



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO 461.688	(12) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 17-8-77	

8 NOV. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 34302/76 49748/76	(32) FECHA 17-8-76 29-11-76	(33) PAIS Inglaterra Inglaterra
--	-----------------------------------	---------------------------------------

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

(64) TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE CEPALOSPORINA.

(71) SOLICITANTE (ES)  
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
No. 3 Doshomachi 4-chome, Higashi-ku, Osaka, Japon

(72) INVENTOR (ES)  
Takashi Kamiya; Tsutomu Teraji; Keiji Hemmi y Jiro Goto, todos de nacionalidad japonesa.

(73) TITULAR (ES)

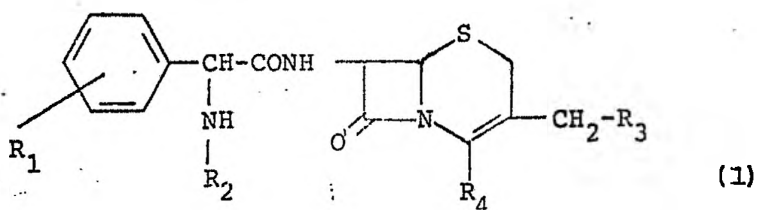
(74) REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR  
QUALITY

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de ce-  
falosporina que poseen actividad antibacteriana y a su pre-  
paración.

5 Hasta ahora, se han preparado muchos compuestos  
antibióticos de cefalosporina y solamente unos pocos se uti-  
lizan terapéuticamente. De acuerdo con esta invención, se  
proporcionan nuevos compuestos de cefalosporina que presen-  
tan notable actividad antimicrobiana contra diversas bacte-  
rias patógenas Gram-negativas y Gram-positivas, especialmen-  
te contra las cepas resistentes a la cefalosporina.

10 Los nuevos compuestos de cefalosporina de esta inver-  
ción incluyen los compuestos de ácido 7-(N-sustituído-2-fe-  
nilglicinamido)-3-cefem-4-carboxílico 3-sustituído represen-  
tados por la siguiente fórmula estructural:



20 donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno o hidroxilo;

R<sub>2</sub> es un grupo alcanóilo sustituido, donde el sustituyente del grupo alcanóilo es tienilo, ftalimido, hidroxilo- u oxo-pirido[1,2-a]pirimidinilo;

25 un grupo heterocíclico de cinco miembros conteniendo 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que lleva uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquilo, fenilo, halofenilo, amino, N',N'-dialquilaminoalquilidenamino, imino, mercapto, tioxo y alquiltio;

30

1 un grupo heterocíclico de 5 miembros conteniendo<sup>4</sup> heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sustituido con amino o N',N'-dialquilaminoalquilidenamino;

5 un grupo heterocíclico de 6 miembros conteniendo 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que lleva uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquilo, amino, N',N'-dialquilaminoalquilidenamino, imino, mercapto, tioxo, alquiltio, halógeno y carboxilo;

10 con la condición de que cuando dicho grupo heterocíclico de 6 miembros es 1,2,4-triazinilo sustituido con dos sustituyentes, uno de dichos sustituyentes es un grupo distinto de hidroxilo u oxo; o

15 un grupo de fórmula -A-R<sub>5</sub>, donde A es oxígeno o azufre y R<sub>5</sub> es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo como mínimo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido por lo menos con un grupo hidroxilo, oxo, mercapto, tioxo, alquilo, halógeno, hidroxialquilo y haloalquilo;

20 R<sub>3</sub> es hidrógeno, carbamoilo, alcanoilo o un grupo heterocíclico-tio que puede contener sustituyentes adecuados y

25 R<sub>4</sub> es carboxilo o un grupo carboxilo protegido, con la condición de que R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula -A-R<sub>5</sub> (donde A y R<sub>5</sub> son los definidos anteriormente) cuando R<sub>3</sub> es alcanoilo o R<sub>2</sub> es alcanoil sustituido con piridilo, R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno como se definió anteriormente,

30 te, y sales de los mismos.

Por consiguiente, un objeto de esta invención es

1 proporcionar el nuevo compuesto ácido 7-(N-sustituído-2-fenil-glicinamido)-3-cefem-4-carboxílico 3-sustituído (1) y sales del mismo, que son activos contra diversos microorganismos patógenos.

5 Otro objeto de esta invención es proporcionar procedimientos para la preparación de dichos compuestos de cefalosporina.

10 Otro objeto de esta invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen, como agentes antimicrobianos efectivos, dichos compuestos de cefalosporina para el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por diversas bacterias patógenas en el hombre y en los animales.

15 Los términos utilizados en relación con las definiciones de los símbolos de la fórmula estructural (1) y otras fórmulas descritas en esta memoria y en las reivindicaciones, se explican a continuación:

20 El grupo alcanofilo del grupo alcanofilo sustituido y un radical alcanofilo significan, preferiblemente, alcanofilo inferior como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo o pivalofilo.

25 El grupo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre puede ser ilustrado mediante los ejemplos adecuados dados a continuación:

30 Un radical aromático como triazolilo (v.g. 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo o 4H-1,2,4-triazolilo), oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (v.g. 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o furazanilo), tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (v.g. 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo) etc y un grupo

1 aromático parcial o totalmente saturado como triazolínilo<sup>3</sup>  
(v.g. 1,2,3-triazolinilo o 1,2,4-triazolinilo), triazolidi-  
nilo (1,2,3-triazolidinilo o 1,2,4-triazolidinilo), 2, 3 o  
5 4-oxazolinilo, oxazolidinilo, 2, 3 o 4-isoxazolinilo, iso-  
xazolidinilo, oxadiazolinilo (v.g. 1,2,4-oxadiazolin-, 1,3,4-  
oxadiazolin- o 1,2,5-oxadiazolin-2, 3 o 4-ilo), oxadiazoli-  
dinilo (v.g. 1,2,4-oxadiazolidinilo, 1,3,4-oxadiazolidinilo  
o 1,2,5-oxadiazolidinilo), 2, 3 o 4-tiazolinilo, tiazolidi-  
10 nilo, 2, 3 o 4-isotiazolinilo, isotiazolidinilo, tiadiazoli-  
nilo (v.g. 1,2,4-tiadiazolin-, 1,2,5-tiadiazolin- o 1,3,4-  
tiadiazolin-2, 3 o 4-ilo), tiadiazolidinilo (v.g. 1,2,4-tia-  
diazolidinilo, 1,2,5-tiadiazolidinilo o 1,3,4-tiadiazolidini-  
lo), etc, que lleva uno o dos sustituyentes seleccionados  
entre hidroxí, oxo, alquilo, fenilo, halofenilo, amino, N',-  
15 N'-dialquilaminoalquilidenamino, imino, mercapto, tioxo y  
alquiltio.

El grupo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 4  
heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azu-  
fre puede ser ilustrado mediante los ejemplos adecuados da-  
20 dos a continuación:

Un grupo aromático como tetrazolilo (v.g. 1H-tetra-  
zolilo o 2H-tetrazolilo), que puede estar sustituido con  
amino o N',N'-dialquilaminoalquilidenamino.

El grupo heterocíclico de 6 miembros conteniendo 2  
25 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y  
azufre puede ser ilustrado mediante los ejemplos adecuados  
dados a continuación:

Un grupo aromático como triazinilo (v.g. 1,3,5-tri-  
azinilo o 1,2,4-triazinilo), pirimidinilo, piridazinilo,  
30 pirazinilo, ecetera; un grupo aromático parcial o to-

1 talmente saturado como 1,2-dihidro-1,3,5-triazinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 2,3-dihidropiridazinilo, piperazinilo, etc; o tiadiazinilo (v.g. 2H-1,2,4-tiadiazinilo, 4H-1,2,4-tiadizinilo, 2H-1,3,4-tiadizinilo, 4H-1,3,4-tiadizinilo o 2H-1,3,5-tiadizinilo), piranilo (v.g. 2H-piranilo o 4H-piranilo), tiomorfolino, etc, que lleva uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquilo, amino, N',N'-dialquilaminoalquilidenamino, imino, mercapto, tioxo, alquiltio, halógeno y carboxi.

10 El grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo como mínimo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre es preferiblemente un grupo como pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, 1,4-dihidropiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, piranilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo y más preferiblemente los ejemplos dados a continuación: un grupo aromático como triazolilo (v.g. 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo o 4H-1,2,4-triazolilo), tiadiazolilo (v.g. 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo), piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo etc o un grupo aromático parcial o totalmente saturado como 1,4-dihidropiridilo, 2,3,4,5-tetrahidropirimidinilo, 1,4-dihidropirimidinilo, 1,2-dihidropirazinilo, etc o piranilo (v.g. 2H-piranilo o 4H-piranilo), etc, que puede estar sustituido por lo menos con un grupo hidroxilo, oxo, tioxo, mercapto, alquilo, halógeno, hidroxialquilo y haloalquilo.

30 Los grupos alquilo y radicales alquilo son radicales monovalentes de un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, preferiblemente radicales inferiores como metilo, etilo,

1 propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo u octilo.

5 El grupo alquiltio contiene el radical alquilo antes mencionado y preferiblemente es alquiltio inferior, como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, t-butiltio, pentiltio, neopentiltio, hexiltio, heptiltio u octiltio.

El halógeno y el radical halo son flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El radical haloalquilo contiene el radical halo y el radical alquilo mencionados anteriormente y es preferiblemente haloalquilo inferior, como monohaloalquilo inferior (v.g. clorometilo, bromometilo o cloropropilo), dihaloalquilo inferior (v.g. 1,2-dicloroetilo, 1,2-dibromoetilo o 2,2-dicloroetilo) o trihaloalquilo inferior (v.g. trifluormetilo o 1,2,2-tricloroetilo).

15 El radical halofenilo contiene el radical halo mencionado anteriormente, como clorofenilo, diclorofenilo o bromofenilo.

20 El radical N',N'-dialquilaminoalquilidenamino es preferiblemente N',N'-dialquil(inferior)aminoalquiliden(inferior)amino, tal como N',N'-dimetilaminometilenamino, N',N'-dietilaminometilenamino o N',N'-dimetilaminoetilidenamino.

25 El radical alquileo es un radical bivalente de un hidrocarburo lineal o ramificado saturado, preferiblemente inferior, tal como metileno, metilmetileno, etileno, trimetileno, propileno, dimetilmetileno o tetrametileno.

30 El radical hidroxialquilo es preferiblemente hidroxialquilo inferior como hidroximetilo, 1- o 2-hidroxi-etilo, 1, 2 o 3 hidroxipropilo o 1-hidroxi-isopropilo.

1  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

El grupo heterociclo-tio incluye los empleados convencionalmente en el campo de las cefalosporinas como sustituyente sobre el grupo 3-metilo y este radical heterocíclico está preferiblemente ilustrado por los grupos N-heterocíclicos tales como un grupo heteromonocíclico insaturado, de 3 a 8 miembros, conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidinilo, piraznilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo);

un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino o piperazinilo);

un grupo heterocíclico condensado insaturado, conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno (v.g. indolilo, isoindolilo, indolizininilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo o benzotriazolilo);

un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. oxazolilo, isoxazolilo u oxadiazolilo);

un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. morfolinilo);

un grupo heterocíclico condensado insaturado, conteniendo 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. benzoxazolilo o benzoxadiazolilo);

un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 o 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. tiazolilo o tiadiazolilo);

un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 o 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitró-

1        geno (v.g. tiazolidinilo);  
un grupo heterocíclico condensado insaturado, conteniendo  
1 o 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. benzotiazolilo o benzotiadiazolilo) y similares;  
5        donde el radical heterocíclico puede contener como mínimo un sustituyente adecuado tal como el grupo alquilo ilustrado anteriormente; alqueno; arilo; halógeno como el ilustrado anteriormente; amino; imino; aminoalquilo; acilaminoalquilo; mono- o di-alquilaminoalquilo; carboxialquilo y  
10       similares.

El radical alqueno es un radical monovalente de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces y preferiblemente es alqueno inferior como vinilo, alilo, butenilo, butanodienilo o penta-2,4-dienilo.

15       El radical arilo es, por ejemplo, fenilo, toluilo o xililo.

El radical aminoalquilo es preferiblemente aminoalquilo inferior como aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo o aminohexilo.

20       El radical acilaminoalquilo es un grupo aminoalquilo N-acilado y son ejemplos adecuados del radical acilo los grupos alcanilo mencionados anteriormente, arilo como benzilo o toluilo, alcanilo que es alcanilo sustituido con un grupo arilo de los mencionados anteriormente, tal como  
25       2-fenilacetilo o 3-fenilpropionilo, o un grupo sulfonilo orgánico (v.g. mesilo o tosilo).

Los ejemplos preferidos de radical acilaminoalquilo son los radicales alcanamido(inferior)-alquilo(inferior), como acetamidometilo, propionamidometilo o acetamidoetilo;  
30       aroilamido-alquilo(inferior) como benzamidometilo o toluoil-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

aminometilo y aralcano(inferior)amido-alquilo(inferior) como (2-fenilacetamido)metilo o (3-fenilpropionamido)metilo.

Los ejemplos preferidos de mono- o di-alquilamino-alquilo son mono- o di-alquil(inferior)amino-alquilo(inferior), donde los radicales alquilo inferior son los ilustrados anteriormente, tales como metilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminometilo, etilaminoetilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metilaminopropilo o dietilaminopropilo.

Los ejemplos preferidos de carboxialquilo son carboxialquilo inferior, tales como carboximetilo, carboxietilo o carboxipropilo.

El grupo carboxi protegido significa un grupo donde el grupo carboxi del compuesto (1) está modificado, con lo que el compuesto (1) puede exhibir farmacéuticamente propiedades más eficaces, por ejemplo mejor absorción por administración oral y, para este fin, son convencionalmente empleados los ésteres en este campo. Los radicales éster adecuados para administración oral son aciloxialquilo (preferiblemente 1-aciloxialquilo) cuyos radicales acilo y alquilo son los mencionados anteriormente y, preferiblemente, alcanoiloxialquilo como acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 1-propionilmetilo, butiniloximetilo o valeriloximetilo; aroiloxialquilo como benzoiloximetilo o 1-benzoiletilo y 1-aralcanoiloxialquilo como 2-fenilacetoximetilo o 1-(2-fenilacetoxi)etilo y otros ésteres donde el átomo de oxígeno del aciloxialquilo es sustituido por un átomo de nitrógeno o azufre (es decir, el éster acilamidoalquílico o el éster aciltioalquílico) y un éster de isobenzofuran-1-il-metilo también es eficaz para uso oral y, además de los ésteres anteriores, podemos in-

1 cluir los siguientes ésteres habituales mencionados a con-  
tinuación dentro del alcance del término grupo carboxi pro-  
tegido de esta invención:

5 ésteres alquílicos (v.g. éster metílico, éster etílico,  
éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster  
isobutílico, éster t-butílico, éster t-pentílico o éster  
hexílico);

ésteres alcanosulfonilalquílicos (inferiores) (v.g. éster  
2-mesiletílico o éster 3-mesilpropílico);

10 ésteres mono(di o tri)-haloalquílicos (v.g. éster tricloro-  
metílico, éster 2-yodoetílico o éster 2,2,2-tricloroetílico)

15 ésteres aralquílicos que pueden contener por lo menos un  
sustituyente adecuado (v.g. éster bencílico, éster 4-metoxi-  
bencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster  
trifénico, éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)me-  
tílico, éster 3,4-dimetoxibencílico o éster 4-hidroxí-3,5-  
di-t-butílbencílico);

ésteres aroílalquílicos (v.g. éster fenacético o éster toluoíl  
metílico);

20 ésteres alcoílalquílicos (v.g. éster metoximetílico o éster  
etoximetílico);

ésteres alcanoílalquílicos (v.g. éster acetónico o éster  
propionílmético);

25 ésteres cicloalquílalquílicos (v.g. éster 1-ciclopropíletíli-  
co o éster 2-ciclopropílmético);

ésteres alquénílicos (v.g. éster alílico o éster isopropenlí-  
co);

ésteres alquínílicos (v.g. éster etínico o éster propínli-  
co);

30 ésteres arílicos que pueden contener como mínimo un sustituo-

1 yente adecuado (v.g. éster fenílico, éster p-nitrofenílico,  
éster p-clorofenílico, éster toílico, éster t-butilfenílico,  
éster silílico, éster mesitílico o éster cumenílico);  
5 un éster con compuestos silílicos, como éster metildicloro-  
silílico, éster clorodimetilsilílico, éster trimetilsilíli-  
co, éster trietilsilílico, éster metildietilsilílico, éster  
metoxidiclorosilílico, éster clorodietoxisilílico, éster me-  
tildietoxisilílico o éster tri(2-cloroetoxi)silílico y si-  
milares.

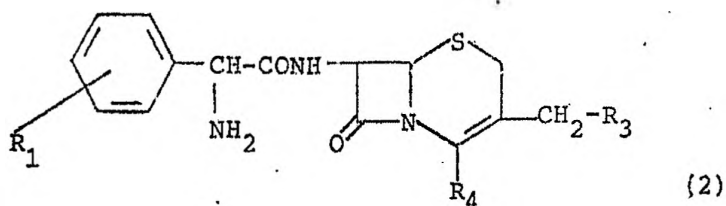
10 El término "inferior" utilizado en relación con un  
radical hidrocarburo alifático, como alquilo, alquenilo,  
alquinilo, alquilenilo o alquilideno, se refiere a un radical  
de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de  
carbono.

15 Las sales de los compuestos (1) comprenden las sales  
en la función carboxi o en la función amino y las sales in-  
ternas. Las sales en la función carboxi, son, por ejemplo,  
sales con un metal alcalino como sodio o potasio, un metal  
alcalino-térreo como calcio o magnesio, amoníaco, una base  
20 orgánica como dietilamina, trietilamina, trimetilamina, piri-  
dina, dimetilamilo, etanolamina, dietanolamina, trietanol-  
amina, díciclohexilamina, piperazina o N-metilmorfolina y  
un aminoácido básico como lisina o arginina. Las sales de la  
función amino son, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos  
25 como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico  
o ácido fosfórico, ácidos orgánicos como ácido fórmico, áci-  
do acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico,  
ácido maleico, ácido glutárico o ácido palmítico y aminoáci-  
dos ácidos como ácido aspártico o ácido glutámico y simi-  
30 lares.

1 De acuerdo con esta invención, el compuesto (1) puede ser producido por diversos procedimientos comprendidos dentro de la siguiente clasificación:

Procedimiento 1

5 Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son los definidos anteriormente, o su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo, con un ácido carboxílico de fórmula:



donde  $R_2$  es el definido anteriormente, o una sal del mismo o un derivado reactivo en el grupo carboxi, para dar el compuesto (1) o su sal.

20 El derivado reactivo adecuado en el grupo amino del compuesto de partida (2) puede ser isocianato, isotiocianato o una base de Schiff o su isómero tautomérico del tipo de enamina formado por reacción del grupo amino con un aldehído (v.g. acetaldehído, isopentaldehído, benzaldehído, salicilaldehído, fenilacetaldehído, p-nitrobenzaldehído, m-clorobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, hidroxinaftoaldehído, furfural, tiofencarboaldehído, etc) o una cetona (v.g. acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetilacetona, acetoacetato de etilo, etc), un derivado silílico formado por  
25 reacción del compuesto (2) con un compuesto silflico convencional como bis(trimetilsilil)acetamida o similares, un de-  
30

1 derivado formado por reacción del compuesto (2) con tricloruro de fósforo o fosgeno y similares.

5 En esta reacción, el compuesto (2) puede reaccionar con un exceso de compuesto silílico para formar un derivado silílico del compuesto (2) en el grupo carboxi o en los grupos amino y carboxi, antes de someterlo a la reacción con el compuesto (3) o con sus derivados reactivos en el grupo carboxi o sus sales y esto también está incluido en los límites de esta reacción.

