

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	445.348		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			20-2-76		

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.379

Takeda's Case  
No. 59776  
Case F-2231 A

60 PRIORIDADES		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
23158/75	24-2-75	Japón
33759/75	20-3-75	Japón
34714/75	21-3-75	Japón
1274/76	1-1-76	Japón

67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D; A61K	

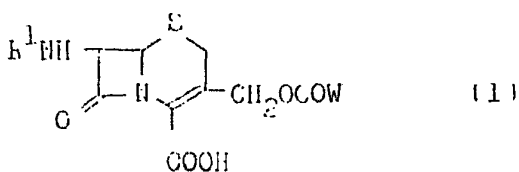
64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 3-ACILOXIME- TIL-CEPEM"

71 SOLICITANTE (S)
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón
72 INVENTOR (ES)
Susumu Tsushima, Michiyuki Sendai y Mitsuru Shiraishi
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ



P.- 62.379

La presente invención se refiere a nuevos com-  
 5 puestos 3-aciloximetil-cefem y a preparaciones de los mis-  
 mos. Más particularmente, esta invención se refiere a los  
 compuestos de fórmula:



15 en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo acilo; W es acetoni-  
 lo o un grupo representado por -X-COOH ó -X-OH (X es un resto  
 orgánico), o sus sales farmacéuticamente aceptables, y tam-  
 bién se refiere a procedimientos para producirles.

20 Los derivados de cefalosporina con un resto 3-hi-  
 droximetilo, sólo podían ser obtenidos mediante desdobra-  
 miento enzimático del grupo 3-acetilo de las 3-acetoxime-  
 til-cefalosporinas o separándoles del subproducto de fer-  
 mentación de la cefalosporina C. Recientemente, ha llegado  
 a ser posible producir el ácido 7-(D-5-amino-5-carboxiva-  
 leramido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (desacetil  
 25 cefalosporina C, DCPC) con rendimiento elevado, por fermen-  
 tación (Patente de EE.UU. Nº 3.926.726, Nature New Biology,  
246, 154 (1963)) y, junto a la cefalosporina C, esta sus-  
 tancia ha estado atrayendo la atención como producto de par-  
 tida para compuestos de cefalosporina que podían ser más po-  
 tentes en actividad antibiótica.

30 Sin embargo, se ha creído que no era fácil aci



lar el grupo 3-hidroximetilo del compuesto 3-hidroximetílico (ácido cefalosporadésico). Por ejemplo, Heyningen (Van Heyningen: J.Med.Chem., J.Med.Chem., 8, 22 (1965), Advan. Drug. Res., 4, 28 (1968)) describió que la O-acilación del ácido cefalosporadésico era factible sólo con el uso de un gran exceso de cloruro de aroilo (rendimiento 32% - 57%) y que el uso de cetenas, cloruros de ácidos alifáticos o anhídrido acético no ocasiona la O-acilación, o induce una lactonización. Kukolja (J.Med.Chem. 13, 1114(1970)) describió un procedimiento indirecto para la síntesis de O-aciloximetilcefalosporinas que comprendía O-acilar un compuesto 3-hidroximetil-2-cefem y hacer después que éste último se isomerice al compuesto 3-cefem. La Patente de EE.UU. Nº 3.532.694 y la Publicación de la Patente Japonesa Nº 33080/1975 describen un procedimiento en el que, para evitar la reacción de lactonización, el grupo 4-carboxilo del ácido cefalosporadésico se protege primeramente, por ejemplo mediante esterificación, y después se lleva a cabo la O-acilación. En la Solicitud de Patente Japonesa Nº 42792/1972, de dominio público, se describe un procedimiento que comprende O-acilar con azolida el ácido cefalosporadésico. Sin embargo, estos procedimientos no son aprovechables desde el punto de vista comercial debido a que sólo proporcionan rendimientos bajos o/y llevan consigo procedimientos engorrosos y que consumen tiempo o/y reactivos costosos, por ejemplo. Así pues, por ejemplo, la reacción de esterificación del ácido cefalosporadésico no puede ser efectuada mediante un procedimiento de esterificación ordinario en el que predomina la transposición del doble enlace o la lactonización. Aún cuando es posible introducir gru



1 pos limitados tales como metilo, etilo, difenilmetilo, ben  
cilo, etc, por medio de compuestos diazoicos tales como  
diazometano, diazoetano, difenildiazometano, fenildiazome  
5 tano, etc., es difícil, después de la acilación en la posi  
ción 3, desesterificar el compuesto sin el acompañamiento  
de alguna reacción secundaria tal como fisión del anillo de  
β-lactama o un desplazamiento del doble enlace.

10 Por otra parte, la reacción mediante la cual el  
grupo 3-acetoximetilo de un compuesto de cefalosporina es  
sustituido con un reactivo nucleófilo ocasiona la descom-  
posición concurrente del compuesto de partida, intermedio  
y producto durante su curso y un tiempo de reacción prolon-  
gado, por consiguiente, da como resultado rendimientos in-  
15 feriores [A.B. Taylor, J. Chem. Soc., 7020 (1965)]. Así  
pues, se ha deseado poder disponer de un derivado que po-  
se un grupo que se preste por si mismo más fácilmente a  
la sustitución que el grupo acetoxi.

20 Para superar los problemas anteriores se llevó  
a cabo un trabajo de investigación extenso, que condujo al  
descubrimiento de que el uso de dicetenas o de los compues-  
tos (III) o (IV) descritos más adelante en esta Memoria, co-  
mo agentes de acilación, permitiría que el ácido cefalos-  
poradésico fuera O-acilado con alto rendimiento y que la  
cefalosporina O-acilada sintetizada de este modo sufriría  
25 la sustitución deseada con un compuesto nucleófilo con gran  
facilidad. Esta invención ha sido desarrollada sobre la ba-  
se de los descubrimientos anteriores.

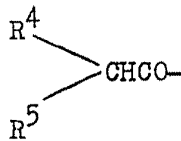
Los compuestos anteriores (I) incluyen los com-  
puestos en que R<sup>1</sup> es hidrógeno, fenilacetilo, fenoxiaceti-  
lo, 5-amino-5-carboxivalerilo, cuyos grupos amino o/y gru



1 pos carboxilo pueden ser protegidos opcionalmente, o cual  
quiera de los grupos encontrados en las posiciones 6 ó 7 de  
derivados de penicilina o cefalosporina, según pueda ocu-  
rrir. Así, por ejemplo, el grupo acilo R<sup>1</sup> puede seleccio-  
5 narse entre grupos acilo alifáticos tales como formilo, ace-  
tilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isova-  
lerilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclo-  
heptilcarbonilo, ciclopentilacetilo, ciclohexadienilacetilo,  
etc.; grupos acilo aromáticos tales como benzoílo, p-nitro  
10 benzoílo, toluoílo, naftoílo, etc.; grupos acilo alifáti-  
cos mono-sustituídos tales como 2-tienilacetilo, cianoaca-  
tilo, acetoacetilo, 4-cloro-3-oxobutirilo, 4-bromo-3-oxobu-  
tirilo, cloroacetilo, bromoacetilo, 4-metiltio-3-oxobutiri-  
lo, 4-carbamoilmetiltio-3-oxobutirilo,  $\alpha$ -fenoxipropionilo,  
15  $\alpha$ -fenoxibutirilo, tetrazoliltioacetilo, tetrazolilacevilo,  
p-nitrofenilacetilo, trifluorometiltioacetilo, trifluorome-  
tilsulfonilacetilo, trifluorometilsulfonilacetilo, cianome-  
tiltioacetilo, tiadiazoliltioacetilo, p-nitrofenilacetilo,  
(2-piridiloxi)acetilo, 2-oxo-4-tiazolin-4-il)-acetilo, (2-  
20 -amino-4-tiazolin-4-il)acetilo, (2-tioxo-4-tiazolin-4-il)  
acetilo, 4-piridiltioacetil, (3-sidnona)-acetilo, 1-piru-  
zolilacetilo, 2-furilacetilo, (2-oxo-3-metilpiridazinil)tio-  
acetilo, (2-aminometilfenil)-acetilo, (2-aminometilciclo-  
hexenil)acetilo, etc.; grupos acilo alifáticos disustitui-  
25 dos tales como  $\alpha$ -carboxifenilacetilo, mandelilo,  $\alpha$ -sul-  
fofenilacetilo,  $\alpha$ -sulfo-(p-aminofenil)-acetilo, fenilgli-  
cilo, (4-hidroxifenil)glicilo, (4-metiltiofenil)glicilo,  
(4-metoxifenil)glicilo, (4-metanosulfinilfenil)glicilo,  
(3-metanosulfonamidofenil)glicilo, 1-ciclohexenilglicilo,  
30 tienilglicilo, furilglicilo, ciclohexadienilglicilo, (3,4-



-dihidroxifenil)glicilo, etc.; 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilcarbonilo; 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo; etc. Debe entenderse que los grupos antes citados son sólo ilustrativos de los grupos acilo que se usan para los fines de esta invención, pero, preferiblemente, los grupos acilo pueden representarse mediante la fórmula:



en la que  $R^4$  significa acetilo, halofenoacetilo, fenilo, p-hidroxifenilo, tienilo, 2-imino-4-tiazolin-4-ilo, 2-oxo-4-tiazolin-4-ilo, tetrazolilo, fenoxi, 3-amino-3-carboxipropilo, etc. y  $R^5$  significa hidrógeno, sulfo, amino, hidroxido, etc.

Debe entenderse también que cualquier grupo funcional, por ejemplo, amino o/y carboxilo, existente en tales grupos acilo, puede ser protegido adecuadamente. Así pues, entre los grupos protectores de dichos grupos amino se encuentran grupos acilo aromáticos tales como ftaloilo, benzoilo, p-nitrobenzoilo, toluilo, naftoilo, p-terc-butilbenzoilo, p-terc-butylbencenosulfonilo, fenilacetilo, benzenosulfonilo, fenoxiacetilo, toluensulfonilo, clorobenzoilo, etc.; grupos acilo alifáticos tales como acetilo, valerilo, caprilo, n-decanoilo, acrilóilo, pivaroilo, canforsulfonilo, metanosulfonilo, cloroacetilo, etc.; grupos carboxilo esterificados tales como terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo,  $\beta$ -metilsulfo

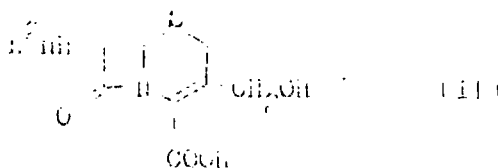


1 niletoxicarbonilo, etc.; grupos carbamoilo tales como me  
 tilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo, etc.;  
 los grupos tiocarbamoilo correspondientes; 2-metoxicarbo  
 nil-1-metilvinilo; etc. Como grupos protectores de los gru  
 5 pos carboxilo de dichos acilos  $R^1$  y el grupo carboxilo en  
 posición del anillo cefem, pueden citarse metilo, etilo,  
 terc-butilo, terc-amilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-meto  
 xibencilo, benzhidrilo, l-indanilo, fenacilo, fenilo, p-  
 -nitrofenilo, metoximetilo, etoximetilo, benciloximetilo,  
 10 acetoximetilo, pivaloriloximetilo,  $\beta$ -metilsulfoniletilo,  
 metiltiometilo, tritilo,  $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetilo, grupos si  
 lilo tales como trimetilsililo, dimetilsililo, etc.; etc.  
 Estos grupos carboxilo pueden estar también en forma de sa  
 les inorgánicas u orgánicas con metales alcalinos tales co  
 15 mo litio, sodio, potasio, magnesio, etc.; metales alcali  
 no térreos tales como calcio; o diversas aminas tales co  
 mo dicitclohexilamina, trietilamina, tributilamina, di-n-  
 -butilamina, di-n-propilamina etc.

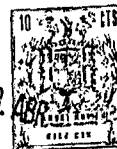
El resto orgánico indicado por X en dicho com-  
 20 puesto (I) es habitualmente una cadena carbonada que es ca  
 paz de formar un anillo pentagonal o hexagonal con  $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{C}-\text{C}- \end{matrix}$   
 ó  $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}- \end{matrix}$  y que puede incluir un doble enlace o un át  
 25 mo o átomos tales como oxígeno, nitrógeno o azufre, prefe  
 riblemente oxígeno. Además, la cadena carbonada puede ser  
 tal que sus átomos de carbono lleven grupos sustituyentes  
 adecuados. Entre los ejemplos de tales sustituyentes en la  
 cadena carbonada, pueden citarse carboxilo, halógeno, ni-  
 tro, alcoholo (p.e. metilo, etilo, propilo, metileno, etil  
 30 eno), aralcoholo (p.e. bencilo, fenetilo, etc), arilo (p.e.  
 fenilo, tolilo, etc.), y grupos hidroxilo o mercapto susti-



1 tuidos con ellos (p.e. metoxi, p-clorofeniltio, etc). Si se  
 encuentran presentes dos o más sustituyentes, pueden formar  
 un anillo con la cadena carbonada. De estos compuestos (I),  
 los compuestos en que W es acetnilo pueden ser obtenidos ha  
 5 ciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:

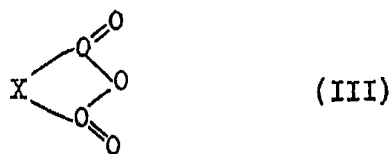


(en la que  $R^2$  es hidrógeno o un grupo acilo) con dicetena.  
 La dicetena puede ser usada también en forma de un aducto  
 con acetona, acetofenona o semejante. Esta es una reacción  
 15 equimolar, lo que quiere decir que la reacción deseada puede  
 ser llevada a cabo usando (II) y dicetena en proporciones  
 equimolares. Sin embargo, para ajustar la posible descompo-  
 sición de la dicetena que podría tener lugar en presencia de  
 agua o alcohol, puede emplearse un exceso de dicetena. Nor-  
 20 malmente esta reacción puede ser llevada a cabo con éxito  
 haciendo reaccionar una 3-hidroximetilcefalosporina (II) y  
 dicetena, en un disolvente inerte adecuado, a una temperatu-  
 ra comprendida entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ . Como dicho disolvente  
 inerte adecuado puede emplearse cualquiera de disolventes ta  
 25 les como diclorometano, cloroformo, dicloroetano, dimetilfor-  
 mamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo,  
 acetato de etilo, acetona, dioxano, éter, etc, y mezclas di-  
 versas de tales disolventes. La reacción de dicetena con la  
 3-hidroximetilcefalosporina (II) tiene lugar a una velocidad  
 30 alta, pero considerando el hecho de que la velocidad de reac



1 ción depende algo de la temperatura de reacción y para asegu  
 rar que la reacción tendrá lugar hasta que sea completa, es-  
 ta reacción se efectúa habitualmente durante un periodo de  
 tiempo comprendido entre 0,5 y 15 horas. Si es necesario,  
 5 puede añadirse al sistema de reacción una amina tal como la  
 trietilamina o si el compuesto de partida (II) es una sal de  
 un metal alcalino, puede añadirse un equivalente de, por  
 ejemplo, clorhidrato de trietilamina para efectuar un inter  
 cambio de sal antes de que tenga lugar la reacción deseada.

10 Si W significa  $-X-COOH$ , el compuesto puede ser ob-  
 tenido haciendo reaccionar una 3-hidroximetilcefalosporina  
 (II) con un compuesto de la fórmula general:



(en la que X tiene el mismo significado anteriormente indi-  
 cado).

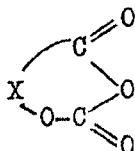
20 Como ejemplos específicos del compuesto (III), pue-  
 den citarse anhídrido maléico, anhídrido succínico, anhídri-  
 do ftálico, anhídrido glutárico, anhídrido diglicólico, anhi-  
 drido tiodiglicólico, anhídrido p-clorofenilsuccínico, anhi-  
 drido metilensuccínico, anhídrido 3-nitroftálico, anhídrido  
 25 trimelítico, o anhídrido isatoico.

Hablando en términos generales, la reacción del  
 compuesto (II) con el compuesto (III) se lleva a cabo oportu-  
 namente en presencia de un disolvente inerte adecuado se-  
 mejante al usado en la reacción recién descrita. Las propor-  
 30 ciones estequiométricas de reactivos, la temperatura de reac



ción y otras condiciones de reacción pueden ser también semejantes a las usadas para la reacción descrita.

El compuesto en que W es -X-OH puede ser obtenido haciendo reaccionar una 3-hidroxiacetilcefalosporina (II) con un compuesto de fórmula general:



(en la que X tiene el mismo significado anteriormente indicado).

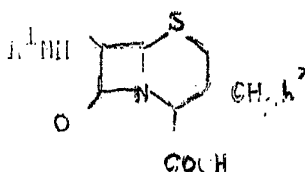
Así, como ejemplos de compuestos (IV) pueden citarse anhidrido O-carboximandélico, anhidrido O-carboxi- $\alpha$ -hidroxipropiónico, anhidrido O-carboxi- $\beta$ -hidroxipropiónico, anhidrido O-carboxi-3-metilsalicílico, anhidrido O-carboxi-3-metilsalicílico, anhidrido O-carboxi-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -fenil)propiónico, anhidrido O-carboxi-( $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -fenil)propiónico, etc.

Las condiciones de reacción entre el compuesto (II) y el compuesto (IV) son semejantes a las usadas para las reacciones anteriormente descritas. Si el compuesto de partida (II) tiene un grupo amino sin proteger, la reacción del mismo con la dicetena, el compuesto (III) o el compuesto (IV) puede ser efectuada de modo que el grupo W-hidroxi en posición 3 y el grupo amino puedan ser acilados simultáneamente mediante los mismos grupos acilo.

El compuesto resultante (I) no sólo tiene acción antibiótica como tal, sino que está listo para reaccionar con un compuesto nucleófilo y tener el resto de dicho compuesto nucleófilo introducido en el grupo metilo en posición



3 de la cefalosporina, para dar el compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>3</sup> significa un resto de un compuesto nucleófilo y el otro símbolo tiene el mismo significado anteriormente definido. Como compuesto nucleófilo usado para esta reacción, puede ser usado cualquiera de los compuestos que son capaces de reemplazar los grupos acetoxi en posición 3 de las cefalosporinas. Además, la reacción tiene lugar a una velocidad comprendida entre 4 y 16 veces la del compuesto 3-acetoxi y casi cuantitativamente.

