



ESPAÑA

5 DIC. 1978

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

11 NUMERO
21 FECHA DE PRESENTACION

10 A1

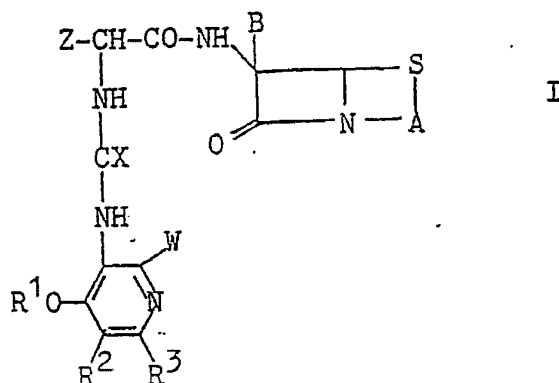
PATENTE DE INVENCION

46387.11

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 10 979.1	14 de marzo de 1977	Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co 7 D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LACTAMAS		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
61 Darmstadt 2, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Rudolf Gottschlich, Dr. Rolf Gericke, Dr. Horst Juraszyk, Dr. Wighard Strehlow, Dr. Jürgen Seubert, Dr. Rolf Bergmann, Dr. Elvira Dingeldein, Dr. Volkmar Rudolph, Dr. Helmut Wahlig		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Gomez-Acebo		

BAD ORIGINAL

La invención se refiere a nuevas lactamas de fórmula general I



donde Z significa fenilo, RO-fenilo, ciclohexen-1-ilo, ciclo-
 5 hexa-1,4-dienilo o tienilo, R y R¹, en cada caso, significan
 H ó alquilo-(O)_n-CO-, n representa 0 ó 1, R² y R³, en cada ca-
 so, significan H, halógeno, NO₂, NH₂, alquilamino, dialquilami-
 no o acilamino, ó juntos significan -CH=CH-CH=CH-, donde en el
 resto mencionado en último lugar también un grupo CH puede
 10 estar sustituido por N y/o un átomo de H por R⁴, o dos átomos
 de H por R⁴ y R⁵, R⁴ y R⁵, en cada caso, significan alquilo,
 alcoxi, dialquilamino ó halógeno o juntos -CH=CH-CH=CH-, donde
 en este resto mencionado en ultimo lugar también un grupo CH
 puede estar sustituido por N, W significa H, OH o alquilo, X
 15 significa O ó S, B representa H ó metoxi, A representa
 -C(CH₃)₂-CHQ-, -CH₂-CE=CQ- ó -CH₂-C(CH₂Y)-CQ-, Q significa
 -COOH, tetrazol-5-ilo ó en el caso de que Y signifique -N[⊕](R⁶)
 representa COO[⊖], E significa halógeno o alcoxi, Y significa
 H, OH, -OCOCH₃, -O-CONH₂, -N[⊕](R⁶) ó -S-Het, R⁶ significa H ó
 20 CONH₂, Het representa 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 5-metil-
 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tia-
 diazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-
 triazol-4-ilo, 4-metil-oxazol-2-ilo ó 1-oxido-2-piridinio, don

de los grupos alquilo, acilo y alcoxi poseen en cada caso 1 - 4 átomos de carbono, donde sin embargo, en el caso de que A signifique $-(CH_2)_2-CH(COOH)-$ simultáneamente o bien Z significa o- ó m-RO-fenilo, p-alquil-(O)_n-CO-fenilo, ciclohexen-1-ilo ó tienilo y/o W significa hidroxí y/o R² ó R³ significan halógeno, NO₂, NH₂, alquilamino, dialquilamino ó acilamino y/o B significa metoxi, así como sus ésteres fácilmente disociables y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

10 La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos que se pudiesen emplear para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de las lactamas de fórmula I.

Se ha descubierto que los mencionados compuestos, 15 con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran, por ejemplo, in vitro e in vivo contra los micrororganismos perjudiciales, por ejemplo, las bacterias grampositivas y gramnegativas, una buena eficacia y se destacan especialmente por un amplio espectro de eficacia. Los compuestos son especialmente eficaces contra los micrororganismos 20 de la clase Pseudomonas, por ejemplo, pseudomonas aeruginosa, y Proteus, por ejemplo, Proteus mirabilis. Además se observaron efectos, por ejemplo, contra Escherichia coli y contra Klebsiella pneumoniae. Estos efectos se pueden demostrar, por ejemplo, en cultivos de bacterias in vivo en la forma usual. 25 También se presentan efectos contra gérmenes que son resistentes con respecto a otros antibióticos de cefalosporina y penicilina.

La eficacia quimioterapéutica in vivo se determina preferentemente en los ratones. Los ensayos farmacocinéticos

cos, por ejemplo, las determinaciones de las concentraciones de las sustancias activas en el suero, de las cuales se pueden calcular los tiempos de medio valor biológicos, se realizan además convenientemente en los perros. También son posibles ensayos en ratones, ratas, conejos y otros mamíferos.

Los compuestos se pueden emplear por lo tanto como medicamentos en la medicina humana y veterinaria, en especial para combatir las infecciones bacteriales. Además se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

Objeto de la invención son las lactamas de fórmula I, sus ésteres fácilmente dissociables y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

Bajo "ésteres fácilmente dissociables" se entienden aquí especialmente los ésteres con grupo éster, farmacológicamente compatible, in vivo fácilmente hidrolizable. Tales ésteres son usuales en la química de las penicilinas y cefalosporinas y el especialista sabe que grupos éster son estos.

Los ésteres fácilmente dissociables preferentes corresponden a la fórmula I donde Q significa un grupo COOR^7 y R^7 significa terc.alquilo, alcoxialquilo, alcanoiloxialquilo, alcanoilamidoalquilo, N-alquil-alcanoilamidoalquilo, alcoxycarboniloxialquilo, ftalidilo (= 2-oxo-3,4-benzo-2,5-dihidro-5-furilo), 2-oxo-tetrahidro-5-furilo, 2-oxo-3-alquil-tetrahidro-5-furilo, trialquilsililo, arilalquilo, alcoxiarilalquilo, benzhidrilo, tricloroetilo o aroilalquilo, teniendo los grupos alquilo, alcoxi y alcanoilo en cada caso 1 - 6, los grupos arilo en cada caso 6 - 10 y los grupos aroilo 7 - 11 átomos de carbono.

Por lo tanto, R^7 está preferentemente por alca-

noiloximetilo (por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo, isobutiriloximetilo, pivaloiloximetilo), 1-alcanoiloxietilo (por ejemplo, 1-acetoxietilo, 1-propioniloxietilo, 1-isobutiriloxietilo, 1-pivaloiloxietilo), alcanoilamidometilo (por ejemplo, pivaloilamidometilo), N-alquil-alcanoilamidometilo (por ejemplo, N-metil-pivaloilamidometilo), alcoxicarboniloximetilo (por ejemplo, etoxicarboniloximetilo), 1-alcoxicarboniloxietilo (por ejemplo, 1-etoxicarboniloxi-etilo, 1-terc.butoxicarboniloxietilo), además, preferentemente por terc.butilo, metoximetilo, ftalidilo, 2-oxo-3-metiltetrahidro-5-furilo, trimetilsililo, bencilo, metoxibencilo, tal como p-metoxibencilo, benzhidrilo, tricloroetilo o benzoilmetilo.

