hasta 2,0 añadiendo ácido clorhídrico 1N. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener 118 miligramos de ácido 7-alfa-[3-(N-metilcarbamoyl-amino)-3-metil-1-ureido]fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

RMN, DMSO d_6 - CD_3OD : 7,43 (b, 5H, C_6H_5); 5,76 (d, 1H, 7alfa-H); 5,61 (s, 1H, C_6H_5-CH); 5,05 (d, 1H, 6alfa-H); 4,16 (m, 2H, 3- CH_2); 3,64 (b, 2H, 2- CH_2); 3,39 (s, 3H, triazina N- CH_3); 3,15 (s, 3H, CO-N(CH_3)-CO); y 2,75 ppm (s, 3H, CONH(CH_3)).

EJEMPLO 16

A 25 mililitros de THF seco se añadieron 554 miligramos (1,1 milimoles) de ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido

1 -3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico y 650 miligramos (5 milimoles) de N-trimetilsililacetamida. La mezcla se agitó durante 3 horas hasta que ocurrió la solución. La solución se enfrió después hasta una temperatura de 0°C, y se añadieron 5 650 miligramos (5 milimoles) de 1-cloroformilimidazolidina-2-ona. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 0°C y luego durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadió después agua (2 mililitros) a la 10 mezcla. La mezcla se evaporó después al vacío hasta quedar un aceite. Se añadió agua (25 mililitros) al aceite, y el pH se elevó hasta 7,5 con bicarbonato de sodio. La solución se lavó con acetato de etilo, y la capa acuosa se acidificó después hasta un pH de 1,8 añadiendo ácido clorhídrico 1N. 15 El sólido resultante se filtró y se trituró con metanol, y los insolubles en metanol se filtraron. La solución de metanol resultante se evaporó lentamente al vacío hasta producir un aceite. Se añadió agua (25 mililitros) al aceite, y el pH se elevó hasta 7,5 con bicarbonato de sodio. La solución se 20 lavó con acetato de etilo, y la capa acuosa se acidificó después hasta un pH de 1,8 añadiendo ácido clorhídrico 1N. El sólido resultante se filtró y se trituró, con metanol y los insolubles en metanol se filtraron. La solución de metanol resultante se evaporó lentamente al vacío hasta que se obtuvo como resultado la precipitación. La precipitación se filtró y se secó para obtener 92 gramos del ácido 7-alfa-(imidazolidin-2-ona-1-ilcarbonilamino)fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

30 RMN, DMSO d_6 - D_2O : 7,50 (s, 5H, C_6H_5); 5,75 (d, 1H, 7alfa-H);

1 5,60 (s, 1H, C₆H₅CH); 5,02 (d, 1H, 6alfa-H); y
3,36 ppm (s, 3H, triazina N-CH₃).

EJEMPLO 17

5 A 20 mililitros de THF seco se añadieron 554 mili-
gramos (1,1 milimoles) de ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-
3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)
metil-3-cefem-4-carboxílico y 650 miligramos de N-trimetilsil-
ilacetamida. La mezcla se agitó durante un período aproxima-
do de 3 horas después de lo cual la solución quedó completa.
10 La solución se enfrió después hasta una temperatura de 9°C.,
y se añadieron 339 miligramos (1,5 milimoles) de 1-clorofor-
mil-3-metansulfonilimidazolidin-2-ona. La mezcla de reacción
se agitó después durante aproximadamente 30 minutos a una -
temperatura de 0°C y luego durante aproximadamente hora y me-
15 dia a la temperatura ambiente. Se añadió después agua (2 mi-
lilitros) a la mezcla. La solución se evaporó después al va-
cío hasta producir un aceite. Se añadió luego agua (25 mili-
litros), y el pH de la mezcla se elevó hasta 7,5 con la adi-
ción de bicarbonato de sodio. La solución se lavó después
20 con acetato de etilo, y la capa acuosa se separó y se acidi-
ficó hasta un pH de 1,8 por la adición de ácido clorhídrico
1N. El sólido que se precipitó se filtró y se secó para obte-
ner 416 miligramos del ácido 7-alfa-(3-metansulfonilimidazo-
lidin-2-ona-1-il-carbonilamino)fenilacetamido-3-(4-metil-5-
25 oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-
4-carboxílico.