Por consiguiente, entre tales compuestos nucleófilos están tioles heterocíclicos nitrogenados que contienen uno o más átomos de nitrógeno, que pueden encontrarse opcionalmente en forma de óxido o/y que contienen átomos tales como oxígeno o/y azufre además del átomo de nitrógeno, con o sin sustitución nuclear. Como ejemplos comunes del grupo heterocíclico nitrogenado de tal compuesto tiol, pueden citarse piridilo, N-oxidopiridilo, pirimidilo, piridazinilo, N-oxidopiridazinilo, pirazolilo, diazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc. Como sustituyentes en tales grupos heterocíclicos nitrogenados pueden citarse grupos monovalentes tales como hidroxilo, mercap-



to, amino, carboxilo, carbamoilo, alcoholo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc.), alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc), halógenos (por ejemplo, cloro, bromo, etc) y diversos grupos sustituyentes unidos a través de grupos alcoholeno inferiores, -S-, -N- u otros grupos polivalentes. Cuando tales grupos polivalentes son grupos alcoholeno inferiores, los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, hidroxilo, mercapto, amino, morfolino, carboxilo, sulfo, carbamoilo, alcoxicarbonilo, alcohol-carbamoilo inferior, alcoxi, alcoholitio, alcohol-sulfonilo, aciloxi, morfolinocarbonilo, etc. Cuando un grupo polivalente tal es -S- ó -N- los sustituyentes pueden ser grupos alcoholo inferiores o grupos alcoholeno inferiores que poseen los sustituyentes antes citados. Cuando el grupo polivalente es -N- pueden unirse directamente sustituyentes tales como carboxilo, alcoxicarbonilo, acilo, carbamoilo, alcoholo inferior-carbamoilo, etc. Más particularmente pueden citarse grupos alcoholo sustituidos tales como carboximetilo, carbamoilmetilo, N-alcoholo inferior-carbamoilmetilo (por ejemplo N,N-dimetilcarbamoilmetilo), hidroxialcoholo inferior (por ejemplo hidroximetilo ó 2-hidroxietilo), aciloxialcoholo inferior (por ejemplo acetoximetilo ó 2-acetoxietilo) alcoxicarbonilmetilo (por ejemplo metoxicarbonilmetilo, hexiloxicarbonilmetilo, octiloxicarbonilmetilo), metiltiometilo, metilsulfonilmetilo, N-alcoholo inferior-aminoalcoholo inferior (por ejemplo N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo ó N,N,N-trimetilaminoetilo), morfolinometilo, etc; grupos amino sustituidos tales como alcoholamino inferior (por ejemplo metilamino), sulfo-alcoholamino inferior



1 (por ejemplo 2-sulfoetilamino), hidroxialcoholamino inferior  
(por ejemplo hidroxietilamino), alcoholamino inferior-alcohol  
amino inferior (por ejemplo 2-dimetilaminoetilamino, ó 2-tri  
5 2-dimetilaminoacetilamino, 2-trimetilamoniacetilamino, al-  
coxicarbonilamino inferior (por ejemplo metoxycarbonilamino),  
etc; y grupos tio (mercapto) sustituidos tales como metiltio,  
2-hidroxietiltio, 2-aciloxietiltio (p.e. 2-acetoxietiltio,  
2-fenil-acetoxietiltio, 2-caproiloxietiltio), carboximetil-  
10 tio, alcoxicarbonilmetiltio (p.e. metoxycarboniltio, hexil-  
oxycarbonilmetiltio), carbamoilmetiltio, N-alcoholo inferior  
-carbamoilmetiltio (p.e. N,N-dimetilcarbamoilmetiltio), ace-  
tilmetiltio, N-alcoholamino inferior-alcoholtio inferior  
(p.e. 2-N,N-dimetilaminoetiltio, 2-N,N,N-trimetilamoni~~etil~~  
15 tio), morfolinocarbonilmetiltio, 2-sulfoetiltio, etc. Más  
particularmente, pueden citarse diversos tioles heterocícli-  
cos tales como tetrazolotiol, metiltetrazolotiol, fenilte-  
trazolotiol, (2,-N,N-dimetilaminoetil)tetrazolotiol, metil-  
tiadiazolotiol, hidroxietiltiotiadiazolotiol, metiltiotiadi-  
20 azolotiol, tiadiazolotiol, carbamoilaminotiadiazolotiol,  
carbamoilmetiltiotiadiazolotiol, tiazolotiol, metiltiazolo-  
tiol, carboximetiltiazolotiol, triazolotiol, dimetiltriazolo-  
lotiol, pirazolotiol, etoxycarbonilmetiltriazolotiol, imida-  
zolotiol, metiloxadiazolotiol, piridinotiol, pirimidinotiol,  
25 metilpiridazinotiol, triazinotiol, etc. Además, puede hacer-  
se uso también de compuestos heterocíclicos nitrogenados ta-  
les como tioles alifáticos o aromáticos, p.e. metanotiol,  
etanotiol, tiofenol, etc.; tiourea y sus derivados tales co-  
mo N-metiltiourea, N-metil-N'-piridiltiourea, etc; deriva-  
30 dos de tioamida tales como tiosemicarbazida, tioacetamida,



1 tiobenzamida, etc.; tiosulfato sódico, sulfito sódico, tiocia  
nato potásico, azida de sodio, etc.; piridina y derivados de  
piridina tales como quinoleína, picolina, ácido nicotínico,  
nicotinamida, isonicotinamida, hidrazida del ácido isonico  
5 tínico, m-bromopiridina, ácido piridinsulfónico, piridin-m-  
-carbinol (3-hidroximetilpiridina), piridinaldehido, quino  
leína, isoquinoleína, etc.; y otros compuestos nitrogenados  
tales como pirazina, pirazinamida (2-carbamoilpirazina), pi  
ridazina, pirimidina, imidazol, 1-metilimidazol, pirazol etc.  
10 También es posible emplear agentes nucleófilos carbonados ha  
cia los que la posición 3 se sabe es refractaria. Como ejem  
plos de tales reactivos nucleófilos carbonados pueden citar  
se, cianuros, pirrol, pirrol sustituido, indol, acetileno,  
compuestos metilénicos activos, p.e. acetilacetona, ésteres  
15 del ácido acetoacético, ésteres del ácido malónico, ciclo-  
hexano-1,3-diona, triacetilmetano y compuestos de enamina.  
Asimismo pueden ser empleados en esta reacción alcoholes ta  
les como metanol, etanol, propanol, etc.

La reacción de sustitución entre uno de tales com  
20 puestos nucleófilos y un compuesto de fórmula (I) se lleva  
a cabo normalmente en un disolvente. Aún cuando el disolven  
te más comúnmente usado es el agua, se emplean con preferen  
cia los disolventes orgánicos hidrófilos, inertes para la  
reacción, por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano, dimetil-  
25 formamida, metanol, etanol, dimetilsulfóxido, etc.; y disol  
ventes acuosos tales como mezclas de agua y disolventes po  
lares inertes para la reacción tales como los citados ante  
riormente.

Aún cuando el compuesto (I) puede ser un compues  
30 to libre, es más ventajoso someter (I) a la reacción en for



1 ma de una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal de sodio,  
 potasio u otra sal, o una sal de amina orgánica, por ejemplo  
 la trietilamina, u otras sales de amina. El agente nucleófi-  
 lo se hace reaccionar también en su forma libre o como una  
 5 sal de un metal alcalino, de amina orgánica u otra sal.

La proporción del compuesto nucleófilo que ha de  
 ser usado en esta reacción es, preferiblemente, un equivalen-  
 te o más con respecto al compuesto (I). Si bien el pH óptimo  
 depende del compuesto nucleófilo en particular y del compues-  
 to (I), la reacción se lleva a cabo por lo general preferi-  
 blemente bajo condiciones debilmente ácidas a debilmente al-  
 calinas. La temperatura de reacción está comprendida prefe-  
 riblemente entre 40°C y 70°C, aun cuando no hay límites par-  
 ticulares. El tiempo de reacción no puede ser especificado  
 10 en términos generales, depende de la temperatura de reacción,  
 pH, tipo de reactivo nucleófilo y otros factores. Hablando  
 en líneas generales sin embargo, la reacción es completa en  
 un periodo de tiempo comprendido entre 30 minutos y 2 horas  
 cuando la temperatura de reacción es de 60°C. La reacción  
 20 puede ser llevada a cabo también en presencia de una sal  
 inorgánica, añadida al sistema de reacción, por ejemplo, el  
 cloruro, bromuro, yoduro, tiocianuro o nitrato de litio, so-  
 dio, potasio, amonio o semejante.

El compuesto (I) en el que  $R^1$  es un grupo acilo,  
 puede ser convertido en el correspondiente compuesto en que  
 $R^1$  es hidrógeno, desdoblando el grupo acilo en posición 7  
 de un modo convencional per se (p.e. cualquiera de los pro-  
 cedimientos indicados en la Publicación de la Patente Japo-  
 nesa Nº 13862/1966 y Nº 40899/1970, la Solicitud de Patente  
 30 Japonesa, de libre disposición, Nº 34387/1972, Nº 95292/1975



1 y Nº 96591/1975, Publicación de la Patente Japonesa Nº 35079  
/1975, Patente de Estados Unidos Nº 3632578, etc.).

5 En este compuesto puede ser introducido un compues-  
to que ha sido citado previamente a título de ejemplo para  
R<sup>1</sup> como los sustituyentes en posición 6 ó 7 de compuestos  
de penicilina o cefalosporina, activando previamente el mis-  
mo de un modo conocido. Así pues, por ejemplo, el compuesto  
en que R<sup>1</sup> es 4-halogeno-3-oxabutirilo puede ser obtenido ha-  
ciendo reaccionar dicho compuesto con un haluro de 4-haloge-  
10 no-3-oxibutirilo que, a su vez, puede hacerse reaccionar con  
tiourea para producir el compuesto 7-[2-(2-imino-4-tiazolin  
-4-il)acetamido]7. Si bien ello depende algo del tipo de sus-  
tituyente en posición 3, estos compuestos muestran invaria-  
blemente una excelente actividad antibiótica. Por ejemplo,  
15 el compuesto con 1-metiltetrazol-5-iltiometil en posición 3  
es particularmente útil, consiguiéndose aproximadamente el  
mismo efecto con este compuesto a una dosis aproximadamen-  
te la quinta parte de la de la cefazolina.

20 La presente invención se ilustra con mayor deta-  
lle seguidamente, con referencia a ejemplos, pero ha de com-  
prenderse que los ejemplos son únicamente para el propósito  
de ilustración y no han de ser interpretados como limita-  
ciones de la invención, y que muchas variaciones pueden ser  
25 hechas sin separarse del espíritu y de la extensión de la  
invención. En esta Memoria Descriptiva, "g", "mg", "ml",  
"cm", "Hz", "DMSO", y "desc". son abreviaturas de "gramo",  
"miligramo", "mililitro", "centímetro", "herzio", "dimetil  
sulfóxido", y "descompuesto", respectivamente. Las resinas  
denominadas "Amberlite" son productos fabricados por Rohm  
30 and Haas Co. en EE.UU. "Celite" y "Sephadex" son comercia-



1 lizadas por Johns-Manville Sales Corp. y Pharmacia A.B., res-  
pectivamente. Todas las temperaturas están sin corregir y to-  
dos los tantos por ciento son tantos por ciento en peso, ex-  
cepto cuando se define específicamente. Los espectros de  
5 RMN dados fueron medidos usando un espectrómetro Varian Mo-  
delo HA 100 (100MHz) ó T60 (60 MHz) con tetrametilsilano co-  
mo referencia interna y todos los valores de  $\delta$  están en ppm.  
El símbolo s significa un singulete, d un doblete, t un tri-  
plete, q un cuartete, m un multiplete, y J una constante de  
10 copulación.

#### Ejemplo 1

(1) Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de dietrieta-  
mina del ácido 7- $\alpha$ -5-ftalimido-5-carboxivaleramido-3-hi-  
droximetil-3-cefem-4-carboxílico (7,05 g), seguido por la  
15 adición de dicetena (0,92 g). La reacción fué llevada a ca-  
bo a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completa  
da la reacción, se destiló el disolvente a presión reducida  
y el residuo se diluyó con agua y se ajustó a pH 6,0 con  
hidrogenocarbonato de sodio. La solución acuosa se lavó dos  
20 veces con acetato de etilo, se llevó a pH 2,0 con HCl 4N y  
se extrajo tres veces con acetato de etilo. La solución de  
acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada  
de cloruro de sodio, se trató con sulfato magnésico y se  
filtró. Se separó por destilación el disolvente a presión  
25 reducida. Al residuo se añadió éter y el polvo resultante  
se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó. El  
procedimiento anterior proporcionó ácido 7 $\beta$ - $\alpha$ -5-ftalimido-  
-5-carboxivaleramido-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-  
carboxílico (5,48 g) (rendimiento 93,2%).

30 IR (KBr): 3350, 1775, 1740, 1715, 1640, 1530  $\text{cm}^{-1}$



1 NMR ( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,30-2,40 (6H, m), 2,17(3H, s), 3,46  
(2H, ABq, J=18Hz), 3,60(2H, s), 4,72(1H, t), 4,90(2H, ABq, J=  
12Hz), 5,01(1H, d, J=5Hz), 5,62(1H, dd, J=5 y 8Hz), 7,88(4H, s),  
8,80(1H, d, J=8Hz).

5 (2) Se disolvió en agua (50 ml) ácido 7 $\beta$ -D-5-ftalimido-5-  
carboxivaleramido-7-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carbo-  
xilico (5,88 g), junto con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol  
(1,50 g) e hidrogenocarbonato sódico (2,10 g). Después de  
la adición de cloruro de sodio (15,0 g) la solución se ajustó  
10 a pH 5,0 y luego se hizo reaccionar a 60°C durante 50 mi-  
nutos. Después de enfriar, se añadió una solución acuosa sa-  
turada de cloruro de sodio (50 ml) y la mezcla se ajustó a  
pH 1,5 con HCl 4N. El precipitado sólido resultante se re-  
cogió por filtración, se lavó con una solución acuosa satu-  
15 rada de cloruro de sodio (20 ml) y se disolvió en acetato  
de etilo (100 ml)-agua (20 ml). Después de separar, la so-  
lución de acetato de etilo se secó y se concentró después  
de añadir tolueno (50 ml). El precipitado sólido se recogió  
por filtración, se lavó con tolueno-éter y se secó. El pro-  
20 cedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -D-5-ftalimido-5-carboxi-  
valeramido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
-4-carboxílico (5,75 g) (rendimiento 95,5%).

IR (KBr): 3325, 1780, 1730, 1715, 1650, 1545  $cm^{-1}$

25 NMR ( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,40-1,76 (2H, m), 2,0-2,4 (4H, m), 3,64  
(2H, ABq, J=19Hz), 3,93(3H, s), 4,30(2H, ABq, J=15Hz),  
4,73(1H, t, J=8Hz), 5,01(1H, d, J=5Hz), 5,62(1H, dd, J=5 y  
9Hz), 7,85(4H, s) 8,80(d, J=9Hz)

30 (3) Se disolvió en agua (60 ml) ácido 7 $\beta$ -D-5-ftalimi-  
do-5-carboxivaleramido-7-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-ce-  
fem-4-carboxílico (5,88 g) junto con 2-(2-hidroxietiltio)



1 -5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (2,90 g) y bicarbonato sódico  
(2,20 g). Después de la adición de bromuro sódico (30 g), se  
ajustó la solución a pH 5,5 y se hizo reaccionar a 60°C du-  
rante 50 minutos. Después de completada la reacción, la mez-  
5 cla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se ajustó a pH  
5,0. La solución acuosa se lavó dos veces con acetato de etil  
lo, se llevó a pH 2,0 con HCl 4N y se extrajo tres veces con  
una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano (4:1). La  
capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de  
10 cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró  
y destiló a presión reducida para eliminar el disolvente.  
Al residuo se añadió acetato de etilo-éter y el polvo resul-  
tante se recuperó por filtración, se lavó con éter y se secó.  
El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -[D-5-ftalimido-5-car-  
15 boxivaleramido]-3-[2-(2-hidroxietiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-  
-il]-7-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (6,56 g) (rendimiento  
96,6 %).

IR (KBr): 3325, 1780, 1715, 1645, 1530 cm<sup>-1</sup>

RMN (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  1,30-2,40(6H,m), 3,20-3,80(6H,m), 4,27(2H,  
20 ABq, J=12Hz), 4,65(1H, t, J=9Hz), 4,96(1H,d, J=5Hz), 5,55(1H,  
dd, J=5 y 8 Hz), 7,87 (4H,s), 8,70(1H,d, J=8Hz)

4) En una mezcla de agua (50 ml) y tetrahidrofurano (30 ml)  
se disolvió ácido 7 $\beta$ -[D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido]-3-  
25 -3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (5,86 g)  
junto con 2-carbamoilmetiltio-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol  
(2,28 g) y bicarbonato sódico (2,20 g). La solución se ajus-  
tó a pH 5,8 y, después, se hizo reaccionar a 60°C durante  
70 minutos. Después de enfriar, se añadió agua (30 ml) y la  
solución acuosa se ajustó a pH 5,0 se lavó dos veces con  
acetato de etilo y se llevó el pH a 2,0 con HCl 4N. Se ex-



1 trajo luego tres veces con una mezcla disolvente de acetato  
de etilo y tetrahidrofurano (2:1) y la capa orgánica se la-  
vó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se  
5 secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se destiló a pre-  
sión reducida y el residuo se trató con acetato de etilo. El  
polvo resultante se recogió por filtración, se lavó con ace-  
tato de etilo y se secó. El procedimiento proporcionó ácido  
7 $\alpha$ -[D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido]-3-(2-carbamoilmetil-  
tio-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
10 (5,83 g) (rendimiento 84,2).

IR (KBr): 3430, 3340, 1776, 1717, 1680, 1535  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,30-2,40(6H,m), 3,57(2H, ancha), 4,40(2H,  
s), 4,32(2H, ABq, J=12Hz), 4,70(1H, t, J=8Hz), 5,0 (1H, d, J=5Hz),  
5,55(1H, dd, J=5 y 8Hz), 7,20(1H, ancha), 7,60(1H, ancha),  
15 7,86(4H, s), 8,74(1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo 2

(1) Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de ditrietil-  
amina del ácido 7 $\alpha$ -[D-5-benzamido-5-carboxivaleramido]-3-  
20 -hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (6,69 g). A temperatura  
ambiente se añadieron trietilamina (1,01 g) y dicetena  
(1,68 g) y la reacción se llevó a cabo durante 3,0 horas.  
Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se tra-  
tó del mismo modo que en el Ejemplo 1. El procedimiento pro-  
porcionó ácido 7 $\beta$ -[D-5-benzamido-5-carboxivaleramido]-3-  
25 (3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (5,12 g) (ren-  
dimiento 91,3 %).

IR (KBr): 3350, 1780, 1735, 1720, 1640, 1530  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,45-2,40(6H,m), 2,18(3H,s), 3,50(2H,  
30 Abq, J=19Hz), 4,34(1H,m), 4,88(2H, Abq, J=13Hz), 5,05



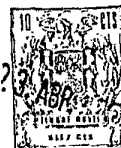
1 (1H,d,J=5Hz), 5,65(1H,dd,J=5 y 9 Hz), 7,27-8,0(5H,m),  
8,46(1H,d, J=8Hz), 8,75(1H,d, J=9Hz)

(2) Se disolvió en agua (20 ml) ácido 7-(D-5-benzamido-5-carboxivaleramido)-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (561 mg) junto con yoduro potásico (400 mg) y piridina (212 mg). La solución se ajustó a pH 6,5 y después se hizo reaccionar a 60°C durante 50 minutos. Después de la adición de agua (10 ml) la solución se ajustó a pH 7,0, se lavó dos veces con diclorometano (5,0 ml), se volvió a ajustar a pH 6,0 y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, seguido de elución con agua y, luego, con una mezcla de agua y metanol. El eluato se concentró y liofilizó. El procedimiento proporcionó N- $\left\{ \begin{array}{l} 7\beta \\ \text{D-5-benzamido-5-carboxivaleramido} \\ \text{7-3-cefem-3-ilmetil} \end{array} \right\}$ piridinio-4-carboxilato, sal monosódica (352 mg).

IR(KBr): 3360, 3250, 1765, 1645, 1630, 1605, 1575, 1530  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,50-2,60(6H,m), 3,14(2H, ABq, J=19Hz), 4,36(1H, m), 5,05(1H,d, J=5Hz), 5,32(2H, ABq, J=15Hz),  
20 5,60(1H,dd, J=5Hz), 7,0-9,0(10H,m)

(3) Se disolvió en agua (6,0 ml) ácido 7-(D-5-benzamido-5-carboxivaleramido)-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (561 mg) junto con tiourea (100 mg) e hidrogenocarbonato de sodio (253 mg). La solución se ajustó a pH 5,5 y se hizo reaccionar a 60°C durante 50 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, seguido de elución con agua y agua-metanol. El eluato se concentró y liofilizó. El procedimiento proporcionó S- $\left\{ \begin{array}{l} 7 \\ \text{D-5-benzamido-5-carboxivaleramido} \\ \text{do-3-cefem-3-ilmetil} \end{array} \right\}$ -tiouronio-4-carboxilato, sal monosódica



dica (464 mg).

IR(KBr): 3350, 3230, 1762, 1645, 1630, 1600, 1580, 1535  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,50-2,50(6H, m), 3,20-3,80(3H, m), 4,40(2H, m),  
5,05(1H, d, J=5Hz), 5,53(1H, dd, J=5Hz), 7,30-7,90  
(5H, m).

### Ejemplo 3

Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de dietri  
etilamina del ácido 7- $\text{D}$ -5-(p-toluen. sulfonamido)-5-carboxi-  
valeramido-7-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (7,29 g)  
y, se añadieron a temperatura ambiente, trietilamina (0,51  
g) y dicetena (1,26 g). La reacción se llevó a cabo duran-  
te 4,0 horas después de cuyo tiempo la mezcla de reacción  
se trató como en el Ejemplo 1. El procedimiento proporcio-  
nó ácido 7- $\text{D}$ -5-(p-toluensulfonamido)-5-carboxivaleramido-7-  
-3-(3-oxobutiriloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico (5,64 g)  
(rendimiento 92,3%).

IR(KBr): 3275, 1780, 1740, 1730, 1715, 1640, 1533  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\delta$  en  $\text{d}_6$ -DMSO): 1,30-1,80 (4H, m), 2,0-2,4(2H, m), 2,16  
(3H, s), 2,33(3H, s), 3,45(2H, ABq, J=19Hz), 4,91(2H,  
ABq, J=12Hz), 5,0(1H, d, J=5Hz), 5,57(1H, dd, J=5 y 8Hz),  
7,40 (4H, m), 7,81(1H, d, J=9Hz), 8,64(1H, d, J=8Hz)

### Ejemplo 4

Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de di-  
triethylamina del ácido 7- $\text{D}$ -5-(p-terc-butylbenzamido)-5-car-  
boxivaleramido-7-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (7,35  
g) y, a temperatura ambiente, se añadieron trietilamina  
(1,01 g) y dicetena (1,68 g). La reacción se llevó a cabo  
durante 2 horas, después de cuyo tiempo la mezcla de reac



1 ción se trató como en el Ejemplo 1. El procedimiento pro-  
 porcionó ácido 7- $\Delta$ -5-(p-terc-butylbenzamido)-5-carboxi-  
 valeramido-3-(3-oxobutiriloxi)-metil-3-cefem-4-carboxíli-  
 co (5,78 g) (rendimiento 93,8%).

5 IR(KBr): 3280, 1780, 1740, 1725, 1710, 1640, 1530  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,32(9H,s), 1,50-2,40(6H,m), 2,18(3H,s)  
 3,48(2H,ancha), 3,57(2H,s), 4,35(1H,m), 4,94(2H, ABq, J  
 =13Hz), 5,06(1H,d, J=5Hz), 5,62(1H,dd, J=5 y 8Hz), 7,46  
 (2H,d, J=8Hz), 7,85(2H,d, J=8Hz), 8,35(1H,d, J=8Hz), 8,78  
 10 (1H,d, J=8Hz).

