



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

452637

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)	45 71	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	22 OCT 1976	

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	625.541	24-10-1975	U.S.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, C07F//A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la preparaci3n de nuevos compuestos derivados antibi3ticos de cefalosporina.

(71) SOLICITANTE (S)

YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, LTD. (sociedad israelita).

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

REHOVOT (ISRAEL) Weizmann Institute of Science Herzl Street at Yavne Road.

(72) INVENTOR (ES)

1.- Fortuna HAVIV. (los tres de nacionalidad israelita).  
2.- Abraham PATCHORNIK.  
3.- Janina ALTMAN.

(73) TITULAR (ES)

YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, LTD. (sociedad israelita).

(74) REPRESENTANTE

D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.

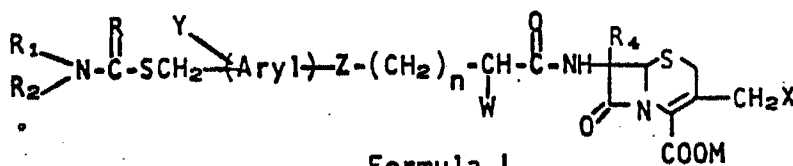
452637



-1-

1 El presente invento se relaciona con nuevos derivados de cefalosporina útiles como antibióticos y a procedimientos para preparación de los mismos.

5. Compuestos de la siguiente fórmula general I son útiles como agentes antibióticos:



10 en que cada uno, de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o  $-NR_1R_2$  tomados conjuntamente forman un grupo monocíclico heterocíclico, seleccionado de pirrolidino, piperidino y morfolino;

15 R es oxígeno o azufre ; arilo se selecciona de fenilo y 2-tionilo; Y se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo y grupo alquilo inferior recto y ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que, cuando arilo es 2-tienilo,

20 Y es hidrógeno; Z se selecciona de un enlace, oxígeno, azufre e imino con la condición de que cuando arilo es 2-tienilo, Z es un enlace; W se selecciona de hidrógeno, metilo, amino, hidroxilo,  $SO_3H$ , y  $COOR_3$ , en que  $R_3$  se selecciona de hidrógeno y 5-indanilo; n es cero, 1 ó 2 con la condición

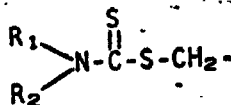
25 de que, cuando W es otro que hidrógeno o metilo y Z es otro que un enlace, n no es cero;  $R_4$  se selecciona de hidrógeno y metoxi; M se selecciona de hidrógeno; un catión no tóxico farmacéuticamente aceptable; alcanoiloximetilo, en

30 que la mitad de alcanoililo contiene de 1 a 5 átomos de car-



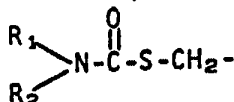
1 bono y puede ser recta o ramificada; alcancilaminometilo,  
en que la mitad de alcancilo contiene de 1 a 5 átomos de  
carbono y puede ser recta o ramificada y en que el átomo  
de amino nitrógeno puede estar sustituido en un grupo al-  
5 quilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxicarbonilaminometi-  
lo, en que la mitad de alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de  
carbono y puede ser recta o ramificada y en que el átomo  
de amino nitrógeno puede estar sustituido con un grupo de  
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; p-(alcanciloxi)benci-  
10 lo, en que la mitad de alcancilo contiene de 1 a 5 átomos  
de carbono y puede ser recta o ramificada; y aminoalcanci-  
loximetilo, en que la mitad de alcancilo contiene de 2 a  
15 átomos de carbono y el amino nitrógeno puede estar mo-  
no-sustituido o bi-sustituido con un grupo alquilo infe-  
rior de 1 a 4 átomos de carbono; X se selecciona de hidró-  
geno, acetoxi, 1, 3, 4- tiadiazol-5-iltio, 3-metil-1,2,4-  
tiadiazol-iltio, tetrazol-5-iltio, - 1-metiltetrazol-5-il-  
tio, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio-2-metil-1,3,4-tia-  
20 diazol-5-iltio y 1,2,3-triazol-5-iltio, y sus sales far-  
macéuticamente aceptables.

Resulta evidente de la arriba mencionada fórmula I  
que la mitad de arilo se sustituye con un grupo tiocarpa-  
matometilo que puede ser un grupo aminotioxometiltiomético  
25 teniendo la estructura



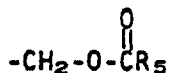


1 o puede ser un grupo aminocarbonilmetilo teniendo la estructura:

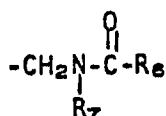


5 en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tiene los significados definidos en la fórmula general I.

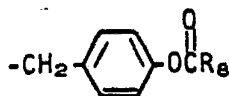
En la fórmula general I, el grupo sustituyente, como se representa por M, en adición a ser hidrógeno o catión no tóxico farmacéuticamente aceptable, también puede ser  
10 alcanoiloximetilo, como se representa por la estructura:



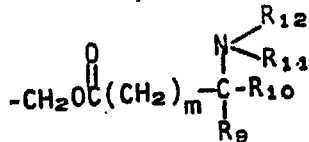
en que R<sub>5</sub> es un grupo alquilo inferior recto o ramificado  
15 de 1 a 4 átomos de carbono; alcanoilaminometilo es alcoxi-carbonilaminometilo, según se representa por la estructura



20 en que R<sub>6</sub> se selecciona de un grupo alquilo recto o ramificado inferior de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo inferior de 1 a  
25 4 átomos de carbono; P-(alcanoiloxi) bencilo según se representa por la estructura



1 en que R<sub>9</sub> es un alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y aminoalcanciloximetilo, según se representa por el grupo



en que m es de 0 a 5, cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona de hidrógeno y un grupo de alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo inferiores recto o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, que pueden representar Y, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, son metilo, etilo n-propilo, isopropilo, n-butilo y tert-butilo.

Ejemplos de grupos de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, que pueden representar R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, son metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

Ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi inferior rectos o ramificados, que pueden representar R<sub>6</sub>, son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, sec-butoxi y n-butoxi.

En la fórmula general I, el grupo sustituyente X puede representar, en adición a hidrógeno y acetoxi, un grupo heterocíclico, seleccionado de 1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio, tetrazol-5-iltio, 1-metil-tetrazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio ó 1,2,3-triazol-5-iltio, según se representa por las siguientes estructuras respectivas:

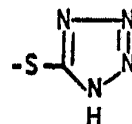
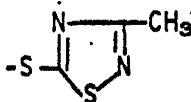
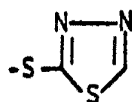
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

OCT 1976

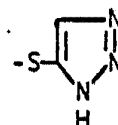
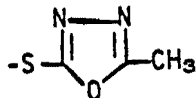
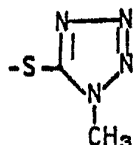
2 OCT 1976

-5-

1



5

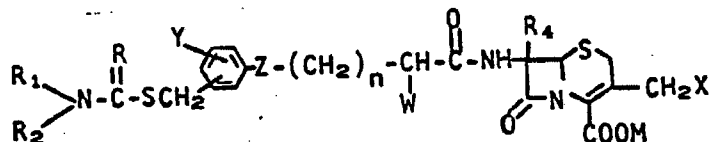


10

Cuando el grupo arilo en los compuestos de la fórmula general I representa fenilo, cada uno de los sustituyentes de tiocarbamatometilo y el sustituyente Y puede enlazarse individualmente a cualesquiera de las posiciones de 2 a 6 de a anillo de fenilo.

Compuestos de este tipo pueden representarse por la siguiente fórmula general II

15



Formula II

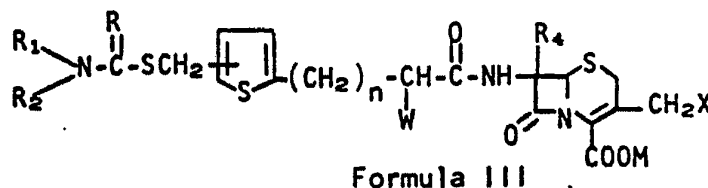
20

Las posiciones preferidas de los enlaces de sustituyentes de tiocarbamatometilo en la arriba citada fórmula II son las posiciones orto y para del anillo de fenilo. En la arriba citada fórmula II, los sustituyentes, según se representan por R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y, Z, n, W, R<sub>4</sub>, M y X, tienen los significados definidos en la fórmula general I.

25

Cuando el grupo arilo, en los compuestos de la fórmula general I representa 2-tienilo, Y es hidrógeno y Z es un enlace. Compuestos de este tipo pueden representarse por la siguiente fórmula III.

30



5 En compuestos de la citada fórmula III, el sustituyen-  
te de tiocarbamatometilo puede estar enlazado en las posi-  
ciones 4- ó 5- del grupo tienilo. En la arriba citada fór-  
mula III, los sustituyentes, según se representa por R, R<sub>1</sub>,  
10 R<sub>2</sub>, n, W, R<sub>4</sub>, M y X, tienen los significados definidos en  
la fórmula I.

15 En los compuestos de las fórmulas generales I a III,  
es evidente que el sustituyente R<sub>4</sub> puede ser, o bien cis  
ó trans, respecto al átomo de hidrógeno en la posición 6-  
de los derivados de cefalosporina. Los compuestos de las  
fórmulas I a III, en que el sustituyente R<sub>4</sub> es cis respec-  
to al arriba mencionado átomo de hidrógeno, son preferidos.

Otras ejecuciones preferidas de este invento son:

20 (A) Compuestos, en que W representa hidrógeno, hidro-  
xi, amino, SO<sub>3</sub>H y COOR<sub>3</sub>, en que R<sub>3</sub> representa hidrógeno,  
porque tal sustitución da por resultado compuestos teniendo  
más amplia actividad de espectros y/o actividad oral mejo-  
rada, por ejemplo, en que:

25 (1) W representa hidroxil, son más resistentes a orga-  
nismo de β-lactamasa;

(2) W representa SO<sub>3</sub>H ó COOR<sub>3</sub>, en que R<sub>3</sub> representa  
hidrógeno, pueden tener más amplio espectro gram negativo;

(3) W representa NH<sub>2</sub>, tienen actividad oral mejorada;

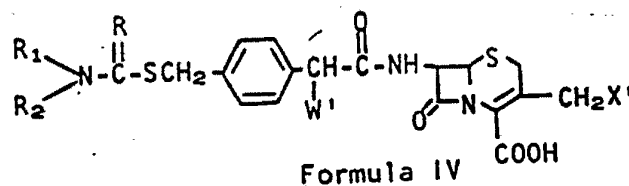
30 (B) Compuestos, en que R<sub>4</sub> representan epoxi, son de



1 interés particular, porque tales compuestos demuestran actividad antibacteriana contra cefalosporinas, produciendo organismos gram negativos.

5 (C) Compuestos, en que X representa acetoxi, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio ó 1-metiltetrazol-5-iltio. De las ejecuciones preferidas expuestas en (A), (B) y (C) se prefieren más los compuestos, en que Z representa un enlace.

10 Los compuestos más preferidos de este invento son aquellos representados por la siguiente fórmula general IV:



Formula IV

15 en que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados definidos en la fórmula general I; W' se selecciona de hidrógeno, hidróxi, amino, -COOH ó SO<sub>3</sub>H; X' se selecciona de hidrógeno, acetoxi, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio ó 1-metiltetrazol-5-iltio; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En la arriba mencionada fórmula IV, son preferidos compuestos, en que los átomos de hidrógeno en las posiciones 6- y 7- son cis entre sí.

25 Los isómeros ópticos individuales de los compuestos de este invento, en que W ó W'es distinto a hidrógeno, también se incluyen dentro del alcance de este invento.

30 Las sales de adición de ácido, no tóxicas, de los compuestos de este invento, tales como sales de adición de ácido mineral, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, sulfato, sulfamato y



1 fosfato, una sal de adición de ácido orgánico, por ejemplo  
maleato, acetato,- citrato, oxalato, succinato, benzoato,  
tartrato, fumarato, malato, mandelato y ascorbato, también  
se incluyen dentro del alcance de este invento.

5 También se encuentran dentro del alcance de este in-  
vento las sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas,  
de los compuestos de este invento, en que W representa  
COOH ó  $SO_3H$  y compuestos, en que M representa hidrógeno.  
Sales farmacéuticamente aceptables, ilustrativas de estos  
10 derivados ácidos, son aminas primaria, terciarias y secun-  
darias, por ejemplo, ciclohexilamina, etilamina y piridina.

Los cationes farmacéuticamente aceptables, que pueden  
estar presentes como grupo M en los compuestos de las fór-  
15 mulas generales I a III, incluyen iones de metal de álca-  
li, por ejemplo, ión de sodio, ión de potasio, ión de cal-  
cio, así como amonio y cationes orgánicos de amina, por  
ejemplo, grupos de amonio de alquilo inferior, tales como  
triethylamonio y N-etil-piperidina. La forma de sal de los  
20 compuestos de las fórmulas I a III, en que M es un catión  
farmacéuticamente aceptable, se preparan de la manera re-  
conocida en la técnica y pueden formarse a pié de labora-  
torio o haciendo reaccionar el correspondiente ácido con  
base, por ejemplo, bicarbonato sódico o trietilamina.

25 Los compuestos de este invento pueden administrarse  
de una manera similar a aquella de muchos compuestos de  
cefalosporina bien conocidos, por ejemplo, cefalexina, ce-  
falotina o cefaloglicina. Pueden administrarse solos o en  
30 forma de preparaciones farmacéuticas, bien sea de modo oral

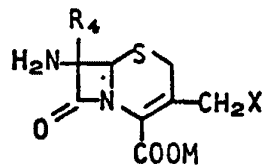


1 o parenteral y tópicamente para animales de sangre caliente  
es decir, aves y mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ra-  
tas, ovejas y caballos y seres humanos. Para administración  
5 oral, Los compuestos pueden administrarse en la forma de  
tabletas, cápsulas o pildoras o en la forma de elixires o  
suspensiones. Para administración parenteral se usan mejor  
en la forma de una solución acuosa estéril, que puede con-  
tener otros solubles, por ejemplo, bastante solución sali-  
na o glucosa para hacer isotónica la solución. Para adminis-  
10 tración tópica, los compuestos pueden incorporarse en cre-  
mas o ungüentos.

Ejemplos ilustrativos de bacterias, contra las que son  
activos los compuestos de este invento, son Staphylococcus  
15 aureus, Salmonella schottmulleri, Klebsiella pneumoniae,  
Diplococcus pneumoniae, y Streptococcus pyogenes.

Un ejemplo ilustrativo de un derivado de cefalospori-  
na de este invento es ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-  
2-[[4-[(aminolioxometil)tio]metil]fenil]acetil]amino]-8-  
20 oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.  
Ejemplos adicionales de compuestos de este invento se ex-  
pondrán aquí más abajo en los ejemplos específicos, que  
son representativos del invento.

25 Los compuestos de este invento, en que R<sub>3</sub> es nitróge-  
no se preparan acoplado ácido 7-aminocefalosporánico ó  
un derivado de la fórmula V.



30 Formula V





1 ser acoplado con el derivado de ácido 7-aminocefalosporá-  
nico, como se representa por la fórmula V, después de rea-  
ccionar el ácido con cloruro de N,N'-dimetilcloroforminio  
o por uso de reactivo de carbodiimida, por ejemplo, N,N'-  
5 diisopropilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida o N-  
ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil) carbodiimida. Un procedi-  
miento preferido es usar un anhídrido ácido, por ejemplo,  
un anhídrido formado con ácido piválico.