30 IRN, DMSO d₆-D₂O: 7,47 (b, 5H, C₆H₅); 5,75 (d, 1H, 7alfa-H);
5,71 (s, 1H, C₆H₅CH); 5,02 (d, 1H, 6alfa-
H); 3,87 (b, 4H, N-CH₂-CH₂-N); y 3,37 ppm
(b, 6H, triazina N-CH₃ y SO₂CH₃).

1

EJEMPLO 18

A 20 mililitros de tetrahidrofurano seco (THF) se añadieron 1,53 gramos (10 milimoles) de hidroxibenzotriazol y 2,57 gramos (10 milimoles) de ácido alfa-(L-butoxicarbonilamino)tien-2-ilacético. La mezcla se enfrió después a una temperatura de 0°C., y se añadieron 2,06 gramos (10 milimoles) de N,N'-didiclohexilcarbodiimida. La mezcla se agitó después con enfriamiento de baño de hielo durante dos horas 3/4. La mezcla luego se filtró rápidamente, y los sólidos se lavaron con 10 mililitros de THF seco. El filtrado se recogió después y se mantuvo en un baño de hielo.

5

10

15

20

25

30

A 60 mililitros de THF seco conteniendo 9,8 gramos (75 milimoles) de N-trimetilsililacetamida, se añadieron 3,73 gramos (10 milimoles) de ácido 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico. La mezcla se sometió a sonificación durante aproximadamente 1 hora dentro de cuyo lapso de tiempo ocurrió casi la solución completa. La solución resultante se agitó después en un baño de hielo, y, después de 15 minutos, se añadió rápidamente al filtrado preparado anteriormente que contenía el agente acilante. La mezcla resultante se agitó con enfriamiento de baño de hielo durante un período de 30 minutos y luego a una temperatura de 32°C durante tres horas. La solución café resultante se vació rápidamente dentro de agua helada agitada. Se añadió éter, y el pH de la fase acuosa se ajustó hasta 8,2. Las fases se separaron, y la capa de agua se lavó con un volumen adicional de éter. La fase acuosa se sometió después a evaporación giratoria para eliminar el éter residual. Se añadió hielo a la solución acuosa resultante, y la mezcla se agitó rápidamente mientras el pH se ajustó hasta 1,8 añá-

1 diendo ácido clorhídrico 1N°. La mezcla resultante se filtró,
y el sólido se lavó con ácido clorhídrico diluido (pH 1,8),
se secó al aire, y se secó al vacío para dar 4,16 gramos del
5 ácido 7-[alfa-(t-butoxicarbonilamino)tien-2-ilacetamido]-3-
(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)
metil-3-cefem-4-carboxílico como un sólido café amarillento
pálido.

10 RMN, TFA d_1 : 7,97, 7,48 y 7,17 (m, 3H, tienil); 5,86 (b, 2H,
7alfa-y 7-CH); 5,21 (b, 1H, 6alfa-H); 4,44 (q,
2H, 3-CH₂); y 3,7-3,5 ppm (b, 5H, 2-CH₂ y tria-
zina N-CH₃).