#### Ejemplo 5

Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de di-  
 trietilamina del ácido 7- $\Delta$ -5-caprilamido-5-carboxivalera-  
 15 mido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (6,01 g), segui-  
 do por la adición de trietilamina (1,01 g) y dicetena  
 (1,68 g). La reacción se llevó a cabo a temperatura am-  
 biente durante 3 horas, después de cuyo tiempo la mezcla  
 de reacción se trató como en el Ejemplo 1. El procedimien-  
 20 to proporcionó ácido 7- $\Delta$ -5-caprilamido-5-carboxivalerami-  
 do-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (4,36  
 g) rendimiento 90,3%).

IR(KBr): 3320, 1780, 1745, 1725, 1715, 1645, 1535  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 0,70-2,40(2 1H,m), 2,22(3H,s), 3,53(2H,  
 25 ancha), 3,60(2H,s), 4,18(1H,m), 4,91(2H,ABq, J=12Hz), 5,04  
 (1H,d, J=5Hz), 5,65(1H,dd, J=5 y 8 Hz), 7,87(1H,d, J=8Hz),  
 8,70(1H,d, J=8Hz).

#### Ejemplo 6

30 Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de tri-



1 etilamina del ácido 7-fenil-acetamido-3-hidroximetil-3-ce  
 fem-4-carboxílico (4,49 g) y, a temperatura ambiente, se  
 añadieron trietilamina (0,51 g) y dicetena (1,26 g). La reac  
 5 ción se llevó a cabo durante 2 horas, después de cuyo tiem  
 po se separó por destilación el disolvente a presión redu-  
 cida. El residuo se diluyó con agua y se ajustó a pH 6,0.  
 Esta solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de  
 etilo, se llevó a pH 2,0 con HCl 4N y se extrajo tres veces  
 con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se la  
 10 vó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se  
 trató con sulfato magnésico y se filtró. El disolvente se  
 destiló a presión reducida y el residuo se recristalizó en  
 acetato de etilo-éter. El procedimiento anterior proporció  
 15 nó ácido 7-fenil-acetamido-3-(3-oxobutiriloxi)-metil-3-ce  
 fem-4-carboxílico (4,16 g) (rendimiento 96,3%).  
 IR(KBr): 3270, 1785, 1745, 1715, 1655, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
 RMN( $\tau$  en  $d_6$ -DMSO): 2,14(3H,s), 3,52(6H,ancha), 4,86(2H,  
 ABq, J=13Hz), 5,00(1H,d,J=5Hz), 5,63(1H,dd,J=5 y 9Hz),  
 7,22(5H,s), 8,93(1H,d,J=9Hz).

#### Ejemplo 7

Una mezcla de diclorometano (300 ml), trietilami  
 na (27 ml) y dimetilaminilina (100 ml) se enfrió previamente  
 a 10°C y se disolvió en ella ácido 7-(D-5-ftalimido-5-car  
 20 boxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce  
 fem-4-carboxílico (50 g). A esta solución se añadió diclo  
 rodimetilsilano (36 ml) después de lo cual la temperatura  
 interior aumentó a 27°C. La mezcla se agitó a esta tempe-  
 ratura durante 30 minutos, después de cuyo tiempo la tem  
 25 peratura interior se hizo descender a -35°C. Después, se




añadió pentacloruro de fósforo (32,4 g). La mezcla se agi  
tó a  $-25^{\circ}\text{C}$  durante 40 minutos y, después de enfriar a  $-35^{\circ}\text{C}$ ,  
se añadió tioacetamida (20 g). La mezcla se agitó adicional  
mente a  $-20 - -25^{\circ}\text{C}$  durante 40 minutos y, después de enfriar  
a  $-30^{\circ}\text{C}$ , se añadió suavemente metanol (200 ml) en gotitas.  
Después, a la misma temperatura, se añadió suavemente, go  
ta a gota, monocloruro de azufre (17 ml). La mezcla se agi  
tó durante 20 minutos, después de cuyo tiempo se diluyó  
con agua (200 ml) y se llevó a pH 3,2 con solución acuosa  
de carbonato potásico al 40%. Después de agitar durante 60  
minutos, los cristales resultantes fueron recogidos por fil  
tración y se lavaron con agua y acetona. Los cristales cru  
dos así obtenidos fueron suspendidos en ácido clorhídrico  
al 10% (230 ml) y se agitó a  $30^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. El produc  
to insoluble se separó por filtración, el filtrado se en  
frió a  $5-10^{\circ}\text{C}$  y se llevó a pH 3,3 con carbonato potásico.  
El filtrado se agitó durante una hora, después se recogie  
ron por filtración los cristales precipitados, se lavaron  
con agua y acetona y se secaron sobre pentóxido de fósforo.  
El procedimiento proporcionó ácido 7-amino-3-(1-metiltetra  
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (17,0 g).

IR(KBr) :  $1795\text{ cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ): 3,61 y 3,98(ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 4,21  
(s, tetrazol- $\text{CH}_3$ ), 5,21(d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 6-H), 5,60(d,  $J=4,5\text{Hz}$ ,  
7-H)

Se hizo burbujear cloro gaseoso (2,8 g) a través  
de una solución de dicetena (3,3 g) en cloruro de metileno  
(160 ml) con agitación y enfriando para mantener la tempe  
ratura interior en  $-25^{\circ}$  a  $-35^{\circ}\text{C}$  durante un periodo de 100  
minutos. Después, la mezcla se agitó adicionalmente a la



1 misma temperatura durante 30 minutos. Por separado, se di-  
 solvieron en cloruro de metileno (60 ml) ácido 7-amino-3-  
 -(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (10,0  
 g) y dibutilamina (7,9 g) y la solución se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$ .  
 5 A esta solución, se añadió la mezcla de reacción anterior  
 gota a gota bajo agitación y enfriamiento para mantener una  
 temperatura interior de  $-10^{\circ}$  a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La  
 mezcla se agitó después a esta temperatura durante 40 mi-  
 nutos. La cromatografía de capa delgada de esta mezcla de  
 10 reacción reveló la presencia de ácido 7-(4-cloro-3-oxobu-  
 tilamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-  
 boxílico. Se disolvió tiourea (4,64 g) en esta mezcla de  
 reacción y la temperatura interior se aumentó hasta 17-  
 15  $-19^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a esta temperatura, después de lo  
 cual se separaron cristales. Los cristales fueron recogidos  
 mediante filtración con succión, se lavaron con cloru-  
 ro de metileno (30 ml) y se secaron. El procedimiento pro-  
 porcionó el ácido  $\alpha$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido- $\gamma$ -  
 20 3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
 (12,8 g), punto de fusión:  $176-180^{\circ}\text{C}$  (con descomposición).  
 IR(KBr):  $1762, 1662\text{ cm}^{-1}$   
 RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 3,39(s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3,55 y 3,77(ABq,  $J=18\text{Hz}$ .  
 2- $\text{CH}_2$ ), 3,90(s, tetrazol 1- $\text{CH}_3$ ), 4,21 y 4,36(ABq,  $J=14\text{Hz}$ ,  
 3- $\text{CH}_2$ ), 5,03(d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,66(dd,  $J=9$  y  $5\text{Hz}$ , 7-H),  
 25 6,23(s, tiazolín 5-H), 6,2-7,1(m,  8,85  
 (d,  $J=9\text{Hz}$ , -CONH-).

#### Ejemplo 8

30 Se disolvió en diclorometano (30 ml) sal de tri-  
 etilamina del ácido  $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-





1 -3-cefem-4-carboxílico (4,55 g), seguido de la adición de  
 anhídrido succínico (1,50 g). La mezcla se agitó a tempera-  
 tura ambiente durante 2 horas. El diclorometano se separó  
 por destilación y, después de la adición de solución acuosa  
 5 de ácido fosfórico al 3% (100 ml), el residuo se extrajo con  
 acetato de etilo (150 ml). La capa de acetato de etilo se  
 lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio  
 (100 ml x 2), se secó (sobre sulfato magnésico) y se concen-  
 tró a presión reducida. El residuo se trató con éter y el  
 10 polvo resultante se recogió por filtración, se lavó con éter  
 y se secó a presión reducida sobre pentóxido de fósforo. El  
 procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-  
 (3-carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (4,00 g).  
 IR(KBr): 1782( $\beta$ -lactama), 1733(-CO<sub>2</sub>H)cm<sup>-1</sup>  
 15 RMN( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 2,50(4H, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3,40 y 3,63(2H,  
 ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 3,75(2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH-), 4,71 y 5,07  
 (2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,07(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,68(1H,  
 dd, J=5 y 8 Hz, 7-H), 6,90 y 7,30(3H,  $\begin{array}{|c|} \hline \text{S} \\ \hline \end{array}$ ), 9,10(1H, d,  
 J=8Hz, -CONH-).

20

#### Ejemplo 9

Se disolvió en diclorometano (25 ml) sal de tric-  
 tilamina del ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-  
 -3-cefem-4-carboxílico (3,60 g) seguido por la adición de  
 25 anhídrido ftálico (1,80 g). La mezcla se agitó a temperatu-  
 ra ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo se tra-  
 tó de un modo semejante al descrito en el Ejemplo 8. El pro-  
 cedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-(2-  
 carboxibenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (3,44 g).  
 30 IR(KBr): 1777, 1724, 1630(inflexión)cm<sup>-1</sup>





1 RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 3,50 y 3,70 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ),  
 3,77(2H, s, - $\text{CH}_2\text{CO}$ -), 4,91 y 5,29(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 5,10  
 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,70(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 6,92 y 7,32  
 (3H, ) , 7,64(4H, ) , 9,12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , -CONH-)

5

### Ejemplo 10

Se disolvió sal de trietilamina del ácido 7 $\beta$ -mandelamido-3-hidroxi-  
 metil-3-cefem-4-carboxílico (4,65 g) en  
 diclorometano (40 ml), seguido por la adición de anhídrido  
 10 succínico (1,50 g). La mezcla se agitó a temperatura ambien-  
 te durante 1 hora y media. Después de haber completado la  
 reacción, la mezcla se trató como en el Ejemplo 8 obtenien-  
 do ácido 7 $\beta$ -mandelamido-3-(3-carboxipropioniloxi)metil-3-  
 cefem-4-carboxílico (4,45 g).

15 IR(KBr): 1776, 1737, 1684 (inflexión) $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 2,48(4H, - $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -), 3,3-3,7(2H, 2- $\text{CH}_2$ ),  
 4,69 y 5,03(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 4,99(1H, ) -CH),  
 5,06(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,68(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 7,35  
 (5H, ) , 9,31(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , -CONH-)

20



### Ejemplo 11

Se disolvió en diclorometano (7 ml) sal de trietil-  
 amina del ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-hidroxi-  
 metil-3-cefem-4-carboxílico (0,68 g) seguido de la adición de anhídri-  
 25 do glutárico (0,34 g). La mezcla se agitó a temperatura am-  
 biente durante dos horas y media. El diclorometano se sepa-  
 ró por destilación y, después de la adición de ácido fosfó-  
 rico acuoso al 3% (15 ml) se extrajo el residuo con acetato  
 de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con  
 30 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 ml x



1 2) y se secó (sobre sulfato magnésico). Después, mediante la  
 adición gota a gota de una solución 2N de 2-etilhexanoato de  
 sodio en alcohol isopropílico (1,50 ml), se obtuvo un polvo.  
 Este polvo se recogió por filtración, se lavó con acetato de  
 5 etilo-éter y se secó sobre pentóxido de fósforo. El procedi-  
 miento proporcionó la sal disódica del ácido 7 $\beta$ -(2-tienilace-  
 tamido)-3-(4-carboxibutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico  
 (0,42 g).

IR(KBr): 1760, 1736 (inflexión), 1661, 1609 cm<sup>-1</sup>

10 RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 1,90(2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,28(4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)  
 3,21 y 3,61 (2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 3,78(2H, s, )  
 4,4-4,9(2H, 3-CH<sub>2</sub>) 4,98(1H, d, J=5Hz, 7-H), 6,95 y 7,28  
 (3H, )




15 Ejemplo 12

Se disolvió en dimetilformamida (50 ml) sal de  
 trietilamina del ácido 5 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-car-  
 boxivaleramido $\gamma$ -3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (7,35  
 g), seguido de la adición de anhídrido succínico(1,50 g).

20 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minu-  
 tos. Una vez que se hubo completado la reacción se añadió  
 ácido fosfórico acuoso al 3% (250 ml) seguido por extrac-  
 ción con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de  
 25 etilo se lavó con agua (250 ml x 2), se secó (sobre sulfato  
 magnésico) y se concentró a presión reducida. Después, por  
 adición de éter, se obtuvo un polvo. Este polvo se recuperó  
 por filtración, se lavó con éter y se secó a presión reduci-  
 da sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento proporcionó  
 30 ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-carboxivaleramido $\gamma$ -3-  
 (3-carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (6,20 g).






1 IR(KBr): 1779, 1732, 1640  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $\text{d}_6$ -DMSO): 1,28(9H, s + ) , 1,73 y 2,24(6H,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 2,50(4H,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 3,38 y 3,63(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 4,37(1H,  $-\text{CH}-\text{NH}-$ ), 4,71 y 5,06(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 5,04(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,66(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 7,44 y 7,81(4H, + ) , 8,43(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , + -CONH-), 8,80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , -CONH-)

### Ejemplo 13

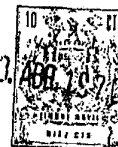
10 Se disolvió en dimetilformamida (50 ml) sal de ditrietilamina del ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido-7-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (7,35 g), seguido por la adición de anhídrido ftálico (1,63 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de cuyo tiempo se trató como en el Ejemplo 15 12. El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido-7-3-(2-carboxibenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (6,70 g).

IR(KBr): 1784, 1726, 1642  $\text{cm}^{-1}$

20 RMN ( $\delta$  en  $\text{d}_6$ -DMSO): 1,27(9H, s, ) , 1,72 y 2,22(6H,  $-\text{CH}_2$ )<sub>3</sub>), 3,46 y 3,71(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 4,37 (1H,  $-\text{CH}-$ )<sub>NH</sub>, 4,89 y 5,27(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 5,08 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,67(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 7,43 y 7,81(4H, + ) , 7,62(4H, ) , 8,42(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , -CHNHCO-), 8,80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , -CONH-)



### Ejemplo 14

30 Se disolvió en dimetilformamida (50 ml) sal de ditrietilamina del ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-



1 -carboxivaleramido $\gamma$ -3-hidroxi metil-3-cefem-4-carboxílico  
 (7,35 g), seguido por la adición de anhídrido maléico (1,49  
 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 mi-  
 nutos, después de cuyo tiempo se trató como en el Ejemplo  
 5 12. El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butil-  
 benzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3-(3-carboxiacriloiloxi)me-  
 til-3-cefem-4-carboxílico (6,05 g).

IR(KBr): 1780, 1729, 1640  $\text{cm}^{-1}$


10 RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,32(9H, s, ) , 1,77 y 2,26(6H,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 3,41 y 3,65(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ,  $2-\text{CH}_2$ ), 4,37(1H,  $-\text{CH}-$ ), 4,80 y 5,16(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ,  $3-\text{CH}_2$ ), 5,02(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ,  $\overset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{H}$ ), 5,66(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 6,34(2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 7,44 y 7,82 (4H, ) , 8,40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CHNHCO}-$ ), 8,80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ )

15



#### Ejemplo 15

Se disolvió en diclorometano (20 ml) sal de dietri-  
 etilamina del ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxi-  
 valeramido $\gamma$ -3-hidroxi metil-3-cefem-4-carboxílico (1,47 g),  
 20 seguido por la adición de anhídrido p-clorofeniltiosuccíni-  
 co (0,51 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente du-  
 rante 1 hora, después de cuyo tiempo se trató como en el  
 Ejemplo 8. El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-  
 -t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3-(3-carboxi-3(6 2)-  
 25 -(p-clorofeniltio)propioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico  
 (1,50 g).

IR(KBr): 1778, 1728, 1636  $\text{cm}^{-1}$

30 RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,28(9H, s, ) , 1,74 y 2,24(6H,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 2,73(2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ), 3,3-3,8(2H,  $2-\text{CH}_2$ ), 4,03(1H,  $\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{H}$ )




1 -CH-S ), 4,40(1H, -CH-NH-), 4,73 y 5,07(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>),  
5,02(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,68(1H, dd, J=5 y 8 Hz, 7-H), 7,42(4H,  
Cl- , 7,44 y 7,82(4H, , 8,44(1H, d, J=8Hz, -CONH-).

5 Ejemplo 16

Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de dietri-  
etilamina del ácido 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-  
-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (7,05 g), seguido por  
adición de anhídrido succínico (1,50 g). La mezcla se agitó  
10 a temperatura ambiente durante hora y media, después de cuyo  
tiempo se trató como en el Ejemplo 8. El procedimiento pro-  
porcionó ácido 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(3-  
carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (5,43 g).

IR(KBr): 1777, 1710, 1644 cm<sup>-1</sup>


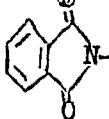
15 RMN (δ en d<sub>6</sub>-DMSO): 1,52 y 2,17(6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 2,50(4H,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3,3-3,8(2H, 2-CH<sub>2</sub>), 4,70 y 5,03(2H, ABq, J=15  
Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 4,72(1H, t, J=7Hz, -CH-), 5,01(1H, d, J=5Hz, 6-H),  
5,62(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,86(4H, s, ) 8,78(1H, d, J=  
8Hz, -CONH).

20 Ejemplo 17

Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de dietri-  
etilamina del ácido 7β-(L-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-  
-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico(7;05 g), seguido por  
25 la adición de anhídrido ftálico (2,22 g). La mezcla se agi-  
tó a temperatura ambiente durante hora y media, después de  
cuyo tiempo se trató como en el Ejemplo 8. El procedimiento  
proporcionó ácido 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-  
-3-(2-carboxibenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (6,39 g)

30 IR(KBr): 1772, 1714, 1643 cm<sup>-1</sup>




RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,52 y 2,18(6H,  $-(CH_2)_3^-$ ), 3,42 y 3,69  
 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ,  $2-CH_2$ ), 4,74(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-CH-$ ), 4,89  
 y 5,28(2H, ABq,  $13\text{Hz}$ ,  $3-CH_2$ ), 5,06(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,66  
 (1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 7,64(4H; ) , 7,86(4H, s,  
) , 8,81(1H, d,  $j=8\text{Hz}$ ,  $-CONH-$ )

### Ejemplo 18

Se sintetizó el ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-  
 -3-(3-carboxiacrililoiloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico como  
 en el Ejemplo 8.

IR(KBr): 1780, 1725, 1638  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,43 y 3,76(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ,  $2-CH_2$ ), 3,75  
 (2H, s,  $-CH_2CO-$ ), 4,79 y 5,14(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ,  $3-CH_2$ ), 5,07  
 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,68(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 6,35(2H,  
 s,  $-CH=CH-$ ), 6,90 y 7,29(3H, ) 9,10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  
 $-CONH-$ )



### Ejemplo 19

A una mezcla de sal de ditrietilamina del ácido  
 7 $\beta$ -[D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido]-3-hi-  
 droximetil-3-cefem-4-carboxílico (2,20 g) y anhídrido 3-  
 -nitroftálico (1,16 g) se añadió diclorometano (15 ml) jun-  
 to con trietilamina (0,42 ml). La solución resultante se  
 agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y media. Des-  
 pués de que la reacción hubo sido completada, se separó  
 por destilación el diclorometano a presión reducida y se  
 añadieron al residuo ácido fosfórico acuoso al 3% (120 ml)  
 y acetato de etilo (160 ml). La capa de acetato de etilo  
 se lavó con agua (80 ml x 2), se secó (sobre sulfato mag-  
 nésico) y se concentró a presión reducida. Después, por



1 adición de éter, se obtuvo un polvo. Este polvo se reco-  
gió por filtración, se lavó con éter y se secó a presión  
reducida sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento pro-  
porcionó ácido 7 $\beta$ -D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivale-  
5 ramido 7-3-(2-carboxi-6 (ó 3)-nitrobenzoiloxi)metil-3-ce-  
fem-4-carboxílico (2,10 g)

IR(KBr): 1783, 1735, 1640  $\text{cm}^{-1}$


RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,28(9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,53 y 2,23(6H,  
-( $\text{CH}_2$ ) $_3$ -), 3,43 y 3,70(2H, ABq, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 4,37  
10 (1H, -CH-, 4,96 y 5,41(2H, ABq, J=13Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,07(1H, d,  
J=5Hz, 6-H), 5,68(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,42 y 7,80(4H,  
) , 7,8-8,4(3H, ) , 8,44(1H, d, J=8Hz,  
-CH-NH-), 8,84(1H, d, J=8Hz, -CONH-).