10 La reacción de acoplamiento se realiza generalmente  
en presencia de un disolvente. Disolventes adecuados in-  
cluyen, etil acetato, acetona, dioxano, acetonitrilo, clo-  
roformo, cloruro de etileno, tetrahidrofurano y dimetil-  
formamida. Como disolventes hidrófilos se emplean mezclas  
15 de estos disolventes con agua y son adecuados también  
para la reacción arriba indicada. La reacción de acopla-  
miento se realiza generalmente en presencia de una base,  
por ejemplo, un bicarbonato alcalino. La temperatura de  
la reacción puede variar de -10° a 100°C y el tiempo de  
20 reacción puede variar desde alrededor de media hora a 10  
horas. Mayores rendimientos de producto se obtienen cuando  
se usa una solución anhidra de un compuesto de la fórmula  
V. Los productos de cefalosporina son aislados con méto-  
25 dos convencionales. Compuestos de la fórmula V, en que R<sub>4</sub>  
es hidrógeno, M es hidrógeno ó un catión no tóxico farma-  
céuticamente aceptable y X es hidrógeno o acetoxi, están  
comercialmente disponibles o pueden prepararse por méto-  
dos bien conocidos en la técnica. Los correspondientes  
30 compuestos, en que R<sub>4</sub> es metoxi, pueden prepararse por los



1 procedimientos generales descritos en la patente de EE.UU.  
nº 3.778.432.

Compuestos de la fórmula V, en que M es alcanciloxi-  
metilo, pueden prepararse haciendo reaccionar el corres-  
5 pondiente ácido en la forma de una sal, tal como, sal de  
metal de álcali o sal de trietilamonio, con un compuesto  
de la fórmula



en que halo es cloro o bromo y R<sub>5</sub> es un grupo alquilo in-  
ferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono por  
el procedimiento general descrito en la patente de EE.UU.  
15 nº 3.655.658.

Compuestos de la fórmula V, en que M es alcancilami-  
nometilo o alcoxicarbonilaminometilo, se preparan tratan-  
do la sal de sodio de derivados de ácido de la fórmula V  
20 en un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida o he-  
xametilfosformamida a temperatura ambiente, de un alca-  
ncilaminometil-haluro o un alcoxicarbonilaminometil-halu-  
ro durante un tiempo desde media hora a 3 horas, después  
de lo cual la mezcla se vierte en agua de hielo. El pro-  
ducto precipitado resultante se aísla por procedimientos  
25 normalizados.

Compuestos de la fórmula V, en que M es p-(alcancilo-  
loxi)-bencilo, se preparan añadiendo dos equivalentes  
30 de p-(alcanciloxi)bencil alcohol a una suspensión de la

22 OCT 1976

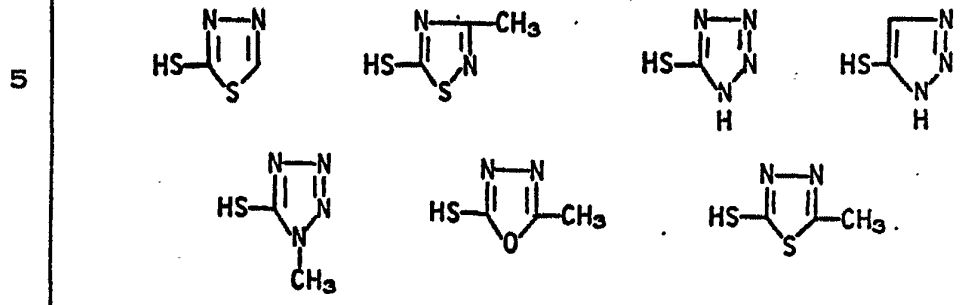
-13-

1 sal de sodio de derivados de ácido de la fórmula V en di-  
metilformamida o hexametil-fosforamida, después de lo cual  
la mezcla se enfria a 0°C, y 1,2 equivalentes de dicitclo-  
hexilcarbodiimida y dimetilformamida se añaden a gotas a  
5 la mezcla con agitación. La mezcla se agita a 0°C durante  
un periodo desde media hora a 3 horas y entonces adicional-  
mente desde 2 a 5 horas a temperatura ambiente. La dicitclo-  
hexilurea formada se separa por filtración y el filtrado  
es diluido por cloroformo, cloruro de metilo o etilacetato,  
10 se lava con agua y seca para dar el producto.

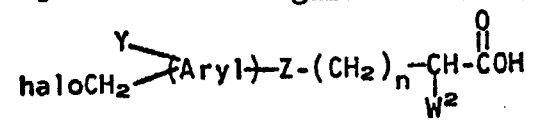
Compuestos de la fórmula V, en que M es aminoalcano-  
iloximetilo, se preparan mezclando una suspensión de la  
sal de sodio de un ácido de la fórmula V y un exceso de un  
15 apropiado aminoalcanoiloximetil haluro, protegido con ami-  
na en un disolvente, tal como dimetilformamida, hexametil-  
fosforamida o dimetil-sulf-óxido durante 2 a 96 horas. La  
mezcla se diluye entonces en un disolvente, tal como eti-  
lacetato o cloruro de metileno,- se lava con agua, base acu-  
20 sa, después de agua. La fase orgánica se separa y el pre-  
cipitado se aísla por medios convencionales, seguido de  
desprotección del grupo de aminos para dar el producto.

Compuestos de la fórmula V, en que X es un grupo hete-  
25 rocíclicotio, como se describe en la fórmula I, se prepa-  
ran disolviendo un equivalente en el ácido en la forma de  
una sal, tal como la sal de sodio, en que X es acetoxi, en  
alrededor de 500 a 200 ml. de agua a una temperatura de 50  
a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno y añadiendo subsiguien-  
30 temente un equivalente de una base, tal como trietilamonio

1 o bicarbonato sódico y de 1 a 3 equivalentes de un apropia-  
 do heterociclicotiol seleccionado de un compuesto teniendo  
 las siguientes estructuras.

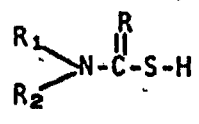


10 Compuestos de la fórmula general VI se preparan tra-  
 tando un compuesto de la siguiente fórmula:



15 **Formula VII**

en que halo es cloro o bromo y arilo, Y, Z, n y W<sup>2</sup> tienen  
 los significados definidos en la fórmula VI, con una sal  
 de carbamato o ditiocarbamato, teniendo la fórmula



**Formula VIII**

25 en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan desde hidrógeno y alquilo in-  
 ferior de 1 a 4 átomos de carbono y R se selecciona de oxí-  
 geno y azufre en un disolvente, tal como un alcohol infe-  
 rior, por ejemplo, metanol, etanol, isopropil alcohol o n-  
 butanol, o dimetilsulfóxido, diletilformamida o mezclas  
 acuosas de estos disolventes, en periodos de tiempo desde  
 30 02 a 125°C. Los productos pueden ser aislados por proce-

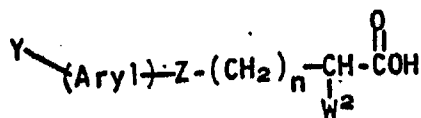


1 dimientos convencionales. En algunos casos, puede ser más  
conveniente convertir el ácido, según se representa por la  
fórmula VII, al correspondiente metil éster, por ejemplo,  
tratando el ácido con diazometano a  $-10^{\circ}\text{C}$ . agitando enton-  
5 ces la mezcla durante alrededor de 10 a 30 minutos a tem-  
peratura ambiente. Sales adecuadas de los compuestos de la  
fórmula VIII incluyen sales de metal del grupo IA, por ejem-  
plo, sales de sodio y potasio, sales de amina y dialquila-  
mina, por ejemplo, dimetilamina y dietilamina, pirrolidina,  
10 piperidina y sales de morfolina.

Cuando el grupo sustituyente  $\text{W}^2$ , en compuestos de la  
fórmula general VII, representa amino, el grupo amino se  
protege por un adecuado grupo bloqueador, por ejemplo, tert-  
15 butoxicarbonilo, antes del tratamiento con la sal de car-  
bamato de la fórmula VIII. El grupo bloqueador puede ser  
separado después de la reacción de acoplamiento por una  
suave hidrólisis ácida o una o hidrogenólisis por procedi-  
mientos conocidos en la técnica.

20 Compuestos de la fórmula VIII están comercialmente dis-  
ponibles y son conocidos en la técnica o pueden prepararse  
por procedimientos descritos por E. Emmet Reid, Organic  
Chemistry of Bi-Valent Sulfur, Chemical Publishing Co., New  
25 York, 1.962, Vol. IV, página 196 y por J. Parrod, Compt rend  
234, 1062 (1952).

Los compuestos de la fórmula VII se preparan por halo-  
metilación directa, como se describirá más abajo del ácido  
de la fórmula



Formula IX

en que Arilo, Y, Z, n y W<sup>2</sup> tienen los significados definidos en la fórmula general VI. Los compuestos de la fórmula IX están comercialmente disponibles o se obtienen por métodos bien conocidos en la técnica.

Cuando el grupo sustituyente W<sup>2</sup> en los compuestos de la fórmula IX, representa amino, el grupo amino es protegido por un adecuado grupo bloqueador, como por ejemplo se ha descrito arriba con referencia a los compuestos de la fórmula general VII.

Los derivados halometilados de los compuestos de la fórmula IX se obtienen por varios métodos. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula IX, con una fuente de formaldehído tal como paraformaldehído, ClCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o solución de formalina, en presencia de un ácido de LEWIS tal como ZnCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub> ó ClSO<sub>3</sub>H en un disolvente, tal como éter de petróleo, cloroformo, tetracloruro de carbono o benceno a una temperatura que alcanza desde -10° a 100°C, durante cuyo tiempo se hizo burbujear gas de cloruro de hidrógeno o gas de bromuro de hidrógeno dentro de la mezcla de reacción, dará compuestos de la fórmula general VII.

La reacción de un ácido de la fórmula IX con 34-38% de formalina en ácido clorhídrico concentrado a temperaturas, que alcancen desde -10° a 100°C, durante cuyo tiempo se hizo burbujear gas de cloruro de hidrógeno o de bromuro



1 de hidrógeno a través de la mezcla de reacción, también  
produce compuestos de la fórmula general IX.

Adicionalmente, durante la reacción de un ácido de la  
fórmula IX con trioxano en ácido acético o ácido fosfórico,  
5 a temperaturas desde  $-10^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , durante cuyo tiempo se  
hizo burbujear gas de bromuro de hidrógeno o cloruro de  
hidrógeno a través de la mezcla de reacción, se obtienen  
compuestos de la fórmula general VII, o bien la reacción  
10 del ácido de la fórmula IX en presencia de un ácido de Le-  
wis, tal como se ha descrito arriba, con clorometil éter  
a temperaturas desde  $-10^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C}$  la reacción del ácido  
acético o ácido sulfúrico concentrado con diclorometil éter  
en presencia de cloruro zinc, dará compuestos de la fórmu-  
15 la general VII.

Los compuestos de la fórmula VII, en que  $\text{W}^2$  representa  
 $\text{COOH}$ , y arilo es fenilo, se obtienen preferentemente tra-  
tando el correspondiente dietil éter de la fórmula IX con  
40% de formalina en presencia de cloruro de zinc anhidro,  
20 en benceno, en alrededor de  $50^{\circ}\text{C}$ , durante cuyo tiempo se  
hizo burbujear gas de cloruro de hidrógeno o bromuro de  
hidrógeno dentro de la mezcla de reacción seguido de hi-  
drolisis ácida.

Pueden obtenerse compuestos de la fórmula VII, en que  
25  $\text{W}^2$  representa  $\text{SO}_3\text{H}$  por las reacciones de halometilación  
descritas arriba usando un ácido de la fórmula IX en que  
 $\text{W}^2$  representa  $\text{SO}_3\text{H}$  o su carboximetil éster, en cuyo último  
caso el resultante compuesto halometilado se convierte en  
30 el  $\text{COOH}$  libre por hidrolisis ácida.



1 En la halometilación de compuestos de la fórmula IX, en que  $W^2$  representa OH puede ser ventajoso proteger el grupo OH antes de la halometilación como se describe por V. Reichert y- otros, Pharmazie 5, 10 (1950).

5 Se preparan compuestos de este invento, en que  $R_3$  es 5-indanilo, haciendo reaccionar el ácido correspondiente, es decir, compuestos de la fórmula general I, en que  $R_3$  es hidrógeno, con 5-indanol, en un disolvente inerte, en presencia de N,N'-díciclohexilcarbodiimida a un pH de alrededor de 2,5 y una temperatura desde 20° a 30°C. Se emplean  
10 cantidades equimolares de los reactivos o ligeros excesos de 5-indanilo pueden ser utilizados. La cantidad molar de N,N'- díciclohexilcarbodiimida empleada, es equivalente a la cantidad molar de 5-indanol. Son disolventes adecuados para la reacción, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo,- dietilformamida y cloruro de metileno.

Los compuestos de este invento también pueden ser pre-  
20 parados combinando un poliestireno modificado conteniendo nitrofenol o grupos de hidroxisuccinimida con un ácido de la fórmula general VI por el procedimiento general descrito en la patente canadiense nº. 892.580 expedida el 8 de febrero de 1.972 sustituyendo un compuesto de la fórmula general V por los derivados de ácido penicilánico allí des-  
25 critos.

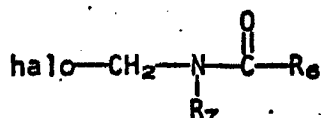
Adicionalmente, los compuestos de este invento, en que X representa un grupo heterociclotio, seleccionados de 1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 3-metil-1,2,3-tiadiazol-5-iltio,  
30 tetrazol-5-iltio, 1-metiltetrazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-





1 del derivado de heterotiol, después de lo cual la mezcla de  
reacción es agitada durante alrededor de 2 a 6 horas a una  
temperatura desde 25° a 90°C.

5 Compuestos de este invento, en que M representa alcan-  
oilaminometilo o alcoxicarbonilaminometilo y W es distin-  
to a COOH, también pueden prepararse haciendo reaccionar  
el correspondiente ácido en la forma de una sal, tal como  
una sal de metal de álcali, por ejemplo, la sal de sodio,  
10 con equivalentes de 1,5 a 2,5 de un apropiado alcanoilami-  
nometil haluro o alcoxicarbonilaminometil haluro, cada uno  
de los cuales puede representarse por la estructura:



15 en que halo se selecciona de un átomo de halógeno reactivo  
tal como cloro o bromo, R<sub>6</sub> se selecciona de un grupo alqui-  
lo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono  
o un grupo alcoxi inferior recto o ramificado de 1 a 4 áto-  
20 mos de carbono y R<sub>7</sub> es hidrógeno o un grupo de alquilo in-  
ferior de 1 a 4 átomos de carbono. Los reactivos se agitan  
durante alrededor de 1 a 5 horas en dimetilformamida, he-  
xametilformamida o un disolvente similar a una temperatura  
que alcanza desde 10° a 45°C, después de lo cual la mezcla  
25 de reacción se vierte dentro de agua de hielo y se decanta.  
El residuo oleoso se recibe en un disolvente orgánico, tal  
como etilacetano, cloruro de metilo o benceno, se lava con  
bases, después con agua y se seca sobre sulfato de magne-  
sio. La solución orgánica se evapora a sequedad al vacío  
30



-21-

1 para dar el deseado éster.

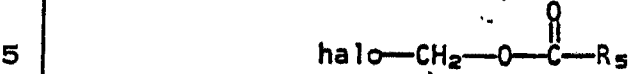
Antes de la arriba indicada reacción de esterificación los compuestos, en que W representa amino, se protegen por grupos bloqueadores, por ejemplos, tert-butoxicarbonilo o  
5 carbobenziloxi, separándose tales grupos al completarse la esterificación por métodos generalmente conocidos en la técnica, por ejemplo, por los métodos expuestos en la antes mencionada patente de EE.UU. núm.3.657.232.

