

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	447615	12	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	5-5-1976		

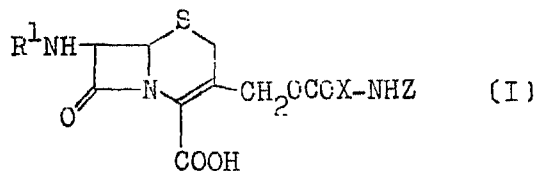
P.- 62.929

Case F-2241 A

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
55020/75	6-5-75	
1275/76	1-1-76	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD/AG1K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA"		
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, Mitsuru Shiraishi y Norichika Matsumoto		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 La presente invención se refiere a nuevos compues-  
 2 tos de 3-aciloximetil-cefem y a sus preparaciones. Más par-  
 3 ticularmente, esta invención se refiere a compuestos de fór-  
 4 mula (I)



6 donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo acilo; X es un grupo diva-  
 7 lente que consta de una cadena de carbono que tiene 2 a 3  
 8 átomos de carbono y un grupo carbonilo o sulfonilo en un  
 9 extremo terminal de la misma, estando dicho grupo divalen-  
 10 te, o bien sustituido o no sustituido sobre la cadena car-  
 11 bonada; Z es un resto de ácido inorgánico, o sales farma-  
 12 céuticamente aceptables de los mismos, y se refiere también  
 13 a procedimientos de producirlos.

14 Los derivados de cefalosporina con un resto de  
 15 3-hidroximetilo sólo podían obtenerse por disociación enzi-  
 16 mática del grupo 3-acetilo de 3-acetoximetil-cefalosporinas  
 17 o separándolos del subproducto de fermentación de la cefa-  
 18 losporina C. Recientemente se ha podido producir ácido  
 19 7beta-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-hidroximetil-3-  
 20 -cefem-4-carboxílico (desacetilcefalosporina C. DCPC) de  
 21 alta concentración por fermentación (Patente de los EE.UU.  
 22 nº 3.926.726, Nature New Biology, 246, 154 (1973)), y, jun-  
 23 tamente con la cefalosporina C, esta sustancia ha llamado  
 24 la atención como material de partida de compuestos de cefa-  
 25 losporina que podrían ser de actividad antibiótica más po-  
 26 tente.

27 Sin embargo, se ha creído que no es fácil acilar el

1 grupo 3-hidroximetilo del compuesto de 3-hidroximetilo  
(ácido cefalosporadésico). Por ejemplo, Heyningen (Van  
Heyningen: J. Med. Chem, 8, 22 (1965), Advan. Drug. Res.,  
4, 28 (1968), indicaba que la acilación en el átomo de O  
5 (O-acilación) de ácido cefalosporadésico era factible sólo  
usando un gran exceso de cloruro de acilo (rendimiento,  
32% - 57%), y que el uso de ceteno, cloruro de ácido alifá-  
tico o anhídrido acético no causaba la acilación en el áto-  
mo de O, o inducía a una lactonización. Kujolka (J. Med.  
10 Chem, 13, 1114 (1970) indicaba un procedimiento indirecto de  
síntesis de O-aciloximetilcefalosporinas, que comprendía  
acetilar en el átomo de O, un compuesto de 3-hidroximetil-  
-2-cefem y hacer después que éste se isomerice al compues-  
to de 3-cefem. En la Patente de los EE.UU. nº 3.532.694 y  
15 Publicación de la Patente Japonesa nº 33080/1975 se descri-  
be un procedimiento en el que, para evitar la reacción de  
lactonización, el grupo 4-carboxilo del ácido cefalosporadé-  
sico se protege primero, por ejemplo por esterificación,  
y después se efectúa la O-acilación. En la Solicitud de Pa-  
20 tente Japonesa, en forma puesta a disposición del público  
con el nº 42792/1972, se describe un procedimiento que com-  
prende O-acilar ácido cefalosporadésico con azolidas. Sin em-  
bargo, estos procedimientos no son comercialmente rentables  
porque dan sólo bajos rendimientos y/o implican procedimien-  
25 tos farragosos y problemáticos y/o reactivos costosos, por  
ejemplo. Así, por ejemplo, la reacción de esterificación de  
ácido cefalosporadésico no puede efectuarse por un procedi-  
miento de esterificación ordinario en el que predomine la  
transposición del doble enlace o la lactonización. Aunque es  
30 posible introducir grupos limitados tales como, por ej. meti

1 lo, etilo, difenilmetilo o bencilo por medio de compuestos  
diazocicos tales como diazometano, diazoetano, difenildiazo  
metano, fenildiazometano, por ejemplo, es difícil, después  
de la acilación en posición 3, desesterificar el compuesto  
5 sin acompañamiento de alguna reacción secundaria, tal co-  
mo una fisión del anillo de beta-lactama o un desplazamien-  
to del doble enlace.

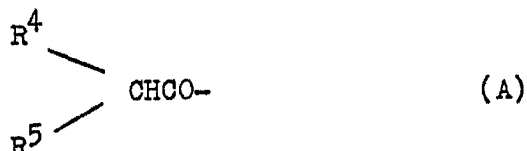
Por otro lado, la reacción por la que el grupo  
3-acetoximetilo de un compuesto de cefalosporina se susti-  
10 tuye con un reactivo nucleofílico implica la descomposición  
simultánea del material de partida, del compuesto interme-  
dio y del producto en su transcurso, y, por lo tanto, un  
tiempo de reacción prolongado da como resultado unos meno-  
res rendimientos (A.B. Taylor, J. Chem. Soc., 7020 (1965)).  
15 Así pues, se ha querido disponer de un derivado que tuviera  
un grupo que se prestase más fácilmente a la sustitución  
que el grupo acetoxi.

Para resolver los problemas antedichos se emprendió una amplia investigación, que llevó al descubrimiento  
20 de que el uso de los compuestos (IV) que se describen más  
adelante como agente acilante permitiría O-acilar el ácido  
cefalosporadésico con alto rendimiento, y de que la cefalos-  
porina O-acilada así sintetizada experimentaría la sustitu-  
ción deseada con gran facilidad con un compuesto nucleófilo.  
25 Esta invención se ha desarrollado con base en los anteriores  
descubrimientos.

Los compuestos (I) anteriores incluyen los compues-  
tos en los que R<sup>1</sup> es hidrógeno, fenilacetilo, fenoxiacetilo,  
5-amino-5-carboxivalerilo cuyos grupos amino y/o carboxilo  
30 pueden protegerse opcionalmente, o cualquiera de los grupos

1 que se encuentran en posición 6- ó 7- de los derivados de  
penicilina o cefalosporina, según el caso. Así, por ejem-  
plo, el grupo acilo R<sup>1</sup> puede elegirse entre grupos alifá-  
ticos tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo,  
5 isobutirilo, valerilo, isovalerilo, ciclopentilcarbonilo,  
ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclopentilace-  
tilo, ciclohexadienilacetilo, etc; grupos acilo aromáticos  
tales como benzóilo, p-nitrobenzóilo, toluilo, naftóilo,  
etc; grupos acilo alifáticos monosustituídos, tales como  
10 2-tienilacetilo, cianoacetilo, acetoacetilo, 4-cloro-3-  
-oxobutirilo, 4-bromo-3-oxobutirilo, cloroacetilo, bromoace-  
tilo, 4-metiltio-3-oxobutirilo, 4-carbamoilmetiltio-3-oxo-  
butirilo, alfa-fenoxipropionilo, alfa-fenoxibutirilo,  
tetrazoliltioacetilo, tetrazolilacetilo, p-nitrofenilaceti-  
15 lo, trifluorometiltioacetilo, trifluorometilsulfinilacetilo,  
trifluorometilsulfonilacetilo, cianometiltioacetilo, tia-  
diazoliltioacetilo, p-nitrofenilacetilo, (2-piridiloxi)-  
-acetilo, (2-oxo-4-tiazolil-4-il)acetilo, (2-imino-4-tiazo-  
lil-4-il)acetilo, (2-tioxo-4-tiazolil-4-il)acetilo, 4-piri-  
20 diltioacetilo, (3-sidnon)acetilo, 1-pirazolilacetilo,  
2-furilacetilo, (2-oxo-3-metilpiridazinil)tioacetilo,  
(2-aminometilfenil)acetilo, (2-aminometilciclohexenil)ace-  
tilo, etc; grupos acilo alifáticos disustituídos, tales  
como alfa-carboxifenilacetilo, mandelilo, alfa-sulfofenil-  
25 acetilo, alfa-sulfo(p-aminofenil)acetilo, fenilglicilo,  
(4-hidroxifenil)glicilo, (4-metiltiofenil)glicilo, (4-me-  
toxifenil)glicilo, (4-metanosulfinilfenil)glicilo, (3-me-  
tanosulfonamidofenil)glicilo, 1-ciclohexenilglicilo, tienil-  
glicilo, furilglicilo, ciclohexadienilglicilo, (3,4-dih-  
30 droxifenil)glicilo, etc; 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilcarbo

1 nilo; 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo;  
 etc. Ha de entenderse que los grupos antes citados son só-  
 lo ilustrativos de los grupos acilo útiles para los fines  
 de la invención, pero los grupos acilo preferidos pueden  
 5 presentarse por la fórmula (A)



10 donde  $R^4$  representa un grupo tal como, por ejemplo, acetilo,  
 halogenoacetilo, fenilo, p-hidroxifenilo, tienilo, 2-imino-  
 -4-tiazolil-4-ilo, 2-oxo-4-tiazolil-4-ilo, tetrazolilo,  
 fenoxi, 3-amino-3-carboxipropilo, y  $R^5$  representa un sus-  
 tituyente tal como, por ejemplo, hidrógeno, sulfo, amino  
 15 o hidroxilo, etc.

Ha de entenderse también que cualesquiera grupos  
 funcionales, por ej. amino y/o carboxilo, existentes en es-  
 tos grupos acilo, pueden protegerse adecuadamente por medio  
 de grupos protectores convencionales. Así, entre tales gru-  
 20 pos protectores para los grupos amino se encuentran los  
 grupos acilo aromáticos tales como el ftaloílo, benzoílo,  
 p-nitrobenzoílo, toluoílo, naftoílo, p-terc-butilbenzoílo,  
 p-terc-butilbencenosulfonilo, fenilacetilo, bencenosulfoni-  
 lo, fenoxiacetilo, toluensulfonilo, clorobenzoílo, etc;  
 25 grupos acilo alifáticos tales como acetilo, valerilo, ca-  
 prilo, n-decanoílo, acrilóilo, pivaloílo, alcanforsulfonilo,  
 metanosulfonilo, cloroacetilo, etc; grupos carboxilo este-  
 rificados, tales como terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo,  
 isoborniloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, tricloroetoxicar-  
 30 bonilo, benciloxicarbonilo, betametilsulfoniletoxicarbonilo.

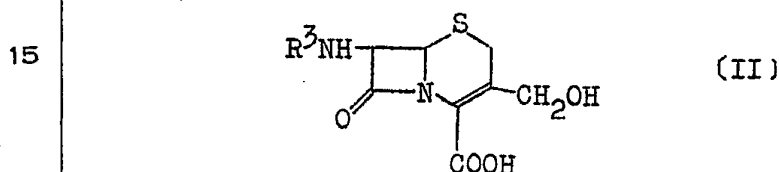
1 etc; grupos carbamoilo, tales como metilcarbamoilo, fenil-  
 carbamoilo, naftilcarbamoilo, etc.; los grupos tiocarbamoí-  
 lo correspondientes; 2-metoxicarbonil-1-metilvinilo; y así  
 sucesivamente. Como grupos protectores de los grupos carbo-  
 5 xilo de dichos acilos R<sup>1</sup> y el grupo 4-carboxilo del anillo  
 de cefem, pueden citarse el metilo, etilo, terc-butilo,  
 terc-amilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, benzhi-  
 drilo, l-indanilo, fenacilo, fenilo, p-nitrofenilo, metoxi-  
 metilo, etoximetilo, benciloximetilo, acetoximetilo, piva-  
 10 loiloximetilo, beta-metilsulfoniletilo, metiltiométilo,  
 tritilo, beta,beta,beta-tricloroetilo, grupos sililo tales  
 como trimetilsililo, dimetilsililo, etc; etc. Sin embargo,  
 estos grupos carboxilo pueden estar preferiblemente en for-  
 ma de sales inorgánicas u orgánicas con metales alcalinos  
 15 tales como litio, sodio, potasio, etc.; metales alcalino-  
 térreos tales como calcio, magnesio, o varias aminas tales  
 como dicitclohexilamina, trietilamina, tributilamina, di-n-  
 butilamina, di-n-propilamina, etc.