EJEMPLO 19

Se colocó el producto del Ejemplo 18 (1,60 gramos)
15 en un matraz equipado con una barra agitadora. El matraz se
enfrió después en un baño de hielo y acetona. Al matraz se
añadieron después rápidamente 60 mililitros de ácido trifluor
acético que había sido primeramente enfriado en un baño de
hielo y acetona. La mezcla resultante se agitó durante 10 minu-
tos, dentro de cuyo lapso de tiempo ocurrió la solución com-
20 pleta. La cromatografía de capa delgada (CCD) de la mezcla in-
dicó que la reacción había quedado completa. La mezcla de reac-
ción se evaporó después en un evaporador giratorio hasta dar
una goma. Se añadió acetato de etilo (60 mililitros) a la go-
ma, y la mezcla se sometió a sonicación dando por resultado
25 un polvo que se recogió por filtración, se lavó con acetato
de etilo, y se secó al aire para dar 1,55 gramos de un polvo
color café claro. Al polvo se añadió una mezcla de 75 milili-
tros de agua y 10 mililitros de etanol. La mezcla resultante
se sometió a sonicación, y el pH se ajustó hasta 1,4. La mez-
30 cía se filtró, y el pH del filtrado se ajustó hasta 3,7. La

1 mezcla resultante se filtró nuevamente, y el sólido que se
recogió se lavó con ácido diluido (pH 3,8) el que se añadió
al filtrado. Se añadió después alcohol isopropílico al fil-
5 trado y el total se evaporó en un evaporador giratorio hasta
dar un pequeño volumen. Se añadió alcohol isopropílico adicio-
nal al residuo, y la mezcla se filtró. El sólido recogido se
lavó con una mezcla 1:1 de agua y alcohol isopropílico mante-
nida a un pH de 3,8. El sólido resultante se secó para obte-
ner 280 miligramos del ácido 7- α -(amino)tien-2-ilacetami-
10 do]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-
iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

RMN, DMSO d_6 -D₂O: 7,59, 7,25 y 7,08 (m, 3H, tienil); 5,66
(d, 1H, 7 α -H); 5,38 (s, 1H, 7-CH);
4,99 (d, 1H, 6 α -H); y 3,28 ppm (bs, 3H
15 triazina N-CH₃).

EJEMPLO 20

A 24 mililitros de tetrahidrofurano seco se aña-
dieron 408 miligramos (0,8 milimoles) del producto del Ejem-
plo 19 y 917 miligramos (7 milimoles) de N-trimetilsililaceta-
20 mida. La solución quedó completa dentro de un período de 10
minutos, después de 15 minutos, la solución se colocó en un
baño de hielo. Se añadieron óxido de propileno (1,6 milili-
tros) y bicarbonato de sodio (65 miligramos) seguido por 145
miligramos (0,96 milimoles; 1,2 equivalentes molares) de N-
25 cloroformil-N,N'-dimetilurea. La mezcla resultante se sacó
del baño de hielo y se almacenó a la temperatura ambiente du-
rante 20 minutos. La mezcla después se evaporó en un evapora-
dor giratorio hasta dar un pequeño volumen (aproximadamente
10 mililitros), y se añadió agua helada. La suspensión resul-
30 tante se agitó después, y el pH se ajustó hasta 6,5. La solu-

1 ción resultante se lavó con dos volúmenes de éter, y la fase
acuosa se evaporó después en un evaporador giratorio hasta
que se eliminó el éter. La mezcla acuosa se acidificó des-
pués hasta un pH de 1,7, y el sólido resultante se recogió
5 por filtración y se secó parcialmente sobre el filtro. El -
producto húmedo se secó después al vacío para dar 96 miligra-
mos del ácido 7- $\sqrt{\alpha}$ -(3-metil-3-metilaminocarbonil-1-ureido)
tien-2-ilacetamido $\sqrt{-3}$ -(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-
1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico como un -
10 polvo café amarillento pálido.

RMN, DMSO d_6 - D_2O : 7,43, 7,10 y 7,01 (m, 3H, tienil); 5,79
(s, 1H, 7-CH); 5,70 (d, 1H, 7 α -H); 5,05
(d, 1H, 6 α -H); 3,65 (m, 2H, 2- CH_2);
3,27 (s, 3H, triazina N- CH_3); 3,08 (s, 3H,
15 CO-N(CH_3)-CO); y 2,67 ppm (s, 3H CONH(CH_3)).