10 Compuestos de este invento, en que M representa p-(alcanciloxi) bencilo y W es distinto a COOH, también pueden prepararse haciendo reaccionar equivalentes molares de correspondientes ácidos y un p-(alcanciloxi) bencil alcohol, en que la mitad de alcancilo contiene de 1 a 4 átomos de  
15 carbono y puede ser recta o ramificada. Los reactivos se disuelven en un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida o hexametilfosforamida y se enfrian a una temperatura desde -15° a 25°C, después de lo cual se añade a gotas a la mezcla de reacción, con agitación, una cantidad equi-  
20 valente de dicitclohexilcarbodiimida en dimetilformamida o hexametilfosforamida. Se continúa la agitación durante media hora hasta 2 horas a temperaturas desde -15° a 25°C y después de 4 a 6 horas a temperaturas desde 25° a 45°C. La dicitclohexilurea se separa por filtración y el filtrado se  
25 diluye con cloroformo, etilacetato o cloruro de metileno y se lava con agua, la capa orgánica se seca y evapora para dar el producto.

30 Compuestos de este invento, en que M es alcanciloximetilo y W es distinto a COOH, también pueden prepararse



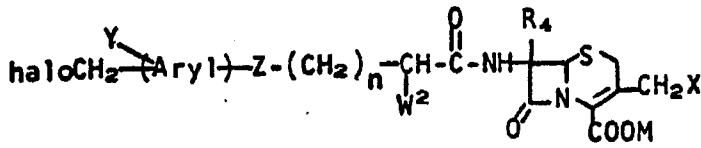
1 haciendo reaccionar el ácido correspondiente en la forma  
 de una sal, tal como una sal de metal de álcali o la sal  
 de trietilamonio con un compuesto de la fórmula:



en que halo es cloro o bromo y R<sub>5</sub> es un grupo alquilo in-  
 ferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, por  
 el procedimiento general descrito en la patente de EE.UU.  
 10 3.655.658.

Compuestos de este invento, en que M es aminoalcanoil-  
 loximetilo y W es distinto a COOH, también pueden preparar  
 se mezclando una suspensión de la sal de sodio del corres-  
 pondiente ácido y un exceso de un apropiado haluro amino  
 15 alcanoilmetilo, protegido por amina, en un disolvente, tal  
 como dimetilformamida, hexametilfosforamida o dimetilsul-  
 fóxido durante un tiempo de 2 a 96 horas. La mezcla des-  
 pués se diluye con un disolvente, tal como etilacetato o  
 20 cloruro de metileno, se lava con agua, base acuosa, des-  
 pués agua. La fase orgánica se separa y el precipitado se  
 aísla por medios convencionales seguido de desprotección  
 del grupo de amina para dar el producto.

Compuestos de este invento, en que R<sub>3</sub> es COOH, tam-  
 25 bién pueden prepararse por solvolisis, de un compuesto de  
 la fórmula





1 en que arilo, Y, Z, n, R<sub>4</sub>, M y X tienen los significados  
definidos en la fórmula general I; halo es cloro o bromo,  
y W<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, amino, hidroxilo, SO<sub>3</sub>H ó COOH; con  
un compuesto de la fórmula general VIII ó una de sus sales  
5 en un disolvente, tal como alcohol inferior, por ejemplo,  
metanol, etanol, isopropil alcohol, n-butanol o dimetilsul-  
fóxido, dimetilformamida o mezclas acuosas de estos disol-  
ventes. La reacción se realiza durante periodos de tiempo  
desde 1/2 hora a 24 horas a una temperatura desde 0°C has-  
10 ta 125°C. Los productos se aislan por medios convenciona-  
les. Este procedimiento se prefiere menos cuando la solu-  
ción de la sal del compuesto de la fórmula VIII es fuerte-  
mente básica.

15 Compuestos de la fórmula XII se obtienen acoplado un  
compuesto de la fórmula VII ó uno de sus derivados reacti-  
vos, con un compuesto de la fórmula V, por el procedimien-  
tos convencionales.

20 EJEMPLO I

Cloruro de p-clorometilfenilacetilo.

A una temperatura desde -10° a 0°C se hace burbujear  
gas de cloruro de hidrógeno a través de una mezcla agitada  
de 102 gr. de ácido fenilacético, 67,5 gr. de paraformal-  
25 dehidro y 67,5 gr. de cloruro de zinc en 1.000 ml. de éter  
de petróleo durante 1 hora. Se continúa la agitación du-  
rante alrededor de 1 hora a temperatura ambiente, después  
de lo cual se hizo refluir la mezcla durante alrededor de  
30 2 horas, en cuyo tiempo se hizo burbujear gas de cloruro



1 de hidrógeno dentro de la mezcla. A la mezcla de reacción  
se añadieron 1.000 ml. de cada uno de cloruro de metileno  
y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se ex-  
trajo dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgáni-  
5 cas combinadas fueron extraídas cuatro veces con una solu-  
ción saturada de bicarbonato sódico. La fase neutra orgá-  
nica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el  
disolvente se separó al vacío para dar un producto secun-  
dario neutro, que además se identificará en el ejemplo 5  
10 posterior. La fase acuosa básica se separó y aciduló con  
ácido clorhídrico concentrado frío a un pH de 2-3, des-  
pués se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La frac-  
ción de cloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico  
15 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto  
ácido oleoso resultante se cromatógrafió sobre gel de sí-  
lice usando benceno y benceno-acetona como eluyente para  
dar ácido p-clorometilfenilacético, que se recristalizó  
desde cloroformo caliente. Punto de fusión 147-149°C.

20 Cuando en el ejemplo 1 se sustituye un ácido seleccio-  
nado de la tabla I por ácido fenilacético, se obtiene el  
respectivo derivado de clorometilo, enumerado en la tabla  
I que puede ser convertido al cloruro ácido sobre por el  
25 procedimiento del ejemplo 1 (B).

TABLA I

Acido	Derivado de clorometilo
Acido hidrotrópico	Acido <u>p</u> -clorometilhidrotrópico.
Acido mandélico	Acido <u>p</u> -clorometilmandélico.

30



	Acido	Derivado de clorometilo
1	Acido dihidrocinámico	Acido <u>p</u> -clorometildihidrocinámico
	Acido 2-metilhidrocinámico.	Acido <u>p</u> -clorometil-2-metilhidrocinámico.
5	Acido 3-fenil-láctico.	Acido 3-( <u>p</u> -clorometilfenil)-láctico.
	Acido 4-fenilbutírico.	Acido 4-( <u>p</u> -clorometilfenil)-butírico.
	Acido 2-metil-4-fenilbutírico.	Acido 2-metil-4-( <u>p</u> -clorometilfenil) butírico.
10	Acido 2-hidroxi-4-fenilbutírico.	Acido 2-hidroxi-4-( <u>p</u> -clorometilfenil) butírico.
	Acido fenoxiacético	Acido <u>p</u> -clorometilfenoxiacético.
	Acido 2-fenoxipropiónico	Acido 2-( <u>p</u> -clorometilfenoxi)-propiónico.
	Acido 4-fenoxibutírico	Acido 4-( <u>p</u> -clorometilfenoxi) butírico.
15	Acido 2-metil-4-fenoxibutírico.	Acido 2-metil-4-( <u>p</u> -clorometilfenoxi) butírico.
	Acido 3-fenoxipropiónico	Acido 3-( <u>p</u> -clorometilfenoxi)propiónico.
	Acido 3-fenoxiláctico	Acido 3-( <u>p</u> -clorometilfenoxi) láctico.
20	Acido anilinoacético	Acido <u>p</u> -clorometilani-lino acético.
	Acido 2-hidroxi-2-(2-(2-tienil)acético.	Acido 2-hidroxi-2-(2-(5-clorometil) tienil) acético.
	Acido 2-anilino-propiónico.	Acido 2-( <u>p</u> -clorometil)anilino-propiónico.
25	Acido 4-anilino-butírico.	Acido 4-( <u>p</u> -clorometilani-lino)butírico.
	Acido 3-anilino-butírico.	Acido 3-( <u>p</u> -clorometilani-lino)butírico.
	Acido feniltioacético.	Acido <u>p</u> -clorometilfeniltioacético
30	Acido 2-feniltio-propiónico.	Acido 2-( <u>p</u> -clorometilfenil)-tio-propiónico.



1976

-26-

Acido	Derivado de clorometilo
Acido 4-feniltiobutírico.	Acido 4-( <u>p</u> -clorometilfenil)-tiobutírico.
Acido <u>o</u> -clorofenilacético.	Acido <u>o</u> -cloro- <u>p</u> -clorometilfenilacético.

5

EJEMPLO 2p-clorometilfenilglicina.

Una mezcla de 2,03 gr. de fenilglicina trifluoroacetilada, 0,8 gr. de cloruro de zinc en clorometiléter se calentaron a 75°C durante 12 horas. El exceso de reactivo se separó al vacío y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> después con solución de cloruro sódico saturado. La fase orgánica neutra se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a un aceite, que fue purificado por cromatografía de columna, produciendo el metil éster de p-clorometilfenilglicina que a la hidrólisis con ácido clorhídrico acuoso produjo el hidrocioruro ácido. El hidrocioruro ácido puede ser convertido al ácido libre ajustando el pH de la solución acuosa a alrededor de 5. Similarmente, los derivados de clorometilo, enumerados en la tabla II pueden prepararse del ácido enumerado.

10

15

20

TABLA II

25

Acido	Derivado de clorometil
Fenilalanina	<u>p</u> -(clorometilfenil)alanina
Acido 2-amino-4-fenilbutírico.	ácido 2-amino-4-( <u>p</u> -clorometilfenil) butírico.
Acido 2-amino-4-fenoxibutírico.	ácido 2-amino-4-( <u>p</u> -clorometilfenoxi) butírico.

30



	Acido	Derivado de clorometil
1	3-fenoxialanina	3-(p-clorometilfenoxi)alanina
	Acido 2-amino-4-anilino-butírico.	Acido 2-amino-4-(p-clorometilani- línico butírico.
5	Acido 2-amino-4-fenil- tiobutírico.	Acido 2-amino-4-(p-clorometilfe- nil) tiobutírico.
	3-feniltioalanina	3-(p-clorometilfenil)tioalanina
	2-(2-tienil)glicina	2-[2-(5-clorometil)-tienil gli- cina HCl.
10	Acido 2-amino-3-(2- tienil)-propiónico.	Acido 2-amino-3-[2-(5-clorometil) tienil]propiónico.
	Acido 2-amino-4-(2- tienil)-butírico.	Acido 2-amino-4-[2-(5-clorometil) tienil] butírico.

EJEMPLO 3

Acido p-clorometilfenilmalónico.

15 Cuando en el procedimiento del ejemplo 1 (A) se sus-  
tituye una cantidad equivalente de dietiléster de ácido fe-  
nilmalónico por ácido fenil acético, se obtiene dietilés-  
ter de ácido p-clorometilfenilmalónico, que produce el co-  
rrespondiente ácido después de hidrólisis ácida. De una  
20 manera similar puede prepararse los derivados de clorome-  
tilo enumerados en la Tabla III, cuando el dietil éster  
del correspondiente ácido, enumerado en la tabla III, se  
sustituye por dietil éster de ácido fenilmalónico.

TABLA III

	Acido	Derivado de clorometilo
	Acido 2-sulfodenila- cético.	Acido 2-sulfo-p-clorometilfenilacé- tico.
	Acido 3-fenil-2-sulfo- propiónico.	Acido 3-(p-clorometilfenil)-2-sul- fopropiónico.

30



22 OCT 1976

	Acido	Derivado de clorometilo
1	Acido 4-fenil-2-sulfobutírico.	Acido 4-(p-clorometil-fenil)-2-sulfobutírico.
	Acido bencilmalónico	Acido p-clorometilbencil-malónico
5	Acido fenilmalónico	Acido p-clorometilfenilmalónico.
	Acido 2-fenoxietilmalónico.	Acido 2-(p-clorometilfenoxi)etilmalónico.
	Acido 2-feniltioetilmalónico.	Acido 2-(p-clorometilfenil)tioetilmalónico.
10	Acido anilinetilmalónico.	Acido p-clorometilanilino-metilmalónico.
	Acido 2-tienilmalónico	Acido 2- $\int$ 2-(5-clorometil)-tienil $\int$ malónico.
	Acido 2-tenilmalónico.	Acido 2- $\int$ 2-(5-clorometil)-tenil $\int$ malónico.

15 EJEMPLO 4

Acido 5-clorometil-2-tienilacetico.

Acido 2-tiofenecarboxílico se trató en una solución de cloroformo con clorometil éter en presencia de 0,9 a 2,2 equivalentes de cloruro de aluminio para dar ácido 5-clorometil-2-tienilcarboxílico. El tratamiento del ácido, obtenido con exceso de cloruro de tionilo a temperatura ambiente, durante alrededor de 16 horas, produjo el cloruro ácido, que se hizo reaccionar con diazometano para dar la correspondiente diazocetona. Una solución de metanol de la diazocetona se irradió bajo nitrógeno durante alrededor de 1 hora con una lámpara de mercurio de alta presión usando un filtro de cuarzo. El metil 5-clorometil-2-tienilacetato se obtuvo después de elaboración y cromatografía de columna sobre gel de sílice. El acetato se hidrolizó por trata-



1 miento de una mezcla de 1: 1 de ácido acético y ácido clor  
hídrico concentrado a temperatura ambiente durante la no-  
che para dar ácido 5-clorometil-2-tienilacético.

EJEMPLO 5

5 Lactona de ácido o-hidroximetilfenilacético.

El producto secundario neutro, obtenido en el ejemplo  
1 se purificó por sublimación bajo vacío (0,05 mm.Hg a 80°  
C) para dar lactona de ácido o-hidroximetilfenilacético.  
10 Punto de fusión 82°C.

EJEMPLO 6

Acido o-bromometilfenilacético.

A una solución de 5 ml. de ácido acético glacial sa-  
turado con gas de bromuro de hidrógeno se añadió a 0°C una  
15 solución de lactona de ácido o-hidroximetilfenilacético  
(0,55 gr.) en 2 ml. de ácido acético glacial. La mezcla se  
agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se  
hizo refluir durante 1 hora, durante cuyo tiempo se hizo  
20 burbujear gas de bromuro de hidrógeno dentro de la mezcla.  
El exceso de lactona y disolvente se separó bajo alto vá-  
cío a temperatura ambiente. El residuo oleoso resultante  
se trituró tres veces con hexano para dar ácido o-brome-  
tilfenilacético. Punto de fusión 110°C.

25

EJEMPLO 7

Cloruro de ácido o-clorometil-p-metoximandélico.

El ácido arriba citado se obtiene por el procedimien-  
to descrito por B.Reichert y otros, Pharmazie 5, 10 (1950)  
30 y se convirtió al cloruro ácido por tratamiento con cloruro



1 de ticonilo.

EJEMPLO 8

Propioniloximetil éster de ácido 3- [(acetiloxi)metil] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo- [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

5 A 35 ml. de dimetil formamida se añadieron 7,5 gr. de la sal de sodio de ácido 3- [(acetiloxi)metil] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2- carboxílico, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante al-  
10 rededor de 30 minutos, después de lo cual se añadieron 8 ml. de clorometil-propionato. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante alrededor de 3 horas. La mez-  
15 cla se diluyó con etil acetato y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y evaporó a sequedad. El residuo se re-  
cristalizó desde etil acetato para dar propioniloximetilés-  
ter de ácido 3- [(acetiloxi)metil] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2- carboxílico.