El grupo divalente X significa un grupo de hidro-  
 20 carburo que tiene un grupo carbonilo o sulfonilo en uno de  
 sus extremos terminales, y que normalmente es capaz de for-  
 mar un anillo de cinco miembros o seis miembros con O Z y  

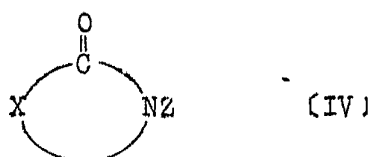
$$\begin{array}{c} \parallel \quad | \\ -C- N- \end{array}$$
  
 puede estar interrumpido por una insaturación tal como un  
 25 doble enlace o átomos de oxígeno y/o azufre, o bien compren-  
 derlos en uno de sus extremos terminales. La cadena de hidro-  
 carburo puede llevar también sustituyentes adecuados. Como  
 ejemplos de tales sustituyentes sobre dicha cadena hidrocar-  
 bonada, pueden citarse grupos alcoholo tales como metilo,  
 30 etilo, propilo, etc.; grupos aralcoholo tales como bencilo,

1 fenetilo, etc.; y grupos arilo tales como fenilo, toluilo,  
 etc. Si hay presentes dos o más de estos sustituyentes, pue-  
 den formar una estructura cíclica con la cadena de hidro-  
 carburo. El símbolo Z es un grupo representado por grupos  
 5 alcoxycarbonilo inferiores, tales como metoxycarbonilo,  
 etoxycarbonilo, etc.; grupos acilo tales como acetilo, pro-  
 pionilo, benzoilo, cloroacetilo, etc.; otros restos de áci-  
 dos orgánicos, por ej. derivados de sulfonilo tales como  
 fenilsulfonilo, tosilo, mesilo, etc.; y grupos carbamoilo;  
 10 derivados de fósforo tales como dietilfosforo, dimetilfosfo-  
 no, dietilfosfino, dimetilfosfino, y así sucesivamente.

Los compuestos (I) pueden producirse haciendo reac-  
 cionar un compuesto de fórmula



20 donde R<sup>3</sup> es hidrógeno o un grupo acilo, con un compuesto de  
 la fórmula general



25 donde los distintos símbolos son como se han definido antes.

Así, son ejemplos del compuesto (IV) la N-carbeto-  
 xiftalimida, N-carbometoxiftalimida, 4-nitro-N-carbeto-xifta-  
 limida, 3-nitro-N-carbeto-xiftalimida, N-carbeto-xisuccinimi-  
 da, N-carbometoxisuccinimida, N-tosilftalimida, N-metilsulfo-  
 30 nilftalimida, N-bencenosulfonilftalimida, N-acetilftalimida,

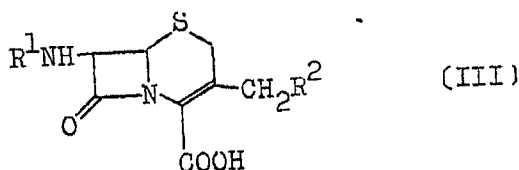
1 N-cloroacetilftalimida, N-acetilsuccinimida, N-carbetoxisacarina, N-acetilsacarina, N-benzoilsacarina, N-carbetoximalimida, N-carbetoxiglutarimida, N-carbetoxi-(p-clorofenil)succinimida, N-carbetoxiisatina, N-carbometoxiisatina, N-acetilisatina, N-(metilcarbamoil)isatina, N-(fenilcarbamoil)isatina, N-(beta-metilsulfoniletotoxicarbonil)isatina, N-(dietilfosforo)succinimida, N-(dimetilfosforo)succinimida, N-(dimetilfosfino)succinimida, N-(dietilfosfino)ftalimida, etc.

10 En general, la reacción del compuesto (II) con el compuesto (IV) se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente inerte apropiado. Entre los disolventes corrientes usados en esta reacción se encuentran el diclorometano, cloroformo, dicloroetano, acetato de etilo, acetonitrilo, 15 acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, éter, y mezclas de tales disolventes. Esta reacción es estequiométricamente equivalente, es decir (II) y (IV) pueden hacerse reaccionar en proporciones equimolares, aunque puede usarse un exceso de (IV) para acelerar la reacción, para compensar la descomposición de (IV), o por otras 20 consideraciones. En general, la reacción puede efectuarse a temperatura ambiente o con enfriamiento (por ejemplo,  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $-40^{\circ}\text{C}$ ), preferiblemente a 0 a  $30^{\circ}\text{C}$ . Normalmente, la reacción llega a ser completa en un corto período de tiempo, pero dada la naturaleza de la reacción, que depende un poco de 25 la temperatura, usualmente se efectúa durante 0,5 a 15 horas para asegurar un completado a fondo de la reacción. Si es necesario puede añadirse al sistema de reacción una amina, de la que es ejemplo la trietilamina. Cuando el compuesto de partida (II) es una sal de metal alcalino, puede hacerse un in- 30

1 intercambio de sal por adición de un equivalente de clorhidra-  
to de trietilamina o similar antes de efectuar dicha reac-  
ción.

5 Si el compuesto (II) de partida contiene un gru-  
po amino libre, sin proteger, este grupo amino se acila al  
mismo tiempo que se acila el grupo 3-hidroxilo, por medio  
del mismo grupo acilo, en las condiciones de esta reacción.  
En otras palabras, el grupo protector del amino en el gru-  
po acilo incluye los grupos acilo formados por reacción  
10 con (IV) además de los grupos citados antes. El compuesto  
N-acilado (I) ó (II), donde  $R^1$  ó  $R^3$  son individualmente un  
grupo acilo, puede convertirse, si es necesario, en el co-  
rrespondiente compuesto en el que  $R^1$  es hidrógeno eliminando  
el grupo N-acilo de un modo convencional per se. El signi-  
15 ficado de  $R^3$  sólo difiere del de  $R^1$  en estos casos.

El compuesto (I) resultante no sólo tiene activi-  
dad antibiótica como tal, sino que está dispuesto para reac-  
cionar con un compuesto nucleófilo, para que el resto de  
dicho compuesto nucleófilo se introduzca en el grupo 3-meti-  
20 lo de la cefalosporina, dando el compuesto representado por  
la fórmula (III):



25 donde  $R^2$  representa un resto de un compuesto nucleófilo y  
el otro símbolo tiene el mismo significado anteriormente.

En cuanto al compuesto nucleófilo usado para esta  
reacción, puede usarse cualquier compuesto capaz de sustituir  
30 los grupos 3-acetoxi de las cefalosporinas. Además, esta reac-

1 ción transcurre mucho más deprisa que la reacción del com-  
puesto 3-acetoxi, con la ventaja adicional de que puede in-  
troducirse con éxito un grupo sustituyente que sí reacciona  
con el compuesto 3-acetoxi, que es menos activo, sólo en ba-  
5 jos rendimientos.

Por lo tanto, entre tales compuestos nucleófilos se encuentran los tioles heterocíclicos que contienen nitrógeno y que contienen uno o más átomos de nitrógeno, que opcionalmente pueden estar en forma de óxido, y/o que contienen átomos tales como oxígeno y/o azufre además del átomo  
10 de nitrógeno, con o sin sustitución nuclear. Como ejemplos comunes del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de tal compuesto de tiol, pueden citarse el piridilo, N-óxido piridilo, pirimidilo, piridazinilo, N-óxidopiridazinilo,  
15 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 sobre  
20 bre estos grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno, pueden citarse los grupos monovalentes tales como el hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, carbamoilo, alcohol inferior (por ejemplo metilo, etilo, trifluorometilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo) alcoxi inferior (por  
25 ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi), halógenos (por ej. cloro o bromo) y diversos grupos sustituyentes unidos a través de grupos alcohileno inferiores, -S-, -N- u otros grupos polivalentes. Cuando estos grupos polivalentes son grupos alcohileno inferiores, los sustituyentes  
30 pueden ser, por ejemplo, hidroxilo, mercapto, amino, morfo-

1 lino, carboxilo, sulfo, carbamoilo, alcóxicarbonilo, alcohol  
carbamoilo inferior, alcoxi, alcoholtilio, alcoholilsulfonilo,  
aciloxi, morfolinocarbonilo, etc. Cuando este grupo poliva-  
lente es -S- ó -N-, los sustituyentes pueden ser grupos al-  
5 cohilo inferiores o alcoholeno inferiores que tienen los  
sustituyentes antedichos. Cuando el grupo polivalente es  
-N-, pueden unirse directamente sustituyentes tales como  
carboxilo, alcóxicarbonilo, acilo, carbamoilo o alcoholcar-  
bamoilo inferior. Más particularmente, pueden citarse, por  
10 ejemplo, grupos alcoholo sustituidos tales como carboximeti-  
lo, carbamoilmetilo, N-alcoholo inferior-carbamoilmetilo  
(por ej. N,N-dimetilcarbamoilmetilo), hidroxialcoholo in-  
ferior (por ej. hidroximetilo o 2-hidroxietilo), aciloxi-  
alcoholo inferior (por ej. acetoximetilo ó 2-acetoxietilo),  
15 alcóxicarbonilmetilo (por ej. metóxicarbonilmetilo hexiloxi-  
carbonilmetilo u octilóxicarbonilmetilo), metiltiometilo,  
metilsulfonilmetilo, N-alcoholo inferior-aminoalcoholo in-  
ferior (por ej. N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminoeti-  
lo, ó N,N,N-trimetilaminoetilo), morfolinometilo; grupos  
20 amino sustituidos tales como alcoholo inferior-amino (por  
ej. metilamino, sulfo-alcoholo inferior-amino (por ej. 2-  
sulfoetilamino), hidroxialcoholo inferior-amino (por ej.  
hidroxietilamino), alcoholo inferior-amino-alcoholo infe-  
rior-amino (por ej. 2-dimetilaminoetilamino ó 2-trimetil-  
25 aminoetilamino), acilamino (por ej. acetilamino), 2-dimetilami-  
noacetilamino, 2-trimetilaminoacetilamino ó alcóxi inferior-  
carbonilamino (por ej. metóxicarbonilamino), etc; y grupos  
tio(mercapto) sustituidos tales como metiltio, 2-hidroxietil-  
tio, 2-aciloxietiltio (por ej. 2-acetoxietiltio, 2-fenilace-  
30 toxieltio ó 2-caproilóxieltio), carboximetiltio, alcóxi

1 carbonilmetiltio (por ej. metoxicarboniltio ó hexiloxicarbo  
nilmetiltio), carbamoilmetiltio, N-alcohilo inferior-carba  
moilmetiltio (por ej. N,N-dimetilcarbamoilmetiltio), acetil  
metiltio, N-alcohilo inferior-amino-alcohilo inferior-tio  
5 (por ej. 2-N,N-dimetilaminoetiltio ó 2-N,N,N-trimetilaminoetil-  
tio), morfolinocarbonilmetiltio, 2-sulfoetiltio, etc. Más  
particularmente, pueden citarse diversos tioles heterocícli-  
cos tales como tetrazoltio, metiltetrazoltio, feniltetra-  
zoltio, (2-N,N-dimetilaminoetil)tetrazoltio, metiltiadia-  
10 zoltio, hidroxietiltiotiadiazoltio, metiltiotiadiazoltio,  
tiadiazoltio, carbamoilaminotiadiazoltio, carbamoilmetil-  
tiotiadiazoltio, tiazoltio, metiltiazoltio, carboximetil-  
tiazoltio, triazoltio, dimetiltriaztio, pirazoltio,  
etoxicarbonilmetiltriazoltio, imidazoltio, metiloxadiazol-  
15 tio, piridinotio, pirimidinotio, metilpiridazintio,  
triazintio, etc. Además, pueden emplearse compuestos hete-  
rocíclicos que contienen nitrógeno tales como tioles alifá-  
ticos o aromáticos, por ej. metanotio, etanotio o tiofenol;  
tiourea y sus derivados, tales como N-metiltiourea ó N-me-  
20 til-N'-piridiltiourea; derivados de tioamida tales como  
tiosemicarbazida, tioacetamida ó tiobenzamida; tiosulfato  
de sodio, sulfito de sodio, tiocianato de potasio o azida  
de sodio; piridina y derivados de piridina, tales como qui-  
noleína, picolina, ácido nicotínico, nicotinamida, isonicot-  
25 tinamida, hidrazida de ácido isonicotínico, m-bromopiridina,  
ácido piridinsulfónico, piridina-m-carbinol (3-hidroximetil-  
piridina), piridinaldehído, quinoleína o isoquinoleína, etc.;  
y otros compuestos heterocíclicos que contiene nitrógeno,  
tales como pirazina, pirazinamida (2-carbamoil-pirazina),  
30 piridazina, pirimidina, imidazol, 1-metilimidazol, pirazol,

1 etc. También pueden emplearse agentes nucleófilos carbona-  
dos de los que se sabe que son refractarios a la posición  
3-. Como ejemplos de estos reactivos nucleófilos carbonados  
pueden citarse los cianuros, pirrol, pirrol sustituido, in-  
5 dol, acetileno, compuestos de metileno activos, por ej.  
acetilacetona, ésteres de ácido acetoacético, ésteres de  
ácido malónico, ciclohexano-1,3-diona, triacetilmetano o  
compuestos de enamina. En esta reacción pueden emplearse tam-  
bién alcoholes, tales como por ejemplo metanol, etanol ó  
10 propanol.

