



|       |          |  |        |
|-------|----------|--|--------|
| 19 ES | 11<br>21 | NÚMERO<br><b>452638</b>                      | 10 A 1 |
|       | 22       | FECHA DE PRESENTACION<br><b>22 OCT. 1976</b> |        |

**PATENTE DE INVENCION**

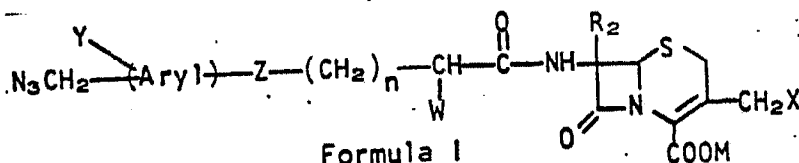
|   |  |                                      |
|---|--|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES:   |  |                                      |
| 31 NÚMERO<br><b>625.558</b>   | 32 FECHA<br><b>24-10-1975</b>                              | 33 PAIS<br><b>EE.UU.</b>             |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD  | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br><b>C07D, C07F / A61K</b> | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 64 TITULO DE LA INVENCION<br><b>Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos derivados antibióticos de cefalosporina.</b> |  |                                      |
| 71 SOLICITANTE (S)<br><b>YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, LTD. (sociedad israelita).</b>                                      |  |                                      |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br><b>REHOVOT (ISRAEL) Weizmann Instituto of Science Herzl Street at Yavne Road.</b>                      |  |                                      |
| 72 INVENTOR (ES)<br><b>1.- Fortuna HAVIV. (ambos de nacionalidad israelita).<br/>2.- Abraham PATCHORNIK. israelita).</b>            |  |                                      |
| 73 TITULAR (ES)<br><b>YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, LTD. (sociedad israelita).</b>   |  |                                      |
| 74 REPRESENTANTE<br><b>D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.</b>  |  |                                      |

452638

-1-

1 El presente invento se refiere al procedimiento para la preparación de nuevos compuestos derivados de cefalosporina, útiles como antibióticos.

5 Los compuestos de la siguiente fórmula general I son útiles como agentes antibióticos.



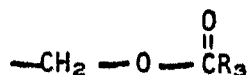
15 en que arilo se selecciona entre fenilo y 2-tienilo; Y se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que, cuando arilo es 2-tienilo, Y es hidrógeno; Z se selecciona 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, hidroxi, SO<sub>3</sub>H y COOR<sub>1</sub>, en que R<sub>1</sub> se selecciona de hidrógeno y 5-indanilo; n es cero, 1 ó 2, con la condición de que, cuando W es distinto a hidrógeno o metilo y Z es distinto a un enlace, n no es cero; R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno y metoxi; M se selecciona de hidrógeno; un catión no tóxico farmacéuticamente aceptable, alcaniloximetilo, en que la mitad de alcanilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono y puede ser recta o ramificada; alcanilaminometilo, en que la mitad de alcanilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono

30

1 y puede ser recta o ramificada y en que el átomo de amino  
nitrógeno puede sustituirse con un grupo alquilo de 1 a 4  
átomos de carbono; alcoxicarbonilaminometilo, en que la mi-  
5 tad de alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y puede  
ser recta o ramificada y en que el átomo de amino nitróge-  
no puede sustituirse como un grupo alquilo de 1 a 4 átomos  
de carbono; p-(alcanciloxi)bencilo, en que la mitad de al-  
cancilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono y puede ser rec-  
10 ta o ramificada; y aminoalcanciloximetilo, en que la mitad  
de alcancilo contiene de 2 a 15 átomos de carbono y el át-  
mo de amino nitrógeno puede estar mono o disustituído con  
un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; X se  
15 selecciona de nitrógeno, acetoxi, 1, 3, 4-tiadiazol-5-iltio,  
3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio, tetrazol-5-iltio, 1-me-  
tiltetrazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio, 2-me-  
til-1, 3,4-tiadiazol-5-iltio y 1, 2, 3-triazol-5-iltio y  
sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos  
individuales.

20 En la fórmula general I el grupo sustituyente según  
se representa por M, en adición a ser hidrógeno o un catión  
no tóxico farmacéuticamente aceptable, también puede ser  
alcanciloximetilo, según se representa por la estructura

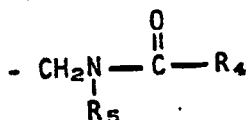
25



30

en que R<sub>3</sub> es un grupo alquilo inferior recto o ramificado

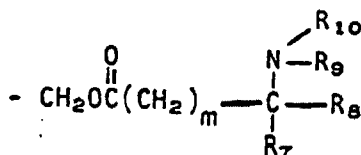
1 de 1 a 4 átomos de carbono; alcancoilaminometilo o alcocicar  
bonilaminometilo, según se representa por la estructura:



en que R<sub>4</sub> se selecciona de un grupo alquilo inferior recto  
o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi  
10 recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>5</sub> se sele-  
cciona de hidrógeno y un alquilo inferior de 1 a 4 átomos  
de carbono; p-(alcanciloxi)bencilo según se representa por  
la estructura:



en que R<sub>6</sub> es un alquilo inferior recto o ramificado de 1 a  
20 4 átomos de carbono y aminoalcanciloximetilo, según se re-  
presenta por el grupo



en que m es de 0 a 5, cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona de  
hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y  
cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se selecciona de hidrógeno y un grupo  
de alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de  
30 carbono.

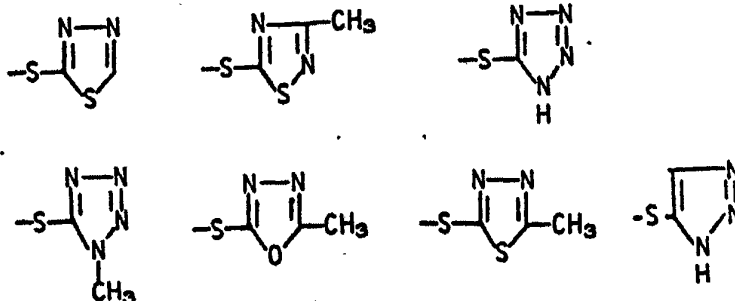
1 Ejemplos ilustrativos de grupos alquilos inferiores rectos o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono que pueden representar Y, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y terciario-butilo.

5 Ejemplos de grupos alquilo inferiores de 1 a 4 átomos de carbono, que pueden representar R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, son metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

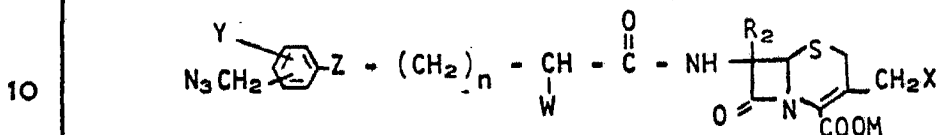
Ejemplos de grupos alcoxi inferior, que puede representar Y, son metoxi, etoxi, n-propoxi y n-butoxi.

10 Ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi inferior recto o ramificado, que puede representar R<sub>4</sub>, son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, sec-butoxi y n-botoxi.

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



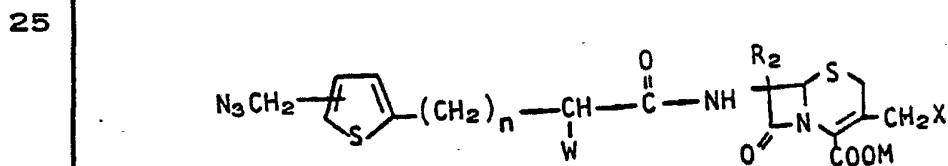
1 Cuando el grupo arilo en los compuestos de la fórmula  
 general I representa fenilo, cada uno entre el sustituyente  
 acidometilo y el sustituyente Y pueden unirse individualmen  
 5 te a cualesquiera de las posiciones 2 a 6 del anillo de fe-  
 nilo. Compuestos de este tipo pueden representarse por la  
 siguiente fórmula II general:



Formula II

15 Las posiciones preferidas de los enlaces del sustituyente  
 acidometilo 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 Y, Z, n, W, R<sub>2</sub>, M y X tienen los significados definidos  
 en la fórmula general I.

20 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 ser representados  
 por la siguiente fórmula III:



Formula III

30

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

En los compuestos de las fórmulas generales de I a  
III, es evidente que el sustituyente R<sub>2</sub> puede ser o bien  
10 cis o 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>2</sub> está en la po-  
sición cis respecto al arriba mencionado átomo de hidró-  
geno, se prefiere.

15 Otras ejecuciones preferidas de este invento son:

A) Compuestos en que W representa hidrógeno, hidróxi,  
amino, SO<sub>3</sub>H, y COOR<sub>1</sub>, en que R<sub>1</sub> representa hidrógeno, en  
que tal sustitución da por resultado compuestos teniendo  
una más amplia actividad de espectro y/o actividad oral  
20 mejorada, por ejemplo, en que:

1) W representa hidróxi, son más resistentes a orga-  
nismos de β-lactamasa;

2) W representa SO<sub>3</sub>H ó COOR<sub>1</sub> representa hidrógeno,  
25 tienen más amplio espectro gram-negativo;

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

B) Compuestos, en que R<sub>2</sub> representa metoxi, son de  
interés particular, porque tales compuestos demuestran ac-  
tividad antibacteriana contra cefalosporinasa, produciendo  
30

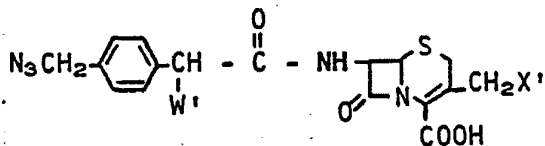
1 organismos gram-negativos.

C) Compuestos, en que X representa acetoxi, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio ó 1-metiltetrazol-5-iltio.

5 De las ejecuciones preferidas expuestas en (A), (B) y (C) los compuestos, en que Z representa un enlace, son más preferidos.

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

10



Formula IV

15

en que W' se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, COOH o  $\text{SO}_3\text{H}$ ; 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 citada fórmula IV, se prefieren 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 o W' son distintos a hidrógeno, también se incluyen dentro del alcance de este invento.

30

Las sales de adición ácidas, 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 fósforo, una sal de adición de ácido orgánica, por ejemplo,  
maleato, acetato, citrato, oxalato, succinato, benzoato,  
tartrato, fumarato, maleato, 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 no tóxicas, farmacéuticamente aceptables,  
de los compuestos de este invento, en que W representa  $\text{COO}^-$   
ó  $\text{SO}_3\text{H}$  y los compuestos, en que M representa hidrógeno. Sa-  
les farmacéuticamente aceptables, ilustrativas de estos de-  
10 rivados ácidos, son aminas primarias, secundarias o terci-  
arias, 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 de I a III, incluyen iones de metal de ál-  
cali, por ejemplo, ión de sodio, ión de potasio, ión de cal-  
cio, así como amonio y cationes de amina orgánica por ejem-  
plo, grupos de amonio alquilo inferior, tales como trieti-  
lamonio y N-etilpiperidina.

20 Las formas de sal de los compuestos de las fórmulas I  
hasta III, en que M es un catión farmacéuticamente acepta-  
ble, se preparan de la manera reconocida en la técnica y  
pueden formarse en el laboratorio o haciendo reaccionar el  
25 correspondiente ácido con base, por ejemplo, bicarbonato  
sódico o trietilamina.

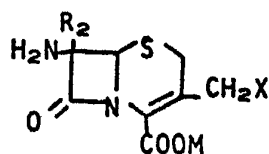
Los compuestos de este invento pueden ser administra-  
dos de una manera similar a aquella de muchos compuestos  
de cefalosporina bien conocidos, por ejemplo, cefalexina,  
30

1 cefalotina o cefaloglicina. Pueden administrarse sólo o en  
la forma de preparaciones farmacéuticas bien sea oral o pa-  
renteralmente y tópicamente a animales de sangre caliente,  
es decir, aves y mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, va-  
5 cas, ovejas y caballos y seres humanos. Para administración  
oral, los compuestos pueden administrarse en la forma de  
tabletas, cápsulas o píldoras o en la forma de elixires o  
suspensiones. Para administración parenteral se usan mejor  
10 en la forma de una solución acuosa estéril, que puede con-  
tener otros solubles por ejemplo, suficiente solución sali-  
na o glucosa para hacer isotónica la solución. Para admi-  
nistración tópica, los compuestos pueden ser incorporados  
en cremas o ungüentos.