EJEMPLO 21

Empleando el mismo procedimiento que se describe
en el Ejemplo 20, pero reemplazando la N-cloroformil-N,N'-
dimetilurea con 217 miligramos (0,96 milimoles) de 1-cloro-
20 formil-3-metansulfonilimidazolidin-2-ona se obtuvieron 242 mi-
ligramos del ácido 7- $\sqrt{\alpha}$ -(3-metansulfonilimidazolidin-2-on-
1-ilcarbonilamino)tien-2-ilacetamido $\sqrt{-3}$ -(4-metil-5-oxo-6-
hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-
carboxílico.

25 RMN, DMSO d_6 : 9,52 (d, 1H, NH); 8,72 (d, 1H, NH); 7,45, 7,10
y 6,99 (m, 3H, tienil); 5,88 (d, 1H, 7-CH);
5,74 (q, 1H, 7 α -H); 5,08 (d, 1H, 6 α -H);
4,08 (m, 2H, 3- CH_2); 3,78 (b, 4H, N- CH_2 - CH_2 -N),
3,60 (m, 2H, 2- CH_2); 3,34 y 3,28 ppm (dos s,
30 6H triazina, N- CH_3 y SO_2CH_3).

EJEMPLO 22

1 A 15 mililitros de THF seco se añadieron 317 mi-
ligramos (0,5 milimoles) de sal de trifluoroacetato del áci-
do 7-(alfa-amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(4-metil-5-oxo-
5 6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-
carboxílico. Se añadió N-trimetilsililacetamida (0,59 gramos)
a la suspensión resultante. La mezcla se agitó durante dos ho-
ras a la temperatura ambiente después de lo cual resultó la
solución. La mezcla se enfrió después hasta una temperatura
de 0°C., y se añadieron 50 miligramos de trietilamina y 1 mi-
10 lilitro de óxido de propileno. A la mezcla se añadieron des-
pués 123 miligramos (0,5 milimoles) de N-(o-clorobenzoil)-N-
(cloroformil)metilamina. La solución resultante se agitó des-
pués a la temperatura ambiente durante un período de hora y
15 media después de lo cual se filtró la mezcla de reacción. Se
añadió agua (1 mililitro) al filtrado; sin embargo, no ocu-
rrió precipitación. La mezcla se evaporó después al vacío has-
ta aproximadamente 10 mililitros, y se añadieron 50 milili-
tros de acetato de etilo seguido por 50 mililitros de agua.
20 El pH de la mezcla se elevó hasta 7,5 con la adición de bi-
carbonato de sodio. La capa de acetato de etilo se separó des-
pués de la capa acuosa. Se añadieron acetato de etilo nuevo
(50 mililitros) y THF (15 mililitros) a la capa acuosa, y el
pH de la capa acuosa se bajó hasta 2,5 con la adición de áci-
25 do clorhídrico 1N. La capa orgánica se separó de la capa acu-
sa, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El fil-
trado se evaporó después al vacío hasta aproximadamente 10
mililitros, y se añadieron 20 mililitros de éter. La mezcla
se filtró después para obtener 150 miligramos del ácido 7-(alfa-
30 alfa-[3-(2-clorobenzoil)-3-metil-1-urcideo]-4-hidroxifenilaceta-

1 mido/3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-
2-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

RMN, DMSO d_6 : 7,35 (b, 4H, o-clorobenzoil); 6,96 (q, 4H, p-
hidroxifenil); 5,83 (q, 1H, 7alfa-H); 5,47
5 (d, 1H, 7-CH); 4,99 (d, 1H, 6alfa-H); 4,13
(m, 2H, 3-CH₂); 3,56 (m, 2H, 2-CH₂); y 3,3
ppm (b, 6H triazina N-CH₃ y CO-N (CH₃)-CO).