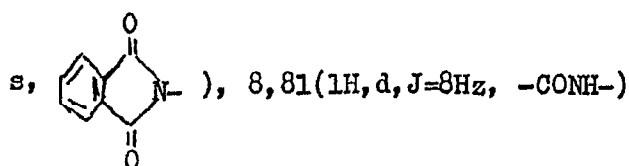
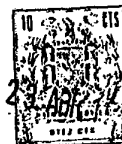
15

#### Ejemplo 20

A una mezcla de sal de ditrietilamina del ácido  
7 $\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivalerámico)-3-hidroximetil-3-  
cefem-4-carboxílico (2,12 g) y anhídrido 3-nitroftálico  
(1,16 g), se añadió diclorometano (15 ml) junto con trietil-  
20 amina (0,42 ml). La solución se agitó a temperatura ambien-  
te durante hora y media, después de cuyo tiempo se trató  
como en el Ejemplo 19. El procedimiento proporcionó ácido  
7 $\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivalerámico)-3-(2-carboxi-6  
(ó 3)-nitrobenzoiloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,08  
25 g).

IR(KBr): 1775 (inflexión), 1718, 1642  $\text{cm}^{-1}$



RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,54 y 2,19(6H,  $-(\text{CH}_2)_3$ -), 3,40 y 3,68  
(2H, ABq, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 4,73(1H, t, J=7Hz, -CH-), 4,98 y  
5,42 (2H, ABq, J=13Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,06(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,66  
30 (1H, dd, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,7-8,4(3H, ) , 7,86(4H,



### Ejemplo 21

A sal de dietilamina del ácido 7 $\beta$ -[D-5-(p-t-  
 5 -butilbenzamido)-5-carboxivaleramido]7-3-hidroxi-  
 metil-3-cefem-4-carboxílico (2,20 g) y anhídrido trimelítico (1,15 g)  
 se añadieron diclorometano (15 ml) y trietilamina (0,84 ml),  
 y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente du-  
 rante 1 hora. Una vez completada la reacción se trató la  
 10 mezcla del mismo modo del Ejemplo 19. El procedimiento pro-  
 porcionó ácido 7 $\beta$ -[D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxiva-  
 leramido]7-3-(2,4(6 5)-dicarboxibenzoiloxi)metil-3-cefem-4-  
 -carboxílico (2,14 g).

IR(KBr): 1777, 1724, 1636 cm<sup>-1</sup>

15 RMN ( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 1,29(9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,54 y 2,25(6H,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 3,99 y 3,72(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 4,38  
 (1H, -CH-), 4,95 y 5,30(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,11(1H,  
 d, J=5Hz, 6-H), 5,70(1H, dd, J= 5 y 8Hz, 7-H) 7,43 y ,7,82  
 (4H, ,  
 20 7,7-8,3(3H, , 8,43(1H, d, J=  
 8Hz, -CH-NH-), 8,84(1H, d, J=8Hz, -CONH).


### Ejemplo 22

Se suspendió en dimetilformamida (10 ml) desa-  
 25 cetil-cefalosporina C (2,16 g) y, enfriando con hielo, se  
 añadió ácido clorhídrico concentrado (0,83 ml). A la solu-  
 ción resultante se añadió dimetilformamida (10 ml) junto  
 con trietilamina (4,20 ml) y anhídrido 3-nitroftálico  
 (3,86 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente du-  
 rante 2 horas. Después de esta reacción, la mezcla se di-  
 30 luyó con ácido fosfórico acuoso al 3% (150 ml) y se extra



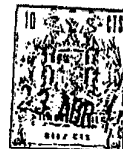
1 jo con acetato de etilo (250 ml x 2). La capa de acetato de  
 etilo se lavó con agua (200 ml) y una solución acuosa satu-  
 rada de cloruro de sodio (200 ml), se secó (sobre sulfato  
 magnésico) y se concentró a presión reducida. Después, por  
 5 adición de éter, se obtuvo un polvo. Este polvo se recogió  
 por filtración, se lavó con éter y se secó a presión reduci-  
 da sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento proporcionó  
 ácido 7<sup>β</sup>-[D-5-(2-carboxi-6(6 3)-nitrobenzamido)-5-carboxiva-  
 leramido]-3-(2-carboxi-6(6 3)-nitrobenzoiloxi)metil-3-cefem-  
 10 -4-carboxílico (3,77 g).

IR(KBr): 1780 (inflexión), 1729, 1638, 1534, 1348  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,67 y 2,23(6H,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 3,60(2H, 2-  
 $-\text{CH}_2$ ), 4,39(1H-CH-), 4,97 y 5,40(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ),  
 5,08(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,68(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 7,5-  
 15 8,5(7H,   $\text{NO}_2$  y  $-\text{CH}-\text{NH}-$ ), 8,78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

### Ejemplo 23




Se disolvió en diclorometano (30 ml) sal de trie-  
 tilamina del ácido 7<sup>β</sup>-(2-tienilacetamido)-3-hidroxi-  
 20 -cefem-4-carboxílico (4,55 g), seguido por la adición de  
 anhídrido O-carboximandélico (2,38 g). La mezcla se agitó a  
 temperatura ambiente durante 1 hora, después de cuyo tiempo  
 se separó por destilación el diclorometano. Al residuo se  
 añadió ácido fosfórico acuoso al 3% (100 ml, seguido por  
 25 extracción con acetato de etilo (150 ml). La capa de aceta-  
 to de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de clo-  
 ruro de sodio (100 ml x 2), se secó (sobre sulfato magnési-  
 co) y se concentró a presión reducida. Después, por adición  
 de éter, se obtuvo un polvo. Este polvo se recogió por fil-  
 30 tración, se lavó con éter y se secó sobre pentóxido de fós-



1 foro a presión reducida.

El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -(2-tienil-acetamido)-3-mandeliloxi-metil-3-cefem-4-carboxílico (4,00 g)


5 IR(KBr): 1778, 1742, 1666 cm<sup>-1</sup>

RMN( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 3,24 y 3,45(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>),  
 3,74(2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH-) 4,76 y 5,06(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,03  
 (1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,16(1H, s, -CH-), 5,68(1H, dd, J=5 y 8Hz,  
 7-H), 6,90 y 7,34(8H,  y ) 9,09(1H, d, J=8Hz, -CONH-)

#### 10 Ejemplo 24

Se disolvió en dimetilformamida (40 ml) 7 $\beta$ -mandelamido-3-hidroxi-metil-3-cefem-4-carboxilato sódico (3,86 g) seguido por la adición de anhídrido O-carboximandélico (2,67 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 2% (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (250 ml) y la capa de acetato de etilo se enjuagó con agua (150 ml x 2), se secó (sobre sulfato magnésico) y se concentró a presión reducida. Después, por adición de éter. se obtuvo un polvo. Este polvo se recuperó por filtración, se lavó con éter y se secó a presión reducida sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -mandelamido-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico (3,68 g).

15 IR(KBr): 1777, 1745, 1669 cm<sup>-1</sup>




20 RMN ( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 3,2-3,7(2H, 2-CH<sub>2</sub>), 4,7-5,2(5H, 3-CH<sub>2</sub>, 6-H y -CH-x2), 5,69(1H, 7-H), 7,2-7,6(10H, -x2) 8,67(1H, -CONH-)



Ejemplo 25

Se disolvió en dimetilformamida (50 ml) sal de di-  
 trietilamina del ácido 7<sup>β</sup>-D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carbo-  
 xivaleramido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (7,35 g),  
 seguido de la adición de anhídrido O-carboxi-mandélico (2,67  
 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 mi-  
 nutos, después de cuyo tiempo se añadió ácido fosfórico acuo-  
 so al 3% (250 ml), seguido de extracción con acetato de eti-  
 lo (500 ml). La capa de acetato de etilo se enjuagó con agua  
 (250 mlx2), se secó (sobre sulfato magnésico) y se concentró  
 a presión reducida. Después, por adición de éter, se obtuvo  
 un polvo. Este polvo se recogió por filtración, se lavó con  
 éter y se secó a presión reducida sobre pentóxido de fósfo-  
 ro. El procedimiento proporcionó ácido 7<sup>β</sup>-D-5-(p-t-butilben-  
 zamido)-5-carboxivaleramido-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-  
 carboxílico (6,30 g).

IR(KBr): 1778, 1736, 1642 cm<sup>-1</sup>

RMN(<sup>δ</sup> en d<sub>6</sub>-DMSO): 1,29(9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,73 y 2,23(6H,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 3,2-3,6(2H, 2-CH<sub>2</sub>), 4,38(1H, -CH-NH-), 4,75  
 y 5,04(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,02(1H, d, J=5Hz, 6-H),  
 5,16(1H, s, -CH-), 5,66(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,2-  
 7,5(5H, ) , 7,43 y 7,81(4H, ) , 8,43(1H, d, J=8Hz,  
 -CH-NH-), 8,80(1H, d, J=8Hz, -CONH-)



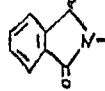
Ejemplo 26

Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de ditri-  
 etilamina del ácido 7<sup>β</sup>-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-  
 -3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (7,05), seguido de la  
 adición de anhídrido O-carboximandélico (2,38 g). La mezcla  
 se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de



1 cuyo tiempo se trató como en el Ejemplo 23. El procedimiento proporcionó ácido 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico (6,25 g).

IR(KBr): 1773, 1715, 1647 (inflección)cm<sup>-1</sup>

5 RMN (δ en d<sub>6</sub>-DMSO): 1,54 y 2,22(6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 3,27 y 3,49 (2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 4,73(1H, t, J=7Hz, -CH-N<), 4,74 y 5,03(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>) 4,98 (1H, d, J=5Hz, 6H), 5,16 (1H, s, -CH-), 5,61(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,2-7,5 (5H, ) , 7,86(4H, s, -N-), 8,77(1H, d, J=8Hz, -CONH-).

#### Ejemplo 27

Se suspendió en diclorometano (75 ml) ácido 7β-D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido-3-(2-carboxibenzoiloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico (6,51 g). Después, a una temperatura no superior a 10°C, se añadió trietilamina(4,20 ml). A la solución así obtenida se añadió N,N-dimetilanilina (10,0 ml) junto con dimetildiclorosilano (4,40 ml). La mezcla se agitó a 20-25°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió luego a -30°C, seguido por la adición de pentacloruro de fósforo (4,20 g). Se hizo reaccionar después a -25 ± 2°C durante 30 minutos, después de cuyo tiempo se añadió metanol gota a gota (25 ml) a una temperatura no superior a -20°C. La mezcla se hizo reaccionar a -15 - 10°C durante 20 minutos y, después de la adición de agua (50 ml), se agitó fuertemente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se separó y se tomó la capa acuosa, se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 3,2 con solución acuosa de carbonato potásico al 40%. Los cristales resultantes fueron recogidos por filtración, se lavaron con agua, metanol acuoso al 50% y acetona en el orden mencionado y se secaron. El procedimien



1 to proporcionó ácido  $7\beta$ -amino-3-(2-carboxibenzoiloxi)me-  
til-3-cefem-4-carboxílico (3,43 g).

IR(KBr): 3170, 1798, 1730, 1700, 1615  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$ ): 3,55(2H, ABq, J=18Hz), 4,6-5,6(4H, m),

5 7,30-7,90(4H, m).

Ejemplo 28

Se suspendió en diclorometano (70 ml) ácido  $7\beta$ -  
-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(3-oxobutiriloxi)-  
10 -metil-3-cefem-4-carboxílico (5,88 g). Después, a una tem-  
peratura no superior a  $10^\circ\text{C}$ , se añadió trietilamina (2,80  
ml), seguido por la adición de N,N-dimetilanilina (10,0 ml)  
y dimetildiclorosilano (3,13 ml). La mezcla se agitó a  $20$ -  
 $25^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, después de lo cual se añadió pen-  
15 tacloruro de fósforo (4,20 g) a  $-30^\circ\text{C}$ . La mezcla se hizo  
reaccionar a  $-25 \pm 2^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, después de cuyo  
tiempo se añadió metanol gota a gota (25 ml) a una tempe-  
ratura no superior a  $-20^\circ\text{C}$ . Se dejó que la reacción prosi-  
guiera a  $-15 - -10^\circ\text{C}$  durante 20 minutos y, después, se añá-  
20 dió agua (50 ml) a  $-15 - -10^\circ\text{C}$ , seguido de fuerte agita-  
ción durante 5 minutos. La capa acuosa se tomó, se lavó  
con diclorometano y se ajustó a pH 3,5 con una solución  
acuosa de carbonato potásico al 40%. Los cristales resul-  
tantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua,  
25 metanol acuoso al 50% y acetona, y finalmente se secaron.  
El procedimiento proporcionó ácido  $7\beta$ -amino-3-(3-oxobuti-  
riloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (2,84 g).

IR(KBr): 3200, 1800, 1745, 1720, 1622  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$ ): 2,27(3H, s), 3,48(2H, ABq, J=18Hz), 4,6-

30 -5,6(4H, m)

Ejemplo 29

Se suspendió en dimetilformamida (70 ml) desacetil  
cefalosporina C (13,7 g), seguido de la adición de ácido  
5 sulfúrico concentrado (2,4 ml). A la solución resultante se  
añadió trietilamina (29 ml), junto con N-carboetoxiftalimi-  
da (8,5 g). La mezcla se agitó a 30°C durante 50 minutos,  
seguido por la adición de anhídrido succínico (3,0 g). La  
mezcla se agitó durante 30 minutos, al término de cuyo tiem  
10 po se añadió una cantidad adicional (0,6 g) de anhídrido  
succínico. La mezcla se agitó durante 1 hora más, y, luego,  
se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de so-  
dio (200 ml). La solución se acidificó con ácido fosfórico  
y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto  
15 se extrajo de nuevo en una solución de hidrogenocarbonato  
sódico (8 g) en agua (150 ml). La capa acuosa se ajustó a  
pH 1,7 con ácido fosfórico y se extrajo con una mezcla de  
tetrahidrofurano y diclorometano (1:4). El extracto se se-  
có sobre sulfato magnésico, se filtró y, con la adición de  
20 trietilamina (18 ml), se concentró a sequedad. Al residuo  
se añadió diclorometano (200 ml) junto con trietilamina  
(6 ml) y dimetilnilina (30 ml). Luego, después de la adi-  
ción de dimetildiclorosilano (21 ml), se agitó la mezcla du-  
rante 30 minutos, a continuación de lo cual se enfrió a  
25 -30°C y se añadió pentacloruro de fósforo (20 g). La mezcla  
se agitó a -30°C durante 30 minutos y, después de añadir  
metanol (63 ml), se agitó adicionalmente durante 30 minu-  
tos. Luego se diluyó con agua (120 ml) se llevó a pH 3,0 y  
se dejó enfriar. Los cristales resultantes fueron recogidos  
30 por filtración. El procedimiento anterior proporcionó ácido



1 7-amino-3-(3-carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxilico (5,4 g)

IR(KBr): 1802, 1735, 1720(hombro)  $\text{cm}^{-1}$

5

Ejemplo 30

A ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxi  
 valeramido-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico (6,67  
 g) se añadió diclorometano (60 ml) y, enfriando con hielo,  
 se añadieron dimetilanilina (3,78 ml) y trietilamina (4,20  
 10 ml). A la solución resultante se añadió dimetildiclorosila  
 no (3,87 g), seguido por agitación a 8-15°C durante 1 ho-  
 ra. Luego, a -30°C, se añadieron dimetilanilina (1,26 ml)  
 y pentacloruro de fósforo (4,17 g). La mezcla se agitó a  
 -30°C - -20°C durante 2 horas. Después, a -45°C, se añadió  
 15 metanol (30 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minu-  
 tos. Una vez completada la adición gota a gota, se agitó  
 la mezcla a -10 - -5°C durante 40 minutos y, luego se aña-  
 dió agua (20 ml), gota a gota, durante 5 minutos. Después,  
 se ajustó la mezcla a pH 3,3 con amoniaco acuoso concentra-  
 20 do, con lo que se separó una suspensión blanca. Después de  
 una hora de reposo enfriando con hielo, se recogió por fil-  
 tración el precipitado, se lavó con agua, metanol y éter  
 en el orden mencionado, y se secó a presión reducida sobre  
 pentóxido de fósforo.

25

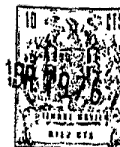
El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -amino-3-  
 -mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico (2,31 g).

IR(KBr): 1800, 1740, 1621  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 31

30

A ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxi



1 valeramido 7-3-(2-carboxi-6 (ó 3)-nitrobenzoiloxi)metil-3-  
-cefem-4-carboxílico (7,26 g), se añadió diclorometano (60  
ml) y, enfriando con hielo, se añadieron dimetilaminilina  
(3,78 ml) y trietilamina (4,20 ml). A la solución resultan  
5 te se añadió dimetildiclorosilano (3,87 g), seguido de agi  
tación a 7-15°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a -30°C  
y se añadieron dimetilaminilina (1,26 ml) y pentacloruro de  
fósforo (4,17 g). La mezcla se agitó a -30 - -20°C durante  
10 2 horas, después de cuyo tiempo se enfrió a -45°C y se  
añadió metanol gota a gota (30 ml) durante un periodo de  
tiempo de 15 minutos. Una vez completada la adición gota a  
gota, se agitó la mezcla a -10 - -8°C durante 40 minutos  
y, luego, se añadió gota a gota agua (20 ml) en un tiempo  
de 10 minutos. La mezcla se ajustó después a pH 3,4 con  
15 amoníaco acuoso concentrado, con lo que se separó una sus  
pensión sustancialmente blanca. Después de dejar en reposo  
enfriando con hielo durante 45 minutos, se recogió por fil  
tración el precipitado y se lavó con agua, metanol y éter  
en el orden mencionado. Después se secó a presión reducida  
20 sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento proporcionó  
ácido 7 $\beta$ -amino-3-(2-carboxi-6(ó 3)-nitrobenzoiloxi)metil-  
-3-cefem-4-carboxílico (2,93 g).

IR(KBr): 1787, 1734, 1614, 1535, 1350 cm<sup>-1</sup>

25

#### Ejemplo 32

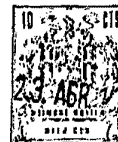
Se suspendió en agua (48 ml) ácido 7 $\beta$ -amino-3-  
-(2-carboxi-benzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (7,33  
g) y, a 0-3°C, se añadió hidróxido sódico 2N (19,5 ml) en  
pequeñas porciones, teniendo cuidado de que el pH no su  
30 biera de 8,5. Luego, después de la adición de hidrogenocar



1 bonato sódico (3,65 g), se añadió gota a gota una solu-  
ción de cloruro de D- $\alpha$ -sulfofenilacetilo (5,0 g) en ace-  
tato de etilo (8,8 ml), a 0-5°C durante un periodo de 1  
hora. Una vez concluida la adición gota a gota, se llevó  
5 la reacción a 0-5°C durante 20 minutos. La mezcla de reac-  
ción se ajustó a pH 5,5 y se separó. La capa acuosa se to-  
mó, se desgasificó, y después de confirmar que el pH es-  
taba comprendido entre 5,5 y 6,5, se añadió etanol (800  
ml) durante un periodo de 1 hora. Después de esto, se agi-  
10 tó la mezcla durante 30 minutos, seguido de enfriamiento  
a una temperatura no superior a 5°C. Los cristales resul-  
tantes fueron recogidos por filtración, se lavaron con  
etanol-agua (10:1) y etanol, en el orden citado. El pre-  
cedimiento proporcionó sal trisódica del ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -sul-  
15 fofenilacetamido)-3-(2-carboxibenzoiloxi)-metil-3-cefem-  
-4-carboxílico (11,6 g).  
IR(KBr): 3350, 1768, 1735, 1670, 1610 cm<sup>-1</sup>.  
RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 3,44(2H, ABq, J=18Hz), 5,00(2H, ABq, J=13Hz),  
5,06(1H, d, J=5Hz), 5,08(1H, s), 5,67(1H, d, J=5Hz), 7,3-  
20 -7,9(m, 9H).

### Ejemplo 33

Se suspendió en agua (48 ml) ácido 7 $\beta$ -amino-3-  
(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (6,09 g) y,  
25 a 0-3°C, se añadió hidróxido sódico 2N (10,4 ml) en pe-  
queñas porciones, teniendo cuidado de que el pH no subiera  
de 8,5. Luego, después de la adición de hidrogenocarbona-  
to de sodio (3,65 g) se añadió gota a gota una solución  
de cloruro de D- $\alpha$ -sulfofenilacetilo (5,0 g) en acetato  
30 de etilo (8,8 ml), a 0-5°C durante un periodo de 1 hora.



Una vez concluida la adición gota a gota, la reacción se llevó a cabo a 0-5°C durante 20 minutos. Luego se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 5,5 y se separó. La capa acuosa se tomó, se desgasificó y, después de confirmar que el pH estaba comprendido entre 5,5 y 6,5, se añadió etanol (800 ml) a esta solución acuosa (unos 80 ml). Después de esto se agitó la mezcla durante 30 minutos, al cabo de cuyo tiempo se enfrió a una temperatura no superior a 5°C. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavó con etanol-agua (10:1) y etanol, y se secó. El procedimiento proporcionó sal disódica del ácido 7β-(D-α-sulfofenilacetamido)-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (8,8 g).