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

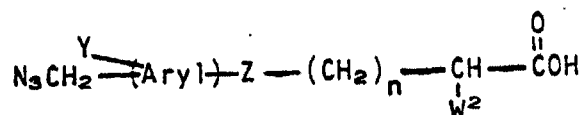
20 Un ejemplo ilustrativo de un derivado de cefalosporina  
de este invento es ácido 3-[ (acetiloxi)metil ] -7-[ [ 2-[ 4-  
(ácidometil) fenil ] acetil ] amino ] -8-oxo-5-tia-1-azabi-  
ciclo [ 4.2.0 ] -oct-2-ene-2-carboxílico. Ejemplos adiciona-  
les de compuestos de este invento se expondrán más abajo en  
25 los ejemplos específicos, que son representativos del in-  
vento.

Los compuestos de este invento, en que R<sub>1</sub> es hidróge-  
no, se preparan acoplado ácido 7-aminocefalosporánico o  
uno de sus derivados teniendo la fórmula:



Formula V

en que R<sub>2</sub>, M y X tiene los significados definidos en la fórmula general I con un ácido de la siguiente fórmula VI, ó uno de sus derivados funcionales:



Formula VI

en que arilo, Y, Z y n tienen los significados definidos en la fórmula I general y W<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, metilo, amino, hidroxilo, SO<sub>3</sub>H, y COOH. Cuando el grupo sustituyente W<sub>2</sub> en la arriba citada fórmula VI representa un grupo amino, grupos bloqueadores, por ejemplo, una sal ácida, tales como sal de hidrocioruro, un grupo acilo o tert-butoxicarbonilo, pueden emplearse para proteger la función amino. Tales grupos bloqueadores se separan después de la reacción acopladora por métodos generalmente conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. de Lemieux y otros, número 3.657.232.

Equivalentes funcionales de los ácidos, según se representan por la fórmula VI, incluyen los haluros ácidos por ejemplo, el cloruro ácido, anhídridos ácidos, incluyendo

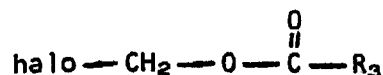
1 anhídridos mixtos, por ejemplo , con ácidos alquilfosfóri-  
cos, monoésteres alifáticos inferiores de ácido carbónico  
o ácidos alquil o aril sulfónicos. Adicionalmente el aciu-  
ro ácido o un éster activo o tioéster, por ejemplo, con p-  
5 nitrofenol, o ácido tioacético, pueden usarse o el ácido  
libre, según se representa por la fórmula VI, puede aco-  
plarse con el derivado del ácido 7-aminocefalosporánico, co-  
mo se representa por la fórmula V después de hacer reaccio-  
nar primero el ácido con cloruro de N, N'-dimetilcloroform-  
10 ilio o por el uso de un reactivo de carbodiimida, por ejem-  
plo, N, N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcar-  
bodiimida, ó N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil) carbodiimi-  
da.

15 La reacción acopladora se ejecuta generalmente en pre-  
sencia de un disolvente. Disolventes adecuados incluyen  
etil acetato, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo,  
cloruro de etileno, tetrahidrofurano y dimetilformamida.  
Como disolventes hidrófilos se emplean mezclas de estos di-  
20 solventes con agua, que también son adecuados para la rea-  
cción arriba indicada. La reacción acopladora se ejecuta  
generalmente en presencia de una base, por ejemplo, de un  
bicarbonato alcalino. La temperatura de reacción puede va-  
25 riar desde -10° hasta 100°C y el tiempo de reacción puede  
variar desde alrededor de 1/2 hora hasta 10 horas. Los pro-  
ductos de cefalosporina se aislan por métodos convenciona-  
les.

30 Compuestos de la fórmula V, en que R<sub>2</sub> es hidrógeno, M

1 es hidrógeno o un catión no tóxico farmacéuticamente acep-  
table, y X es hidrógeno o acetoxi, están comercialmente dis-  
ponibles o pueden prepararse por métodos bien conocidos, en  
5 la técnica. Los compuestos correspondientes, en que R<sub>2</sub> es  
metoxi, pueden prepararse por los procedimientos generales  
descritos en la patente de EE.UU. 3.778.432.

Los compuestos de la fórmula V, en que M es alcanoi-  
loximetilo, pueden prepararse haciendo reaccionar el co-  
10 rrespondiente ácido en la forma de una sal, tal como sal  
de metal de álcali o la sal de trietilamonio con un com-  
puesto de la fórmula:



15 en que halo es cloro o bromo y R<sub>3</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.  
20 n<sup>o</sup>.3.655.658.

Compuestos de la fórmula V, en que M es alcanoilami-  
nometilo o alcóxicarbonilaminometilo, se preparan: tratan-  
do la sal de sodio de derivados ácidos de la fórmula V en  
25 un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida o hexa-  
metilfosforamida a temperatura ambiente con una cantidad  
equivalente de un haluro de alcanoilaminometilo o un halu-  
ro de alcóxicarbonilaminometilo durante media hora a 3 ho-  
ras, después de lo cual la mezcla se vierte en agua de hie-  
30 lo. El producto precipitado resultante se aísla por proce-

1 dimientos normalizados.

Los compuestos de la fórmula V, en que M es p-(alcano-  
iloxi)bencilo, se preparan añadiendo dos equivalentes del  
p-(alcanoiloxi)bencil alcohol a una suspensión de la sal de  
5 sodio de derivados ácidos de la fórmula V, en dimetilforma-  
mida o hexametilfosforamida, después de lo cual la mezcla  
se enfría a 0°C. 1, 2 equivalentes de dicitclohexilcarbodi-  
mida y dimetilformamida se añaden a gotas a la mezcla con  
10 agitación. La mezcla se agita a 0°C durante media hora a 3  
horas y entonces un tiempo adicional de 2 a 5 horas a tem-  
peratura ambiente. La dicitclohexilurea formada se separa  
por filtración y el filtrado es diluido por cloroformo, clo-  
ruro de metileno o etilacetato, se lava con agua y seca pa-  
15 ra dar el producto.

Compuestos de la fórmula V, en que M es aminoalcanoil-  
oximetilo, se preparan mezclando una suspensión de la sal  
de sodio de un ácido de la fórmula V y un exceso de un apro-  
20 piado haluro de aminoalcaloiloximetilo protegido de amina  
en un disolvente tal como dimetilformamida, hexametilfos-  
foramida o dimetilsulfóxido durante 2 a 96 horas. La mezcla  
entonces se diluye con un disolvente, tal como etilacetato  
o cloruro de metileno, se lava con agua, base acuosa, des-  
25 pués agua. La fase orgánica se separa y el precipitado se  
aisla por medios convencionales seguido de desprotección  
del grupo amina, para dar el producto.

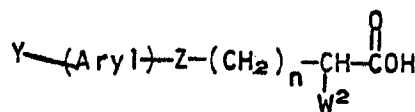
Compuestos de la fórmula V, en que X es un grupo tio  
heterocíclico, según se describe en la fórmula V, se prepa-  
30



1 como un alcohol inferior, como por ejemplo, metanol, etanol  
isopropil alcohol o n-butanol o dimetilsulfóxido, dimetil-  
formamida o mezclas acuosas de estos disolventes desde me-  
5 dia hora a 24 horas a una temperatura en el alcance de 0°  
a 125°C. Los productos pueden ser aislados por procedimien-  
tos convencionales. En algunos casos puede ser más conve-  
niente convertir el ácido, según se representa por la fór-  
mula VII, al correspondiente metil éster, por ejemplo, tra-  
10 tando el ácido con diazometano a -10°C, agitando después  
la mezcla durante alrededor de 10 a 30 minutos a tempera-  
tura ambiente.

15 Cuando el grupo sustituyente  $W^2$  en compuestos de la  
fórmula general VII representa amino, el grupo amino se  
protege por un adecuado grupo bloqueador, por ejemplo, ter-  
ciario-butoxicarbonilo, antes del tratamiento con aciuro  
de sodio o aciuro de potasio. El grupo bloqueador puede ser  
eliminado después de la reacción de acoplamiento por una  
20 suave hidrólisis ácida o hidrógenolisis por procedimientos  
conocidos en la técnica.

25 Los compuestos de la fórmula VII se preparan por halo-  
metilación directa, según se describe más abajo de un áci-  
do de la fórmula:



Formula VIII

1 en que arilo, Y, Z, n y  $W^2$  tienen los significados defini-  
dos en la fórmula general VI, que están comercialmente dis-  
ponibles o se obtienen por métodos bien conocidos en la  
técnica.

5 Cuando el grupo sustituyente  $W^2$  en los compuestos de  
la fórmula VIII representa amino, el grupo amino se protege  
por un adecuado grupo bloqueador, como por ejemplo se des-  
cribe aquí más arriba con referencia a compuestos de la  
fórmula general VII.

10 Los derivados halometilados de los compuestos de la  
fórmula VIII se obtienen por varios métodos. Por ejemplo,  
un compuesto de la fórmula VIII con una fuente de formal-  
dehído, tal como paraformaldehído,  $ClCH_2OCH_3$  ó solución de  
15 formalina en presencia de un ácido de Lewis, tal como  $ZnCl_2$ ,  
 $AlCl_3$ ,  $SnCl_4$  ó  $ClSO_3H$  en un disolvente tal como éter de  
petróleo, cloroformo, tetracloruro de carbono o benceno a  
una temperatura alcanzando desde  $-10^\circ$  hasta  $100^\circ C$  durante  
cuyo tiempo se hace burbujear gas de cloruro de hidrógeno  
20 o de bromuro de hidrógeno dentro de la mezcla de reacción  
dando compuestos de la fórmula VII.

25 La reacción de un ácido de la fórmula VIII con 34-38%  
de formalina en ácido clorhídrico concentrado a temperatu-  
ras alcanzando desde  $-10^\circ$  a  $100^\circ C$ , durante cuyo tiempo se  
burbujea gas de cloruro de hidrógeno y gas de bromuro de  
hidrógeno a través de la mezcla de reacción, también produ-  
ce compuestos de la fórmula VII general.

30 Adicionalmente, después de la reacción de un ácido de  
la fórmula VIII con trioxano en ácido acético ó ácido fos-

1 fórico a temperaturas desde  $-10^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , durante cuyo tiempo se hace burbujear gas de bromuro de hidrógeno o de cloruro de hidrógeno a través de la mezcla de reacción, se obtienen compuestos de la fórmula general VII. O bien, la reacción de un ácido de la fórmula VIII en presencia de un ácido de Lewis tal como aquellos descritos más arriba, con clorometil éter a temperaturas desde  $-10^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C}$  o la reacción del ácido por un ácido acético o ácido sulfúrico concentrado con diclorometil éter en presencia de cloruro de zinc darán compuestos de la fórmula VII general.

Los compuestos de la fórmula VII, en que  $W^2$  representa  $\text{COOH}$  y arilo es fenilo, se obtienen preferentemente por tratamiento del correspondiente dietil éster de la fórmula VIII con 40% de formalina en presencia de cloruro de zinc anhidro o gas de bromuro de hidrógeno se hace burbujear dentro de la mezcla de reacción seguido de hidrólisis ácida.

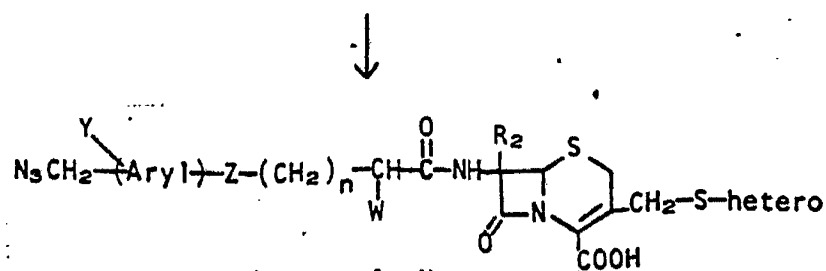
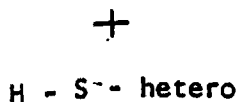
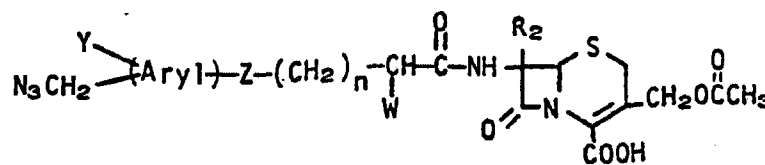
20 Compuestos de la fórmula VII, en que  $W^2$  representa  $\text{SO}_3\text{H}$ , pueden obtenerse por las reacciones de halometilación, descritas arriba, usando el ácido de la fórmula VIII, en que  $W^2$  representa  $\text{SO}_3\text{H}$  ó su carboximetil éster, en cuyo último caso, el compuesto halometilado resultante se convierte en el  $\text{COOH}$  libre por hidrólisis ácida.