EJEMPLO 23

10 A 25 mililitros de THF seco conteniendo 1,18 gra-
mos (9 milimoles) de N-trimetilsililacetamida se añadieron 634
miligramos (1,0 milimoles) de la sal de trifluoroacetato del
ácido 7-(alfa-amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(4-metil-5-oxo-
6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-
4-carboxílico. La solución ocurrió dentro de un lapso de tien
15 po de 15 minutos de haberse completado la adición del com-
puesto de cafalosporina. La solución resultante se enfrió -
después hasta una temperatura de 0°C en hielo y acetona, y
se añadieron 84 miligramos (1 milimol) de bicarbonato de so-
dio seguido por 1 mililitro de óxido de propileno. A la mez-
20 cla resultante se añadieron después 226 miligramos (1 mili-
mol) de 1-cloroformil-3-metansulfonilimidazolidin-2-ona. La
mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente y se
agitó a la temperatura ambiente durante un período de hora y
media. La mezcla de reacción se filtró después, y se añadió
25 al filtrado un mililitro de agua. No ocurrió precipitación.
La mezcla se evaporó después al vacío hasta aproximadamente
10 mililitros, y se añadieron 100 mililitros de una mezcla
6:1 de acetato de etilo y THF junto con 50 mililitros de agua.
El pH de la mezcla se elevó hasta 7,0 añadiendo bicarbonato
30 de sodio. La capa acuosa se separó después de la capa orgáni-

1 ca, y el pH de la capa acuosa se bajó hasta 2,0 con la adición
de ácido clorhídrico 1N. La mezcla después se filtró, y el sólido
que se recogió se lavó con alcohol isopropílico y se se-
5 có para obtener 382 miligramos de ácido 7- α -(3-metansul-
fonilimidazolidin-2-ona-1-il-carbonilamino)-4-hidroxifenilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-
3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.
RMN, TFA d_1 : 7,27 (g, 4H, p-hidroxifenil); 5,90 (d, 1H, 7 α -
fa-II); 5,73 (s, 1H, 7-CH); 5,19 (d, 1H, 6 α -II);
10 4,46 (g, 2H, 3-CH₂); 4,08 (b, 4H, N-CH₂-CH₂-N);
3,7-3,5 (b, 5H, 2-CH₂ y triazina N-CH₃); y 3,44
ppm (s, 3H, SO₂CH₃).

EJEMPLO 24

15 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 22 a una
escala de un milimol, se sometió a reacción la cefalosporina
con 151 miligramos (1 milimol) de N-cloroformil-N,N'-dimetil-
urea en presencia de bicarbonato de sodio en vez de la trie-
tilamina utilizada en el Ejemplo 22 para obtener 154 miligra-
mos de ácido 7- α -(3-metilaminocarbonil-3-metil-1-ureido)-
20 4-hidroxifenilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihí-
dro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico.

RMN, DMSO d_6 -D₂O: 7,08 (q, 4H, p-hidroxifenil); 5,72 (d, 1H,
7 α -II); 5,41 (s, 1H, 7-CH); 5,03 (d, 1H,
6 α -II); 4,1 (m, 3-CH₂); 3,36 (s, 3H, -
25 triazina N-CH₃); 3,13 (s, 3H, CO-N
(CH₃)-CO); y 2,73 ppm (s, 3H, CONH (CH₃)).

EJEMPLO 25

30 Reemplazando el procedimiento del Ejemplo 24, pero
utilizando 1-cloroformilimidazolidin-2-ona como agente aci-
lante, se obtuvieron 120 miligramos del ácido 7- α -(imida-

1 zolidin-2-ona-1-ilcarbonilamino)-4-hidroxifenilacetamido]-3-
(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)
metil-3-cefem-4-carboxílico.

RMN, DMSO d_6 - D_2O : 7,13 (q, 4H, p-hidroxifenil); 5,79 (d, 1H,
5 7alfa-H); 5,51 (s, 1H, 7-CH); 5,06 (d,
1H, 6alfa-H); y 3,39 ppm (s, 3H, triazin
N- CH_3).