Por lo demás, los grupos alquilo, acilo y alcoxi en los compuestos de fórmula I poseen 1 - 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono. Alquilo está, por lo tanto, preferentemente por metilo, en segundo lugar por etilo, además, por n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo ó terc.butilo. Acilo puede significar, por ejemplo, alcanoilo o alquilsulfonilo; preferentemente es acetilo o metilsulfonilo, además, por ejemplo, formilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, además, también alcanoilo sustituido o alquilsulfonilo, tal como cloroacetilo ó metoxiacetilo. Alcoxi significa preferentemente metoxi, en segundo lugar etoxi, además, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi ó terc.butoxi. Dialquilamino está preferentemente por dimetilamino, además, por ejemplo, por metiletilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, di-n-butilamino, acilamino puede significar, por ejemplo, alcanoilamino o alquilsulfonilamino; preferentemente es acetilamino ó

metilsulfonilamino, además, por ejemplo, formilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino ó n-butilsulfonilamino. Halógeno es preferentemente Cl, en segundo lugar Br, además, F ó I.

5 El resto Z significa preferentemente fenilo, los restos R y R¹ significan preferentemente H. En caso de que Z sea un grupo RO-fenilo, entonces está el sustituyente RO preferentemente en la posición p del anillo fenílico; por lo tanto Z puede significar además preferentemente p-hidroxifenilo, 10 pero también o- ó m-hidroxifenilo. Tienilo está preferentemente por 3-tienilo, pero también puede ser 2-tienilo.

El parámetro n es preferentemente 1.

El resto R² es preferentemente H, Cl ó Br, el resto R³ es preferentemente H; además, los restos R² y R³ juntos son preferentemente -CH=CH-CH=CH- donde uno de los grupos 15 CH puede estar sustituido por N. Estos forman por lo tanto junto con el anillo piridina un sistema piridina, quinolina, 1,5-1,6-, 1,7- ó 1,8-naftiridina que preferentemente, aparte del grupo ureido sustituido en la posición 3 y el grupo hidroxilo en la posición 4, no lleva ulteriores sustituyentes. De las 20 naftiridinas tienen preferencia las 1,5-naftiridinas. El resto R⁴ es preferentemente CH₃, OCH₃, N(CH₃)₂ ó Cl; el resto R⁵ es preferentemente CH₃ ó Cl. En caso de que R⁴ y R⁵ juntos signifiquen -CH=CH-CH=CH- estará presente un sistema benzo[f]quinolina, benzo[g]quinolina ó benzo[h]quinolina. En caso de que 25 estos restos juntos signifiquen un grupo aza-1,3-butadienilo estará presente un sistema fenantrolino o un sistema piridonaftiridino; entre las fenantrolinas tienen preferencia las 1,10-fenantrolinas.

30 El resto W significa preferentemente H u OH; el

resto X es preferentemente O; el resto B es preferentemente H.

El resto Q es preferentemente un grupo COOH. Por lo tanto, el resto A es preferentemente $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{COOH})-$ ó $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{Y})=\text{C}(\text{COOH})-$.

5 El resto Y es preferentemente H, $-\text{OCOCH}_3$, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo-mercapto ó 1-metil-tetrazol-5-ilo-mercapto.

Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I en los cuales como
10 mínimo uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados. Alguno de los grupos preferentes de compuestos se pueden expresar por las siguientes fórmulas parciales Ia hasta If que corresponden a la fórmula I y donde los restos no designado con más detalle tie-
15 nen los significados indicados en la fórmula I, pero donde, sin embargo,

en Ia A significa $-\text{CH}_2-\text{CE}=\text{CQ}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{Y})=\text{CQ}-$;

en Ib Z significa fenilo, p-hidroxifenilo ó ciclohexa-
1,4-dienilo,

20 R^1 significa H

R^2 y R^3 en cada caso significan H ó juntos significan $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, donde en el resto mencionado en último lugar un grupo CH puede estar sustituido por N y/o un átomo de H por R^4 ó
25 dos átomos de H por R^4 y R^5 ,

W significa H,

X significa O,

B significa H,

A significa $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{Y})=\text{C}(\text{COOH})$ y

30 Y significa H, $-\text{OCOCH}_3$ ó $-\text{S-Het}$;

- 5 en Ic Z significa fenilo o p-RO-fenilo,
 R^2 significa H, Cl ó Br
 R^3 significa H,
 R^2 y R^3 juntos también significan -CH=CH-CH=CH-,
 -N=CH-CH=CH-, -CH=C(Cl)-CH=CH-,
 -CH=CH-C(CH₃)=CH-, -CH=CH-C(OC₂H₅)=CH- ó
 -CH=CH-CCl=CH-,
 W significa H ó OH,
 X significa O,
 10 B significa H,
 A significa -C(CH₃)₂-CH(COOH)- ó -CH₂-C(CH₂Y)=C(COOH)-
 e Y significa H, -OCOCH₃, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo-
 mercapto ó 1-metil-tetrazol-5-ilo-mercapto
 donde, sin embargo, en el caso de que A sig
 15 nifique -C(CH₃)₂-CH(COOH)- simultáneamente
 o bien Z significa o- ó m-RO-fenilo, o-al-
 quil-(O)_n-CO-fenilo y/o W significa hidro-
 xi y/o -
 R^2 significa Cl ó Br ;
 20 en Id R^2 significa halógeno o acilamino y
 A significa -C(CH₃)₂-CH(COOH)-;
- en Ie Z significa fenilo o p-hidroxifenilo,
 R^1 significa H,
 R^2 significa Cl, Br ó CH₃SO₂NH-,
 25 R^3 significa H,
 W significa H ó OH,
 X significa O,
 B significa H y
 A significa -C(CH₃)₂-CH(COOH)-;
- 30 en If Z significa fenilo o p-hidroxifenilo

R^1 significa H

R^2 significa H, Cl ó Br,

R^3 significa H,

R^2 y R^3 juntos también significan $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó

5 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,

W significa H ó OH,

X significa O,

B significa H,

A significa $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{Y})=\text{C}(\text{COOH})-$ y

10 Y significa H, $-\text{OCOCH}_3$, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo-
mercapto ó 1-metil-tetrazol-5-ilo-mercapto;

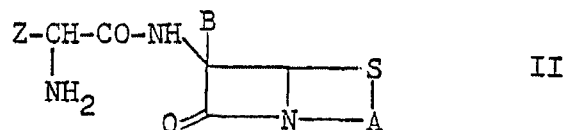
asi como los ésteres facilmente disociables y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

Los compuestos de fórmula I poseen varios centros de asimetría, entre ellos un átomo de carbono asimétrico que está adyacente al grupo Z. Las denominaciones "D", "L" y "DL" se refieren a este centro de asimetría. Por lo tanto, la fórmula I comprende tanto los "racematos" como también las formas ópticamente activas de estos compuestos. Tienen preferencia las formas D de los compuestos de fórmulas I, asi como Ia hasta If derivadas por ejemplo, de la ampicilina, pivampicilina, amoxicilina, cefaloglicina, cefalexina o cefatrizina.