10 Como ejemplos de la sal del compuesto (2) podemos remitir a las del compuesto (1) deseado, ilustradas anteriormente.

15 El derivado reactivo adecuado en el grupo carboxi de otro compuesto de partida (3) puede ser un haluro de ácido, un anhídrido, una amida activada, un éster activado y similares. El ejemplo adecuado puede ser el cloruro de ácido, la azida, un anhídrido mixto con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (v.g. ácido dialquilsfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico o ácido fosfórico halogenado), ácido dialquilsforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácidos alquilcarbónicos, ácidos carboxílicos alifáticos (v.g. ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacético) o ácidos carboxílicos aromáticos (v.g. ácido benzoico); un anhídrido simétrico; una amida activada con imidazol, imidazol 4-sustituido, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado (v.g. éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetilmoniomético  $\{(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-\}$ , éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico,

20  
25  
30

1 éster triclorofenílico, éster pentaclorofenílico, éster  
mesilfenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico,  
tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster  
5 carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster  
piperidílico o tioéster 8-quinolílico), o un éster con N,N-  
dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)piridona, N-hidroxi-  
succinimida, N-hidroxiftalimida o 1-hidroxi-6-cloro-1H-ben-  
zotriazol y similares. Estos derivados reactivos pueden ser  
10 seleccionados opcionalmente entre ellos de acuerdo con el  
tipo del compuesto (3) a utilizar.

La sal del compuesto (3) es preferiblemente una sal  
con una base inorgánica como sodio, potasio o calcio o una  
base orgánica como trietilamina o piridina.

15 La reacción se lleva a cabo habitualmente en un di-  
solvente convencional como agua, acetona, dioxano, acetoni-  
trilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno,  
tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida,  
piridina o cualquier disolvente orgánico que no influya adver-  
samente en la reacción. Entre estos disolventes, pueden uti-  
20 lizarse los disolventes hidrófilos en mezcla con agua.

Cuando el compuesto (3) se utiliza en forma de áci-  
do libre o en forma de sus sales en la reacción, esta últi-  
ma se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agen-  
te condensante convencional como N,N'-díciclohexilcarbodiimi-  
25 da, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-  
N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbo-  
diimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetil-  
aminopropil)carbodiimida, N,N-carbonil-bis(2-metilimidazol),  
pentametilenceten-N-ciclohexilimina, difenilceten-N-ciclohe-  
30 xilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfitos

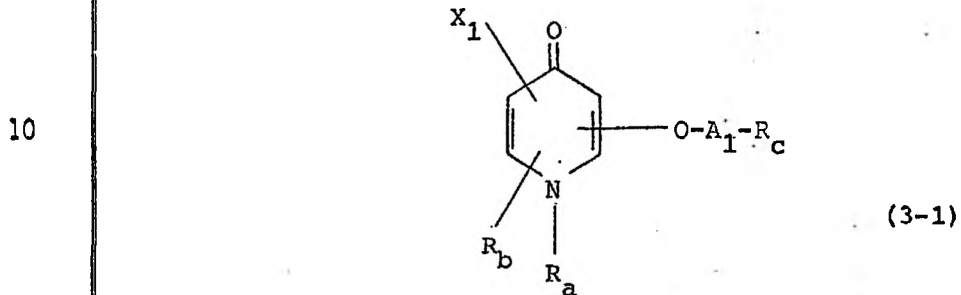
1 de trialquilo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopro-  
pilo, oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro  
de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, sal de 2-  
5 etil-7-hidroxibenzoisoxazolio, sal intramolecular de hidró-  
xido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)isoxazolio, cloruro de (cloro-  
metilen)dimetilamonio, 1-(p-clorobencenosulfonilo)xi)-6-clo-  
ro-1H-benzotriazol, un reactivo de Vilsmeier que se prepara,  
por ejemplo, por reacción de dimetilformamida con cloruro de  
10 tionilo, fosgeno, cloruro de oxalilo o pentacloruro de fósfo-  
ro o similares.

La reacción también puede llevarse a cabo en presen-  
cia de una base orgánica o inorgánica tal como un bicarbona-  
to de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un hi-  
dróxido de metal alcalino-térreo, un alcóxido inferior de  
15 metal alcalino, trialquil(inferior)aminas, piridina, N-alquil-  
(inferior)morfolinás, N,N-dialquil(inferior)encilaminas o  
similares. La temperatura de reacción no es crítica y habitual-  
mente la reacción se lleva a cabo enfriando o a la temperatu-  
ra ambiente.

20 En el caso de que esta reacción se lleve a cabo en  
presencia de un reactivo de Vilsmeier como el mencionado ante-  
riormente, con el compuesto (3) donde R<sub>2</sub> es alcánolo susti-  
tuido con la función amino llevando un grupo heterocíclico de  
25 5 o 6 miembros, ocasionalmente puede producirse el compuesto  
(1-5) que es definido en el siguiente procedimiento 5. Y el  
compuesto (1-5) así producido puede convertirse en el corres-  
pondiente compuesto amínico libre (1-4) que también está  
definido en el siguiente procedimiento 5, por separación del  
30 grupo N',N'-dialquilaminoalquilideno, como se ilustra en el  
siguiente procedimiento 5 o, en algunas ocasiones, durante

1 el post-tratamiento de la mezcla de reacción para aislar  
y/o purificar el compuesto (1-5).

El compuesto de partida (3) donde  $R_2$  es un grupo  
alcanofilo sustituido con un grupo de fórmula  $-A-R_5$  (donde  
5 A y  $R_5$  son los definidos anteriormente) es nuevo y entre  
ellos el nuevo compuesto representable por la siguiente  
fórmula:

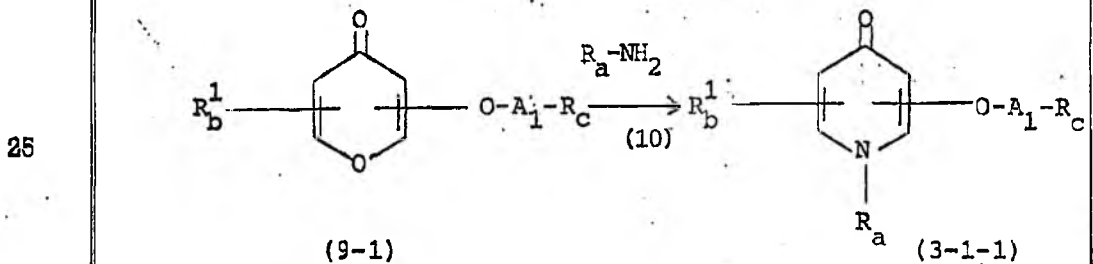


donde

- 15
- $R_a$  es hidrógeno o alquilo,
  - $R_b$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo,
  - $R_c$  es carboxi o carboxi protegido,
  - $A_1$  es alquileno y
  - $X_1$  es hidrógeno o halógeno,

20 puede ser preparado de acuerdo con los siguientes procedi-  
mientos:

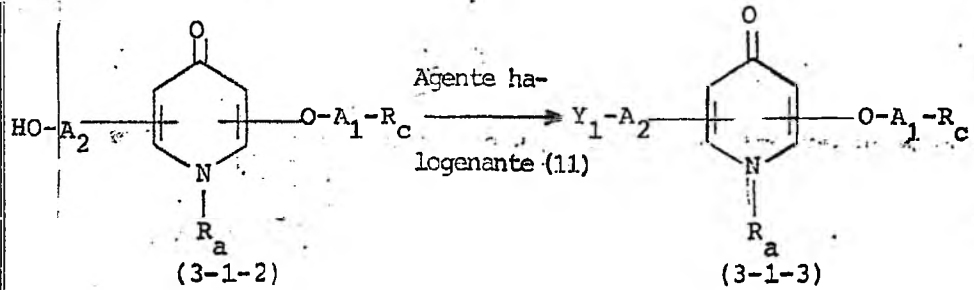
(Procedimiento i)



donde  $R_a$ ,  $R_c$  y  $A_1$  son los definidos anteriormente y  $R_b^1$  es  
hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo.

30

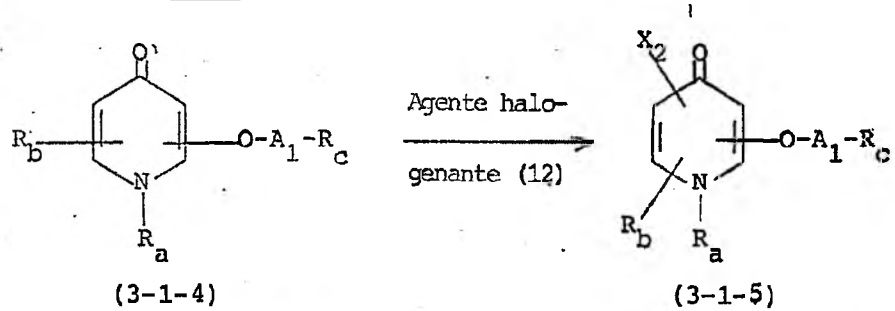
1 (Procedimiento ii)



donde R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> y A<sub>1</sub> son los definidos anteriormente y A<sub>2</sub> es alquileo e Y<sub>1</sub> es halógeno.

10 El agente halogenante adecuado (11) es un agente convencional utilizado para la transformación del grupo hidroxilo en un átomo de halógeno, tal como cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo.

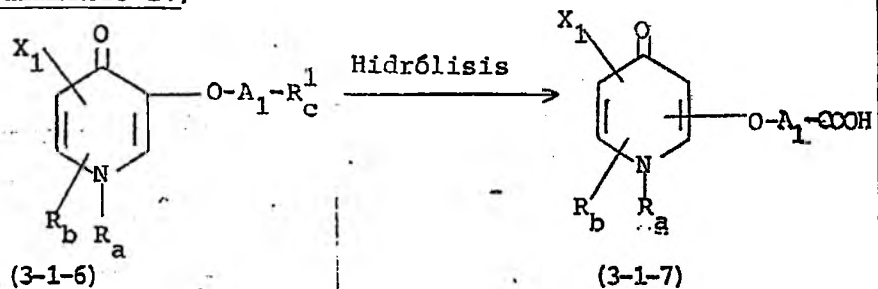
15 (Procedimiento iii)



20 donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y A<sub>1</sub> son los definidos anteriormente y X<sub>2</sub> es halógeno.

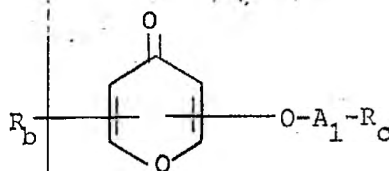
25 Un agente halogenante adecuado (12) incluye un agente convencional utilizado para sustituir un átomo de hidrógeno por un átomo de halógeno, tal como halógeno, N-haloimidas (v.g. N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida y N-bromoftalimida), hipoclorito sódico o ácido tricloroisocianúrico.

30 (Procedimiento iv)



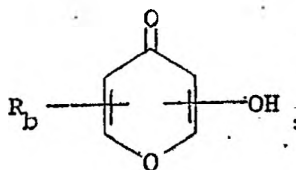
1 donde  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $A_1$  y  $X_1$  son los definidos anteriormente y  $R_c^1$  es carboxi protegido.

Un compuesto de fórmula:



(9)

10 donde  $R_b$ ,  $R_c$  y  $A_1$  son los definidos anteriormente, que incluye el compuesto (9-1) utilizado como compuesto de partida en el Procedimiento i, puede ser preparado por reacción de un compuesto de fórmula:



(9-2)

donde  $R_b$  es el definido anteriormente, con un compuesto de fórmula:



donde  $R_c$  y  $A_1$  son los definidos anteriormente e  $Y_2$  es un resto de un ácido como ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, un ácido alcanosulfónico o ácido toluensulfónico.

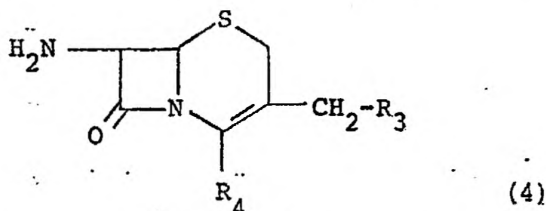
25 Los compuestos (9) y (3-1-4) donde  $R_b$  es alquilo pueden ser preparados por reducción de los compuestos donde  $R_b$  es haloalquilo. En esta reacción, puede utilizarse cualquier reducción convencional empleada para sustituir un átomo de halógeno por un átomo de hidrógeno, por ejemplo la reducción que utiliza un ácido y un metal o la reducción catalítica.

30 Y además, el nuevo compuesto de partida (3) distinto

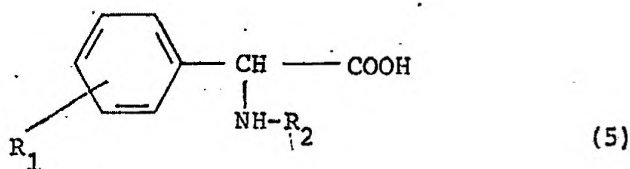
1 de los compuestos de 4-oxo-1,4-dihidropiridina antes mencio-  
nados, puede ser preparado por métodos análogos y/o conven-  
cionales, muy conocidos en la técnica de preparación de com-  
puestos análogos.

5 Procedimiento 2

Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un  
compuesto de fórmula:

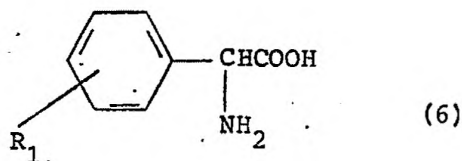


15 donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos anteriormente, o su derivado  
reactivo en el grupo amino o una sal del mismo, con un com-  
puesto de fenilglicina N-sustituído de fórmula:



25 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente, o una sal o  
un derivado reactivo en el grupo carboxi, para dar el compues-  
to (1) o su sal.

El compuesto de partida (5) puede ser preparado por  
reacción de un compuesto de fórmula:



donde R<sub>1</sub> es el definido anteriormente, o su derivado reactivo  
en el grupo amino o una sal del mismo, con el ácido carboxili-

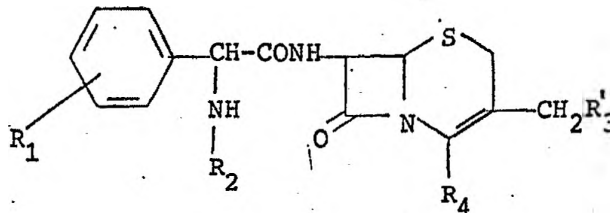
1 co (3) o su sal o derivado reactivo del grupo carboxi.....

Son ejemplos del derivado reactivo en el grupo amino y de sal de los compuestos (4) y (6) los que se han citado en el caso del compuesto (2) y también la sal y el derivado reactivo en el grupo carboxi del compuesto (5) puede ser referido a los de los compuestos (2) y (3) ilustrados en el procedimiento 1, respectivamente.

Las reacciones para la preparación del compuesto de partida (5) por reacción del compuesto (6) con el compuesto (3) y para este Procedimiento 2 también pueden ser citadas aquí y pueden llevarse a cabo prácticamente de la misma forma que el Procedimiento 1.

Procedimiento 3

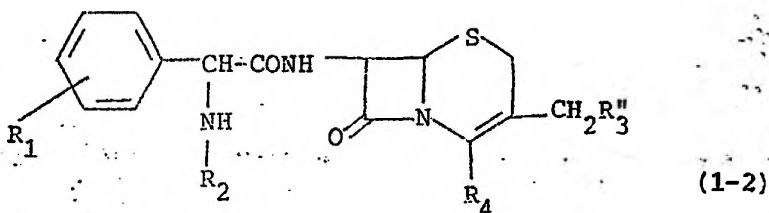
15 Entre los compuestos (1), algunos compuestos de fórmula:



(1-1)

20 donde R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos anteriormente y R<sub>2</sub> es un grupo alcanóilo sustituido con un grupo de fórmula -A-R<sub>5</sub> (donde A y R<sub>5</sub> son los definidos anteriormente) y R<sub>3</sub> es un grupo heterociclo-tio que puede contener sustituyentes adecuados, pueden ser preparados por el Procedimiento 3 que  
25 consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

30



10

donde  $R_1$  y  $R_4$  son los definidos anteriormente y  $R_2$  es el definido en la fórmula (1-1) y  $R''_3$  es un grupo convencional capaz de ser sustituido por el resto ( $-R'_3$ ) de un compuesto de fórmula (14) mencionado más adelante, con un compuesto de fórmula:



15

donde  $R'_3$  es el definido anteriormente, o su derivado reactivo en el grupo mercapto.

El derivado reactivo adecuado en el grupo mercapto del compuesto (14) es una sal metálica tal como las sales de metales alcalinos (v.g. sal sódica o potásica), una sal de metal alcalino-térreo (v.g. sal magnésica) y similares.

20

25

30

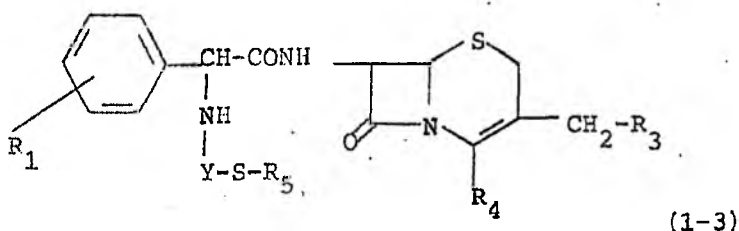
La reacción del Procedimiento 3 se lleva a cabo habitualmente en un disolvente como agua, acetona, cloroformo, nitrobenceno, dimetilformamida, metanol, etanol; dimetilsulfóxido o cualquier otro disolvente orgánico que no influya adversamente en la reacción, preferiblemente en un disolvente más bien muy polar. Los disolventes hidrófilos pueden ser utilizados en mezcla con agua. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio aproximadamente neutro. Cuando se utiliza el compuesto (1-2) o (14) en forma libre, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, una trialkilamina o similares. La temperatura de reacción no es crí-

1 tica y habitualmente la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada.

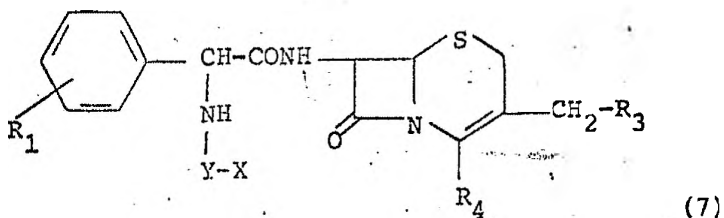
El compuesto de partida (1-2) puede ser preparado por los Procedimientos 1 y 2.

5 Procedimiento 4

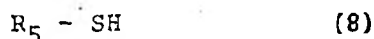
Entre los compuestos (1) algunos compuestos de fórmula:



15 donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son los definidos anteriormente e Y es un grupo alcanoilo o una sal del mismo, pueden ser preparados mediante el Procedimiento 4 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



25 donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  e Y son los definidos anteriormente y X es un grupo capaz de ser sustituido por el grupo  $R_5-S-$  del compuesto (8) mencionado más adelante, o su sal, con un compuesto de fórmula:



donde  $R_5$  es el definido anteriormente, o su sal.

30 El grupo capaz de ser sustituido por el grupo representado por X incluye todos los grupos convencionales como un resto ácido como halógeno, azido, un grupo aciloxi cuyo radi-

1 cal acilo es de los mencionados anteriormente y preferible-  
mente es alcanoiloxi inferior (v.g. formiloxi, acetoxi, pro-  
pioniloxi, butiriloxi o isobutiriloxi) o aroiloxi (v.g. ben-  
ciloxi o toluoiloxi) o similares y sulfoniloxi orgánico como  
5 mesiloxi, bencenosulfoniloxi o p-tosiloxi.

Como sal del compuesto tiófico (8), se emplea pre-  
feriblemente una sal con un metal alcalino, como sodio o po-  
tasio.

10 La reacción del Procedimiento 4 se lleva a cabo ha-  
bitualmente en un disolvente convencional como agua, acetona,  
cloroformo, nitrobenceno, dimetilformamida, metanol, etanol,  
dimetilsulfóxido o cualquier otro disolvente más bien muy po-  
lar, que no influya adversamente en la reacción, y una mezcla  
de los mismos. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en  
15 condiciones aproximadamente neutras. Cuando el compuesto (7)  
y/o el compuesto (8) se utiliza en forma libre, la reacción  
se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base orgá-  
nica o inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, un  
carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcali-  
no, una trialkuilamina, piridina o similares. La temperatura  
de reacción no es crítica y habitualmente la reacción se lle-  
va a cabo a la temperatura ambiente o a temperaturas ligera-  
mente elevadas.

