



| | | |
|------|--------------------------|---------|
| ⑩ ES | ⑪ NUMERO | ⑩ A1 |
| | ②1 | |
| | ②2 FECHA DE PRESENTACION | |
| | | 28-5-77 |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-----------------|----------|---------|
| ③0 PRIORIDADES: | ③2 FECHA | ③3 PAIS |
| ③1 NUMERO | | |
| 55020/75 | 6-5-75 | Japón |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| ④7 FECHA DE PUBLICIDAD | ⑤1 CLASIFICACION INTERNACIONAL | ⑥2 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/A61K | Nº 447.615 |

⑤4 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA"

⑦1 SOLICITANTE (S)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. Case F-2241
Div.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

⑦2 INVENTOR (ES)

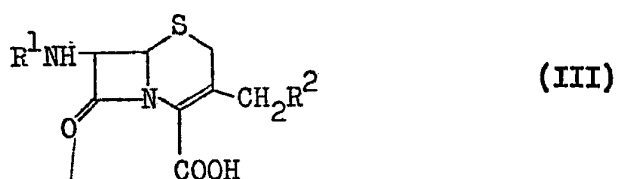
Susumu Tsushima, Michiyuki Sendai, Mitsuru Shiraishi y Norichika Katsumoto

⑦3 TITULAR (ES)

⑦4 REPRESENTANTE

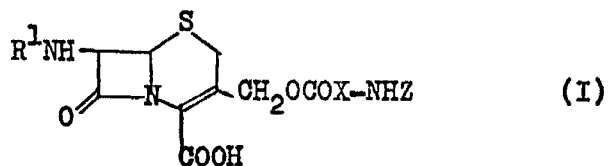
D. ALBERTO DE EDLMBURU MARQUEZ (P.- 66.003)

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III)



en la que R^1 es hidrógeno o un grupo acilo, y R^2 representa un resto de un compuesto nucleófilo.

Más particularmente, esta invención se refiere a un procedimiento para producir el compuesto (III), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I)



donde R^1 tiene el mismo significado que antes; X es un grupo divalente que consta de una cadena de carbono que tiene 2 a 3 átomos de carbono y un grupo carbonilo o sulfonido en un extremo terminal de la misma, estando dicho grupo divalente, o bien sustituido o no sustituido sobre la cadena carbonada; y Z es un resto de ácido orgánico, con un compuesto nucleófilo.

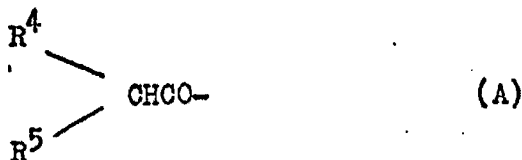
La reacción por la que el grupo 3-acetoximetilo de un compuesto de cefalosporina se sustituye con un reactivo nucleofílico implica la descomposición simultánea del material de partida, del compuesto intermedio y del producto en su transcurso, y, por lo tanto, un tiempo de reacción prolongado da como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

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

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

1 que se encuentran en posición 6- ó 7- de los derivados de
penicilina o cefalosporina, según el caso. Así, por ejem-
plo, el grupo acilo R¹ puede elegirse entre grupos alifá-
ticos tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo,
5 isobutirilo, valerilo, isovalerilo, ciclopentilcarbonilo,
ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclopentilace-
tilo, ciclohexadienilacetilo, etc; grupos acilo aromáticos
tales como benzoílo, p-nitrobenzoílo, toluilo, naftoílo,
etc; grupos acilo alifáticos monosustituídos, tales como
10 2-tienilacetilo, cianoacetilo, acetoacetilo, 4-cloro-3-
-oxobutirilo, 4-bromo-3-oxobutirilo, cloroacetilo, bromoace-
tilo, 4-metiltio-3-oxobutirilo, 4-carbamoilmetiltio-3-oxo-
butirilo, alfa-fenoxipropionilo, alfa-fenoxibutirilo,
tetrazoliltioacetilo, tetrazolilacetilo, p-nitrofenilaceti-
15 lo, trifluorometiltioacetilo, trifluorometilsulfinilacetilo,
trifluorometilsulfonilacetilo, cianometiltioacetilo, tia-
diazoliltioacetilo, p-nitrofenilacetilo, (2-piridiloxi)-
-acetilo, (2-oxo-4-tiazolil-4-il)acetilo, (2-imino-4-tiazo-
lil-4-il)acetilo, (2-tioxo-4-tiazolil-4-il)acetilo, 4-piri-
20 diltioacetilo, (3-sidnon)acetilo, 1-pirazolilacetilo,
2-furilacetilo, (2-oxo-3-metilpiridazinil)tioacetilo,
(2-aminometilfenil)acetilo, (2-aminometilciclohexenil)ace-
tilo, etc; grupos acilo alifáticos disustituídos, tales
como alfa-carboxifenilacetilo, mandelilo, alfa-sulfofenil-
25 acetilo, alfa-sulfo(p-aminofenil)acetilo, fenilglicilo,
(4-hidroxifenil)glicilo, (4-metiltiofenil)glicilo, (4-me-
toxifenil)glicilo, (4-metanosulfinilfenil)glicilo, (3-me-
tanosulfonamidofenil)glicilo, 1-ciclohexenilglicilo, tienil-
glicilo, furilglicilo, ciclohexadienilglicilo, (3,4-dihi-
30 droxifenil)glicilo, etc; 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilcarbo-

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



10 donde R⁴ representa un grupo tal como, por ejemplo, acetilo,
 halogenoacetilo, fenilo, p-hidroxifenilo, tienilo, 2-imino-
 -4-tiazolil-4-ilo, 2-oxo-4-tiazolil-4-ilo, tetrazolilo,
 fenoxi, 3-amino-3-carboxipropilo, y R⁵ representa un sus-
 tituyente tal como, por ejemplo, hidrógeno, sulfo, amino
 15 o hidroxilo, etc.