20 De una manera similar, cuando se sustituye una canti-  
dad apropiada de clorometilpivalato, clorometilacetato o clorometilbutirato, por clorometilpropionato, se obtienen los siguientes productos respectivos:

25 Pivaliloximetil éster de ácido 3- [(acetiloxi)metil] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-  
carboxílico, acetiloximetil éster de ácido 3- [(acetilo-  
xi) metil] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo- [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico, butiriloximetiléster de ácido 3-  
30 [(acetiloxi)metil] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo- [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 9

2-amino-3-metilbutiril-oximetil éster de ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

Una suspensión de 5 gr. de sal de sodio de ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico y 8,5 gr. de N-tert-butoxicarbonil-L-valina clorometil éster, que se preparó por el procedimiento general descrito en la memoria de publicación de patente alemana federal 2.236.620, se mezcló en 100 ml. de dimetil formamida y se agitó durante 72 horas. La mezcla se diluyó con etil acetato, se lavó con agua, con bicarbonato acuoso y de nuevo con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó a sequedad para dar N-tert-butoxicarbonil-2-amino-3-metilbutiriloximetil éster de ácido 3-[(acetiloxi)-metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico, de lo que se separó el grupo protector de amina por procedimientos normalizados para dar el producto del título.

EJEMPLO 10

N-epoxicarbonil-N-metilaminometiléster de ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo- [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

725 mg. (2,5 mM) de la sal de sodio de ácido 3-[(acetiloxi)-metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico en 50 ml. de dimetil formamida se trató a temperatura ambiente con 375 mg. (2,5 mM) de N-



1 clorometil-N-metiluretano durante 1 hora. La mezcla se vir-  
tió cuidadosamente en agua de hielo y el sólido precipita-  
do se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido  
se disolvió en etil acetato y se lavó con bicarbonato só-  
5 dico acuoso y después con agua. La capa orgánica se secó  
sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó a sequedad  
al vacío para dar N-etoxicarbonil-N-metilaminometil éster  
de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-aza-  
10 biciclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

Cuando en el procedimiento arriba indicado se susti-  
tuyó una cantidad apropiada de cloruro de N-metil-N-pro-  
pionilaminometilo, cloruro de N-butilaminometilo, clo-  
ruro de N-acetilaminometilo o cloruro de N-metil-N-etoxi-  
15 carbonilaminometilo por N-clorometil-N-metiluretano, se  
obtuvieron los siguientes compuestos respectivos:

N-metil-N-propionilaminometil éster de ácido 3-[(ace-  
tiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo-[4.2.0]  
20 oct-2-ene-2-carboxílico.

N-butilaminometil éster de ácido 3-[(acetiloxi)  
metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-  
ene-2-carboxílico.

N-acetilaminometil éster de ácido 3-[(acetiloxi)me-  
til]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-  
25 2-carboxílico, y

N-metil-N-etoxi-carbonilaminometil éster de ácido 3-  
[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  
30 [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.



EJEMPLO 11

p-pivaliloxibencil éster de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

A una suspensión de 6,6 mM de sal de sodio de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico en 35 ml. de dimetil formamida (DMF) se añadieron dos equivalentes de p-pivaliloxibencil alcohol, seguido de refrigeración a 0°C, después de lo cual se añadió a gotas 7.2 mM de dicitclohexilcarbodiimida en 7,5 ml. de DMF con agitación. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y el periodo adicional de 4 horas a temperatura ambiente. La dicitclohexilurea formada se separó por filtración. El filtrado se diluyó con cloroformo, lavó con agua, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó al vacío para dar p-pivaliloximetil éster de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

Cuando en el procedimiento arriba indicado se sustituye una cantidad apropiada de p-(propioniloxi)bencil alcohol, p-(acetiloxi)bencil alcohol o p-(valeriloxi)bencil alcohol por p-pivaliloxibencil alcohol, se obtienen los siguientes productos respectivos:

p-(propioniloxi)bencil éster de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

p-(acetiloxi)bencil éster de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-

1 2-carboxílico y p-(valeriloxi)encil éster de ácido 3-[acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 12

5 Acido 3-[ (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

10 En aproximadamente 1 litro de agua se disolvió 0,1 mol de la sal de sodio de ácido 3-[ (acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico a 70°C, bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución se añadió un equivalente de bicarbonato sódico y dos equivalentes de 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas después de lo cual se ajustó el pH a 3.5, y el precipitado resultante se recogió, dando ácido 3-[ (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

20 Cuando en el procedimiento arriba indicado se sustituyó una cantidad equivalente de 1,3,4-tiadiazol-5-iltiol-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltiol, tetrazol-5-iltiol, 1-metiltetrazol-5-iltiol, 2-metil-,1,3,4-oxadiazol-5-iltio ó 1,2,3-triazol-5-iltiol, por 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiol, se obtuvieron los siguientes productos respectivos:

Acido 3-[ (1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

Acido 3-[ (3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio)metil]



1976

-35-

1 -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

Acido 3- [(tetrazol-5-iltio)metil] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo- [4.2.0] octu-2-ene-2-carboxílico.

5 Acido 3- [(1-metiltetrazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

10 Acido 3- [(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico y

Acido 3- [(1,2,3-triazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

15 Cuando en el procedimiento del ejemplo 8 se sustituyó cantidades apropiadas de ácido 3-metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico y clorometilpivalato respectivamente por ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico y clorometilpropionato, se obtuvo  
20 pivaliloximetil éster de ácido 3-metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

#### EJEMPLO 13

25 Cuando en el procedimiento del ejemplo 12 se sustituyó cantidades apropiadas de la sal de sodio del derivado de cefálosporina y del derivado de heterociclicodiol, enumerados abajo en la tabla IV, respectivamente por la sal de sodio de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico  
30



1 y 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiol se obtuvieron los respectivos productos enumerados en la tabla IV.

TABLA IV

DERIVADOS DE CEFALOSPORINA	HETEROCICLICOTIOL	PRODUCTO
5 propioniloximetil- éster de ácido 3- [(acetiloxi)metil]- 7-amino-8- oxo-5-tia-1-aza- biciclo [4.2.0] oct-2-ene-2-car- boxílico.	3-metil-1,2,4,-tia- diazol 5-iltio.	propioniloximetil éster de ácido 3- [(3-metil-1,2,4- tiadiazol-5-iltio) metil]-7-amino- 8-oxo-5-tia-1-aza biciclo [4.2.0] oct-2-ene-2-car- boxílico.
10 p-pivaliloximetil éster de ácido 3- [(acetiloxi)metil]- 7-amino-8-oxo-5- tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2- ene-2-carboxílico	1-metiltetrazol- 5-iltiol.	pivaliloximetil éster de ácido 3- [(1-metiltetra- zol-5-iltio)metil]- 7-amino-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2- ene-2-carboxí- lico.
15 acetiloximetil éster de ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-amino- 8-oxo-5-tia-1- azabicyclo[4.2.0] oct-2-ene-2-carbo- xílico.	1,3,4-tiadiazol- 5-iltiol.	acetiloximetil éster de ácido 3- [(1,3,4-tiadia- zol-5-iltio)metil]- 7-amino-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2- ene-2-carboxí- lico.
20 butiriloximetil éster de ácido 3- [(acetiloxi)metil]- 7-amino-8-oxo-5- tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2- ene-2-carboxílico.	tetrazol-5-iltiol	butiriloximetil éster de ácido 3-[(tetrazol-5- iltio)metil]-7- amino-8-oxo-5- tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2- ene-2-carboxílico
25 2-amino-3-metilbu- tiriloximetil éster de ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-amino-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.	2-metil-1,3,4- oxadiazol-5-iltiol.	2-amino-3-metil- butiriloximetil éster de ácido 3- [(2-metil-1,3,4- oxadiazol-5-iltio) metil]-7-ami-
30	no-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico	



TABLA IV

DERIVADOS DE CEFALOSPOFINA	HETEROCICLICOTIOL	PRODUCTOS
5 N-etoxicarbonil-N-metilaminometil éster de ácido 3- [(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.	2-metil-,1,3,4-tiadiazol-5-iltio.	N-etoxicarbonil-N-metilaminometil éster de ácido 3-[(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
10 p-pivaliloxibencil éster de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.	1-metiltetrazol-5-iltiol.	p-pivaliloxibencil éster de ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
15 ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico (preparado por hidrólisis ácida del correspondiente benzhidril éster, descrito en la patente de EE.UU.nº 3.778.432).	2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio.	Acido 3-[(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
20 p-(propioniloxi)bencil éster de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.	1-metiltetrazol-5-iltiol	p-(propioniloxi)bencil éster de ácido 3-[(1-metiltetrazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
25 p(acetiloxi)bencil éster de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.	tetrazol-5-iltiol.	p(acetiloxi)bencil éster de ácido 3-[(tetrazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
30		



1	DERIVADOS DE CEFALOSPORINA	HETEROCICLICOTIOL	PRODUCTO
5	p-(valeriloxi)ben- cil éster de ácido 3-(acetiloxi)me- til-7-amino-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene- 2-carboxílico.	3-metil-1,3,4-tia- diazol-5-iltiol.	p-(valeriloxi) benzil éster de ácido 3-(3-me- til-1,2,4,-tia- diazol-5-iltio) metil-7-amino- 8-oxo-5-tia-1- azabicyclo[4.2.0] oct-2-ene-2-car- boxílico.

EJEMPLO 14

Acido p-(N,N-dietilditio-carbamatoetil)feniláctico.

10 Una solución de 1,22 gr. (5,5<sup>m</sup> moles ) de dietilditio-  
 carbamatotetrahidrato de sodio y 463 mg. (2,5 m moles) de  
 ácido 4-clorometilfenilacético en 10 ml. de metanol se agi-  
 15 tó durante la noche a temperatura ambiente. El residuo fué  
 disuelto en 15 ml. de agua, se acidulo con ácido clorhí-  
 drico acuoso al 10% hasta un pH 1, extraido con 50 ml. de  
 éter, se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato  
 de magnesio anhidro. El éter fue evaporado y el residuo  
 20 recristalizado desde éter-hexano para dar ácido p-(N,N-die-  
 tilditio-carbamatoetil)fenilacético. Punto de fusión 96°C.

EJEMPLO 15

Acido p-(ditiocarbamatoetil)feniláctico

25 Una solución de 75 mg. (2,5 m moles) de ditiocarbama-  
 to de amonio recién preparado y 184,5 mg. (1 m moles) de  
 ácido 4-clorometilfenilacético en 10 ml. de metanol se agi-  
 tó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El  
 disolvente fué evaporado y el residuo fué disuelto en agua.  
 La solución acuosa fue acidulada a un pH 1 con ácido clor-  
 30 hídrico acuoso, extraido con etilacetato, desecado sobre



22 OCT 1976

-39-

1 sulfato de magnesio anhidro y evaporado. El residuo fue  
recristalizado desde etilacetato-hexano para dar ácido p-  
(ditiocarbamatometil)fenilacético. Punto de fusión 178°C.

#### EJEMPLO 16

5 Acido p-(morfolinoditiocarbamatometil)fenilacético.

Una solución de 1,85 gr. (0,01 mol) de ácido 4-cloro-  
metilfenilacético y 6,25 gr. (1,025 moles) de sal, recién  
preparada, de morfolinoditiocarbamato en 250 ml. de meta-  
10 nol se agitó bajo nitrógeno durante 20 horas a temperatura  
ambiente. El disolvente fué evaporado, se añadió agua y la  
solución se adiculó a un pH usando ácido clorhídrico acuoso  
al 10%, después se extrajo con etilacetato, se secó so-  
bre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo  
15 fue recristalizado desde etilacetato para dar ácido p-mor-  
folinoditiocarbamatometil)fenilacético-. Punto de fusión  
163°C.

#### EJEMPLO 17

20 Acido p-(morfolinomonotiocarbamatometil)fenilacético.

La sal de morfolino de morfolinomonotiocarbamato fue  
preparada por modificación de la síntesis descrita por J.  
Parrod, Compt.rend. 234, 1062 (1952). Se hizo pasar sulfuro  
de carbonilo a través de una esclusa enfriada a -78°C pa-  
25 ra asegurar la condensación de disulfuro de carbono y se  
hizo burbujear dentro de una solución de morfolina (8,7 gr  
en 150 ml. de etanol a 0°C. El precipitado fue lavado con  
etanol fío y se combinó inmediatamente 7,5 gr.(0,032 mo-  
les) de la así obtenida sal de morfolina de morfolinomo-  
30 tiocarbamato, con 1,85 gr.(0,01 mol) de ácido clorometil-



1 -fenilacético en 100 ml. de metanol seco y se agitó bajo  
nitrógeno durante 20 horas. El metanol fue evaporado, el  
residuo disuelto en agua y acidulado al pH 1 usando ácido  
5 clorhídrico acuoso al 10% y después se extrajo con etila-  
cetato (400 mL.) y se secó sobre sulfato anhidro de magne-  
sio. El disolvente fué eliminado y el residuo fué recrís-  
talizado desde etilacetato para dar ácido p-morfolinomono-

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, solo sus-  
tituyendo por dietilditiocarbamatotrihidrato de sodio una  
cantidad apropiada de sal de sodio de di-n-propilditiocar-  
bamato, di-n-butilditiocarbamato, pirrolidinoditiocarbama-  
to o piperidinoditiocarbamato, se obtuvieron los siguien-  
15 tes ácidos respectivos.

- Acido p-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)fenilacético.
- Acido p-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenilacético.
- Acido p-(pirrolidiniditiocarbamatometil)fenilacético y
- Acido p-(piperidiniditiocarbamatometil) fenilacético.

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 17, sólo susti-  
tuyendo una cantidad apropiada de sal de monotiocarbamato-  
amina, sal de dimetilamina de dimetilmonotiocarbamato, sal  
de dietilamina de dietilmonotiocarbamato, sal de di-n-pro-  
25 pilamino de di-n-propilmonotiocarbamato, sal de di-n-bu-  
tilamino di-n-butilmonotiocarbamato, sal de pirrolidina  
de pirrolidinomonotiocarbamato o sal de piperidina de piperi-  
dinomonotiocarbamato o sal de morfolina de morfolinomo-  
tiocarbamato se obtuvieron los siguientes productos.

30 Acido p-(monotiocarbamatometil)fenilacético.



- 1 Acido p-(N,N-dimetilmonotiocarbamatometil)fenilacético.
- Acido p-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil)fenilacético.
- Acido p-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil)fenilacético.
- Acido p-(N,N-di-n-propilmonotiocarbamatometil)fenilacético.
- 5 Acido p-(N,N-di-n-butilmonotiocarbamatometil)fenilacético.
- Acido p-(pirrolidinomonotiocarbamatometil)fenilacético y
- Acido p-(piperidinomonotiocarbamatometil)fenilacético.

10 Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 15, por reacción de la cantidad apropiada de los derivados de ácido de clorometilo y carbamato, enumerados en las siguientes Tabla V, se obtuvieron los respectivos ácidos carbamatometil sustituidos, enumerados en la Tabla V. Aunque pueden usarse otras sales, se emplea la sal de sodio de reactivo de carbamato, excepto que en el caso de morfolinoditio

15 carbamato y monotiocarbamato y el piperidinoditio carbamato y monotiocarbamato se usarón las respectivas sales de morfolino y piperidino.

TABLA V

20	ACIDOS CLOROMETIL SUSTITUIDOS.	CARBAMATO	ACIDOS CARBAMATO METIL SUSTITUIDOS
	Acido p-Clorometilhidrotrópico.	ditiocarbamato	ácido p-(ditiocarbamatometil)hidrotrópico.
	Acido p-clorometilmandélico.	dimetilditiocarbamato.	ácido p-(N,N-dimetilditiocarbamatometil)mandélico.
25	Acido p-clorometil-dihidrocínámico.	dietilditiocarbamato.	ácido p-(N,N-dietilditiocarbamatometil)dihidrocínámico.
	Acido p-clorometil-2-metilhidrocínámico.	di-n-propilditiocarbamato.	ácido p-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil) 2-metilhidrocínámico.
30	Acido 3-(p-clorometilfenil)láctico.	di-n-butilditiocarbamato.	Acido 3-p-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenil/láctico.