25 El compuesto de partida (7) puede prepararse, por  
ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (2) con un compues-  
to de fórmula:

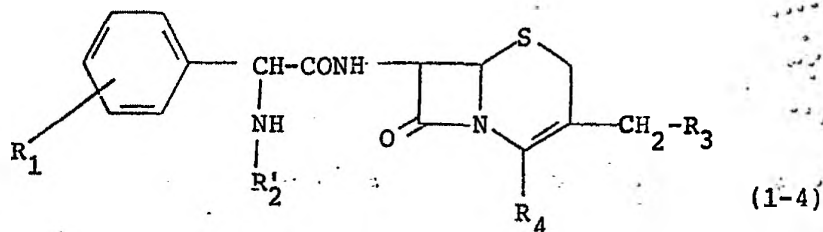


donde X e Y son los definidos anteriormente y X' es halógeno.

30 Procedimiento 5

Algunos compuestos (1) de fórmula:

1

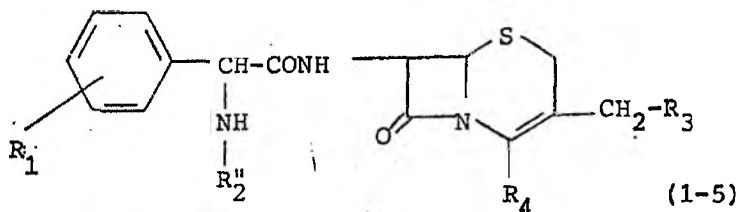


5

10

donde  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son los definidos anteriormente y  $R'_2$  es un grupo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un grupo heterocíclico de 6 miembros conteniendo 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde estos grupos heterocíclicos están sustituidos cada uno de ellos con un grupo amino, pueden ser preparados por hidrólisis de un compuesto de fórmula:

15



20

25

donde  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son los definidos anteriormente y  $R''_2$  es un grupo alcanóilo sustituido con dicho grupo heterocíclico definido por  $R'_2$  en el compuesto (1-4), con la condición de que esté sustituido con  $N',N'$ -dialquilaminoalquilidenamino, en lugar del grupo amino, o su sal.

La hidrólisis de este procedimiento se lleva a cabo de forma convencional y preferiblemente en condiciones ácidas.

30

Como ejemplos adecuados del ácido utilizado para realizar la hidrólisis ácida citaremos los ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfú-

1 rico y los ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido trifluoroacético o ácido p-toluensulfónico.

5 La reacción de este procedimiento se lleva a cabo habitualmente en un disolvente convencional como agua, metanol, etanol, acetona, cloroformo, nitrobenzono, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o cualquier otro disolvente bastante polar que no influya adversamente en la reacción y mezcla de los mismos.

10 La temperatura de reacción no es crítica y habitualmente la reacción se lleva a cabo enfriando o hasta una temperatura ligeramente elevada.

El compuesto de partida (1-5) puede ser preparado por el Procedimiento (1).

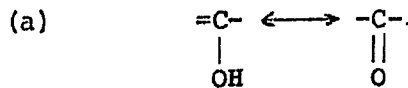
15 De acuerdo con los procedimientos de esta invención, el producto puede ser separado y aislado de la mezcla de reacción y purificado por los métodos comúnmente utilizados, por ejemplo extracción, precipitación, cromatografía, cristalización o recristalización.

20 En el caso de que se obtenga el compuesto (1) con un grupo amino libre y/o un grupo carboxi libre, puede ser opcionalmente transformado en su correspondiente sal por un método convencional.

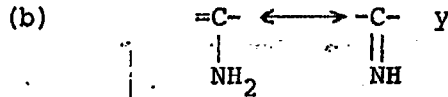
25 En el caso de que el o los sustituyentes de los compuestos (1), (1-1) y (1-3) y de los compuestos de partida (3), (5), (1-2) y (8) estén seleccionados entre hidroxilo, oxo, amino, imino, mercapto y tioxo, puede haber ocasionalmente una pareja de cada dos isómeros tautoméricos de los mismos debido al tautomerismo ilustrado a continuación:

30

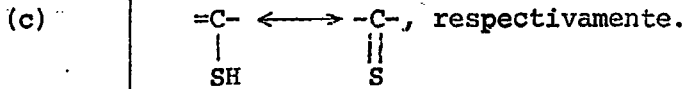
1



5



10



15

Por lo tanto, estos tipos de los isómeros de todos los compuestos descritos en esta memoria están incluidos naturalmente en la invención.

El compuesto (1) y sus sales proporcionados por esta invención poseen actividad antibacteriana e inhiben el crecimiento de diversos microorganismos patógenos que incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. En la administración práctica para fines terapéuticos, se utiliza preferiblemente la forma libre o las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (1).

20

Para administración terapéutica, los compuestos de cefalosporina de esta invención se utilizan oral o parenteralmente en forma de preparado farmacéutico que contiene dichos compuestos en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables, como excipientes sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, adecuados para administración oral o parenteral. Los preparados farmacéuticos pueden estar, por ejemplo, en forma

25

sólida como cápsulas, tabletas, trociscos, ungüentos o supositorios o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea, pueden incluirse en los preparados anteriores sustancias auxiliares, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, tampones y otros aditivos

30

1 comúnmente utilizados.

Aunque la dosis del compuesto (1) varía con la edad y el estado del paciente, una dosis individual media de unos 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g y 2 g de los compuestos de esta invención es eficaz en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por las bacterias. En general, pueden administrarse diariamente entre 1 g y unos 20 g o incluso más del compuesto (1).

5  
10 Para ilustrar la utilidad del compuesto (1) de esta invención, se indican las siguientes concentraciones mínimas de inhibición de algunos compuestos representativos frente a algunas cepas experimentales.

Método de ensayo

15 La concentración mínima de inhibición (CMI) fué determinada por el método de dilución al doble en placa de agar descrito a continuación.

Se depositan 4 ml. de un cultivo de una noche de cada cepa experimental en caldo de soja-tripticosa sobre agar de infusión de corazón (agar IC) conteniendo concentraciones graduales de antibióticos representativos y las CMI se expresan en  $\mu\text{g/ml}$  después de incubar a  $37^\circ\text{C}$  durante 20 horas.

20 Compuestos de ensayo y resultados (CMI)

Bacterias experimentales ( $10^8$ células viables por ml)	Compuesto de ensayo, (mcg/ml)	
	Compuesto del Ejemplo 1-10	Compuesto del Ejemplo 1-31
25 Staph. Aureus 209-P	0,78	1,56
B. Subtilis ATCC-6633	0,20	0,78
Sal. Enteritidis	0,78	0,39

30

1	Compuesto de ensayo (mcg/ml)	Bacterias experimentales		
		Sh. flexneri 2a*	Sal Enteritidis *	Ps. Aeruginosa**
	Compuesto del Ej. 1-31	0,2	véase la tabla anterior	0,78
	Compuesto del Ej. 1-34	0,2	0,2	0,78
5	Compuesto del Ej. 1-35	0,39	0,39	0,78
	Compuesto del Ej. 1-36	0,39	0,78	1,56
	Compuesto del Ej. 1-37	0,1	0,05	0,78

\* 10<sup>8</sup> células viables por mililitro.

\*\* 10<sup>6</sup> células viables por mililitro.

10	Compuesto de ensayo	Ps. Aeruginosa 72i 10 <sup>6</sup> células viables por mililitro (mcg/ml)
	1-1)	0,39
	1-6)	1,56
15	1-10)	0,39
	1-16)	1,56
	1-20)	0,78
	2-1)	0,39

20 Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para ilustrar esta invención.

PREPARACION 1 {Preparación del compuesto (3)}

25 1) Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 1,42 g de 2-hidroximetil-5-hidroxi-4H-piran-4-ona, 2,0 g de 2-bromoacetato de etilo, 1,38 g de carbonato potásico y 50 mg de yoduro potásico en acetona seca. La sustancia insoluble se separa por filtración y la acetona se evapora. El residuo se extrae con 50 ml de acetato de etilo y el extracto se lava con 20 ml de agua, ácido clorhídrico al 10 % y una solución acuosa de cloruro sódico, sucesivamente, se seca y

30 se concentra.

1 El aceite amarillo pálido residual (3,0 g) se lava  
dos veces con 20 ml de n-hexano con sacudidas y se cristali-  
za por adición de una mezcla de benceno y n-hexano. Los cris-  
tales resultantes se recogen por filtración y se secan para  
5 dar 2,15 g de cristales. Los cristales así obtenidos (1 g)  
se recrystalizan en 30 ml de benceno para dar 0,9 g de cris-  
tales de monohidrato de 2-(4-oxo-6-hidroximetil-4H-piran-3-  
iloxi)acetato de etilo, p.f. 52-53°C.

10 2) Una mezcla de 10 g de monohidrato de 2-(4-oxo-  
6-hidroximetil-4H-piran-3-il-oxi)acetato de etilo en amonia-  
co concentrado se calienta a 120°C durante 10 horas en una  
vasija herméticamente cerrada y después se concentra la mez-  
cla de reacción. Al residuo se añade agua y la solución resul-  
tante se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 %. El  
15 precipitado resultante se lava con agua y se seca para dar  
6 g de cristales de ácido 2-(4-oxo-6-hidroximetil-1,4-dihidro-  
piridin-3-il-oxi)acético.

Espectro UV:  $\lambda_{max}$  HCl 0,1N 244, 278 nm.

20 3) Se disuelven 5,97 g de ácido 2-(4-oxo-6-hidroxi-  
metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético en una mezcla de  
300 ml de metanol y 420 ml de agua a 65-70°C y la solución se  
agita a la misma temperatura. Se añaden 2,79 g de ácido tri-  
cloroisocianúrico y la mezcla resultante se agita a la misma  
temperatura durante hora y media y después se deja en reposo  
25 a la temperatura ambiente durante la noche. Se enfría la mez-  
cla de reacción y los cristales resultantes se recogen por  
filtración, se lavan con agua y se secan. Los cristales obte-  
nidos (4,1 g) se recrystalizan en 100 ml de agua para dar  
3,4 g de cristales de ácido 2-(4-oxo-5-cloro-6-hidroximetil-  
1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético, p.f. 240-245°C (desc.).  
30

1                   4) A 10 g de cristales de ácido 2-(4-oxo-6-hidroxi-  
metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético se agregan 25 ml  
de cloruro de tionilo y la mezcla se agita durante 30 minutos.  
Después de enfriar, se añaden 125 ml de dimetilformamida a  
5 la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agita duran-  
te una hora. La mezcla resultante se vierte en 750 ml de agua  
fría y la solución acuosa se ajusta a pH 2 con una solución  
acuosa de bicarbonato sódico y después se enfría con hielo  
durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogen por  
10 filtración y se lavan con agua para dar 8,7 g de cristales  
de ácido 2-(4-oxo-6-clorometil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)  
acético. (Este producto se convierte en el monohidrato de  
su hidroccloruro, p.f. 150-155°C, por recristalización en una  
mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico al 10 % y 5 ml de agua).

15                   5)-(1). Se deja en reposo a la temperatura ambiente,  
durante una hora, una mezcla de 26,4 g de monohidrato de 2-  
(4-oxo-6-hidroxi-4H-piran-3-il-oxi)acetato de etilo y  
60 ml de cloruro de tionilo. Después de separar el exceso de  
cloruro de tionilo, se agrega acetato de etilo al residuo y  
20 la solución se lava con una solución acuosa saturada de clo-  
ruro sódico. La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfa-  
to magnésico y se concentra. El residuo se tritura con una  
mezcla de benceno y éter de petróleo para dar 16,5 g de cris-  
tales. Por recristalización en tetracloruro de carbono se  
25 obtienen cristales de 2-(4-oxo-6-clorometil-4H-piran-3-il-oxi)  
acetato de etilo, p.f. 98-100°C.

30                   5)-(2). A una solución de 3,2 g de 2-clorometil-5-  
hidroxi-4H-piran-4-ona y 3,4 g de 2-bromoacetato de etilo en  
100 ml de dimetilformamida seca se añaden poco a poco 960 mg  
de hidruro sódico al 50 %, a la temperatura ambiente y agitan-

1 do y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante  
una hora. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo  
y la sustancia insoluble se separa por filtración. El fil-  
trado se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al 10% y se  
5 extrae con éter dietílico. El extracto se seca y concentra.  
El residuo cristalino se tritura con una mezcla de éter de  
petróleo y benceno, se recoge por filtración y se seca para  
dar 2,5 g de cristales que se recrystalizan en tetracloruro  
de carbono para dar cristales de 2-(4-oxo-6-clorometil-4H-  
10 piran-3-il-oxi)acetato de etilo, p.f. 98-100°C.

6) Una mezcla de 16,0 g de 2-(4-oxo-6-clorometil-4H-  
piran-3-il-oxi)acetato de etilo en 80 ml de ácido acético se  
agita a la temperatura ambiente y se añaden 8,0 g de cinc.  
15 La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente duran-  
te 4 horas y se filtra. Se concentra el filtrado y al mismo  
se añade acetato de etilo. La mezcla se ajusta a pH 8 con  
una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y la sus-  
tancia insoluble se separa por filtración. La capa de aceta-  
to de etilo se seca sobre sulfato magnésico y se concentra.  
20 Se agrega benceno al residuo, los cristales resultantes se  
recogen por filtración y se secan para dar 8,3 g de cristales  
que se recrystalizan en benceno para dar cristales de 2-(4-  
oxo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acetato de etilo, p.f. 95-98°C.

7) Se calienta a 120°C durante 10 horas una mezcla  
25 de 6,36 g de 2-(4-oxo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acetato de  
etilo y 30 ml de amoníaco concentrado. Se concentra la mez-  
cla de reacción y al residuo se añaden 50 ml de agua. La mez-  
cla acuosa resultante se ajusta a pH 2-3 con ácido clorhídri-  
co al 10 %. El precipitado resultante se recoge por filtra-  
30 ción y se lava con agua para dar 4,5 g de cristales de dihi-

1 drato de ácido 2-(4-oxo-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)  
acético, p.f. 235-236°C (desc.).

5 8) Se disuelven 2,2 g de dihidrato de ácido 2-(4-  
oxo-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético en una mez-  
10 cía de 120 ml de metanol y 170 ml de agua, calentando en un  
baño de agua. La solución se agita a 65-70°C y a la misma se  
añaden 1,1 g de ácido tricloroisocianúrico. La mezcla resul-  
tante se agita durante hora y media a 65-70°C. La mezcla de  
15 reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente retiran-  
do el baño de agua y se filtra. El precipitado obtenido se  
lava con agua y se seca. Los cristales resultantes (2,0 g)  
se secan a 100°C durante 6 horas a vacío sobre pentóxido de  
fósforo para dar cristales de dihidrato de ácido 2-(4-oxo-  
5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético, p.f.  
240-242°C.

20 9) Se agita a la temperatura ambiente, durante 30  
minutos, una mezcla de 8,3 g de 2-(4-oxo-6-metil-4H-piran-3-  
il-oxi)acetato de etilo en 40 ml de hidróxido sódico 1N. A  
la mezcla se añaden otros 6 ml de hidróxido sódico 1N y la  
mezcla resultante se agita durante 30 minutos. Se añaden go-  
ta a gota a la mezcla de reacción 4 ml de ácido clorhídrico  
concentrado, enfriando con hielo y los cristales resultantes  
se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan para  
25 dar cristales de 6,8 g de ácido 2-(4-oxo-6-metil-4H-piran-3-  
il-oxi)acético.

Espectro IR (Nujol): 1700, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

30 10) A una solución agitada de 9,0 ml de metilamina  
acuosa al 40 % y 9,0 ml de agua se añaden poco a poco, a la  
temperatura ambiente, 6,0 g de ácido 2-(4-oxo-6-metil-4H-pi-  
ran-3-il-oxi)acético. La mezcla se agita a la misma tempera-

1 tura durante 3 horas y se concentra. Al residuo se añaden  
5 ml de agua y la mezcla se ajusta a pH 3. Se recoge el pre-  
cipitado resultante y se lava con agua para dar 1,53 g de  
5 cristales de ácido 2-(1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-  
3-il-oxi)acético, p.f. 240-242°C. Se combinan el filtrado y  
las aguas de lavado, se adsorben en Amberlite IRA-400 (nom-  
bre comercial, preparado por Rohm and Haas.Co.) y se eluye  
con agua y después con ácido clorhídrico 0,3N. La fracción  
de ácido clorhídrico se concentra y seca para dar 3,7 g de  
10 cristales de hidrocioruro de ácido 2-(1,6-dimetil-4-oxo-1,4-  
dihidropiridin-3-il-oxi)acético. El hidrocioruro se disuelve  
en una pequeña cantidad de agua y la solución se ajusta a  
pH 3. Los cristales resultantes se recogen por filtración y  
se lavan con agua para dar una cantidad adicional (2,2 g)  
15 del mismo producto obtenido anteriormente.

11) Se agitan 7,13 g de sodio en 80 ml de tolueno  
por debajo de 30°C y se añade gota a gota una mezcla de 50 g  
de 2,2'-oxidiacetato de dimetilo y 23 g de formiato de etilo  
en 20 ml de tolueno. La mezcla resultante se agita durante  
20 4 horas por debajo de 30°C y se deja en reposo durante la  
noche. A la mezcla de reacción se añaden 80 ml de etanol y  
la mezcla se agita durante 15 minutos, después de lo cual  
se agregan 22,8 g de tiourea. La mezcla se agita durante una  
hora y se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de sepa-  
25 rar el disolvente, se añade al residuo acetato de etilo y  
ácido clorhídrico al 10 % para ajustar la mezcla resultante  
a pH 3. La sustancia insoluble se separa por filtración y la  
capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sul-  
fato magnésico y se concentra. El residuo (50 g) se somete  
30 a cromatografía en columna de gel de sílice con un eluyente

1 (acetato de etilo (1) + benceno (1)) para dar 6,5 g de cristales. Los cristales así obtenidos se recristalizan en acetato de etilo para dar 4,5 g de cristales de 2-(2-mercapto-4-hidroxi-5-pirimidiloxi)acetato de etilo, p.f. 157-160°C.

5 Se disuelven 4,0 g de los cristales así obtenidos y 1,6 g de bicarbonato sódico en 50 ml de agua calentando y la solución resultante se agita. Se añaden poco a poco 12 g de níquel Raney y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado  
10 mientras se enfría con hielo. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 1,0 g de cristales de ácido 2-(4-oxo-1,4-dihidropirimidin-5-il-oxi)acético, p.f. 180-185°C (desc.).

15 12) Se disuelven 9 g de 1-hidroxi-1,2-dihidropirazin-2-ona en 80 ml de dimetilformamida con calefacción y la solución se agita mientras se enfría. Se añaden poco a poco 3 g de hidruro sódico al 65 % y, 30 minutos después, se agregan 13,4 g de 2-bromoacetato de etilo. La mezcla se agita  
20 durante 2 horas a 60-70°C y la mezcla de reacción se enfría y se vierte sobre hielo. La solución acuosa resultante se extrae con acetato de etilo y el extracto se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo cristalino se recristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo para  
25 dar 6,5 g de cristales que se recristalizan de nuevo en benceno para dar 6,0 g de cristales de 2-(2-oxo-1,2-dihidropirazin-1-il-oxi)acetato de etilo, p.f. 98-100°C. Se añaden 2,97 g de cristales así obtenidos sobre 15 ml de hidróxido potásico 1N y la mezcla se agita durante una hora mientras se  
30 enfría con hielo. La solución resultante se liofiliza para dar

1 3,1 g de un polvo de 2-(2-oxo-1,2-dihidropirazin-1-il-oxi)-  
acetato potásico.

Espectro de RMN ( $D_2O, \delta$ ):

5 Patrón interno: sal sódica de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico- $D_4$ , ppm 4,68 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 5 Hz),  
8,08 (1H, d, J = 5 Hz), 8,25 (1H, s).