Ha de entenderse también que cualesquiera grupos
 funcionales, por ej. amino y/o carboxilo, existentes en es-
 tos grupos acilo, pueden protegerse adecuadamente por medio
 de grupos protectores convencionales. Así, entre tales gru-
 20 pos protectores para los grupos amino se encuentran los
 grupos acilo aromáticos tales como el ftaloilo, benzoilo,
 p-nitrobenzoilo, toluoilo, naftoilo, p-terc-butylbenzoilo,
 p-terc-butylbencenosulfonilo, fenilacetilo, bencenosulfoni-
 lo, fenoxiacetilo, toluensulfonilo, clorobenzoilo, etc;
 25 grupos acilo alifáticos tales como acetilo, valerilo, ca-
 prilo, n-decanoilo, acrilóilo, pivaloilo, alcanforsulfonilo,
 metanosulfonilo, cloroacetilo, etc; grupos carboxilo este-
 rificados, tales como terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo,
 isoborniloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, tricloroetoxicar-
 30 bonilo, benciloxicarbonilo, betametilsulfoniletoxicarbonilo,

1 etc; grupos carbamoilo, tales como metilcarbamoilo, fenil-
 carbamoilo, naftilcarbamoilo, etc.; los grupos tiocarbamoilo
 correspondientes; 2-metoxicarbonil-1-metilvinilo; y así
 sucesivamente. Como grupos protectores de los grupos carbo-
 5 xilo de dichos acilos R¹ y el grupo 4-carboxilo del anillo
 de cefem, pueden citarse el metilo, etilo, terc-butilo,
 terc-amilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, benzhi-
 drilo, 1-indanilo, fenacilo, fenilo, p-nitrofenilo, metoxi
 metilo, etoximetilo, benciloximetilo, acetoximetilo, piva
 10 loiloximetilo, beta-metilsulfoniletilo, metiltiometilo,
 tritilo, beta,beta,beta-tricloroetilo, grupos sililo tales
 como trimetilsililo, dimetilsililo, etc; etc. Sin embargo,
 estos grupos carboxilo pueden estar preferiblemente en for-
 ma de sales inorgánicas u orgánicas con metales alcalinos
 15 tales como litio, sodio, potasio, etc.; metales alcalino-
 térreos tales como calcio, magnesio, o varias aminas tales
 como dicitclohexilamina, trietilamina, tributilamina, di-n-
 -butilamina, di-n-propilamina, etc.

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

$$\begin{array}{c} \parallel \quad | \\ -C- \quad N- \end{array}$$

25 puede estar interrumpido por una insaturación tal como un
 doble enlace o átomos de oxígeno y/o azufre, o bien compren-
 derlos en uno de sus extremos terminales. La cadena de hidro-
 carburo puede llevar también sustituyentes adecuados. Como
 ejemplos de tales sustituyentes sobre dicha cadena hidrocar-
 bonada, pueden citarse grupos alcoholilo tales como metilo,
 30 etilo, propilo, etc.; grupos aralcoholilo tales como bencilo,

fenetilo, etc.; y grupos arilo tales como fenilo, toluilo, etc. Si hay presentes dos o más de estos sustituyentes, pueden formar una estructura cíclica con la cadena de hidrocarburo. El símbolo Z es un grupo representado por grupos alcoxycarbonilo inferiores, tales como metoxycarbonilo, 5 etoxycarbonilo, etc.; grupos acilo tales como acetilo, propionilo, benzofilo, cloroacetilo, etc.; otros restos de ácidos orgánicos, por ej. derivados de sulfonilo tales como fenilsulfonilo, tosilo, mesilo, etc.; y grupos carbamofilo; 10 derivados de fósforo tales como dietilfosforo, dimetilfosfeno, dietilfosfino, dimetilfosfino, y así sucesivamente.

En cuanto al compuesto nucleófilo usado para esta reacción, puede usarse cualquier compuesto capaz de sustituir los grupos 3-acetoxi de las cefalosporinas. Además, esta 15 reacción transcurre mucho más deprisa que la reacción del compuesto 3-acetoxi, con la ventaja adicional de que puede introducirse con éxito un grupo sustituyente que sí reacciona con el compuesto 3-acetoxi, que es menos activo, sólo en bajos rendimientos.

Por lo tanto, entre tales compuestos nucleófilos 20 se encuentran los tioles heterocíclicos que contienen nitrógeno y que contienen uno o más átomos de nitrógeno, que opcionalmente pueden estar en forma de óxido, y/o que contienen átomos tales como oxígeno y/o azufre además del átomo 25 de nitrógeno, con o sin sustitución nuclear. Como ejemplos comunes del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de tal compuesto de tiol, pueden citarse el piridilo, N-oxidepiridilo, pirimidilo, piridazinilo, N-oxidepiridazinilo, pirazolilo, diazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-30 -tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,

1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc. Como sustituyentes so-
5 pueden citarse los grupos monovalentes tales como el hidró-
xilo, mercapto, amino, carboxilo, carbamoilo, alcoholo infe-
rior (por ejemplo metilo, etilo, trifluorometilo, propilo,
isopropilo, butilo o isobutilo) alcoxi inferior (por ejem-
10 plo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi), halógenos
(por ej. cloro o bromo) y diversos grupos sustituyentes uni-
dos a través de grupos alcoholeno inferiores, -S-, -N- u otros
grupos polivalentes. Cuando estos grupos polivalentes son
grupos alcoholeno inferiores, los sustituyentes pueden ser,
por ejemplo, hidroxilo, mercapto, amino, morfolino, carbo-
15 xilo, sulfo, carbamoilo, alcoxicarbonilo, alcoholcarbamoilo
inferior, alcoxi, alcoholtio, alcoholulfonilo, aciloxi,
morfolinocarbonilo, etc. Cuando este grupo polivalente es
-S- ó -N-, los sustituyentes pueden ser grupos alcoholo in-
20 feriores o alcoholeno inferiores que tienen los sustituyen-
tes antedichos. Cuando el grupo polivalente es -N-, pueden
unirse directamente sustituyentes tales como carboxilo, al-
coxicarbonilo, acilo, carbamoilo o alcoholcarbamoilo infe-
rior. Más particularmente, pueden citarse, por ejemplo, gru-
25 pos alcoholo sustituidos tales como carboximetilo, carbamoil-
metilo, N-alcoholo inferior-carbamoilmetilo (por ej. N,N-
-dimetilcarbamoilmetilo), hidroxialcoholo inferior (por ej.
hidroximetilo o 2-hidroxietilo), aciloxialcoholo inferior
(por ej. acetoximetilo ó 2-acetoxietilo), alcoxicarbonil-
30 metilo (por ej. metoxicarbonilmetilo hexiloxicarbonilmetilo
u octiloxicarbonilmetilo), metiltiometilo, metilsulfonilme-