	ACIDOS CLOROMETIL SUSTITUIDOS.	CARBAMATO.	ACIDOS CARBAMATO METIL SUSTITUIDOS.
1	Acido 4-(p-clorometil- fenil)butírico.	pirrolidino- ditiocarbama- to.	Acido 4- $\sqrt{p}$ -(pirroli- dinoditiocarbamatome- til)fenil $\sqrt{}$ butírico.
5	Acido 2-metil-4-(p-clo rometilfenil)-butírico.	piperidinodi- tiocarbamato.	Acido 2-metil-4- $\sqrt{p}$ - (piperidinoditiocar- bamatometil)fenil $\sqrt{}$ butírico.
	Acido 2-hidroxi- 4-(p-clorometil- fenil)butírico.	morfolinodi- tiocarbamato.	Acido 2-hidroxi-4- $\sqrt{p}$ -morfolinoditio- carbamatometil)fenil $\sqrt{}$ butírico.
10	Acido p-clorometil- fenoxiacético.	monotiocarba- mato.	Acido p-(monotiocar- bamatometil)fenoxiá- cético.
	Acido 2-(p-clorome- tilfenoxi)propiónico	dimetilmono- tiocarbamato.	Acido 2- $\sqrt{p}$ -(N,N-di- metilmonotiocarbama- tometil)fenoxi $\sqrt{}$ pro- piónico.
15	Acido 4-(p-clorometil- fenoxi)butírico.	diethylmonotio- carbamato.	Acido 3- $\sqrt{p}$ -(N,N-die- tilmonotiocarbamato- metil)fenoxi $\sqrt{}$ butí- rico.
	Acido 2-metil-4- (p-clorometilfenoxi) butírico.	di-n-propil- monotiocarba- mato.	Acido 2-metil-4- $\sqrt{p}$ - (N,N-di-n-propilmo- notiocarbamatometil) fenoxi $\sqrt{}$ butírico.
20	Acido 3-(p-clorome- tilfenoxi)propiónico.	di-n-butylmo- notiocarbama- to.	Acido 3- $\sqrt{p}$ -N,N-di- n-butylmonotiocarba- matometil)fenoxi $\sqrt{}$ propiónico.
	Acido 3-(p-clorometil- fenoxi)láctico.	pirrolidino- monotiocarba- mato.	Acido 3- $\sqrt{p}$ -(pirro- lidinomonotiocarba- matometil)fenoxi $\sqrt{}$ láctico.
25	Acido p-clorometila- nilinoacético.	piperidino- monotiocar- bamato.	Acido p-(piperidino- monotiocarbamatome- til)-anilinoacético.
	Acido 2-hidroxi-2- $\sqrt{4}$ -(clorometil)-2- tienil $\sqrt{}$ acético.	morfolinamo- notiocarbama- to.	Acido 2-hidroxi-2- $\sqrt{5}$ -(morfolinomo- notiocarbamatometil)- 2-tienil $\sqrt{}$ acético.



	ACIDOS CLOROMETIL SUSTITUIDOS.	CARBAMATO	ACIDOS CARBAMATO METIL SUSTITUIDOS
1	Acido 2-(p-clorometil) anilinopropiónico.	morfolinomonotio- carbamato.	Acido 2- $\sqrt{p}$ -(mo- notiocarbamatome- til)anilino/ $\sqrt{p}$ pro- piónico.
5	Acido 4-(p-clorometila- nilino)butírico.	piperidinomono- tiocarbamato.	Acido 4- $\sqrt{p}$ -(pi- peridinomonotio- carbamato)anilino/ $\sqrt{p}$ butírico.
10	Acido 3-(p-clorometila- nilino)butírico.	pirrolidinomo- tiocarbamato.	Acido 3- $\sqrt{p}$ -(pi- rrolidinomonotio- carbamato)-metil) anilino/ $\sqrt{p}$ butíri- co.
	Acido p-clorometil- feniltioacético.	di-n-butilmono- tiocarbamato.	Acido p-(N,N-di- n-butilmonotiocar- bamatometil)fenil tioacético.
15	Acido 2-(p-clorometil- fenil)tiopropiónico.	di-n-propilmono- tiocarbamato.	Acido 2- $\sqrt{p}$ -(N,N- di-n-propilmono- tiocarbamatoetil) fenil/ $\sqrt{p}$ tiopropió- nico.
	Acido 4-(p-clorometil- fenil)tiobutírico.	diethylmonotio- carbamato.	Acido 4- $\sqrt{p}$ -(N,N- diethylmonotiocar- bamatometil)fenil/ $\sqrt{p}$ tiobutírico.
20	Acido o-cloro-p-clo- rometilfenilacético, .	dimetilmonotio- carbamato.	ácido o-cloro-p- (N,N-dimetilmono- tiocarbamatometil) fenilacético.
	p-clorometilfenil- glicina.	monotiocarbama- to.	p-(monotiocarba- matometil)fenil- glicina.
25	p-(clorometilfenil) alanina.	morfolinoditio- carbamato.	p-(morfolinoditio- carbamatometil)- fenilalanina.
30	Acido 2-amino-4-(p- clorometilfenil)bu- tírico.	piperidinodi- tiocarbamato.	ácido 2-amino-4- $\sqrt{p}$ -(pirrolidino- ditiocarbamatome- til)fenoxi/ $\sqrt{p}$ butí- rico.



	ACIDOS CLOROMETIL SUSTITUIDO.	CARBAMATO.	ACIDOS CARBAMATO METIL SUSTITUIDOS
1	Acido 2-amino-4-(p-clorometilfenoxi)butírico.	pirrolidinoditio- carbamato.	Acido 2-amino-4-p-(pirrolidinoditio- bamatometil)fenoxi/ butírico.
5	3-(p-clorometilfenoxi)alanina	di-n-butilditio- carbamato.	3-p-(N,N-di-n-bu- tilditiocarbama- to-metil)fenoxi/ alana- na.
	Acido 2-amino-4-(p-clorometilalanilino)butírico.	di-n-propilditio- carbamato.	Acido 2-amino-4-p- N,N-di-n-propilditio- carbamatometil) ani- lino/ butírico.
10	Acido 2-amino-4-(p-clorometilfeniltiobutírico).	dietilditio- carbamato.	Acido 2-amino-4-p- (N,N-dietilditio- bamatometil) fenil/ tiobutírico.
	3-(p-clorometilfenil)tioalanina	dimetilditio- carbamato.	3-p-(N,N-dimetil- ditiocarbamatometil) fenil/ tioalanina.
15	2-2-(5-clorometil)tienil glicina	ditiocarbamato.	2-p-2-(5-ditio- carbamatometil)tienil/ glicina.
	Acido 2-amino-3-2-(5-clorometil)tienil propiónico.	ditiocarbamato.	Acido 2-amino-3-p-2- (5-ditiocarbamatome- til)-tienil/ propiónico.
20	Acido 2-amino-4-2-(5-clorometil)tienil butírico.	dimetilditio- carbamato.	Acido 2-amino-4-p-2- (5-N,N-dimetilditio- carbamatometil)tienil/ butírico.
	Acido p-clorometilfenilmalónico.	dietilditio- carbamato.	Acido p-(N,N-dietil- ditiocarbamatometil) fenilmalónico.
25	Acido 2-sulfo-p-clorometilfenilacético.	di-n-propilditio- carbamato.	Acido 2-sulfo-p-(N, N-di-n-propilditio- carbamatometil)feni- lacético.
	3-(p-clorometilfenil)2-sulfopropiónico.	di-n-butilditio- carbamato.	Acido 3-p-(N,N-di- n-butilditio- carbamatometil)fenil/ 2- sulfopropiónico.
30			



	ACIDOS CLOROMETIL SUSTITUIDO	CARBAMATO	ACIDOS CARBAMATO METIL SUSTITUIDOS
1	Acido 4-(p-clorometilfenil)-2-sulfobutírico.	pirrolidinoditiocarbamato.	Acido 4-[p-(pirrolidinoditiocarbamatometil)fenil]-2-sulfobutírico.
5	Acido p-clorometilbencilmalónico.	piperidinoditiocarbamato.	Acido p-(piperidinoditiocarbamatometil)bencilmalónico.
	Acido p-clorometilfenetilmalónico.	morfolinoditiocarbamato.	Acido p-(morfolinoditiocarbamatometil)fenetilmalónico.
10	Acido 2-(p-clorometilfenoxi)etilmalónico.	monotiocarbamato.	Acido 2-[p-(monotiocarbamatometil)fenoxi]etilmalónico.
	Acido 2-(p-clorometilfenil)tioetilmalónico.	dimetilmonotiocarbamato.	Acido 2-[p-(N,N-dimetilmonotiocarbamatometil)fenil]tioetilmalónico.
15	Acido p-clorometilanilinometilmalónico.	Dietilmonotiocarbamato.	Acido p-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil)-anilinometilalmonico.
20	Acido 2-[2-(5-clorometil)fenil]malónico.	di-n-propilmonotiocarbamato.	Acido 2-[2-(5-N,N-dietilmonotiocarbamatometil)fenil]malónico.
	Acido 2-[5-(clorometil)-2-tenil]malónico.	di-n-butilmonotiocarbamato.	Acido 2-[5-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil)-2-tenil]malónico.

EJEMPLO 18

25 Acido 3-[acetiloci]metil]-7-[2-[4-(N,N-dietilditiocarbamato metil]fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]-oct-2-ene-2-carboxílico.

30 Una solución de 289 mg. (1 mmol) de ácido p-(N,N-dietilditiocarbamatometil)fenilacético y 120 mg.(1 mmol) de clo-



1 ruro de pivalilo en tetrahydrofurano absoluto se enfrió a  
0°C después de lo cual se añadió 101 mg. (1 m mol) de trie-  
tilamino y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mez-  
cla se añadió una solución fría de 272 mg (1 m mol) de 3-  
5  $\left[ \text{(acetiloxi)metil} \right] \text{-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo} \left[ 4. \right.$   
 $2.0 \left] \text{oct-2-ene-2-carboxílico}$  y 101 mg. (1 m mol) de trie-  
tilamina en 7 ml. de cloruro de metileno seco. La mezcla  
resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C y durante una  
hora a temperatura ambiente, después de lo cual el disol-  
10 vente fue eliminado bajo vacío. El residuo se disolvió en  
agua de hielo, se aciduló al pH 2, usando ácido clorhídri-  
co acuoso al 10% y se extrajo con 30 ml. de etil acetato.  
La capa orgánica fue lavada tres veces con agua. Secada so-  
15 bre sulfato de magnesio y evaporada, dejando un residuo que  
fue triturado con éter seco, resucristalizado desde etila-  
cetato y precipitado con una mezcla de éter y de hexano  
para dar ácido 3-  $\left[ \text{(acetiloxi)metil} \right] \text{-7-} \left[ \left[ 2 \right] \text{-} \left[ 4 \right] \text{-(N,N-die-} \right.$   
tilditiocarbamatometil )fenil  $\left] \text{acetil} \left] \text{amino} \left] \text{-8-oxo-5-tia-} \right.$   
20  $1\text{-azabicyclo} \left[ 4.2.0 \right] \text{oct-2-ene-2-carboxílico}$ . Punto de fu-  
sión 138-140°C (dec).

EJEMPLO 19

Acido 3-  $\left[ \text{(acetiloxi)metil} \right] \text{-7-} \left[ \left[ 2 \right] \text{-} \left[ 4 \right] \text{-(ditiocarbamatome-} \right.$   
25  $\text{til)fenil} \left] \text{-acetil} \left] \text{amino} \left] \text{-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo} \left[ 4.2. \right.$   
 $0 \left] \text{oct-2-ene-2-carboxílico}$ .

A una mezcla de 60 mg. (0,5 m moles) de cloruro de pi-  
valilo y 50,5 mg. (0,5 m moles) de trietilamina en 10 ml. de  
tetrahydrofurano seco se añadieron 120 mg. (0,5 m moles) de  
30 ácido p-(ditiocarbamatometil)fenilacético. La mezcla fue



1 agitada durante 30 minutos a 0°C, después de lo cual se  
añadió una mezcla fría de 136 mg. (0,5 m moles) de ácido 3-  
2.0]oct-2-ene-2-carboxílico y 75 mg. (0,75 m moles) de  
5 trietilamina en 7 ml. de cloruro de metileno seco. Se con-  
tinuó la agitación durante 30 minutos a 0°C y durante 1 ho-  
ra a temperatura ambiente. El disolvente fue evaporado y se  
añadieron 10 ml. de agua fría y 20 ml. de etilacetato. La  
mezcla fue acidulada con ácido clorhídrico acuoso al 10%  
10 frío. a un pH 2 y se extrajo con etilacetato. La capa or-  
gánica fue lavada con agua hasta que se hizo neutra la fa-  
se acuosa, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó.  
El residuo fue lavado con éter y recristalizado desde eti-  
15 lacetato : éter-hexano para dar ácido 3-[(acetiloxi)metil]-  
7-[[2-[4-(ditiocarbamatometil)fenil]acetil]-8-oxo-5-  
tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 20

20 Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[4-(morfolinoditio-  
carbamatometil)fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-  
tia-1-azabi-  
ciclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

Una solución fría de 544 mg. (2 m moles) de ácido 3-  
25 [(acetiloxi)-metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4-  
2.0]oct-2-ene-2-carboxílico y 404 mg. (4 m moles) de trie-  
tilamina en 20 ml. de cloruro de metileno se añadieron len-  
tamente con agitación a una solución de anhídrido mixto,  
preparado de 622 mg. (2 m moles) de ácido p-(morfolinodi-  
30 tiocarbamatometil)fenilacético, 241 mg. (2 m moles) de



720001976

-48-

1 cloruro de pivalilo y 202 mg. ( 2 m moles) de trietilamina  
en 20 ml. de tetrahidrofurano a 0°C. La agitación se conti-  
nuó durante 30 minutos a 0°C durante 1 hora a temperatura  
ambiente. Después de ello el disolvente fue evaporado y se  
5 añadió agua fría. La solución fue acidulada a pH 2 usando  
ácido clorhídrico acuoso al 10% y se extrajo con etilaceta-  
to. La capa orgánica fue lavada con agua, secada con sulfa-  
to de magnesio y evaporada, dejando un residuo, que fue re-  
cristalizado desde una mezcla caliente de 9 ml. de cloro-  
10 formo, 9 ml. de benceno y 2 ml. de metanol produciendo áci-  
do 3-[ (acetiloxi)-metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(morfolinoditiocar-  
bamatometil )fenil ]-acetil ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabici-  
clo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico. M.P. 164°C (dec. ).

15 EJEMPLO 21

Acido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7- [ [ 2-[ 4-(morfolinomono-  
titiocarbamatometil)fenil ] acetil ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-aza-  
biciclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

20 Una solución fría de 544 mg. (2 m moles) de ácido 3-  
[ (acetiloxi)-metil ] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo  
[ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico y 404 mg. (4 m moles) de  
trietilamina en 20 ml. de cloruro metileno se añadieron len-  
tamente con agitación a una solución de un anhídrido mixto  
25 preparado de 590 mg. (2 m moles) de ácido p-(morfolinomono-  
titiocarbamatometil) fenilacético, 241 mg. (2 m moles) de clo-  
ruro de pivalilo y 202 mg. (2 m moles) de trietilamina en  
20 ml. de tetrahidrofurano a 0°C. Se continuó la agitación  
30 durante 30 minutos a 0°C y durante 1 hora a temperatura



1 ambiente. El producto fué aislado por el procedimiento ge-  
neral descrito en el Ejemplo 20 para dar ácido 3-[(aceti-  
loxi)metil]-7-[[2-[[4-(morfolinomonotiocarbamatometil)  
fenil] acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]  
5 oct-2-ene-2-carboxílico. Punto de fusión 168°C.