La reacción de sustitución entre este compuesto  
nucleófilo y un compuesto de fórmula (I) se efectúa normal-  
mente en un disolvente. Como dicho disolvente, puede citar-  
se el agua como el disolvente más común, aunque puede em-  
15 plearse igualmente una mezcla de agua y disolvente hidrófi-  
lo inerte frente a la reacción, por ej. acetona, acetonitri-  
lo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol,  
dimetilsulfóxido o similares. La reacción puede efectuarse  
también incluso en un sistema no acuoso. Aunque el compues-  
20 to (I) puede ser un compuesto libre, es más apropiado hacer  
reaccionar (I) en forma de una sal de metal alcalino, por  
ej. la sal de sodio, potasio o similar, o una sal de amina  
orgánica, por ej. la sal de trietilamina, trimetilamina o  
similar. También el compuesto nucleófilo se hace reaccionar,  
25 bien en forma libre o en forma de una sal de metal alcalino  
o una sal de amina orgánica. La cantidad adecuada de dicho  
compuesto nucleófilo usada en la reacción no es inferior  
a un equivalente, basado en el compuesto (I). Aunque depen-  
de de los tipos de compuesto nucleófilo y de compuesto (I),  
30 esta reacción se efectúa en general, preferiblemente, en

1 condiciones de débilmente ácidas a débilmente alcalinas,  
en los casos en que se emplea un disolvente acuoso. Aunque  
la temperatura de reacción depende en gran parte de la na-  
turalidad del compuesto (I) y no puede especificarse en tér-  
5 minos generales, preferiblemente está en el intervalo de  
10°C a 70°C. También es posible realizar una síntesis direc-  
ta de (III) haciendo que el reactivo nucleófilo esté presen-  
te simultáneamente en el sistema de reacción de (II) y (IV).  
El tiempo de reacción tampoco puede especificarse en térmi-  
10 nos generales, porque depende de la temperatura de reacción,  
el pH, el tipo de reactivo nucleófilo y otros factores. Ha-  
blando en general, sin embargo, la reacción llega a ser com-  
pleta en 30 minutos a 2 horas cuando la temperatura de reac-  
ción es de 60°C. La reacción puede efectuarse también en pre-  
15 sencia de una sal inorgánica, añadida al sistema de reacción,  
por ej. el cloruro, bromuro, yoduro, tiocianuro o nitrato de  
litio, sodio, potasio, amonio o similar. En cualquier caso,  
la factibilidad de la reacción de sustitución nucleófila a  
tan baja temperatura y en una fase no acuosa evita la des-  
20 composición del compuesto (I) y permite una síntesis del com-  
puesto, que no puede sintetizarse en una fase acuosa. Si (I)  
es de tan alta actividad que se sustituye fácilmente por una  
reactivo nucleófilo a temperatura ambiente, por ejemplo en  
el caso de un derivado de isatina, no es necesario aislar  
25 (I), sino que (III) puede sintetizarse directamente dejando  
que haya presente un compuesto nucleofílico en el sistema  
de reacción cuando (I) se hace reaccionar con (IV).

El compuesto (I) en el que  $R^1$  es un grupo acilo  
puede convertirse en el correspondiente compuesto en el que  
30  $R^1$  es hidrógeno desprendiendo el grupo acilo en 7- de un mo-

1 do convencional per se (por ej. cualquiera de los procedi-  
mientos descritos en la Publicación de Patente Japonesa  
nº 13862/1966 y nº 40899/1970, Solicitud de Patente Japo-  
nesa en forma Puesta a disposición del público nº 34387/1972,  
5 nº 95292/1975 y nº 96591/1975, Publicación de Patente Japo-  
nesa nº 35079/1975 o Patente de los EE.UU. nº 3632578).

En este compuesto puede introducirse un compues-  
to que se ha citado previamente como ejemplo de R<sup>1</sup> como sus-  
tituyente en posición 6- ó 7- de compuestos de penicilina o  
10 cefalosporina, activándolo previamente de modo conocido.  
Así, por ejemplo, el compuesto en el que R<sup>1</sup> es 4-halógeno-  
-3-oxobutirilo puede obtenerse haciendo reaccionar dicho  
compuesto con un halogenuro de 4-halógeno-3-oxobutirilo,  
que a su vez puede hacerse reaccionar con tiourea para pro-  
15 ducir el compuesto de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)aceta-  
mido $\sqrt{7}$ -. Aunque ello depende en parte del tipo de sustituyen-  
te en 3-, estos compuestos muestran invariablemente una ex-  
celente actividad antibiótica. Por ejemplo, el compuesto con  
1-metiltetrazol-5-iltiometil en posición 3- es particularmen-  
20 te útil, consiguiéndose aproximadamente el mismo efecto con  
este compuesto que con la cefazolina, pero a una dosis de  
alrededor de la quinta parte.

La presente invención se ilustra con más detalle  
más adelante con relación a los ejemplos, pero ha de enten-  
25 derse que los ejemplos son únicamente para fines de ilustra-  
ción, y no han de considerarse como limitativos de la inven-  
ción, y que puede recurrirse a muchas variaciones sin apar-  
tarse del espíritu y objeto de la misma. En esta Memoria des-  
criptiva, "g", "mg", "ml", "cm", "Hz", "DMSO", "aron" y  
30 "descomp." son abreviaturas de "gramo", "miligramo", "milili

1 tro", "centímetro", "Herzio", "dimetilsulfóxido", "aromáti-  
co" y "descompuesto", respectivamente. Las resinas denomina-  
das "Amberlite" son productos fabricados por Rohm and Haas  
Co. en los EE.UU. "Celite" y "Sephadex" son productos comer-  
5 cializados por Johns-Manville Sales Corp y Pharmacia A.B.,  
respectivamente. Todas las temperaturas son no corregidas y  
todos los tantos por ciento son en peso, excepto cuando se  
indique específicamente. Los espectros de RMN (resonancia  
magnética nuclear) dados en los ejemplos se midieron usando  
10 un espectrómetro Varian Modelo HA 100 (100 MHz) ó T60 (60  
MHz) con tetrametilsilano como referencia interna, y todos  
los valores  $\delta$  son en ppm. El símbolo s representa un sin-  
glete, d un doblete, t un triplete, q un cuartete, m un mul-  
tiplete y J una constante de copulación.

15

Ejemplo 1

En 80 ml de N,N-dimetilformamida se ponen en sus-  
pensión 20 g de monohidrato de desacetilcefalosporina C só-  
dica (pureza, 90%), y, añadiendo ácido clorhídrico concentra-  
do (8 ml), la suspensión se agita durante 15 minutos, en-  
20 friando con hielo. A esta disolución se le añade N,N-dimetil  
formamida (80 ml), seguido por la adición de N-carbetoxifta  
limida (40 g) y trietilamina (40 ml) en el orden indicado.  
La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas.  
Mientras se agita enfriando con hielo, esta mezcla de reac-  
25 ción se vierte en ácido clorhídrico al 0,42% (2,0 l), segui-  
do por la adición de cloruro de sodio (380 g). La mezcla se  
agita durante 30 minutos. El precipitado resultante se recu-  
pera por filtración, se enjuaga con una disolución acuosa sa-  
turada de cloruro de sodio, y se seca sobre pentóxido de fós-  
30 foro bajo presión reducida. El producto se pone en suspensión

1 en acetato de etilo (1,2 l) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fracción insoluble se elimina por filtración y, con agitación, se añade cuidadosamente tolueno (500 ml). La mezcla se concentra a presión reducida (hasta 500 ml) y el precipitado se recupera por filtración, se enjuaga con tolueno y se seca a presión reducida. El procedimiento da ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carboxílico (31 g).

10 IR (KBr) :  $\text{cm}^{-1}$ , 1771, 1715

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17(3H,t,J=7Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,2-2,4 (6H, m-( $\text{CH}_2$ ) $_3$ -), 3,56 (2H,ABq, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ -), 4,05 (2H, q, J=7Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,74 (1H, t, J=7Hz, CO-CH-), 5,07 (1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,08 (2H, ABq, J=13z, 3- $\text{CH}_2\text{O}$ -), 5,65(1H, q, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,36-7,94 (8H, m, arom-H), 8,80 (1H, d, J=8Hz, 7-CONH-), 11,08 (1H, -CONH-CO-).

### Ejemplo 2

En 100 ml de agua fría se pone en suspensión ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carboxílico (16,5 g), y después se añade 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazól (4,2 g). Después, enfriando con hielo y agitando, se añade bicarbonato de sodio (6,0 g) en pequeñas porciones. A la disolución transparente resultante se le añade otra pequeña cantidad de bicarbonato de sodio, y, después de ajustar el pH a 5,0, se añade cloruro de sodio (30 g). La mezcla se calienta a 60°C durante 1,5 horas. A esta mezcla de reacción se le añade agua (100 ml) y, agitando, se ajusta el pH de la mezcla a 1,5 con ácido clorhídrico diluído. El precipitado resultan-

1 te se recupera por filtración, se enjuaga con una disolución  
acuosa saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre pentó-  
sido de fósforo bajo presión reducida. El procedimiento da  
ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-  
5 -1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (13,0 g).  
IR (KBr):  $\text{cm}^{-1}$ , 3325, 1780, 1730, 1715, 1650, 1545  
RMN ( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,40-1,76 (2H,m), 2,0-2,4 (4H,m),  
3,64(2H-ABq,J=19Hz,2- $\text{CH}_2$ ), 3,93(3H,s,-  
- $\text{NCH}_3$ ), 4,30(2H,ABq,J=15Hz,3- $\text{CH}_2$ ),  
10 4,73(1H,t,J=8Hz,- $\underset{\text{N}}{\text{CH}}$ - )  
5,01(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,62(1H,dd,J=5 y  
9Hz, 7-H), 7,85(4H,s,arom-H), 8,80 (1H,  
d,J=9Hz,-CONH).