IR(KBr): 3300, 1763, 1740, 1680, 1610, 1215, 1047 cm<sup>-1</sup>

RMN(δ en D<sub>2</sub>O): 2,27(3H, s,  $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{CH}_3$ ), 3,29(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 4,84(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,00(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,07(1H, s, -CH-), 5,70(1H, d, J=5Hz, 7-H), 7,25-7,80(5H, m)

$\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{O}_3\text{Na}$

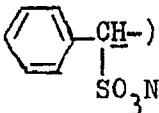
#### Ejemplo 34

Se disolvió en dimetilformamida (10 ml) sal disódica del ácido 7β-(D-α-sulfofenilacetamido)-3-hidroxi metil-3-cefem-4-carboxílico (940 mg) junto con anhídrido glutárico (580 mg) y trietilamina (404 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo se separó por destilación la dimetilformamida. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y la solución acuosa se desaló con Amberlite IR-120(H), se ajustó a pH 6,0 con hidróxido sódico 1N y se liofilizó. El liofilizado se volvió a disolver en agua y se purificó por cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2. El pro



cedimiento proporcionó sal trisódica del ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -sulfofenilacetamido)-3-(4-carboxibutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico.

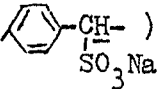

IR(KBr): 1760, 1675, 1620 cm<sup>-1</sup>.

RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 1,65-2,60(6H, m), 3,41(2H, q, 2-CH<sub>2</sub>), 4,83(2H, d, 3-CH<sub>2</sub>), 5,0(1H, s, ) 5,08(1H, d, 6-H), 5,75(1H, d, 7-H), 7,47(5H, m).

Ejemplo 35

Se disolvió en dimetilformamida (3 ml) sal disódica del ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -sulfofenilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (470 mg) junto con anhídrido succínico (250 mg) y trietilamina (200 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se diluyó con una pequeña cantidad de agua y se separó por destilación la dimetilformamida a presión reducida. El residuo se disolvió mediante la adición de agua y se purificó por cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2. El procedimiento proporcionó sal trisódica del ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -sulfofenilacetamido)-3-(3-carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 1765, 1685, 1600 cm<sup>-1</sup>

RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 2,62(4H, s, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO-), 3,38(2H, q, 2-CH<sub>2</sub>), 4,95(2H, 3-CH<sub>2</sub>), 5,10(1H, s, ) 5,21(1H, d, 6-H), 5,91(1H, d, 7-H), 7,78(5H, m, ).

Ejemplo 36

Se disolvió en cloroformo (5 ml) sal de dietilamina del ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -sulfofenilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (480 mg) seguido de la



1 adición de dicetena (300 mg). La mezcla se agitó a tempe-  
ratura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se se-  
paró por destilación el disolvente. El residuo se diluyó  
con agua y se desaló con Amberlite IR-120(H). La solución  
5 desalada se ajustó a pH 5,7 con solución de hidróxido só-  
dico 1N y se liofilizó. Rendimiento 400 mg. El liofiliza-  
do se purificó por cromatografía en columna sobre Amberli-  
te XAD-2. El procedimiento proporcionó sal disódica del  
ácido  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -sulfofenilacetamido)-3-(3-oxobutiriloxi)me-  
10 til-3-cefem-4-carboxílico.

Se encontró que este producto concordaba en es-  
pectros IR y de RMN con el producto obtenido en el Ejemplo  
33.

#### 15 Ejemplo 37

Se suspendió en diclorometano (80 ml) ácido  $7\beta$ -  
-amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico  
(15,7 g). A  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añadió trietilamina (10,1 g). A la  
solución resultante se añadió una solución de cloruro de  
20 4-cloro-3-oxobutirilo (1,41 mMol/g)(44,9 g) gota a gota a  
 $-20 - -15^{\circ}\text{C}$  a lo largo de un periodo de tiempo de 20 minu-  
tos. Una vez completada la adición gota a gota, se llevó  
a cabo la reacción a una temperatura no superior a  $-5^{\circ}\text{C}$   
durante 1 hora. Después de la reacción, se separó por des-  
25 tilación el diclorometano y el residuo se disolvió median-  
te la adición de tetrahidrofurano (50 ml), acetato de eti-  
lo (100 ml) y ácido fosfórico acuoso al 10%. La solución  
resultante se separó y se tomó la capa orgánica. La capa  
acuosa se extrajo con una mezcla disolvente de acetato de  
30 etilo-tetrahidrofurano (5:1). Los extractos fueron reuni-

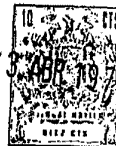


1 dos, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloru-  
ro de sodio, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtró.  
Se separó por destilación el disolvente y el residuo se  
trató con acetato de etilo-éter. El polvo resultante se re-  
5 cogió por filtración, se lavó con éter y se secó. El pro-  
cedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -(4-cloro-3-oxobutilamido)-  
-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (20,4 g).  
IR(KBr): 3325, 1782, 1740, 1732, 1715, 1685, 1650  $\text{cm}^{-1}$   
RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 2,14(3H,s), 3,55(4H,s), 3,54(2H, ancha),  
10 4,44(2H,s), 4,90(2H, ABq, J=13Hz), 5,05(1H,d, J=5Hz), 5,54  
(1H,q, J=5 y 8Hz), 8,96(1H,d, J=8Hz).

La solución en diclorometano del cloruro de 4-  
cloro-3-oxobutirilo usada en esta reacción fué preparada  
disolviendo dicetena (84,0 g) en diclorometano (420 ml),  
15 e introduciendo cloro gaseoso (78,1 g) a -30 - -35°C duran-  
te una hora.

#### Ejemplo 38

Mientras se agitaba a -40 - -30°C una solución  
20 de dicetena (0,91 g) en diclorometano (2 ml), se añadía  
gota a gota bromo (1,82 g). Por separado se disolvieron  
en diclorometano (20 ml) ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-oxobutiriloxi)  
metil-3-cefem-4-carboxílico (2,6 g) y trietilamina (1,7 g),  
y se enfrió a -40°C. Esta solución se añadió a la mezcla de  
25 reacción anterior. Después de agitar durante 20 minutos, la  
mezcla se agitó adicionalmente enfriando con hielo. Des-  
pués de la adición de agua (7 ml), ácido fosfórico y ace-  
tato de etilo, la mezcla se agitó vigorosamente y la capa  
orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico,  
30 se secó y se decoloró con carbón activo. Después, el disol



1     vente se separó por destilación y se añadió éter. El pro-  
cedimiento proporcionó ácido  $7\beta$ -(4-bromo-3-oxobutilamido)  
-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (2,4 g).  
IR(KBr): 1790, 1730, 1645, 1545  $\text{cm}^{-1}$


5     RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 2,17(3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 3,60(2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ ),  
3,3-3,8(2H, ancha,  $2-\text{CH}_2$ ), 4,36(2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{CO}-$ ), 4,75 y  
5,06(2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ ,  $3-\text{CH}_2$ ), 5,07(1H, d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 6-H), 5,68  
(1H, dd,  $J=4,5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 9,04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

#### 10                    Ejemplo 39

Se agitó a  $-30^\circ\text{C}$  una solución de dicetena (0,20 ml) en diclorometano (1 ml), se añadió gota a gota durante un periodo de 10 minutos una solución de cloro en tetraclo-  
15     ruro de carbono 1,5 M (2,0 g). La mezcla se agitó adicionalmente a  $-25 - -35^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Por separado, se disolvieron en diclorometano (5 ml) ácido  $7\beta$ -amino-3-  
 $\langle 2$ -carboxi-6(ó 3)-nitrobenzoiloxi7metil-3-cefem-4-carboxí-  
lico (0,90 g) y trietilamina (0,84 ml), y se enfrió a  $-5$   
-  $-10^\circ\text{C}$ . A esta solución se añadió la mezcla de reacción  
20     anterior, gota a gota, a  $-20 - -30^\circ\text{C}$  durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se agitó luego a la misma temperatu-  
ra durante 45 minutos. Después, se destiló la mezcla de  
reacción a presión reducida y el residuo se agitó vigorosa-  
25     mente con acetato de etilo (25 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y ácido fosfórico acuoso al 10% (20 ml). La capa orgá-  
nica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro  
de sodio (15 ml), se secó sobre sulfato sódico y se con-  
centró a presión reducida. Después, por adición de éter, se  
obtuvo un polvo. Este polvo se recuperó por filtración, se  
30     lavó con éter (10 ml) y se secó a presión reducida sobre



1 pentóxido de fósforo. El procedimiento proporcionó ácido  
 7 $\beta$ -(4-cloro-3-oxobutilamido)-3- $\alpha$ -carboxi-6(3)-nitroben-  
 zoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (0,70 g).

5 RMN( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 3,4-3,8(2H, 2-CH<sub>2</sub>), 3,54(2H, s, -COCH<sub>2</sub>CO-),  
 4,52(2H, s, ClCH<sub>2</sub>-) 4,94 y 5,22(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>),  
 5,04(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,68(1H, dd, J=5 y 8 Hz, 7-H), 7,7-  
 8,5(3H, m, ) 9,04 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

#### Ejemplo 40

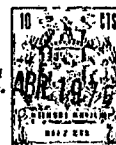
10 Se disolvió en acetona (10 ml) ácido 7 $\beta$ -(4-cloro-  
 -3-oxobutilamido)-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carbo-  
 xílico (4,33 g) y, enfriando con hielo, se añadieron agua  
 (10 ml) y tiourea (0,84 g). Luego, se añadieron hidrogeno  
 15 carbonato de sodio (0,84 g) y agua (10 ml). La mezcla se  
 hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas, des-  
 pués de cuyo tiempo se enfrió con hielo. Los cristales re-  
 sultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua,  
 acetona y éter y se secaron. El procedimiento proporcionó  
 ácido 7 $\beta$ - $\alpha$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido-3-(3-oxo-  
 20 butiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (4,22 g).



IR(KBr): 1775, 1740, 1710, 1661 cm<sup>-1</sup>.

25 RMN( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 2,17(3H, s, - $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CCH<sub>3</sub>), 3,38(2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH-),  
 3,51(2H, 2-CH<sub>2</sub>), 3,59(2H, s, - $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CH<sub>2</sub> $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -), 4,77 y 5,06(2H, ABq,  
 J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,05 (1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,69(1H, dd,  
 J=5 y 9Hz, 7-H), 6,23 (1H, s, tiazolina-H), 8,82(1H, d,  
 J=9Hz, -CONH-)

#### Ejemplo 41

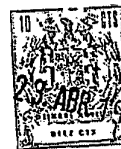
30 Se disolvió en dimetilformamida (3,5 ml) sal só-  
 dica del ácido 7 $\beta$ - $\alpha$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido-



1 -3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,37 g), seguido por  
 la adición de anhídrido O-carboximandélico (0,90 g). La mez  
 5 cla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, des-  
 pués de cuyo tiempo se separó por destilación la mayor par  
 te de la dimetilformamida, a presión reducida. Al residuo  
 se añadió acetato de etilo (50 ml), seguido de vigorosa agi  
 tación. El polvo resultante se recuperó por filtración, se  
 lavó con acetato de etilo (20 ml), diclorometano (20 ml) y  
 éter (20 ml) en el orden mencionado. El procedimiento pro  
 10 porcionó ácido 7 $\beta$ -[2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido]7-  
 -3-mandeliloxi-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,60 g).  
 IR(KBr): 1780, 1743, 1665, 1643, 1537 cm<sup>-1</sup>  
 RMN( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO+D<sub>2</sub>O): 3,33 y 3,65(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>),  
 3,37(2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 4,8-5,3(2H, 3-CH<sub>2</sub>), 4,97(1H, d, J=5Hz,  
 15 6-H), 5,21(1H, s,  CH-), 5,64(1H, d, J=5Hz, 7-H), 6,25  
 (1H, s, tiazolín-H), 7,2-7,6(5H, ).

#### Ejemplo 42

20 Se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml) sal  
 sódica del ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-3-  
 -cefem-4-carboxílico (3,86 g) y, a -5°C, se añadieron tri  
 etilamina (1,40 ml) y dicetena (1,50 ml). La reacción se  
 llevó a cabo a -5 - 0°C durante 1 hora, después de cuyo  
 tiempo la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo  
 25 (200 ml). La mezcla se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídri  
 co 4N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de aceta  
 to de etilo se lavó con agua, se diluyó con agua, se llevó  
 a pH 7,0 con solución acuosa de hidrogenocarbonato de so  
 dio al 5% y se separó. Se tomó la capa acuosa, se concen  
 30 tró y se sometió a cromatografía de columna sobre Amberlite



1 XAD-2, efectuándose la elución con agua-metanol. Se liofi-  
lizó el eluato. El procedimiento anterior proporcionó sal  
sódica del ácido  $7\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-(3-oxobutiriloxi)  
metil-3-cefem-4-carboxílico (4,48 g),

5 IR(KBr): 3300, 1765, 1745, 1670, 1613  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,31(3H,s), 3,47(2H,ABq,J=18Hz), 3,85(2H,s),  
4,88(2H,ABq,J=13Hz), 5,08(1H,d,J=5Hz), 5,60(1H,d,J=5Hz),  
6,9-7,5(3H,m).

#### 10 Ejemplo 43


Se disolvió en diclorometano (50 ml) sal de tri-  
etilamina del ácido  $7\beta$ -fenilacetamido-3-hidroximetil-3-ce-  
fem-4-carboxílico (4,5 g), seguido por la adición de anhí-  
drido succínico (1,5 g). La mezcla se agitó a temperatura  
15 ambiente durante 5 horas, después de cuyo tiempo se separó  
por destilación el disolvente a presión reducida. Luego,  
después de la adición de agua y acetato de etilo, se ajus-  
tó el residuo a pH 2,0 con ácido fosfórico. La capa de ace-  
tato de etilo se secó y se concentró. Los cristales resul-  
20 tantes se recogieron por filtración (2,9 g). Las aguas ma-  
dres fueron concentradas posteriormente y, después de la  
adición de éter, se dejó en reposo el concentrado, con lo  
que se obtuvieron cristales (1,6 g). Estos cristales fueron  
recristalizados en acetato de etilo.

25 El procedimiento proporcionó ácido  $7\beta$ -fenilaceta-  
mido-3-(3-carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico;  
punto de fusión: 86-89°C.

IR(KBr): 1800, 1735; 1692, 1660  $\text{cm}^{-1}$

30 RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 2,48(4H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3,51(4H,2-CH<sub>2</sub>,  
-CH<sub>2</sub>CO-), 4,69 y 5,02(2H,ABq,J=13Hz), 5,00(1H,d,J=5Hz,6-H)





1 5,63(1H, dd, J=5 y 9Hz, 7-H), 7,23(5H, ) , 9,02 (1H, d, J=9Hz, -CONH-).

#### Ejemplo 44

5 Se repitió el procedimiento de reacción del Ejemplo 43 con la excepción de que se usó anhídrido ftálico (2,2 g) en lugar de anhídrido succínico. Este procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -fenilacetamido-3-(2-carboxibenzoil

10 oxi)metil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión: 126-129°C (acetato de etilo-éter).

IR(KBr): 1788, 1731, 1695, 1662 cm<sup>-1</sup>

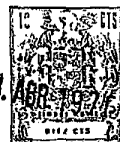
RMN( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 3,53(2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 3,61(2H, 2-CH<sub>2</sub>), 4,90  
y 5,27(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,08(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,68  
(1H, dd, J=5 y 8 Hz, 7-H), 7,25(5H, ) , 7,62(4H, ) ,  
15 9,07(1H, d, J=8Hz, -CONH-)

#### Ejemplo 45

20 Se añadió diclorometano (20 ml) a una mezcla de ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (3,14 g) y dimetilacetamida (1,8 g). Después, enfriando con hielo y agitando, se añadió cloruro de fenoxiacetilo (1,8 g). La mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual se separaron por filtración los productos insolubles y se lavó el filtrado con una solución acuosa de cloruro de

25 sodio. La capa orgánica se extrajo con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se acidificó con ácido fosfórico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó, y se destiló para eliminar el disolvente. Al resi

30 duo se añadió éter y el polvo resultante se recuperó por



1 filtración y se lavó con éter.

El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 1788, 1722 cm<sup>-1</sup>.

5 RMN( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 2,18(3H, s,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  CH<sub>3</sub>), 3,60(2H, 2-CH<sub>2</sub>), 3,66  
(2H, s,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  CH<sub>2</sub>  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  C-), 4,67(2H, s, -OCH<sub>2</sub>-), 4,99(2H, 3-CH<sub>2</sub>), 5,18  
(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,78(1H, dd, J=5 y 8 Hz, 7-H), 6,8-7,7  
(5H, m), 9,07(1H, d, J=8Hz).

10

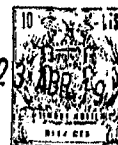
#### Ejemplo 46

Se suspendió en diclorometano (5 ml) ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (314 mg) y, a -10°C, se añadió trietilamina (0,28 ml). A la solución resultante se añadió dicetena (0,2 ml), y la reacción se llevó a cabo a una temperatura no superior a 0°C durante 2 horas. Después de esta reacción se separó por destilación el diclorometano y se disolvió el residuo en agua-acetato de etilo, se ajustó el pH a 2,0 con ácido clorhídrico 4N y se dejó separar. Se tomó la capa de acetato de etilo, se diluyó con agua, se ajustó a pH 7,0 con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5%, y se dejó separar. Se tomó la capa acuosa, se concentró y se sometió a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, llevándose a cabo la elución con agua-metanol. Se liofilizó el eluato. El procedimiento anterior proporcionó sal sódica del ácido 7 $\beta$ -(3-oxobutilamido)-3-(3-oxobutiriloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico (375 mg).

25

IR(KBr): 3320, 1770, 1745, 1660, 1610 cm<sup>-1</sup>

30 RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 2,27(6H, s), 3,55(2H, ABq, J=18Hz), 4,93(2H, ABq, J=13Hz), 5,15(1H, d, J=5Hz), 5,70(1H, d, J=5Hz).

Ejemplo 47

Se disolvió en acetonitrilo (5 ml) ácido 7 $\beta$ -(4-bromo-3-oxobutilamido)-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (2,4 g), seguido por la adición de éster O-metílico del ácido tiocarbámico (0,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y los cristales resultantes se recogieron por filtración. El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -[2-(2-oxo-4-tiazolin-4-il)acetamido]-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 1780, 1722, 1675, 1629 cm<sup>-1</sup>.

RMN( $\delta$ ) en d<sub>6</sub>-DMSO): 2,17(3H, s, -COCH<sub>3</sub>), 3,32(2H, s, -CH<sub>2</sub>-CONH), 3,41 y 3,64(2H, ABq, J=18Hz, 2-H), 3,58(2H, s, -COCH<sub>2</sub>CO-), 4,75 y 5,06(2H, ABq, J=13Hz), 5,06(1H, d, J=4,5Hz, 6-H), 5,68(1H, dd, J=4,5 y 8Hz, 7-H), 5,99(1H, s, tiazolín-H), 8,94(1H, d, J=8Hz, -CONH-), 11,06(1H, tiazolín-NH).

Ejemplo 48

Se suspendió en diclorometano (7 ml) ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (660 mg) seguido por la adición de N,N-dimetilacetamida (0,7 ml). Después, enfriando con hielo y agitando, se añadió una solución de cloruro de (1H-tetrazol-1-il)acetilo (294 mg) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de cuyo tiempo se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se dejó separar. Se tomó la capa acuosa, se lavó con diclorometano, se acidificó con ácido fosfórico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se volvió a extraer con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico para llevar a la fase acuosa el compuesto deseado. Esta solución



1 acuosa se purificó mediante cromatografía en columna so-  
 bre Sephadex LH-20. Las fracciones que contenían el pro-  
 ducto dominante fueron reunidas y liofilizadas. El proce-  
 dimiento proporcionó sal disódica del ácido  $7\beta$ - $\overline{2}$ -(1H-tetrazol-1-il)acetamido-  
 5  $\overline{7}$ -3-(3-carboxipropioniloxi)metil-3-  
 -cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 1765, 1620  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,60(4H, m,  $-(\text{CH}_2)_2^-$ ), 3,44 y 3,74(2H, ABq,  
 J=17Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,20(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,59(2H, s,

10  $\text{NCH}_2\text{CO}-$ ), 5,76(1H, d, J=5Hz, 7-H), 9,33(1H, s, tetrazol-H).

#### Ejemplo 49

Se suspendió en diclorometano (10 ml) ácido  $7\beta$ -  
 -amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (942  
 15 mg), seguido por la adición de N,N-dimetilacetamida (1 ml).  
 Después, enfriando con hielo y agitando, se añadió una so-  
 lución de cloruro de (1H-tetrazol-1-il)acetilo (441 mg) en  
 diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a  
 temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual  
 20 se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de  
 sodio. La capa acuosa, es decir el extracto acuoso, se pu-  
 rificó mediante cromatografía en columna sobre Sephadex  
 LH-20. Las fracciones ricas en el producto deseado fueron  
 reunidas, concentradas, acidificadas con ácido fosfórico y  
 25 extraídas con acetato de etilo. Se secó el extracto, se  
 concentró y se trató con éter. El procedimiento proporcio-  
 nó ácido  $7\beta$ - $\overline{2}$ -(1H-tetrazol-1-il)acetamido- $\overline{7}$ -3-(3-oxobuti-  
 riloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 1782, 1707  $\text{cm}^{-1}$

30 RMN( $\delta$  en  $\text{d}_6$ -DMSO): 2,17(3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3,55(2H, ancha, 2- $\text{CH}_2$ ),



1 3,59(2H, s,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ ), 4,78 y 5,08(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>),  
 5,09(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,34(2H, s, NCH<sub>2</sub>CO-), 5,71(1H, dd, J=5 y  
 8Hz, 7-H), 9,28(1H, s, tetrazol-H), 9,46(1H, d, J=8Hz, -CONH-).