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

10

15

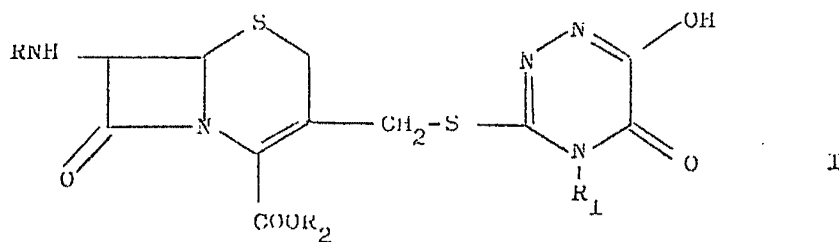
20

25

30

REIVINDICACIONES

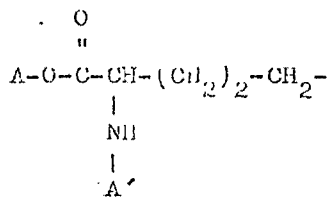
1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de cefalosporina de fórmula I



en la que R₁ es hidrógeno o alquilo inferior; R₂ es hidrógeno, un catión de metal alcalino, o un grupo formador de éster fácilmente eliminable; y R es hidrógeno o el grupo



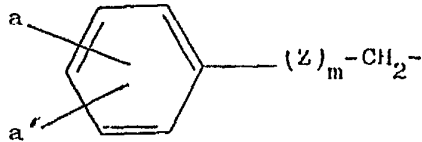
en la que R' es hidrógeno; alquilo de C₁ a C₆; haloalquilo de C₁ a C₃; cianoalquilo de C₁ a C₃; azidoalquilo de C₁ a C₃; hidroxialquilo de C₁ a C₃; p-nitrobenziloxi; 4-amino-4-carboxibutilo; o un grupo de éster amino-4-carboxibutilo 4-substituído de fórmula



en la que A es difenilmetilo, p-nitrobenzilo, benzilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, o p-metoxibenzilo y A' es alcanóilo de C₂ a C₄, haloalcanóilo de C₂ a C₄, benzoilo, halo-benzoilo, 2,4-dinitrofenilo, o ftaloilo;

o R' es un grupo de fórmula

1



5

en la que a y a' independientemente son hidrógeno, alquilo inferior de C₁ a C₄, alcoxi inferior de C₁ a C₄, halógeno, hidroxilo, o aminometilo;

Z es O o S; y

m es 0 ó 1;

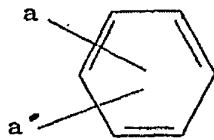
10

o R' es un grupo de fórmula



en la que P es 2-tienilo, 3-tienilo, 1-tetrazilo, o un grupo fenilo de fórmula

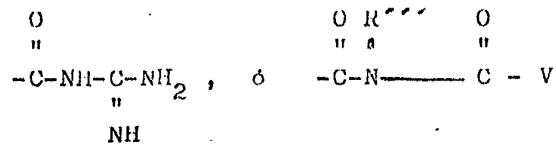
15



20

en la que a y a' son como se definen anteriormente; y Q es hidroxilo, formiloxi, acetoxi, carboxi, sulfato, amino, o -NHY

en la que Y es benziloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo,



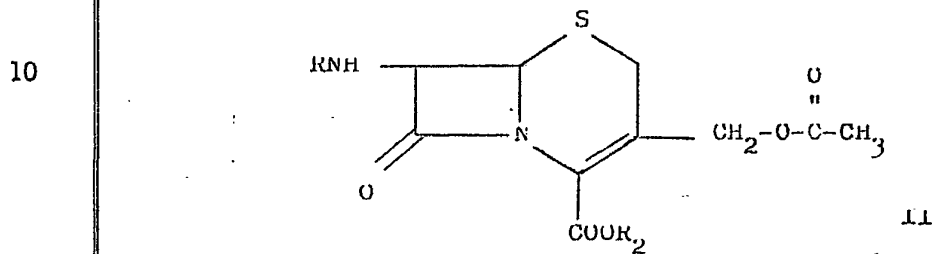
25

en la que R'''' es hidrógeno o alquilo de C₁ a C₃, y V es fenilo, halofenilo, furilo, mono- o di-alquilamino de C₁ a C₃ mono- o difenilamino, o R'''' y V tomadas juntas forman un heterociclo, R'''' es -(CH₂)_n- en la que n es 2 ó 3, y V es -NR''''', en la que R'''' es hidrógeno, metansulfonilo o alquilo de C₁ a C₃; o R' es un grupo de la fórmula -