10 13) Se agita durante 2,5 horas, a 60°C, una mezcla  
de 8,2 g de 2-(4-oxo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acetato de  
etilo y 4,4 g de pentasulfuro de fósforo en 800 ml de benceno  
seco. Después de separar la sustancia insoluble por decanta-  
ción de la mezcla de reacción caliente, la solución reaccio-  
nante se concentra. Al residuo se agrega acetato de etilo,  
15 agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico para ajus-  
tar el pH de la mezcla resultante a 8 y la capa de acetato  
de etilo se lava con una solución acuosa saturada de cloruro  
sódico y se seca sobre sulfato magnésico. Por separación del  
disolvente se obtienen 7,0 g de un residuo cristalino que  
se recristaliza en 25 ml de tetracloruro de carbono y se lava  
con éter de petróleo para dar 6,5 g de cristales de 2-(4-tio-  
20 xo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acetato de etilo.

Espectro de RMN (acetona- $D_6, \delta$ ):

Patrón interno: trimetilsilano.

25 ppm 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 2,28 (3H, s), 4,22 (2H,  
q, J = 7 Hz), 4,75 (2H, s), 7,18 (1H, s), 8,02 (1H, s).

30 Los cristales así obtenidos (2,8 g) en 50 ml de áci-  
do clorhídrico al 10 % y 25 ml de etanol se agitan a 80°C du-  
rante 2 horas. A esta mezcla se añaden otros 20 ml de ácido  
clorhídrico al 10 % y la mezcla resultante se agita a 100°C  
durante 2 horas. Después de separar el etanol, se enfría el  
residuo y el precipitado resultante se recoge por filtración,

1 se lava con agua y benceno y se seca. Los cristales así obte-  
nidos (1,8 g) se disuelven en 100 ml de acetato de etilo,  
se secan sobre sulfato magnésico y se tratan con carbón  
5 activo. Separando el acetato de etilo se obtienen 1,7 g de  
cristales amarillentos de ácido 2-(4-tioxo-6-metil-4H-piran-  
3-il-oxi)acético, p.f. 120-125°C.

10 14) A una solución de 16,9 g de ácido 2-(4-oxo-1,4-  
dihidropiridin-3-il-oxi)acético en 200 ml de una solución  
acuosa de hidróxido sódico 0,5N se añaden gota a gota y  
enfriando 70 ml de una solución acuosa de hipoclorito sódico  
cuyo contenido en cloro activo es alrededor del 10 %, a  
3-8°C, con agitación. La mezcla se agita durante 30 minu-  
tos a la misma temperatura y se ajusta a pH 3 con ácido clor-  
hídrico al 10 %.

15 Los cristales precipitados se recogen por filtra-  
ción, se recrystalizan en ácido clorhídrico 1N y se secan a  
90-95°C durante 4-5 horas en una corriente de aire para dar  
16,7 g de cristales de ácido 2-(4-oxo-5-cloro-1,4-dihidropi-  
ridin-3-il-oxi)acético, p.f. 253-255°C.

20 15)-(1). Se agita a 67-70°C, durante 75 minutos,  
una mezcla de 1,12 g de 3-hidroxi-4H-piran-4-ona, 1,7 g de  
2-bromoacetato de etilo y 1,4 g de carbonato potásico en  
30 ml de etanol. La mezcla de reacción se deja en reposo a  
25 la temperatura ambiente. La sustancia insoluble se separa  
por filtración y el filtrado se ajusta a pH 4-5 con ácido  
clorhídrico concentrado y se separa el etanol. Al residuo  
se agrega acetato de etilo y la mezcla resultante se lava  
con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca  
30 sobre sulfato magnésico. Después de separar el disolvente,  
el residuo se cromatografía sobre 15 g de gel de sílice con

1 un eluyente (acetato de etilo/benceno 1:5) para dar cristales de 2-(4-oxo-4H-piran-3-il-oxi)acetato de etilo, p.f. 58-60°C.

5 15)-(2). Se calienta a 70-75°C durante una hora, con agitación, una mezcla de 198 g. de 2-(4-oxo-4H-piran-3-il-oxi)acetato de etilo en 10 ml de ácido clorhídrico al 10 %. Se enfría la mezcla de reacción y se concentra hasta un volumen de unos 5 ml. Los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 1,8 g de cristales de monohidrato de ácido 2-(4-oxo-4H-piran-3-il-oxi)acético, p.f. 155-157°C.

10 15)-(3). Se agita durante 4,5 horas, a la temperatura ambiente, una mezcla de 6,5 g de monohidrato de ácido 2-(4-oxo-4H-piran-3-il-oxi)acético y 65 ml de amoniaco acuoso concentrado y después el amoniaco acuoso se evapora. Al residuo se añaden 60 ml de agua y la solución resultante se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico al 10 %. Se añaden 2 g de carbón activo y se filtra mientras la mezcla está caliente. El filtrado se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al 10 % y se deja en reposo en un frigorífico. Los cristales que aparecen se recogen por filtración y se lavan con agua fría para dar 1,5 g de cristales amarillos, p.f. 267-268°C (desc.). Estos cristales se secan durante 6 horas a 90°C a vacío, sobre pentóxido de fósforo, para dar 1,45 g de cristales de ácido 2-(4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético, p.f. 260-262,5°C (desc.).

25 PREPARACION 2 {Preparación del compuesto (5)}

30 Se agita a la temperatura ambiente una mezcla de 4,32 g de dihidrato de ácido 2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético y 4 ml de trietilamina en

1 50 ml de cloruro de metileno y la solución resultante se con-  
centra a vacío. Al residuo se agrega gota a gota una solu-  
ción de 2,38 g de cloruro de tionilo en 30 ml de cloruro de  
5 metileno a 15-20°C y la mezcla resultante se agita durante  
10 minutos. El precipitado resultante se recoge por filtra-  
ción y se agrega a una suspensión de 2,86 g de D-2-(4-hi-  
droxifenil)glicina y 9 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en  
10 90 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se agita  
a la temperatura ambiente durante 2 horas, se deja en repo-  
so durante la noche y se concentra a vacío. El aceite resi-  
dual se solidifica por adición de 100 ml de agua seguido de  
agitación durante 2 horas. Los cristales resultantes se re-  
cogen por filtración, se lavan con agua y se secan para dar  
15 5,35 g de cristales de ácido D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-  
1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)  
acético, p.f. 197-198°C (desc.). Por recristalización en  
agua caliente se obtienen cristales con un punto de fusión  
de 202-203°C (desc.), cuyo análisis por el método de Karl-  
Fisher revela que contiene medio mol de agua.

20 EJEMPLO 1

1) Se calienta a reflujo durante una hora una mez-  
cla de 650 mg de ácido 4-hidroxi-3-furazancarboxílico en  
20 ml de cloruro de tionilo y el exceso de cloruro de tioni-  
lo se separa por destilación a presión reducida. El residuo  
25 conteniendo el cloruro de 4-hidroxi-3-furazancarbonilo se di-  
suelve en 10 ml de acetona y la solución se agrega gota a  
gota a 0-5°C a una solución de 2,5 g de ácido 7-(D-2-fenil-  
glicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-  
30 4-carboxílico y 5 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 50 ml  
de cloruro de metileno. La mezcla resultante se agita a 0-5°C

1 durante una hora. Después de separar el disolvente, se añaden acetato de etilo y agua al residuo y la mezcla se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico al 10 % y agitando, después de lo cual la capa orgánica se separa y se extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se agrega acetato de etilo al extracto acuoso y la mezcla se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico al 10 %. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se destila a presión reducida. El polvo resultante (2,5 g) se disuelve en acetona y se trata con 2,5 g de carbón activo, después de lo cual se destila el disolvente y el polvo resultante se lava con éter dietílico para dar 2,1 g de un polvo de ácido 7-(D-2-(4-hidroxi-3-furazancarboxamido)-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 133-135°C (desc.).

2) Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 1,4 g de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxílico y 1,4 ml de cloruro de tionilo y, después de separar el cloruro de tionilo, el residuo que contiene el cloruro de 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarbonilo se disuelve en cloruro de metileno. La solución resultante se agrega gota a gota a 0-5°C sobre una solución de 2,3 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 4,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 50 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se agita a 5°C durante una hora. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y al residuo se añade agua y acetato de etilo. La mezcla resultante se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y agitando. Se separa la capa de acetato de etilo y se extrae con una solu-

1 ción acuosa de bicarbonato sódico. La sustancia insoluble  
que aparece se recoge por filtración y se suspende en agua.  
A la suspensión resultante se agrega acetato de etilo y la  
mezcla se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % agi-  
5 tando. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre  
sulfato magnésico, después de lo cual se separa el disolven-  
te. El polvo residual (2,2 g) se disuelve en acetona y se  
trata con 2,2 g de carbón activo. Después de separar la ace-  
tona, el residuo se lava con éter di-isopropílico para dar  
10 1,6 g de un polvo de ácido 7-{D-2-{3-(2-clorofenil)-5-metil-  
4-isoxazolcarboxamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 101-103°C  
(desc.).

15 3) Se obtienen 1,9 g de un polvo de ácido 7-{D-2-  
(2-tenoilamino)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 98-101°C (desc.),  
de forma similar a la del Ejemplo 1-1) haciendo reaccionar un  
aceite que contiene cloruro de 2-tenoílo, preparado a par-  
tir de 640 mg de ácido 2-tenoico y 7 ml de cloruro de tioni-  
20 lo, con una solución de 2,3 g de ácido 7-{D-2-fenilglicina-  
mido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbo-  
xílico y 4,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 50 ml de clo-  
ruro de metileno..

25 4) A una mezcla de 935 mg de ácido 3-metiltio-5-hi-  
droxi-1,2,4-triazin-6-carboxílico y 500 mg de trietilamina  
en 40 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota a 0-5°C  
una solución de 600 mg de cloruro de tionilo en 2 ml de clo-  
ruro de metileno y la mezcla resultante se agita durante 75  
30 minutos a la misma temperatura. A la mezcla de reacción con-  
teniendo el cloruro de 3-metiltio-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-

1 carbonilo se añade una solución de 2,50 g de ácido 7-(3-  
2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-  
5 cefem-4-carboxílico y 4,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida  
en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se  
agita a 0-5°C durante una hora y después a la temperatura  
ambiente durante 30 minutos. Después de separar el disolven  
te, se agregan 80 ml de una solución acuosa de bicarbonato  
sódico al residuo y la mezcla se lava tres veces con aceta  
to de etilo. La solución acuosa se cubre con 40 ml de ace  
10 tato de etilo y se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico al  
10 % agitando. La sustancia insoluble que aparece se reco  
ge por filtración para dar 1,41 g de un polvo. Se separa la  
capa orgánica del filtrado, se seca sobre sulfato magnésico  
y se concentra hasta unos 10 ml. La sustancia insoluble que  
15 aparece se recoge por filtración para dar 0,22 g de un pol  
vo. El polvo así obtenido (0,22 g) y el polvo obtenido ante  
riormente (1,41 g) se combinan y disuelven en 30 ml de una  
solución acuosa de bicarbonato sódico al 3,3 %. La solución  
acuosa se agita con carbón activo a la temperatura ambiente  
20 durante 15 minutos. Se filtra el carbón y se lava con agua.  
El filtrado y las aguas de lavado se combinan entre sí, se  
cubren con acetato de etilo y se ajustan a pH 2 con ácido  
clorhídrico al 10 % agitando. La sustancia insoluble que apa  
rece se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo,  
25 agua y acetato de etilo sucesivamente y se seca para dar  
1,15 g de un polvo de ácido 7-[D-2-(3-metiltio-5-hidroxi-  
1,2,4-triazin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 178-  
183°C. (desc.).

30

5) De forma similar a la del Ejemplo 1-4), se trata

1 el cloruro de 3-mercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboni-  
lo, preparado a partir de 1,73 g de ácido 3-mercapto-5-hi-  
droxi-1,2,4-triazin-6-carboxílico, 1,0 g de trietilamina,  
5 30 ml de dimetilformamida y 1,19 g de cloruro de tionilo,  
con una mezcla de 4,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
y 6,4 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 40 ml de cloruro  
de metileno. La mezcla de reacción así obtenida se trata  
de forma similar a la del Ejemplo 1-1) para dar 870 mg de un  
10 polvo de ácido 7-{D-2-(3-mercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-  
carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-  
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175-179°C (desc.).

6) De forma similar a la del Ejemplo 1-1), se tra-  
ta el cloruro de 4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-3-carboni-  
15 lo, preparado a partir de 1,8 g de ácido 4-oxo-4H-pirido{1,2-  
a}pirimidin-3-carboxílico y 36 ml de cloruro de tionilo, con  
una solución de 2,5 g de formiato de ácido 7-(D-2-fenilglici-  
namido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-car-  
boxílico y 4,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 50 ml de  
20 cloruro de metileno. La mezcla de reacción así obtenida se  
trata de forma similar a la del Ejemplo 1-4) para dar 650 mg  
de un polvo de ácido 7-{D-2-(4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-  
3-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-  
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 103-105°C (desc.).

7) A una mezcla de 1,74 g de ácido 2-(5-metil-1,3,4-  
tiadiazol-2-il-oxi)acético y 1,01 g de trietilamina en 50 ml  
de cloruro de metileno se añade gota a gota y agitando, entre  
-5 y 0°C, una solución de 1,2 g de cloruro de tionilo en 10 ml  
de cloruro de metileno. La mezcla resultante se agita entre  
30 -5 y 0°C durante una hora y 7/8 partes de la mezcla de reac-

1 ción conteniendo el cloruro de 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-  
il-oxi)acetilo se agrega a una solución de 2,5 g de ácido  
5 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiome-  
til)-3-cefem-4-carboxílico y 6 ml de bis(trimetilsilil)aceta-  
tamida en 150 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultan-  
te se agita entre -5 y 0°C durante 30 minutos y a la tempe-  
ratura ambiente durante 30 minutos más y se trata de forma  
similar a la del Ejemplo 1-1) para dar 1,7 g de un polvo.  
El polvo así obtenido se suspende en una mezcla de 5 ml de  
10 acetona y 5 ml de acetato de etilo, se agita y se filtra. El  
polvo resultante se lava con acetato de etilo y después con  
éter dietílico para dar 1,2 g de un polvo de ácido 7-(D-2-  
{2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-oxi)acetamido}-2-fenilace-  
tamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-car-  
15 boxílico, p.f. 175-178°C (desc.).

8) Se calienta a 50°C durante 40 minutos una mezcla  
de 365 mg de dimetilformamida y 1,2 g de cloruro de tionilo  
y después se separa el exceso de cloruro de tionilo. Al re-  
siduo se añaden 30 ml de cloruro de metileno y la mezcla  
20 resultante se agita entre -25 y -20°C. A la mezcla de reac-  
ción se añaden 1,18 g de ácido 2-(4-oxo-6-clorometil-4H-pi-  
ran-3-il-oxi)acético y después 5 ml de dimetilformamida y  
la mezcla resultante se agita entre -25 y -20°C durante 30  
minutos. A la mezcla de reacción conteniendo cloruro de 2-  
25 (4-oxo-6-clorometil-4H-piran-3-il-oxi)acetilo se añaden, en-  
tre -25 y -20°C y agitando, una solución de 2,5 g de ácido  
7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiome-  
til)-3-cefem-4-carboxílico y bis(trimetilsilil)acetamida en  
100 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se agita  
30 entre -25 y -20°C durante 30 minutos y después se continúa

1 agitando hasta la temperatura ambiente. Después de separar  
el disolvente, se añaden al residuo acetato de etilo y agua  
con agitación y la sustancia insoluble obtenida se separa  
5 por filtración. Se separa la capa de acetato de etilo y se  
extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 %.  
Al extracto acuoso se agrega acetato de etilo y la mezcla  
se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 %, con agita-  
ción. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y después  
10 con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca  
sobre sulfato magnésico y se filtra a través de gel de síli-  
ce. Después de separar el disolvente, el residuo se precipita  
con una mezcla de acetato de etilo y éter dietílico. El polvo  
resultante (1,2 g) se disuelve en acetona y se trata con 2 g  
15 de carbón activo. El filtrado se concentra hasta volumen re-  
ducido y se diluye con éter dietílico para dar 0,8 g de un  
polvo de ácido 7-(D-2-(2-(4-oxo-6-clorometil-4H-piran-3-il-  
oxi)acetamido)-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
il-tiometil)-3-céfem-4-carboxílico, p.f. 145-150°C (desc.).

20 9) A una mezcla de 1,63 g de 5-fenil-2-oxazolidinona,  
100 ml de tetrahydrofurano y 0,015 moles de fosgeno se añade  
gota a gota, entre 0 y 5°C, una solución de trietilamina en  
tetrahydrofurano y la mezcla resultante se agita a 0-5°C du-  
rante una hora. El hidrocloreuro de trietilamina formado se  
25 separa por filtración y el disolvente se destila a presión  
reducida. El residuo que contiene cloruro de 2-oxo-5-fenil-3-  
oxazolidincarbonilo se disuelve en benceno y la sustancia in-  
soluble se separa por filtración. Se concentra la solución  
bencénica y el residuo oleoso se disuelve en cloruro de me-  
30 tileno. La solución resultante se agrega gota a gota a 0-5°C

1 a una solución de 2,3 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-  
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
5 y bis(trimetilsilil)acetamida en cloruro de metileno y la  
mezcla resultante se agita a 0-5°C durante 2 horas y a la  
temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reac-  
ción se trata de forma similar a la del Ejemplo 1-1) para  
10 dar 1,6 g de un polvo que se reprecipita con una mezcla de  
acetona y acetato de etilo dando 1,1 g de un polvo de ácido  
7-{D-2-(2-oxo-5-fenil-3-oxazolidincarboxamido)-2-fenilaceta-  
mido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbo-  
xílico, p.f. 115-120°C (desc.).

15 10) De forma similar a la del Ejemplo 1-9), se tra-  
ta el cloruro de 2-oxo-3-oxazolidincarbonilo, preparado a  
partir de 1,04 g de 2-oxazolidinona, 0,018 moles de fosgeno  
y 3,0 g de trietilamina en tetrahidrofurano, con una solución  
de 3,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-te-  
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 4,8 g de bis-  
(trimetilsilil)acetamida en 60 ml de cloruro de metileno. La  
mezcla de reacción se trata de forma similar a la del Ejem-  
20 plo 1-1) para dar 1,92 g de un polvo. Este polvo se disuelve  
en acetona y se agrega agua. La mezcla resultante se concen-  
tra y el sólido precipitado se recoge por filtración para dar  
1,55 g de un polvo de ácido 7-{D-2-(2-oxo-3-oxazolidincarbo-  
xamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-  
25 metil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 165-170°C (desc.).

30 11) Se agita a 0-5°C, durante 3,5 horas, una mezcla  
de 700 mg de 3-isoxazolidinona en 30 ml de tetrahidrofurano  
y 0,018 moles de fosgeno y después se separa el disolvente.  
Se añade tetrahidrofurano al residuo y de nuevo se separa el  
disolvente. El residuo se disuelve en benceno, se separa el

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

benceno por decantación y el residuo se evapora de nuevo y se disuelve en 5 ml de cloruro de metileno. La solución resultante que contiene cloruro de 3-oxo-2-isoxazolidincarbonilo se añade gota a gota a una solución de 2,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 3,2 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 50 ml de cloruro de metileno a 0-5°C y la mezcla resultante se agita a 0-5°C durante hora y media y a la temperatura ambiente durante una hora. Después de separar el disolvente, el residuo se agrega sobre 70 ml de acetato de etilo y 40 ml de ácido clorhídrico al 5 % y la sustancia insoluble que se forma se separa por filtración. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico al 5 % y agua, se seca y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se pulveriza con éter dietílico y el polvo crudo resultante (1,40 g) se trata con carbón activo en acetona, separando después la acetona. El residuo se pulveriza con éter dietílico para dar 0,94 g de un polvo de ácido 7-(D-2-(3-oxo-2-isoxazolidincarboxamido)-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 138-144°C (desc.).