15
20

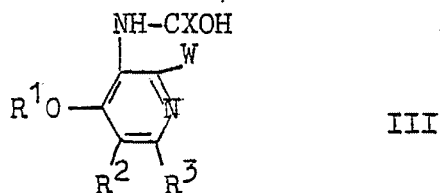
Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de las lactamas de fórmula I, asi como sus ésteres fácilmente disociables y de las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos, que se caracteriza porque una lactama de fórmula general II

25

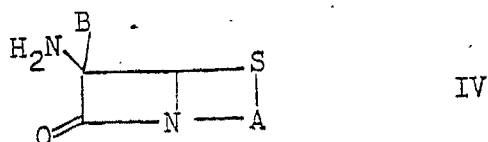


donde A, B y Z tienen los significados arriba indicados, o un derivado funcional de un compuesto de estos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

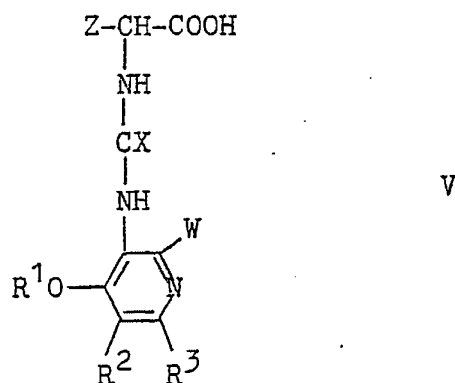
5




donde R^1 , R^2 , R^3 , W y X tienen los significados arriba indicados o un derivado funcional de un compuesto de estos, o porque una amino-lactama de fórmula general IV



10 donde A y B tienen los significados arriba indicados, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general V



donde Z, R¹, R², R³, W, y X tienen los significados arriba indi-
 cados, o un derivado funcional de un compuesto de estos, o
 porque un compuesto que por lo demás corresponde a la fórmula
 I, pero donde sin embargo como mínimo un grupo funcional está
 5 presente en forma funcionalmente modificada, se trata con un
 medio solvolizante o hidrogenolizante, y porque, en caso dado,
 en un producto obtenido de fórmula I el resto Y = -OCOCH₃ se
 reduce por tratamiento con un agente reductor al resto Y = H,
 o por tratamiento con un tiol de fórmula general Het-SH (don-
 10 de Het tiene el significado arriba indicado) o un mercáptido
 correspondiente se transforma en el resto Y = -S-Het, o por
 tratamiento con un compuesto de fórmula general R⁶-Py (donde
 Py significa piridilo y R⁶ tiene el significado arriba indica-
 do) se transforma en el resto Y = , y/o un éster ob-
 15 tenido se disocia y/o un compuesto obtenido de fórmula I me-
 diante tratamiento con un medio esterificador se transforma
 en uno de sus ésteres y/o un compuesto obtenido de fórmula I
 por tratamiento con un ácido o base se transforma en una de
 sus sales fisiológicamente compatibles.

20 La obtención de los compuestos de fórmula I
 se realiza por lo demás según métodos conocidos, tal y como
 se describen en la literatura (por ejemplo, en la obra stan-
 dard Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thie-
 me-Verlag, Stuttgart) especialmente, sin embargo, en la lite-
 25 ratura para la síntesis de derivados de penicilina y cefaloes-
 porina, así como en la publicación alemana DOS 24 50 668, y
 esto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas pa-
 ra tales reacciones.

30 Todos los productos de partida para la obten-
 ción de los compuestos de fórmula I se pueden, si se desea,

formar también in situ y esto no aislándolos de la mezcla de reacción sino haciéndolos reaccionar directamente a continuación a los compuestos de fórmula I. Esto vale especialmente para los ácidos carbámicos III inestables y sus derivados.

5 En la obtención de las lactamas de fórmula I entran en consideración como derivados de los productos de partida II, III, IV y V, en primer lugar, los derivados capaces de reacción. Los ácidos carboxílicos II, IV y V se pueden emplear en forma de sus sales, por ejemplo, de sus sales de sodio, potasio o trietilamina, o en forma de sus ésteres fácilmente disociables, por ejemplo, de sus ésteres de trialkilsililo (donde el grupo alquilo posee preferentemente hasta 4 átomos de carbono). Además se pueden emplear los derivados amínicos II y IV en forma de sus derivados de N-trialkilsililo (donde el grupo alquilo posee preferentemente hasta 4 átomos de carbono), los ácidos carbamínicos III preferentemente en forma de sus "lactonas" (2,3-dihidro-oxazolo-[4,5-c]piridin-2-onas).

 Como derivados funcionales de los ácidos de fórmula V son especialmente adecuados los haluros, preferentemente los cloruros, o bromuros, anhídridos y anhídridos mixtos así como los azidas y ésteres activados, por ejemplo, éster de p-nitrofenilo, tioéster de p-nitrofenilo ó éster de cianmetilo. Como anhídridos mixtos de los ácidos de fórmula V son adecuados, por ejemplo, por una parte aquellos con ácidos alcánicos, especialmente con ácido acético y ácidos acéticos sustituidos, por ejemplo, con ácido pivalínico y, por otra parte, anhídridos con semi-ésteres de ácido carbónico, tal y como se obtienen, por ejemplo, por reacción de los ácidos de fórmula V con cloroformiato de bencilo, de p-nitrobencilo, de iso

butilo, de etilo ó de alilo.

Los productos de partida de fórmula II (por ejemplo, ampicilina, amoxicilina, epicilina, cefaloglicina, cefalexina así como sus ésteres fácilmente dissociables in vivo) son conocidos o se pueden obtener en analogía a las sustancias conocidas según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por acilación de las amino-lactamas ampliamente conocidas de fórmula IV y, si se desea, reacción a continuación de los derivados del ácido cefaloesporánico de fórmula II ($Y = -OCOCH_3$) con tioles de fórmula Het-SH (o con agentes de reducción o con compuestos de fórmula R^6 -Py) a compuestos de fórmula II ($Y = -S-Het, H$ ó $-N \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{---} \end{array}$); aquí es conveniente bloquear intermedariamente los grupos reactivos.

Los productos de partida de fórmula III y sus derivadas, especialmente sus "lactonas" mas arriba definidas con detalle, son en su mayoría conocidas por la publicación alemana DOS 24 50 668. Las "lactonas" se obtienen fácilmente por reacción de las correspondientes 3-amino-4-hidroxi-piridinas, 3-amino-4-hidroxi-quinolinas, 3-amino-4-hidroxi-naftiridinas o de las correspondientes benzoquinolinas sustituidas, fenantrolinas o piridonaftiridinas con fosgeno en piridina.

Los compuestos de fórmula V se pueden obtener por reacción de los compuestos de fórmula III ó sus "lactonas" con ácidos de fórmula $Z-CH(NH_2)-COOH$ (por ejemplo, ácido α -amino-fenilacético). En forma análoga se obtienen los productos de partida para la solvólisis según la presente invención, o hidrogenólisis, existiendo sin embargo grupos funcionales adicionales en la molécula.