25 En la halometilación de compuestos de la fórmula VIII, en que  $W^2$  representa  $\text{OH}$ , puede ser ventajoso proteger el grupo  $\text{OH}$  antes de la halometilación, según se describe por V.Reichert y otros, Pharmazie 5, 10 (1950).

1        Compuestos de este invento, en que  $R_1$  es indanilo, se  
preparan haciendo reaccionar el ácido correspondiente, es  
decir, compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  es hi-  
drógeno, con 5-indanol en un disolvente inerte, en presen-  
5        cia de N,N', dicitclohexilcarbodiimida a un pH de alrededor  
de 2,5 y a una temperatura desde 20° a 30°C. Importes equi-  
molares de los reactivos se emplean, o un ligero peso de 5-  
indanilo puede ser usado. La cantidad molar de N,N'-dicitclo  
10        hexilcarbodiimida empleada es equivalente al importe molar  
de 5-indanol. Disolventes adecuados para la reacción son  
dioxano, tetrahidrofurano, etilacetato, dimetilformamida y  
cloruro de metileno.

15        Los compuestos de este invento también pueden ser pre-  
parados enlazando 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 concedida el 8 de fe-  
20        brero de 1972, sustituyendo un compuesto de la fórmula V  
general por derivado de ácido penizilénico allí descritos.

25        Adicionalmente, los compuestos de este invento, en que  
X representa un grupo heterocíclicotio seleccionados de 1,  
3,4-tiadiazol-5-iltio-, 3-metil-1,2,3-tiadiazol-5-iltio,  
tetrazol-5-iltio, 1-metiltetrazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-  
oxadiazol-5-iltio ó 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 1,2,3-  
30        triazol-5-iltio y M representa hidrógeno, pueden ser prepa-  
rados haciendo reaccionar el derivado de 3- $\left[ \begin{array}{c} \text{acetiloxi} \\ \text{metil} \end{array} \right]$ - con el apropiado grupo de heterocíclicotiol según  
se representa por la siguiente fórmula:



20

En la arriba citada fórmula IX y X los grupos sustituyentes, arilo, Y, Z, n, W y R<sub>2</sub> tienen los significados definidos en la fórmula general I y la mitad S-hetero se selecciona de 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-tiadiazol-5-iltio ó 1,2,3-triazol-5-iltio.

25

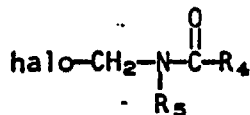
En la arriba citada reacción, un equivalente del derivado de la sal de sodio se disuelve en agua desde una

30

temperatura desde 25 a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno

1 seguido de la adición de un equivalente de una base, tal  
como trietilamina o bicarbonato sódico y desde 1 a 3 equi-  
valentes del derivado de heterotiol, desde lo cual la mez-  
cla de reacción se agita durante alrededor de 2 a 6 horas  
5 a una temperatura de 25° a 90°C.

Compuestos de este invento, en que M representa alca-  
noilaminometil o alcoxycarbonilaminometilo y W es distinto  
a COOH, también pueden prepararse haciendo reaccionar el  
10 ácido correspondiente a la forma de una sal, tal como una  
sal de metal de álcali, por ejemplo, la sal de sodio, con  
1,5 hasta 2,5 equivalentes de un apropiado haluro de alca-  
noilaminometilo o haluro de alcoxycarbonilaminometilo, ca-  
da uno de los cuales puede representarse por la estructu-  
15 ra:



20 en que halo se selecciona de un átomo halógeno reactivo tal  
como cloro o bromo, R<sub>4</sub> se selecciona de un grupo alquilo  
inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono o  
un grupo alcoxi inferior recto o ramificado de 1 a 4 áto-  
25 mos de carbono y R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo infe-  
rior de 1 a 4 átomos de carbono. Los reactivos se agitan  
durante alrededor de 1 a 5 horas en dimetilformamida, he-  
xametilfosforamida o un disolvente similar a una tempera-  
tura, que alcanza desde 10° a 45°C, después de lo cual la

30

1 mezcla de reacción es vertida dentro de agua de hielo y de-  
cantada. El residuo oleoso se recibe en un disolvente orgá-  
nico, tal como etilacetato, cloruro de metileno o benceno,  
se lava con base, después con agua y se seca sobre sulfato  
5 de magnesio. La solución orgánica se evapora a sequedad al  
vacío para dar el éster deseado.

Antes de la arriba mencionada reacción de esterifi-  
cación, compuestos en que W representa amino, se protegen  
con grupos bloqueadores, por ejemplo, terciario- butoxicar-  
10 bonilo o carbobenciloxi, tales grupos eliminándose al com-  
pletarse la esterificación por métodos generalmente conoci-  
dos en la técnica, por ejemplo, por los métodos expuestos  
en la antes mencionada patente de EE.UU. nº. 3.657.232.

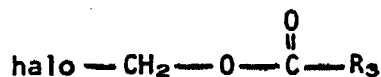
15 Compuestos de este invento, en que M representa p-(al-  
canoiloxi) bencilo y W es distinto a COOH, también pueden  
prepararse haciendo reaccionar equivalentes molares del  
correspondiente ácido y un p-(alcanoiloxi)bencil alcohol,  
20 en que la mitad de alcanilo contiene de 1 a 4 átomos de  
carbono y puede ser recto o ramificado. Los reactivos se  
disuelven en un disolvente orgánico, tal como dimetilfor-  
mida o hexametilfosforamida y se refrigeran a una tem-  
peratura desde -15° a 25°C, después de lo cual se añade a  
25 gotas una cantidad equivalente de dicitclohexilcarbodiimida  
en dimetilformamida o hexametilfosforamida, a la mezcla de  
reacción con agitación. Se continúa la agitación durante  
media hora hasta 2 horas a temperaturas desde -15° a 25°C  
y después 4 a 6 horas, a temperaturas desde 25° a 45°C.

30 La dicitclohexilurea formada se prepara por filtración y el

1 filtrado es diluido con cloroformo, etilacetato o cloruro de metileno y se lava con agua. La capa orgánica, seca y evapora para dar el producto.

5 Compuestos de este invento, en que M es alcaniloximetilo y W es distinto a COOH, también pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente ácido 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:

10



15 en que halo es cloro o bromo y R<sub>3</sub> es un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, por el procedimiento general descrito en la patente de EE.UU. número 3.655.658.

20 Compuestos de este invento, en que M es aminoalcaniloximetilo, y W es distinto a COOH también pueden prepararse mezclando una suspensión de la sal de sodio del ácido correspondiente y un exceso de un haluro de aminoalcaniloximetilo apropiado protegido de amina en un disolvente, tal como dimetilformamida, hexametilfosforamida o dimetilsulfó

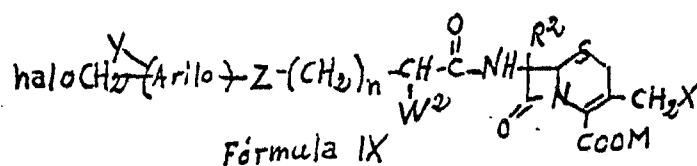
25 xido, durante 2 a 96 horas. La mezcla entonces es diluida con un disolvente, tal como etilacetato o cloruro de metileno, se lava con agua, base acuosa, después agua. La fase orgánica se separa y el precipitado se aísla por medios convencionales seguidos de desprotección del grupo de amina

30

1 para dar el producto.

Compuestos de este invento, en que R<sub>1</sub> es COOH, también pueden prepararse por solvolisis de un compuesto de la fórmula:

5



10

en que arilo, Y, Z, n, R<sup>2</sup>, M y X tienen los significados definidos en la fórmula I general; halo es cloro y bromo y W<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, amino, hidroxilo, SO<sub>3</sub>H o COOH; con aciuro de sodio o aciuro de potasio en un disolvente, tal como un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol, isopropil alcohol, n-butanol o dimetilsulfóxido, dimetilformamida o mezclas acuosas de estos disolventes. La reacción se realiza durante media hora hasta 24 horas a una temperatura desde 0°C hasta 125°C. Los productos se aíslan por medios convencionales.

20

Compuestos de la fórmula XI se obtienen acoplando un compuesto de la fórmula VII ó uno de sus derivados reactivos con un compuesto de la fórmula V por procedimiento convencionales.

25

Los siguientes ejemplos específicos son ilustrativos de los compuestos del invento y de los métodos para preparar los compuestos.

30

EJEMPLO 1

Cloruro de p-clorometilfenilacetilo.

(A). A una temperatura desde  $-10^{\circ}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  se hizo burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de una mezcla agitada de 102 g. de ácido fenilacético, 67,5 g. de paraformaldehído y 67,5 g. de cloruro de zinc en 1.000 ml. de éter de petróleo durante 1 hora. Se continuó la agitación durante alrededor de 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se hizo refluir durante alrededor de 2 horas, en cuyo tiempo se hizo burbujear gas de cloruro 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 extrajo dos veces con cloruro de metileno. La fase orgánicas combinadas se extrajeron cuatro veces con solución saturada de bicarbonato sódico. La fase neutra orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se separó al vacío para dar un producto secundario neutro, que ulteriormente se identifica en el Ejemplo 5 más abajo. La fase acuosa básica se separó y aciduló con ácido clorhídrico concentrado frío, al pH 2-3, después se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La fracción de cloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto ácido oleoso se cromatografió sobre gel de sílice usando benceno y benceno-acetona como eluyente, para dar ácido p-clorometilfenilacético, que se recristalizó desde cloroformo caliente. Punto

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

1 de fusión 147-149°C.

(B) Una mezcla de 1 g. de ácido p-clorometilfenilacético y 6 ml. de cloruro de tionilo, se agitó a temperatura ambiente- durante 25 horas, después de lo cual, el exceso  
5 de cloruro de tionilo se eliminó al vacío para producir cloruro de p-clorometilfenilacetilo.

Cuando en el Ejemplo 1 (A) se substituyó un ácido, Seleccionado de la Tabla I, por ácido fenilacético, se obtuvo el respectivo derivado de clorometilo, citado en la Tabla I, que puede convertirse en el cloruro ácido por el  
10 procedimiento del ejemplo 1 (B).

TABLA I

|    | Acido                            | Derivado de clorometilo                        |
|----|----------------------------------|--|
| 15 | Acido hidrotropico               | Acido p-clorometilhidrotropico.                |
|    | Acido mandélico                  | Acido p-clorometilmandélico                    |
|    | Acido dihidrocinámico            | Acido p-clorometildihidrocinámico.             |
| 20 | Acido 2-metilhidrocinámico.      | Acido p-clorometil-2-metilhidrocinámico.       |
|    | Acido 3-fenil-láctico            | Acido 3-(p-clorometilfenil)-láctico.           |
|    | Acido 4-fenilbutírico            | Acido 4-(p-clorometilfenil)butírico.           |
| 25 | Acido 2-metil-4-fenilbutírico.   | Acido 2-metil-4-(p-clorometilfenil)butírico.   |
|    | Acido 2-hidroxi-4-fenilbutírico. | Acido 2-hidroxi-4-(p-clorometilfenil)butírico. |
|    | Acido fenoxiacético              | Acido p-clorometilfenoxiacético.               |

30

|    | Acido                                | Derivado de clorometilo                             |
|----|--------------------------------------|---|
| 1  | Acido 2-fenoxipropiónico.            | Acido 2-(p-clorometilfenoxi)-propiónico.            |
|    | Acido 4-fenoxibutírico.              | Acido 4-(p-clorometilfenoxi)-butírico.              |
| 5  | Acido 2-metil-4-fenoxibutírico.      | Acido 2-metil-4-(p-clorometilfenoxi)butírico.       |
|    | Acido 3-fenoxipropiónico             | Acido 3-(p-clorometilfenoxi)propiónico.             |
|    | Acido 3-fenoxiláctico.               | Acido 3-(p-clorometilfenoxi)láctico.                |
| 10 | Acido anilinoacético.                | Acido p-clorometilanilinoacético.                   |
|    | Acido 2-hidroxi-2-(2-tienil)acético. | Acido 2-hidroxi-2-(2-(5-clorometil) tienil)acético. |
|    | Acido 2-anilinopropiónico.           | Acido 2-(p-clorometil) anilino-propiónico.          |
| 15 | Acido 4-anilinobutírico              | Acido 4-(p-clorometilanilino)butírico.              |
|    | Acido 3-anilinobutírico              | Acido 3-(p-clorometilanilino)butírico.              |
|    | Acido feniltioacético                | Acido p-clorometilfenil-tioacético.                 |
| 20 | Acido 2-feniltiopropiónico.          | Acido 2-(p-clorometilfenil)-tiopropiónico.          |
|    | Acido 4-feniltiobutírico             | Acido 4-(p-clorometilfenil)-tiobutírico.            |
|    | Acido o-clorofenilacético.           | Acido o-cloro-p-clorometilfenilacético.             |

25

EJEMPLO 2p-clorometilfenilglicina

30

Una mezcla de 2,03 g. de fenilglicina trifluoroacetilada, 0,8 g. de cloruro de zinc en clorometil éter se calentó a 75°C durante 12 horas. El exceso de reactivo se

1 separó al vacío, y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se la  
 5 vó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  después con solución sa-  
 turada de cloruro sódico. La fase orgánica neutra se secó  
 sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a un aceite, que fue purifi-  
 cado por cromatografía de columna, produciendo el metil  
 10 éster de p-clorometilfenilglicina que, después de hidrolí-  
 sis usando ácido clorhídrico acuosa, dió el hidrocioruro  
 ácido. El hidrocioruro ácido se convirtió en el ácido li-  
 bre, ajustando el pH de la solución acuosa hasta alrededor  
 de 5. Similarmente, los derivados de clorometilo, enumera-  
 dos en la tabla II pueden prepararse a partir del ácido  
 enumerado.