12) De forma similar a la del Ejemplo 1-9), se trata el cloruro de 2-oxo-3-tiazolidincarbonilo, preparado a partir de 1,27 g de 3-tiazolidinona, 2,40 g de trietilamina y 0,0273 moles de fosgeno en 60 ml de tetrahidrofurano, con una solución de 3,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-metil)-3-cefem-4-carboxílico y 3,6 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 90 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se trata de forma similar a la del Ejemplo 1-11) para dar 3,90 g de un polvo crudo. Este

1 polvo se agrega sobre acetato de etilo y se extrae con 100  
ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 %  
5 mientras se enfría con hielo. El extracto acuoso se cubre  
con acetato de etilo, se ajusta a pH 4 con ácido clorhídri-  
co al 10 % y agitando y se separa la capa acuosa. Después  
la capa acuosa se extrae con acetato de etilo y las capas  
de acetato de etilo obtenidas se combinan, se lavan con  
agua y se secan. Después de separar el disolvente, el re-  
10 siduo se reduce a polvo con éter dietílico para dar 2,02 g  
de un polvo de ácido 7-{D-2-(2-oxo-3-tiazolidincarboxamido)-  
2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-  
cefem-4-carboxílico, p.f. 143-148°C (desc.). La capa acuo-  
sa obtenida anteriormente se ajusta a pH 1 y se extrae con  
acetato de etilo. Se concentra la capa de acetato de etilo  
15 para dar 0,01 g del mismo compuesto obtenido anteriormente  
en forma de producto crudo.

13) A una mezcla de 22,6 moles de fosgeno en 50 ml  
de cloruro de metileno se agrega gota a gota a 0-5°C, con  
20 agitación, una mezcla de 1,17 g de 3-tiomorfolinona y 2,02 g  
de trietilamina en 20 ml de cloruro de metileno y la mezcla  
resultante se agita a 0-5°C durante 4 horas. Después de se-  
parar el disolvente, el residuo que contiene el cloruro de  
3-oxo-4-tiomorfolincarboxilato se disuelve en benceno y la  
sustancia insoluble se separa por filtración. Después de se-  
25 parar el disolvente, el residuo se disuelve en 10 ml de clo-  
ruro de metileno y la solución resultante se agrega gota a  
gota a 0-5°C, con agitación, a una solución de 2,5 g de áci-  
do 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-  
30 metil)-3-cefem-4-carboxílico y 3,6 g de bis(trimetilsilil)-  
acetamida en 70 ml de cloruro de metileno. La mezcla resul-



1 de cloruro de 2-metiltio-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-tiadia-  
zin-4-carbonilo, preparado a partir de 150 mg de 2-metiltio-  
5,6-dihidro-4H-1,3,4-tiadiazin-5-ona, 0,0026 moles de fos-  
5 geno y 200 mg de trietilamina en tetrahidrofurano, con una  
solución de 400 mg de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-  
metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y  
600 mg de bis(trimetilsilil)acetamida en cloruro de metileno.

15) Se obtienen de forma similar a la del Ejemplo  
1-11) 2,02 g de un polvo de ácido 7-(D-2-(2-oxo-5-metiltio-  
10 2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol-3-carboxamido)-2-fenilacetami-  
do)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbo-  
xílico, p.f. 146-150°C (desc.), haciendo reaccionar cloru-  
ro de 2-oxo-5-metiltio-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol-3-carbo-  
nilo, preparado a partir de una mezcla de 1,18 g de 5-metil-  
15 tio-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ona en 40 ml de tetrahi-  
drofurano, 0,018 moles de fosgeno y 1,6 g de trietilamina  
en 7 ml de tetrahidrofurano, con una solución de 3,5 g de  
ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-tio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico y 5,6 g de bis(trimetilsilil)-  
20 acetamida en 70 ml de cloruro de metileno.

16) A una solución de 2,5 g de ácido 7-(D-2-fenil-  
glicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-  
4-carboxílico y 6 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 100 ml  
de cloruro de metileno se añaden poco a poco a -20°C y agi-  
25 tando, 1,7 g de un polvo de hidrocloreuro de cloruro de 2-imí-  
no-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-il-acetilo. La mez-  
cla resultante se agita hasta llegar a la temperatura ambien-  
te durante una hora y después se continúa agitando a lo largo  
de otra hora a la temperatura ambiente. Después de separar  
30 el disolvente, el residuo se disuelve en agua y la sustancia

1 insoluble formada se recoge por filtración y se lava con  
acetato de etilo para dar 2,8 g de un polvo. El polvo así  
obtenido (2,4 g) se disuelve en 24 ml de una solución acuo-  
sa constituida por 2 partes de ácido clorhídrico y 1 parte  
5 de agua, mientras se enfría y después se añaden 0,8 g de  
carbón activo. La mezcla resultante se agita durante 10 mi-  
nutos y se filtra. El filtrado se ajusta a pH 3 con una so-  
lución acuosa concentrada de amoniaco y el precipitado que  
se separa se recoge por filtración. El precipitado así obte-  
10 nido se lava con agua, acetato de etilo y éter dietílico  
sucesivamente y se seca para dar 1,4 g de ácido 7-{D-2-(2-  
imino-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-il-acetamido)-2-  
fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico, p.f. 200-205°C (desc.).

15 17) De forma similar a la del Ejemplo 1-16), se  
tratan 230 mg de cloruro de 2-oxo-5-metil-2,3-dihidro-1,3,4-  
oxadiazol-3-carbonilo en 3 ml de cloruro de metileno con  
una solución de 600 mg de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-  
20 (1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
y 1,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 20 ml de cloruro  
de metileno. La mezcla de reacción se trata de forma simi-  
lar a la del Ejemplo 1-11) para dar 410 mg de un polvo que  
se reprecipita con una mezcla de acetona y acetato de eti-  
lo dando 300 mg de un polvo de ácido 7-(D-2-(2-oxo-5-metil-  
25 2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-carboxamido)-2-fenilacetami-  
do)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbo-  
xílico, p.f. 145-150°C (desc.).

30 18) De forma similar a la del Ejemplo 1-16), se  
tratan 2,23 g de cloruro de 1-fenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-  
1,2,3-triazol-4-carbonilo en 22 ml de cloruro de metileno

1 con una solución de 5,06 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinami-  
do)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxí-  
lico y 8,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 150 ml de  
5 cloruro de metileno. Se concentra la mezcla de reacción y  
al residuo se añaden 250 ml de acetato de etilo y 70 ml  
de ácido clorhídrico al 5 %. La capa orgánica se lava con  
una solución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfa-  
to magnésico y se concentra hasta unos 10 ml. Al residuo se  
10 agrega éter dietílico y la sustancia insoluble que se sepa-  
ra (3,82 g) se recoge por filtración. Se concentra el fil-  
trado y al residuo (1,38 g) se agrega éter dietílico. Se  
recogen por filtración 310 mg de una sustancia insoluble  
que se combina con los 3,82 g de sustancia insoluble obte-  
nidos anteriormente. La sustancia así obtenida se lava con  
15 éter dietílico y se disuelve en una mezcla de 4 ml de ácido  
acético y 10 ml de acetato de etilo y después se somete a  
cromatografía en columna de gel de sílice. Se concentra la  
fracción que contiene el producto deseado y el residuo (1,09  
g) se disuelve en una solución acuosa de bicarbonato sódico.  
20 Se añade acetato de etilo a la solución y la mezcla se ajus-  
ta a pH 4 con ácido clorhídrico al 10 %, con agitación. Se  
separa la capa acuosa y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídri-  
co al 10 % para dar 860 mg de un polvo de ácido 7-(D-2-(1-fe-  
nil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-2-fe-  
nilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-  
25 carboxílico, p.f. 180-192°C (desc.).

19) De forma similar a la del Ejemplo 1-16), se  
tratan 2,49 g de hidrocloreuro de cloruro de 2-(2-piridiloxi)  
acetilo con una solución de 3,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglici-  
namido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-car-  
30

1 boxílico y 6,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 80 ml de  
cloruro de metileno. Se concentra la mezcla de reacción así  
obtenida y al residuo se añaden 70 ml de acetato de etilo y  
5 50 ml de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y  
la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente du-  
rante 15 minutos. Se recoge por filtración una sustancia in-  
soluble que se suspende en 30 ml de agua y, después de añadi-  
r acetato de etilo, la mezcla se ajusta a pH 2 con ácido  
clorhídrico al 10 %. La capa orgánica se lava con agua, se  
seca sobre sulfato mangésico y se concentra. El residuo se  
tritura con éter dietílico y el polvo resultante (1,75 g) se  
10 reprecipita con una mezcla de acetona y agua para dar un pol-  
vo de ácido 7-(D-2-(2-(2-piridiloxi)acetamido)-2-fenilaceta-  
mido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbo-  
xílico, p.f. 127-132°C (desc.). La capa acuosa del filtrado  
antes mencionado se cubre con acetato de etilo y se ajusta a  
pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %. Se separa la capa acuo-  
sa y se extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato  
15 de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y  
después se concentra. El residuo se reduce a polvo con éter  
dietílico para dar 0,47 g de un polvo del mismo compuesto  
obtenido anteriormente, en forma de producto crudo.

20 20) De forma similar a la del Ejemplo 1-16), se tratan  
0,57 g de cloruro de 3-oxo-6-cloro-2,3-dihidro-4-piridazin-  
carbonilo con una solución de 1,38 g de ácido 7-(D-2-fenil-  
glicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-  
carboxílico y 2,4 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 30 ml  
de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se trata de  
forma similar a la del Ejemplo 1-1) para dar 1,5 g de un pol-  
vo de ácido 7-(D-2-(3-oxo-6-cloro-2,3-dihidro-4-piridazincar-  
boxamido)-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiome-  
25 til)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 153-155°C (desc.) (repreci-  
pitado con acetona).

30 21) De forma similar a la del Ejemplo 1-16), se trata  
una solución de 2,62 g de formiato de ácido 7-(D-2-fenil-  
glicinamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico, 5 g de bis(trimetilsilil)acetamida  
y 30 ml de cloruro de metileno con una solución de 0,965 g

1 de cloruro de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidincarbonilo en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Al residuo se añade acetato de etilo y agua y se agita la mezcla resultante.

5 Se separa la goma precipitada y se reduce a polvo con agua. El polvo obtenido se lava con agua y se disuelve en acetona acuosa al 10 % y la sustancia insoluble formada se separa por filtración. El filtrado se trata con carbón activo y se concentra. El residuo resultante se reduce a polvo con agua y el polvo resultante se lava con etanol y éter dietílico para dar 1,1 g de un polvo de ácido 7-(D-2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidincarboxamido)-2-fenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 195-200°C (desc.).

10

15 22) A una mezcla de 1,5 g de hidrocloreuro de ácido 2-(2-piridiloxi)acético y 8 ml de cloruro de acetilo se añaden a -30°C 3,3 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. Los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de cloruro de acetilo y éter dietílico y se secan para dar 1,3 g de cloruro de 2-(2-piridiloxi)acetilo. Se agita durante hora y media una mezcla de 2,5 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y 0,0288 moles de trimetilsililacetamida en 70 ml de cloruro de metileno. La solución se enfría a 3°C y se añade a la misma el cloruro de 2-(2-piridiloxi)acetilo obtenido anteriormente. La mezcla resultante se agita mientras se enfría con hielo durante 2 horas y después se concentra. Al residuo se agrega agua de hielo y el polvo resultante se filtra y se lava con agua conteniendo acetona y

20

25

30

1 acetona sucesivamente para dar 1,4 g de un polvo. Se reco-  
gen el filtrado y las aguas de lavado y se extraen con ace-  
tato de etilo cuatro veces. Los extractos en acetato de eti-  
lo se lavan con agua, se secan y se concentran para dar  
5 0,4 g de un polvo. Se combinan los polvos así obtenidos  
(1,4 g y 0,4 g) y se recristalizan en metanol para dar  
0,9 g de cristales de ácido 7-(D-2-(2-(2-piridiloxi)ace-  
tamido)-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico,  
p. f. 209-211°C (desc.).

10 23) A una solución de 1,57 g de formiato de ácido  
7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico, y 0,63 g de bicarbonato sódico  
en 30 ml de agua y 30 ml de acetona, se añade gota a  
gota a 0-5°C una solución de 0,666 g de cloruro de 2-fta-  
limidoacetilo en 5 ml de acetona y la mezcla resultante se  
15 agita a 0-5°C durante 30 minutos. El precipitado se recoge  
por filtración y se lava con agua para dar 1,15 g de 7-(D-  
2-(2-ftalimidoacetamido)-2-fenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-  
tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico, p. f.  
20 160-170°C (desc.).

25 24) A una solución de 2,5 g de ácido 7-(D-2-fenil-  
glicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-  
4-carboxílico y 840 mg de bicarbonato sódico en 50 ml de  
agua y 50 ml de acetona se añade gota a gota, enfriando con  
hielo y agitando, una solución de 1,27 g de hidrocioruro de  
cloruro de 2-(2-amino-4-tiazolil)acetilo en 10 ml de acetona  
seca, manteniendo la mezcla resultante a pH 7,5-8 con car-  
bonato sódico al 5 %. La mezcla se agita a esta misma tem-  
peratura durante una hora y se ajusta a pH 7 con ácido clor-  
30 hídrico al 10 %. Después de separar el disolvente, la sus-

1 .tancia precipitada se recoge por filtración y el filtrado  
se somete a un nuevo tratamiento descrito más adelante. El  
precipitado así obtenido se lava con acetato de etilo y  
5 se disuelve en 15 ml de agua y 5 ml de una solución acuosa  
que contiene 420 mg de bicarbonato sódico. La solución re-  
sultante se agita con carbón activo mientras se enfría con  
hielo durante 15 minutos. Después de filtrar, el filtrado  
se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al 10 %. El precipi-  
tado se recoge por filtración, se lava con agua y después  
10 con acetato de etilo y se suspende en acetona. Se agita la  
suspensión y el precipitado se recoge por filtración, se  
lava con éter dietílico y éter de petróleo y se seca para  
dar 0,7 g de ácido 7-(D-2-(2-(2-amino-4-tiazolil)acetami-  
do)-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-  
15 3-cefem-4-carboxílico, p.f. 185-190°C (desc.). El filtra-  
do antes obtenido se cubre con acetato de etilo y se ajusta  
a pH 4 con ácido clorhídrico al 10 %. La capa acuosa se so-  
mete a cromatografía en columna de Amberlite XAD-2 (prepa-  
rada por Rohm and Haas Co.) y se eluye con metanol. Se con-  
20 centra la fracción metanólica y el residuo se tritura con  
acetona. El precipitado se recoge por filtración y se lava  
con éter dietílico para dar un producto igual al obtenido  
anteriormente.

25 25) A una solución de 2,5 g de ácido 7-(D-2-fenil-  
glicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-  
4-carboxílico y 1,26 g de bicarbonato sódico en 70 ml de  
acetona y 70 ml de agua se agrega gota a gota, agitando y  
enfriando con hielo, una solución de 8 milimoles de hidro-  
30 cloruro de cloruro de 2-amino-4-tiazolcarbonilo en 20 ml  
de acetona seca, manteniendo la mezcla resultante a pH 7,5-

1 8 con carbonato sódico al 5 %. Después de separar el disol-  
vente, se enfría el residuo y el precipitado se recoge por  
filtración y se seca para dar 2,68 g de un polvo. El polvo  
así obtenido (2,5 g) se disuelve en 25 ml de acetona y  
5 12,5 ml de agua, se agrega carbón activo y la mezcla se  
agita durante 20 minutos. Después de separar el carbón acti-  
vo, el filtrado se concentra y enfría. El precipitado sepa-  
rado se recoge por filtración, se lava con una pequeña can-  
tidad de agua y se suspende en una mezcla de 30 ml de ace-  
10 tona y 2 gotas de agua. La mezcla resultante se agita du-  
rante hora y media y el sólido se recoge por filtración, se  
lava con agua y se seca para dar 0,9 g de un polvo de ácido  
7-(D-2-(2-amino-4-tiazolcarboxamido)-2-fenilacetamido)-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,  
15 p.f. 185-190°C (desc.).

26) A una solución de 3,1 g de formiato de ácido  
7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-  
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 1,5 g de bicarbonato só-  
dico en 100 ml de agua y 100 ml de acetona se añade gota a  
20 gota, enfriando con hielo y agitando, 1,0 g de anhídrido  
2,3-pirazindicarboxílico y la mezcla resultante se agita  
durante hora y media a la misma temperatura. Se concentra la  
mezcla de reacción y se lava con acetato de etilo. A la ca-  
pa acuosa se añade una mezcla de 100 ml de acetato de etilo  
25 y 50 ml de acetona y después se ajusta a pH 2 con ácido  
clorhídrico al 10 %. Se separa la capa orgánica para poste-  
rior tratamiento y la capa acuosa se extrae dos veces con  
una mezcla de 50 ml de acetato de etilo y 10 ml de acetona.  
Las capas orgánicas obtenidas aquí y en el caso anterior se  
30 unen, se lavan con una solución acuosa de cloruro sódico, se

1        secan sobre sulfato magnésico y se concentran. El residuo  
se reduce a polvo con éter dietílico para dar 2,8 g de un  
polvo. El polvo así obtenido (2,5 g) se trata con carbón  
activo en acetona y se filtra. Se concentra el filtrado y  
5        el residuo se reduce a polvo con éter dietílico para dar  
2,0 g de un polvo de ácido 7-{D-2-(3-carboxi-2-pirazincar-  
boxamido)-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-  
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 167-170°C (desc.).

10        27) A una mezcla de 156 mg de ácido 2-(3-metil-5-  
oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il)acético, 100 mg de  
trietilamina y algunas gotas de N,N-dimetil-N-bencilamina  
en 10 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota, en-  
tre -10 y -15°C y agitando, una mezcla de 120 mg de cloruro  
de pivaloílo y 1 ml de cloruro de metileno y la mezcla resul-  
15        tante se agita a la misma temperatura durante una hora. A la  
mezcla de reacción que contiene el anhídrido 2-(3-metil-5-  
oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il)acético-piválico se  
agrega a -30°C una solución de 500 mg de ácido 7-(D-2-fenil-  
glicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-  
20        4-carboxílico y 800 mg de bis(trimetilsilil)acetamida en  
10 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se agi-  
ta entre -20 y -30°C durante 15 minutos, entre -10 y -15°C  
durante 2 horas y entre 0 y 5°C durante una hora y después  
se concentra. Se añaden al residuo 3 ml de acetato de etilo  
25        y 30 ml de ácido clorhídrico al 5 %. La sustancia insoluble  
se recoge por filtración y se lava con agua para dar 320 mg  
de un polvo de ácido 7-{D-2-{2-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-  
1H-1,2,4-triazol-4-il)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-  
30        metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,  
p.f. 168-175°C (desc.). La capa de acetato de etilo se con-

1 centra también para dar 240 mg del mismo producto en forma de polvo crudo.

5 28) A una solución de 0,822 g de cloroformiato de isobutilo en 60 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota, entre -10 y -15°C, una mezcla de 1,134 g de ácido 2-(2-tioxo-4-metil-2,3-dihidro-3-tiazolil)acético, algunas gotas de N,N-dimetil-N-bencilamina y 0,6 g de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla  
10 de reacción que contiene el anhídrido 2-(2-tioxo-4-metil-2,3-dihidro-3-tiazolil)acético-isobutiloxicarbónico, se añade una solución de 2,77 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 4,8 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 60 ml de  
15 cloruro de metileno y la mezcla resultante se agita entre -10 y -20°C durante 2 horas y entre 0 y 5°C durante otras 2 horas. Se concentra la mezcla de reacción así obtenida y al residuo se agrega acetato de etilo y agua. Se ajusta la  
20 mezcla a pH 1 con ácido clorhídrico al 10 %. La sustancia insoluble se separa por filtración y a la capa de acetato de etilo se agrega una solución acuosa de bicarbonato sódico. El precipitado se recoge por filtración, se suspende en agua y la suspensión se ajusta a pH 1 y se agita durante una hora para dar 1,8 g de un polvo de ácido 7-{D-2-{2-(2-tioxo-4-metil-2,3-dihidro-3-tiazolil)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 150-155°C.