### 15 Ejemplo 3

En 0,4 l de N,N-dimetilformamida se pone en sus-  
pensión monohidrato de acetilcefalosporina C sódica (100 g,  
pureza 90%), y, con adición de ácido clorhídrico concentra-  
do (0,04 l), la suspensión se agita durante 30 minutos. A  
20 esta mezcla de reacción se le añade N,N-dimetilformamida  
(0,3 l) y después se añaden N-carbetoxiftalimida (200 g) y  
trietilamina (0,2 l), en el orden citado. La mezcla se agi-  
ta a temperatura ambiente durante 3 horas. Esta mezcla de  
reacción se vierte en una mezcla enfriada con hielo de ace-  
tato de etilo (1,5 l), ácido clorhídrico concentrado (120  
25 ml) y cloruro de sodio acuoso al 14% (2,0 l), y después se  
agita durante 20 minutos. Se toma la capa de acetato de eti-  
lo y la capa acuosa se somete a extracción con acetato de  
etilo. Los extractos en acetato de etilo se reúnen y se en-  
30 juagan con cloruro de sodio acuoso al 14%. A esta disolución

1 en acetato de etilo se añadieron cuidadosamente una disolu-  
ción acuosa al 4,75% de bicarbonato de sodio (10 l), y des-  
pués se agita durante 15 minutos. Se toma la capa acuosa,  
y, tras la adición de cloruro de sodio (300 g) y con agita-  
5 ción, se añade una mezcla de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol  
(32 g), bicarbonato de sodio (17 g) y agua (0,12 l). Des-  
pués, el pH de la mezcla se ajusta a 4,7 con una pequeña  
cantidad de bicarbonato de sodio, y después se agita a 60°C  
durante 1,5 horas. De la mezcla de reacción se separa el  
10 acetato de etilo por destilación bajo presión reducida. Des-  
pués de añadir agua (2,5 l), el pH de la mezcla se ajusta a  
1,5 con ácido clorhídrico diluido, y el precipitado resul-  
tante se recupera por filtración, se enjuaga con una diso-  
lución acuosa de cloruro de sodio y se seca sobre pentóxido  
15 de fósforo bajo presión reducida. El procedimiento da ácido  
7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-te  
trazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (139 g). En los  
espectros IR y NMR, este producto concuerda bien con el ob-  
tenido en el Ejemplo 2.



#### 20 Ejemplo 4

En 40 ml de N,N-dimetilformamida se disuelve sal  
de sodio de ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-  
-3-cefem-4-carboxílico (3,8 g), y después de añadir N-carbe  
toxisacarina (4,0 g) y trietilamina (2 ml), la disolución se  
25 agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de  
reacción se vierte en agua (100 ml) y se enjuaga con acetato  
de etilo (40 ml). El pH de la capa acuosa se ajusta a 2,0  
con ácido fosfórico diluido y se somete a extracción con una  
disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La disolu-  
30 ción se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Des-

1 pués, añadiendo éter, cristaliza el ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3- $\overline{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi/metil-3-cefem-4-carboxílico con un mol de éter.

Rendimiento, 3,8 g.

5 IR (KBr):  $\text{cm}^{-1}$ , 1790, 1748, 1698, 1652


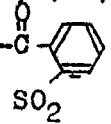
RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,0-1,2(9H,m,-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O),  
 3,35 (4H,q,(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3,63(2H, ancha,  
 2-CH<sub>2</sub>), 3,75 (2H,s,-CH<sub>2</sub>CONH-), 4,01 (2H,q,  
 -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,07 (1H,d,J=5Hz,6-H), 5,13  
 10 (2H,ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,70(1H,dd, J=5  
 y 8Hz, 7-H), 6,89 y 7,28 (3H, ,  
 7,6-8,1 4H,m, , 9,07 (1H,d,J=8Hz,  
 -CONH-).

#### Ejemplo 5

15 Se repite la reacción del Ejemplo 4 usando sal de sodio de ácido 7beta-fenilacetamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (3,7 g) en lugar de la sal de sodio del ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico. Este procedimiento da cristales de ácido 7beta-fenilacetamido-3- $\overline{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)-benzoiloxi/metil-3-cefem-4-carboxílico-éter (un mol). Rendimiento 4,0 g)

20

IR (KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1794, 1750, 1701, 1650


RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,0-1,2(9H,m,-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O),  
 3,35 (4H,q,(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3,52(2H,-CH<sub>2</sub>CO-),  
 25 3,62(2H, ancha, 2-CH<sub>2</sub>), 4,01(2H,q,-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 5,05(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,17(2H,ABq,J=13Hz,  
 3-CH<sub>2</sub>),5,69(1H,dd, J= 5 y 8 Hz, 7-H),  
 7,22(5H, , 7,6-8,1(4H,m ,  
 SO<sub>2</sub>  
 30 9,05 (1H,d,J=8Hz, -CONH)

1 Análisis:  $C_{30}H_{35}N_3O_{11}S_2$ : Calc., % C 53,17; H 5,21; N 6,20; S 9,46  
 Encont., % C 53,20; H 5,34; N 6,23; S 9,65

Ejemplo 6

5 Se ponen en suspensión, en 50 ml de agua, 3,0 g  
 de ácido 7beta-fenilacetamido-3- $\sqrt{2}$ (N-carbetoxisulfamoiil)ben  
 zoiloxi7metil-3-cefem-4-carboxílico, juntamente con 5-mercap  
 to-1-metil-1H-tetrazol (1,0 g). El pH de la mezcla se ajusta  
 a 5,5 con bicarbonato de sodio, y la disolución resultan-  
 te se calienta a 60°C durante 50 minutos. La disolución se  
 10 lleva a pH 2,0 con ácido fosfórico diluido y se somete a ex-  
 tracción con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lava  
 con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se  
 seca y concentra. Después, tras la adición de éter, el pre-  
 cipitado se recoge por filtración. Por el procedimiento ante-  
 15 rior se obtiene ácido 7beta-fenilacetamido-3-(1-metil-1H-te  
 trazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,8 g).

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

20 RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,55(2H, s, ,  $CH_2$ ), 3,60(2H, ancha,  
 2- $CH_2$ ), 3,92(3H, s, -N- $CH_3$ ), 4,26(2H,  
 ancha, 3- $CH_2$ -), 5,00(1H, d, J=5Hz, 6-H),  
 5,60 (1H, q, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,23(5H, s),  
 8,98(1H, d, J=8Hz, -CONH).

Ejemplo 7

25 En 40 ml de N,N-dimetilformamida se disuelven 3,8  
 g de sal de sodio de ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3-hidro  
 ximetil-3-cefem-4-carboxílico, y después se añade N-tosilfta  
 limida (4,0 g) y trietilamina (2,0 ml.) en este orden. La  
 mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La  
 mezcla de reacción se vierte en agua (100 ml.) y se enjuaga  
 30 con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajusta a 2,0

1 con ácido fosfórico diluido y se somete a extracción con  
acetato de etilo. El extracto se seca y después se añade una  
disolución de 2-etilhexanoato de sodio en alcohol isopropí-  
lico. Por este procedimiento se obtiene sal de sodio de  
5 ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-tosilcarbamoil)ben-  
zoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-carboxílico (4,0 g)

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$ : 1769, 1695, 1620.

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  2,27(3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3,48(2H, ancha,  $2-\text{CH}_2$ ),  
3,74(2H, s,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 4,97(1H, d, 6-H),  
10 5,00(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ,  $3-\text{CH}_2$ ), 5,58(1H, q,  $J=5$   
y 8 Hz, 7-H), 6,8-7,9(11H, m), 9,02(1H,  $\delta$ ,  $J=$   
8Hz, 7-CONH).

#### Ejemplo 8

En 10 ml de N,N-dimetilformamida se disuelve sal  
15 de sodio de ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-  
-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,3 g), y después se  
añade N-carbetoxisacarina (0,8 g) y trietilamina (0,4 ml).  
La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.  
Después se vierte en agua (50 ml) y se enjuaga con acetato  
20 de etilo. El pH de la capa acuosa se ajusta a 2,0 con ácido  
fosfórico diluido, y se somete a extracción con acetato de  
etilo. El extracto se seca y se concentra, y después se añ-  
de éter. Por este procedimiento se obtiene ácido 7beta-(D-5-  
-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)ben-  
25 zoiloxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carboxílico (1,4 g) en forma de pol-  
vo.

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,10 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,3-2,4(6H, m,  $-(\text{CH}_2)_3^-$ ),  
3,60(2H, ancha,  $2-\text{CH}_2$ ), 4,01(2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
4,73(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}-$ ), 5,03(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ,  
30 6-H), 5,15(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ,  $3-\text{CH}_2$ ), 5,65(1H,

1 q, J=5 y 8Hz, 7-H) 7,4-8,1(8H,m), 8,75(1H,d,  
J=8Hz,-CONH-).

#### Ejemplo 9

5 A 8 ml de agua se les añaden 0,8 g de ácido  
7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\alpha$ -(N-carbe  
toxisulfamoyl)benzoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico, que  
después se disuelven por adición de bicarbonato de sodio.  
Después se añade 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol (0,15 g),  
10 y posteriormente una cantidad adicional de bicarbonato de  
sodio para ajustar el pH a 5,3. La mezcla se calienta so-  
bre un baño de agua a 60°C durante 50 minutos, y al cabo  
de este tiempo se lleva a pH 2,0 con ácido fosfórico di-  
luído y se somete a extracción con acetato de etilo (20  
ml). El extracto se seca y se concentra, y después se aña-  
15 de éter al residuo. Por el procedimiento anterior se ob-  
tiene ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-  
-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(0,6 g). En cuanto al espectro NMR este producto concuerda  
bien con el producto obtenido en el Ejemplo 2.

#### Ejemplo 10

20 En una mezcla de N,N-dimetilformamida (16 ml) y  
agua (4 ml) se disuelve sal disódica de ácido 7beta-(D-5-  
-benzamido-5-carboxivaleramido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-  
-carboxílico (2,6 g), y después se añaden N-tosilftalimida  
25 (2,3 g) y trietilamina (0,7 g). La mezcla se agita a tem-  
peratura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción  
se vierte en agua, se enjuaga con acetato de etilo, se ajus-  
ta el pH a 2,0 con ácido fosfórico diluido y se somete a  
extracción con acetato de etilo. Después de secar, el di-  
30 solvente se separa por destilación, y el residuo resultan

te se transforma en un polvo por enjuagado con éter. Por el procedimiento anterior se obtiene ácido 7beta-(D-5-benzamido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-tosilcarbamoil)benzoiloxi7-metil-3-cefem-4-carboxílico (3,5 g.)

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

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,5-2,5(6H,m,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 2,34(3H,s,-CH<sub>3</sub>),  
3,48(2H,ABq,J=18Hz,2-CH<sub>2</sub>), 4,36(1H,ancha,  
-CH-), 4,93(2H,ABq,J=13Hz,3-CH<sub>2</sub>), 5,01  
NH  
10 (1H,d,J=5Hz,6-H), 5,64(1H,q,J=5 y 8Hz,7H),  
7,2-8,0(13H,m,arom-H), 8,51(1H,d,J=8Hz,  
-CONH-), 8,79(1H,d,J=8Hz,-CONH-).

#### Ejemplo 11

Con adición de bicarbonato de sodio, se disuelve  
15 ácido 7beta-(D-5-benzamido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-  
-tosilcarbamoil)benzoiloxi7-metil-3-cefem-4-carboxílico  
(1,6 g) en agua (20 ml), y después se añade una nueva can-  
tidad de bicarbonato de sodio para ajustar el pH de la di-  
solución a 5,2. La disolución se calienta a 60°C durante  
20 50 minutos, y, después de enfriar, la mezcla se diluye con  
una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml)  
y el pH se ajusta a 1,5 con ácido clorhídrico diluído. El  
precipitado sólido resultante se recoge por filtración, se  
enjuaga con una disolución acuosa saturada de cloruro de  
25 sodio, y se disuelve en una mezcla de acetato de etilo-tetra  
hidrofurano (2:1) (40 ml) y agua (10 ml). Después de la se-  
paración, la capa orgánica se seca y el disolvente se sepa-  
ra por destilación. El residuo se enjuaga con éter para ob-  
tener un polvo. Por el procedimiento anterior se obtiene  
30 ácido 7beta-(D-5-benzamido-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-


1 1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,1 g).

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

5 RMN ( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,50-2,0(4H,m), 2,05-2,45 (2H,m), 3,70  
(2H, ancha, 3,93(3H,s), 4,15-4,55(3H,m),  
5,10(1H,d,J=5Hz), 5,66(1H,q,J=5 y 9Hz),  
7,32-7,97(5H,m), 8,43(1H,d,J=8Hz),  
8,73(1H,d,J=9Hz).