tilo, N-alcoholo inferior-aminoalcoholo inferior (por ej. N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo, ó N,N,N-trimetilaminoetilo), morfolinometilo; grupos amino sustituidos tales como alcoholo inferior-amino (por ej. metilamino, sulfo-alcoholo inferior-amino (por ej. 2-sulfoetilamino), hidroxi-alcoholo inferior-amino (por ej. hidroxietilamino), alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior-amino (por ej. 2-dimetilaminoetilamino ó 2-trimetilaminoetilamino), acilamino (por ej. acetilamino), 2-dimetilaminoacetilamino, 2-trimetilaminoacetilamino ó alcoxi inferior-carbonilamino (por ej. metoxicarbonilamino), etc; y grupos tio(mercapto) sustituidos tales como metiltio, 2-hidroxietiltio, 2-aciloxietiltio (por ej. 2-acetoxietiltio, 2-fenilacetoxietiltio ó 2-caproiloxietiltio), carboximetiltio, alcoxicarbonilmetiltio (por ej. metoxicarboniltio ó hexiloxicarbonilmetiltio), carbamoilmetiltio, N-alcoholo inferior-carbamoilmetiltio (por ej. N,N-dimetilcarbamoilmetiltio), acetilmetiltio, N-alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior-tio (por ej. 2-N,N-dimetilaminoetiltio ó 2-N,N,N-trimetilaminoetiltio), morfolinocarbonilmetiltio, 2-sulfoetiltio, etc. Más particularmente, pueden citarse diversos tioles heterocíclicos tales como tetrazoltio, metiltetrazoltio, feniltetrazoltio, (2-N,N-dimetilaminoetil)tetrazoltio, metiltiadiazoltio, hidroxietiltiotiadiazoltio, metiltiotiadiazoltio, tiadiazoltio, carbamoilaminotiadiazoltio, carbamoilmetiltiotiadiazoltio, tiazoltio, metiltiazoltio, carboximetiltiazoltio, triazoltio, dimetiltriazoltio, pirazoltio, etoxicarbonilmetiltriazoltio, imidazoltio, metiloxadiazoltio, piridinotio, pirimidinotio, metilpiridazintio, triazintio, etc. Además, pueden emplearse com-

puestos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como tioles alifáticos o aromáticos, por ej. metanotiol, etanotiol o tiofenol; tiourea y sus derivados, tales como N-metil tiourea ó N-metil-N'-piridiltiourea; derivados de tioamida tales como tiosemicarbazida, tioacetamida ó tiobenzamida; 5 tiosulfato de sodio, sulfito de sodio, tiocianato de potasio o azida de sodio; piridina y derivados de piridina, tales como quinoleína, picolina, ácido nicotínico, nicotinamida, isonicotinamida, hidrazida de ácido isonicotínico, m-bromopiridina, ácido piridinsulfónico, piridina-m-carbinol (3-10 -hidroximetilpiridina), piridinaldehído, quinoleína o isoquinoleína, etc.; y otros compuestos heterocíclicos que contiene nitrógeno, tales como pirazina, pirazinamida (2-carbamoil-pirazina), piridazina, pirimidina, imidazol, 1-metilimidazol, pirazol, etc. También pueden emplearse agentes 15 nucleófilos carbonados de los que se sabe que son refractarios a la posición 3-. Como ejemplos de estos reactivos nucleófilos carbonados pueden citarse los cianuros, pirrol, pirrol sustituido, indol, acetileno, compuestos de metileno 20 activos, por ej. acetilacetona, ésteres de ácido acetoacético, ésteres de ácido malónico, ciclohexano-1,3-diona, triacetilmetano o compuestos de enamina. En esta reacción pueden emplearse también alcoholes, tales como por ejemplo metanol, etanol ó propanol.

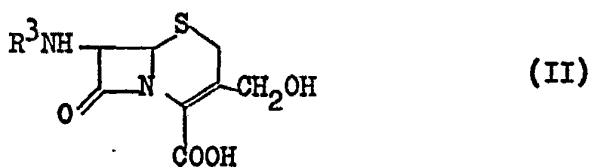
25 La reacción de sustitución entre este compuesto nucleófilo y un compuesto de fórmula (I) se efectúa normalmente en un disolvente. Como dicho disolvente, puede citarse el agua como el disolvente más común, aunque puede emplearse igualmente una mezcla de agua y disolvente hidrófi- 30 lo inerte frente a la reacción, por ej. acetona, acetonitrilo,

tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol, dimetilsulfóxido o similares. La reacción puede efectuarse también incluso en un sistema no acuoso. Aunque el compuesto (I) puede ser un compuesto libre, es más apropiado hacer reaccionar (I) en forma de una sal de metal alcalino, por ej. la sal de sodio, potasio o similar, o una sal de amina orgánica, por ej. la sal de trietilamina, trimetilamina o similar. También el compuesto nucleófilo se hace reaccionar, bien en forma libre o en forma de una sal de metal alcalino o una sal de amina orgánica. La cantidad adecuada de dicho compuesto nucleófilo usada en la reacción no es inferior a un equivalente, basado en el compuesto (I). Aunque depende de los tipos de compuesto nucleófilo y de compuesto (I), esta reacción se efectúa en general, preferiblemente, en condiciones de débilmente ácidas a débilmente alcalinas, en los casos en que se emplea un disolvente acuoso. Aunque la temperatura de reacción depende en gran parte de la naturaleza del compuesto (I) y no puede especificarse en términos generales, preferiblemente está en el intervalo de 10°C a 70°C. También es posible realizar una síntesis directa de (III) haciendo que el reactivo nucleófilo esté presente simultáneamente en el sistema de reacción de (II) y (IV). El tiempo de reacción tampoco puede especificarse en términos generales, porque depende de la temperatura de reacción, el pH, el tipo de reactivo nucleófilo y otros factores. Hablando en general, sin embargo, la reacción llega a ser completa en 30 minutos a 2 horas cuando la temperatura de reacción es de 60°C. La reacción puede efectuarse también en presencia de una sal inorgánica, añadida al sistema de reacción, por ej. el cloruro, bromuro, yoduro, tiocianuro

o nitrato de litio, sodio, potasio, amonio o similar. En cualquier caso, la factibilidad de la reacción de sustitución nucleófila a tan baja temperatura y en una fase acuosa evita la descomposición del compuesto (I) y permite una síntesis del compuesto, que no puede sintetizarse en una fase acuosa. Si (I) es de tan alta actividad que se sustituye fácilmente por un reactivo nucleófilo a temperatura ambiente, por ejemplo en el caso de un derivado de isatina, no es necesario aislar (I), sino que (III) puede sintetizarse directamente dejando que haya presente un compuesto nucleofílico en el sistema de reacción cuando (II) se hace reaccionar con (IV).