25  
30 29) Se añaden gota a gota, entre -10 y -15°C, una mezcla de 2,04 g de ácido 2-(3-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-1-piridazinil)acético, 1,20 g de trietilamina y trazas de N,N-

1 dimetil-N-bencilamina en 60 ml de cloruro de metileno a una  
solución de 1,64 g de cloroformiato de isobutilo en 60 ml  
de cloruro de metileno y la mezcla resultante se agita duran-  
te una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción  
5 que contiene el anhídrido 2-(3-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-1-  
piridazinil)acético-isobutiloxicarboxílico se agrega a -40°C  
a una solución de 3,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-  
10 (1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y  
4,8 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 60 ml de cloruro de  
metileno. La mezcla resultante se agita entre -10 y -20°C  
durante 2 horas, enfriando con hielo durante una hora y des-  
pués a la temperatura ambiente durante otra hora, después  
de lo cual se separa el disolvente. El residuo se agrega a  
15 150 ml de acetato de etilo y 100 ml de ácido clorhídrico  
al 5 %. La capa de acetato de etilo se lava con agua y se  
concentra. El residuo se reduce a polvo con éter dietílico.  
Se disuelven 2,08 g del polvo resultante en una solución acuosa  
de bicarbonato sódico y se ajusta a pH 2 con ácido clorhí-  
drico al 10 %. El precipitado se recoge por filtración para  
20 dar 1,22 g de un polvo de ácido 7-{D-2-{2-(3-hidroxi-6-oxo-  
1,6-dihidro-1-piridazinil)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-  
metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f.  
168-171°C (desc.).

25 30) Se agita a la temperatura ambiente durante 20  
minutos una mezcla de 1,97 g de ácido 2-(1,6-dimetil-4-oxo-  
1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético y 10 ml de trietilamina  
en 100 ml de cloruro de metileno. Se concentra la solución  
resultante y al residuo se añaden 100 ml de cloruro de meti-  
leno. Se enfría la mezcla a 0°C y a la misma se añade gota a  
30 gota una solución de 1,2 g de cloruro de tionilo en 10 ml de

1 cloruro de metileno. La mezcla resultante se agita a la mis-  
ma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción  
obtenida anteriormente que contiene el cloruro de 2-(1,6-  
5 dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetilo se añade  
una solución de 5,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y  
bis(trimetilsilil)acetamida en 150 ml. de cloruro de metile-  
no, enfriada a 0°C. La mezcla resultante se agita hasta que  
10 alcanza la temperatura ambiente durante una hora. Se concen-  
tra la mezcla de reacción y al residuo se añaden 200 ml de  
agua. Se agita la mezcla y el precipitado se recoge por fil-  
tración, se lava con agua y se disuelve en una mezcla de agua  
y bicarbonato sódico al 5 %, con lo que la solución queda  
ajustada a pH 8. Se ajusta la solución a pH 5-6 con ácido  
15 clorhídrico al 10 %. La sustancia insoluble se separa por  
filtración y el filtrado se trata con 1 g de carbón activo  
y se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 %. El pre-  
cipitado resultante se recoge por filtración y se seca para  
20 dar 3,5 g de cristales que se lavan con 100 ml de acetona  
y después con 100 ml de agua con agitación, se recogen por  
filtración, se lavan con agua y se secan para dar 1,5 g de  
cristales de ácido 7-[D-2-{2-(1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-  
piridin-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-  
25 tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-  
173°C (desc.).

31) A una mezcla de 2,17 g de ácido 2-(4-oxo-5-clo-  
ro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético en 50 ml de  
cloruro de metileno se añaden con agitación 1,01 g de trietil  
amina a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se  
30 agita durante 20 minutos, se añade gota a gota una solución

1 de 1,2 g de cloruro de tionilo en 2 ml de cloruro de meti-  
leno mientras se enfría con hielo y la mezcla se agita du-  
rante 30 minutos. A la mezcla de reacción que contiene el  
ácido 2-(4-hidroxi-5-cloro-6-metilpiridin-3-il-oxi)acético  
5 activado se añade a 0°C una solución de 4,56 g de ácido 7-  
(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico y 9 ml de bis(trimetilsilil)acetami-  
da en 120 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante  
se agita a 0°C durante 30 minutos, a una temperatura gradua-  
mente elevada y después a la temperatura ambiente durante  
10 2,5 horas. Después de separar el disolvente, se añaden 100  
ml de agua al residuo. La suspensión acuosa se ajusta a pH  
2 con ácido clorhídrico al 10 % y se añaden 200 ml de ace-  
tato de etilo. El precipitado resultante se lava con agua  
15 y se disuelve en agua por adición de una solución acuosa de  
bicarbonato sódico al 5 %. La solución se ajusta a pH 3-4  
con ácido clorhídrico al 10 % y se filtra el precipitado se-  
parado. El filtrado se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídri-  
co al 10 % para formar un polvo. Por otra parte, el preci-  
20 pitado se disuelve en una solución acuosa de bicarbonato  
sódico y la solución acuosa se ajusta a pH 5-6 con ácido  
clorhídrico al 10 % y se filtra. El filtrado se ajusta de  
nuevo a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 % para dar un  
polvo. Se combinan los polvos obtenidos, se disuelven en  
25 una solución acuosa de bicarbonato sódico al 3 % y la so-  
lución se deja en reposo durante algunas horas. La suspen-  
sión resultante se diluye con 10 ml de agua y el precipita-  
do se recoge por filtración, se lava con agua y se seca pa-  
ra dar 0,73 g de un polvo de 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-me-  
30 til-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-fenilacetami-

1 do)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbo-  
xilato sódico, p.f. 180-185°C (desc.).

5 32) Se agita a la temperatura ambiente durante ho-  
ra y media una mezcla de 3,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglicina  
mido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y 0,0348 moles de trime-  
tilsililacetamida en 130 ml de cloruro de metileno y des-  
pués se filtra. Al filtrado se añaden 2,37 g de cloruro de  
10 ácido nicotínico y la solución resultante se agita durante  
30 minutos. El polvo obtenido se recoge por filtración y  
se disuelve en una solución acuosa de bicarbonato sódico.  
La solución se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1N y el  
polvo resultante se recoge por filtración y se lava para  
15 dar 3,2 g de un polvo de ácido 7-(D-2-nicotinamido-2-fenil-  
acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 183-185°C  
(desc.).

20 33) Se calienta a reflujo durante 2 horas una mez-  
cla de 1,85 g de ácido picolínico, 18 ml de cloruro de tio-  
nilo, 9 ml de benceno y 0,11 g de dimetilformamida. Después  
de separar el exceso de cloruro de tionilo, se agrega ben-  
ceno al residuo y se concentra la solución resultante. El  
residuo que contiene cloruro de picolinóilo se disuelve en  
8 ml de benceno y la solución resultante se agrega gota a  
gota a una suspensión de 3,5 g de ácido 7-(D-2-fenilglicina  
25 mido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 50 ml de dimetilfor-  
mamida, enfriando con hielo. La mezcla se agita a la tempe-  
ratura ambiente durante 5 horas. Se filtra la mezcla de  
reacción y se concentra el filtrado. Al residuo se agrega  
agua y la sustancia insoluble se recoge por filtración y se  
disuelve en una solución acuosa de bicarbonato sódico. La  
30 solución se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1N y el pre-

1

precipitado obtenido se recoge por filtración y se lava con agua para dar 1,95 g de un polvo de ácido 7-(D-2-picolinamido-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p. f. 150-160°C (desc.).

5

10

15

20

25

30

34) Una mezcla de 1,17 g de ácido 2-(4-oxo-5-cloro-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético y 15 ml de trietilamina en 70 ml de cloruro de metileno se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad, se añaden 70 ml de cloruro de metileno al residuo y a continuación gota a gota 0,6 g de cloruro de tionilo, enfriando con hielo y agitando. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a la misma temperatura. Se añade a 0°C una solución de 2,0 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 5 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 100 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción que contiene el cloruro de 2-(4-oxo-5-cloro-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetilo. La mezcla resultante se agita hasta llegar a la temperatura ambiente durante hora y media y se destila el disolvente. Al residuo se añade agua y ácido clorhídrico al 10 % con lo que el pH del medio queda ajustado a 1-2 y la mezcla se agita para formar un polvo. Este último se disuelve en agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 %, para ajustar el pH de la solución a 8 y se reprecipita ajustando el medio a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 %. Al precipitado obtenido se agrega acetato de etilo y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos. El precipitado (1,5 g) se recoge por filtración y se agita en 50 ml de acetona durante 2 horas. El precipitado resultante se recoge por filtra-

1 ción, se disuelve en acetona acuosa y se trata con carbón,  
activo. Después de separar la acetona, los cristales precipi-  
5 tados se recogen por filtración, se lavan con agua y se  
secan para dar 0,7 g de cristales de ácido 7-(D-2-(2-(4-  
oxo-5-cloro-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)ace-  
tamido)-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175-180°C (desc.).

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano

10 ppm 3,68 (2H, s ancho), 4,00 (3H, s), 4,38 (2H, s),  
4,66 (2H, s), 4,74 (2H, s), 5,10 (1H, d, J = 5 Hz), 5,82  
(1H, d, J = 5 Hz), 5,82 (1H, s), 7,28 a 7,75 (5H, m), 7,82  
(1H, s).

15 35) Una mezcla de 4,0 g de ácido 2-(4-oxo-6-cloro-  
metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético y 10 ml de trietil-  
amina en 100 ml de cloruro de metileno se agita a la tempe-  
ratura ambiente y el disolvente y el exceso de trietilami-  
na se separan por destilación de la solución resultante. El  
20 residuo se disuelve en 200 ml de cloruro de metileno y se  
añaden 2,18 g de cloruro de tionilo a 0°C. La mezcla resul-  
tante se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade enfriando  
con hielo una solución de 8,9 g de ácido 7-(D-2-fenilglici-  
namido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-car-  
boxílico y 20 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 150 ml de  
25 cloruro de metileno a la mezcla de reacción que contiene el  
cloruro de 2-(4-oxo-6-clorometil-1,4-dihidropiridin-3-il-  
oxi)acetilo. La mezcla resultante se agita durante 30 minu-  
tos mientras se enfría con hielo y durante 2,5 horas a la  
temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción y  
30 el residuo se reduce a polvo con agua. El polvo así obteni-

1 do se suspende en agua y se añade una solución acuosa de  
bicarbonato sódico. A la solución resultante se agrega acetato de etilo y la mezcla se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado obtenido se recoge por filtración y se lava con agua y acetona seca para dar 3,5 g de un polvo. Se disuelven 2,0 g del polvo así obtenido en una mezcla de acetona y agua y se tratan con 1,8 g de carbón activo. Por separación del carbón activo y de la acetona se obtienen 1,0 g de un polvo de ácido 7-[D-2-(2-(4-oxo-6-clorometil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 165-170°C (desc.).

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub>, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

15 ppm 3,65 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4,00 (3H, s), 4,70 (4H, s), 5,08 (1H, d, J = 5 Hz), 5,78 (1H, d, J = 5 Hz), 5,80 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,2 a 7,7 (5H, m), 7,88 (1H, s).

20 36) Se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de 915 mg de ácido 2-(4-oxo-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético y 5 ml de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno. Después de evaporar a sequedad, se agregan 50 ml de cloruro de metileno al residuo. A la solución resultante se añaden gota a gota y agitando 600 mg de cloruro de tionilo mientras se enfría con hielo.

25 La mezcla así obtenida se agita durante 30 minutos a la misma temperatura y se añaden a 0°C 2,5 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 5 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 100 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción que contiene el ácido 2-(4-oxo-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)

30

1 acético activado. La mezcla resultante se agita hasta que  
alcanza la temperatura ambiente a lo largo de una hora. Des  
pués de separar el disolvente, el residuo se agrega a 100 ml  
de agua y se agita durante una hora. El precipitado resultan-  
5 te se recoge por filtración, se lava con agua y se disuelve  
en una mezcla de 50 ml de acetona y 10 ml de agua. La so-  
lución obtenida se trata con carbón activo y se destila la  
acetona. Al residuo se añaden 10 ml de agua y la mezcla re-  
sultante se agita durante 30 minutos. Los cristales resul-  
10 tantes se recogen por filtración, se lavan con agua y se  
secan para dar 1,6 g de cristales de ácido 7-{D-2-(2-(4-  
oxo-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido)-2-fenil-  
acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-  
carboxílico, p.f. 170-175°C (desc.).

15 Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, ):  
Patrón interno: trimetilsilano.

ppm 2,40 (3H, s), 3,66 y 3,74 (2H, ABq, J = 17 Hz),  
4,00 (3H, s), 4,38 (2H, s), 4,68 (2H, s), 5,10 (1H, d, J =  
4 Hz), 5,80 (1H, d, J = 4 Hz), 5,83 (1H, s), 6,60 (1H, s),  
20 7,28 a 7,69 (5H, m), 7,85 (1H, s).

25 37) Se agita a la temperatura ambiente durante 15  
minutos una mezcla de 1,95 g de dihidrato de ácido 2-(4-oxo-  
5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético y 4,5 ml  
de trietilamina en 100 ml de cloruro de metileno. Después  
de evaporar a sequedad, se agregan 100 ml de cloruro de me-  
tileno al residuo y la mezcla se agita mientras se enfría  
con hielo. Se añaden gota a gota 1,08 g de cloruro de tioni-  
lo en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se  
30 agita durante 15 minutos mientras se enfría con hielo. Se  
añade a 0°C una solución de 3,5 g de ácido 7-{D-2-(4-hidro-

1 xifenil)glicinamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico y 10 ml de bis(trimetilsilil)acetami-  
da en 100 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción  
que contiene el ácido 2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidro-  
5 piridin-3-il-oxi)acético activado. La mezcla resultante se  
agita a 0°C durante 2 horas y a la temperatura ambiente du-  
rante 2 horas. Se destila el disolvente y al residuo se aña-  
de agua y después ácido clorhídrico al 10 % para ajustarlo  
a pH 1-2 y la mezcla obtenida se agita. El precipitado resul-  
10 tante (3 g) se recoge por filtración y se suspende en una  
mezcla de agua y acetato de etilo. La suspensión se ajusta  
a pH 7,5-8 con una solución acuosa de bicarbonato sódico,  
se agita y después se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico al  
15 10 %. La sustancia insoluble se separa por filtración y el  
filtrado se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 %.  
El precipitado obtenido se recoge por filtración, se lava  
con agua y acetato de etilo y se seca para dar 1,8 g de  
cristales. Estos cristales se disuelven en acetona acuosa y  
se tratan con 2 g de carbón activo. Se destila el disolven-  
20 te y los cristales precipitados se recogen por filtración,  
se lavan con agua y se secan para dar 0,8 g de cristales de  
ácido 7-[D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-  
il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxi)fenilacetamido]-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 180-  
25 185°C (desc.), que se analiza por el método de Karl-Fisher,  
demostrando que contiene alrededor de dos equivalentes de  
agua.

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

30

ppm 2,46 (3H, s), 3,66 (2H, s ancho), 4,00 (3H, s),

1 4,36 (2H, s), 4,58 (2H, s), 5,07 (1H, d, J = 4 Hz), 5,70  
(1H, s), 5,80 (1H, d, J = 4 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40  
(2H, d, J = 8 Hz), 7,71 (1H, s).

5 38) Se agita a la temperatura ambiente durante 30  
minutos una mezcla de 850 mg de ácido 2-(4-oxo-1,4-dihidro-  
pirimidin-5-il-oxi)acético y 5 ml de trietilamina en 100 ml  
de cloruro de metileno. Después de evaporar a sequedad, se  
añaden al residuo 100 ml de cloruro de metileno y después  
gota a gota 600 mg de cloruro de tionilo en 2 ml de cloruro  
10 de metileno mientras se enfría con hielo y se agita, después  
de lo cual la mezcla resultante se agita a la misma tempe-  
ratura durante 30 minutos. Se añade a 0°C una solución de  
2,2 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetra-  
15 zol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 5 ml de bis(tri-  
metilsilil)acetamida en 100 ml de cloruro de metileno a la  
mezcla de reacción que contiene el ácido 2-(4-oxo-1,4-dihid-  
dropirimidin-5-il-oxi)acético activado. La mezcla resultan-  
te se agita hasta llegar a la temperatura ambiente durante  
hora y media y se destila el disolvente. Al residuo se añ-  
20 de agua y la mezcla acuosa resultante se agita para dar un  
polvo. El polvo así obtenido se recoge por filtración, se  
disuelve en una mezcla de agua y solución acuosa de bicar-  
bonato sódico al 5 %, para ajustar el pH de la solución a 8  
y después se reprecipita ajustando la solución a pH 2 con  
25 ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado resultante se re-  
coge por filtración y se seca. Se agitan 2,0 g del polvo así  
obtenido en 100 ml de acetato de etilo y se recoge por fil-  
tración. Se disuelven los cristales así obtenidos (1,65 g)  
30 en 5 ml de acetona y 10 ml de agua y se tratan con 2,0 g de  
carbón activo. Después de separar el disolvente, los crista-

1 les resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua  
y se secan para dar 1,2 g de cristales. El filtrado y las  
5 aguas de lavado acuosos se combinan y se tratan de forma  
similar para dar una cantidad adicional (0,4 g) de cristales  
de ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-1,4-dihidropirimidin-5-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 170-175°C (desc.).

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

10 ppm 3,70 (2H, s ancho), 4,00 (3H, s), 4,40 (2H, s),  
4,72 (2H, s), 5,08 (1H, d, J = 5 Hz), 5,35 (1H, d, J = 5  
Hz), 5,35 (1H, s), 7,25 a 7,70 (5H, m), 7,78 (1H, s), 8,10  
(1H, s).

15 39) Se agita a 10°C una mezcla de 3,1 g de 2-(2-oxo-  
1,2-dihidropirazin-1-il-oxi)acetato potásico en 100 ml de  
benceno seco. Se añaden 5 ml de cloruro de oxalilo y después  
3 gotas de dimetilformamida y la mezcla resultante se agi-  
ta durante hora y media a la temperatura ambiente. Después  
de evaporar a sequedad, se añade cloruro de metileno al re-  
20 siduo y la mezcla resultante se enfría a 0°C. Se añade a  
0°C una solución de 5,5 g de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-  
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
y 11 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 150 ml de cloruro  
de metileno a la mezcla de reacción que contiene el cloruro  
25 de 2-(2-oxo-1,2-dihidropirazin-1-il-oxi)acetilo. La mezcla  
se agita hasta llegar a la temperatura ambiente a lo largo  
de una hora y se destila el disolvente. Al residuo se añaden  
con agitación 200 ml de agua para transformarlo en un polvo.  
30 El precipitado resultante se lava con agua, se disuelve en  
una mezcla de 100 ml de acetona y 10 ml de agua y se trata

1 con 3 g de carbón activo. Después de separar la acetona,  
la capa acuosa se separa por decantación y el aceite se lava  
5 con agua y se disuelve en una solución acuosa de bicar-  
bonato sódico al 5 %. Se ajusta la solución a pH 2 y el pre-  
cipitado obtenido (3,5 g) se recoge por filtración, se lava  
con agua y se seca. El polvo resultante se agita en 100 ml  
de acetona durante una hora y la sustancia insoluble se se-  
para por filtración. El filtrado se concentra a un volumen  
de 30 ml y se agrega éter. El precipitado resultante se la-  
10 va con agua, se disuelve en acetona y se trata con carbón  
activo. Después de separar la acetona, el residuo se disuel-  
ve en una mezcla de agua y solución acuosa de bicarbonato  
sódico al 5 % para ajustar la solución a pH 8 y se repreci-  
pita con ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado resultan-  
15 te se recoge por filtración, se lava con agua y se seca pa-  
ra dar 1,5 g de cristales de ácido 7-{D-2-[2-(2-oxo-1,2-di-  
hidropirazin-1-il-oxi)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(1-me-  
til-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f.  
120-125°C (desc.).

20

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano

25

ppm 3,65 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,40 (2H, s), 4,95  
(2H, s), 5,05 (1H, d, J = 5 Hz), 5,90 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,80 (1H, s), 7,20-7,60 (6H, m), 7,98 (1H, d, J = 6 Hz), 8,15  
(1H, s).