#### Ejemplo 12

10 En N,N-dimetilformamida (30 ml) se disuelve sal  
de sodio de ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3-hidroxi-  
metil-3-cefem-4-carboxílico (3,8 g), y después se añade N-carbe-  
tosisuccinimida (2,5 g) y trietilamina (1,5 ml). La mezcla  
se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla  
15 de reacción se vierte en agua de hielo y se enjuaga con ace-  
tato de etilo (50 ml). El pH de la capa acuosa se ajusta a  
2,0 con ácido fosfórico diluído, se somete la capa a extrac-  
ción con acetato de etilo, y se seca. Después se añade una  
disolución de 2-etilhexanoato de sodio en alcohol isopropíli-  
co. El precipitado es sal de sodio de ácido 7beta-(2-tienil  
20 acetamido)-3- $\sqrt{3}$ -(N-carbetoxicarbamoil)propioniloxi7metil-3-  
cefem-4-carboxílico (32 g).

25 RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,33(3H,t, $\text{CH}_2$ -), 2,80(4H, ancha, $-(\text{CH}_2)_2$ -),  
3,44(2H,ABq,J=18Hz,2- $\text{CH}_2$ ), 3,81(2H,s, $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ),  
4,25(2H,q, $-\text{CH}_2$ -), 5,07(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,70  
(1H,d,J=5Hz,7-H), 7,0-7,4(3H, .

#### Ejemplo 13

30 En acetonitrilo (10 ml) se disuelven 705 mg de sal  
de dietilamina de ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxiva-  
leramido)-3-hidroxi-  
metil-3-cefem-4-carboxílico, y después se

1 añade trietilamina (202 mg) 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol  
(232 mg) y N-carbetoxiisatina (438 mg), en el orden citado.  
La reacción se efectúa a temperatura ambiente durante 3 ho-  
ras, y al cabo de este tiempo el disolvente se separa por  
5 destilación bajo presión reducida. El residuo se disuelve en  
agua-acetato de etilo, se ajusta el pH a 2,0, y se somete  
a extracción con acetato de etilo. La disolución en aceta-  
to de etilo se enjuaga con agua, y, tras la adición de agua,  
se ajusta a pH 5,0 con una disolución acuosa de bicarbonato  
10 de sodio. Después de la separación, la disolución acuosa se  
concentra y el residuo se somete a una cromatografía en co-  
lumna sobre Amberlite XAD-2. La elución se efectúa con una  
mezcla de agua-metanol y el eluato se liofiliza. Por el pro-  
cedimiento anterior se obtiene sal monosódica de ácido 7beta-  
15 -(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (512 mg).

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1768, 1710, 1665, 1610, 1535

RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,30-2,60(6H,m), 3,34(2H,ABq, J=20Hz, 2- $\text{CH}_2$ ),  
3,99(3H,s,N- $\text{CH}_3$ ), 4,10(2H,ABq, J=14Hz, 3- $\text{CH}_2$ ),  
4,50(1H, ancha), 4,97(1H,d, J=5Hz, 6-H), 5,53  
20 (1H,d, J=5Hz, 7-H), 7,86(4H,s, arom-H).

#### Ejemplo 14

En DMF (10 ml) se disuelve sal de trietilamina de  
ácido 7beta-fenilacetamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxí-  
25 lico (900 mg), y después se añade trietilamina (0,4 ml) y  
N-carbetoxiisatina (876 mg). La mezcla se agita a tempera-  
tura ambiente durante 2 horas, y al cabo de este tiempo se  
separa la DMF por destilación bajo presión reducida.

Después de la adición de agua y acetato de etilo,  
30 se ajusta el pH del residuo a 2,0. Se toma la capa acuosa,

1 se ajusta el pH a 4,0 con una disolución acuosa de bicarbo-  
nato de sodio, y se somete a cromatografía en columna sobre  
Dowex 1x2 (AcO<sup>-</sup>), y la disolución acuosa resultante se lio-  
filiza. Por este procedimiento se obtiene N-(7beta-fenilace-  
5 tamido-3-cefem-3-ilmetil) trietilamonio-4-carboxilato (620  
mg).

IR(KBr): cm<sup>-1</sup> 1775, 1665, 1615, 1545, etc.

RMN (D<sub>2</sub>O): δ 1,29(9H,t,J=6Hz), 2,65-4,25(12H,m), 4,55(1H,  
ancha), 5,08(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,62(1H,d,J=  
10 5Hz,7-H), 7,25(5H,s,arom-H).

#### Ejemplo 15

En dimetilformamida (4,0 ml) se pone en suspen-  
sión monohidrato de desacetilcefalosporina C sódica (826  
mg, pureza 90%), y, enfriando con hielo, se añade ácido  
15 clorhídrico concentrado (0,33 ml): A la disolución transpa-  
rante resultante se le añade DMF (8,0 ml.) juntamente con  
trietilamina (2,1 ml) y 5-mercaptol-1-metil-1H-tetrazol  
(464 mg). Después, a temperatura ambiente, se añade N-car-  
betoxisatina (1,752 g) en pequeñas porciones. Después se  
20 efectúa la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas.  
Una vez completada la reacción, la DMF se separa por desti-  
lación bajo presión reducida. Después de la adición de agua  
y acetato de etilo, el residuo se ajusta a pH 2,0. La capa  
de acetato de etilo se separa y se diluye con agua, y se  
25 ajusta el pH a 7,0 con una disolución acuosa de bicarbonato  
de sodio. Después de la separación, la disolución acuosa se  
concentra y se somete a una cromatografía en columna sobre  
Amberlite XAD-2. La elución se efectúa con una mezcla di-  
solvente de agua y metanol, y el eluato se liofiliza. Por  
30 el procedimiento anterior se obtiene sal disódica de ácido

1 7beta-D-5-(2-etoxicarbonilamino)-fenilglioxamido-5-carboxi-  
valeramido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-  
-4-carboxílico (1,051 g).

IR (KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1765, 1745, 1665, 1645, 1607, 1590, 1530.

5 RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,20(3H,t,J=8Hz), 1,40-2,15(4H,m), 2,20-2,60  
(2H,m), 3,43(2H,ABq,J=18Hz,2- $\text{CH}_2$ ), 3,86(3H,  
s,N- $\text{CH}_3$ ), 3,75-4,50(5H,m), 5,04(1H,d,J=5Hz,  
6-H), 5,56(1H,d,J=5Hz,7-H), 7,05-8,05(4H,m,  
arom-H).

10

#### Ejemplo 16

(1) Una mezcla de diclorometano (300 ml), trietilamina (27 ml) y dimetilani-  
lina (100 ml) se enfría previamente a 10°C, y después se le añaden y se disuelven 50 g de ácido 7-D-  
-5(ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
15 -il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Después, por adición de diclorodimetilsilano (36 ml), la temperatura interior au-  
menta a 27°C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos, y al cabo de este tiempo se enfría hasta una tem-  
peratura interna de -35°C. Después se añade pentacloruro de  
20 fósforo (32,4 g). La mezcla se agita a -25°C durante 40 minutos y después, a -35°C, se añade tioacetamida (20 g). La  
mezcla se agita a -20 a -25°C durante 40 minutos, y después, a -30°C, se añade gota a gota y cuidadosamente metanol (200  
ml). Después, a la misma temperatura, se añade también mono-  
25 cloruro de azufre (17 ml) cuidadosamente y gota a gota. La  
mezcla se agita durante 20 minutos, y al cabo de este tiempo se añade agua (200 ml). Después se ajusta el pH a 3,2  
con disolución acuosa de carbonato de potasio al 40%, y se  
agita durante 60 minutos. Los cristales resultantes se re-  
30 cuperan por filtración y se enjuagan con agua y acetona. Los

1 cristales brutos así obtenidos se ponen en suspensión en  
ácido clorhídrico al 10% (230 ml) y se agita la suspensión  
a 30°C durante 1 hora. Las sustancias insolubles se separan  
por filtración, y, después de enfriar a 5-10°C, el pH del  
5 filtrado se ajusta a 3,3 con carbonato de potasio, y des-  
pués se agita durante 1 hora. Los cristales resultantes se  
recogen por filtración, se enjuagan con agua y acetona, y  
se secan sobre pentóxido de fósforo. Por el procedimiento  
anterior se obtiene ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-il)  
10 tiometil-3-cefem-4-carboxílico (17,0 g).

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

RMN (en  $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ):  $\delta$  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 Hz, 6-H), 5,60(d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 7-H).

15 (2) Se hace burbujear cloro gaseoso (2,8 g) a través de una  
disolución de diceteno (3,3 g) en cloruro de metileno (160  
ml) con enfriamiento y agitación para mantener la tempera-  
tura interior en -25 a -35°C, durante un período de 100 mi-  
nutos, tiempo al cabo del cual la mezcla se agita más a esa  
20 temperatura durante 30 minutos. Por separado, se disuelven  
ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-  
-carboxílico (10,0 g) y dibutilamina (7,9 g) en cloruro de  
metileno (60 ml) y la disolución se enfría a -10°C.

A esta disolución se le añade gota a gota la mez-  
25 cla de reacción anterior durante un período de 30 minutos,  
enfriando y agitando para mantener la temperatura de la di-  
solución en -10°C a -20°C. Después, la mezcla se agita más  
a esa temperatura durante 40 minutos.

La cromatografía en capa delgada de esta mezcla de  
30 reacción demuestra la presencia de ácido 7beta-(4-cloro-3-oxo

1 butirilamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-  
-carboxílico. En esta mezcla de reacción se disuelve tiourea  
(4,64 g) y la temperatura interior se eleva gradualmente a  
17 a 19°C. La mezcla se agita después a esta temperatura,  
5 con lo que se separan cristales. Estos cristales se recogen  
por succión-filtración, se enjuagan con cloruro de metile-  
no (30 ml) y se secan. Por el procedimiento anterior se  
obtiene ácido 2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido-3-(1-me-  
tiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. (Punto de  
10 fusión: 176-180°C, con descomposición).

IR (KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1762, 1662.

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  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,  $J=5\text{Hz}$ ,  
15 6-H), 5,66(dd,  $J=9$  y  $5\text{Hz}$ , 7-H), 6,23(s,  
tiazolina 5-H), 6,2-7,1(m,  $\text{NHX}_2$ ), 8,85  
(d,  $J=9\text{Hz}$ , CONH).

#### Ejemplo 17

En 14 ml de acetonitrilo se disuelve sal de trie-  
20 tilamina de ácido 7beta-fenilacetamido-3-hidroximetil-3-  
-cefem-4-carboxílico (900 mg), y después se añade trietila-  
mina (200 mg), 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol (464 mg) y  
N-(metilcarbamoil)isatina (916 mg). La mezcla se agita a  
30°C durante la noche. El disolvente se separa después por  
25 destilación, y el residuo se disuelve por adición de agua y  
acetato de etilo. Después de la separación, se toma la capa  
de agua, se enjuaga una vez con acetato de etilo y se hace  
ácida con ácido clorhídrico. Después de la adición de aceta-  
to de etilo, la mezcla se agita durante 30 minutos. Después  
30 de la separación, se toma la capa orgánica y se enjuaga o la-

1 va con una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se some-  
te a extracción con una disolución acuosa de bicarbonato de  
sodio. La capa de agua se purifica por cromatografía en co-  
luna sobre Sephadex LH-20. Las fracciones ricas en el com-  
5 puesto deseado se reúnen, se concentran, se hacen ácidas con  
ácido fosfórico y se someten a extracción con acetato de  
etilo. Después de secar, el extracto se concentra, y después  
se añade éter al residuo. El procedimiento da ácido 7beta-  
-fenilacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
10 -4-carboxílico. El espectro de RMN de este producto concuer-  
da bien con el del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

#### Ejemplo 18

En 100 ml de diclorometano se disuelve 7beta-fenil  
acetamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de trietila-  
15 mina (4,5 g), y después se añade trietilamina (1,4 ml) y  
N-carbetoxisacarina (3,0 g). La mezcla se agita a tempera-  
tura ambiente durante la noche. El disolvente se separa por  
destilación bajo presión reducida, y el residuo se agita con  
agua y acetato de etilo. Después de la separación se toma la  
20 capa de agua, se hace ácida con ácido fosfórico y se somete  
a extracción con acetato de etilo. Después de secar, el di-  
solvente se separa por destilación, y después se añade éter  
al residuo. El procedimiento anterior da cristales (6,0 g).  
Este producto concuerda bien con el obtenido en el Ejemplo  
25 4 en cuanto a su espectro infrarrojo.