Los compuestos de partida (I) pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

15



donde R³ es hidrógeno o un grupo acilo, con un compuesto de la fórmula general

20



donde los distintos símbolos son como se han definido antes.

25

Así, son ejemplos del compuesto (IV) la N-carbeto-xiftalimida, N-carbometoxiftalimida, 4-nitro-N-carbetoxiftalimida, 3-nitro-N-carbetoxiftalimida, N-carbetoxisuccinimida, N-carbometoxisuccinimida, N-tosilftalimida, N-metilsulfonilftalimida, N-bencenosulfonilftalimida, N-acetilftalimida,

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

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

tercambio de sal por adición de un equivalente de clorhidrato de trietilamina o similar antes de efectuar dicha reacción.

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

El compuesto (I) resultante no sólo tiene actividad antibiótica como tal, sino que está dispuesto para reaccionar con un compuesto nucleófilo, para que el resto de dicho compuesto nucleófilo se introduzca en el grupo 3-metilo 20 de la cefalosporina, dando el compuesto representado por la fórmula (III)

El compuesto (I) en el que R^1 es un grupo acilo puede convertirse en el correspondiente compuesto en el que R^1 es hidrógeno desprendiendo el grupo acilo en 7 de un modo 25 convencional per se (por ej. cualquiera de los procedimientos descritos en la Publicación de Patente Japonesa nº 13862/1966 y nº 40899/1970, Solicitud de Patente Japonesa

en forma Puesta a disposición del público nº 34387/1972, nº 95292/1975 y nº 96591/1975, Publicación de Patente Japonesa nº 35079/1975 o Patente de los EE.UU. nº 3632578).

5 En este compuesto puede introducirse un compuesto que se ha citado previamente como ejemplo de R¹ como sustituyente en posición 6- ó 7- de compuestos de penicilina o cefalosporina, activándolo previamente de modo conocido. Así, por ejemplo, el compuesto en el que R¹ es 4-halógeno-3-oxobutirilo puede obtenerse haciendo reaccionar dicho
10 compuesto con un halogenuro de 4-halógeno-3-oxobutirilo, que a su vez puede hacerse reaccionar con tiourea para producir el compuesto de 7- 2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido -. Aunque ello depende en parte del tipo de sustituyente en 3-, estos compuestos muestran invariablemente una excelente actividad antibiótica. Por ejemplo, el compuesto con
15 1-metiltetrazol-5-iltiometil en posición 3- es particularmente útil, consiguiéndose aproximadamente el mismo efecto con este compuesto que con la cefazolina, pero a una dosis de alrededor de la quinta parte.

20 La presente invención se ilustra con más detalle más adelante con relación a los ejemplos, pero ha de entenderse que los ejemplos son únicamente para fines de ilustración, y no han de considerarse como limitativos de la invención, y que puede recurrirse a muchas variaciones sin apartarse del espíritu y objeto de la misma. En esta Memoria descriptiva, "g", "mg", "ml", "cm", "Hz", "DMSO", "aron" y
25 "descomp." son abreviaturas de "gramo", "miligramo", "milili

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

15

Ejemplo 1

En 80 ml de N,N-dimetilformamida se ponen en suspensión 20 g de monohidrato de desacetilcefalosporina C sódica (pureza, 90%), y, añadiendo ácido clorhídrico concentrado (8 ml), la suspensión se agita durante 15 minutos, enfriando con hielo. A esta disolución se le añade N,N-dimetilformamida (80 ml), seguido por la adición de N-carbetoxiftalimida (40 g) y trietilamina (40 ml) en el orden indicado. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Mientras se agita enfriando con hielo, esta mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico al 0,42% (2,0 l), seguido por la adición de cloruro de sodio (380 g). La mezcla se agita durante 30 minutos. El precipitado resultante se recupera por filtración, se enjuaga con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida. El producto se pone en suspensión

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

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

RMN (d_6 -DMSO): δ 1,17 (3H, t, J=7Hz, OCH_2CH_3), 1,2-2,4 (6H, m-(CH_2) $_3$ -), 3,56 (2H, ABq, J=18Hz, 2- CH_2), 4,05 (2H, q, J=7Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4,74 (1H, t, J=7Hz, CO-CH-), 5,07 (1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,08 (2H, ABq, J=13z, 3- CH_2O -), 5,65 (1H, q, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,36-7,94 (8H, m, arom-H), 8,80 (1H, d, J=8Hz, 7-CONH-), 11,08 (1H, -CONH-CO-).

Ejemplo 2

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

1 te se recupera por filtración, se enjuaga con una disolución
acuosa saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre pentó-
sido de fósforo bajo presión reducida. El procedimiento da
ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivalerámico)-3-(1-metil-
5 -1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (13,0 g).
IR (KBr): cm^{-1} , 3325, 1780, 1730, 1715, 1650, 1545
RMN (d_6 -DMSO): δ 1,40-1,76 (2H,m), 2,0-2,4 (4H,m),
3,64(2H-ABq,J=19Hz,2-CH₂), 3,93(3H,s,-
-NCH₃), 4,30(2H,ABq,J=15Hz,3-CH₂),
10 4,73(1H,t,J=8Hz,-CH-)
N
5,01(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,62(1H,dd,J=5 y
9Hz, 7-H), 7,85(4H,s,arom-H), 8,80 (1H,
d,J=9Hz,-CONH).

15 Ejemplo 3

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

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

20



Ejemplo 4

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

1 pués, añadiendo éter, cristaliza el ácido 7beta-(2-tienilace-
tamido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi7metil-3-cefem-
-4-carboxílico con un mol de éter.

Rendimiento, 3,8 g.