TABLA II

| 15 | Acido                                       | Derivado de clorometilo                                       |
|----|---|---|
|    | Fenilalanina                                | <u>p</u> -(clorometilfenil)-alanina.                          |
|    | Acido 2-amino-4-fenil-<br>butírico.         | Acido 2-amino-4-( <u>p</u> -clorometil-<br>fenil)butírico.    |
| 20 | Acido 2-amino-4-fenoxi-<br>butírico.        | Acido 2-amino-4-( <u>p</u> -clorometil-<br>fenoxi)butírico.   |
|    | 3-fenoxialanina                             | 3-( <u>p</u> -clorometilfenoxi)alanina.                       |
|    | Acido 2-amino-4-anilino-<br>butírico.       | Acido 2-amino-4-( <u>p</u> -clorometi-<br>laniino)butírico.   |
|    | Acido 2-amino-4-feniltio-<br>butírico.      | Acido 2-amino-4-( <u>p</u> -clorometil-<br>fenil)tiobutírico. |
| 25 | 3-feniltioalanina                           | 3-( <u>p</u> -clorometilfenil)tioalani-<br>na.                |
|    | 2-(2-tienil)glicina                         | 2-[2-(5-clorometil)-tienil]<br>glicina.                       |
|    | Acido 2-amino-3-(2-tie-<br>nil)-propiónico. | Acido 2-amino-3-[2-(5-cloro-<br>metil)tienil]propiónico.      |

| Acido                                | Derivado de clorometilo                           |
|--------------------------------------|---|
| Acido 2-amino-4-(2-tienil) butírico. | Acido 2-amino-4-2-(5-clorometil) tienil butírico. |

EJEMPLO 3

Acido p-clorometilfenilmalónico.

Quando en el procedimiento del Ejemplo 1 (A) se substituyó un equivalente de dietil éster de ácido fenilmalónico por ácido fenilacético, se obtuvo dietil éster de ácido p-clorometilfenilmalónico, que produjo el correspondiente ácido después de hidrólisis ácida. De una manera similar puede prepararse los clorometil derivados, enumerados en la Tabla III, cuando el dietiléster del correspondiente ácido, enumerado en la Tabla III, se substituye por dietil éster de ácido fenilmalónico.

TABLA III

| Acido                            | Derivado de clorometilo                        |
|----------------------------------|--|
| Acido 2-sulfofenilacético        | Acido 2-sulfo-p-clorometilfenilacético.        |
| Acido 3-fenil-2-sulfopropiónico. | Acido 3-(p-clorometilfenil)-2-sulfopropiónico. |
| Acido 4-fenil-2-sulfobutírico.   | Acido 4-(p-clorometil-fenil)-2-sulfobutírico.  |
| Acido bencilmalónico.            | Acido p-clorometilbencilmalónico.              |
| Acido fenetilmalónico.           | Acido p-clorometilfenetilmalónico.             |
| Acido 2-fenoxietilmalónico.      | Acido 2-(p-clorometilfenoxi)etilmalónico.      |
| Acido 2-feniltioetilmalónico.    | Acido 2-(p-clorometilfenil)tioetilmalónico.    |

|   | Acido                     | Derivado de clorometilo                            |
|---|---------------------------|--|
| 1 | Acido anilinetilmalónico. | Acido p-clorometilanilinetilmalónico.              |
|   | Acido 2-tienilmalónico.   | Acido 2- $\sqrt{2}$ -(5-clorometil)tienilmalónico. |
| 5 | Acido 2-tenilmalónico.    | Acido 2- $\sqrt{2}$ -(5-clorometil)tenilmalónico.  |

EJEMPLO 4

Cloruro de 5-clorometil-2-tienilacetilo.

10

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 tienilo a temperatura ambiente durante alrededor de 16 horas, produjo el cloruro ácido, que se hizo reaccionar con diazometano para dar la correspondiente diazocetona.

15

20

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 de cromatografía en columna sobre gel de sílice. El acetato se hidrolizó por tratamiento de una mezcla de 1,1 de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente durante la noche para dar ácido 5-clorometil-2-tienilacético.

25

30

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1 (B) se substituyó ácido 5-clorometil-2-tienilacético por ácido p-clorometilfenilacético, se obtuvo cloruro 5-clorometil-2-

1 tienilacetílico.

EJEMPLO 5

Lactona de ácido o-hidroximetilacético.

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

EJEMPLO 6

Cloruro de o-bromometilfenilacetilo.

10 A una solución de 5 m. de ácido acético glacial saturado con gas de bromuro de hidrógeno se añadió a 0°C, una solución de lactona de ácido o-hidroximetilfenilacético (0,55 g.) en 2 ml. de ácido acético glacial. La mezcla se  
15 agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se hizo refluir durante 1 hora, durante cuyo tiempo se hizo burbujear gas de bromuro de hidrógeno dentro de la mezcla.

20 El exceso de lactona y disolvente se separaron bajo alto vacío a temperatura ambiente. El residuo oleoso resultante se trituró tres veces con hexano para dar ácido o-bromometilfenilacético. Punto de fusión 110°C.

25 Una solución de 0,18 g. de ácido o-bromometilfenilacético en exceso de cloruro de tionilo se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual el cloruro no reaccionado de tionilo se separó bajo alto vacío para dar cloruro de o-bromometilfenilacetilo como un residuo oleoso.

30

EJEMPLO 7

Cloruro de ácido o-clorometil-p-metoximandélico.

Una solución de 1,1 gr. de ácido 2-clorometil-4-metoximandélico, obtenida por el procedimiento descrito por B. Reichert y otros, Pharmazie 5, 10 (1950), en 25 ml. de cloruro de tionilo se agitó a temperatura ambiente durante al rededor de 16 horas, después de lo cual se separó el exceso de cloruro de tionilo bajo alto vacío para dar cloruro de ácido o-clorometil-p-metoximandélico, como un aceite.

EJEMPLO 8

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

A 35 ml. de dimetil formamida se añadió 7,5 g. 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 alrededor de 30 minutos, después de lo cual se añadió 8 ml. de clorometilpivalato. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante alrededor de 3 horas. La mezcla se diluyó con etil acetato y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se evaporó a sequedad. El residuo se recristalizó desde etil acetato para dar pivaliloximetiléster de ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

De una manera similar, cuando una cantidad apropiada de clorometilpropionato, clorometilacetato o clorometilbu-

1 tirato se sustituye por clorometilpropanato, se obtienen los siguientes productos respectivos:

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

#### EJEMPLO 9

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.

15 Una suspensión de 5 g. 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 g. de clorometil éster de N-terciario-butoxicarbonil-L-valina, que se preparó por  
 20 el procedimiento general descrito en la publicación expositiva de patente alemana 2.236.620, se mezclaron en 100 ml. de dimetil formamida y agitó durante 72 horas. La mezcla se diluyó por etil acetato, se lavó con agua, con bicarbonato acuoso y de nuevo con agua. La capa orgánica se secó  
 25 sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó a sequedad para dar N-terciario-butilcarboxicarbonil-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, desde el que se separó el grupo protector de amina  
 30

1 por procedimiento normalizado para dar el producto que figura en el título.

EJEMPLO 10

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.

10 725 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 trataron a temperatura ambiente con 375 mg. (2,5 mM) de N-clorometil-N-metiluretano durante 1 hora,. La mezcla se vertió cuidadosamente en agua de hielo y el sólido precipitado se separó por filtración y lavó con agua. El sólido se  
15 disolvió en etilacetato y se lavó con bicarbonato sódico 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-azabicyclo [4.2.0]  
20 oct-2-ene-2-carboxílico.

Cuando en el procedimiento arriba indicado se sustituye una cantidad apropiada de cloruro de N-metil-N-propionilaminometilo, cloruro de N-butilaminometilo, cloruro  
25 de N-acetilaminometilo o cloruro de N-etoxicarbonilaminometilo por N-clorometil-N-metiluretano, se obtienen los siguientes compuestos respectivos:

30 N-metil-N-propionil-aminometil éster de ácido 3-[acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]

1 oct-2-ene-2-carboxílico.

N-butirilaminometil éster de ácido 3-[ (acetiloxi)metil ]  
-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-car  
boxílico, N-acetilaminometil éster de ácido 3-[ (acetiloxi)  
5 metil ] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-  
ene-2-carboxílico y N-metil-N-etoxi-carbonilaminometil és-  
ter de ácido 3-[ (acetiloxi)metil ] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-  
azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

10 EJEMPLO 11

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

15 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 for-  
mamida (DMF) se añadieron dos equivalentes de p-pivalilo-  
xibencil alcohol, enfriando a 0°C, después de lo cual se  
20 añadieron 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 un tiempo adicional de 4 horas a tempera-  
tura ambiente. La dicitclohexilurea formada se separó por  
filtración. El filtrado se diluyó con cloroformo, lavó con  
25 agua, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó al  
vacío para dar p-pivaliloxibencil éster de ácido 3-[ (ace-  
tiloxi)metil ] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ]  
oct-2-ene-2-carboxílico.

30 Cuando en el procedimiento arriba indicado se susti-

1    tuyó una cantidad apropiada de p-propioniloxi)bencil alcohol, p-(acetiloxi)bencil alcohol, ó p-(valeriloxi)bencil alcohol por p-pivaliloxibencil alcohol, se obtuvieron los siguientes productos respectivos:

5    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-2-carboxílico, y p-(valeriloxi)bencil éster de ácido  
10  3-[acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 12

15  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  En alrededor de 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 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiol. 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-iltiol)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.  
25

30  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-metil-

1    tétrazol-5-iltiol ó 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltiol por  
2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiol, se obtuvieron los siguientes  
2    productos respectivos:

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

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

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-carbo-  
xílico.

15    Cuando en el procedimiento del Ejemplo 8 se sustituye  
una cantidad apropiada de ácido 3-metil-7-amino-8-oxo-5-  
tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico por áci-  
do 3-[ (acetiloxi)metil ]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  
20    [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico, se obtuvo pivaliloxime-  
til éster de ácido 3-metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicy-  
clo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

#### EJEMPLO 13

25    Cuando en el procedimiento del Ejemplos 12 se susti-  
tuyen cantidades apropiadas de la sal de sodio del deriva-  
do de cefalosporina y del derivado de heterociclicotiol  
enumerados más abajo en la Tabla IV, respectivamente por  
la sal de sodio de ácido 3- (acetiloxi)metil ]-7-amino-8-  
30    oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico y

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

TABLA IV

| 5  | Derivado de cefalosporina.  | Heterociclotiol.                  | Producto  |
|----|---|-----------------------------------|---|
| 10 | Propioniloximetil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico. | 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltiol. | Propioniloximetil éster de ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 15 | 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-metiltetrazol-5-iltio)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.           |
| 20 | acetiloximetil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.    | 1,3,4-tiadiazol-5-iltiol.         | Acetiloximetil éster de ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.            |
| 25 | 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.                  |

30

|    | Derivado de cefalosporina.   | Heterociclotiol.                  | Producto.   |
|----|--|-----------------------------------|---|
| 5  | 2-amino-3-metil-butiriloximetil 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-metilbutiriloximetil éster de ácido 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.    |
| 10 | 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-iltiol. | 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. |
| 15 | 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.                        |
| 20 | Acido 3-(acetiloxi)metil-7-amino-7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico (preparado por hidrólisis ácido del correspondiente benzhiaril éster descrito en la patente de EE.UU. 3.778.432). | 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiol. | 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.                                   |
| 25 |  |                                   |   |
| 30 |  |                                   |   |

| 1  | Derivado de cefalosporina.  | Heterociclotiol.                  | Producto.   |
|----|---|-----------------------------------|---|
| 5  | p-(propioniloxi)benzil 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)benzil 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.       |
| 10 | p-(acetiloxi)benzil 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)benzil éster de ácido 3-(tetrazol-5-iltio)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.                 |
| 15 | p-(valeriloxi)benzil éster de ácido 3-(acetiloxi)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.   | 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltiol. | p-(valeriloxi)benzil éster de ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico. |

EJEMPLO 14

20 cloruro de p-clorometilfenilacetilo.