5 Ejemplo 50

Se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) ácido D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)acético (2,68 g), seguido por la adición de 2,6-lutidina (1,08 g). Mientras se enfriaba a -10°C y se agitaba, se añadió suavemente cloroformiato de etilo (1,08 g) y la mezcla se agitó a -10°C durante 20 minutos. Se añadió en una sola vez a la mezcla anterior una solución mixta, enfriada con hielo, de ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (3,14 g) e hidrogeno-carbonato sódico (1,0 g) en agua (30 ml). La mezcla total se agitó a -3°C durante 10 minutos y después, enfriando con agua con hielo, durante 2 horas. Después de la adición de agua (60 ml) se lavó la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y, con agitación, en presencia de acetato de etilo (100 ml), se añadió suavemente ácido fosfórico al 50% para llevar el pH a 3,0. Se tomó la capa de acetato de etilo, se enjuagó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se trató con una solución 2N de 2-etilhexanoato de sodio en alcohol isopropílico (6 ml). El precipitado resultante se recogió por decantación, se deslió con acetato de etilo, se recogió por filtración y se secó a presión reducida sobre pentóxido de fósforo. El polvo pardo resultante así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2. El procedimiento proporcionó sal sódica del ácido 7 $\beta$ - $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)acetamido)-3-(3-oxobutiriloxi)me-

10

15

20

25

30



1 til-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 3400, 1770, 1680, 1610  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$ -en  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,45(9H, s), 2,30(3H, s), 3,43(2H, ancha), 5,65  
 (1H, d, J=5Hz, 7H), 6,76-7,40(4H, m).

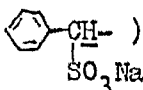

5

#### Ejemplo 51

Se disolvió en agua (0,3 ml) sal disódica del ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -sulfofenilacetamido)-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (278 mg), juntamente con piridina (50 mg) y KSCN(1,2 g). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora, después de lo cual se sometió a cromatografía de columna sobre Amberlite XAD-2, llevándose a cabo la elución con agua. Las fracciones ricas en el producto deseado fueron reunidas, liofilizadas y recristalizadas en metanol. El procedimiento proporcionó la sal 7-(D- $\alpha$ -sulfofenilacetamido)-3-cefem-3-piridinio-metil-4-carboxilato sódico.

15

IR(KBr): 1760, 1665, 1610  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,97, 3,35(2H, ABq, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,27, 5,40  
 (2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,07(1H, d, J=5,2Hz 6-H), 5,71(1H, d,  $\beta$ -J=5,2Hz,  
 20 7-H), 5,10(1H, s, , 7,47(5H, m), 8,04, 8,55, 8,90  
 (5H, ).

#### Ejemplo 52

25 Se repitió el procedimiento de reacción del Ejemplo 51 usando isonicotinamida (90 mg) en lugar de piridina, y el producto de reacción se trató del mismo modo que en el Ejemplo 51. El procedimiento proporcionó la sal 7-(D- $\alpha$ -sulfofenilacetamido)-3-cefem-3-(4-carbamoylpiridino)metil-4-carboxilato sódico. Se purificó por recristalización en eta-

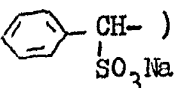
30



1 nol-agua.

Punto de fusión: 175°C (con descomposición)..

IR(KBr): 1765, 1692, 1645, 1615, 1029 cm<sup>-1</sup>


RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 2,99, 3,56(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 5,40, 5,51  
 5 (2H, 3-CH<sub>2</sub>), 5,13(1H, d, J=4,8Hz, 6-H), 5,73(1H, d, J=4,8Hz, 7-H),  
 5,10(1H, s,  7,40(5H, m), 8,31, 9,07(4H).

### Ejemplo 53

Se disolvió en acetona acuosa al 50% (8 ml) ácido  
 10 7<sup>6</sup>-(2-tienilacetamido)-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxí-  
 lico (0,49 g) junto con acetil-acetona (0,50 g) e hidrógeno-  
 carbonato sódico (0,17 g), y la solución se agitó a 60°C du-  
 rante 1 hora. La mezcla de reacción se llevó a temperatura  
 ambiente y se separó por destilación la mayor parte de la  
 15 acetona, a presión reducida. Al residuo se añadió solución  
 acuosa de ácido fosfórico al 5% (10 ml), junto con acetato  
 de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con  
 solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se se-  
 20 có sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reduci-  
 da. Después, por adición de éter, se obtuvo un polvo. Este  
 polvo fué suspendido en agua (3 ml) y se disolvió mediante  
 la adición de hidrogenocarbonato sódico. La solución se so-  
 metió a cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20, lle-  
 vándose a cabo la elución con agua. Las fracciones desecadas  
 25 fueron reunidas y liofilizadas. El procedimiento proporció-  
 nó la sal sódica del ácido 7<sup>6</sup>-(2-tienilacetamido)-3-(2-ace-  
 til-3-oxo)butil-3-cefem-4-carboxílico (0,28 g). Este produc-  
 to se disolvió en agua (10 ml), seguido por la adición de  
 solución acuosa de ácido fosfórico al 10% (2 ml) y acetato  
 30 de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con



1 agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. Después, por adición de éter, se obtuvo un polvo. Este polvo fué recogido por filtración, se lavó con éter y se secó a presión reducida sobre pentóxido de fósforo.

5 El procedimiento proporcionó ácido 7<sup>α</sup>-(2-tienilacetamido)-3-(2-acetal-3-oxo)butil-3-cefem-4-carboxílico (0,23 g).  
 IR(KBr): 1765, 1718 cm<sup>-1</sup>  
 RMN( $\delta$  en d<sub>6</sub>-DMSO): 2,13 y 2,18(6H, s, (COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,6-3,1(2H, m, 3-CH<sub>2</sub>), 3,31 y 3,56(2H, ABq, 2-CH<sub>2</sub>), 3,75(2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-),  
 10 4,14(1H, -CH- ), 5,01(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,58 (1H, dd, J=5 y 8 Hz, 7-H), 6,92 y 7,30 (3H,  ), 9,04(1H, d, J=8Hz, -CONH-).

#### Ejemplo 54

15 Se disolvió en acetona acuosa al 50% (40 ml), ácido 7<sup>β</sup>-(2-tienilacetamido)-3-(2-carboxi-6(ó 3)-nitrobenzoiloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,65 g) junto con acetilacetona (2,42 g) e hidrogenocarbonato sódico (1,22 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora, después de cuyo tiempo se trató mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53. El procedimiento proporcionó ácido 7<sup>β</sup>-(2-tienilacetamido)-3-(2-acetil-3-oxo)butil-3-cefem-4-carboxílico (1,26 g). En los espectros IR y de RMN, este producto estaba en buena concordancia con el producto según el Ejemplo 53.

20

25

#### Ejemplo 55

Se disolvió en acetona acuosa de 50% (8 ml) ácido 7<sup>β</sup>- $\overline{D}$ -5-(p-t-butylbenzamido)-5-carboxivaleramido-7-3-(2-carboxi-6(ó 3)-nitrobenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico

30



1 (0,73 g) junto con acetilacetona (0,50 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,34 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora, después de lo cual se trató mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53.

5 El procedimiento proporcionó ácido  $7\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3-(2-acetil-3-oxo)butil-3-cefem-4-carboxílico (0,29 g).

IR(KBr): 1767, 1721, 1655, 1635  $\text{cm}^{-1}$

10 RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,30(9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,76 y 2,25(6H,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 2,6-3,1(2H, m, 3- $\text{CH}_2$ ), 3,2-3,6(2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 4,13(1H,  $-\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$ ), 4,37(1H,  $-\text{CH}-$ ), 4,99(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,57(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,43 y 7,83(4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8,40(1H, d, J=8Hz,  $-\text{CH}-\text{NH}-$ ), 8,77(1H, d, J=8Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

#### 15 Ejemplo 56

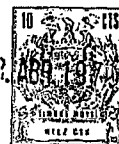
Se disolvió en acetona acuosa de 50% (8 ml) ácido  $7\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico(0,67 g), juntamente con acetilacetona (0,50 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,25 g).

20 La mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 horas, después de lo cual se trató mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53. El procedimiento proporcionó ácido  $7\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3-(2-acetil-3-oxo)butil-3-cefem-4-carboxílico (0,33 g). En los espectros IR y de RMN, este producto estaba en concordancia con el

25 producto obtenido en el Ejemplo 55.

#### Ejemplo 57

30 En acetona acuosa de 50% (14 ml) se disolvió ácido  $7\beta$ - $\Delta$ -5-(o-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3- $\Delta$ -



-carboxi-6(6 3)-nitrobenzoiloxi7-metil-3-cefem-4-carboxílico  
 (0,73 g), pirrol (0,20 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,25  
 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora, después de lo  
 cual se llevó a temperatura ambiente y la mayor parte de la  
 5 acetona se separó por destilación a presión reducida. Des-  
 pués se añadieron solución acuosa de ácido fosfórico al 5%  
 (15 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de  
 etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro  
 sódico (20 ml), se secó (sobre sulfato magnésico) y se con-  
 10 centró a presión reducida. Después, por adición de éter, se  
 obtuvo un polvo. Este polvo se suspendió en agua (3 ml) y  
 se disolvió mediante la adición de hidrogeno-carbonato sódico  
 (0,17 g). La solución se sometió a cromatografía en colum-  
 na sobre Sephadex LH-20(250 ml), llevándose a cabo la elu-  
 15 ción con agua. Las fracciones que contenían el producto de-  
 seado fueron reunidas y liofilizadas. El procedimiento ante-  
 rior proporcionó sal disódica del ácido 7β-D-5-(p-t-butil-  
 benzamido)-5-carboxivaleramido7-3-(2-pirroli)metil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (0,29 g).

20 IR(KBr): 1760, 1600 cm<sup>-1</sup>

RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 1,23(9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,86 y 2,42(6H, -CH<sub>2</sub>)  
 3-), 2,86 y 3,25(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 3,42 y 3,73  
 (2H, ABq, J=15Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 4,51(1H, -CH-), 4,96(1H, d, J=  
 5Hz, 6-H), 5,61(1H, d, J=5Hz, 7-H), 5m93(1H, pirrol-3-H),  
 25 6,07(1H, pirrol-4-H), 6,77(1H, pirrol-5-H), 7,38 y 7,76  
 (4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>+), 7,80(1H, pirrol-1-H).


#### Ejemplo 58

Se disolvió en acetona acuosa de 50% (14 ml) áci-  
 30 do 7β-D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido7-3-(2-



1 -carboxi-6(3)-nitrobenzoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico  
 (0,73 g), juntamente con N-metilpirrol(0,24 g) e hidrogeno-  
 carbonato sódico (0,25 g). La mezcla se agitó a 60°C duran-  
 te 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se tra-  
 5 tó del mismo modo que en el Ejemplo 57. El procedimiento pro-  
 porcionó sal disódica del ácido 7β-D-5-(p-t-butilbenzamido)-  
 -5-carboxivaleramido-3-(N-metilpirrol-2-il)-metil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (0,21 g).

IR(KBr): 1757, 1597 cm<sup>-1</sup>

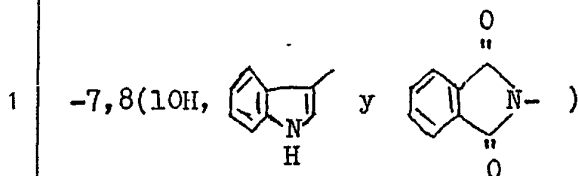
10 RMN(δ en D<sub>2</sub>O): 1,21(9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,87 y 2,45(6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-),  
 2,79 y 3,07(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 3,46(3H, s, N-CH<sub>3</sub>),  
 3,51 y 3,87(2H, ABq, J=15Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 4,51(1H, -CH-), 4,91  
 (1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,58(1H, d, J=5Hz, 7-H), 5,86(1H, pirrol  
 -3-H), 5,99(1H, pirrol-4-H), 6,61(1H, pirrol-5-H), 7,39  
 15 y 7,79(4H, ).

#### Ejemplo 59

Se disolvió en acetona acuosa de 50% (12 ml) áci-  
 do 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-mandeliloxime-  
 20 til-3-cefem-4-carboxílico (0,64 g) junto con indol (0,35 g)  
 e hidrogenocarbonato sódico (0,17 g). La mezcla se agitó a  
 60°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mez-  
 cla se trató mediante un procedimiento similar al descrito  
 en el Ejemplo 57. El procedimiento proporcionó sal disódi-  
 25 ca del ácido 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(3-  
 -indolil)metil-3-cefem-4-carboxílico (0,24 g).

IR(KBr): 1758, 1702, 1600 cm<sup>-1</sup>

30 RMN(δ en D<sub>2</sub>O): 1,68 y 2,26(6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 2,45 y 2,82(2H,  
 ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 3,61 y 3,86(2H, ABq, J=15Hz, 3-CH<sub>2</sub>),  
 4,6-4,9(2H, -CH- y 6-H), 5,46(1H, d, J=5Hz, 7-H), 7,0-



Ejemplo 60

5 Se disolvió en acetona acuosa de 50% (14 ml) ácido 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(2-carboxi-6 (6 3)- nitrobenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (0,70 g), junto con indol (0,35 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,25 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 45 minutos y, una vez completada la reacción, se trató mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57. El procedimiento proporcionó sal disódica del ácido 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(3-indolil)metil-3-cefem-4-carboxílico (0,22 g). En espectro IR este producto estaba en concordancia con el producto obtenido en el Ejemplo 59.

Ejemplo 61

20 Se disolvió en agua (7 ml) ácido 7β-D-5-(p-t-butylbenzamido)-5-carboxivaleramido-3-(2-carboxi-6(6 3)-nitrobenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (0,73 g), azida de sodio (0,26 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,25 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y, después de la adición de ácido fosfórico acuoso al 10% (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. Después, por adición de éter, se obtuvo un polvo. Este polvo se suspendió en agua (3 ml) y se disolvió mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico

25

30



1 (0,17 g). Esta solución se sometió a cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20(250 ml), llevándose a cabo la elución con agua. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron reunidas y liofilizadas.

5 El procedimiento proporcionó sal disódica del ácido 7-β-D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido-7-β-azidometil-3-cefem-4-carboxílico (0,36 g).

IR(KBr): 2100, 1766, 1606 cm<sup>-1</sup>

10 RMN(δ en D<sub>2</sub>O): 1,32(9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,92 y 2,48(6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-) 3,05 y 3,53 (2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 4,03 y 4,20(2H, ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 4,52(1H, -CH-), 5,08(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,68(1H, d, J=5Hz, 7-H), 7,56 y 7,86 (4H, <math>\langle \rangle +</math>).

### Ejemplo 62

15 Se disolvió en solución amortiguadora de fosfato de pH 6,4 (40 ml) ácido 7-β-D-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido-7-β-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (908 mg), junto con un tiol heterocíclico nitrogenado (2,2 mmol.) e hidrógeno carbonato sódico (336 mg). La solución se agitó a 60°C durante 1 hora, después de lo cual se concentró a 20 presión reducida hasta unos 20 ml. El concentrado se sometió a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, efectuándose la elución con agua, etanol de 5% y etanol de 10% en el orden mencionado. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron reunidas y liofilizadas para obtener el correspondiente de los compuestos siguientes. La cifra del rendimiento de la reacción fué el valor determinado mediante cromatografía líquida inmediatamente después de la reacción.

30 (1) Sal disódica del ácido 7-β-D-(2-imino-4-tiazolin-4-il)



1 acetamido-7-3-(2-carboximetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-  
-3-cefem-4-carboxílico; rendimiento 85%.

IR(KBr): 1761  $\text{cm}^{-1}$

5 RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,56 y 3,92(2H, ABq, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 3,76(2H,  
s,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,16(2H, s,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,20 y 4,62(2H, ABq, J=  
13H, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,24(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,79(1H, d, J=5Hz, 7-H),  
6,65(1H, s, tiazolín-5-H).

(2) Sal disódica del ácido 7- $\alpha$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)  
acetamido-7-3-(3-hidroximetil-4-metil-1,2,4-triazol-5-il)  
10 tiometil-3-cefem-4-carboxílico, rendimiento 82%.

IR(KBr): 1760  $\text{cm}^{-1}$

15 RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,40 y 3,82(2H, ABQ, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 3,62 (2H,  
s,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3,74(3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3,72 y 4,34(2H, ABC, J=13Hz,  
3- $\text{CH}_2$ ), 4,82(2H, s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5,08(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,64  
(1H, d, J=5 Hz, 7-H), 6,52 (1H, s, tiazolin-5-H).


### Ejemplo 63

Se disolvieron en 50 ml de agua 5,61 g de ácido  
7- $\alpha$ -5-(benzamido)adipinamido-7-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-  
20 cefem-4-carboxílico, juntamente con 1,50 g de 5-mercapto-  
-1-metil-1H-tetrazol y 2,20 g de bicarbonato sódico. Una  
vez ajustado el pH a 5,2, la reacción se llevó a cabo a  
60°C durante 50 minutos. Después de enfriar se añadieron  
100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio  
25 y se ajustó el pH a 1,5 con HCl 4N. El precipitado sólido  
se recogió por filtración, se lavó con 20 ml de solución  
acuosa saturada de cloruro de sodio y se disolvió en 100  
ml de acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1) y 20 ml de  
agua. La capa orgánica se secó y se separó por destilación  
30 el disolvente a presión reducida. Al residuo se añadió



1 éter-acetato de etilo y el polvo resultante se recogió por  
 filtración, se lavó con éter y se secó. El procedimiento  
 proporcionó 5,45 g (rendimiento 94,8%) de ácido 7- $\overline{D}$ -5-ben-  
 zamido-5-carboxivaleramido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
 5 cefem-4-carboxílico.


IR(KBr): 3340, 1783, 1730, 1645, 1535  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,50-2,0(4H, m), 2,05-2,45(2H, m), 3,70  
 (2H, ancha), 3,93(3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 4,15-4,55(3H, m), 5,10  
 (1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,66(1H, dd, J=5 y 9Hz, 7-H), 7,32-7,97  
 10 (5H, m, ) , 8,43(1H, d, J=8Hz, -CONH-), 8,73(1H, d, J=9Hz, -CONH-).

#### Ejemplo 64

15 Se disolvieron en 50 ml de agua 6,11 g de ácido  
 7- $\overline{D}$ -5-(p-toluensulfonamido)adipinamido $\overline{7}$ -3-(3-oxobutiriloxi)-  
 -metil-3-cefem-4-carboxílico, juntamente con 1,50 g de 5-  
 mercapto-1-metil-1H-tetrazol y 2,20 g de bicarbonato sódico.  
 Después de que se ajustó la solución a pH 5,0 la reac-  
 ción se llevó a cabo a 60°C durante 50 minutos. Después de  
 20 la reacción, la mezcla de reacción se trató del mismo modo  
 que en el Ejemplo 63. El procedimiento proporcionó 5,96 g  
 (rendimiento 95,1%) de ácido 7- $\overline{D}$ -5-(p-toluensulfonamido)-  
 -5-carboxivaleramido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
 -3-cefem-4-carboxílico.

25 IR(KBr): 3275, 1780, 1727, 1635, 1535  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,45-1,78(4H, m), 2,0-2,3(2H, m), 2,41  
 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3,71(2H, ancha, 2-CH<sub>2</sub>), 3,95(3H, s, -NCH<sub>3</sub>),  
 4,28(2H, ancha), 5,06(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,62(1H, dd, J=  
 5,0 y 9,0Hz, 7-H), 7,47(4H, m, ) , 7,91(1H, d, J=9,0Hz),  
 30 8,68(1H, d, J=9,0Hz).

Ejemplo 65

Se disolvieron en 50 ml de agua 6,17 g de ácido 7- $\Delta$ -5-(p-terc-butylbenzamido)-5-carboxivaleramido-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico, juntamente con 1,74 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y 2,50 g de bicarbonato sódico. Luego se ajustó la solución a pH 5,0 y la reacción se efectuó a 60°C durante 50 minutos. Después de la reacción, la mezcla se trató del mismo modo que en el Ejemplo 63 obteniendo 6,02 g (rendimiento 95,3%) de ácido 7- $\Delta$ -5-(p-terc-butylbenzamido)-5-carboxivaleramido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 3350, 1780, 1725, 1643, 1532, 1504  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,30(9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,50-2,45(6H, m,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 3,64(2H, ancha, 2- $\text{CH}_2$ ), 3,93(3H, s,  $-\text{NCH}_3$ ), 4,27(2H, ancha, 3- $\text{CH}_2$ ), 4,36(1H, m,  $-\text{CH}-$ ) 5,0(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,62(1H, dd,  $J=5,0$  y  $8,0\text{Hz}$ , 7-H), 7,35(2H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,70(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,36(1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ), 8,76(1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

Ejemplo 66

Se disolvieron en 50 ml de agua 4,83 g de ácido 7- $\Delta$ -5-(caprilamido)-5-carboxivaleramido-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico, juntamente con 1,74 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y 2,50 g de bicarbonato sódico. Una vez ajustada la solución a pH 5,0 y añadidos 35,0 g de bromuro sódico, se efectuó la reacción a 60°C durante 45 minutos.