30

40) Se agita a -20°C una mezcla de 1,0 g de ácido  
2-(4-tioxo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acético en 100 ml de  
cloruro de metileno y se añaden 1,3 g de clorocarbonato de  
isobutilo. La mezcla resultante se agita durante 5 minutos,  
se añade gota a gota a la misma 1,0 g de trietilamina y la

1

5

10

15

20

25

30

mezcla resultante se agita durante 15 minutos. Se añade a -20°C una solución de 2,5 g de ácido 7-(D-2-fenilgliciramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 5 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 100 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción que contiene el anhídrido 2-(4-tioxo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acético-isobutiloxicarboxílico. La mezcla se agita hasta llegar a la temperatura ambiente a lo largo de una hora y se destila el disolvente. El residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo, agua y ácido clorhídrico al 10 % para ajustar la solución a pH 1. La sustancia insoluble se separa por filtración y la capa de acetato de etilo se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca. Después de separar el disolvente, el residuo se reduce a polvo con éter dietílico y el polvo resultante se recoge por filtración y se seca. Se disuelven 1,6 g de los cristales así obtenidos en una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua y la solución se ajusta a pH 6-7 con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa acuosa se lava con acetato de etilo y se añaden a la misma 100 ml de acetato de etilo, después de lo cual se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 %. La capa de acetato de etilo se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se trata con carbón activo. Se destila el disolvente para dar 480 mg de ácido 7-[D-2-{2-(4-tioxo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 145-150°C (desc.).

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano

1 ppm 2,35 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,38 (2H, s), 4,65  
(2H, s), 5,10 (1H, d, J = 5 Hz), 5,80 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,75 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,30 a 7,70 (5H, m), 8,24 (1H,  
s).

5 41) Se agita durante 30 minutos a 50°C una mezcla  
de 1,03 g de dimetilformamida y 2,48 g de cloruro de tionilo  
y el exceso de cloruro de tionilo se destila a vacío.  
El residuo se suspende en 70 ml de cloruro de metileno y  
a la suspensión se añaden 1,0 g de ácido 2-(5-amino-1H-te-  
10 trazol-1-il)acético. Se añaden 7 ml de dimetilformamida y  
la mezcla resultante se agita entre -10 y -15°C. A la solu-  
ción resultante enfriada a -30°C, que contiene el cloruro  
de 2-(5-(N',N'-dimetilaminometilenoamino)-1H-tetrazol-1-il)  
acetilo, se añade una solución de 3,23 g de ácido 7-(D-2-  
15 fenilglicinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-  
cefem-4-carboxílico y 7,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida  
en 70 ml de cloruro de metileno que se ha enfriado a -20°C.  
La mezcla resultante se agita entre -20 y -10°C durante 2  
horas y a 0°C durante 30 minutos. Después de separar el di-  
20 solvente de la mezcla de reacción, se agrega agua al resi-  
duo y la mezcla acuosa resultante se agita y el precipitado  
que se produce se recoge por filtración para dar 2,42 g de  
un polvo de ácido 7-{D-2-{2-(5-(N',N'-dimetilaminometileno-  
amino)-1H-tetrazol-1-il)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-  
25 metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro de RMN (DMSO-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano

30 ppm 2,98 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,95  
(3H, s), 4,75 (2H, s), 5,00 (1H, d, J = 5 Hz), 5,02 (2H,  
s), 5,65 (1H, d, J = 5 Hz), 5,68 (1H, s), 7,3-7,6 (5H, m),

1 8,45 (1H, s).

5 42) Se agita a 0°C en un baño de agua de hielo, durante 10 minutos, una mezcla de 2,0 g de ácido 7-{D-2-(4-hidroxifenil)glicinamido}-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tio-  
10 metil)-3-cefem-4-carboxílico y 8,0 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 40 ml de cloruro de metileno. A la solución resultante se añaden 0,945 g de cloruro de 2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetilo y la mezcla se agita durante 4 horas a la misma temperatura y durante  
15 15 minutos retirando el baño de agua de hielo. Se concentra la mezcla de reacción y al residuo se añaden acetato de etilo y agua. La mezcla resultante se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico al 10 %. El polvo resultante recogido por  
15 filtración se lava con agua y se disuelve en una mezcla de una solución acuosa de bicarbonato sódico y 100 ml de agua. A la solución resultante se añaden 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico al  
20 10 % para dar 1,6 g de polvo. El polvo se disuelve en una solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución se ajusta a pH 7-7,5 y se añaden 4 ml de resina Diaion HP-20 (nombre comercial del producto de la Mitsubishi Kasei Co.). La  
25 mezcla resultante se agita durante 5 minutos y, después de separar la resina, se añaden 80 ml de acetato de etilo a la solución acuosa. La mezcla resultante se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 % y el precipitado obtenido se recoge por filtración para dar 1,2 g de un polvo de ácido  
30 7-{D-2-(2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido)-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 178-180°C (casc.).

1

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

5

ppm 2,50 (3H, s), 3,60 y 3,80 (2H, ABq, J = 18 Hz),  
4,40 y 4,60 (2H, ABq, J = 14 Hz), 4,63 (2H, s), 5,13 (1H,  
d, J = 4 Hz), 5,70 (1H, s), 5,83 (1H, d, J = 4 Hz), 6,87  
(2H, d, J = 8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,77 (1H, s),  
9,50 (1H, s).

10

15

20

25

30

43) Se agita durante 15 minutos una mezcla de 2,17 g de ácido 2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético, y 5 ml de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno. Después de evaporar a sequedad, se añaden al residuo mientras se enfría con hielo, 50 ml de cloruro de metileno y después 1,2 g de cloruro de tionilo y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 15 minutos y a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con cloruro de metileno y éter dietílico y se secan para dar 2,3 g de un polvo de cloruro de 2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetilo. Se agita a 0°C una solución de 2,1 g de ácido 7-(D-2-(4-hidroxifenil)glicinamido)-3-carbamiloimetil-3-cefem-4-carboxílico y 10 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 50 ml de cloruro de metileno y se agrega a la solución el polvo antes obtenido (1,2 g). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2,5 horas y se mantiene en hielo durante la noche. Después de separar el disolvente, se agrega agua al residuo y el precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Se agitan 2,5 g del polvo resultante en 200 ml de acetona seca durante 3 horas y se recoge por filtración, se lava con una mezcla de acetona y éter dietílico y se seca. El polvo resultante se di-

1 suelve en una mezcla de agua y solución acuosa de bicarbo-  
nato sódico para ajustar la solución a pH 7,5 y se añaden  
5 ml de acetato de etilo. A la mezcla se añade 1 ml de re-  
5 sina Diaion HP-20 (nombre comercial del producto de Mitsubishi  
Kasei Co) y la mezcla se agita durante 30 minutos y se fil-  
tra. El filtrado se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al  
10 %. Los cristales resultantes se recogen por filtración,  
se lavan con agua y se disuelven en acetona acuosa. La so-  
lución se trata con 0,3 g de carbón activo y, después de  
10 separar el disolvente, los cristales resultantes se recogen  
por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 0,85 g  
de cristales de ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-  
dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido-2-(4-hidroxifenil)acetami-  
do}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 210-  
15 215°C (desc.).

Espectro RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

20 ppm 2,22 (3H, s), 3,60 y 3,28 (2H, ABq, J = 18 Hz),  
4,58 (2H, s), 4,72 y 5,00 (2H, ABq, J = 12 Hz), 5,02 (1H,  
d, J = 5 Hz), 5,62 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 5 Hz), 6,75 (2H,  
d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,64 (1H, s).

25 44) A 12,1 g de ácido 2(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-di-  
hidropiridin-3-il-oxi)acético disueltos en una solución de  
5,55 de trietilamina en 240 ml de cloruro de metileno se  
añaden gota a gota 6,61 g de cloruro de tionilo a 0-5°C y la  
mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura. Por  
otra parte se agregan 80,5 g de mono(trimetilsilil)acetamida  
a una suspensión de 23,4 g de ácido 7-{D-2-(4-hidroxifenil)  
30 glicinamido}-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico en 500 ml

1 de cloruro de metileno y la mezcla se agita durante una hora a 5-10°C para formar una solución. Esta solución se enfría a 0-5°C y se agrega a la solución preparada anteriormente de una sola vez. La mezcla resultante se agita a 2-  
5 4°C enfriando con hielo durante 2,5 horas y se vierte en 800 ml de agua de hielo. La mezcla se agita fuertemente a 0-10°C durante 30 minutos. El precipitado se recoge por filtración y se disuelve en una solución de 7 g de bicarbonato sódico en 800 ml de agua. La sustancia insoluble se  
10 separa por filtración, se añaden al filtrado 400 ml de acetato de etilo y la mezcla se acidula con ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado se recoge por filtración y se seca para dar 22,0 g de producto crudo. A 2,48 g del producto  
15 crudo obtenido en una solución de 336 mg de bicarbonato sódico en 10 ml de agua se añaden 70 ml de metanol para formar una solución. Se agregan 2 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla se calienta a 30-35°C. Se añade 1 g de carbón activo y se agita durante 5 minutos. Después de separar el  
20 carbón por filtración, se añaden a 30°C 2 ml de ácido clorhídrico 1N al filtrado y la mezcla se deja en un frigorífico durante 3 días para formar 1,49 g de cristales de ácido 7-  
{D-2- (2- (4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)-acetamido)-2- (4-hidroxifenil) acetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 227-230°C (desc.).

25

Espectro de RMN ( $CF_3CO_2D, \delta$ ):

Patrón interno: trimetilsilano

30

ppm 22,24 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,65 (2H, ABq, J = 10 Hz), 5,04 (2H, s), 5,22 (2H, ABq, J = 18 Hz), 5,28 (1H, d, J = 5 Hz), 5,7-6,1 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 7,46 (2H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, s), 7,97 y 8,52 (1H, d

ancho).

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

45) Una solución de 2,18 g de ácido 2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-)-1,4-dihidropiridina -3-il-oxi)acético, 1,01 g de trietilamina y 1,19 g de cloruro de tionilo en 40 ml de cloruro de metileno y una solución de 4,93 g de ácido 7-{D-2-(4-hidroxifenil)glicinamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 15 g de mono(trimetilsilil)acetamida en 120 ml de cloruro de metileno se trata de forma similar a la del Ejemplo 1-(44) para dar 5,80 g de un polvo crudo. Una solución de 2,60 g del polvo así obtenido en una mezcla de 50 ml de acetona y 10 ml de agua se agrega con agitación a una solución de 6 ml de etilhexanoato sódico en 4 milimoles de n-butanol. Se separa la solución por decantación de una sustancia oleosa y se añaden 4 ml de ácido clorhídrico 1N. Después de separar la acetona, se agrega agua al residuo y el sólido resultante se recoge por filtración y se reduce a polvo por adición de 40 ml de acetona. La mezcla se agita durante una hora, el sólido se recoge por filtración, se lava con acetona y se seca para dar 1,82 g de cristales puros de ácidos 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 176-180°C (desc.).

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

ppm 2,47 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,6 (2H, s ancho), 4,4 (2H, ABq, J = 14 Hz), 4,57 (2H, s), 5,05 (1H, d, J = 5 Hz), 5,67 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 9 Hz), 7,73 (1H, s).

46) Se calienta a 80°C durante 20 minutos, con agi-

1 tación, una mezcla de 1,11 g de ácido 2-(4-oxo-1,4-dihidro-  
piridin-3-il-oxi)acético y 1,33 g de trietilamina en 20 ml  
de dimetilformamida. Después se enfría la mezcla y se añaden  
5 a la misma, enfriando con hielo, 20 ml de cloruro de meti-  
leno y luego 792 mg de cloruro de tionilo. La mezcla resul-  
tante se deja en reposo a la temperatura ambiente y después  
se agrega de una sola vez y agitando a 0°C a una solución  
que se prepara por agitación de una mezcla de 2,86 g de  
10 ácido 7-[D-2-(4-hidroxifenil)glicinamido]-3-(1-metil-1H-te-  
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 7 g de mono-  
(trimetilsilil)acetamida en 100 ml de cloruro de metileno  
y después se enfría a 0°C. La mezcla resultante se agita  
por debajo de 5°C durante 80 minutos y se añade 1 ml de  
15 ácido clorhídrico 1N. Después de separar el cloruro de me-  
tileno, se añaden 200 ml de agua de hielo al residuo y la  
mezcla se agita durante 10 minutos enfriando con hielo. El  
precipitado resultante se recoge por filtración, se lava  
con agua de hielo y se disuelve en una mezcla de una solu-  
ción de 450 mg de bicarbonato sódico en 50 ml de agua y  
20 40 ml de acetato de etilo. Se añaden a la solución 10 ml  
de ácido clorhídrico 1N y otros 15 ml de acetona y la mez-  
cla se agita durante 10 minutos y se filtra. Se separa la  
capa acuosa del filtrado, se trata con 0,5 g de carbón  
activo, se ajusta a pH 3-4 con una solución acuosa satura-  
25 da de bicarbonato sódico y se enfría. Los cristales preci-  
pitados se recogen por filtración, se lavan con agua y se  
secan para dar 1,2 g de cristales de ácido 7-[D-2-{2-(4-oxo-  
1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-hidroxifenil)-  
acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-  
30 4-carboxílico, p.f. 177-182°C (desc.).

1 Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + DCl, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

5 ppm 3,70 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,37 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,10 (1H, d, J = 5 Hz), 5,73 (1H, s), 5,83 (1H, d, J = 5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 6 Hz), 8,63 (1H, s).

10 47) A una solución de 2,7 g de ácido 7-(D-2-(4-hidroxi-fenil)glicínamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 6,55 g de mono(trimetilsilil)-acetamida en 100 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota agitando a 3°C una solución de 850 mg de ácido 2-(4-oxo-4H-piran-3-il-oxi)acético, 505 mg de trietilamina y 600 mg de cloruro de tionilo en 50 ml de cloruro de metileno, donde ambas soluciones se preparan de forma similar a la del Ejemplo 1-44). La mezcla se agita a 3°C durante una hora y se concentra. Al residuo se agrega agua y la mezcla se reduce a polvo con agitación para dar 2,7 g de un precipitado. Se disuelven 2,5 g de este precipitado en una solución de 336 mg de bicarbonato sódico en 15 ml de agua y se somete a cromatografía en columna. El eluato resultante de un eluyente, 200 ml de agua, se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al 10 % para dar un polvo amarillo pálido y el eluato resultante de otro eluyente, solución acuosa de trihidrato de acetato sódico al 3 %, se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al 10 % para dar un polvo amarillo pálido. Se reunen los polvos así obtenidos, se lavan con agua con agitación y se secan para dar 0,9 g de un polvo de ácido 7-(D-2-(2-(4-oxo-4H-piran-3-il-oxi)acetamido)-2-(4-hidroxi-fenil)-acetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-

15

20

25

30

1 carboxílico, p.f. 166-168°C. (desc.).

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

5 ppm 3,77 (2H, s), 4,07 (3H, s), 4,42 (2H, s), 4,66  
(2H, s), 5,15 (1H, d, J = 4 Hz), 5,73 (1H, s), 5,86 (1H,  
d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 5 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9  
Hz), 7,46 (2H, d, J = 9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 5 Hz), 8,33  
(1H, s).

10 48) A una solución de 2,03 g de ácido 2-(4-oxo-5-  
cloro-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acético en una mezcla  
de 2,2 g de trietilamina y 70 ml de cloruro de metileno se  
agregan con agitación 1,2 g de cloruro de tionilo mientras  
se enfría con hielo y la solución resultante se agita a la  
15 temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reac-  
ción así obtenida se agrega de una sola vez agitando a 10°C  
sobre una solución de 4,3 g de formiato de ácido 7-[D-2-(4-  
hidroxifenil)glicinamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico en 70 ml de acetona y una so-  
lución de 3,36 g de bicarbonato sódico en 70 ml de agua y  
20 la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a 10°C.  
Después de separar la acetona y el cloruro de metileno, el  
residuo se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al 10 %. El  
precipitado se recoge por filtración, se disuelve en una so-  
lución acuosa de bicarbonato sódico, se ajusta a pH 6,5 y  
25 se adsorbe sobre una columna de alúmina. El eluato resultan-  
te de un eluyente, acetato sódico al 5 %, se ajusta a pH  
6,5 y el precipitado resultante se disuelve en una solu-  
ción acuosa de bicarbonato sódico y se reprecipita ajustan-  
do a pH 3 con ácido clorhídrico al 10 % para dar 1,87 g de  
30 un polvo de ácido 7-[D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-1,4-dihidropiri-

1 din-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(1-  
metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f.  
183-185°C (desc.).

Espectro de RMN (CF<sub>3</sub>COOD).

5 Patrón interno: trimetilsilano.

ppm 3,79 (2H, s ancho), 4,17 (3H, s), 4,56 (2H,  
ABq, J = 14,5 Hz), 5,13 (2H, s), 5,28 (1H, d, J = 4 Hz),  
5,83-6,10 (2H, m), 7,10 (2H, d, J = 8 Hz), 7,48 (2H, d, J =  
8 Hz), 8,46 (1H, s), 8,54 (1H, s).

10 49) De forma similar se obtienen los siguientes  
compuestos:

(1) ácido 7-{D-2-(2-oxo-3-oxazolidincarboxamido)-2-(4-hidro-  
xifenil)acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico, p.f. 155-160°C (desc.)

15 (2) ácido 7-{D-2-[2-(4,6-dioxo-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidin-  
il-tio)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tia-  
diazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 180-  
183°C (desc.)

20 (3) ácido 7-{D-2-[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il-tio)acetamido]-2-  
fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico, p.f. 152-154°C (desc.)

25 (4) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiri-  
dín-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-  
(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-car-  
boxílico, p.f. 183-185°C (desc.).

#### EJEMPLO 2

30 (1) Se agita durante 30 minutos una mezcla de 3,54 g  
de cloruro de tionilo y 1,47 g de dimetilformamida y, después  
de separar el cloruro de tionilo, el residuo se suspende en  
100 ml de cloruro de metileno. A la suspensión se añaden, entre

1 -15 y -10°C, 2,8 g de ácido D-2-(2-oxo-3-oxazolidincarboxa-  
mido)-2-(4-hidroxifenil)acético y 10 ml de dimetilformami-  
da y la mezcla se agita durante 30 minutos. A esta mezcla,  
5 que contiene el cloruro de D-2-(2-oxo-3-oxazolidincarboxa-  
mido)-2-(4-hidroxifenil)acetilo, se agrega una solución de  
3,28 g de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico y 10 g de trimetislililacetamida en  
100 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se agi-  
ta a -20°C durante hora y media y entre -20 y 0°C durante  
10 30 minutos. Se concentra la mezcla de reacción y al residuo  
se agrega acetato de etilo y agua y la mezcla se ajusta a  
pH 1 con ácido clorhídrico al 10 %. La capa de acetato de  
etilo se extrae con una solución acuosa de bicarbonato só-  
dico. El extracto acuoso se cubre con acetato de etilo y  
15 se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al 10 %. Se separa  
la capa orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato  
magnésico y se concentra. El residuo se lava con éter dietí-  
lico y el polvo resultante (2,73 g) se disuelve en acetona  
y se somete a cromatografía en columna de carbón activo. Se  
20 concentra el eluato y se agrega éter dietílico al residuo.  
El precipitado se recoge por filtración para dar 1,75 g de  
ácido 7-{D-2-(2-oxo-3-oxazolidincarboxamido)-2-(4-hidroxif-  
enil)acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-  
cefem-4-carboxílico, p.f. 155-160°C (desc.).