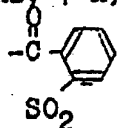
5 IR (KBr): cm^{-1} , 1790, 1748, 1698, 1652

RMN (d_6 -DMSO): δ 1,0-1,2(9H,m,-COOCH₂CH₃ y (CH₃CH₂)₂O),
3,35 (4H,q,(CH₃CH₂)₂O), 3,63(2H, ancha,
2-CH₂), 3,75 (2H,s,-CH₂CONH-), 4,01 (2H,q,
-COOCH₂CH₃), 5,07 (1H,d,J=5Hz,6-H), 5,13
10 (2H,ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,70(1H,dd, J=5
y 8Hz, 7-H), 6,89 y 7,28 (3H, )
7,6-8,1 4H,m, ) , 9,07 (1H,d,J=8Hz,
-CONH-).

Ejemplo 5

15 Se repite la reacción del Ejemplo 4 usando sal de
sodio de ácido 7beta-fenilacetamido-3-hidroximetil-3-cefem-
-4-carboxílico (3,7 g) en lugar de la sal de sodio del ácido
7beta-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxí-
lico. Este procedimiento da cristales de ácido 7beta-fenilace-
20 tamido-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)-benzoiloxi7metil-3-cefem-
-4-carboxílico-éter (un mol). Rendimiento 4,0 g)

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


RMN (d_6 -DMSO): δ 1,0-1,2(9H,m,-COOCH₂CH₃ y (CH₃CH₂)₂O),
3,35 (4H,q,(CH₃CH₂)₂O), 3,52(2H,-CH₂CO-),
3,62(2H, ancha, 2-CH₂), 4,01(2H,q,-COOCH₂CH₃),
5,05(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,17(2H,ABq,J=13Hz,
3-CH₂),5,69(1H,dd, J= 5 y 8 Hz, 7-H),
7,22(5H, ) , 7,6-8,1(4H,m ) ,
9,05 (1H,d,J=8Hz, -CONH)

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

Ejemplo 6

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

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

RMN (d_6 -DMSO): δ 3,55(2H, s, CH₂), 3,60(2H, ancha,
 2-CH₂), 3,92(3H, s, -N-CH₃), 4,26(2H,
 20 ancha, 3-CH₂-), 5,00(1H, d, J=5Hz, 6-H),
 5,60 (1H, q, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,23(5H, s),
 8,98(1H, d, J=8Hz, -CONH).

Ejemplo 7

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

1 con ácido fosfórico diluído y se somete a extracción con
 acetato de etilo. El extracto se seca y después se añade una
 disolución de 2-etilhexanoato de sodio en alcohol isopropí-
 lico. Por este procedimiento se obtiene sal de sodio de
 5 ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-tosilcarbamoil)ben-
 zoiloxi7-metil-3-cefem-4-carboxílico (4,0 g)

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

RMN (d_6 -DMSO): δ 2,27(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,48(2H, ancha, 2- CH_2),
 3,74(2H, s, CH_2CONH), 4,97(1H, d, 6-H),
 10 5,00(2H, ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,58(1H, q, $J=5$
 y 8 Hz, 7-H), 6,8-7,9(11H, m), 9,02(1H, d, $J=$
 8Hz, 7-CONH).

Ejemplo 8

En 10 ml de N,N-dimetilformamida se disuelve sal
 15 de sodio de ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-
 -3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,3 g), y después se
 añade N-carbetoxisacarina (0,8 g) y trietilamina (0,4 ml).
 La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.
 Después se vierte en agua (50 ml) y se enjuaga con acetato
 20 de etilo. El pH de la capa acuosa se ajusta a 2,0 con ácido
 fosfórico diluído, y se somete a extracción con acetato de
 etilo. El extracto se seca y se concentra, y después se aña-
 de éter. Por este procedimiento se obtiene ácido 7beta-(D-5-
 -ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxisulfamoil)ben-
 25 zoiloxi7-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,4 g) en forma de pol-
 vo.

RMN (d_6 -DMSO): δ 1,10 (3H, t, CH_2CH_3), 1,3-2,4(6H, m, $-(\text{CH}_2)_3-$),
 3,60(2H, ancha, 2- CH_2), 4,01(2H, q, CH_2CH_3),
 4,73(1H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}-$), 5,03(1H, d, $J=5\text{Hz}$,
 N
 30 6-H), 5,15(2H, ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,65(1H,

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

Ejemplo 9

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

Ejemplo 10

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

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

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

• RMN (d_6 -DMSO): δ 1,5-2,5(6H,m,-(CH₂)₃-), 2,34(3H,s,-CH₃),
 3,48(2H,ABq,J=18Hz,2-CH₂), 4,36(1H, ancha,
 -CH-), 4,93(2H, ABq, J=13Hz,3-CH₂), 5,01
 |
 NH
 10 (1H,d,J=5Hz,6-H), 5,64(1H,q,J=5 y 8Hz,7H),
 7,2-8,0(13H,m,arom-H), 8,51(1H,d,J=8Hz,
 -CONH-), 8,79(1H,d,J=8Hz,-CONH-).

Ejemplo 11

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

1 2H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,1 g).
 IR(KBr): cm^{-1} 3340, 1783, 1730, 1645, 1535
 RMN (d_6 -DMSO): δ 1,50-2,0(4H,m), 2,05-2,45 (2H,m), 3,70
 (2H, ancha, 3,93(3H,s), 4,15-4,55(3H,m),
 5 5,10(1H,d,J=5Hz), 5,66(1H,q,J=5 y 9Hz),
 7,32-7,97(5H,m), 8,43(1H,d,J=8Hz),
 8,73(1H,d,J=9Hz).

Ejemplo 12

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

RMN(D₂O): δ 1,33(3H,t,CH₂-), 2,80(4H, ancha, -(CH₂)₂-),
 3,44(2H;ABq,J=18Hz,2-CH₂), 3,81(2H,s,-CH₂CO-),
 4,25(2H,q,-CH₂-), 5,07(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,70
 25 (1H,d,J=5Hz,7-H), 7,0-7,4(3H, \square S).