(A) Una solución de ácido p-clorometilfenilacético (1,1 g.) y aciuero de sodio (2 gr.) en metanol (50 ml.) se hizo refluir durante 3 horas; el disolvente fué eliminado al vacío usando un evaporador rotativo. El residuo sólido fué disuelto en una mezcla de cloruro de metileno (250ml.) y agua fría (50 ml.) y se aciduló lentamente con 10% de HCl a un pH de 2-3. Las fases fueron separadas y la base acuosa fue extraída dos veces con cloruro de metileno

30

1 (2 x 50 ml.). Todos los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre sulfato de sodio y concentrados al vacío, produciendo un producto cristalino blanco, que fué cristalizado desde éter de petróleo-éter. Punto de fusión 85°C.

5 (B) Agitando una mezcla del así obtenido ácido p-acidometilfenilacético, en cloruro de tionilo a temperatura ambiente durante 20 horas, se obtuvo el correspondiente cloruro ácido, después de separación del exceso de reactivo  
10 bajo alto vacío a temperatura ambiente.

10 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 14 (A) se substituyó una cantidad apropiada de un ácido, enumerado en la siguiente Tabla V, por ácido p-clorometilfenilacético, se obtuvieron los respectivos derivados de acidometilo, enumerados en la tabla V:

TABLA V

|    | DERIVADOS ACIDOS                         | DERIVADOS DE ACIDOMETILO                 |
|----|--|--|
| 20 | Acido p-clorometilhidrotrópico.          | Acido p-acidometilhidrotrópico.          |
|    | Acido p-clorometilmandélico.             | Acido p-acidometilmandélico              |
|    | Acido p-clorometildihidrocinámico.       | Acido p-acidometildihidrocinámico.       |
| 25 | Acido p-clorometil-2-metilhidrocinámico. | Acido p-acidometil-2-metilhidrocinámico. |
|    | Acido 3-(p-clorometilfenil)láctico.      | Acido 3-(p-acidometilfenil)láctico.      |
| 30 | Acido 4-(p-clorometilfenil)butírico.     | Acido 4-(p-acidometilfenil)butírico.     |

|    | DERIVADOS ACIDOS                                    | DERIVADOS DE ACIDOMETILO                            |
|----|---|---|
| 1  | Acido 2-metil-4-(p-clorometilfenil)butírico.        | Acido 2-metil-4-(p-acidometilfenil)butírico.        |
| 5  | Acido 2-hidroxi-4-(p-clorometilfenil)butírico.      | Acido 2-hidroxi-4-(p-acidometilfenil)butírico.      |
|    | Acido p-clorometilfenoxiacético.                    | Acido p-acidometilfenoxiacético.                    |
|    | Acido 2-(p-clorometilfenoxi)propiónico.             | Acido 2-(p-acidometilfenoxi)propiónico.             |
| 10 | Acido 4-(p-clorometilfenoxi)butírico.               | Acido 4-(p-acidometilfenoxi)butírico.               |
|    | Acido 2-metil-4-(p-clorometilfenoxi)butírico.       | Acido 2-metil-4-(p-acidometilfenoxi)butírico.       |
| 15 | Acido 3-(p-clorometilfenoxi)propiónico.             | Acido 3-(p-acidometilfenoxi)propiónico.             |
|    | Acido 3-(p-clorometilfenoxi)láctico.                | Acido 3-(p-acidometilfenoxi)láctico.                |
| 20 | Acido p-clorometilanolinoacético.                   | Acido p-acidometilanolinoacético.                   |
|    | Acido 2-hidroxi-2-(2-(5-clorometil) tienil)acético. | Acido 2-hidroxi-2-(2-(5-acidometil) tienil)acético. |
| 25 | Acido 2-(p-clorometil)anilinopropiónico.            | Acido 2-(p-acidometil)anilinopropiónico.            |
|    | Acido 4-(p-clorometilanolino)butírico.              | Acido 4-(p-acidometilanolino)butírico.              |
| 30 | Acido 3-(p-clorometilanolino)butírico.              | Acido 3-(p-acidometilanolino)butírico.              |

|    | DERIVADOS ACIDOS  | DERIVADOS DE ACIDOMETILO  |
|----|---|---|
| 1  | Acido p-clorometilfeniltioacético.                              | Acido p-acidometilfeniltioacético.                              |
| 5  | Acido 2-(p-clorometilfenil)tiopropiónico.                       | Acido 2-(p-acidometilfenil)tiopropiónico.                       |
|    | Acido 4-(p-clorometilfenil)tiobutírico.                         | Acido 4-(p-acidometilfenil)tiobutírico.                         |
| 10 | Acido o-cloro-p-clorometilfenilacético.                         | Acido o-cloro-p-acidometilfenilacético.                         |
|    | Hidrocloruro de p-clorometilfenilglicina.                       | Hidrocloruro de p-acidometilfenilglicina.                       |
|    | Hidrocloruro de p-(clorometilfenil)alanina.                     | Hidrocloruro de p-(acidometilfenil)alanina.                     |
| 15 | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-(p-clorometilfenil)butírico.    | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-(p-acidometilfenil)butírico.    |
|    | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-(p-clorometilfenoxi)butírico.   | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-(p-acidometilfenoxi)butírico.   |
| 20 | Hidrocloruro de 3-(p-clorometilfenoxi)alanina.                  | Hidrocloruro de 3-(p-acidometilfenoxi)alanina.                  |
|    | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-(p-clorometilanilino)butírico.  | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-(p-acidometilanilino)butírico.  |
| 25 | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-(p-clorometilfenil)tiobutírico. | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-(p-acidometilfenil)tiobutírico. |
| 30 | Hidrocloruro de 3-(p-clorometilfenil)tioalanina.                | Hidrocloruro de 3-(p-acidometilfenil)tioalanina.                |

| 1  | DERIVADOS ACIDOS  | DERIVADOS DE ACIDOMETILIC   |
|----|---|---|
|    | Hidrocloruro de 2-[2-(5-clorometil)tienil]glicina.                  | Hidrocloruro de 2-[2-(5-acido-metil)tienil]glicina.                 |
| 5  | Hidrocloruro de ácido 2-amino-3-[2-(5-clorometil)tienil]propiónico. | Hidrocloruro de ácido 2-amino-3-[2-(5-acidometil)tienil]propiónico. |
| 10 | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-[2-(5-clorometil)tienil]butírico.   | Hidrocloruro de ácido 2-amino-4-[2-(5-acidometil) tienil]butírico.  |
| 15 | Acido p-clorometilfenilmalónico.                                    | Acido p-acidometilfenilmalónico.                                    |
|    | Acido 2-sulfo-p-clorometilfenilacético.                             | Acido 2-sulfo-p-acidometilfenilacético.                             |
| 15 | Acido 3-(p-clorometilfenil)-2-sulfopropiónico.                      | Acido 3-(p-acidometilfenil)-2-sulfopropiónico.                      |
|    | Acido 4-(p-clorometilfenil)-2-sulfobutírico.                        | Acido 4-(p-acidometilfenil)-2-sulfobutírico.                        |
| 20 | Acido p-clorometilbencilmalónico.                                   | Acido p-acidometilbencilmalónico.                                   |
|    | Acido p-clorometilfenetilmalónico.                                  | Acido p-acidometilfenetilmalónico.                                  |
| 25 | Acido 2-(p-clorometilfenoxi)etilmalónico.                           | Acido 2-(p-acidometilfenoxi)etilmalónico.                           |
|    | Acido 2-(p-clorometilfenil)tioetilmalónico.                         | Acido 2-(p-acidometilfenil)tioetilmalónico.                         |
| 30 | Acido p-clorometilanilnometilmalónico.                              | Acido p-acidometilanilnometilmalónico.                              |



1 en el ejemplo 14 (B).

TABLA VI

|    | CLORURO ACIDO   | DERIVADO DE CEFALOSPORINA   |
|----|---|---|
| 5  | Cloruro de ácido p-acidometilhidrotrópico.              | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(2-[(4-(acidometil)fenil)-2-metilacetil]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.    |
| 10 | Cloruro de ácido p-acidometildihidrocínámico.           | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(3-[(4-(acidometil)fenil)propionil]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.         |
| 15 | Acido p-acidometil-2-metilhidrocínámico.                | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(3-[(4-(acidometil)fenil)-2-metilpropionil]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 20 | cloruro de ácido 4-(p-acidometilfenil)butírico.         | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(4-[(4-(acidometil)fenil)butiril]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.           |
| 25 | cloruro de ácido 2-metil-4-(p-acidometilfenil)butírico. | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(4-[(4-(acidometil)fenil)-2-metilbutiril]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.   |
| 30 | Cloruro de ácido p-acidometilfenoxiacético.             | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(2-[(4-(acidometil)fenoxi]acetil]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.           |

|    | DERIVADO DE ACIDO  | DERIVADO DE CEFALOSPORINA  |
|----|--|--|
| 1  | cloruro de ácido 2-(p-acidometilfenoxi)propiónico.       | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-<br>[[2-[[4-(acidometil) fenoxi]-<br>-2-metil-acetil]amino]-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxílico.  |
| 5  | cloruro de ácido 4-(p-acidometilfenoxi)butírico.         | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-<br>[[4-[[4-(acidometil) fenil]-<br>butiril]amino]-8-oxo-5-tia-<br>1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-<br>2-carboxílico.           |
| 10 | cloruro de ácido 2-metil-4-(p-acidometilfenoxi)butírico. | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-<br>[[4-[[4-(acidometil) fenoxi]-<br>-2-metil-butiril]amino]-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 15 | ácido 3-(p-acidometilfenoxi)propiónico.                  | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-<br>[[3-[[4-(acidometil) fenoxi]-<br>propionil]amino]-8-oxo-5-tia-<br>1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico.        |
| 20 | cloruro de ácido p-acido-metilanilinoacético.            | Acido 3-[(acetiloxi) metil]-<br>-7-[[2-[[4-(acidometil) ani-<br>lino]acetil]amino]-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxílico.        |
| 25 | cloruro de ácido 2-(p-acidometil)anilino-propiónico.     | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-<br>[[2-[[4-(acidometil)anilino]-<br>-2-metilacetil]amino]-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxílico.   |
| 30 | cloruro de ácido 4-(p-acidometilanilino)butírico.        | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-<br>-7-[[4-[[4-(acidometil) ani-<br>lino]butiril]amino]-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxílico.        |

| 1  | DERIVADO DE ACIDO                                   | DERIVADO DE CEFALOSPORINA   |
|----|---|---|
| 5  | cloruro de ácido 3-(p-acidometil-anilino)-butírico. | Acido 3-(acetiloxi)metil-7-<br>-7-(3-(4-(acidometil)anilino)-2-metilpropionil)amino-8-<br>-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 10 | cloruro de ácido p-acidometilfeniltioacético.       | Acido 3-(acetiloxi)metil-7-<br>-7-(2-(4-(acidometil)feniltio)acetil)amino-8-<br>-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.           |
| 10 | cloruro de ácido 2(p-acidometilfenil)tiopropiónico. | Acido 3-(acetiloxi)metil-7-<br>-7-(2-(4-(acidometil)feniltio)-2-metilacetil)amino-8-<br>-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.   |
| 15 | cloruro de ácido 4-(p-acidometilfenil)tiobutírico.  | Acido 3-(acetiloxi)metil-7-<br>-7-(4-(4-(acidometil)feniltio)-butiril)amino-8-<br>-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.         |
| 20 | cloruro de ácido o-cloro-p-acidometil-fenilacético. | Acido 3-(acetiloxi)metil-7-<br>-7-(2-(2-(cloro)-4-(acidometil)-fenil)acetil)amino-8-<br>-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.   |
| 25 | cloruro de ácido 5-acidometil-2-tionilacetilo.      | Acido 3-(acetiloxi)metil-7-<br>-7-(2-(5-(acidometil)-2-tienil)acetil)amino-8-<br>-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.          |

30

| 1  | DERIVADO DE ACIDO  | DERIVADO DE CEFALOSPORINA   |
|----|--|---|
| 5  | cloruro de ácido 2-acido-metil-4-metoxi-mandélico.         | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(2-(2-(acidometil)-4-metoxi-fenil)-2-hidroxiacetil)-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 10 | cloruro de ácido p-acido-metilmandélico.                   | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(2-(4-(acidometil)fenil)-2-hidroxi-acetil)-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.          |
| 15 | cloruro de 2-(p-acidometilfenil)-láctico.                  | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(3-(4-(acidometil)fenil)-2-hidroxi-propionil)-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.       |
| 20 | cloruro de ácido 2-hidroxi-4-(p-acidometilfenil)butírico.  | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(4-(4-(acidometil)fenil)-2-hidroxi-butiril)-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.         |
| 25 | cloruro de ácido 3-(p-acidometilfenoxi)láctico.            | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(3-(4-(acidometil)fenoxi)-2-hidroxi-propionil)-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.      |
| 30 | cloruro de ácido 2-hidroxi-2-(5-acidometil)tienil)acético. | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[(2-(5-(acidometil)-2-tienil)-2-hidroxiacetil)-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo                                       |

EJEMPLO 16

Acido 7-[ [2-[4-(acidometil)fenil] acetil] amino ]-3-  
metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-car-  
boxílico.