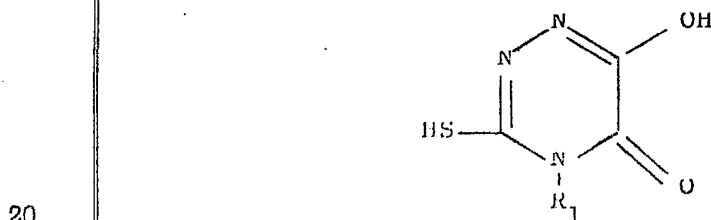
30

1 R''-CH₂- en la que R'' es 2-tienilo; 3-tienilo; 2-furilo; 2-oxazilo; 2-tiazilo; 1-tetrazilo; benzotriazolilo; 1,3,4-tiadiazolil-2-tío; 1,2,5-tiadiazolil-3-tío; 1,3,4-oxadiazolil-2-tía; piridil-tía; 1-(4-ciano)-1,2,3-triazolilo; ó 1-(3-ciano)-
5 1,2,4-triazolilo;

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de 3-acetoximetilcefalosporina de fórmula II



15 en la que R y R₂ son como se definen anteriormente, con un derivado de triaziniltío de fórmula



25 en la que R₁ es como se define anteriormente;
acilando opcionalmente el compuesto obtenido en esta forma
en el que R es hidrógeno ó φ es amino;
y si se desca eliminando los grupos protectores amino y/o carboxi.

30 2.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar ácido 7-amino-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-

1 4,5-dihidro-1,2,4-triazina.

3.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)acetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina.

4.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)acetamido-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina.

5.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 7-alfa-(t-butoxicarbonilamino)-fenilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y eliminar el grupo protector amino.

6.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar ácido 7-mandelamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 7-mandelamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina.

7.- El procedimiento de la reivindicación 1 para

1 preparar ácido 7-(alfa-amino-4-hidroxifenil)acetamido-3-(4-
metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)me-
til-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reacciona-
5 ácido 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mer-
capto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; -
acilar el compuesto 7-amino obtenido en esta forma con un de-
rivado activo de 4-hidroxifenilglicina; y eliminar el grupo
protector amino.

8.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
10 preparar ácido 7-(alfa-(amino)tien-2-ilacetamido)-3-(4-metil-
5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-ce-
fem-4-carboxílico, caracterizado porque se hace reaccionar
ácido 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mer-
capto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; ac-
15 iar el compuesto obtenido en esta forma con ácido alfa-(t-bu-
toxicarbonilamino)tien-2-il-acético; y eliminar el grupo pro-
tector amino.

9.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-(alfa-formiloxi)fenilacetamido-3-(4-metil-5-
20 oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-ce-
fem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar ácido
7-(alfa-formiloxi)fenilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-
carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihi-
dro-1,2,4-triazina.

10.- El procedimiento de la reivindicación 1 pa-
25 ra preparar ácido 7-alfa-[3-(4-clorobenzoil)-3-metil-1-ureido-
7-fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-
triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado -
per hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-
30 acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-

1 oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y acilar el compues
to 7-(alfa-amino)fenilacetamido obtenido en esta forma con
N-(p-clorobenzoil)-N-(cloroformil)metilamina.

5 11.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-alfa-[3-(2-clorobenzoil)-3-metil-1-ureido]fe
nilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-
triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado -
por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-ace
toximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-
10 6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y acilar el compuesto -
7-(alfa-amino)fenilacetamido obtenido en esta forma con N-(o-
clorobenzoil)-N-(cloroformil)metilamina.