Ejemplo 13

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

añade trietilamina (202 mg) 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol
(232 mg) y N-carbetoxiisatina (438 mg), en el orden citado.
La reacción se efectúa a temperatura ambiente durante 3 ho-
ras, y al cabo de este tiempo el disolvente se separa por
destilación bajo presión reducida. El residuo se disuelve en
agua-acetato de etilo, se ajusta el pH a 2,0, y se somete
a extracción con acetato de etilo. La disolución en aceta-
to de etilo se enjuaga con agua, y, tras la adición de agua,
se ajusta a pH 5,0 con una disolución acuosa de bicarbonato
de sodio. Después de la separación, la disolución acuosa se
concentra y el residuo se somete a una cromatografía en co-
lumna sobre Amberlite XAD-2. La elución se efectúa con una
mezcla de agua-metanol y el eluato se liofiliza. Por el pro-
cedimiento anterior se obtiene sal monosódica de ácido 7beta-
-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-
-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (512 mg).
IR(KBr): cm^{-1} 1768, 1710, 1665, 1610, 1535
RMN (D_2O): δ 1,30-2,60(6H,m), 3,34(2H,ABq, J=20Hz, 2- CH_2),
3,99(3H,s, N- CH_3), 4,10(2H,ABq, J=14Hz, 3- CH_2),
4,50(1H, ancha), 4,97(1H,d, J=5Hz, 6-H), 5,53
(1H,d, J=5Hz, 7-H), 7,86(4H,s, arom-H).

Ejemplo 14

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

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

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

IR(KBr): cm^{-1} 1775, 1665, 1615, 1545, etc.

RMN (D_2O): δ 1,29(9H,t,J=6Hz), 2,65-4,25(12H,m), 4,55(1H,
ancha), 5,08(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,62(1H,d,J=
10 5Hz,7-H), 7,25(5H,s,arom-H).

Ejemplo 15

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

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

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

5 RMN (D_2O) : δ 1,20(3H,t,J=8Hz), 1,40-2,15(4H,m), 2,20-2,60
(2H,m), 3,43(2H,ABq,J=18Hz,2- CH_2), 3,88(3H,
, s,N- CH_3), 3,75-4,50(5H,m), 5,04(1H,d,J=5Hz,
6-H), 5,56(1H,d,J=5Hz,7-H), 7,05-8,05(4H,m,
arom-H).

10

Ejemplo 16

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

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

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

RMN (en $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$): δ 3,61 y 3,98 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2),
4,21 (s, tetrazol - CH_3), 5,21 (d, $J=$
4,5 Hz, 6-H), 5,60 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 7-H).

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

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

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

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

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

RMN (δ -DMSO): δ 3,39(s, CH_2CO), 3,55 y 3,77 (ABq, $J=18\text{Hz}$,
2- CH_2), 3,90 (s, tetrazol 1- CH_3) 4,21 y
4,36 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,03(d, $J=5\text{Hz}$,
15 6-H), 5,66(dd, $J=9$ y 5 Hz, 7-H), 6,23(s,
tiazolina 5-H), 6,2-7,1(m, NHX_2), 8,85
(d, $J=9\text{Hz}$, CONH).

Ejemplo 17

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

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

Ejemplo 18

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

Ejemplo 19

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

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

RMN (δ_6 -DMSO): δ 1,09(3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,5-2,5(6H, m), 3,61
(2H, ancha, $2-\text{CH}_2$), 3,99 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
4,35(1H, ancha, $-\text{CH}-$), 4,99 y 5,32 (2H, ABq,
15 J=13Hz, $3-\text{CH}_2$), 5,05(1H, d, J=5Hz, 6-H),
5,66(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7H), 7,3-8,1 (8H, m),
8,42(1H, d, $-\text{CONH}-$), 8,78(1H, d, $-\text{CONH}-$).

Ejemplo 20

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

- 1 adición de agua de hielo (100 ml), la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se separa y se toma la capa de agua, se enjuaga con diclorometano y se lleva a pH 3,5 con disolución acuosa de carbonato de potasio al 40%.
- 5 El precipitado se recoge por filtración, se enjuaga con agua, con agua-metanol al 50%, y con acetona. Por el procedimiento anterior se obtiene ácido 7beta-amino-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carboxílico.
- IR(KBr): cm^{-1} , 1780, 1723.
- 10 RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$): δ 1,30(3H,t, CH_2CH_3), 3,54(2H,ABq,J=18Hz,2- CH_2), 4,25(2H,q,- CH_2CH_3), 7,4-8,2(4H,m,arom-H).

Ejemplo 21

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

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

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

RMN (d_6 -DMSO): δ 1,12(3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42(9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
3,62(2H, ancha, 2- CH_2) 4,03(2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
5,05(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,18 (2H, ABq, J=13Hz,
10 3- CH_2), 5,48(1H, q, J=5 y 8Hz, 7-H), 7,57-8,11
(4H, m, arom-H).

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

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

RMN(d_6 -DMSO): δ 1,11(3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,66(2H, ancha,
2- CH_2), 4,00(2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,94(2H,
ABq, J=14Hz, 3- CH_2), 5,02(1H, d, J=5Hz, 6H),
25 5,26(1H, d, J=5Hz, 7-H), 7,55-8,13(4H, m, arom-H).

Ejemplo 22

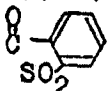
En 2 ml de agua que contienen sal de sodio de 5-
30 -mercapto-1H-1,2,3-triazol (120 mg) e hidróxido de sodio (40

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

Ejemplo 23

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

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

RMN (d_6 -DMSO): δ 1,1(3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,63(4H, ancha, $-\text{CH}_2\text{CO}, 2-\text{CH}_2$), 4,02(2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,39(2H, s, BrCH_2-), 5,05(1H, d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,17(2H, ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,70(1H, dd, $J=5$ y 8Hz , 7-H), 7,6-8,1 (4H, m, ) 9,06(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Ejemplo 24

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

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



Ejemplo 25

Se disuelve sal de trietilamina de ácido 7beta-fenilacetamido-3-hidroxi $\sqrt{7}$ -metil-3-cefem-4-carboxílico (450 mg) en diclorometano (5 ml), y después se añade N-carbetoxi-

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

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

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

15 $\text{RMN}(\text{d}_6\text{DMSO})$: δ 1,17(3H,t, CH_2CH_3), 3,57(2H,s,- $\text{CH}_2\text{CO-}$),
3,65(2H,ancha,2- CH_2), 4,06(2H,q,- CH_2CH_3),
5,01 y 5,35(2H,ABq,J=13Hz,3- CH_2), 5,13(1H,
d,J=5Hz,6-H), 5,73(1H,dd,J=5 y 8Hz,7-H),
7,30(5H,s,) , 8,1-8,7 (3H,m,),
9,09(1H,d,-CONH-)


Ejemplo 26

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

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

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

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

RMN(d_6 -DMSO): δ 1,45-1,78(4H,m), 2,0-2,3(2H,m), 2,41(3H,s, -CH₃), 3,71(2H, ancha, 2-CH₂), 3,95(3H,s, -NCH₃), 4,28(2H, ancha), 5,06(1H,d,J=5Hz, 6-H), 5,62(1H,dd,J=5,0 y 9,0Hz,7-H), 7,47(4H,m, ) , 7,91(1H,d,J=9,0Hz), 8,68(1H,d,J=9,0Hz).