Quando en el procedimiento del Ejemplo 18 se sustituyó una cantidad apropiada de un ácido enumerado en la siguiente tabla VI por ácido p-(N,N-di-  
10 etilditiocarbamatometil) fenilacético, se obtuvieron los correspondientes derivados de cefalosporina, enumerados en la Tabla VI.

TABLA VI

	ACIDO	DERIVADO DE CEFALOSPORINA
15	Acido p-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil) fenilacético.	Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[[4-(N,N-di-n-propilditio-carbamatometil)fenil] acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
20	Acido p-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil) fenilacético.	Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[[4-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenil] acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
25	Acido p-(pirrolidinotiocarbamatometil) fenilacético.	Acido 3-[(Acetiloxi)metil]-7-[[2-[[4-(pirrolidinoditiocarbamatometil)fenil] acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
30	Acido p-(piperidinoditiocarbamatometil) fenilacético.	Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[[4-(piperidinoditiocarbamatometil)fenil] acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

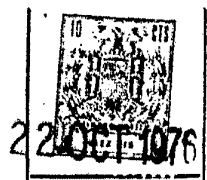


- 1 Acido p-(p (monotiocarbamatometil)-fenilacético. Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(monotiocarbamatometil) fenil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
- 5 Acido p-(N,N-dimetilmonotiocarbamatometil)fenilacético. Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(N,N-dimetilmonotiocarbamatometil)fenil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
- 10 Acido p-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil) fenilacético. Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil)fenil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
- 15 Acido p-(N,N-di-n-propilmonotiocarbamatometil)fenilacético. Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(N,N-di-n-propilmonotiocarbamatometil) fenil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
- 20 Acido p-(N,N-di-n-butilmonotiocarbamatometil)fenilacético. Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(N,N-di-n-butilmonotiocarbamatometil) fenil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
- 25 Acido p-(pirrolidinomonotiocarbamatometil)fenilacético. Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(pirrolidinomonotiocarbamatometil)fenil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
- 30 Acido p-(piperidinomonotiocarbamatometil)fenilacético. Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(piperidinomonotiocarbamatometil)fenil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
- Acido p-(ditiocarbamatometil)hidrotópico. Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(ditiocarbamatometil)-fenil)-2-metilacetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.



1976

1	Acido p-(N,N-dimetilditiocarbamatometil)mandélico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(N,N-dimetilditiocarbamatometil)fenil)-2-hidroxiacetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo 4.2.0 oct-2-ene-2-carboxílico.
5	Acido p-(N,N-dietilditiocarbamatometil)dihidrocinámico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(3-(4-(N,N-dietilditiocarbamatometil)fenil)propionil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo 4.2.0 oct-2-ene-2-carboxílico.
10	Acido p-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)2-metilhidrocinámico.	Acido-3-(acetiloxi)metil-7-(3-(4-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)fenil)-2-metilpropionil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo 4.2.0 oct-2-ene-2-carboxílico.
15	Acido p-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenil láctico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(3-(4-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenil)-2-hidroxi)propionil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo 4.2.0 oct-2-ene-2-carboxílico.
20	Acido 4-p-(pirrolidinoditiocarbamatometil)fenil butírico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(4-(4-(pirrolidinoditiocarbamatometil)fenil)butiril)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo 4.2.0 oct-2-ene-2-carboxílico.
25	Acido 2-metil-4-p-(piperidinoditiocarbamatometil)fenil butírico	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(4-(4-(piperidinoditiocarbamatometil)fenil)-2-metil-butiril)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo 4.2.0 oct-2-ene-2-carboxílico.
30	Acido 2-hidroxi-4-p-morfolinoditiocarbamatometil)fenil butírico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(4-(4-(morfolinoditiocarbamatometil)fenil)-2-hidroxi)butiril)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo 4.2.0 oct-2-ene-2-carboxílico.



- 1 Acido p-(monotiocarbamatometil) fenoxiacético. Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[2-[[4-(monotiocarbamatometil) fenoxi] acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
- 5 Acido 2-[[p-(N,N-dimetilmonotiocarbamatometil)-fenoxi] propiónico. Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[2-[[4-(N,N-dimetilmonotiocarbamatometil) fenoxi]-2-metilacetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
- 10 Acido 4-[[p-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil) fenoxi] butírico. Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[4-[[4-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil) fenoxi] butiril] amino]-8-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
- 15 Acido 2-metil-4-[[p-(N,N-di-n-propilmonotiocarbamatometil) fenoxi] butírico. Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[4-[[4-(N,N-di-n-propilmonotiocarbamatometil) fenoxi]-2-metilbutiril] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
- 20 Acido 3-[[p-(N,N-di-n-butilmonotiocarbamatometil) fenoxi] propiónico. Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[3-[[4-(N,N-di-n-butilmonotiocarbamatometil) fenoxi]-proionil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
- 25 Acido p-(piperidinomonotiocarbamatometil) anilinoacético. Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[2-[[4-(piperidinomonotiocarbamatometil) anilino] acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
- 30 Acido 2-hidroxi-2-[[5-(morfolinomonotiocarbamatometil)-2-tienil] acético. Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[2-[[5-(morfolinomonotiocarbamatometil)-2-tienil]-2-hidroxiacetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.



- |    |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Acido 2- $\square$ p-(monotiocarbamato-<br>metil )-anilino $\square$ propiónico                    | Acido 3- $\square$ (acetiloxi)metil $\square$<br>-7- $\square$ $\square$ 2- $\square$ 4-(monotiocar-<br>bamatometil) anilino $\square$ -2-<br>metilacetil $\square$ amino $\square$ -8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo $\square$ 4.2.0 $\square$<br>oct-2-ene-2-carboxílico.                        |
| 5  | Acido 4- $\square$ p-(piperidinomo-<br>notiocarbamato)anilino $\square$ bu-<br>tírico.             | Acido 3- $\square$ (acetiloxi) metil $\square$<br>-7- $\square$ $\square$ 4- $\square$ 4-(piperidinomo-<br>notiocarbamato)anilino $\square$<br>butiril $\square$ amino $\square$ -8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo $\square$ 4.2.0 $\square$<br>oct-2-ene-2-carboxílico.                           |
| 10 | Acido 3- $\square$ (p-(pirrolidino-<br>monotiocarbamatometil) ani-<br>lino $\square$ butírico.     | Acido 3- $\square$ (acetiloxi) metil $\square$<br>-7- $\square$ $\square$ 3- $\square$ 4-(pirrolidino-<br>monotiocarbamatometil) ani-<br>lino $\square$ -2-metil-propionil $\square$<br>amino $\square$ -8-oxo-5-tia-1-aza-<br>bicyclos $\square$ 4.2.0 $\square$ oct-2-ene-<br>2-carboxílico. |
| 15 | Acido p-(N,N,di-n-butilmono-<br>tociarbamatometil)feniltio-<br>acético.                            | Acido 3- $\square$ (acetiloxi)metil $\square$<br>-7- $\square$ $\square$ 2- $\square$ 4-(N,N-di-n-bu-<br>tilmonotiocarbamatometil)<br>feniltio $\square$ acetiá $\square$ amino $\square$<br>-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo<br>$\square$ 4.2.0 $\square$ oct-2-ene-2-car-<br>boxílico.              |
| 20 | Acido 2- $\square$ p-(N,N-di-n-propil-<br>monotiocarbamatometil) fenil $\square$<br>tiopropiónico. | Acido 3- $\square$ (acetiloxi)metil $\square$<br>-7- $\square$ $\square$ 2- $\square$ 4-(N,N-di-n-<br>(propilmonotiocarbamato-<br>metil)feniltio $\square$ -2-metila-<br>cetil $\square$ amino $\square$ -8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo $\square$ 4.2.0 $\square$<br>oct-2-ene-2-carboxílico.   |
| 25 | Acido 4- $\square$ p-(N,N-dietilmono-<br>tociarbamatometil) fenil $\square$<br>tiobutírico.        | Acido 3- $\square$ (acetiloxi)metil $\square$<br>-7- $\square$ $\square$ 4- $\square$ 4-(N,N-dietil-<br>monotiocarbamatometil) fe-<br>niltio $\square$ butiril $\square$ amino $\square$ -8-<br>oxo-5-tia-1-azabicyclos<br>$\square$ 4.2.0 $\square$ oct-2-ene-2-car-<br>boxílico.             |
| 30 | Acido p-cloro-p-(N,N-dimetil-<br>monotiocarbamatometil) feni-<br>lacético.                         | Acido 3- $\square$ (acetiloxi)me-<br>til $\square$ -7- $\square$ $\square$ 2- $\square$ 2(cloro)<br>-4-(N,N-dimetilmonotiocar-<br>bamatometil)-fenil $\square$ acetil $\square$<br>amino $\square$ -8-oxo-5-tia-1-aza-<br>bicyclos $\square$ 4.2.0 $\square$ oct-2-<br>ene-2-carboxílico.      |



EJEMPLO 22

Acido 3-[(acetiloxi) metil] -7- [[2-[4-(monotiocarba-  
matometil)-fenil]-2-aminoacetil]amino] -8-oxo-5-tia-1-  
azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

p-(monotiocarbatometil)fenilglicina, obtenida del correspondiente hidrocioruro, descrito aquí más arriba, por tratamiento con base, en que el grupo amino está protegido con terciario-butoxicarbonilo, se trató con isobutilclorofornato en presencia de trietilamina. Cantidades equimolares del anhídrido mixto, aso obtenido y de la sal de trietilamina de ácido 3-[(Acetkloxi)metil] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico se hicieron reaccionar a 0°C durante alrededor de 4 horas. El producto resultante se aisló y el grupo protector de la amina se eliminó por hidrolisis ácida para dar ácido 3-(acetiloxi metil]-7-[[2-[4-(monotiocarbatometil) fenil]-2-aminoacetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

Cuando una cantidad apropiada de un aminoácido, enumerado en la siguiente tabla VII, se sustituye por p-(monotiocarbatometil)fenilglicina en el arriba indicado ejemplos 22, se obtiene el correspondiente derivado de cefalosporina, enumerado en la siguiente tabla VII. Los amino ácidos se obtienen del correspondiente hidrocioruro, descrito aquí más arriba, por tratamiento con base.

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



TABLA VII

ACIDO AMINO	DERIVADO DE CEFALOSPORINA
p-(morfolinoditiocarbamatometil)fenilalanina.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(3-(4-(morfolinoditiocarbamatometil)fenil)-2-amino-propionil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilico.
Acido 2-amino-4-(piperidinoditiocarbamatometil)fenilbutirico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(4-(4-(piperidinoditiocarbamatometil)fenil)-2-amino-butiril)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilico.
Acido 2-amino-4-(pirrolidinoditiocarbamatometil)fenoxibutirico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(4-(4-(pirrolidinoditiocarbamatometil)fenoxi)-2-amino-butiril)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilico.
3-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenoxialanina.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(3-(4-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenoxi)-2-aminopropionil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilico.
Acido 2-amino-4-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)anilino-butirico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(4-(4-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)anilino)-2-aminobutiril)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilico.
Acido 2-amino-4-(N,N-dietilditiocarbamatometil)feniltiobutirico.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(4-(4-(N,N-dietilditiocarbamatometil)feniltio)-2-aminobutiril)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilico.
3-(N,N-dimetilditiocarbamatometil)feniltioalanina.	Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(3-(4-(N,N-dimetilditiocarbamatometil)feniltio)-2-aminopropionil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilico.

1

5

10

15

20

25

30



1 AMINO ACIDO

DERIVADO DE CEFALOSPORINA

2- $\square$ 2-(5-ditiocarbamatometil) tienil / glicina.

Acido 3- $\square$ (acetiloxi) metil / -7- $\square$ 2- $\square$ 5-(ditiocarbamatometil)-2-tienil / -2-aminoacetil / -amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  $\square$ 4.2.0  $\square$ oct-2-ene-2-carboxilico.

5

Acido 2-amino-3- $\square$ 2-(5-ditiocarbamatometil) tienil / propiónico.

Acido 3- $\square$ (acetiloxi) metil / -7- $\square$ 3- $\square$ 5-(ditiocarbamatometil)-2-tienil / -2-amino propionil / -amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  $\square$ 4.2.0  $\square$ oct-2-ene-2-carboxilico.

10

Acido 2-amino-4- $\square$ 2-(5-N,N-dimetilditiocarbamatometil) tienil / butírico.

Acido 3- $\square$ (acetiloxi) metil / -7- $\square$ 4- $\square$ 5-(N,N-dimetilditiocarbamatometil)-2-tienil / -2-amino-butiril / -amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  $\square$ 4.2.0  $\square$ oct-2-ene-2-carboxilico.

EJEMPLO 23

15

Acido 3- $\square$ (acetiloxi) metil / -7- $\square$ 2- $\square$ 4-(N,N-dietilditiocarbamatometil) fenil / -2-carboxiacetil / -amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  $\square$ 4.2.0  $\square$ oct-2-ene-2-carboxilico.

20

Polímero de  $\alpha$ -carboxi-p-N,N-dietilditiocarbamatometil-fenilacetil nitrofenilo, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente canadiense nº 892.580 llevando 4 m moles de ácido p-N,N-dietilditiocarbamatometilfenilmalónico fue suspendido durante 8 horas, y 20 ml. de solución de cloruro etileno seco conteniendo un m mol de sal

25

de trietilamonio de ácido 3- $\square$ (acetiloxi) metil / -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  $\square$ 4.2.0  $\square$ oct-2-ene-2-carboxilico que se preparó de 544 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico (1 m mol) en 0,56 ml. de trietilamina (1 m mol) a temperatura ambiente. Después de permanecer sólo trazas de ácido 7-amino

30

cefalosporánico en solución, lo que se determinó por cro-



1 matografía de capa delgada sobre celuslosa y propanol acuo-  
 so a 70%, el polímero fue filtrado y lavándose con tres por-  
 ciones de 5 ml. cada uno, de metileno. Los filtrados combi-  
 5 nados fueron evaporados y el residuo fue disuelto en 20 ml.  
 de agua destilada. Esta solución fue acidulada al Ph 2, aña-  
 diendo ácido clorhídrico 0,2 normal y extrayéndose con etil  
 acetato. La solución orgánica fue desecada sobre sulfato de  
 sodio y evaporada a temperatura ambiente. El sólido restan-  
 10 te fue desecado durante la noche sobre pentóxido de fósforo  
 bajo vacío, para dar ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-  
 [(4-(N,N-dietilditiocarbamatometil) fenil]-2-carboxiacetil]-  
 amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-car-  
 boxílico. Cuando en el procedimiento del ejemplos 23 se sus-  
 15 tituye una cantidad apropiada de un ácido enumerado en la  
 siguiente tabla VIII, por ácido p-(N,N-dietilditiocarbama-  
 tometil)fenilmalónico, se obtienen los respectivos deriva-  
 dos de cefalosporina, enumerados en la siguiente tabla VIII.

TABLA VIII

20	ACIDO	DERIVADOS DE CEFALOSPORINA
	Acido 2-sulfo-p-(N,N-di-n-propiltiocarbamatometil)fenilacético.	Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[(4-(N,N-di-n-propiltiocarbamatometil)fenil]-2-sulfoacetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
25	Acido 3-[[p-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenil]-2-sulfopropiónico.	Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[3-[(4-(N,N-di-n-butilditiocarbamatometil)fenil]-2-sulfopropionil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

30



1 ACIDO

DERIVADOS DE CEFALOSPORINA

Acido 4-[p-(pirrolidinoditiocarbamatometil)fenil]-2-sulfobutírico.

Acido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 4-[ 4-(pirrolidinoditiocarbamatometil) fenil ]-2-sulfobutiril ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

5

Acido p-(piperidinoditiocarbamatometil)bensilmalónico.