Una mezcla de cloruro de p-acidometilfenilacetilo (0,6 g) y ácido 7-amino-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico (0,6 g) en 250 ml. de etil acetato se hizo refluir durante 50 minutos, después de lo cual se quitó el disolvente, bajo vacío, produciendo un residuo oleoso, que fue purificado por cromatografía, usando 60 g. de gel de sílice y benceno-acetona como eluyente para dar ácido 7-[ [2-[4-(acidometil) fenil] acetil] amino ]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico. Punto de fusión 154-155°C.

EJEMPLO 17

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

p-acidometilfenilglicina, en que el grupo amino está protegido con terciario-butoxicarbonilo, se trató con isobutil cloroformato en presencia de trietilamina, Cantidades equimolares del así obtenido anhídrido mixto y la sal de trietilamina de ácido 3-[ (acetiloxi)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 protec-

1 tor de amina se separó por hidrólisis ácida, para dar ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[[4-(acidometil) fenil]-2-aminoacetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.

5 Cuando una cantidad apropiada de amino-ácido, enumerado en la siguiente Tabla VII se sustituye por p-acidometilfenilglicina, en el arriba citado Ejemplo 17, se obtiene el correspondiente derivado de cefalosporina enumerado en la siguiente Tabla VII.

10 TABLA VII

| DERIVADO DE ACIDO                               | DERIVADO DE CEFALOSPORINA   |
|---|---|
| 15 3-(p-acidometilfenil) alanina.               | Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[3-[[4-(acidometil) fenil]-2-aminopropionil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 20 Acido 2-amino-4-(p-acidometilfenil)butírico. | Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[4-[[4-(acidometil) fenil]-2-aminobutiril]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.    |
| Acido 2-amino-4-(p-acidometilfenoxi)butírico.   | Acido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[4-[[4-(acidometil)fenoxi]-2-aminobutiril]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.   |
| 25 3-(p-acidometilfenoxi) alanina.              | Acido 3-(acetiloxi) metil]-7-3-[[4-(acidometil)fenoxi]-2-aminopropionil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico.    |

| 1  | DERIVADO DE ACIDO                                    | DERIVADO DE CEFALOSPORINA   |
|----|--|---|
| 5  | Acido 2-amino-4-(p-acido-metilanilino)butírico.      | Acido 3- (acetiloxi) metil / -7- / [ 4- / 4-(acidometil) anilino / 2-aminobutiril / amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.      |
| 10 | Acido 2-amino-4-(p-acidometilfenil)tiobutírico.      | Acido 3- (acetiloxi) metil / -7- / [ 4- / 4-(acidometil) feniltio / -2-aminobutiril / amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.    |
| 15 | 3-(p-acidometilfenil)tialanina.                      | Acido 3- (acetiloxi) metil / -7- / [ 3- / 4-(acidometil) feniltio / -2-aminopropionil / amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.  |
| 20 | 2- 2-(5-acidometil)tiennil glicina.                  | Acido 3- (acetiloxi) metil / -7- 2- 5- (acidometil(-2-tiennil- 2-aminoacetil / amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.           |
| 25 | Acido 2-amino-3- 3-(5-acidometil)tiennil propiónico. | Acido 3- (acetiloxi) metil / -7- / [ 3- / 5-(acidometil)-2-tiennil / -2-aminopropionil / amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 30 | Acido 2-amino-4- 2-(5-acidometil)tiennil butírico.   | Acido 3- (acetiloxi) metil / -7- / [ 4- / 4-(acidometil)-2-tiennil / -2-aminobutiril / amino / -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.   |

EJEMPLO 18

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

Polímero de -carboxi-p-acidometilfenilacetilo nitrofenilo preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente canadiense 892.580, llevando 4 m. moles de ácido p-acidometilfenilmalónico, se suspendió durante 8 horas en 20 ml. de solución de cloruro de metileno seco conteniendo un m. mol de sal de trietilamonio de ácido 3-(acetiloxi)metil-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, que se preparó a partir de 544 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico (1 m.mol y 0,56 ml. de trietilamina (1 m. mol) a temperatura ambiente. Después de permanecer en solución sólo trazas de ácido 7-aminocefalosporánico, lo que se determinó por cromatografía de capa fina sobre celulosa, en propanol acuoso al 70%, el polímero fué separado por filtración y lavado con tres porciones, cada una de 5 ml., de cloruro de metileno. Los filtrados combinados fueron evaporados y el residuo se disolvió en 20 ml. de agua destilada. Esta solución fué acidulada al pH 2 añadiendo ácido clorhídrico 0,2 normal y se extrajo con etil acetato. La solución orgánica fue secada sobre sulfato sódico y evaporada a temperatura ambiente. Los sólidos restantes fueron secados durante la noche sobre pentóxido de fósforo, bajo vacío, para dar ácido 3-(acetiloxi)metil-7-[2-4-(aci-

1 dometil)fenil-2-carboxiacetilamino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

5 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 18 se sustituyó una cantidad apropiada de un ácido, enumerado en la siguiente Tabla VII por ácido p-acidometilfenilmalónico, se obtuvieron los respectivos derivados de cefalosporina, enumerados en la Tabla VIII.

TABLA VIII

| 10 | ACIDO  | DERIVADO DE CEFALOSPORINA  |
|----|--|--|
| 15 | Acido 2-sulfo-p-acidometilfenilacético.      | Acido 3-(acetiloxi) metil-7-2-4-(acidometil) fenil-2-sulfoacetilamino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.      |
| 20 | Acido 4-(p-acidometilfenil)-2-sulfobutírico. | Acido 3-(acetiloxi) metil-7-4-4-(acidometil) fenil-2-sulfobutirilamino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.     |
| 25 | Acido p-acidometilbenzilmalónico.            | Acido 3-(acetiloxi) metil-7-3-4-(acidometil) fenil-2-carboxipropionilamino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 30 | Acido 2-(p-acidometilfenoxi)etilmalónico.    | Acido 3-(acetiloxi) metil-7-4-4-(acidometil) fenoxi-2-carboxibutirilamino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.  |

1 ACIDO DERIVADO DE CEFALOSPORINA

Acido 2-(p-acidometilfenil) tioetilmalónico.

Acido 3-[ (acetiloxi) metil -7-[ [ 4-[ 4-(acidometil) feniltio ] -2-carboxibuti- ril ] amino ] -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

5

Acido p-acidometilanilino- metilmalónico.

Acido 3-[ (acetiloxi) me- til ] -7-[ [ 3-[ 4-(acido- metil)anilino ] -2-carboxi- propionil ] amino ] -8-oxo- 5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

10

Acido 2- 2-(5-acidometil ) tenil malónico.

Acido 3-[ (acetiloxi) me- til ] -7-[ [ 3-[ 5-(acido- metil)-2-tienil ] -2-carboxi- propionil ] amino ] -8-oxo-5- tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

15

Quando en el procedimiento del Ejemplo 15 se sustituye una cantidad apropiada de un cloruro ácido, enumerado en la siguiente Tabla IX, por cloruro de p-acidometilfenilacetilo y una cantidad apropiada de un derivado de 7-aminocefalosporina, enumerado en la siguiente Tabla IX, por ácido 3-[ (acetiloxi) metil ] -7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico, se obtuvo el correspondiente producto de cefalosporina, enumerado en la Tabla IX. Los derivados de cloruro ácido, se obtuvieron a partir del correspondiente ácido, como se describe en el Ejemplo 15.

20

25

30

TABLA IX

|    | CLORURO ACIDO                                       | DERIVADO DE 7-AMINOCEFA-<br>LOSPOFINA.   | PRODUCTO DE GE-<br>FALOSPOFINA.   |
|----|---|--|---|
| 5  | Cloruro de p-aci-<br>dometilfenilace-<br>tilo.      | Acido 3-[(acetiloxi)<br>metil]-7-amino-7-<br>metoxi-8-oxo-5-tia-1-<br>azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxi-<br>lico.  | Acido 3-[(ace-<br>tiloxi)metil]-7-<br>[2-4-(acido-<br>metil) fenil]-<br>acetil]amino]-<br>7-metoxi-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicy-<br>clo [4.2.0]oct-<br>2-ene-2-carboxi-<br>lico.   |
| 10 | Cloruro de ácido<br>p-acidometilhi-<br>drotrópico.  | Acido 3-[(2-metil-<br>1,3,4-tiadiazol-5-<br>iltio)metil]-7-ami-<br>no-7-metoxi-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-ene-2-<br>carboxílico.                                     | Acido 7-[[2-<br>4-(acidometil)<br>fenil]-2-meti-<br>lacetil]amino]-<br>7-metoxi-3-[[2-<br>metil-1,3,4-tia-<br>diazol-5-iltio)<br>metil]-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxíli-<br>co.                    |
| 20 | Acido p-acidome-<br>til-2-metilhidro-<br>cinámico.  | p-pivaliloxibencial<br>éster de ácido 3-[(1-<br>metiltetrazol-5-iltio)<br>metil]-7-amino-8-<br>oxo-5-tia-1-azabicy-<br>clo [4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico.                         | Acido 7-[[3-4-<br>(acidometil) fe-<br>nil]-2-metilpro-<br>pionil]amino]-<br>3-(1-metiltetra-<br>zol-5-iltio) me-<br>til]-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxíli-<br>co.                                   |
| 25 | Cloruro de ácido<br>p-acidometilfeno-<br>xiacético. | 2-amino-3-metilbuti-<br>riloximetil éster de<br>ácido 3-[(2-metil-<br>1,3,4-oxadiazol-5-iltio)<br>metil]-7-amino-<br>8-oxo-5-tia-1-azabicy-<br>clo [4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico. | 2-amino-3-metil-<br>butiriloximetil<br>éster de ácido 7-<br>[[2-4-(aci-<br>dometil)fenoxi]-<br>acetil]amino]-3-<br>(2-metil-1,3,4-<br>oxadiazol-5-iltio)<br>metil]-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 30 |   |  |   |

| 1  | CLORURO ACIDO   | DERIVADO DE 7-AMINO-<br>CEFALOSPORINA  | PRODUCTO DE CEFALOS-<br>PORINA.  |
|----|---|--|--|
| 5  | Cloruro de áci-<br>do 2-metil-4-<br>(p-acidometil-<br>fenoxi)butíri-<br>co. | Pivaliloximetil éster<br>de ácido 3-[(1-metil-<br>tetrazol-5-iltio)metil]<br>-7-amino-8-oxo-5-tia-1-<br>azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxílico.             | Pivaliloximetil<br>éster de ácido 7-<br>[4-[4-acidome-<br>til)fenoxi]-2-me-<br>tilbutiril]amino-<br>-3-(1-metilte-<br>trazol-5-iltio)<br>metil]-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico                 |
| 10 | Cloruro de ácido<br>p-acidometilani-<br>linoacético.                        | Acido 3-[(2-metil-<br>1,3,4-tiadiazol-5-<br>iltio)metil]-7-ami-<br>no-8-oxo-5-tia-1-<br>azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carbo-<br>xílico.                        | Acido 7-[[2-[4-<br>(acidometil)anili-<br>no]acetil]ami-<br>no]-3-(2-metil-<br>1,3,4-tiadiazol-<br>5-iltio)metil]-<br>-8-oxo-5-tia-1-<br>azabicyclo [4.2.<br>0]oct-2-ene-2-<br>carboxílico.   |
| 15 | Cloruro de 5-<br>acidometil-2-<br>tienilacetilo.                            | p-pivaliloxibencil<br>éster de ácido 3-<br>[(acetiloxi)metil]<br>-7-amino-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-ene-<br>2-carboxílico.                      | p-pivaliloxiben-<br>cil éster de áci-<br>do 3-[(acetilo-<br>xi)metil]-7-[[2-<br>[5-(acidometil)-<br>-2-tienil]acetil]<br>amino]-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico                                 |
| 20 | Cloruro de<br>ácido 3-(p-aci-<br>dometilfenil)<br>láctico.                  | N-etoxicarbonil-<br>N-metilaminometil<br>éster de ácido 3-<br>[(acetiloxi)metil]<br>-7-amino-8-oxo-5-tia-<br>1-azabicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxí-<br>lico. | N-etoxicarbonil-<br>N-metilaminometil<br>éster de ácido 3-<br>[(acetiloxi)me-<br>til]-7-[[3-<br>[4-(acidometil)<br>fenil]-2-hidro-<br>xipropionil]ami-<br>no]-8-oxo-5-tia-<br>1-azabicyclo [4.<br>2.0]oct-2-ene-2-<br>carboxílico. |
| 25 |   |  |  |
| 30 |   |  |  |