#### Ejemplo 19

En 40 ml de N,N-dimetilformamida se disuelve 7beta-  
-7-D-5-(p-terc-butylbenzamido)-5-carboxivaleramido-7-3-hidroxi  
metil-3-cefem-4-carboxilato disódico (5,2 g), y, enfriando con  
30 hielo, se añaden N-carbetoxisacarina (3,2 g) y trietilamina

1 (1,6 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante  
2 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo  
y se enjuaga dos veces con acetato de etilo. El pH de la ca-  
pa de agua se ajusta a 2,0, y la capa se somete a extracción  
5 con acetato de etilo. La capa orgánica se lava dos veces con  
agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después  
de la adición de éter, la disolución se enfría con hielo y  
el precipitado resultante se recupera por filtración. Por el  
procedimiento antedicho se obtiene ácido 7beta-D-5-(p-terc-  
10 -butilbenzamido)-5-carboxivaleramido-3-2(N-carbetoxisulfa  
moil)benzoiloxi-7-metil-3-cefem-4-carboxílico (5,3 g).

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,09(3H,t,-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,5-2,5(6H,m), 3,61  
(2H, ancha, 2-CH<sub>2</sub>), 3,99 (2H,q,-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
4,35(1H,ancha,-CH-), 4,99 y 5,32 (2H,ABq,  
15 J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,05(1H,d,J=5Hz,6-H),  
5,66(1H,dd,J=5 y 8Hz,7H), 7,3-8,1 (8H,m),  
8,42(1H,d,-CONH-), 8,78(1H,d,-CONH-).

#### Ejemplo 20

En 120 ml de diclorometano se pone en suspensión  
20 ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-2-(N-  
-carbetoxicarbamoil)-benzoiloxi-7-metil-3-cefem-4-carboxílico  
(14,5 g) y, a una temperatura no superior a 10°C, la suspen-  
sión se disuelve por adición de trietilamina (12 ml). Después  
de añadir N,N-dimetilanilina (20 ml) y dimetildiclorosilano  
25 (8,9 ml), la mezcla se agita a 20-25°C durante 30 minutos.  
Después de enfriar a -30°C se añade pentacloruro de fósforo  
(9,85 g). La reacción se efectúa a -25°C durante 30 minutos,  
y después, a una temperatura no superior a -20°C, se añade  
metanol (50 ml) gota a gota. Después, la reacción se sigue  
30 efectuando durante 20 minutos a -15 a -10°C. Después de la

1 adición de agua de hielo (100 ml), la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se separa y se toma la capa de agua, se enjuaga con diclorometano y se lleva a pH 3,5 con disolución acuosa de carbonato de potasio al 40%.

5 El precipitado se recoge por filtración, se enjuaga con agua, con agua-metanol al 50%, y con acetona. Por el procedimiento anterior se obtiene ácido 7beta-amino-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi7-metil-3-cefem-4-carboxílico.  
IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$ , 1780, 1723.

10 RMN ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$ ) :  $\delta$  1,30(3H,t, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,54(2H,ABq, $J=18\text{Hz}$ ,2- $\text{CH}_2$ ), 4,25(2H,q,- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7,4-8,2(4H,m,arom-H).

#### Ejemplo 21

(1) en 20 ml de dimetilformamida se disuelve 7beta-(terc-  
15 -butoxicarbonil)amino-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (3,20 g), y después se añade N-carbetoxisacarina (3,20 g) y trietilamina (2,0 ml). La disolución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y, tras la adición de trietilamina (2,0 ml), se agita de nuevo durante una ho-  
20 ra. La disolución se vierte en tolueno (1 l) y el precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con tolueno y se seca. El polvo así obtenido se disuelve en agua (30 ml). Tras la adición de acetato de etilo (200 ml), el pH de la disolución se ajusta a 4,0 con ácido fosfórico diluido.  
25 Después de la separación, la disolución en acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. Al concentrado (30 ml) se le añade éter (200 ml) con agitación, y el precipitado resultante se separa por filtración. El filtrado se concentra bajo presión reducida, y al  
30 concentrado (30 ml) se le añade tetracloruro de carbono (100 ml).

1 El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava  
con tetracloruro de carbono y se seca sobre pentóxido de  
fósforo. El procedimiento da ácido 7beta-(terc-butoxicarbo  
nil)amino-3- $\beta$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi7-metil-3-  
5 -cefem-4-carboxílico (2,50 g).

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  3400-3250, 1790, 1733

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,12(3H, t, J=7Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,42(9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  
3,62(2H, ancha,  $2-\text{CH}_2$ ) 4,03(2H, q, J=7Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
5,05(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,18 (2H, ABq, J=13Hz,  
10 3- $\text{CH}_2$ ), 5,48(1H, q, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,57-8,11  
(4H, m, arom-H).

(2) Se disuelve ácido 7beta-(terc-butoxicarbonil)amino-3-  
- $\beta$ -(N-carbetoxisulfamoil)-benzoiloxi7-metil-3-cefem-4-carbo  
15 xílico (2,2 g) en disolución, enfriada con hielo, de ácido  
trifluoroacético (20 ml), y la mezcla se agita durante 20  
minutos. Después, se extrae ácido trifluoroacético bajo pre-  
sión reducida y se obtiene un residuo viscoso. El residuo  
se hace sólido por adición de éter (50 ml). El sólido se  
tritura, se recoge por filtración, se lava con éter y se se-  
20 ca sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento da ácido  
7beta-amino-3- $\beta$ -(N-carbetoxisulfamoil)-benzoiloxi7-metil-3-  
-cefem-4-carboxílico (1,55 g).

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  3230, 1771, 1730

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,11(3H, t, J=7Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,66(2H, ancha,  
2- $\text{CH}_2$ ), 4,00(2H, q, J=7Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,94(2H,  
25 ABq, J=14Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,02(1H, d, J=5Hz, 6H),  
5,26(1H, d, J=5Hz, 7-H), 7,55-8,13(4H, m, arom-H).

#### Ejemplo 22

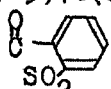
En 2 ml de agua que contienen sal de sodio de 5-  
30 -mercapto-1H-1,2,3-triazol (120 mg) e hidróxido de sodio (40

1 mg) se disuelve, enfriando con hielo, ácido 7beta-amino-  
-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-  
-carboxílico (450 mg), y se añade a la mezcla ácido clorhí-  
drico diluído con agitación, para ajustar su pH a 5,5, y  
5 después se vuelve a agitar durante una hora a 60°C. A la  
disolución se le añade metanol (5 ml) y se deja enfriar la  
mezcla hasta la temperatura ambiente. La mezcla enfriada  
se lleva a pH 3,9 añadiendo ácido clorhídrico diluído con  
agitación, y la mezcla resultante se agita más durante una  
10 hora bajo enfriamiento con hielo. El precipitado se recoge  
por filtración y se lava con agua y metanol, por este orden,  
y después se seca sobre pentóxido de fósforo. El procedi-  
miento da ácido 7beta-amino-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)tiome-  
til-3-cefem-4-carboxílico (193 mg).  
15 IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1800, 1525.

#### Ejemplo 23

Mientras una disolución de diceteno (0,10 ml) en  
diclorometano (1 ml) se agita a -50 a -40°C, se añade gota  
a gota, durante cinco minutos, una disolución 1,0M de bromo  
20 en diclorometano (1,40 ml), y se agita durante 20 minutos.  
Por separado, 475 mg de ácido 7beta-amino-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxi  
sulfamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-carboxílico se ponen  
en suspensión en diclorometano (3 ml) y se enfría a -40°C,  
y después se añade trietilamina (0,42 ml) en diclorometano  
25 (3 ml). Esta disolución se añade a la anterior mezcla de  
reacción a -40 a -30°C. Después de agitar durante 10 minu-  
tos, la mezcla se agita de nuevo con enfriamiento con hielo  
durante 30 minutos. Después, el diclorometano se separa por  
destilación bajo presión reducida. Al residuo se le añaden  
30 ácido fosfórico al 10% (5 ml), agua (10 ml), tetrahidrofura-

1 no (2 ml) y acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agita  
vigorosamente. La capa orgánica se lava con una disolución  
saturada de cloruro de sodio y se seca. El disolvente se se-  
para por destilación y se añade éter (20 ml). El procedi-  
5 miento da ácido 7beta-(4-bromo-3-oxobutilamido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-  
-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carboxílico  
(0,5 g).

RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,1(3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,63(4H, ancha,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{CH}_2$ ),  
4,02(2H, q,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,39(2H, s,  $\text{BrCH}_2-$ ),  
10 5,05(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,17(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ,  
3- $\text{CH}_2$ ), 5,70(1H, dd,  $J=5$  y  $8\text{Hz}$ , 7-H), 7,6-8,1  
(4H, m, ) 9,06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

#### Ejemplo 24

15 Se disuelven eterato de ácido 7beta-(tienilacetamido)-  
-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carbo-  
xílico (619 mg), azida de sodio (100 mg), y bicarbonato de  
sodio (84 mg) en disolución tampón de fosfato (pH 6,4) (10  
ml), y la mezcla se agita a 60°C durante una hora. Después  
20 de enfriar, la mezcla de reacción se acidifica por medio de  
ácido fosfórico y se somete a extracción con acetato de eti-  
lo. La capa de acetato de etilo se seca y se concentra bajo  
presión reducida. El residuo se tritura con éter. El proce-  
dimiento da ácido 7beta-(tienilacetamido)-3-azidometil-3-  
25 -cefem-4-carboxílico.

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  2110.



#### Ejemplo 25

30 Se disuelve sal de trietilamina de ácido 7beta-  
-fenilacetamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (450  
mg) en diclorometano (5 ml), y después se añade N-carbetoxi-

1 -4-nitroftalimida (330 mg) y trietilamina (0,14 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche.

El disolvente se separa por destilación y al residuo se le añá  
de acetato de etilo (20 ml) y agua 20 ml). Después de sepa-  
5 rarla, la capa acuosa se lava con acetato de etilo y se aci-  
difica a pH 2,0 y se somete a extracción con acetato de eti-  
lo. La capa de acetato de etilo se seca y se concentra. Se  
añade éter al residuo y el polvo resultante se recoge por  
filtración. El procedimiento da ácido 7beta-fenilacetamido-  
10 -3-2-(N-etoxicarbamoil)-4-(ó 5)-nitrobenzoiloxi/metil-3-  
-cefem-4-carboxílico (420 mg).

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1776, 1736

RMN( $d_6$ DMSO):  $\delta$  1,17(3H,t, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,57(2H,s,- $\text{CH}_2\text{CO}$ -),  
3,65(2H,ancha,2- $\text{CH}_2$ ), 4,06(2H,q,- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
15 5,01 y 5,35(2H,ABq,J=13Hz,3- $\text{CH}_2$ ), 5,13(1H,  
d,J=5Hz,6-H), 5,73(1H,dd,J=5 y 8Hz,7-H),  
7,30(5H,s,) , 8,1-8,7 (3H,m,  $\text{NO}_2$ ),  
9,09(1H,d,-CONH-)

#### Ejemplo 26


20 En 10 ml de acetonitrilo se disuelve sal de ditrie-  
tilamina de ácido 7beta {D-5-(p-toluensulfonamido)-5-carboxi-  
valeramido}-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (729 mg),  
y después se añade trietilamina (202 mg), 5-mercapto-1-me-  
til-1H-tetrazol(232 mg) y N-carbetoxiisatina (438 mg) en el  
25 orden citado. La disolución se hace reaccionar a temperatu-  
ra ambiente durante 3 horas, y después el disolvente se se-  
para por destilación a presión reducida. El residuo se di-  
suelve en agua-acetato de etilo, se ajusta el pH a 2,0, y  
se somete a extracción con acetato de etilo. La capa orgá-  
30 nica se lava con agua, y, después de añadir agua, el pH se

ajusta a 5,0 con bicarbonato de sodio. La disolución acuosa se concentra y el residuo se somete a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2. La elución se efectúa con una mezcla de agua-metanol y el eluato se recoge y se concentra.