Después de este periodo de reacción, la mezcla de reacción se trató del mismo modo del Ejemplo 63. El procedimiento proporcionó 4,78 g (rendimiento 96,3%) de ácido



1 7- $\Delta$ -5-(caprilamido)-5-carboxivaleramido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 3300, 1775, 1725, 1655, 1640, 1545, 1533  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 0,60-2,40(21H,m), 3,70(2H, ancha, 2- $\text{CH}_2$ ),

5 3,95(3H,s,  $\text{NCH}_3$ ), 4,15(1H,m), 4,27(2H, ancha, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,03

(1H,d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,65(1H,dd,  $J=5,0$  y  $8,0\text{Hz}$ , 7-H), 7,97

(1H,d,  $J=8,0\text{Hz}$ , -CONH-), 8,76(1H,d,  $J=8,0\text{Hz}$ , -CONH-).


#### Ejemplo 67

10 Se disolvieron en 50 ml de agua 4,32 g de ácido  
7-fenilacetamido-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxi-  
lico, junto con 1,50 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y  
1,68 g de bicarbonato sódico, y la reacción se llevó a cabo  
a 60°C durante 50 minutos. Después de enfriar, la mezcla de  
15 reacción se ajustó a pH 5,0 y se lavó con acetato de etilo.  
Se llevó entonces el pH a 2,0 y se extrajo tres veces con  
acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó  
con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se  
trató con sulfato magnésico, se filtró y se destiló a pre-  
20 sión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se re-  
cristalizó en acetato de etilo-éter. El procedimiento pro-  
porcionó 4,29 g (rendimiento 96,2%) de ácido 7-fenilacetami-  
do-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-  
co.

25 IR(KBr): 3270, 1785, 1733, 1662, 1628, 1542  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 3,55(2H,s, - $\text{CH}_2\text{CO}$ -), 3,60(2H, ancha, 2- $\text{CH}_2$ ),

3,92(3H,s,  $\text{NCH}_3$ ), 4,26(2H, ancha, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,00(1H,d,  $J=5,0\text{Hz}$ ,

6-H), 5,60(1H,dd,  $J=5,0$  y  $8,0\text{Hz}$ , 7-H), 7,23 (5H,s, ,


8,98(1H,d,  $J=8\text{Hz}$ , -CONH-).

Ejemplo 68

En 10 ml de agua se disolvieron 561 mg de ácido 7- $\alpha$ -5-benzamido-5-carboxivaleramido-3-(3-oxobutiriloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico, junto con 252 mg de bicarbonato de sodio y 212 mg de 2-metiltio-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol. La reacción se efectuó a 60°C durante 50 minutos y, después de enfriar, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se liofilizó. El sólido resultante se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y se trató con acetona. Los cristales formados fueron recogidos por filtración y se lavaron con éter. El procedimiento proporcionó 614 mg de sal disódica del ácido 7- $\alpha$ -5-benzamido-5-carboxivaleramido-3-(2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 3400, 1766, 1640, 1600, 1530  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,40-2,55(6H,m,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 2,68(3H,s,  $\text{SCH}_3$ ), 3,33(2H,ABq,  $J=18\text{Hz}$ ,  $2-\text{CH}_2$ ), 4,14(2H,ABq,  $J=14\text{Hz}$ ,  $3-\text{CH}_2$ ), 4,30(1H,m,  $-\text{CH}-$ ), 5,01(1H,d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 6-H), 5,58(1H,d,  $J=$

4,5Hz, 7-H), 7,25-7,95(5H,m, ).


Ejemplo 69

En 10 ml de agua se disolvieron 561 mg de ácido 7- $\alpha$ -5-benzamido-5-carboxivaleramido-5-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico, junto con 252 mg de carbonato sódico y 224 mg de 5-mercapto-2-etoxicarbonilmetil-1H-1,3,4-tiazol. La reacción se efectuó a 60°C durante 50 minutos y, después de enfriar, la mezcla de reacción se trató del mismo modo que en el Ejemplo 68. El procedimiento proporcionó 642 mg de sal disódica del ácido 7- $\alpha$ -5-benzamido-5-carboxi



1 valeramido $\gamma$ -3-(2-etoxicarbonilmetil-1H-1,3,4-triazol-5-il-  
tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 3400, 3280, 1765, 1745, 1640, 1603, 1535  $\text{cm}^{-1}$

5 RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,20(3H, t,  $J=8$ , OHz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,50-2,50(6H,  
m,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 3,32(2H, ABq,  $J=19$ Hz,  $2-\text{CH}_2$ ), 3,80-4,50(7H,  
m), 4,95(1H, d,  $J=4,5$ Hz, 6-H) 5,52(1H, d,  $J=4,5$ Hz, 7-H), 7,20  
-7,90(5H, m, ).

#### Ejemplo 70

10 En 12 ml de agua se disolvieron 1,27 g de ácido  
7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3-(3-car-  
boxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico, junto con 0,25  
g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y 0,68 g de hidrogeno-  
carbonato sódico, seguido de agitación durante hora y media  
15 a 60°C. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatu-  
ra ambiente y se añadieron 30 ml de solución acuosa al 4%  
de ácido fosfórico, seguido de extracción con 50 ml de ace-  
tato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una  
solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml x 2) y  
20 se secó sobre sulfato magnésico, seguido por condensación  
a presión reducida. Al condensado se añadió éter y el pol-  
vo resultante se recuperó por filtración, se lavó con éter  
y se secó sobre pentóxido de fósforo a presión reducida pa-  
ra dar 1,02 g de ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-car-  
25 boxivaleramido $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
fem-4-carboxílico.

En espectros IR y de RMN se encontró que el pro-  
ducto estaba en buena concordancia con el producto obtenido  
en el Ejemplo 65.

Ejemplo 71

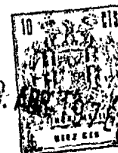
1 En 12 ml de agua se disolvieron 1,26 g de ácido  
7 $\beta$ -(D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido)-3-(3-car-  
boxiacriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico, 0,25 g de 5-mer-  
5 capto-1-metil-1H-tetrazol y 0,68 g de hidrogenocarbonato só-  
dico, y la solución se agitó durante 2 horas a 60°C, seguido  
por el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 70. El  
procedimiento proporcionó 0,88 g de ácido 7 $\beta$ -(D-5-(p-t-bu-  
tilbenzamido)-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
10 -5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico del que se encontró que  
el espectro IR y de RMN correspondían al del producto obte-  
nido en el Ejemplo 65.

Ejemplo 72

15 Se repitió la reacción del Ejemplo 71 empleando  
1,36 g de ácido 7 $\beta$ -(D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivale-  
ramido)-3-(2-carboxibenzoilo i)-metil-3-cefem-4-carboxílico.  
El procedimiento proporcionó 0,97 g de ácido 7 $\beta$ -(D-5-(p-t-  
butilbenzamido)-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
20 5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico, cuyos espectros IR y  
de RMN estaban en buena concordancia con los del producto  
obtenido en el Ejemplo 65.

Ejemplo 73

25 En 12 ml de agua se disolvieron 1,55 g de ácido  
7 $\beta$ -(D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido)-3-(3-car-  
boxi-3(6 2)-(p-clorofeniltio)propioniloxi)metil-3-cefem-4-  
carboxílico, 0,25 g de 5-mercaptop-1-metil-1H-tetrazol y 0,68  
g de hidrogenocarbonato sódico, y la solución se agitó duran-  
30 te una hora y media a 60°C, seguido de tratamiento del mis-



1 mo modo del Ejemplo 70. El procedimiento proporcionó 0,99 g  
de ácido  $7\beta$ -(D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido)-  
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico,  
cuyos espectros IR y de RMN estaban en concordancia con los  
5 del producto obtenido en el Ejemplo 65.

#### Ejemplo 74

Se repitió la reacción del Ejemplo 73 empleando  
1,21 g de ácido  $7\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-  
10 (3-carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico. El pro-  
cedimiento proporcionó 1,00 g de ácido  $7\beta$ -(D-5-ftalimido-5-  
carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
cefem-4-carboxílico, cuyos espectros IR y de RMN estaban en  
concordancia con los del producto obtenido en el Ejemplo  
15 1 (2).

#### Ejemplo 75

La reacción del Ejemplo 73 fué repetida empleando  
1,30 g de ácido  $7\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(2-  
20 carboxibenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico. El procedi-  
miento proporcionó 0,94 g de ácido  $7\beta$ -(D-5-ftalimido-5-car-  
boxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
fem-4-carboxílico, cuyos espectros IR y de RMN concordaban  
con los del producto obtenido en el Ejemplo 1 (2).

25

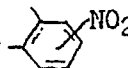
#### Ejemplo 76

Se disolvió en agua (6 ml) ácido  $7\beta$ -(D-5-(2-car-  
boxi-6 (6 3)-nitrobenzamido)-5-carboxivaleramido)-3-(2-car-  
boxi-6 (6 3)-nitrobenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico  
30 (0,78 g) junto con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol (0,12 g)



1 e hidrogenocarbonato sódico (0,42 g). La solución se agitó  
 a 60°C durante 30 minutos, después de cuyo tiempo se trató  
 como en el Ejemplo 70. El procedimiento proporcionó ácido  
 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(2-carboxi-6 (ó 3)-nitrobenzamido)-5-carboxivalera-  
 5 mido $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carbo-  
 xílico (0,50).

IR(KBr): 1782, 1731, 1645, 1537, 1351  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,73 y 2,26(6H,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ) 3,69(2H, 2- $\text{CH}_2$ ),  
 3,94(3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ), 4,32(2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 4,52(1H,  $-\overset{|}{\text{CH}}-$ ),  
 10 5,06(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,67(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,6-  
 8,4(4H,  y  $-\overset{|}{\text{CH}}-\overset{|}{\text{NH}}-$ ), 8,79(1H, d, J=8Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

#### Ejemplo 77

15 Se disolvió en agua (6 ml) ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-  
 butilbenzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3-(2-carboxi-6 (ó 3)-  
 nitrobenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (0,73 g) junto  
 con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol(0,12 g) e hidrogenocar-  
 bonato sódico (0,34 g). La mezcla se agitó a 60°C durante  
 30 minutos, después de cuyo tiempo se trató como en el Ejem-  
 20 plo 70. El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-  
 butilbenzamido)-5-carboxivaleramido $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-  
 -5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (0,53 g).

25 En los espectros IR(KBr) y de RMN ( $d_6$ -DMSO), este  
 compuesto estaba en buena concordancia con el producto obte-  
 nido en el Ejemplo 65.

#### Ejemplo 78

30 Se repitió la reacción del Ejemplo 76 empleando  
 0,73 g de ácido 7 $\beta$ - $\Delta$ -5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivale-  
 ramido $\gamma$ -3-(2,4(ó 5)-dicarboxibenzoiloxi)metil-3-cefem-4-



1 carboxílico para dar 0,52 g de ácido 7β-D-5-(p-t-butilben-  
 zamido)-5-carboxivaleramido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
 -tiometil-3-cefem-4-carboxílico. En los espectros IR(KBr) y  
 de RMN(d<sub>6</sub>-DMSO) este compuesto estaba en buena concordancia  
 5 con el producto del Ejemplo 65.

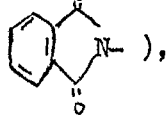
#### Ejemplo 79

Se disolvió en agua (6 ml) ácido 7β-(D-5-ftalimido  
 -5-carboxivaleramido)-3-(2-carboxi-6(6 3)-nitrobenzoiloxi)  
 10 metil-3-cefem-4-carboxílico (0,70 junto con 5-mercapto-2-  
 metil-1,3,4-tiadiazol (0,13 g) e hidrogenocarbonato sódico  
 (0,34 g). La solución se agitó a 60°C durante 30 minutos,  
 después de cuyo tiempo se trató como en el Ejemplo 65. El  
 procedimiento proporcionó ácido 7β-(D-5-ftalimido-5-carboxi  
 15 valeramido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-ce-  
 fem-4-carboxílico (0,51 g).

IR(KBr): 1773 (inflexión), 1715, 1648 (inflexión)cm<sup>-1</sup>

RMN(d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,53 y 2,15(6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 2,67(3H, s, -CH<sub>3</sub>),

3,45 y 3,72(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 4,19 y 4,50(2H, ABq,  
 20 J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 4,72(1H, t, J=7Hz, -OH-), 5,02(1H, d, J=5Hz,


6-H), 5,61(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7H), 7,87(4H, s, ,  
 8,74(1H, d, J=8Hz, -CONH-)

#### Ejemplo 80

25 La reacción del Ejemplo 79 se repitió empleando  
 0,73 g de ácido 7β-(D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivale-  
 ramido)-3-(2-carboxi-6(6 3)-nitrobenzoiloxi)metil-3-cefem-  
 4-carboxílico obteniéndose 0,55 g de ácido 7β-D-5-(p-t-  
 butilbenzamido)-5-carboxivaleramido-3-(2-metil-1,3,4-tia-  
 30 diazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.




1 IR(KBr): 1780, 1728, 1644  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,28(9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,74 y 2,23(6H,  $-(\text{CH}_2)_3-$ )  
 2,66(3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3,50 y 3,75(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ,  $2-\text{CH}_2$ ),  
 4,20 y 4,50(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ,  $3-\text{CH}_2$ ), 4,39(1H,  $-\text{CH}-$ ), 5,05  
 5 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,65(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7H), 7,44 y  
 7,80(4H,  + ) 8,42(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}-\text{NH}-$ ), 8,80(1H, d,  $J=$   
 8Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

### Ejemplo 81

10 Se disolvió en agua (5 ml) ácido 7 $\beta$ -(D-mandelamido)-3-(3-carboxipropioniloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico  
 (0,46 g) junto con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol (0,12 g)  
 e hidrogenocarbonato sódico (0,25 g). La solución se agitó  
 a 60°C durante hora y media. Después de enfriar en aire la  
 15 mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna  
 sobre Amberlite XAD-2, efectuándose la elución con agua, y,  
 luego, con una mezcla disolvente de agua y metanol. Las  
 fracciones que contenían el compuesto deseado se reúnen, se  
 concentran y se liofilizan. El procedimiento proporcionó  
 20 sal sódica del ácido 7 $\beta$ -(D-mandelamido)-3-(1-metil-1H-tetra-  
 zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (0,31 g)

IR(KBr): 1761, 1675, 1604  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,25 y 3,68(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ,  $2-\text{CH}_2$ ), 3,95(3H, s,  
 $>\text{N}-\text{CH}_3$ ), 4,02 y 4,29(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ,  $3-\text{CH}_2$ ), 4,97(1H, d,  
 25  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,18(1H, s,  $-\text{CH}-$ ), 5,51(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 7H), 7,37  
 (5H, s,  ).

### Ejemplo 82



30 Se disolvió en agua (5 ml) ácido 7 $\beta$ -(2-tienilace-  
 tamido)-3-(2-carboxibenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico



(0,50 g) junto con hidrogenocarbonato sódico (0,17 g), yoduro potásico (0,40 g) y piridina (0,21 g). La solución se ajustó a pH 6,5 y, luego, se agitó a 60°C durante hora y media. Después de enfriar en el aire, la mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, llevándose a cabo la elución con agua y después con una mezcla disolvente de agua y metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron reunidas, concentradas y liofilizadas.

El procedimiento proporcionó betaína del ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-(1-piridilmetil)-3-cefem-4-carboxílico (0,23 g).

IR(KBr): 1763, 1698, 1617  $\text{cm}^{-1}$

RMN(D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3,17 y 3,67(2H, ABq, J=17Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 3,38(2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 5,19(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,41 y 5,67(2H, ABq, J=14Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,75(1H, d, J=5Hz, 7-H), 7,01 y 7,28 (3H, ) 8,15 y 8,62 y 9,04(5H, ).

### Ejemplo 83

Se sintetizaron los compuestos siguientes mediante procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 79.

(1) ácido 7 $\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\beta$ -(2-hidroxiethyltio)-1,3,4-tiadiazol-5-il $\beta$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 3325, 1780, 1715, 1645, 1530  $\text{cm}^{-1}$

RMN(d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  1,30-2,40(m, 6H), 3,20-3,80(m, 6H), 4,27 (Ab-q, 2H, J=12Hz); 4,65(t, 1H, J=9Hz), 4,96 (d, 1H, J=5Hz), 5,55(q, 1H, J=5 y 8Hz), 7,87 (s,



1 4H), 8,70(d, 1H, J=8Hz).

(2) ácido 7 $\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(2-carbamoilmetiltio-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

5 IR(KBr): 3430, 3340, 1776, 1717, 1680, 1535 cm<sup>-1</sup>

RMN(d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  1,30-2,40(m, 6H), 3,57(ancha, 2H) 4,40(s, 2H),  
4,32(AB-q, 2H, J=12Hz), 4,70(t, 1H, J=8, 0Hz), 5,0  
(d, 1H, J=5Hz), 5,55(q, 1H, J=5 y 8Hz), 7,20(ancha,  
1H), 7,60(ancha, 1H), 7,86(s, 4H), 8,74(d, 1H, J=  
10 5Hz).

#### Ejemplo 84

Se preparó ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico mediante un  
15 procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 81. El rendimiento fué de 0,37 g partiendo de 0,50 g de ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-(2-carboxibenzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr): 1776, 1734, 1672 cm<sup>-1</sup>

20 RMN(d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  3,56 y 3,78(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 3,73  
(2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 3,92(3H, s, >N-CH<sub>3</sub>), 4,21 y 4,37 (2H,  
ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,05(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,66(1H, dd,  
J=5 y 8Hz, 7-H), 6,90 y 7,29(3H,  $\square$ ), 9,10(1H, d, J=8Hz,  
-CONH-).

25

#### Ejemplo 85

Se disolvió en agua (12 ml) ácido 7 $\beta$ -D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,33 g) junto con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol (0,25 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,51 g).

30



1 La mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos, después de  
cuyo tiempo se llevó a temperatura ambiente. Después de  
la adición de ácido fosfórico acuoso al 4% (30 ml), la mez  
cla de reacción se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La  
5 capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa satu  
rada de cloruro de sodio (40 mlx2), se secó (sobre sulfato  
magnésico) y se concentró a presión reducida. Después, por  
adición de éter, se obtuvo un polvo. Este polvo se recupe  
ró por filtración, se lavó con éter y se secó a presión re  
10 ducida sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento propor  
cionó ácido  $7\beta$ -[D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramidi  
do]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carbo  
xílico (1,14 g).

15 En espectros IR(KBr) y de RMN ( $d_6$ -DMSO) este com  
puesto estaba en buena concordancia con el producto del  
Ejemplo 65.

#### Ejemplo 86

20 Se disolvió en agua (12 ml) ácido  $7\beta$ -(D-5-ftalimi  
do-5-carboxivaleramido)-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-car  
boxílico (1,27 g) junto con 5-mercapto-1-metil-H-tetrazol  
(0,25 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,51 g). La solución  
se agitó a 60°C durante 30 minutos. Una vez completada la  
reacción, la mezcla de reacción se trató del mismo modo que  
25 en el Ejemplo 85. El procedimiento proporcionó ácido  $7\beta$ -  
-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetra  
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,12 g).

30 Este compuesto estaba en buena concordancia en  
espectros IR(KBr) y de RMN( $d_6$ -DMSO) con el producto del  
Ejemplo 1 (3).

Ejemplo 87

Se disolvió en agua (5 ml) ácido  $7\beta$ -(D-mandelamido)-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico (0,50 g) junto con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol (0,12 g) e hidrogeno carbonato sódico (0,17 g). La solución se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriar en el aire, la mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, efectuándose la elución con agua y una mezcla disolvente de agua y metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron reunidas, concentradas y liofilizadas. El procedimiento proporcionó sal sódica del ácido  $7\beta$ -(D-mandelamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (0,34 g).

En espectros IR y de RMN este compuesto estaba en buena concordancia con el producto del Ejemplo 81.

Ejemplo 88

Se disolvió en agua (5 ml) ácido  $7\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico (488 mg) junto con hidrogenocarbonato sódico (84 mg), yoduro potásico (400 mg) y piridina (212 mg). La solución se ajustó a pH 6,5 y se hizo reaccionar a 60°C durante 45 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, llevándose a cabo la elución con agua y, después, con una mezcla disolvente de agua y metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron reunidas, concentradas y liofilizadas. El procedimiento proporcionó betaína del ácido  $7\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-(1-piridilmetil)-3-cefem-4-carboxílico (250 mg).