Los compuestos de fórmula I se obtienen preferentemente por reacción de los compuestos de fórmulas II y III

o de sus derivados funcionales. Esta reacción se efectúa convenientemente en presencia de como mínimo un disolvente inerte a temperaturas entre unos -20 y unos $+35^{\circ}$, preferentemente entre 0 y 25° . Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente los hidrocarburos clorados, especialmente diclorometano, pero también cloroformo, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno, tetraclorometano; además los éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, las cetonas, tal como acetona, las amidas, tal como dimetilformamida (DMF), los sulfóxidos, tal como sulfóxido dimetílico, los nitrilos, tal como acetonitrilo. En caso de que los productos de fórmula II se empleen en forma de sus sales es conveniente producir la sal in situ con la base correspondiente, por ejemplo, trietilamina, piridina o lejía sódica acuosa. En este caso puede servir un exceso de la base también como disolvente.

Los compuestos de fórmula I se obtienen además por reacción de amino-lactamas de fórmula IV (o de sus sales o ésteres) con ácidos de fórmula V (o con sus derivados funcionales). Esta reacción se efectúa convenientemente asimismo en presencia de como mínimo uno de los disolventes inertes mencionados, en el margen de temperaturas indicado. En caso de emplearse una sal del ácido IV puede servir también aquí un exceso de la base, que sirve para la formación de esta sal, tal como trietilamina, piridina o lejía sódica acuosa, como disolvente.

También es posible hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV ó (preferentemente) un éster fácilmente dissociable con un ácido de fórmula V en presencia de un agente dissociador de agua, por ejemplo, de una carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida, a un compuesto de fórmula I ó (preferentemente) a un éster fácilmente dissociable de I, conve-

nientemente en presencia de como mínimo uno de los disolventes inertes mencionados en el margen de temperaturas indicado.

Las lactamas de fórmula I se obtienen además tratando un compuesto que por lo demás corresponde a la fórmula I, pero donde sin embargo como mínimo un grupo funcional se encuentra en forma funcionalmente modificada, con un medio solvolizante o hidrogenolizante.

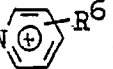
Grupos funcionalmente modificados solvolítica, preferentemente hidrolíticamente dissociables son, por ejemplo, los ésteres fácilmente dissociables, por ejemplo, los ésteres de trimetilsililo de los compuestos de fórmula I. La solvolisis se efectúa convenientemente bajo condiciones muy benignas para no poner en peligro los demás grupos solvolíticamente dissociables que se encuentran en la molécula. Por regla general se trabaja en medio acuoso o parcialmente acuoso a valores pH entre 3 y 10 y temperaturas entre 0 y 30, preferentemente 15 y 30°. Los mencionados ésteres de trimetilsililo se puede dissociar, por ejemplo, ya con agua o un alcohol, tal como metanol ó etanol, a temperatura ambiente.

Derivados de los compuestos de fórmula I, hidrogenolíticamente dissociables son, por ejemplo, los ésteres de bencilo y los éteres de bencilo. Una disociación hidrogenolítica se logra, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal pesado, preferentemente de un catalizador de metal noble, tal como platino o paladio a temperaturas entre unos 0 y 30°, preferentemente a temperatura ambiente y a presiones entre 1 y 100 atmósferas, preferentemente entre 1 y 5 atmósferas, en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol tal como metanol ó etanol de un éter, tal como tetrahidrofurano ó dioxano o de un ácido

carboxílico, tal como ácido acético. Los tiempos de reacción se encuentran preferentemente entre 10 minutos y 2 horas.

En un producto de fórmula I obtenido (Y = -OCOCH₃) se puede reducir el grupo acetoximetilo a un grupo metilo, por ejemplo, por hidrogenación en catalizadores de metal noble bajo las condiciones anteriormente mencionadas, preferentemente en un catalizador de paladio a unos 20 - 30° y 2 - 10 atmósferas.

Además, un derivado de ácido cefaloesporánico obtenido de fórmula I (Y = -OCOCH₃) se puede transformar por reacción con un mercaptano de fórmula Het-SH en el correspondiente tioéter de fórmula I (R = -SHet). Convenientemente se hace reaccionar una sal del ácido cefaloesporánico con una sal del tiol en agua o acetona acuosa a temperaturas entre unos 20 y unos 100° y un pH entre unos 4 y unos 8. Como sales son especialmente adecuadas las sales de metal alcalino, ante todo las sales sódicas.

Un derivado de ácido cefaloesporánico obtenido, de fórmula I (Y = -OCOCH₃) se puede transformar además por tratamiento con un compuesto de fórmula R⁶-Py (piridina, picolinamida, nicotinamida o isonicotiamida) en la correspondiente sal de piridinio interna (Y = -N[⊕] , Q = COO[⊖]) convenientemente en presencia de un exceso de KSCN y agua a temperaturas entre unos 20 y 70, preferentemente alrededor de 50°.

Además, un derivado de ácido cefaloesporánico obtenido, de fórmula I (Y = -OCOCH₃) se puede disociar al correspondiente derivado de ácido desacetilcefaloesporánico de fórmula I (Y = OH), convenientemente en solución tampon acuosa debilmente ácida, por vía enzimática.

Un ácido carboxílico obtenido, de fórmula I, se

puede, si se desea, transformar por reacción un medio esterificador en uno de sus ésteres fácilmente dissociables. Por ejemplo es posible transformar una sal, por ejemplo, una sal trietilamínica, de un ácido carboxílico de fórmula I con un haluro de fórmula R^7-Cl ó R^7-Br (donde R^7 tiene el significado arriba indicado), por ejemplo, con cloruro pivaloiloximetílico, en el éster correspondiente. Esta esterificación se logra convenientemente en presencia de uno o de varios disolventes inertes a temperaturas entre unos 0 y 30°, preferentemente a temperatura ambiente. Especialmente adecuado es el empleo de una mezcla de un hidrocarburo halogenado, tal como dicloroetano, y DMF como disolvente.

Además es posible transformar un compuesto bii-droxi obtenido, de fórmula Y ($Z = HO$ -fenilo y/o $R^1 = H$) por esterificación con un derivado reactivo de un ácido de fórmula general alquilo-(O)_n-COOH en los correspondientes derivados de alcancilo (I, R y/o $R^1 =$ alquilo-CO-) ó derivados de alcoxicarbonilo (I, R y/o $R^1 =$ alquilo-O-CO-). Esta esterificación se logra preferentemente bajo las condiciones anteriormente indicadas. Como derivados reactivos son adecuados, por ejemplo, los cloruros (por ejemplo, cloruro acético o cloroformiato de etilo).

Una esterificación de los derivados de ácido desacetilcefaloespóránico obtenidos, de fórmula I ($Y = OH$) a los correspondientes carbamatos de fórmula I ($Y = -OCONH_2$) se logra según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por reacción con clorosulfonilisocianato e hidrólisis a continuación en solución tampón de fosfato acuosa fuertemente ácida.

Un compuesto obtenido, de fórmula I, se puede transformar, además, por tratamiento con un ácido, en la corres-

pondiente sal de adición de ácido. Para ello son preferente-
mente adecuados los ácidos fuertes que suministran sales fi-
siológicamente compatibles, por ejemplo, los ácidos minerales
tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfú-
rico, ácido fosfórico, ó ácidos carboxílicos, sulfónicos o
5 sulfúricos orgánicos fuertes, tales como el ácido fórmico,
ácido metan-, etan-, benceno-, p-tolueno-, dodecibenceno- ó
2-hidroxietansulfónico ó el ácido laurilsulfúrico.