| 1  | CLORURO ACIDO   | DERIVADO DE 7-AMINO-<br>CEFALOSPORINA.   | PRODUCTO DE CEFALOS-<br>PORINA.   |
|----|---|--|---|
| 5  | Cloruro de áci-<br>do 2-acidometil-<br>4-metoximandélico. | 2-amino-3-metilbu-<br>tiriloximetil éster<br>de ácido 3-[(ace-<br>tiloxi)metil]-7-<br>amino-8-oxo-5-tia-<br>1-azabicyclo [4.<br>2.0]oct-2-ene-2-<br>carboxílico. | 2-amino-3-metilbu-<br>tiriloximetil és-<br>ter de ácido 3-<br>[(acetiloxi)metil]-<br>7-[[2-[[2-(aci-<br>dometil)-4-metoxi-<br>fenil]-2-hidroxiac-<br>etil]amino]-8-<br>oxo-5-tia-1-azabi-<br>ciclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carbo-<br>xilico. |
| 10 | Cloruro de ácido<br>o-cloro-p-acido-<br>metilfenilacético | pivaliloximetil<br>éster de ácido 3-<br>[(acetiloxi)me-<br>til]-7-amino-8-<br>oxo-5-tia-1-aza-<br>bicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-car-<br>boxílico.               | pivaliloximetil és-<br>ter de ácido 3-<br>[(acetiloxi) me-<br>til]-7-[[2-[[2-<br>(cloro)-4-(acido-<br>metil) fenil] ace-<br>til]amino]-8-oxo<br>5-tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico.                               |
| 15 | Cloruro de p-aci-<br>dometilfenilacé-<br>tilo.            | Acido 3-[(1-me-<br>tiltetrazol-5-<br>iltio)metil]-7-<br>amino-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico.                                | Acido 7-[[2-[[4-<br>(acidometil) fe-<br>nil]-acetil]ami-<br>no]-3-[(1-metil-<br>tetrazol-5-iltio)<br>metil]-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-oct-2-ene-<br>carboxílico.   |
| 20 | Cloruro de p-aci-<br>dometilfenilace-<br>tilo.            | Acido 3-[(tetra-<br>zol-5-iltio)metil]-<br>7-amino-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico.   | Acido 7-[[2-[[4-<br>(acidometil)fenil]-<br>acetil]amino]-3-<br>[(tetrazol-5-il-<br>tio)metil]-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico.   |
| 25 | 30  |  |   |

1 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 17, se susti-  
tuye una cantidad apropiada de un cloruro ácido protegido  
de amina enumerado en la siguiente Tabla X, por p-acidome-  
tilfenilglicina y una cantidad apropiada de un derivado  
5 de cefalosporina, enumerado en la siguiente Tabla X, se  
sustituye por ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-  
5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, se  
obtiene el correspondiente producto de cefalosporina, enu-  
merado en la Tabla X.

TABLA X

| AMINO ACIDO  | DERIVADO DE 7-AMINO-<br>CEFALOSPORINA.  | PRODUCTO DE CEFALOSPORINA.  |
|--|---|---|
| 15 3-(p-acidometil-<br>fenil)alanina.                          | pivaliloximetil éster<br>de ácido 3-[(acetil-<br>oxi)metil]-7-amino-8-<br>oxo-5-tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-ene-2-<br>carboxílico.                   | pivaliloximetil<br>éster de ácido 3-<br>[(acetiloxi)me-<br>til]-7-[[3-[[4-<br>(acidometil) fe-<br>nil]-2-aminopro-<br>pionil]amino]-8-<br>oxo-5-tia-1-aza-<br>bicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-car-<br>boxílico.                      |
| 20 Acido 2-amino-<br>4-(p-acidome-<br>tilfenoxi)bu-<br>tírico. | N-metil-N-propionila-<br>minometil éster de<br>ácido 3-[(acetiloxi)<br>metil]-7-amino-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-ene-2-<br>carboxílico. | N-metil-N-propio-<br>nilaminometil és-<br>ter de ácido 3-<br>[(acetiloxi) me-<br>til]-7-[[4-[[4-<br>(acidometil) fe-<br>noxi]-2-aminobu-<br>tiril]amino]-8-<br>oxo-5-tia-1-aza-<br>bicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-car-<br>boxílico. |

30

| 1  | AMINO ACIDO   | DERIVADO DE 7-AMINOCE-<br>FALOSPORINA.   | PRODUCTO DE CEFALOS-<br>PORINA.  |
|----|---|--|--|
| 5  | Acido 2-amino-4-(p-acidometilanilino) butírico.     | 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.               | Acido 7-(4-(4-(4-(acidometil) anilino)-2-aminobutiril)amino)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.              |
| 10 | 3-(p-acidometilfenil)tioalanina.                    | 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-(4-(acidometil) feniltio)-2-aminopropionil)amino-7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.                            |
| 15 | Acido 2-amino-3-(2-(5-acidometil)tienil)propionico. | p-(acetiloxi)benzil 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)benzil éster de ácido 7-(3-(5-(acidometil)-2-tienil)-2-aminopropionil)amino-3-(tetrazol-5-iltio)metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico. |
| 20 | p-acidometilfenilglicina.                           | 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-(acidometil) fenil)-2-aminoacetil)amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltio)metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.                             |
| 30 |   |  |  |

| 1  | AMINO ACIDO                    | DERIVADO DE 7-AMINOCE-<br>FALOSPORINA.   | PRODUCTO DE CEFA-<br>LOSPORINA.   |
|----|--------------------------------|--|---|
| 5  | p-acidometilfe-<br>nilglicina. | Acido 3-metil-7-amino-<br>8-oxo-5-tia-1-azabici-<br>clo [4.2.0]oct-2-ene-<br>2-carboxílico.                                | Acido 7- 2- 4-(aci-<br>dometil) fenil-2-<br>aminoacetil-amino-<br>3-metil-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicclo.<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico.   |
| 10 | p-acidometilfe-<br>nilglicina. | pivaliloximetil éster<br>de ácido 3-metil-7-<br>amino-8-oxo-5-tia-1-<br>azabicclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carboxi-<br>lico. | Pivaliloximetil<br>éster de ácido 7-<br>[2-[4-(acido-<br>metil) fenil]-2-<br>amino]acetil-<br>amino-3-metil-<br>8-oxo-5-tia-1-aza-<br>bicclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-car-<br>boxílico. |

15

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 18, se susti-  
tuye una cantidad apropiada del derivado ácido, enumera-  
do en la siguiente Tabla XI, por ácido p-acidometilfenil-  
malónico, una cantidad apropiada de un derivado de 7-ami-  
nocefalosporina, enumerado en la siguiente Tabla XI, se  
20  
sustituye por ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-amino-8-oxo-  
5-tia-1-azabicclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, se  
obtiene el correspondiente producto de cefalosporina, enu-  
merado en la siguiente Tabla XI.

TABLA XI

| 25 | DERIVADO ACIDO                                   | DERIVADO DE 7-AMINOCE-<br>FALOSPORINA.   | PRODUCTO DE CE-<br>FALOSPORINA.   |
|----|--|--|---|
| 30 | Acido 2-sulfo-p-<br>acidometilfenila-<br>cético. | Propioniloximetil éster<br>de ácido 3-(acetiloxi)<br>metil]-7-amino-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicclo [4.<br>2.0]oct-2-ene-2-carbo-<br>xílico. | Propioniloximetil<br>éster de ácido 3-<br>[(acetiloxi) me-<br>til]-7-[2-[4-<br>(acidometil)fenil]-<br>2-sulfoacetil]ami-<br>no-8-oxo-5-tia-1-aza-<br>bicclo [4.2.0]oct-2-ene-2-car- |

| 1  | DERIVADO ACIDO                                    | DERIVADO DE 7-AMINOCE-<br>FALOSPORINA.   | PRODUCTO DE CEF-<br>LOSPORINA.  |
|----|---|--|---|
| 5  | Acido p-acidometil-<br>bencilmalónico.            | N-acetilaminometil<br>éster de ácido 3-<br>(acetiloxi) metil/<br>-7-amino-8-oxo-5-<br>tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-ene-<br>2-carboxílico.    | N-acetilaminoetil<br>éster de ácido 3-<br>(acetiloxi) metil/<br>-7-3-4-(acidometil)<br>til) fenil-2-car-<br>boxipropionil ami-<br>no -8-oxo-5-tia-1-<br>azabicyclo [4.2.<br>0]oct-2-ene-2-car-<br>boxílico.       |
| 10 | Acido 2-(p-acido-<br>metilfenoxi)atilmalónico.    | p-(valariloxi)ben-<br>cil éster de ácido<br>3-(acetiloxi) me-<br>til-7-amino-8-oxo-<br>5-tia-1-azabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-ene-<br>2-carboxílico. | p-(valariloxi) ben-<br>cil éster de ácido<br>3-(acetiloxi) me-<br>til-7-(4-4-<br>(acidometil) feno-<br>xi)-2-carboxibu-<br>tiril amino-8-<br>oxo-5-tia-1-azabi-<br>ciclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carbo-<br>xílico. |
| 15 | Acido p-acidome-<br>tilanilinometil-<br>malónico. | Acido 3-(1-metil-<br>tetrazol-5-iltio)<br>metil-7-amino-8-<br>oxo-5-tia-1-azabi-<br>ciclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carbo-<br>xílico.               | Acido 7-(3-4-<br>(acidometil)amili-<br>no)-2-carboxipro-<br>pionil amino-3-<br>[1-metiltetra-<br>zol-5-iltio)metil/<br>-8-oxo-5-tia-1-az-<br>bicyclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carbo-<br>xílico.                     |
| 20 | Acido p-acidome-<br>tilfenilmalónico.             | Acido 3-(acetilo-<br>xi)metil-7-amino-<br>7-metoxi-8-oxo-5-<br>ti-a-lazabicyclo<br>[4.2.0]oct-2-<br>ene-2-carboxílico.                           | Acido 3-(aceti-<br>loxi)metil-7-<br>[2-4-(acido-<br>metil) fenil-2-<br>carboxiacetil ami-<br>no]-7-metoxi-8-<br>oxo-5-tia-1-azabi-<br>ciclo [4.2.0]<br>oct-2-ene-2-carbo-<br>xílico.                              |
| 25 |   |  |   |
| 30 |   |  |   |

| 1 | DERIVADO ACIDO                              | DERIVADO DE 7-AMINOCE-<br>FALOSPORINA.  | PRODUCTO DE CE-<br>FALOSPORINA.   |
|---|---|---|---|
| 5 | Acido de 2-[2-(5-acidometil)fenil]malónico. | Propioniloximetil éster de ácido 3-[3-metil-1,2,4-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-[3-(5-(acidometil)-2-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

EJEMPLO 19

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

15

(A) Una mezcla de 1 g. de ácido 3-[3-(acetiloxi)metil]-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico y 1 g. de cloruro de p-clorometilfenilacetilo en 45 ml. de etilacetato se hizo refluir durante alrededor de 2 horas, después de lo cual se separó el disolvente bajo vacío, produciendo un producto amorfo de color amarillo-castaño, que se cromatografió sobre gel de sílice usando benceno-acetona como eluyente, para dar ácido 3-[3-(acetiloxi)metil]-7-[2-[4-(clorometil)fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico. Punto de fusión 164-165°C. (dec.).