1 En espectros IR y de RMN, este compuesto estaba en buena concordancia con el producto del Ejemplo 82.

#### Ejemplo 89

5 Se disolvió en agua (4 ml) ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-mandeliloximetil-3-cefem-4-carboxílico (0,49 g) junto con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol (0,12 g) e hidrógenocarbonato sódico (0,17 g). La solución se agitó a 60°C durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla reaccionante se trató mediante un procedimiento similar  
10 al descrito en el Ejemplo 85. El procedimiento proporcionó ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (0,40 g).

15 Este compuesto estaba en buena concordancia en espectros IR y de RMN con el producto del Ejemplo 84.

#### Ejemplo 90

20 Los siguientes compuestos fueron sintetizados por procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 85 y 86.

(1) Acido 7 $\beta$ -(D-5-(p-t-butilbenzamido)-5-carboxivaleramido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento 84%.

25 En espectros IR y de RMN este compuesto estaba en buena concordancia con el producto del Ejemplo 80.

(2) Acido 7 $\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento 86%.

30 En espectros IR y de RMN este compuesto estaba en buena concordancia con el producto del Ejemplo 79.



1 (3) Acido  $7\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(2-(2-hidroxi-etiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento 81%.

5 En espectros IR y de RMN este compuesto estaba en buena concordancia con el producto del Ejemplo 83 (1).

(4) Acido  $7\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(2-carbamoilmetiltio-1,3,-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento 88%.

10 En espectros IR y de RMN, este compuesto estaba en buena concordancia con el producto obtenido en el Ejemplo 83(2).

#### Ejemplo 91

15 Se disolvieron en agua (30 ml) ácido  $7\beta$ -amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (3,14 g), hidrogenocarbonato sódico (1,84 g) y 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol(1,4 g), y la solución se ajustó a pH 5,5, seguido de agitación y calentamiento a 60°C durante una hora. Después de enfriar, la solución de reacción se lavó con diclorometano (20 ml) y la capa acuosa se ajustó a pH 3,3 seguido de agitación durante una hora con enfriamiento con hielo. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración se lavaron con agua, metanol y acetona por este orden y se secaron, proporcionando ácido  $7\beta$ -amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,7 g).

25 IR(KBr): 1795  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3$ ): 3,61 y 3,98(2H, ABq, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 4,21(s, - $\text{NCH}_3$ ), 5,21(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,60(d, J=4,5Hz, 7-H).

Ejemplo 92

Se disolvieron en agua (30 ml), ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (3,14 g), hidrogenocarbonato sódico (0,84 g) y 5-mercapto-1- $\beta$ -(N,N-dimetilamino)etil-7-1H-tetrazol (2,60 g), y la solución resultante se agitó durante 60 minutos a 55°C. Después de enfriar, se añadió acetona (15 ml) a la solución de reacción y la mezcla se hizo pasar a través de una columna de alúmina activa (10 g). La columna se lavó con agua-acetona (1:1) (30 ml) y el lavado se reunió con el eluato, seguido de separación por destilación de la acetona bajo presión reducida. A la solución residual se añadió Amberlite IR-120 (forma ácida) (6,0 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo. Las sustancias insolubles fueron separadas por filtración y se condensó el filtrado. El condensado se añadió gota a gota a etanol, aproximadamente 30 veces el volumen del condensado y el precipitado sólido fue recogido por filtración, seguido por lavado con etanol y secado, para dar ácido 7 $\beta$ -amino-3- $\beta$ -(1- $\beta$ -(N,N-dimetilamino)etil-7-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,28 g).

IR(KBr): 3450, 1780, 1620, 1540 cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 3,07(6H,s), 3,70(2H,ABq,J=17Hz), 3,85(2H,t, J=6Hz), 4,25(2H,ABq,J=12Hz), 4,8-5,2(4H,m).

Ejemplo 93

Se disolvió en agua (30 ml) ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (3,14 g) junto con hidrogenocarbonato sódico (1,84 g) y 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol (1,6 g) y la solución resultante se



1 ajustó a pH 6,4, seguido de agitación durante una hora a  
60°C. Después de enfriar, la solución resultante se lavó  
con diclorometano y el pH de la solución acuosa se ajustó  
a 3,5 enfriando con hielo, seguido de agitación durante una  
5 hora. Los productos precipitados fueron recogidos por fil-  
tración y lavados con agua, metanol y acetona por este or-  
den, seguido por desecación para dar ácido 7 $\beta$ -amino-3-(2-  
-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(2,9 g).

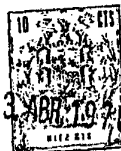
10 IR(KBr): 1795 cm<sup>-1</sup>

RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O+NaHCO<sub>3</sub>): 2,87(3H, s, tiadiazol -CH<sub>3</sub>), 3,53 y  
3,95(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 4,10 y 4,46(2H, ABq, J=  
13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,17(1H, d, J=4,5 Hz, 6-H), 5,58(1H, d, J=  
4,5Hz, 7-H).

15

#### Ejemplo 94

En agua (1 ml) que contenía sal sódica de 5-mer-  
capto-1H-1,2,3-triazol (120 mg) e hidróxido sódico (40 mg)  
se disolvió, enfriando con hielo, ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-oxo  
20 butiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (282 mg) y a la so-  
lución resultante se añadió HCl 1N para ajustar su pH a  
5,5 con agitación, seguido de agitación adicional durante  
una hora a 55°C. A la solución de reacción se añadió me-  
tano (5 ml) y se dejó enfriar la mezcla a temperatura am-  
25 biente. La mezcla fría se ajustó a pH 3,9 añadiendo HCl  
1N con agitación, y la mezcla resultante se agitó durante  
una hora más enfriando con hielo. Las sustancias insolu-  
bles precipitadas fueron recogidas por filtración y se la-  
varon con agua y metanol, por este orden. Las sustancias  
30 insolubles fueron secadas de modo natural y después sobre



1 pentóxido de fósforo obteniéndose ácido 7 $\beta$ -amino-3-(1H-1,2,  
3-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (190 mg).

IR(KBr): 1800, 1525  $\text{cm}^{-1}$

5 Ejemplo 95

En agua (1 ml) que contenía hidrogenocarbonato sódico (84 mg) se disolvió ácido 7 $\beta$ -amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (314 mg) y a la solución resultante se añadió isonicotinamida (185 mg) y yoduro potásico (1,0 g) seguido por agitación durante una hora a 55°C. A la mezcla de reacción se añadió etanol (20 ml) con agitación y el precipitado resultante se recogió por filtración, seguido de lavado con etanol. Después de secar de modo natural, el polvo pardo se disolvió en agua (3 ml) y la solución se cromatografió en columna rellena con Amberlite XAD-2. El eluato se liofilizó obteniéndose 7 $\beta$ -amino-3-(4-carbamoilpiridinio)metil-4-carboxilato (150 mg).

IR(KBr): 3500, 1760, 1600  $\text{cm}^{-1}$

20 Ejemplo 96

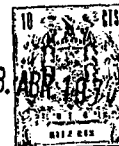
En una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y agua (10 ml) se disolvieron ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (876 mg) y sulfito sódico (504 mg) y la solución resultante se agitó durante 120 minutos a 60°C. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 ml) y la mezcla se ajustó a pH 7,2 con HCl 2N, seguido por condensación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con acetonitrilo-agua (7:1 - 5:1). Las fracciones que contenían el compuesto pretendido se reunieron y la



1 mezcla se sometió a destilación de acetonitrilo. El residuo  
se cromatografió en columna rellena con Amberlite XAD-2 y se  
eluyó con agua y después con agua-metanol. Las fracciones  
que contenían el compuesto pretendido fueron reunidas y la  
5 mezcla se condensó a presión reducida, seguido de liofiliza-  
ción obteniéndose la sal disódica del ácido 7 $\beta$ -(2-tienilace-  
tamido)-3-sulfometil-3-cefem-4-carboxílico (310 mg).  
IR(KBr): 3450, 1760, 1665, 1605, 1190, 1055 cm<sup>-1</sup>.  
RMN( $\delta$  en D<sub>2</sub>O): 3,67(2H, ABq, J=17Hz), 3,92(2H,s), 4,16(2H,  
10 ABq, J=16Hz), 5,20(1H, d, J=5Hz), 5,64(1H,d, J=5Hz), 7,05  
y 7,40(3H,m).

#### Ejemplo 97

En 50 ml de diclorometano se disolvieron 7,05 g  
15 de sal de ditrietilamina del ácido 7- $\beta$ -ftalimido-5-carboxi-  
valeramido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico y, a 0°C,  
se añadió trietilamina (1,5 ml) a la solución, seguido de  
la adición de dicetona gota a gota (2,0 ml) durante 10 mi-  
nutos a -5 - 0°C. La mezcla se agitó durante 50 minutos más  
20 a -5 - 0°C y se añadieron 40 ml de éter, seguido del ajuste  
de su pH a 6,0 con HCl 2N. La capa acuosa se lavó con diclo-  
rometano (10 ml) y se añadió a la misma 2,25 g de 5-mercapto  
-1- $\beta$ -(N,N-dimetilamino)etil-1H-tetrazol, seguido del ajus-  
te de pH a 5,5. La solución se agitó a 60°C durante 40 minu-  
25 tos y después se separaron por filtración los productos in-  
solubles. Al filtrado se añadieron cloruro de sodio (15,0 g)  
y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml)  
y la mezcla se ajustó a pH 2,0 con HCl 4N. El producto sólido  
que precipitó se recogió por filtración y se lavó con  
30 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, por



1 este orden, seguido de secado, obteniéndose el clorhidrato  
del ácido  $7\beta$ -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\left\{ 1-\alpha$ -  
(N,N-dimetilamino)etil-7-1H-tetrazol-5-il tiometil-3-cefem-  
-4-carboxílico.

5 IR(KBr): 3370, 1775, 1715, 1640  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,30-2,40(6H,m), 3,5-4,8(9H,m), 5,04(1H,  
d, J=5Hz), 5,60(1H,q, J=5,8Hz), 7,90(4H,s), 8,86 (1H,d, J=  
8Hz).

#### 10 Ejemplo 98

En una solución amortiguadora de fosfato de pH  
6,4(3ml) se disolvió 5-mercapto-2-metil-1,3,4-tiadiazol (79  
mg), hidrogenocarbonato sódico (50 mg) y sal disódica del  
ácido  $7\beta$ - $\alpha$ -(1H-tetrazol-1-il)acetamido-7-3-(3-carboxipropio-  
15 niloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (243 mg) y la solución  
resultante se calentó durante una hora a 60°C. Después de  
enfriar, la solución de reacción se concentró a presión re-  
ducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna  
sobre Sephadex 1H-20(250 ml), efectuándose la elución con  
20 agua. Las fracciones que contenían el producto deseado fue-  
ron reunidas y liofilizadas. El procedimiento proporcionó  
 $7\beta$ - $\alpha$ -(1H-tetrazol-1-il)acetamido-7-3-(2-metil-1,3,4-tiadia-  
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico.

25 RMN( $\delta$  en  $D_2O$ ): 2,78(3H,s,-CH<sub>3</sub>), 3,60(2H,ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>),  
4,25(2H,ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,12(1H,d, J=4,5Hz, 6-H),  
5,58(2H,s,-CH<sub>2</sub>CO-), 5,70(1H,d, J=4,5Hz, 7-H), 9,15(1H,s,  
tetrazol-H).


#### 30 Ejemplo 99

En una solución amortiguadora de fosfato pH 6,4



1 (3 ml) se disolvieron  $7\beta$ -[D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino- $\alpha$ -(p-hidroxi-  
hidroxifenil)-acetamido]-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-  
-4-carboxilato sódico (280 mg) y sal sódica de 5-mercapto-  
-1H-1,2,3-triazol (120 mg) y la solución resultante se ca-  
5 lentó a 60°C durante 60 minutos. Después de enfriar a tempe-  
ratura ambiente, la solución resultante fué cromatografiada  
sobre una columna rellena con Amberlite XAD-2 y los eluatos  
combinados que contenían el producto deseado fueron liofili-  
zados proporcionando  $7\beta$ -[D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino-4-carbo-  
10 xilato sódico.

IR(KBr): 3400, 1762, 1678  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,46(9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,00-4,12(4H, m, 2- $\text{CH}_2$ , 3-  
 $\text{CH}_2$ ), 5,00(1H, d, J=4, 5Hz, 6-H), 5,60(1H, d, J=4, 5Hz, 7-H),  
6,78-7,42(4H, m, , 7,71(1H, s, triazol-4-H).

15 El  $7\beta$ -[D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino- $\alpha$ -(p-hidroxi-  
fenil)acetamido]-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-  
carboxilato sódico así obtenido (175 mg), se disolvió en  
ácido fórmico (4 ml) y la solución resultante se agitó du-  
rante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reac-  
20 ción se sometió a destilación a presión reducida y después  
a destilación azeotrópica (3 veces) con tolueno para sepa-  
rar el ácido fórmico, seguido de desecación sobre pentóxido  
de fósforo durante la noche. El material espumoso así obte-  
nido se agitó con agua-metanol(8:2)(15 ml) y la mezcla se  
25 sometió a filtración, tratamiento con carbón activado y a  
filtración después usando Celite. El filtrado fué liofili-  
zado obteniéndose el ácido 7-[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hidroxi-  
fenil)acetamido]-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-  
boxílico. Este producto estaba en buena concordancia con el  
30 producto patrón en la cromatografía de capa delgada y la



1 cromatografía líquida.

Ejemplo 100

5 Se disolvieron en agua (10 ml) ácido 7<sup>6</sup>-2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido7-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico (908 mg), 5-mercapto-1<sup>2</sup>-(N,N-dimetilamino)etil7-1H-tetrazol(450 mg) e hidrogenocarbonato sódico (168 mg) y la solución resultante se calentó a 55°C durante 60 minutos. La solución de reacción reveló que contenía ácido 7<sup>6</sup>-2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido7-3- $\left\{1\text{-}2\text{-}(N,N\text{-}10\right.$   
 $\text{-dimetilamino)etil7-1H-tetrazol-5-il}\}$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico con un rendimiento de 81% con respecto a la cefalosporina de partida, por cromatografía líquida. La solución de reacción se ajustó a pH 5,8 y se purificó por cromatografía en columna usando Amberlite XAD-2.

15

IR(KBr): 1765  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,06(6H, s,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,5-4,8(10H, m), 5,12(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,65(1H, d, J=5Hz, 7H), 6,62(1H, s, tiazolín-H).

20

Ejemplo 101

25 Se suspendió en dimetilformamida (16,0 ml) sal monosódica, monohidrato, de desacetilcefalosporina C(4,13 g) y la suspensión resultante se disolvió añadiendo ácido clorhídrico concentrado (1,66 ml) a una temperatura inferior a 0°C seguido por la adición de dimetilformamida (16,0 ml), trietilamina (4,90 ml) y anhídrido ftálico (2,96 g), por este orden. La mezcla resultante se agitó durante hora y media a 20°C y la solución de reacción se vertió sobre una mezcla de una solución acuosa de cloruro sódico (200 ml) y dicloro 30 metano (40 ml). La mezcla se ajustó a pH 6,5 y la capa acuo

1 sa se separó. La capa se lavó con diclorometano y se extra-  
 jo mediante una solución mixta de acetato de etilo: tetrahi-  
 drofurano (3:1) (50 ml x 3) y el extracto reunido se lavó  
 con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, segui-  
 5 do por desecación sobre sulfato magnésico. El extracto seca-  
 do se concentró a presión reducida y se añadió éter al con-  
 centrado. El procedimiento proporcionó ácido 7β-Δ<sup>5</sup>-5-(2-car-  
 boxibenzamido)-5-carboxivaleramido-7-3-(2-carboxibenzoiloxi)  
 metil-3-cefem-4-carboxílico (6,22 g).

10 IR(KBr): 1780, 1735, 1725, 1715, 1640  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\delta$  en  $d_6$ -DMSO): 1,40-2,40(6H,m) 2,62(2H,ABq,J=18Hz), 4,35  
 (1H,m), 5,09(2H,ABq,J=13Hz), 5,10(1H,d,J=5Hz), 5,72(1H,  
 dd,J=5 y 8Hz), 7,30-7,9(8H,m), 8,53(1H,d,J=8Hz), 8,82  
 (1H,d,J=8Hz).

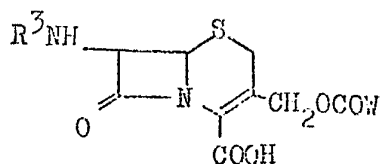
15

### REIVINDICACIONES

20

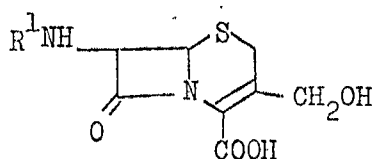
Los puntos de invención propia y nueva, que se  
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
 25 te de Invención en España, por VEINTE años, son los que se  
 recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Un procedimiento para preparar compuestos de  
 3-aciloximetil-cefem de fórmula:

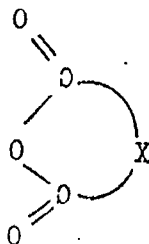


1 (en la que  $R^3$  significa un grupo acilo y W significa un grupo acetónico;  $-X-COCH_3$ , en donde X es un resto orgánico; o  $-X-OH$  en donde X es un resto orgánico), o una sal de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

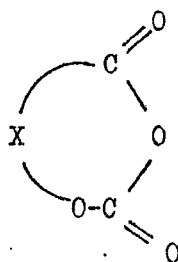
5



10 (en la que  $R^1$  significa hidrógeno o un grupo acilo) o una sal del mismo, con dicetena; un compuesto de fórmula:



15 (en la que X es un resto orgánico); o un compuesto de fórmula:

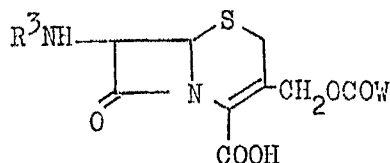


20

(en la que X es un resto orgánico).

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se produce un compuesto de fórmula:

25

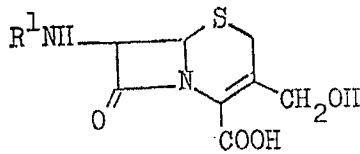


129

30

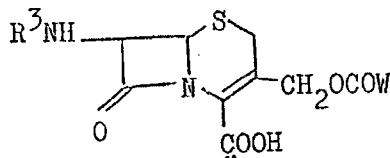
(en la que  $R^3$  significa un grupo acilo y W significa un grupo

1 po acetonilo), o una de sus sales, haciendo reaccionar un  
 5 compuesto de fórmula:

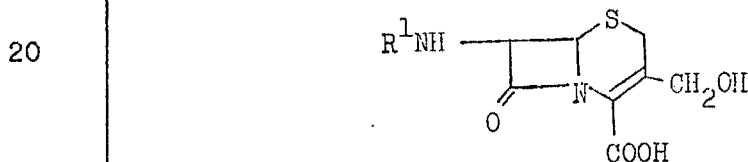


(en la que R¹ significa hidrógeno o un grupo acilo), o una  
 de sus sales, con dicetena.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 en el que se produce un compuesto de fórmula:

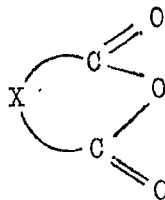


15 (en la que W significa -X-COOH (X es un resto orgánico) y  
 R³ significa un grupo acilo), o una de sus sales, haciendo  
 reaccionar un compuesto de fórmula:



20 (en la que R¹ significa hidrógeno o un grupo acilo), o una  
 de sus sales, con un compuesto de fórmula:

25

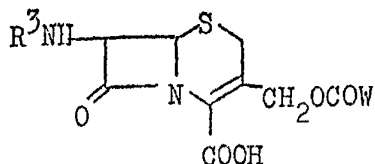


30 (en la que X tiene el mismo significado anteriormente defini

1 do).

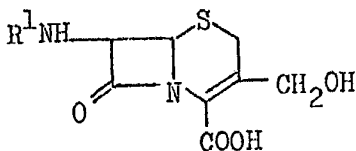
4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
 en el que se produce un compuesto de fórmula:

5



10

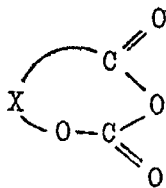
(en la que R<sup>3</sup> significa un grupo acilo y W significa -X-OH  
 (X es un resto orgánico)), o una de sus sales, haciendo reac-  
 cionar un compuesto de fórmula:



15

(en la que R<sup>1</sup> significa hidrógeno o un grupo acilo), o una  
 de sus sales, con un compuesto de fórmula:

20



(en la que X tiene el mismo significado anteriormente defi-  
 nido).

25

5<sup>a</sup>.- Un procedimiento para preparar compuestos de  
 3-aciloximetil-cefen.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
 cede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de NOVENTA Y CUATRO hojas es-

30

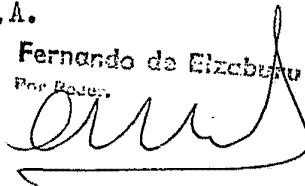
29

1 critas a máquina por una sola cara.

Madrid 28. IV. 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poderes



5

10

15

20

25

30 29  
VAL