Un ácido obtenido, de fórmula I, se puede trans-
10 formar además por tratamiento con una base en la correspondien-
te sal metálica o amónica. Las sales sódicas y potásicas se
obtienen, por ejemplo, disolviendo el ácido de fórmula I en
la cantidad calculada de lejía sódica o potásica calculada
y evaporando a continuación la solución. Las sales con bases
15 orgánicas, tales como dietilamina, trietilamina, dietanolami-
na, trietanolamina, N-etil-dietanolamina, pirrolidina, píperi-
dina, N-etil-piperidina, 1-(2-hidroxietil)-piperidina, morfo-
lina, proceina, bencilamina, dibencilamina, 1-fenilpropil-2-
amina se obtienen, por ejemplo, por reacción con las corres-
20 podientes aminas en un disolvente inerte, por ejemplo, diclo-
rometano.

Las sales de metal alcalino de los compuestos
de fórmula I se obtienen además, por ejemplo, mezclando una
solución alcohólica, preferentemente metanólica, de un ácido
25 de fórmula I con una sal de metal alcalino (por ejemplo, la
sal potásica) del ácido dietilacético y precipitando la sal
deseada por adición de un disolvente orgánico, tal como éter.

Objeto de la invención es, además, el empleo
de los compuestos de fórmula I y/o de sus ésteres fácilmente
30 disociables y/o de sus sales fisiológicamente compatibles para

la obtención de preparados farmacéuticos, especialmente por vía no química. Así se pueden llevar, por ejemplo junto con como mínimo un excipiente o material auxiliar sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, junto con una o varias otras sustancias activas, a una forma de dosificación adecuada.

Objeto de la invención son además los medios, especialmente los preparados farmacéuticos, conteniendo un compuesto de fórmula I y/o uno de sus ésteres fácilmente disociables y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles.

Estos preparados se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración las sustancias orgánicas e inorgánicas que sean adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo, oral), parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa ó féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina. Para la aplicación oral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o gotas, para la aplicación rectal los supositorios, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Siempre que los medicamentos se hayan de administrar en forma de polvos subdivididos son también los materiales de envase, tales como sobrecitos de papel o cápsulas de papel, excipientes adecuados. Los nuevos compuestos se también liofilizar y emplear los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Estos preparados pueden estar esterili

zados y/o contener adyuvantes, tales como agentes de lubricación, de conservación, de estabilización y/o de humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes.

- 5 Los preparados pueden contener, si se desea, ulteriores sustancias activas, por ejemplo, otros antibióticos (tales como antibióticos de aminoglicósidos, por ejemplo, gentamicina, tobramicina o amicacina) para ampliar el espectro de eficacia, antiflogísticos, antimicóticos y/o vitaminas. Las soluciones
10 de aplicación intramuscular se pueden administrar, por ejemplo junto con analgéticos.

Los nuevos compuestos se aplican por regla general en analogía a los antibióticos de lactama conocidos, tales como, por ejemplo, ampicilina, carbenicilina, pivampicilina, cefalotina o cefazolina, preferentemente en dosificaciones
15 entre unos 20 y 10000, especialmente entre 100 y 1000 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre 0,2 y 100 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende sin embargo de los mas distintos factores, por ejemplo, de la eficacia
20 de los compuestos especiales empleados, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la alimentación, del momento y de la vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de medicamentos y de
25 la gravedad de la enfermedad en cuestión para la que valga la terapia. Tiene preferencia la aplicación parenteral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionado en los ejemplos a continuación es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

30 En los ejemplos a continuación se indican los espectros infrarrojo ("IR") en KBr. Los valores Rf se determi-

naron en gel de sílice con dioxano - agua 85 : 15; las manchas se vuelven claras después de pulverizar con H_2PtCl_6/KI .

ACS = ácido 7-aminocefaloespóranico

DMN = dimetilformamida

5 DMSO = sulfóxido dimetílico

Los compuestos con grupo COOH libre se obtienen por regla general en forma hidratada, en la mayoría de los casos como dihidratos, más raramente como trihidratos.

Ejemplo 1

10 4,05 g de cefaloglicina (Rf I,35) se disuelven en una mezcla de 225 cc de diclorometano, 25 cc de DMF y 10 cc de trietilamina y a continuación se agregan, a 0°, 1,36 g de 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona. La mezcla se agita durante 1 hora a 20° y después se extrae varias veces con
15 agua. Se lava primeramente a un pH de 9, después a un pH de 7 con acetato de etilo y se agrega ácido clorhídrico diluido hasta un pH de 2. El ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico (ácido D-3-acetoxi-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido)-
20 8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4,2,0]octen-(2)-carboxílico-(2) en bruto precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca sobre P_2O_5 ; sal sódica, IR 3280, 1760 y 1666 cm^{-1} ; Rf 0,40.

Ejemplos 2 a 73

25 Análogo al ejemplo 1 se obtienen con
2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
9-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
9-etil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
9-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona

- 9-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
9-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
9-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
8-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
5 8-etil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
8-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
8-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
8-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
8-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
10 8-dimetilamino-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
8-dietilamino-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7-etil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
15 7-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7-fluor-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
20 7-iodo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
6-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
6-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
25 6-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
6-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7,8-dimetil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7,8-dicloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
7-cloro-8-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona
30 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona

- 6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona
 6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona
 6-metoksi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftitidin-2-ona
 6-etoksi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona
 5 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona
 6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona
 6-metoksi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona
 6-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona
 6-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona
 10 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,7-naftiridin-2-ona
 6-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,7-naftiridin-2-ona
 6-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,7-naftiridin-2-ona
 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,8-naftiridin-2-ona
 7-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,8-naftiridin-2-ona
 15 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-benzo[g]quinolin-2-ona
 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,10-fenantrolin-2-ona
 4-hidroxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 4-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 4-n-butil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 20 6-fluor-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-fluor-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 6-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 6-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 25 7-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-iodo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-nitro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-amino-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-metilamino-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 30 7-n-butilamino-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona

- 7-dimetilamino-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-dietilamino-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-di-n-butilamino-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-formamido-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 5 7-acetamido-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-butiroamido-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 7-metilsulfonamido-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 [obtenible por reducción de 3,5-dinitro-4-hidroxipiridina a
 3,5-diamino-4-hidroxipiridina, reacción con 1 mol de cloruro
 10 metanosulfónico en piridina a 3-amino-4-hidroxi-5-metilsul-
 fonamidopiridina (Rf 0,52) y reacción con fosgeno en piridina]
 4-hidroxi-7-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 4-hidroxi-7-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona
 por reacción con trifluoracetato de cefaloglicina los compues-
 15 tos siguientes:
2. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
 acetamido]-cefaloespóranico; sal sódico,
 IR: 3300, 1762 y 1660 cm^{-1} ; Rf 0,54
 3. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-metil-3-quinolil-ureido)-
 20 α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico
 4. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-etil-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico
 5. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-metoxi-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico
 - 25 6. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-etoxi-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico
 7. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico
 8. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-quinolil-ureido)-
 30 α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico

9. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
10. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
- 5 11. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
12. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
13. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico,
10 sal sódica, IR: 3380, 1760, 1668 cm^{-1} ; Rf 0,60
14. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
15. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-dimetilamino-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
16. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-dietilamino-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
17. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
20 sal sódica, IR: 3400, 1762, 1662 cm^{-1} ; Rf 0,67
en dioxano-agua 70 : 30)
18. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
19. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-isobutil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
25
20. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
21. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
30 sal sódica, IR= 3400, 1755, 1660 cm^{-1} ; Rf 0,57

22. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-fluor-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
23. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
5 sal sódica, IR: 3400, 1765, 1670 cm^{-1} ; Rf 0,62
24. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-bromo-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
25. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-iodo-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
- 10 26. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
27. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-etil-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
28. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-quinolil-ureido)-
15 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
29. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-etoxi-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
30. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
- 20 31. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
32. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6,7-dimetil-3-quinolil-urei-
do)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
33. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6,7-dicloro-3-quinolil-urei-
do)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
25
34. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-metil-7-cloro-3-quinolil-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
35. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico,
30 sal sódica, IR: 3430, 1760, 1678 cm^{-1} ; Rf 0,20

36. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-(1,5-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
37. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-etil-3-(1,5-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
- 5 38. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,5-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
39. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-etoxi-3-(1,5-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
40. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,6-naftiridil)-ureido)-
10 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
41. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-(1,6-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
42. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,6-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
- 15 43. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-(1,6-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
44. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-(1,6-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
45. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,7-naftiridil)-ureido)-
20 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
46. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-(1,7-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
47. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-(1,7-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
- 25 48. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,8-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
49. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-(1,8-naftiridil)-
ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
50. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(benzo[g]quinolil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico
- 30 50a. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,10-fenantroil(-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico

51. Acido D-7- α -(N'-2,4-dihidroxi-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
52. Acido D-7- α -(N'-2-metil-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
- 5 53. Acido D-7- α -(N'-2-n-butil-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
54. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-fluor-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
55. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-fluor-3-piridil-ureido)-
10 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
56. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico,
sal sódica, IR 3300, 1765 y 1670 cm^{-1} ; Rf 0,53.
57. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-piridil-ureido)-
15 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
58. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico,
sal sódica, IR 3300, 1766 y 1670 cm^{-1} ; Rf 0,54
59. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-bromo-3-piridil-ureido)-
20 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
60. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-iodo-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
61. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-nitro-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
- 25 62. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-amino-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
63. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-metilamino-3-piridil-urei-
do)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
64. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-n-butilamino-3-piridil-
30 ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico

65. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-dimetilamino-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
66. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-dietilamino-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
- 5 67. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-di-n-butilamino-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
68. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-fórmamido-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
69. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-acetamido-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
- 10 70. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-butiroamido-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
71. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-metilsulfonamido-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
- 15 72. Acido D-7- α -(N'-2,4-dihidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
sal sódica, IR 3350, 1755 y 1610 cm^{-1} .
73. Acido D-7- α -(N'-2,4-dihidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico,
20 sal sódica, IR 3350, 1755 y 1605 cm^{-1} .

Ejemplo 74

4,04 g de trihidrato de ampicilina (Rf 0,35) se disuelven en una mezcla de 100 cc de diclorometano, 5 cc de DMF y 7 cc de trietilamina, se agregan a continuación 1,7 g de 7-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona (obtenible de 3-cloro-4-hidroxi-5-aminopiridina y fosgeno en piridina), se agita durante 2 horas a 20° y se extrae varias veces con agua. La fase acuosa débilmente alcalina se acidifica lentamente y a distintos valores pH se extrae con acetato de etilo.

Los extractos obtenidos a un pH de 3 - 4 se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan. Después de frotar el residuo con éter se obtiene la D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencil-penicilina. Sal sódica, IR 3300, 1768 y 1665 cm^{-1} ; Rf 0,51.

5 Ejemplos 75 hasta 178

Análogo al ejemplo 74 se obtienen de los correspondientes derivados de penicilina y las correspondientes "lactonas" de los ácidos carbamínicos de fórmula III:

75. D- α -(N'-2,4-dihidroxi-3-piridil-ureido)-bencil-
10 penicilina; sal sódica, IR 3400, 1765 y 1605 cm^{-1}
76. D- α -(N'-2-metil-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-bencil-
penicilina
77. D- α -(N'-2-n-butyl-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-bencil-
penicilina
- 15 78. D- α -(N'-4-hidroxi-5-fluor-3-piridil-ureido)-bencil-
penicilina
79. D- α -(N'-4-hidroxi-6-fluor-3-piridil-ureido)-bencil-
penicilina
80. D- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-piridil-ureido)-bencil-
20 penicilina
81. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-bencil-
penicilina; sal sódica, IR 3300, 1770 y 1664 cm^{-1} ;
Rf 0,51
82. D- α -(N'-4-hidroxi-6-bromo-3-piridil-ureido)-bencil-
25 penicilina
83. D- α -(N'-4-hidroxi-5-iodo-3-piridil-ureido)-bencil-
penicilina
84. D- α -(N'-4-hidroxi-5-nitro-3-piridil-ureido)-bencil-
penicilina

85. D- α -(N'-4-hidroxi-5-amino-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
86. D- α -(N'-4-hidroxi-5-metilamino-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 5 87. D- α -(N'-4-hidroxi-5-n-butilamino-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
88. D- α -(N'-4-hidroxi-5-dimetilamino-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
89. D- α -(N'-4-hidroxi-5-dietilamino-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 10 90. D- α -(N'-4-hidroxi-5-di-n-butilamino-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
91. D- α -(N'-4-hidroxi-5-formamido-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 15 92. D- α -(N'-4-hidroxi-5-acetamido-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
93. D- α -(N'-4-hidroxi-5-butiroamido-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
94. D- α -(N'-4-hidroxi-5-metilsulfonamido-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 20 95. D- α -(N'-4-hidroxi-5-etilsulfonamido-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
96. D- α -(N'-4-hidroxi-5-n-butilsulfonamido-3-piridil_ureido)-bencilpenicilina
- 25 97. D- α -(N'-2,4-dihidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina; sal sódica, IR 3400, 1770 y 1590 cm^{-1}
98. D- α -(N'-2,4-dihidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina; sal sódica, IR 3400, 1770 y 1590 cm^{-1}
99. D- α -(N'-2,4-dihidroxi-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- 30

100. D- α -(N'-2-metil-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
101. D- α -(N'-4-hidroxi-5-fluor-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- 5 102. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina; sal sódica, IR 3300, 1768 y 1665 cm^{-1} ; Rf 0,43
103. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina; sal sódica, IR 3300, 1768 y 1663 cm^{-1} ;
- 10 104. D- α -(N'-4-hidroxi-5-iodo-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
105. D- α -(N'-4-hidroxi-5-nitro-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- 15 106. D- α -(N'-4-hidroxi-5-amino-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
107. D- α -(N'-4-hidroxi-5-metilamino-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
108. D- α -(N'-4-hidroxi-5-dimetilamino-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- 20 109. D- α -(N'-4-hidroxi-5-dietilamino-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
110. D- α -(N'-4-hidroxi-5-formamido-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- 25 111. D- α -(N'-4-hidroxi-5-acetamido-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
112. D- α -(N'-4-hidroxi-5-metilsulfonamido-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina; sal sódica, IR 3400, 1765 y 1670 cm^{-1} ; Rf 0,47