20

25

30

(B) Una solución caliente de 1 g. de ácido 3-[3-(acetiloxi)metil]-7-[2-[4-(clorometil)fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico

1 y 2 g. de aciuro de sodio en 80 ml. de metanol se hizo re-  
fluir durante 4 horas, después de lo. cual el disolvente  
fue quitado bajo alto vacío a temperatura ambiente. El re-  
siduo fue triturado con 80 ml. de benceno-acetona (2:1) pa-  
5 ra dar ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[2-[[4-(acidometil) fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, . Punto de fusión 135-136°C.

De una manera similar pueden prepararse otros compues-  
tos según el invento, acoplando un ácido halometil sustitui-  
10 do apropiado, enumerado en la Tabla I, Tabla II, Tabla III  
y Ejemplos 2, 3, 4, 6 y 7, con apropiado derivado de 7-ami-  
nocefalosporina, según se expone aquí, seguido con trata-  
miento con aciuro de sodio como en el procedimiento del Ejem-  
15 plo 19.

EJEMPLO 20

N-etoxicarbonil-N-metilaminometil éster de ácido 3-[(ace-  
tiloxi) metil]-7-[[2-[[4-(acidometil) fenil]acetil]ami-  
20 no]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxí-  
lico.

Una mezcla de 1,2 g. de la sal de sodio de ácido 3-  
(acetiloxi)metil]-7- 2- 4- (acidometil) fenil]-acetil]-ami-  
25 no]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxí-  
lico y 0,5 g. de N-clorometil-N-metiluretano en 40 ml. de  
dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 2  
horas. La mezcla fue vertida dentro de agua de hielo y se  
decantó. El residuo oleoso se recibió en 75 ml. de etil ace-  
30 tato y se lavó con 5 ml. de bicarbonato sódico acuoso di-

1 luido y 15 ml. de agua, después se secó sobre sulfato de  
magnesio, filtró y evaporó para dar N-etoxicarbonil-N-me-  
tilaminometil éster de ácido 3-[ (acetiloxi) metil ]-7-[ [ 2-  
5 [ 4-(acidometil) fenil ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicclo  
[ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 21

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

A una solución de 1,8 g. de hidroxloruro de ácido 3-  
(acetiloxi) metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(acidometil) fenil ] ace-  
til ] amino ]-8-oxo-5-tia-1-azabicclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-  
15 2-carboxílico en 25 ml. de dimetilformamida se añadió 0,78  
g. de p-pivaliloxibencil alcohol seguido de refrigeración  
a 0°C, después de lo cual se añadieron a gotas con agita-  
ción 3,7 moles de díciclohexilcarbodiimida en 7,5 ml. de  
dimetil formamida. La mezcla de reacción se agitó durante  
20 1 hora a 0°C y durante un tiempo adicional de 4 horas a  
temperatura ambiente. La díciclohexilurea formada se sepa-  
ró por filtración . El filtrado se diluyó con cloroformo y  
se lavó con agua. La capa orgánica entonces se secó sobre  
25 sulfato de magnesio, filtró y evaporó al vacío para dar un  
aceite, que fue triturado con éter para dar p-pivaliloxi-  
metil éster de ácido 3-[ (acetiloxi) metil ]-7-[ [ 2-[ 4-  
(acidometil) fenil ] acetil ] amino ] -8-oxo-5-tia-1-azabi-  
ciclo [ 4.2.0 ] oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 22

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

A 25, 3 m moles de ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[2-[4-(acidometil) fenil]-2-carboxiacetil]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 añadió 24,1 m moles de N-N'-diciclohexilcarbodiimida en 35 ml. de dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 a 20 minutos seguido de la adición de 24,1 m moles de 5-indanol. La mezcla se agitó durante 4 horas. La N,N'-diciclohexilurea formada se separó por filtración y el filtrado se extrajo tres veces con metil isobutil cetona. El extracto orgánico se lavó con agua, secó sobre sulfato de magnesio y concentró a sequedad al vacío para producir ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[2-[4-(acidometil)fenil]-2-(5-indaniloxicarbonil) acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 23

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

Una solución de 3mM de ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[[2-[4-(acidometil) fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-

1 tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxílico en 100 ml.  
de agua se trató con 3mM de bicarbonato sódico y 6 mM de 2-  
metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio a 70°C bajo nitrógeno durante  
3,1/2 horas. El agua se separó al vacío y el residuo se re-  
5 cibió en metanol,. Se añadió un gran exceso de acetonitrilo  
para precipitar el producto, que fue aislado por filtración  
y secado en un desecador de vacío para dar ácido 3-[ (2-me-  
til-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil ]-7-[ [ 2-[ 4-(acidometil)  
10 fenil ] acetil ] amino ] -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]  
oct-2-ene-2-carboxílico.

Similarmente, pueden prepararse otros compuestos se-  
gún el invento, en que la posición 3 del anillo de cefalos-  
porina se sustituye con un grupo heterociclotiométilo, a  
15 partir del compuesto de cefalosporina 3-[ (acetiloxi) me-  
til ]-sustituido correspondiente por reacción con un apro-  
piado derivado de heterociclotiol, según se describe aquí

0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0

0-0-0-0-0

o

20

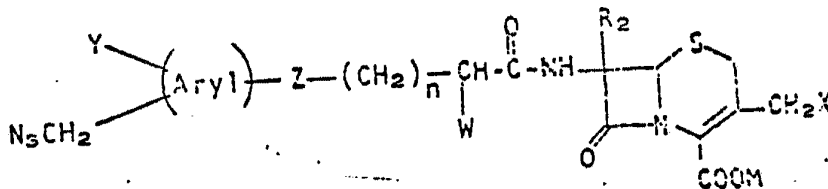
25

30

NOTA

El presente registro consta de las siguientes reivindicaciones:

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

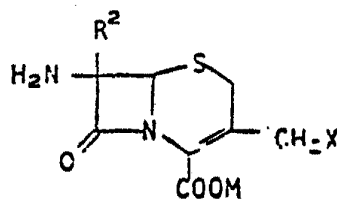


en que arilo es fenilo o 2-tienilo; Y es hidrógeno, cloro, bromo o un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que, cuando Arilo es 2-tienilo, Y es hidrógeno; Z es un enlace, oxígeno, azufre o imino, con la condición de que, cuando Arilo es 2-tienilo, Z es un enlace; W es hidrógeno, metilo, amino, hidroxilo,  $SO_3H$  o  $COOR_1$ , en que  $R_1$  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;  $R_2$  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, en que la mitad de alcancilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono y puede ser recto o ramificado y en que el átomo de

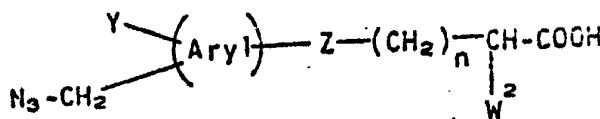
ME

1 amino nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo  
de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxicarbonilaminometilo, en  
que la mitad alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y  
puede ser recto o ramificado o en que el átomo de amino ni-  
5 trógeno puede sustituirse con un grupo alquilo de 1 a 4 áto-  
mos de carbono; p-(alcanciloxi)bencilo, en que la mitad de  
alconoilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono y puede ser  
recto o ramificado; o amino alcanciloximetilo, en que la  
10 mitad de alcancilo contiene de 2 a 15 átomos de carbono 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-il-  
15 tio, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-tiadia-  
zol-5-iltio ó 1,2,3-triazol-5-iltio; o una de sus sales  
farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque, cuando  
R<sub>1</sub> es hidrógeno, comprende un procedimiento seleccionado  
de:

20 (a) acoplar un derivado de la fórmula



25 con un ácido de la fórmula

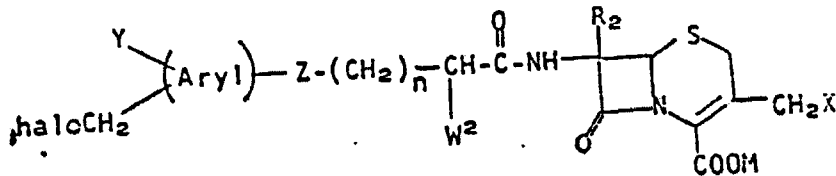


30

McE

1 o uno de sus derivados funcionales, en que  $W^2$  es hidrógeno,  
metilo, amino, hidroxilo,  $SO_3H$  ó  $COOH$ ; y  $R^2$ , X, M, Y, Arilo,  
Z, y n tienen los significados definidos más arriba; en pre-  
5 sencia de un disolvente seleccionado de etilacetato, aceto-  
na, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno,  
tetrahidrofurano y dimetilformamida y opcionalmente en pre-  
sencia de una base seleccionada de un bicarbonato de álcali  
a una temperatura de  $-10^\circ C$  a  $100^\circ C$  y durante periodos desde  
10 30 minutos hasta 10 horas, con la condición de que, cuando  
 $W^2$  es amino, el grupo amino se protege con un grupo bloquea-  
dor adecuado antes de la reacción de acoplamiento;

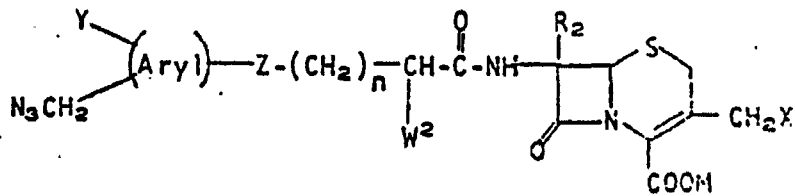
(B) tratar un derivado de la fórmula



20 en que halo es cloro o bromo;  $W^2$  es hidrógeno, metilo, ami-  
no, hidroxilo,  $SO_3H$  ó  $COOH$ ; e Y, Arilo, Z, n,  $R_2$ , X y M tie-  
nen los significados arriba definidos; con aciuro de sodio  
en un disolvente alcohólico a una temperatura desde  $0^\circ C$  a  
100 $^\circ C$  durante 30 minutos a 6 horas y opcionalmente, cuando  
25  $W^2$  es amino, el grupo amino se protege con un grupo bloquea-  
dor adecuado antes de la reacción;

(c) cuando  $R^1$  es 5-indanilo, haciendo reaccionar un  
compuesto de la fórmula

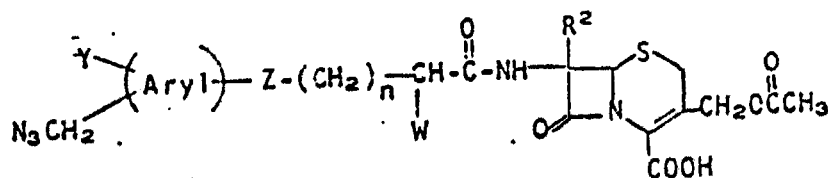
MCE



10 en que  $W^2$  es  $COOH$ ; e Y, Arilo, Z, n,  $W$ ,  $R_2$ , X y M tienen los significados arriba definidos; con 5-indanilo en un disolvente inerte en presencia de N,N' dicitclohexilcarbo-

15 diimida a un pH de alrededor de 2,5 y una temperatura 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



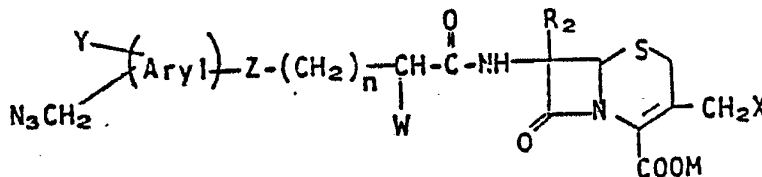
25 en que Y, Arilo, Z, n, W y  $R^2$  tienen los significados arriba definidos, en agua a una temperatura desde 25°C a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de un equivalente de una base seleccionada de trietilamonio o bicarbonato sódico y desde uno a tres equivalentes de un derivado de heterotiol de la fórmula H-S-hetero, en que la

30 mitad -S-hetero es 1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio, tetrazol-5-iltio, 1-metiltetrazol-5-il-

MCE

1 tio, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-  
-5-iltio ó 1,2,3-triazol-5-iltio; después de lo cual se agita  
la mezcla de reacción durante 2 a 6 horas a una temperatura de  
25°C hasta 90°C; y

5 (a) cuando se desée una sal farmacéuticamente acepta-  
ble, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



en que Y, Arilo, Z, n, W, R<sub>2</sub>, X y M tienen los significados  
arriba definidos; con un ácido o una base farmacéuticamente  
aceptables.

15 2.- Procedimiento para la preparación de nuevos com-  
puestos derivados antibióticos de cefalosporina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva y consta de 71 hojas foliadas y escritas a máquina  
por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 de Octubre de 1976.

20 CARLOS ROEB  
P. R.

Fds.: Pedro Matamoros

25

30

AME