Ejemplo 27

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

1 sulfato de magnesio. El disolvente se separa por destilación y el residuo se trata con acetato de etilo. El polvo resultante se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca. El procedimiento da ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3-(2-carbamoilmetiltio-5
-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (5,70 g).

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

RMN(d_6 -DMSO): δ 1,30-2,40(6H,m), 3,57(2H,ancha), 4,40(2H,s),
10 4,32(2H,ABq,J=12Hz), 4,70(1H,t,J=8Hz),
5,0(1H,d,J=5Hz), 5,55(1H,dd,J=5 y 8Hz),
7,20(1H,ancha), 7,60(1H,ancha), 7,86(4H,s),
8,74(1H,d,J=8Hz)

Ejemplo 28

15 En 100 ml de agua se disuelve ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(N-carbetoxicarbamoil)benzoxiloxi7metil-3-cefem-4-carboxílico (3,62 g) juntamente con 2-(2-hidroxi-etiltio)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (1,45 g) y bicarbonato de sodio (1,1 g) la disolución se lleva a pH
20 5,5 y se hace reaccionar a 60°C durante 50 minutos. La disolución acuosa se lava dos veces con acetato de etilo, se lleva a pH 2,0 con ácido clorhídrico diluido, y se somete a extracción tres veces con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano (4:1). La capa orgánica se lava con una
25 disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se separa por destilación. El procedimiento da ácido 7beta-(D-5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-3- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-etiltio)-
-1,3,4-tiadiazol-5-il7-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,15
30 g).

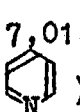
1 IR(KBr): cm^{-1} , 3325, 1780, 1715, 1645, 1530

RMN(d_6 -DMSO): δ 1,30-2,40(6H,m), 3,20-3,80(6H,m),
4,27(2H,ABq,J=12Hz),4,65(1H,t,J=9Hz),
4,96(1H,d,J=5Hz), 5,55(1H,dd,J=5 y
5 8Hz), 7,87(4H,s), 8,70(1H,d,J=8Hz).

Ejemplo 29

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

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

20 RMN.(D_2O): δ 3,17 y 3,67(2H,ABq, J=17Hz,2- CH_2), 3,38(2H,s,
- CH_2CO -), 5,19(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,41 y 5,67
(2H,ABq,J=14Hz,3- CH_2), 5,75(1H,d,J=5Hz,7-H),
7,01 y 7,28(3H, ) , 8,15 y 8,62 y 9,04(5H,

25

Ejemplo 30

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

(20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Después de la separación, la capa de acetato de etilo se lava con agua y después se somete a extracción con disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se purifica por cromatografía en columna sobre Sephadex LD-20. La fracción principal se recoge y se liofiliza. El procedimiento da 7beta-mandelamido-3-

5 -[2-(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi]metil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (180 mg).

IR(KBr): cm^{-1} 1770, 1505.

10 RMN(d_6 -DMSO): δ 1,17(3H,t,-CH₂CH₃), 3,47(2H,2-CH₂),
4,08(2H,q,-CH₂-CH₃), 4,9-5,4 (4H,m),
5,59(1H,dd,7-H), 7,2-8,0(9H,m)

Ejemplo 31

970 mg de ácido 7beta-amino-3-[2-(N-carbetoxisul-

15 famoil)benzoiloxi]metil-3-cefem-4-carboxílico se ponen en suspensión en diclorometano (20 ml), después se añade trietilamina (0,84 ml) y cloruro de D(-)-alfa-sulfofenilacetilo (560 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita durante 30 minutos, y tras la adición de más trietilamina (0,2

20 ml), se agita durante otros 30 minutos. El disolvente se separa por destilación hasta sequedad, y el residuo se tritura con éter (60 ml). El polvo así obtenido se recoge por filtración, se lava con éter y se seca sobre pentóxido de fósforo. El polvo se disuelve en agua (8 ml) y, enfriando con

25 hielo, se añade ácido clorhídrico 1N para ajustar su pH a 1,0, y después se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (12 ml). El precipitado resultante se tritura, se recoge por filtración, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca. El polvo así

30 obtenido se disuelve en tetrahidrofurano (40 ml) y las sub-

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

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

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

10 RMN(d_6 -DMSO): δ 1,11(3H, t, J=8Hz, $-\text{CH}_3$), 3,60(2H, ancha, $2-\text{CH}_2$), 4,03(2H, q, J=8Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,07(1H, s, $-\text{CH}-$),
 SO_3
 5,09 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H), 5,18(2H, ABq, J=13Hz, 3- CH_2), 5,78(1H, q, J=4,5 y 8Hz, 7-H), 7,6-8,15(9H, m, arom-H).

15

Ejemplo 32

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

30 RMN (d_6 -DMSO): δ 1,10(3H, t, CH_2CH_3) 3,38(2H, s, $-\text{CH}_2\text{CONH}$), 3,58(2H, ancha, $2-\text{CH}_2$), 4,01(2H, q, CH_2CH_3), 5,07(1H, d, J=5Hz-6H), 51,7(2H, ABq, J=13Hz, 3- CH_2), 5,70(1H, dd, J=5 y 8Hz, 7-H), 6,23,

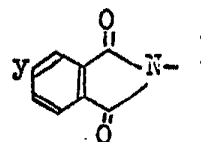
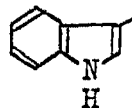
(LH,s,tiazolin-H).