113. D- α -(N'-4-hidroxi-5-etilsulfonamido-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- 5 114. D- α -(N'-2,4-dihidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina; sal sódica, IR 3335, 1760 y 1601 cm^{-1}
115. D- α -(N'-2,4-dihidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina; sal sódica, IR 3400, 1765, 1650 y 1610 cm^{-1}
- 10 116. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-o-hidroxi-bencilpenicilina
117. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-o-hidroxi-bencilpenicilina
118. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-o-hidroxi-bencilpenicilina
- 15 119. D- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-o-hidroxi-bencilpenicilina
120. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-m-hidroxi-bencilpenicilina
- 20 121. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-m-hidroxi-bencilpenicilina
122. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-m-hidroxi-bencilpenicilina
123. D- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-m-hidroxi-bencilpenicilina
- 25 124. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-acetoxibencilpenicilina
125. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-acetoxibencilpenicilina
- 30 126. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-acetoxibencilpenicilina

127. D- α -[N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido]-p-acetoxi-bencilpenicilina
128. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-isobutiriloxi-bencilpenicilina; sal sódica, IR 1785, 1760 y 1680 cm^{-1} ; Rf 0,58
- 5 129. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-isobutiriloxi-bencilpenicilina
130. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-isobutiriloxi-bencilpenicilina
- 10 131. D- α -[N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido]-p-isobutiriloxi-bencilpenicilina
132. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-metoxicarboniloxi-bencilpenicilina
133. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
- 15 134. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
135. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
- 20 136. D- α -[N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido]-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
137. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-n-propoxi-carboniloxi-bencilpenicilina
138. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-isopropoxi-carboniloxi-bencilpenicilina
- 25 139. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-isobutoxi-carboniloxi-bencilpenicilina
140. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-ciclohex-1-enilmetil-penicilina

141. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-ciclohex-
1-enilmetil-penicilina
142. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-ciclohex-
1-enilmetil-penicilina
- 5 143. D- α - $\sqrt{N'}$ -4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido-7-ciclohex-
1-enilmetil-penicilina
144. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-tien-2-ilmetil-
penicilina
145. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-tien-2-il-
10 metil-penicilina
146. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-tien-2-il-
metil-penicilina
147. D- α - $\sqrt{N'}$ -4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido-7-tien-2-il-
metil-penicilina
- 15 148. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-tien-3-il-metil-
penicilina
149. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-tien-3-il-
metil-penicilina
150. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-tien-3-il-
20 metil-penicilina
151. D- α - $\sqrt{N'}$ -4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido-7-tien-3-il-
metilpenicilina
152. D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-bencil-6-metoxi-
penicilina
- 25 153. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-
3-piridil-ureido)-bencilpenicilina; IR 3260, 2960, 1785,
1760 y 1660 cm^{-1} ; Rf 0,80
154. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-
3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 30 155. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-

- 3-piridil-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina
156. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina
- 5 157. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-acetoxibencilpenicilina
158. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilina
159. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilina
- 10 160. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilina
161. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-p-etoxi-carboniloxi-bencilpenicilina
162. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
- 15 163. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
164. Ester de pivaloiloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
- 20 165. Ester de l-pivaloiloxietilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
166. Ester de isobutiriloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
167. Ester de l-isobutiriloxietilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 25 168. Ester de acetoximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
169. Ester de l-acetoxietilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina

170. Ester de propioniloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
171. Ester de l-propioniloxietilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 5 172. Ester de 2,2-dimetilpropionamidometilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
173. Ester de N-metil-2,2-dimetilpropionamidometilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 10 174. Ester de etoxicarboniloximetilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
175. Ester de l-etoxicarboniloxietilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
176. Ester de l-terc.butiloxicarboniloxietilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 15 177. Ester de ftalidilo (éster de 2-oxo-3,4-benzo-2,5-dihidro-5-furilo) de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
178. Ester de 2-oxo-3-metiltetrahidro-5-furilo de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina
- 20

Ejemplo 179

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de cefalexina (Rf 0,30) y 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona el ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico. Sal sódica, IR: 3400, 1768, 1662 cm^{-1} ; Rf 0,35

25

Ejemplos 180 hasta 226

En forma análoga se obtiene de cefalexina y los

correspondientes carbamatos cíclicos:

180. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 5 181. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
182. Acido D-7- α -(N-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico; sal sódica,
IR: 3300, 1760, 1660 cm^{-1} ; Rf 0,50
- 10 183. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-metil-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
184. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-etil-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
185. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-metoxi-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 15 186. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-etoxi-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicelafoesporánico
187. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
188. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-quinolil-ureido)-
20 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
189. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-metil-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
190. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-etil-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 25 191. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-metoxi-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
192. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-etoxi-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 30 193. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico, sal

- sódica, IR: 3400, 1758, 1670 cm^{-1} ; Rf 0,56
194. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 5 195. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-dimetilamino-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
196. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico, sal sódica, IR: 3350, 1765, 1670 cm^{-1} ; Rf 0,50
- 10 197. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
198. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
199. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico, sal sódica, IR: 3400, 1756, 1670 cm^{-1} ; Rf 0,55
- 15 200. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico, sal sódica, IR: 3300, 1759, 1660 cm^{-1} ; Rf 0,58
- 20 201. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
202. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
203. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 25 204. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
205. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 30 206. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico

207. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
208. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6,7-dimetil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 5 209. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6,7-dicloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
210. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-6-metil-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
211. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 10 212. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
213. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-etil-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 15 214. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
215. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-etoxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
216. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 20 217. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
218. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 25 219. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
220. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
221. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,7-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 30

222. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-(1,7-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
223. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-(1,7-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 5 224. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,8-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
225. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-(1,8-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
226. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,10-fenantrolil)-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico
- 10

Ejemplos 227 hasta 252

- Análogo al ejemplo 1 se obtienen de
- ácido D-7-(α -amino- α -p-hidroxifenil-acetamido)-cefaloesporánico,
- 15 ácido D-7-(α -amino- α -ciclohexa-1,4-dienil-acetamido)-cefaloesporánico,
- cefatrizina,
- ácido D-3-fluor-7-(α -aminofenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido D-3-cloro-7-(α -aminofenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido D-3-bromo-7-(α -aminofenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido D-3-iodo-7-(α -aminofenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido D-3-metoxi-7-(α -aminofenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido D-3-etoxi-7-(α -aminofenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

- ácido D-3-n-butoxi-7-(α -aminofenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7-(α -amino- α -p-hidroxifenil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7-(α -amino- α -p-hidroxifenil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico (cefaparol),
- D-3-piridiniummetil-7-(α -amino- α -p-hidroxifenil-acetamido)-3-cefem-4-carboxilato
- 10 con los correspondientes carbamatos cíclicos:
227. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenil-acetamido]-cefaloesporánico
228. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenil-acetamido]-cefaloesporánico
- 15 229. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenil-acetamido]-cefaloesporánico
230. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -p-hidroxifenil-acetamido]-cefaloesporánico
231. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -ciclohexa-1,4-dienil-acetamido]-cefaloesporánico
- 20 232. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxi-fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
233. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 25 234. Acido D-3-fluor-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxílico
235. Acido D-3-cloro-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 30