25  
2) A una solución de 367 mg de ácido D-2-(4-oxo-5-  
cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido-2-(4-  
hidroxifenil)acético en 3 ml de dimetilformamida se añade  
a -10°C una solución de 1 ml de trietilamina en cloruro de  
metileno. Se añade a -20°C una solución de 140 mg de clo-  
30 ruro de benzofilo en 1 ml aproximadamente de cloruro de meti-

1 leno. La mezcla resultante se agita entre -20 y -30°C duran-  
te 40 minutos. A esta mezcla que contiene el anhídrido D-  
2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)aceta-  
5 mido-2-(4-hidroxifenil)acético-benzoico, se añade con refri-  
geración una solución de 328 mg de ácido 7-amino-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 1,05 g  
de trimetilsililacetamida en 10 ml de cloruro de metileno.  
La mezcla se agita hasta que alcanza la temperatura ambiente  
a lo largo de 2 horas y después a la temperatura ambiente  
10 durante una hora y se concentra a vacío. Al residuo se añaden  
10 ml de agua, 1 ml de ácido clorhídrico 1N y 30 ml de  
acetato de etilo y la mezcla se agita durante 15 minutos.  
La sustancia insoluble se separa por filtración y la capa  
acuosa se ajusta a pH 3-4 con una solución acuosa de bicar-  
15 bonato sódico. La mezcla se mantiene en hielo y la sustan-  
cia precipitada se filtra. El filtrado se adsorbe sobre  
Amberlite XAD-4 (20 ml) (nombre comercial, preparado por  
Rohm and Haas Co.), se lava con agua, ácido clorhídrico al  
1 % y finalmente con agua y se eluye con metanol. El eluato  
20 metanólico se concentra a vacío y el residuo se disuelve en  
acetona acuosa. La solución se concentra a vacío. La solu-  
ción que sobrenada se separa por decantación y el aceite re-  
sidual se reduce a polvo con una mezcla de acetona y éter  
dietílico para dar un polvo de ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-  
25 cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-  
hidroxifenil)acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiome-  
til)-3-cefem-4-carboxílico que se identifica con la muestra  
auténtica por cromatografía en capa fina.

30

3) De forma similar se obtienen los siguientes com-  
puestos:

- 1 (1) ácido 7-{D-2-(4-hidroxi-3-furazancarboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 133-135°C (desc.)
- 5 (2) ácido 7-{D-2-{3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 101-103°C (desc.)
- (3) ácido 7-{D-2-(2-tenoilamino)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 98-101°C (desc.)
- 10 (4) ácido 7-{D-2-(3-metiltio-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 178-183°C (desc.)
- (5) ácido 7-{D-2-(3-mercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175-179°C (desc.)
- 15 (6) ácido 7-{D-2-(4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 103-105°C (desc.)
- 20 (7) ácido 7-{D-2-{2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175-178°C (desc.)
- (8) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-6-clorometil-4H-piran-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 145-150°C (desc.)
- 25 (9) ácido 7-{D-2-(2-oxo-5-fenil-3-oxazolidincarboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 115-120°C (desc.)
- 30 (10) ácido 7-{D-2-(2-oxo-3-oxazolidincarboxamido)-2-fenilace-

1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

- tamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 165-170°C (desc.)
- (11) ácido 7-[D-2-(3-oxo-2-isoxazolidincarboxamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 138-144°C (desc.)
- (12) ácido 7-[D-2-(2-oxo-3-tiazolidincarboxamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 143-148°C (desc.)
- (13) ácido 7-[D-2-(3-oxo-4-tiomorfolincarboxamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 151-155°C
- (14) ácido 7-[D-2-(2-metiltio-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-tiadiazin-4-carboxamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 128-134°C (desc.)
- (15) ácido 7-[D-2-(2-oxo-5-metiltio-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazolocarboxamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 146-150°C
- (16) ácido 7-[D-2-(2-imino-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-il-acetamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 200-205°C (desc.)
- (17) ácido 7-[D-2-(2-oxo-5-metil-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-carboxamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 145-150°C (desc.)
- (18) ácido 7-[D-2-(1-fenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-2-fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 180-192°C (desc.)

- 1 (19) ácido 7-{D-2-{2-(2-piridiloxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 127-132°C (desc.)
- 5 (20) ácido 7-{D-2-(3-oxo-6-cloro-2,3-dihidro-4-piridazincarboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 153-155°C (desc.)
- 10 (21) ácido 7-{D-2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidin-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 195-200°C (desc.)
- (22) ácido 7-{D-2-{2-(2-piridiloxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 209-211°C (desc.)
- 15 (23) 7-{D-2-(2-ftalimidoacetamido)-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 160-170°C (desc.)
- (24) ácido 7-{D-2-{2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 185-190°C (desc.)
- 20 (25) ácido 7-{D-2-(2-amino-4-tiazolcarboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 185-190°C (desc.)
- (26) ácido 7-{D-2-(3-carboxi-2-pirazincarboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 167-170°C (desc.)
- 25 (27) ácido 7-{D-2-{2-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-175°C (desc.)
- 30

- 1 (28) ácido 7-{D-2-{2-(2-tioxo-4-metil-2,3-dihidro-3-tiazolil)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 150-155°C (desc.)
- 5 (29) ácido 7-{D-2-[2-(3-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-1-piridazinil)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-171°C (desc.)
- 10 (30) ácido 7-{D-2-{2-(1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-173°C (desc.)
- 15 (31) 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 180-185°C (desc.)
- (32) ácido 7-{D-2-nicotinamido-2-fenilacetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 183-185°C (desc.)
- 20 (33) ácido 7-(D-2-picolinamido-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 150-160°C (desc.)
- (34) ácido 7-{D-2-[2-(4,6-dioxo-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidin-il-tio)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 180-183°C (desc.)
- 25 (35) ácido 7-{D-2-{2-(4H-1,2,4-triazol-3-il-tio)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 152-154°C (desc.)
- 30 (36) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

- 1 p.f. 175-180°C (desc.)
- 5 (37) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-6-clorometil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 165-170°C (desc.)
- (38) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 170-175°C (desc.)
- 10 (39) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-1,4-dihidropirimidin-5-il-oxi)acetamido-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 170-175°C (desc.)
- 15 (40) ácido 7-{D-2-{2-(2-oxo-1,2-dihidropirazin-1-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 120-125°C (desc.)
- (41) ácido 7-{D-2-{2-(4-tioxo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 145-150°C (desc.)
- 20 (42) ácido 7-{D-2-{2-(5-(N',N'-dimetilaminometilenamino)-1H-tetrazol-1-il)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.
- Espectro de RMN (DMSO-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O δ):
- Patrón interno: trimetilsilano
- 25 ppm 2,98 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,75 (2H, s), 5,00 (1H, d, J = 5 Hz), 5,02 (2H, s), 5,65 (1H, d, J = 5 Hz), 5,68 (1H, s), 7,3-7,6 (5H, m), 8,45 (1H, s).
- 30 (43) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

1

p.f. 178-180°C (desc.)

5

(44) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-carbamofloximetil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 210-215°C (desc.)

10

(45) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 227-230°C (desc.)

(46) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 176-180°C (desc.)

15

(47) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 177-182°C (desc.)

20

(48) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-4H-piran-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 166-168°C (desc.)

25

(49) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 183-185°C (desc.)

30

(50) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 183-185°C (desc.)

EJEMPLO 3

(1) A una solución de 6,20 g de ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-

1 (4-hidroxifenil)acetamido}-3-acetoximetil-3-cefem-4-carbo-  
xilico en 250 ml de una solución tampón de ácido fosfórico  
(pH 6,4) se añaden 0,84 g de bicarbonato sódico y después  
2,65 g de 2-(5-mercapto-1H-tetrazol-1-il)acetato disódico.  
5 La mezcla se agita durante 4,5 horas a 65°C en una corriente  
de nitrógeno gaseoso y se enfría. La sustancia insoluble  
se separa por filtración. El filtrado se cubre con 200 ml  
de acetato de etilo y se ajusta a pH 2-3 con ácido clorhí-  
drico al 10 % mientras se enfría con hielo. El precipitado  
10 resultante se recoge por filtración y se lava con acetato  
de etilo para dar 3,93 g de producto crudo. Una mezcla de  
2,0 g del producto crudo así obtenido y 234 mg de bicarbona-  
to sódico en 6 ml de agua se ajusta a pH 5,6-5,8 con unos  
40 ml de una solución tampón de ácido fosfórico (pH 6,4) y  
15 después se pasa a través de Karamuraito (nombre comercial  
de la resina cambiadora de ion producida por Fuji Kagakuko-  
gyo, 10,0 g). El eluato (200 ml) resultante de un eluyente,  
agua, se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10 % y el  
precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y  
20 se seca para dar 1,35 g de un polvo de ácido 7-{D-2-{2-(4-  
oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-  
2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(i-carboximetil-1H-tetrazol-  
5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 183-185°C (desc.).

Espectro de RMN (acetona-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ :

Patrón interno: trimetilsilano.

25 ppm 2,50 (3H, s), 3,7 (2H, s ancho), 4,66 (2H, s),  
5,12 (1H, d, J = 5 Hz), 5,32 (2H, s), 5,72 (1H, s), 5,85  
(1H, d, J = 5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 10 Hz), 7,45 (2H, d,  
30 J = 10 Hz), 7,78 (1H, s).

(2) De forma similar se obtienen los siguientes

1

compuestos:

5

10

15

20

25

30

(1) ácido 7-{D-2-(4-hidroxi-3-furazancarboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 133-135°C (desc.)

(2) ácido 7-{D-2-{3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 101-103°C (desc.)

(3) ácido 7-{D-2-(2-tenoilamino)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 98-101°C (desc.)

(4) ácido 7-{D-2-(3-metiltio-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 178-183°C (desc.)

(5) ácido 7-{D-2-(3-mercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175-179°C (desc.)

(6) ácido 7-{D-2-(4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-3-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 103-105°C (desc.)

(7) ácido 7-{D-2-{2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175-178°C (desc.)

(8) ácido 7-{D-2-(2-imino-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il-acetamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 200-205°C (desc.)

(9) ácido 7-{D-2-(1-fenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 180-192°C (desc.)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

- (10) ácido 7-{D-2-{2-(2-piridiloxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 127-132°C (desc.)
- (11) ácido 7-{D-2-{3-oxo-6-cloro-2,3-dihidro-4-piridazincarboxamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 153-155°C (desc.)
- (12) ácido 7-{D-2-{2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidinocarboxamido}-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 195-200°C (desc.)
- (13) 7-{D-2-{2-ftalimidoacetamido}-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 160-170°C (desc.)
- (14) ácido 7-{D-2-{2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 185-190°C (desc.)
- (15) ácido 7-{D-2-{2-amino-4-tiazolcarboxamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 185-190°C (desc.)
- (16) ácido 7-{D-2-{3-carboxi-2-pirazincarboxamido}-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 167-170°C (desc.)
- (17) ácido 7-{D-2-{2-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il)acetamido}-2-fenilacetamido}-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-175°C (desc.)
- (18) ácido 7-{D-2-{2-(2-tioxo-4-metil-2,3-dihidro-3-tiazolil)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 150-

1

155°C (desc.)

(19) ácido 7-{D-2-[2-(3-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-1-piridazinil)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-

5

171°C (desc.)

(20) ácido 7-{D-2-[2-(1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-

173°C (desc.)

10

(21) 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 180-185°C (desc.)

15

(22) ácido 7-{D-2-[2-(4,6-dioxo-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidin-il-tio)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 180-183°C (desc.)

20

(23) ácido 7-{D-2-[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il-tio)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 152-154°C (desc.)

25

(24) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-5-cloro-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175-180°C (desc.)

30

(25) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 170-175°C (desc.)

(26) ácido 7-{D-2-[2-(4-oxo-1,4-dihidropirimidin-5-il-oxi)acetamido]-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-

- 1  
5  
10  
15  
20  
25  
30
- il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 170-175°C  
(desc.)
- (27) ácido 7-{D-2-{2-(2-oxo-1,2-dihidropirazin-1-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 120-125°C (desc.)
- (28) ácido 7-{D-2-{2-(4-tioxo-6-metil-4H-piran-3-il-oxi)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 145-150°C (desc.)
- (29) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 178-180°C (desc.)
- (30) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 176-180°C (desc.)
- (31) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 177-182°C (desc.)
- (32) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-4H-piran-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 166-168°C (desc.)
- (33) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 183-185°C (desc.)
- (34) ácido 7-{D-2-{2-(4-oxo-5-cloro-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-il-oxi)acetamido}-2-(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

1

lico, p.f. 180-185°C (desc.)

(35) ácido 7-{D-2-{2-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)acetamido}-2-fenilacetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 160,5-164°C (des.).

5

EJEMPLO 4

10

(1) Se disuelven 6,3 g de formiato de ácido 7-(D-2-fenilglicinamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 12 g de bis(trimetilsilil)acetamida en 120 ml de cloruro de metileno mientras se enfría con hielo.

15

A la solución se añaden gota a gota y enfriando con hielo 17,4 g de bromuro de 2-bromoacetilo. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante una hora y se concentra. Al residuo se añade acetato de etilo y una solución acuosa de ácido clorhídrico y la mezcla se agita. El precipitado se recoge por filtración para dar 4,40 g de ácido 7-{D-2-(2-bromoacetamido)-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20

A una mezcla de 1,98 g del compuesto bromado obtenido anteriormente y 0,57 g de 2-tioxo-4,6-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina en 65 ml de agua se añaden 6,6 ml de hidróxido sódico 1N mientras se enfría con hielo y la mezcla resultante se ajusta a la temperatura ambiente a pH 6,6-6,8 con una solución acuosa de bicarbonato sódico que se prepara con 276 mg de bicarbonato sódico y 5 ml de agua. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas y se acidula con ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado se recoge por filtración y se disuelve en acetona acuosa y después se somete a cromatografía en columna sobre carbón activo con un eluyente constituido por una mezcla de agua y acetona. El polvo resultante se lava con éter dietí-

25

30

1 lico para dar 0,45 g de un polvo de ácido 7-{D-2-(2-(4,6-dioxo-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidiniltio)acetamido)-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 180-183°C (desc.).

5 (2) Se enfría entre -38 y -40°C una mezcla de 6,00 g de ácido D-2-(2-bromoacetamido)-2-fenilacético y 2,2 g de trietilamina en 100 ml de cloruro de metileno. Se añade gota a gota una solución de 2,65 g de cloruro de pivaloilo en 10 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 50 minutos. Por otra parte, se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de 6,9 g de ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 12,5 g de bis(trimetilsilil)acetamida en cloruro de metileno y se enfría entre 15 -15 y -20°C. La solución así obtenida se agrega a la mezcla anterior y la mezcla resultante se agita entre -40 y -10°C durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante hora y media y después se concentra. Al residuo se agregan acetato de etilo y agua y la mezcla resultante se acidula con ácido clorhídrico. La capa de acetato de etilo se trata como se menciona más adelante. Se recoge por decantación una sustancia insoluble que se disuelve en acetona conteniendo una pequeña cantidad de agua y se filtra. Al residuo se agrega acetato de etilo y agua y la capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo se lava con éter dietílico para dar 1,78 g de un polvo de 25 ácido 7-{D-2-(2-bromoacetamido)-2-fenilacetamido}-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico. La capa de acetato de etilo obtenida anteriormente se extrae con 30 una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa acuosa se

1 acidula y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo se lava con éter dietílico para dar 2,6 g del mismo producto obtenido anteriormente.

5 Una mezcla de 2,1 g del compuesto bromado obtenido anteriormente y 0,42 g de 3-mercapto-4H-1,2,4-triazol en 70 ml de agua se ajusta a pH 7,0-7,2 con 7 ml de hidróxido sódico 1N, con agitación. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos y se ajusta a pH 2-3 con 10 4 ml de ácido clorhídrico 1N. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua, se disuelve en acetona acuosa al 20 % y se somete a cromatografía en columna de carbón activo con un eluyente constituido por acetona acuosa al 20 %. El eluato se concentra a presión reducida y el residuo se lava con éter dietílico para dar 15 950 mg de un polvo de ácido 7-(D-2-(2-(4H-1,2,4-triazol-3-il-tio)acetamido)-2-fenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 152-154°C (desc.).

#### 20 EJEMPLO 5

Se calienta a 50°C durante 2 horas una mezcla de 2,42 g de ácido 7-(D-2-(2-(5-(N',N'-dimetilaminometilenamino)-1H-tetrazol-1-il)acetamido)-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 80 ml de acetona y 40 ml de ácido clorhídrico al 5 %. Después de separar la acetona de la mezcla de reacción, el residuo se lava con 25 agua y los cristales resultantes (2,0 g) se disuelven en una mezcla de acetona y agua con calefacción y la solución se trata con 1,0 g de carbón activo. Después de separar la acetona, los cristales residuales se recogen por filtración y 30 se lavan con agua para dar 1,55 g de cristales de ácido 7-(D-

1

2- (2-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)acetamido)-2-fenilacetamido-  
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,  
p.f. 160,5-164°C (desc.).

5

Espectro de RMN (DMSO-D<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ):

Patrón interno: trimetilsilano.

ppm 3,26 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,98 (2H,  
s), 5,02 (1H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 5 Hz), 5,72 (1H,  
s), 7,2-7,7 (5H, m).

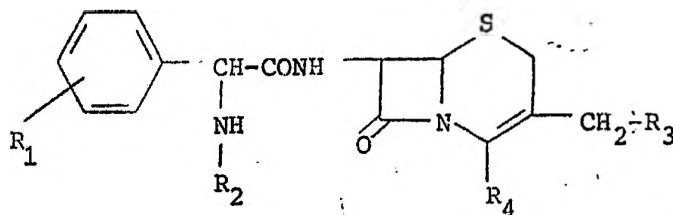
10

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos com-  
puestos de cefalosporina de fórmula:

15



20

donde

(1)

R<sub>1</sub> es hidrógeno o hidroxilo;

R<sub>2</sub> es un grupo alcanóilo sustituido, donde el sustituyen-  
te en el grupo alcanóilo es tienilo; ftalimido; hidro-  
xi- u oxo-pirido [1,2-a] pirimidilino;

25

un grupo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 2 o  
3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno  
y azufre, que contiene uno o dos sustituyentes selec-  
cionados entre hidroxilo, oxo, alquilo, fenilo, halofe-  
nilo, amino, N',N'-dialquilaminoalquilidenamino, imi-  
no, mercapto, tioxo y alquiltio;

30

un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 4 he

1      teroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sustituido con amino o N', N'-dialquilamino alquilidenamino;

5      un grupo heterocíclico de 6 miembros conteniendo 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que contiene uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquilo, amino, N', N'-dialquilaminoalquilidenamino, imino, mercapto, tioxo, alquiltio, halógeno y carboxi;

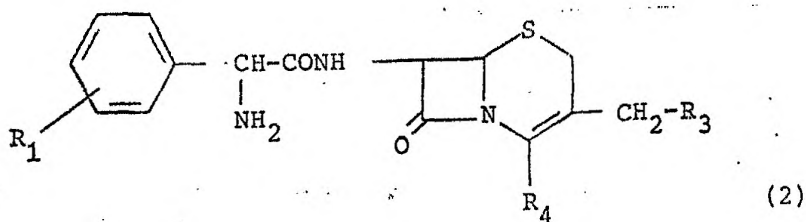
10     con la condición de que cuando dicho grupo heterocíclico de 6 miembros es de 1,2,4-triazinilo sustituido con dos sustituyentes, uno de dichos sustituyentes es un grupo distinto de hidroxilo o de oxo; o

15     un grupo de fórmula -A-R<sub>5</sub>, donde A es oxígeno o azufre y R<sub>5</sub> es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo como mínimo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre que puede estar sustituido como mínimo con un grupo hidroxilo, oxo, mercapto, tioxo, alquilo, halógeno, hidroxialquilo y haloalquilo;

20     R<sub>3</sub> es hidrógeno, carbamilo, alcoilo o un grupo heterocíclico-tio que puede contener sustituyentes adecuados y

25     R<sub>4</sub> es carboxi o un grupo carboxi protegido, con la condición de que R<sub>2</sub> es un grupo alcoilo sustituido, en el que el sustituyente del grupo alcoilo es un grupo de fórmula: -A-R<sub>5</sub> (donde A y R<sub>5</sub> son los definidos anteriormente), cuando R<sub>3</sub> es alcoilo, o R<sub>2</sub> es alcoilo sustituido con piridilo, cuando R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos anteriormente y sales del mismo; cuyo procedimiento comprende:

Hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son los definidos anteriormente, o un derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo, con un ácido carboxílico de fórmula:



donde  $R_2$  es el definido anteriormente, o una sal o un derivado reactivo del mismo en el grupo carboxi, para formar el compuesto (1) o sus sales.

15

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de ciento una páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 17 de Agosto de 1977  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.