Ejemplo 33

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

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

RMN(D_2O): δ 1,68 y 2,26(6H, $-(\text{CH}_2)_3-$), 2,45 y 2,82(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,61 y 3,86(2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,6-4,9(2H, -CH- y 6-H), 5,46(1H, d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 7,0-7,8(10H,




Ejemplo 34

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

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

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

25 RMN(d_6 -DMSO): \int 2,13 y 2,18(6H,s,(COCH₃)₂), 2,6-3,1(2H,m,
3-CH₂), 3,31 y 3,56 (2H,ABq,2-CH₂), 3,75
(2H,s,-CH₂CO-), 4,14(1H,-CH-), 5,01(1H,d,
J=5Hz,6-H), 5,58(1H,dd,J=5 y 8Hz,7-H), 6,92
7 7,30 (3H, , 9,04(1H,d,J=8Hz,-CONH-).

Ejemplo 35

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

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

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

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

1 RMN (d_6 -DMSO): δ 1,18(3H, t, J=8Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44(9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
3,61(2H, ABq, J=18Hz, 2- CH_2), 4,07(2H, q, J=
5 8Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,06(1H, d, J=4,5Hz, 6-H),
5,10(2H, ABq, J=13Hz, 3- CH_2), 5,44(1H, q, J=
4,5 y 8Hz, 7-H), 7,30-7,96 (4H, m, arom-H)

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

Ejemplo 36

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

1 Después de separarla, la capa de acetato de etilo se lava con agua y se añade agua (10 ml). Se añade bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 6,8. Después de la separación, la capa acuosa se lava con acetato de etilo, y se añade acetato de etilo (20 ml). A la mezcla se le añade ácido fosfórico diluido para ajustar el pH a 4,0. Después de separarla, la capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. Al residuo se le añade éter con agitación y las sustancias insolubles resultantes se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo presión reducida y se añade tetracloruro de carbono. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento da ácido 7beta-(terc-butoxicarbonil)amino-3- β -(N-tosilcarbamoil)benzoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,21 g).

IR(KBr): cm^{-1} , 1788, 1715

RMN(d_6 -DMSO): δ 1,44(9H,s,-C(CH₃)₃), 2,42(3H,s,-CH₃), 3,48(2H,ABq,J=18Hz,2-CH₂), 4,93(2H,ABq,J=13Hz,3-CH₂), 5,04(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,48(1H,q,J=5 y 8Hz, 7-H), 7,40-7,93(8H,m, arom-H).

(2) Se disuelven 631 mg de ácido 7beta-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(2-(N-tosilcarbamoil)-benzoiloxi)metil-3-cefem-4-carboxílico en ácido trifluoroacético (2 ml) enfriando con hielo. La disolución se agita durante 20 minutos y se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le añade éter (20 ml) y el sólido resultante se tritura. El polvo así obtenido se recoge por filtración, se lava con éter y se seca sobre pentóxido de fósforo. El procedimiento da ácido 7beta-amino-3- β -(N-tosilcarbamoil)benzoiloximetil-3-cefem-4-car

1 boxílico (480 mg).

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

RMN($\text{D}_2\text{O} \pm \text{NaHCO}_3$): δ 2,54(3H,s,- CH_3), 3,81(2H,ABq,J=18Hz,
2- CH_2), 4,56(2H,ABq,J=12Hz,3- CH_2),
5 4,86(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,16(1H,d,J=
5Hz,7-H), 7,41-8,02(8H,m,arom-H).

Ejemplo 37

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

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

RMN(d_6 -DMSO): δ 1,13(3H,t,J=7Hz,- CH_2CH_3), 3,70(2H,ancha,
2- CH_2), 4,05(2H,q,J=7Hz,- CH_2CH_3), 5,15
30 (1H,d,J=4,5Hz,6-H), 5,22(2H,ABq,J=13,5Hz,

1 3-CH₂), 5,40(2H,s-N-CH₂), 5,78(1H,q,J=4,5 y 8Hz,7-H), 7,64-8,14(4H,m,arom-H), 9,35(1H,s,tetrazol-H), 9,49(1H,d,J=8Hz,7-CONH-)

5 Ejemplo 38

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

IR(KBr): cm⁻¹ 1765

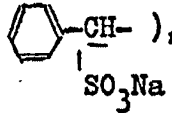
20 RMN (D₂O): δ 3,06(6H,s,-N(CH₃)₂), 3,5-4,8(10H,m), 5,12(1H,d,J=5Hz,6-H), 5,65(1H,d,J=5Hz,7-H), 6,62(1H,s,tiazolin-H).

Ejemplo 39

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

30

lizan y se recristalizan a partir de etanol-agua. El procedimiento da sal de sodio de 7beta-(D-alfa-sulfofenilacetamido)-3-(4-carbamoilpiridinio)metil-3-cefem-4-carboxilato.
 IR(KBr): cm^{-1} 1765, 1692, 1645, 1615, 1029

5 RMN(D₂O): δ 2,99 y 3,56(2H, ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 5,40 y 5,51(2H, 3-CH₂), 5,13(1H, d, J=4,8Hz, 6-H), 5,73(1H, d, J=4,8Hz, 7-H), 5,10(1H, s, , 7,40 (5H, m), 8,31 y 9,07 (4H).

10

Ejemplo 40

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

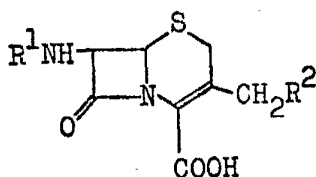
15

20

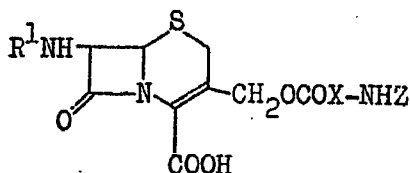
REIVINDICACIONES

5 Los puntos de Invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención, en España, son los que se recogen en las
reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para obtener compuestos
de cefalosporina de fórmula



15 donde R¹ representa hidrógeno o un grupo acilo, y R² repre
senta un resto de un compuesto nucleófilo, o una sal de los
mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fór
mula



25 donde X es un grupo divalente que consta de una cadena car
bonada que tiene de 2 a 3 átomos de carbono y un grupo car
bonilo o sulfonilo en uno de sus extremos terminales, es
tando dicho grupo divalente sustituido o no sustituido en
30 la cadena carbonada, y Z es un resto de ácido orgánico, o

una sal del mismo, y R^1 tiene el mismo significado definido antes, o una sal del mismo, con un compuesto nucleófilo.

2ª.- Un procedimiento para obtener compuestos de cefalosporina.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de cincuenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 04. NOV. 1977

P.A.

Alberto de Elizaguru
Por Poderes



129