El concentrado se acidifica y se somete a extracción con acetato de etilo. El extracto se seca y se concentra.

El procedimiento da ácido 7beta-{D-5-(p-toluensulfonamido)-5-carboxivaleramido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio  
metil-3-cefem-4-carboxílico.

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

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  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), 8,68(1H,d,J=9,0Hz).

#### Ejemplo 27

En una mezcla de agua (50 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se disuelve ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi/metil-3-cefem-4-carboxílico (7,23 g) juntamente con 2-carbamoil-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (2,28 g) y bicarbonato de sodio (2,20 g). El pH se ajusta a 5,8 y la disolución se hace reaccionar a 60°C durante una hora. Después de enfriarla, el pH de la disolución se ajusta a 5,0, y ésta se lava dos veces con acetato de etilo y se lleva a pH 2,0 con ácido clorhídrico diluído. Después, se somete a extracción tres veces con una mezcla disolvente de acetato de etilo y tetrahidrofurano (2:1) y la capa orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre

1 sulfato de magnesio. El disolvente se separa por destilación y el residuo se trata con acetato de etilo. El polvo resultante se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca. El procedimiento da ácido 7beta-(D-5-

5 -ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(2-carbamoilmetiltio-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (5,70 g).

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

RMN( $\delta$ <sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  1,30-2,40(6H,m), 3,57(2H,ancha), 4,40(2H,s),

10 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), 7,86(4H,s),  
8,74(1H,d,J=8Hz)

#### Ejemplo 28

15 En 100 ml de agua se disuelve ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi/metil-3-cefem-4-carboxílico (3,62 g) juntamente con 2-(2-hidroxietiltio)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (1,45 g) y bicarbonato de sodio (1,1 g) la disolución se lleva a pH

20 5,5 y se hace reaccionar a 60°C durante 50 minutos. La disolución acuosa se lava dos veces con acetato de etilo, se lleva a pH 2,0 con ácido clorhídrico diluído, y se somete a extracción tres veces con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano (4:1). La capa orgánica se lava con una

25 disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se separa por destilación. El procedimiento da ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxietiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-il- $\sqrt{7}$ -tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,15

30 g).

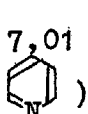

1 IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$ , 3325, 1780, 1715, 1645, 1530

RMN( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,30-2,40(6H,m), 3,20-3,80(6H,m),  
 4,27(2H,ABq,J=12Hz), 4,65(1H,t,J=9Hz),  
 4,96(1H,d,J=5Hz), 5,55(1H,dd,J=5 y  
 5 8Hz), 7,87(4H,s), 8,70(1H,d,J=8Hz).

#### Ejemplo 29

Se disuelve ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3-  
 - $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-carbo  
 xílico (619 mg) en agua (5 ml), juntamente con bicarbonato  
 10 de sodio (170 mg), yoduro de potasio (400 mg) y piridina  
 (210 mg). La disolución se lleva a pH 6,5 y después se agi-  
 ta a 60°C durante una hora y media. Después de enfriarla,  
 la mezcla de reacción se somete a cromatografía en columna  
 sobre Amberlite XAD-2. La elución se efectúa con agua y des-  
 15 pués con una mezcla de agua-metanol. Las fracciones que  
 contienen el producto deseado se reúnen, se concentran y  
 se liofilizan. El procedimiento da 7beta-(2-tienilacetamido)-  
 -3-(piridinometil)-3-cefem-4-carboxilato (220 mg).

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

20 RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,17 y 3,67(2H,ABq, J=17Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 3,38(2H,s,  
 - $\text{CH}_2\text{CO}$ -), 5,19(1H,d,J=5Hz, 6-H), 5,41 y 5,67  
 (2H,ABq,J=14Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,75(1H,d,J=5Hz, 7-H),  
 7,01 y 7,28(3H, )  
 25 )

#### Ejemplo 30

450 mg de ácido 7beta-amino-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicar-  
 bamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-carboxílico se ponen en  
 suspensión en N,N-dimetilformamida (5 ml), y después se aña-  
 de anhídrido O-carboximandélico (267 mg). La mezcla se agi-  
 30 ta durante 2 horas y se vierte la disolución mixta de agua

- 1 (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Después de la separación,  
la capa de acetato de etilo se lava con agua y después se  
somete a extracción con disolución acuosa de bicarbonato de  
sodio. La capa acuosa se purifica por cromatografía en co-  
5 lumna sobre Sephadex LD-20. La fracción principal se recoge  
y se liofiliza. El procedimiento da 7beta-mandelamido-3-  
- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-carbo-  
xilato de sodio (180 mg).  
IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1770, 1505.  
10 RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17(3H,t,-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,47(2H,2-CH<sub>2</sub>),  
4,08(2H,q,-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,9-5,4 (4H,m),  
5,59(1H,dd,7-H), 7,2-8,0(9H,m)

Ejemplo 31

- 15 970 mg de ácido 7beta-amino-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisul-  
famoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carboxílico se ponen  
en suspensión en diclorometano (20 ml), después se añade  
trietilamina (0,84 ml) y cloruro de D(-)-alfa-sulfofenilace-  
tilo (560 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita duran-  
te 30 minutos, y tras la adición de más trietilamina (0,2  
20 ml), se agita durante otros 30 minutos. El disolvente se se-  
para por destilación hasta sequedad, y el residuo se tritura  
con éter (60 ml). El polvo así obtenido se recoge por fil-  
tración, se lava con éter y se seca sobre pentóxido de fós-  
foro. El polvo se disuelve en agua (8 ml) y, enfriando con  
25 hielo, se añade ácido clorhídrico 1N para ajustar su pH a  
1,0, y después se añade una disolución acuosa saturada de  
cloruro de sodio (12 ml). El precipitado resultante se tri-  
tura, se recoge por filtración, se lava con una disolución  
acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca. El polvo así  
30 obtenido se disuelve en tetrahidrofurano (40 ml) y las sus-

1 tancias insolubles se separan por filtración. El filtrado se concentra hasta producir una suspensión. La suspensión se tritura con éter (40 ml) y el precipitado resultante se recoge por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo.

5 El procedimiento da ácido 7beta-(D-alfa-sulfófenilacetamido)-3-(2-(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico (822 mg).

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1780 (sh), 1745, 1680

10 RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,11(3H,t,J=8Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 3,60(2H,ancha,2- $\text{CH}_2$ ),  
4,03(2H,q,J=8Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5,07(1H,s, $-\text{CH}-$ ),  
SO<sub>3</sub>  
5,09 (1H,d,J=4,5Hz,6-H), 5,18(2H,ABq,J=13Hz,3- $\text{CH}_2$ ), 5,78(1H,q,J=4,5 y 8Hz,7-H),  
7,6-8,15(9H,m,arom-H).

15 Ejemplo 32

En 1 ml de acetona se disuelve ácido 7beta-(4-bromo-3-oxo-butilamido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi-7 metil-3-cefem-4-carboxílico (319 mg), y, enfriando con hielo, se añade agua (1 ml) y tiourea (42 mg). Después se añade bicarbonato de sodio (42 mg) y agua (1 ml). La mezcla se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas, y al cabo de este tiempo se enfría con hielo. Los cristales resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua y éter y se secan. El procedimiento da ácido 7beta-(2-imino-25 -4-tiazolin-4-il)acetamido-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi-7 metil-3-cefem-4-carboxílico.

30 RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,10(3H,t, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 3,38(2H,s, $-\text{CH}_2\text{CONH}$ ),  
3,58(2H,ancha,2- $\text{CH}_2$ ), 4,01(2H,q, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
5,07(1H,d,J=5Hz-6H), 5,17(2H,ABq,J=13Hz,3- $\text{CH}_2$ ), 5,70(1H,dd,J=5 y 8Hz,7-H), 6,23

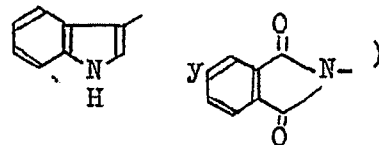
(1H, s, tiazolin-H).

Ejemplo 33

En 12 ml de acetona acuosa al 50% se disuelve ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\int$ 2-(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi/metil-3-cefem-4-carboxílico (723 mg), y después se añade indol (0,35 g) y bicarbonato de sodio (0,17 g). La mezcla se agita a 60°C durante una hora. Después de enfriarla, la mayor parte de la acetona se elimina por destilación bajo presión reducida. Después se añaden disolución acuosa de ácido fosfórico al 5% (15 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca y se concentra. Al residuo se le añade éter y el polvo resultante se recoge por filtración. Este polvo se pone en suspensión en agua y se disuelve por adición de bicarbonato de sodio (0,17 g). La disolución se somete a cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20, efectuándose la elución con agua. Las fracciones que contienen el producto deseado se reúnen y se liofilizan. El procedimiento da sal disódica de ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(3-indolil)metil-3-cefem-4-carboxílico (0,24 g).

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$ , 1758, 1702, 1600

RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,68 y 2,26(6H,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 2,45 y 2,82(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 3,61 y 3,86(2H, ABq,  $J=15\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 4,6-4,9(2H, -CH- y 6-H), 5,46(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 7-H), 7,0-7,8((10H,




Ejemplo 34

En 8 ml de acetona acuosa al 50% se disuelve etera-

1 to de ácido 7beta-tienilacetamido-3- $\beta$ -(N-carbetoxisulfamoil)

benzoiloxi]metil-3-cefem-4-carboxílico (619 mg), juntamente  
con acetilacetona (0,5 g) y bicarbonato de sodio (0,17 g).  
La mezcla se agita a 60°C durante una hora. Después de en-  
5 friarla, la mayor parte de la acetona se separa por destila-  
ción bajo presión reducida. Al residuo se le añade acetato  
de etilo (20 ml) y ácido fosfórico diluido. La capa de ace-  
tato de etilo se lava con una disolución acuosa saturada de  
cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se  
10 concentra. Al residuo se le añade éter, y el polvo resul-  
tante se recoge por filtración. Este polvo se pone en sus-  
pensión en agua y se disuelve por adición de bicarbonato  
de sodio. La disolución se somete a cromatografía en columna  
sobre Sephadex LH-20, y la elución se efectúa con agua. Las  
15 fracciones deseadas se reúnen y se liofilizan. Este produc-  
to se disuelve en agua y se acidifica con ácido fosfórico  
diluido, y se somete a extracción con acetato de etilo (20  
ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca  
sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión redu-  
20 cida. Al residuo se le añade éter, y se tritura. El polvo  
resultante se recoge por filtración, se lava con éter y se  
seca. El procedimiento da ácido 7beta-tienilacetamido-3-  
-(2-acetil-3-oxo)butil-3-cefem-4-carboxílico.

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1765, 1718

25 RMN( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  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-), 4,14(1H,-CH-), 5,01(1H,d,  
J=5Hz,6-H), 5,58(1H,dd,J=5 y 8Hz,7-H), 6,92  
7 7,30 (3H, )<sub>S</sub>), 9,04(1H,d,J=8Hz,-CONH-).

30

Ejemplo 35

1 (1) Se disuelve 7beta-(terc-butoxicarbonil)amino-3-hidroxi  
metil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (1,60 g) en N,N-dime  
tilformamida (8 ml), y después se añade trietilamina (2 ml)  
5 y N-carbetoxiftalimida (1,65 g) con agitación y enfriamien-  
to con hielo. Después de agitar durante una hora a tempera-  
tura ambiente, la disolución se vierte en tolueno (300 ml)  
y se añade n-hexano (200 ml). El precipitado resultante se  
recoge por filtración, se lava con tolueno y se seca. El pol-  
10 vo obtenido se disuelve en agua (50 ml) enfriando con hielo,  
y se añade acetato de etilo (50 ml). Se añade ácido fosfó-  
rico diluido para ajustar su pH a 4,0. Después de la separa-  
ción, la capa de acetato de etilo se lava con agua, y se aña-  
de agua (10 ml). A la mezcla se le añade bicarbonato de so-  
15 dio para ajustar su pH a 6,8.