Acido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 3-[ 4-(piperidinoditiocarbamatometil) fenil ]-2-carboxipropionil ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

10

Acido p-(morfolinoditiocarbamatometil)fenilmalónico.

Acido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 4-[ 4-(morfolinoditiocarbamatometil) fenil ]-2-carboxibutiril ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

15

Acido 2-[p-(monotiocarbamatometil)-fenoxi]etilmalónico.

Acido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 4-[ 4-(monotiocarbamatometil)fenoxi ]-2-carboxibutiril ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

20

Acido 2-[p-(N,N-dimetilmonotiocarbamatometil)fenil]tioetilmalónico

Acido 3-[ (acetiloxi) metil ]-7-[ [ 4-[ 4-(N,N-dimetilmonotiocarbamatometil)feniltio ]-2-carboxibutiril ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

Acido p-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil)anilnometilmalónico.

Acido 3-[ (acetiloxi) metil ]-7-[ [ 3-[ 4-(N,N-dietilmonotiocarbamatometil)anilino ]-2-carboxipropionil amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

25

Acido 2-[5-(N,N-di-n-propilmonotiocarbamatometil)-2-tienil]-malónico.

Acido 3-[ (acetiloxi) metil ]-7-[ [ 2-[ 5-(N,N-di-n-propilmonotiocarbamatometil)-2-tienil ]-2-carboxiacetil ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

30

1	ACIDO	DERIVADOS DE CEFALOSPORINA
5	Acido 2-[5-N,N-di-n-butylmonotiocarbamatometil]-2-tienil / malónico.	Acido 2-[ (acetiloxi) metil ]-7-[ 3-5-(N,N-di-n-butylmonotiocarbamatometil)-2-tienil ]-2-carboxipropionil / amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

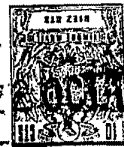
Quando por el procedimiento general del Ejemplo 18 se hace reaccionar cantidades apropiadas de un ácido y un derivado de ácidos aminocefalosporánico, enumerado en la siguiente tabla IX, se obtienen los siguientes productos de cefalosporina enumerados en la tabla IX.

TABLA IX

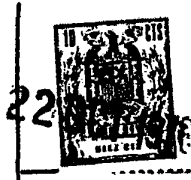
	ACIDO	DERIVADO DE ACIDO AMINO CEFALOSPORINICO	PRODUCTO DE CEFALOSPORINA
15	Acido p-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)fenilacético.	Acido 3-[ (acetiloxi) metil ]-7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 3-[ (acetiloxi) metil ]-7-[ 2-4-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)fenil / acetil / amino ]-7-metoxi-3-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.
20	Acido p-(ditiocarbamatometil)fenilacético.	Acido 3-[ (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio) metil ]-7-amino-7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 7-[ 2-4-(ditiocarbamatometil)fenil / acetil / amino ]-7-metoxi-3-[ (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio) metil ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.
25	Acido p-(N,N-diethyl-ditiocarbamatometil)fenilacético.	p-pivaliloxibencil éster de ácido 3-[ (1-metiltetrazol-5-iltio)-metil ]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 7-[ 2-4-(N,N-diethyl-ditiocarbamatometil)fenil / acetil / amino ]-3-[ (1-metiltetrazol-5-iltio)-metil ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.
30			



1	ACIDO	DERIVADO DE ACIDO -7-AMINO- CEFALOSPORANICO.	PRODUCTO DE CEFALOSPORINA
5	Acido p-(morfoli- noditiocarbamato- metil)fenilacético.	2-amino-3-metilbutiri- loximetil éster de áci- do 3-(2-metil-1,3,4- oxadiazol-5-iltio)metil/ -7-amino-8-oxo-5-tia-1- azabicyclo[4.2.0]oct- 2-ene-2-carboxílico.	Acido 7-(2-(2-(4-(mor- folinoditiocarbamatome- til)fenil)acetil)amino- -3-(2-metil-1,3,4- oxadiazol-5-iltio)metil/ -8-oxo-5-tia-1-azabicy- clo[4.2.0]oct-2-ene-2- carboxílico.
10	Acido p-(monotio- carbamatometil) fenilacético.	Pivaliloximetil éster de ácido 3-(1-metil- tetrazol-5-iltio)metil/ -7-amino-8-oxo-5-tia-1- azabicyclo[4.2.0]oct- 2-ene-2-carboxílico.	Pivaliloximetil éster ácido 7-(2-(2-(4-(mo- notiocarbamatometil)fe- nil)acetil)amino- -3-(1-metil-tetrazol- 5-iltio)metil)-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo[4. 2.0]oct-2-ene-2-carbo- xílico.
15	Acido p-(piperidi- nomonotiocarbama- tometil)fenilacé- tico.	Acido 3-(2-metil-1,- 3,4-tiadiazol-5-iltio)- metil-7-amino-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo[4. 2.0]oct-2-ene-2-car- boxílico.	Acido 7-(2-(2-(4-(pi- peridinomonotiocarbama- tometil)fenil)acetil/ amino-3-(2-metil- 1,3,4-tiadiazol-5-il- tio)-metil)-8-oxo-5- tia-1-azabicyclo[4.2. 0]oct-2-ene-2-carbo- xílico.
20	Acido o-cloro-p- (N,N-dimetilmono- tiocarbamatometil) fenilacético.	p-pivaliloxibencil éster de ácido 3- (acetiloxi)metil/ -7-amino-8-oxo-5- tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene- 2-carboxílico.	p-pivaliloxibencil éster de ácido 3-(acetilo- xi)metil-7-(2-(2- (cloro)-4-(N,N-dimetil- monotiocarbamatometil) fenil)acetil)amino- -8-oxo-5-tia-1-azabi- ciclo[4.2.0]oct-2-ene- 2-carboxílico.
25	Acido 4-p-(N,N- dietilmonotiocar- bamatometil)fenil/ tiobutírico.	N-etoxicarbonil-N- metilaminometil éster de ácido 3- (acetiloxi)metil/ -7-amino-8-oxo-5- tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene- 2-carboxílico.	N-etoxicarbonil-N-metil- aminometil éster de áci- do 3-(acetiloxi)metil/ -7-(4-(4-(N,N-die- tilmonotiocarbamatome- til)fenil)butiril)amino- -8-oxo-5-tia-1- azabicyclo[4.2.0]oct- 2-ene-2-carboxílico.
30			



	ACIDO	DERIVADO DE ACIDO 7-AMINOCETALOSPORINA	PRODUCTO DE CEFALOSPORINA
1			
5	Acido 2- $\overline{\overline{p}}$ -(monotiocarbamatometil) anilino $\overline{\overline{propionico}}$ .	2-amino-3-metilbutiriloximetil éster de ácido 3- $\overline{\overline{acetiloxi}}$ metil $\overline{\overline{-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]}}$ oct-2-ene-2-carboxílico.	2-amino-3-metilbutiriloximetil éster de ácido 3- $\overline{\overline{(acetiloxi)metil}}$ $\overline{\overline{-7- [3- [4-(monotiocarbamatometil) anilino \overline{\overline{propionil}} amino \overline{\overline{-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]}} oct-2-ene-2-carboxílico.]}}$
10	Acido 2-hidroxi-2- $\overline{\overline{5}}$ -(morfolinomonotiocarbamatometil)-2-tienil $\overline{\overline{acético}}$ .	Pivaliloximetil éster de ácido 3- $\overline{\overline{(acetiloxi)metil}}$ $\overline{\overline{-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]}}$ oct-2-ene-2-carboxílico.	Pivaliloximetil éster de ácido 3- $\overline{\overline{(acetiloxi)metil}}$ $\overline{\overline{-7- [ [2- [5-(morfolinomonotiocarbamatometil)-2-tienil \overline{\overline{-2-hidroxiacetil \overline{\overline{amino}} -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]}} oct-2-ene-2-carboxílico.]}}$
15			
20	Acido $\overline{\overline{p}}$ -(monotiocarbamatometil) fenoxiacético.	Acido 3- $\overline{\overline{(1-metiltetrazol-5-iltio)metil}}$ $\overline{\overline{-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]}}$ oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 7- $\overline{\overline{ [2- [4-(monotiocarbamatometil)fenoxi \overline{\overline{acetil}} \overline{\overline{-amino}} \overline{\overline{-3- [ (1-metiltetrazol-5-iltio)metil \overline{\overline{-3-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]}} oct-2-ene-2-carboxílico.]}}$
25	Acido $\overline{\overline{p}}$ -(ditiocarbamatometil)hidrotrópico.	Acido 3- $\overline{\overline{(tetrazol-5-iltio)metil}}$ $\overline{\overline{-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]}}$ oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 7- $\overline{\overline{ [ [2- [4-(monotiocarbamatometil)fenil \overline{\overline{-2-metilacetil \overline{\overline{amino}} \overline{\overline{-3- [ (tetrazol-5-iltio)metil \overline{\overline{-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]}} oct-2-ene-2-carboxílico.]}}$
30			



1	ACIDO	DERIVADO DE ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO	PRODUCTO DE CEFALOSPORINA
5	Acido p-(monotiocarbamatometil)fenilacético.	Acido 3-metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 3-metil-7-[2-4-(monotiocarbamatometil)fenil]acetil]amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico

Por el procedimiento general del Ejemplo 22 la reacción de cantidades apropiadas de un ácido, protegido de amina, y un derivado de cefalosporina, enumerado en la siguiente tabla X, da el correspondiente producto de cefalosporina enumerado en la tabla X.

TABLA X

10	ACIDO	DERIVADO DE 7-AMINOCEFALOSPORINA.	PRODUCTO DE CEFALOSPORINA
15	3-[p-(morfolinoditiocarbamatometil)fenil]alanina.	Pivaliloximetil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.	Pivaliloximetil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil]-7-[3-4-(morfolinoditiocarbamatometil)fenil]propionil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
20	Acido 2-amino-4-[p-(pirrolidinotiocarbamatometil)fenoxi]butírico.	N-metil-N-propionilaminometil)-éster de ácido 3-(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.	N-metil-N-propionilaminoetil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil]-7-[4-(pirrolidinoditiocarbamatometil)fenoxi]-2-amino-butiril]-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.
25			
30			



2

1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

ACIDO	DERIVADO DE 7-AMINO-CEPHALOSPORINA.	PRODUCTO DE CEPHALOSPORINA.
Acido 2-amino-4-(p-N,N-di-n-propilditiocarbamatometil) anilino /butírico.	Acido 3-(2-metil-1,3,4-tiazol-5-iltio)metil /-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] /oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 7-( [ 4-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil) anilino ] -2-amino-butiril / amino / -3-(2-metil-1,3,4-tiazol-5-iltio) metil / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] / oct-2-ene-2-carboxílico.
3-(p-(N,N-dimetilditiocarbamatometil) fenil) / tialanina.	Acido 3-(acetiloxi)metil / -7-amino-7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] / oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 3-(acetiloxi)metil / -7-( [ 3-(p-(N,N-dimetilditiocarbamatometil) fenil) -2-aminopropionil amino ] -7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] / oct-2-ene-2-carboxílico.
Acido 2-amino-3-[ 5-(ditiocarbamatometil)-2-tienil ] / propiónico.	p-pivaliloxibencil éster de ácido 3-(tetrazol-5-iltio)metil / -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] / oct-2-ene-2-carboxílico.	p-(acetiloxi)encil éster de ácido 7-( [ 3-(5-(ditiocarbamatometil)-2-tienil] -2-aminopropionil amino / -3-(tetrazol-5-iltio)metil / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] / oct-2-ene-2-carboxílico.
p-(monotiocarbamatometil)fenilglicina.	Acido 3-(1-metiltetrazol-5-iltio)metil / -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] / oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 7-( [ 2-(4-(monotiocarbamatometil) fenil] -2-aminoacetil / -amino / -3-(1-metiltetrazol-5-iltio)metil / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] / oct-2-ene-2-carboxílico.



22 OCT 1976

1	ACIDO	DERIVADO DE 7-AMINO- CEFALOSPORINA.	PRODUCTO DE CEFALOSPORINA
5	p-(ditiocarbamatometil) fenilglicina.	Acido 3-metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxilico.	Acido 3-metil-7-[2-4-(ditiocarbamatometil)fenil]-2-aminoacetil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxilico.
10	p-(ditiocarbamatometil) fenilglicina.	Pivaliloximetil éster de ácido 3-metil-7-amino-7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxilico.	Pivaliloximetil éster de ácido 3-metil-7-[2-4-(ditiocarbamatometil)fenil]-2-aminoacetil]-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxilico.

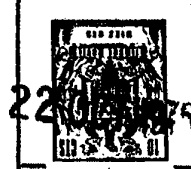
15 Por el procedimiento general del Ejemplo 23, la reacción de cantidades apropiadas de un derivado ácido y un derivado de 7-amino-cefalosporina, enumerados en la tabla siguiente XI da el correspondiente producto de cefalosporina, citado en la siguiente tabla XI.

TABLA XI

20	DERIVADO DE ACIDO	DERIVADO DE 7-AMINO- CEFALOSPORINA.	PRODUCTOS DE CEFALOSPORINA
25	Acido 2-sulfo-p-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)fenilacético.	Propioniloximetil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxilico.	Propioniloximetil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil]-7-[2-4-(N,N-di-n-propilditiocarbamatometil)fenil]-2-sulfoacetil]-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxilico.

30

1	DERIVADO DE ACIDO	DERIVADO DE 7-AMINO- CEFALOSPORINA	PRODUCTOS DE CEFALOSPORINA.
5	Acido p-(piperidino- tiocarbamatometil) bencilmalónico.	N-acetilaminometil éster de ácido 3-(acetiloxi) metil-7-amino-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2- carboxílico.	N-acetilaminometil éster de ácido 3- -(acetiloxi)metil- 7-(3-4-(piperidino- ditiocarbamatometil)fenil- 2-carboxipropionil-amino- 8-oxo-5-tia-1-aza- bicyclo [4.2.0]oct- 2-ene-2-carboxílico.
10	Acido 2-p-(monotio- carbamatometil)-feno- xi/etilmalónico.	p-(valariloxi)bencil éster de ácido 3-(ace- tiloxi)metil-7-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo [4.2. 0]oct-2-ene-2-carboxílico.	p-(valariloxi)-ben- cil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil- 7-(4-(monotio- carbamatometil) fenoxi-2-carboxi- butiril-amino- 8-oxo-5-tia-1-aza- bicyclo [4.2.0]oct- 2-ene-2-carboxílico.
15	Acido p-(N,N-dietil- monotiocarbamatometil) anilinetilmalónico.	Acido 3-(1-metilte- trazol-5-iltio)metil- 7-amino-8-oxo-5-tia- 1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxíli- co.	Acido 7-(3-4- (N,N-dietilmonotio- carbamatometil)anili- no-2-carboxipropio- nil-amino-3-(1- metiltetrazol-5-iltio metil-8-oxo-5-tia- 1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxí- lico.
20			
25	Acido p-(N,N-dietil- ditiocarbamatometil) fenilmalónico.	Acido 3-(acetiloxi) metil-7-amino-7-me- toxi-8-oxo-5-tia-1- azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxí- lico.	Acido 3-(acetiloxi) metil-7-(2-(N,N-dietil- ditiocarbamatometil)fenil- 2-carboxiacetil-amino- 7-metoxi-8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene- 2-carboxílico.
30			



DERIVADO DE ACIDO	DERIVADO DE 7-AMINO- CEFALOSPORINA.	PRODUCTO DE CEFALOSPORINA.
5 Acido 2-[5-(N,N-di-n-butylmonotiocarbamatometil)-2-tienil]malónico.	Propioniloximetil éster de ácido 3-[3-metil-1,2,3-tiadiazol-5-iltio)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.	Propioniloximetil éster de ácido 7-[3-[5-(N,N-di-n-butylmonotiocarbamatometil) tienil]-2-carboxipropionil]amino]-3-[3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio)metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
10 Acido p-(N,N-dietilditio-carbamatometil)fenilmalónico.	Acido 3-metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 3-metil-7-[2-[4-(N,N-dietilditio-carbamatometil)fenil]-2-carboxiacetil]-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
15 Acido 2-[p-(monotiocarbamatometil)fenoxi]etilmalónico.	Acido 3-[acetiloxi]metil]-7-amino-7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.	Acido 3-[acetiloxi]metil]-7-[2-[4-(monotiocarbamatometil)fenoxi]-2-carboxiacetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.
20	ácido 3-[acetiloxi]metil]-7-[2-[4-(ditio-carbametil)-fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.	
25          30	(A) Una mezcla de 1 gr. de ácido 3-[acetiloxi]metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico y 1 gr. de cloruro de p-clorometilfenilacetilo en 45 ml. de etilacetato se hizo refluir durante alrededor de 2 horas después de lo cual el disolvente se separó bajo vacío produciendo un producto amorfo amarillo-castaño que se	



22 OCT 1976

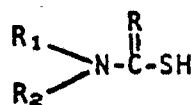
-67-

1 cromatografió sobre gel de sílice usando benceno-acetona  
somo eluyente para dar ácido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ 2-  
2 [ 4-(clorometil)fenil ]acetil ]amino ]-8-oxo-5-tia-1-aza-  
biciclo [ 4.2.0 ]oct-2-ene-2-carboxílico. Punto de fusión  
5 164-165°C (dec).