15 12.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-alfa-(3-furoil-1-ureido)-fenilacetamido-3-
(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltío)
metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccio
nar ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem
4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-di
20 hidro-1,2,4-triazina; y acilar el compuesto 7-(alfa-amino)-
fenilacetamido obtenido en esta forma con 2-isocianato de fu
roilo.

25 13.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-alfa-[3-(N-metilcarbonilamino)-3-metil-1-ure
do]-fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,
4-triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado
por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-ace
toximetil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reac
30 cionar con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,
4-triazina; y acilar el compuesto 7-(alfa-amino)fenilacetami
do obtenido en esta forma con N,N'-dimetil-N-cloroformilurea

1 14.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-alfa-(imidazolidin-2-ona-1-ilcarbonilamino)
fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-
5 triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-carboxílico caracterizado por
hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino)fenilacetamido-3-acetoxi-
metil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-
hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y acilar el compuesto 7-
(alfa-amino)fenilacetamido obtenido en esta forma con u 1-clo-
roformilimidazolidin-2-ona.

10 15.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-alfa-(3-metansulfonil-imidazolidin-2-ona-1-
ilcarbonilamino)-fenilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-
4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-carboxílico
15 caracterizado por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino)feni-
acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercap-
to-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y aci-
lar el compuesto 7-(alfa-amino)fenilacetamido obtenido en es-
ta forma con 1-cloroformil-3-metansulfonilimidazolidin-2-ona.

20 16.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-alfa-(3-metil-3-metilaminocarbonil-1-urcido)
tien-2-ilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-
1,2,4-triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracteriza-
do por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino) tien-2-ilacetami-
do-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-me-
25 til-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y acilar el
compuesto obtenido en esta forma con N-cloroformil-N,N'-dime-
tilurea.

30 17.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-alfa-(3-metansulfonilimidazolidin-2-ona-1-
ilcarbonilamino) tien-2-ilacetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-

1 4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-carboxílico
caracterizado por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino)tien-
2-ilacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mer-
5 capto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y
acilar el compuesto obtenido en esta forma con 1-cloroformil-
3-metansulfonilimidazolidin-2-ona.

18.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-[alfa-β-(2-clorobenzoil)-3-metil-1-ureido]-
4-hidroxifenilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracte-
10 rizado por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino-4-hidroxife-
nil)acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mer-
capto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y
acilar el compuesto obtenido en esta forma con N-(o-cloroben-
15 zoil)-N-(cloroformil)-metilamina.

19.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-[alfa-(3-metansulfonilimidazolidin-2-ona-1-
ilcarbonilamino)-4-hidroxifenilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-
hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-car-
20 boxílico, caracterizado por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-
amino-4-hidroxifenil)acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carbo-
xílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,
4-triazina; y acilar el compuesto obtenido en esta forma con
1-cloroformil-3-metansulfonilimidazolidin-2-ona.

20.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-[alfa-(3-metilaminocarbonil-3-metil-1-ureido)-
4-hidroxifenilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltío)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracte-
25 rizado por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino-4-hidroxife-
nil)-acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mer-
30 capto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y acilar el compuesto obtenido en esta forma con 1-cloroformil-3-metansulfonilimidazolidin-2-ona.

1 capto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y
acilar el compuesto obtenido en esta forma con N-cloroformil-
N,N'-dimetilurca.

5 21.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-[alfa(imidazolidin-2-ona-1-ilcarbonilamino)-
4-hidroxifenilacetamido]-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar ácido 7-(alfa-amino-4-hidroxifenil)-acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina; y
10 acilar el compuesto obtenido en esta forma con 1-cloroformilimidazolidin-2-ona.

15 22.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar ácido 7-(2-tienil)-acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina.

20 23.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-etil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina.

25 24.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar ácido 7-(1H-tetrazolacetamido)-3-(4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3-iltio)metil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar ácido 7-(1H-tetrazolacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico con 3-mercapto-4-metil-5-oxo-6-hidroxi-4,5-dihidro-1,2,4-triazina.
30