La capa acuosa se lava con acetato de etilo, y se  
añade acetato de etilo (50 ml). La mezcla se trata a pH 4,0  
de un modo similar al que se acaba de citar.

Tras la separación, la capa de acetato de etilo se  
20 lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se  
concentra. Al residuo se le añade éter (70 ml) con agitación,  
y las sustancias insolubles resultantes se separan por fil-  
tración. El filtrado se concentra (hasta 3 ml) bajo presión  
reducida y se añade tetracloruro de carbono (50 ml). El pre-  
25 cipitado resultante se recoge por filtración, se lava con  
tetracloruro de carbono y se seca sobre pentóxido de fósforo.  
El procedimiento da ácido 7beta-(terc-butoxicarbonil)-amino-  
3-(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi-7-metil-3-cefem-4-carboxí-  
lico (1,04 g).

30 IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1775, 1716

1 RMN ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,18(3H,t,J=8Hz,-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,44(9H,s,C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  
3,61(2H,ABq,J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 4,07(2H,q,J=  
5 8Hz,-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,08(1H,d,J=4,5Hz,6-H),  
5,10(2H,Abq,J=13Hz,3-CH<sub>2</sub>), 5,44(1H,q,J=  
4,5 y 8Hz,7-H), 7,30-7,96 (4H,m,arom-H)

(2) Se disuelve ácido 7beta-(terc-butoxicarbonil)amino-  
-3- $\overline{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)-benzoiloxi $\overline{7}$ metil-3-cefem-4-  
-carboxílico (275 mg) en ácido trifluoroacético (2 ml), en-  
friando con hielo, y la mezcla se agita durante 20 minutos.  
10 La disolución se concentra, y al residuo se le añade éter  
(20 ml). El precipitado resultante se tritura, se recoge  
por filtración, se lava con éter y se seca sobre pentóxido  
de fósforo. El procedimiento da ácido 7beta-amino-3- $\overline{2}$ -(N-  
-carbetoxicarbamoil)-benzoiloxi $\overline{7}$ metil-3-cefem-4-carboxílico  
15 (195 mg). En el espectro de RMN, este producto concuerda  
bien con el producto obtenido en el Ejemplo 20.

#### Ejemplo 36

(1) En 8 ml de N,N-dimetilformamida se disuelve 7beta-(terc-  
-butoxicarbonil)amino-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato  
20 de sodio (1,60 g), y después se añade trietilamina (3 ml)  
y N-tosilftalimida (1,80 g) con enfriamiento con hielo. La  
mezcla se agita durante una hora y después se vierte en to-  
lueno (300 ml). Se añade n-hexano (200 ml) y el precipitado  
resultante se recoge por filtración, se lava con tolueno y  
25 se seca. El polvo así obtenido se disuelve en agua (50 ml).  
La disolución se lleva a pH 3,7 con ácido acético y se aña-  
de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50  
ml). El precipitado resultante se recoge por filtración y  
se lava con agua. La torta así obtenida se añade a una di-  
30 solución mixta de acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml).

- 1 Después de separarla, la capa de acetato de etilo se lava con agua y se añade agua (10 ml). Se añade bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 6,8. Después de la separación, la capa acuosa se lava con acetato de etilo, y se añade
- 5 acetato de etilo (20 ml). A la mezcla se le añade ácido fosfórico diluído para ajustar el pH a 4,0. Después de separarla, la capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. Al residuo se le añade éter con agitación y las sustancias insolubles
- 10 resultantes se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo presión reducida y se añade tetracloruro de carbono. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento da ácido 7beta-(terc-butoxicarbonil)amino-3- $\sqrt{2}$ -(N-tosilcarbamoil)
- 15 benzoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-carboxílico (1,21 g).  
IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$ , 1788, 1715  
RMN( $\delta_{\text{C}}\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,44(9H,s,-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,42(3H,s,-CH<sub>3</sub>),  
3,48(2H,ABq,J=18Hz,2-CH<sub>2</sub>), 4,93(2H,ABq,J=13Hz,3-CH<sub>2</sub>), 5,04(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,48  
20 (1H,q,J=5 y 8Hz, 7-H), 7,40-7,93(8H,m, arom-H).
- (2) Se disuelven 631 mg de ácido 7beta-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(2-(N-tosilcarbamoil)-benzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico en ácido trifluoroacético (2 ml) enfriando con
- 25 hielo. La disolución se agita durante 20 minutos y se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le añade éter (20 ml) y el sólido resultante se tritura. El polvo así obtenido se recoge por filtración, se lava con éter y se seca sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento da ácido 7beta-
- 30 -amino-3- $\sqrt{2}$ -(N-tosilcarbamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-car

1 boxílico (480 mg).

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$ , 1782, 1715, 1680

5 RMN( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ):  $\delta$  2,54(3H,s,- $\text{CH}_3$ ), 3,81(2H,ABq,J=18Hz,  
2- $\text{CH}_2$ ), 4,56(2H,ABq,J=12Hz,3- $\text{CH}_2$ ),  
4,86(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,16(1H,d,J=  
5Hz,7-H), 7,41-8,02(8H,m,arom-H).

Ejemplo 37

457 mg de ácido 7beta-amino-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisul-  
famoil)benzoiloxi7-metil-3-cefem-4-carboxílico se ponen en  
10 suspensión en una disolución mixta de diclorometano (5 ml)  
y N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se añade a la mezcla una  
disolución de cloruro de (1H-tetrazol-1-il)acetilo (161 mg)  
en tetrahidrofurano (2 ml), durante un período de 20 minu-  
tos, y se agita durante 2 horas. El disolvente se separa  
15 por destilación bajo presión reducida, y al residuo visco-  
so resultante se le añade acetato de etilo (50 ml) y agua  
(20 ml), y se agita. Después de la separación, la capa de  
acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato de  
sodio anhidro y se concentra. Al concentrado (5 ml) se le  
20 añade cloroformo (50 ml) y el precipitado resultante se  
separa por filtración. El filtrado se concentra, y al con-  
centrado (5 ml) se le añade éter (50 ml). El precipitado re-  
sultante se recoge por filtración y se seca sobre pentóxido  
de fósforo. El procedimiento da ácido 7beta-(1H-tetrazol-1-  
25 -il)acetamido-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi7metil-  
-3-cefem-4-carboxílico (216 mg).

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$ , 1782, 1745

30 RMN( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,13(3H,t,J=7Hz,- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,70(2H,ancha,  
2- $\text{CH}_2$ ), 4,05(2H,q,J=7Hz,- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5,15  
(1H,d,J=4,5Hz,6-H), 5,22(2H,ABq,J=13,5Hz,

1 3-CH<sub>2</sub>), 5,40(2H,s-N-CH<sub>2</sub>), 5,78(1H,q,J=4,5 y 8Hz,7-H), 7,64-8,14(4H,m,arom-H), 9,35(1H,s,tetrazol-H), 9,49(1H,d,J=8Hz,7-CONH-)

5 Ejemplo 38

En 5 ml. de agua se disuelven ácidos 7beta-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carboxílico (313 mg), 5-mercapto-1- $\sqrt{2}$ -(N,N-dimetilamino)etil $\sqrt{7}$ -1H-tetrazol (113 mg) y bicarbonato de sodio (42 mg) y la disolución resultante se calienta a 55°C durante 60 minutos. El pH de la disolución de reacción se ajusta a 5,8 y se purifica por cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, y las fracciones ricas en el producto deseado se reúnen y se liofilizan. El procedimiento da ácido 7beta-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido-3- $\sqrt{1}$ - $\sqrt{2}$ -(N,N-dimetilamino)etil $\sqrt{7}$ -1H-tetrazol-5-il $\sqrt{7}$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

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

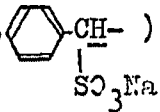
RMN (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3,06(6H,s,-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,5-4,8(10H,m), 5,12(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,65(1H,d,J=5Hz,7-H), 6,62(1H,s,tiazolin-H).

20 Ejemplo 39

Se disuelve ácido 7beta-(D-alfa-sulfofenilacetamido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ metil-3-cefem-4-carboxílico (341 mg) en agua (0,3 ml) por adición de bicarbonato de sodio (84 mg) y después se añaden isonicotinamida (90 mg) y KSCN(1,2 g). La mezcla se calienta a 60°C durante una hora y después se somete a cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2, realizándose la elución con agua. Las fracciones ricas en el producto deseado se reúnen, se liofi-

lizan y se recristalizan a partir de etanol-agua. El procedimiento da sal de sodio de 7beta-(D-alfa-sulfofenilacetamido)-3-(4-carbamoilpiridinio)metil-3-cefem-4-carboxilato.

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  1765, 1692, 1645, 1615, 1029

RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2,99 y 3,56(2H, ABq, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,40 y 5,51(2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 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 y 9,07 (4H).

#### Ejemplo 40

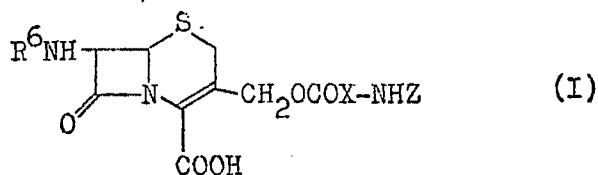
En una disolución tampón de fosfato de pH 6,4 (3 ml) se disuelven 5-mercapto-2-metil-1,3,4-tiadiazol (79 mg), bicarbonato de sodio (92 mg) y ácido 7beta-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi)-metil-3-cefem-4-carboxílico (298 mg) y la disolución resultante se calienta a 60°C durante una hora. Después, la mezcla se concentra y el residuo se somete a cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20, y la elución se efectúa con agua. Las fracciones que contienen el producto deseado se reúnen y se liofilizan. El procedimiento da 7beta-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio. Este producto concuerda bien con la muestra auténtica en cuanto al espectro de RMN.

#### REIVINDICACIONES

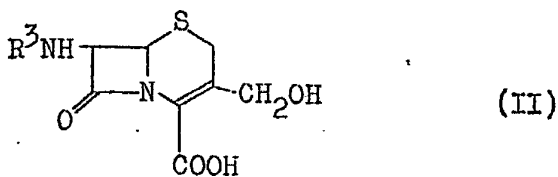
Los puntos de Invención propia y nueva, que se pre-

1 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
 Invención, en España, son los que se recogen en las reivin-  
 dicaciones siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento para obtener compuestos de  
 cefalosporina de la fórmula



10 (donde R<sup>6</sup> representa un grupo acilo o hidrógeno; X es un  
 grupo divalente que consta de una cadena carbonada que tie-  
 ne de 2 a 3 átomos de carbono y un grupo carbonilo o sulfo-  
 nilo en uno de sus extremos terminales, estando dicho grupo  
 15 divalente sustituido o no sustituido en la cadena carbonada;  
 y Z es un resto de ácido orgánico) o una sal de los mismos,  
 procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto  
 de la fórmula



20 (donde R<sup>3</sup> representa hidrógeno o un grupo acilo) o una sal  
 25 del mismo, con un compuesto de la fórmula



30 (donde los símbolos tienen los mismos significados definidos

1. antes), y, si se desea, someter el producto de reacción a una reacción de desacilación para eliminar el grupo acilo.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno, -COX-NHZ es 2-(N-carboetoxi-carbamoilo)-benzoilo, R<sup>3</sup> es 5-ftalimido-5-carboxivalerilo, y la  
5 reacción de desacilación se lleva a cabo después de la reacción entre el compuesto (II) y el compuesto (IV).

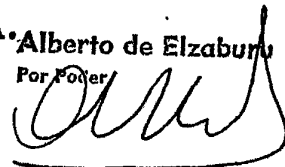
3ª.- Un procedimiento para obtener compuestos de cefalosporina.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CINCUENTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 28. MAR 1977

P. A. Alberto de Elzaburu  
Por Poder

20

25

30

VAL