(B) Una mezcla de 1,09 gr. (2,5 m moles) de ácido 3-  
[ (acetiloxi)-metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(clorometil)fenil ]acetil ]  
amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ]oct-2-ene-2-car-  
boxílico y 2,2 gr. (20 m moles) de ditiocarbamato de amonio  
10 en 40 ml. de metanol se gaitó bajo atmósfera de nitrógeno  
durante 5 horas, después de lo cual se evaporó el disolven-  
te y se añadieron 30 ml. de agua fría y 60 ml. de etil  
acetato. La mezcla fue acidulada con ácido clorhídrico acu-  
so al 10% a un pH de 2. La capa orgánica fue lavada con  
15 agua hasta que el agua se hizo neutra y entonces se secó  
sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo fue la-  
vado con éter y recristalizado desde etilacetato para dar  
ácido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(ditiocarbamato-  
20 metil)fenil ]acetil ]amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.  
2.0 ]oct-2-ene-2-carboxílico.

De una manera similar pueden prepararse otros compues-  
tos del invento acoplado un apropiado ácido halometil sus-  
tituido, enumerado en la Tabla I, tabla II, Tabla III, y  
25 en los Ejemplos 2,3,4,6 y 7, con apropiados derivados de  
7-aminocefalosporina, como se describe aquí, seguido de  
reacción con un carbamato o sal del mismo, según se descri-  
be aquí teniendo la estructura

30





1976

1 en que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados definidos en la fórmula general I.

EJEMPLO 25

5 N-etoxicarbonil-N-metilaminometil éster de ácido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(N,N-dietilditiocarbamatometil) fenil ] acetil ] amino ] -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

10 Una mezcla de 1,2 gr. de la sal de sodio de ácido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(N,N-dietilditiocarbamatometil) fenil ] acetil ] amino ] -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico y 0,5 gr. de N-clorometil-N-metiluretano en 40 ml. de dimetilformamida se agitó a  
15 temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua de hielo y se decantó. El residuo oleoso se recibió en 75 m. de etil acetato y se lavó con 5 ml. de bicar.  
20 bonato sódico acuoso diluido y 15 ml. de agua, se secó después sobre el sulfato de magnesio, filtró y evaporó para dar N-etoxicarbonil-N-metilaminoetil éster de ácido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(N,N-dietilditiocarbamatometil) fenil ] acetil ] amino ] -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 26

25 p-(pivaliloxibencil éster de ácido 3-[ (acetiloxi) metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(morfolinoditiocarbamatometil) fenil ] amino ] -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

30 A una solución de 1,8 gr. de hidrocloreuro de ácido 3-[ [ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(morfolinoditiocarbama-



1 tometil)fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  
[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico en 25 ml. de dimetilfor-  
mamida se añadió 0,78 gr. de p-pivaliloxibencil alcohol,  
seguido de refrigeración a 0°C, después de lo cual se añ-  
5 dierón a gotas, con agitación, 3,7 moles de dicitclohexil-  
carbodiimida en 7,5 ml. de dimetilformamida. La mezcla de  
reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y durante un perio-  
do adicional de 4 horas a temperatura ambiente. La dicitclo-  
hexilurea formada se separó por filtración. El filtrado se  
10 diluyó con cloroformo y se lavó con agua. La capa orgánica  
después se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evap-  
ró al vacío para dar un aceite, que se trituró con éter  
para dar p-pivaliloxibencil éster de ácido 3-[(acetiloxi)  
15 metil]-7-[[2-[4-(morfolinoditiocarbamatometil)fenil]  
acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-  
ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 27

20 Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[4-(morfolinomon-  
tiocarbamatometil)fenil]-2-(5-indaniloxicarbonil)acetil]  
amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-  
carboxílico.

25 A 25, 3 m moles de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-  
[[2-[4-morfolinomonotiocarbamatometil)fenil]-2-carboxi-  
acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-  
ene-2-carboxílico en 35 ml. de dioxano, se añadió ácido  
clorhídrico 6N para dar un pH de 2.5. Entonces se añadie-  
ron 24,1 m moles de N,N'-dicitclohexilcarbodiimida con 35 ml.

30



1 de dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente du-  
 rante 15 a 20 minutos, seguida de la adición de 24,1 m me-  
 les de 5-indanol. La mezcla se agitó durante 4 horas. La  
 N,N'-diciclohexilurea formada se separó por filtración y  
 5 el filtrado se extrajo tres veces con metil isobutil catona.  
 El extracto orgánico se lavó con agua, secó con sul-  
 fato de magnesio y concentró a sequedad al vacío para pro-  
 ducir ácido 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(morfolino-  
 10 monotiocarbamatometil)fenil ]-2-(5-indaniloxicarbonil )-  
 acetil ]amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-  
 ene-2-carboxílico.

#### EJEMPLO 28

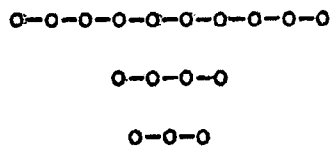
15 Acido 3-[ (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil ]-7-[ [ 2-  
 [ 4-(ditiocarbamatometil) fenil ]acetil ]amino ] -8-oxo-  
 5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

20 Una solución de 3mM de ácido 3-[ (acetiloxi)metil ]  
 -7-[ [ 2-[ 4-(ditiocarbamatometil)fenil ]acetil ]amino ]  
 -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxí-  
 lico en 100 ml. de agua se trató con 3 mM de bicarbonato  
 sódico y 6 mM de 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio a 70°C,  
 25 bajo nitrógeno, durante 3 1/2 hora. El agua se separó al  
 vacío y el residuo se recibió en metanol. Se añadió un  
 gran exceso de acetonitrilo para precipitar el producto,  
 que fué aislado por filtración y secado en un desecador  
 de vacío para dar ácido 3-[ (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-  
 30 iltio)metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(ditiocarbamatometil)fenil ]  
 acetil ]amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-

1 ene-2-carboxílico.

Similarmente, otros compuestos del invento, en que la  
posición 3 del anillo de cefalosporina se substituyó con un  
grupo heterocíclicotiométilo, puede prepararse del corres-  
5 pondiente compuesto de cefalosporina 3-[(acetiloxi)metil]  
-sustituido por reacción con un apropiado derivado hetero-  
cíclicotioal según se describe aquí.

10



15

20

25

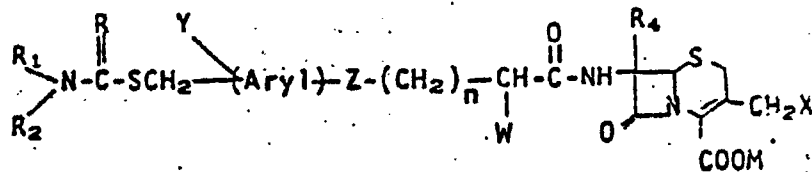
30



N O T A

El presente registro consta de las siguientes reivindicaciones:

1.-Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos derivados antibióticos de cefalosporina, de la fórmula:



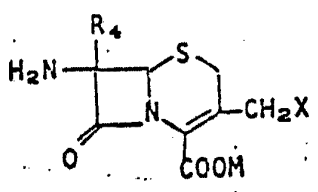
en que cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; o  $NR_1R_2$  tomados conjuntamente forman un grupo heterocíclico monocíclico seleccionado de pirrolidino, piperidino o morfolino; R es oxígeno o azufre Arilo es fenilo ó 2-tienilo; Y es hidrógeno, cloro, bromo, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que, cuando Arilo es 2-tienilo, Y es hidrógeno; A es un enlace, oxígeno, azufre o imino, con la condición de que, cuando Arilo es 2-tienilo, Z es un enlace; W es hidrógeno, metilo, amino, hidroxilo,  $SO_3H$  ó  $COOR_3$  en que  $R_3$  es hidrógeno ó 5-indanilo; n es cero, 1 ó 2, con la condición de que, cuando W es otro que hidrógeno o metilo y Z es otro que un enlace, n no es cero;  $R_4$  es hidrógeno o metoxi; M es hidrógeno; un catión no tóxico farmacéuticamente aceptable; alcanciloximetilo, en que la mitad de alcancilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono y puede ser recto o ramificado; alcancilaminometilo,

*M.C.*

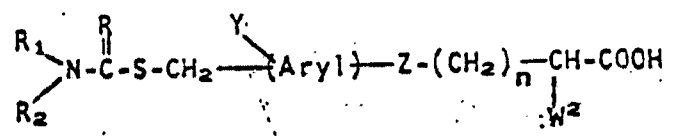


1 en que la mitad de alcanilo contiene de 1 a 5 átomos de  
 carbono y puede ser recto o ramificado y en que el átomo  
 de amino nitrógeno puede estar sustituido con un grupo al-  
 quilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxicarbonilaminometil,  
 5 en que la mitad alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono  
 y puede ser recto o ramificado y en que el átomo de amino  
 nitrógeno puede ser sustituido con un grupo alquilo de 1  
 a 4 átomos de carbono; p-(alcaniloxi)bencilo, en que la  
 mitad de alcanilo contiene de 2 a 15 átomos de carbono  
 10 y el amino-nitrógeno puede estar mono- o di sustituido con  
 un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; X  
 es hidrógeno, acetoxi, 1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 3-metil-1,  
 2,4-tiadiazol-5-iltio, tetrazol-5-iltio, 1-metiltetrazol-  
 5-iltio, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio, 2-metil 1,3,4-  
 15 tiadiazol-5-iltio ó 1,2,3-triazol-5-iltio; o una de sus  
 sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque  
 cuando R<sub>3</sub> es hidrógeno, comprende un procedimiento sele-  
 ccionado de :

20 (a) acoplar un derivado de la fórmula



25 con un ácido de la fórmula



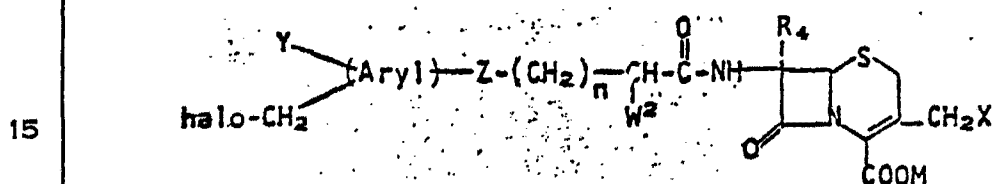
30

*MCE*



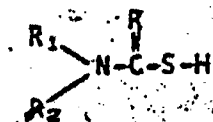
1 o uno de sus derivados funcionales, en que  $W^2$  es hidrógeno,  
 metilo, amino, hidroxilo,  $SO_3H$  ó  $COOH$ ; y  $R_4$ , X, M, R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  
 Y, Arilo, Z y n tienen los significados definidos aquí más  
 arriba, en un disolvente y opcionalmente en presencia de  
 5 una base seleccionada de un bicarbonato de álcali a una  
 temperatura desde  $-10^\circ C$  hasta  $100^\circ C$  durante periodos desde  
 30 minutos a 10 horas con la condición de que, cuando  $W^2$   
 es amino, el grupo amino está protegido con un adecuado  
 grupo bloqueador antes de la reacción de acoplamiento y  
 10 subsiguientemente se separa por hidrólisis ácida;

(b) se hace reaccionar un derivado de la fórmula



con un compuesto de la fórmula siguiente o de una de sus  
 sales

20



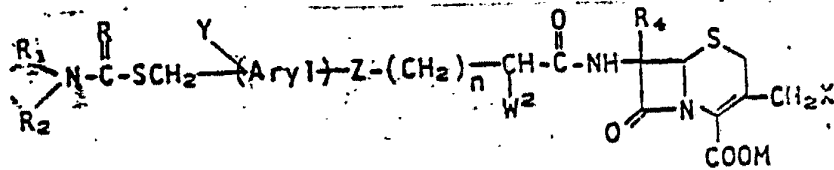
25 en que halo es cloro o bromo;  $W^2$  es hidrógeno, metilo, ami-  
 no, hidroxilo,  $SO_3H$  ó  $COOH$ ; y Arilo, Y, Z, n,  $R_4$ , M, X, R,  
 $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba definidos; en un  
 disolvente a una temperatura desde  $0^\circ C$  hasta  $125^\circ C$  duran-  
 te periodos de 30 minutos a 24 horas y, cuando  $W^2$  es amino

30

MCE

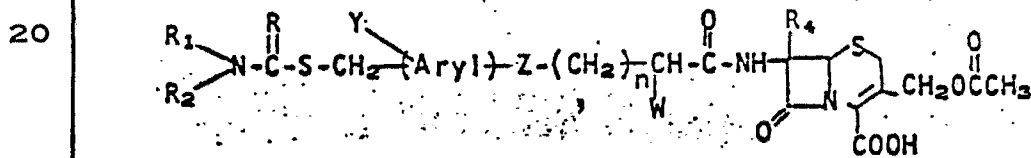
1 el grupo amino se protege con un adecuado grupo bloqueador  
 antes de la reacción y subsiguientemente se separa por hi-  
 5 drolisis ácida;

(c) cuando R<sub>3</sub> es indanilo, haciendo reaccionar un com-  
 5 puesto de la fórmula



10 en que W<sup>2</sup> es COOH; R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y, Arilo, Z, n, R<sub>4</sub>, M y X  
 tienen los significados arriba definidos; con 5-indanilo  
 en un disolvente inerte, en presencia de N,N'-diciclohexil-  
 carbodiimida a un pH de alrededor de 2,5 y una temperatura  
 15 desde 20° a 30°C;

(d) cuando X es otro que hidrógeno o acetoxi, y M es  
 hidrógeno, disolviendo un equivalente de un derivado de la  
 fórmula



25 en que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y, Arilo, Z, n, W y R<sub>4</sub> tienen los signi-  
 ficados arriba definidos, en agua a una temperatura desde  
 25°C a 90° bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de adi-  
 ción de un equivalente de una base seleccionada de trietil-  
 30 amonio o bicarbonato sódico y desde 1 a 3 equivalentes de

M/E





1

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de setenta y siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, a

22 OCT 1976

CARLOS FOEB  
P. P.

10

Fdo.: Pedro Matamoros

15

20

25

30

m/e