236. Acido D-3-bromo-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
237. Acido D-3-iodo-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 5 238. Acido D-3-metoxi-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
239. Acido D-3-etoxi-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
240. Acido D-3-n-butoxi-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 10 241. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
242. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 15 243. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 20 244. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
245. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 25 246. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
247. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -p-hidro-
- 30

xifenilacetamido γ -3-cefem-4-carboxílico

248. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido γ -3-cefem-4-carboxílico
- 5 249. D-3-piridiniummetil-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido γ -3-cefem-4-carboxilato
250. D-3-piridiniummetil-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido γ -3-cefem-4-carboxilato
- 10 251. D-3-piridiniummetil-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenilacetamido γ -3-cefem-4-carboxilato
252. D-3-piridiniummetil-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -p-hidroxifenil-acetamido γ -3-cefem-4-carboxilato

15 Ejemplo 253

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(tetrazol-5-il)-penam y 2,3-dihidro-oxazolo α [4,5-c] γ piridin-2-ona el D-6- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido γ -2,2-dimetil-3-

20 (tetrazol-5-il)-penam.

Ejemplos 254 hasta 260

Análogo al ejemplo 253 se obtienen de los correspondientes 3-(tetrazol-5-il)-penaménos:

- 25 254. D-6- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido γ -2,2-dimetil-3-(tetrazol-5-il)-penam
255. D-6- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido γ -2,2-dimetil- β -tetrazol-5-il)-penam

256. D-6- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido]-2,2-dimetil-3-(tetrazol-5-il)-penam
257. D-6- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenil-acetamido]-2,2-dimetil-3-(tetrazol-5-il)-penam
- 5 258. D-6- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -(2-tienil)-acetamido]-2,2-dimetil-3-(tetrazol-5-il)-penam
259. D-6- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -(3-tienil)-acetamido]-2,2-dimetil-3-(tetrazol-5-il)-penam
- 10 260. D-6- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -(ciclohexa-1,4-dienil)-acetamido]-2,2-dimetil-3-(tetrazol-5-il)-penam.

Ejemplos 261 hasta 266

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de ampicilina ó cefaloglicina con 4-hidroxi-5-cloro-piridil-3-isotiocianato ó los correspondientes 4-hidroxi-3-isotiocianatos:

- 15 261. D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-tioureido)-bencilpenicilina
262. D- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-tioureido)-bencilpenicilina
- 20 263. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-tioureido)- α -fenilacetamido]-cefaloesporánico
264. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-tioureido)- α -fenilacetamido]-cefaloesporánico
265. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-tioureido)- α -fenilacetamido]-cefaloesporánico
- 25 266. Acido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-tioureido)- α -fenilacetamido]-cefaloesporánico.

Ejemplo 267

- a) A una suspensión de 28,7 g de ácido DL-2-(N'-4-

hidroxi-3-piridil-ureido)-fenilacético (obtenible por reacción de la sal trietilamínica del ácido α -aminofenilacético con 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona) en 500 cc de cloroformo se agregan 22,9 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita a 20° durante la noche. Después se evapora, el residuo se disuelve en benceno y se vuelve a evaporar. Este proceso se repite en total 3 veces y el cloruro de ácido en bruto, así obtenido, se emplea para la reacción siguiente.

27,2 g de ACS y 70 cc de trietilamina se agitan en 220 cc de cloruro metilénico durante una hora a 20°. A esta solución se gotea bajo agitación y enfriamiento el cloruro de ácido disuelto en 70 cc de cloruro metilénico y la mezcla se agita aún durante una hora a 20°. Se extrae varias veces con agua, los extractos acuosos reunidos se lavan con éter, se ajusta con ácido clorhídrico bajo agitación a un pH de 2. El ácido DL-7-[α -(N'-(4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido)-cefaloespóranico precipitado se seca a 20°.

b) Para la obtención de la sal potásica se disuelve el ácido cefaloespóranico obtenido según a) a 0° en la cantidad calculada de lejía potásica acuosa 0,5-n, se filtra y el filtrado se concentra a 20 - 30° hasta sequedad.

Análogo a a) se obtiene con ácido 6-aminopenicilánico la DL- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina y de ésta, análogo a b) la correspondiente sal potásica.

Ejemplo 268

A una solución de 28,7 g de ácido D-2-(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-fenilacético en 500 cc de DMF se gotean bajo enfriamiento 25 cc de cloruro tionílico. Se agita

5 durante dos horas a 20° y se evapora bajo presión mas reducida. El cloruro de ácido asi obtenido se hace reaccionar análogo el ejemplo 267 con ACS obteniéndose el ácido DL-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico.

Ejemplo 269

3,25 g de la sal sódica del ácido DL-2-(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-2-p-hidroxifenilacético en 50 cc de acetona seca se mezclan a -8 hasta -10° con 1 cc de cloroformiato de etilo y la mezcla se agita durante una hora a -8 hasta +10°. Se separa entonces por filtración de la sal común y el filtrado se agrega a una solución agitada de 3,1 g de sal potásica del ACS en 30 cc de agua y 50 cc de acetona. Después de agitar durante una hora a 20° se evaporan los disolventes.

15 El residuo se recoge en 50 cc de metanol. Se separa por filtración de lo insoluble y del filtrado se precipita por adición de éter la sal potásica del ácido DL-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -p-hidroxifenil-acetamido-7-cefaloesporánico.

Ejemplo 270

Una suspensión de 40,8 g de DL- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-fenilacetato de p-nitrofenilo (obtenible del cloruro de ácido y p-nitrofenol) en 300 cc de cloroformo se gotea a 0° a una solución de 35,4 g de sal ACS-trietilamónica y 11,2 cc de trietilamina y 450 cc de cloroformo y a continuación se agita durante 2 horas a 20°. Después se evapora a 30°, el residuo se recoge en agua/metilisobutilcetona, se ajusta con ácido sulfúrico a un pH de 2,1, se separa y la capa

acuosa se vuelve a extraer con metilisobutilcetona. Los extractos orgánicos se reúnen, se lava con agua y se extrae varias veces con solución de bicarbonato sódico de manera que la parte acuosa alcance el pH 6,8 - 7,0. Las fases se separan, la fase orgánica se extrae nuevamente con agua, las fases acuosas reunidas se lavan varias veces con éter, se evapora a 20° y se obtiene la sal sódica del ácido DL-7- α -N'-(4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido]-cefaloesporánico.

Ejemplo 271

Una solución de 38,6 g de éster de pivaloiloximetilo de ACS, 20,6 g de dicitclohexilcarbodiimida y 28,7 g de ácido D- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)-fenilacético se agita en una mezcla de 150 cc de DMF y 150 cc de diclorometano durante 2 horas a 20°. La dicitclohexilúrea formada se separa por filtración y el filtrado se filtra a través de gel de sílice. Se evapora y se obtiene el éster de pivaloiloximetilo del ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido]-cefaloesporánico.

Ejemplo 272

a) 1 g de éster de trimetilsililo de ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido]-cefaloesporánico (obtenible por reacción consecutiva de cefaloglicina con hexametildisilazano y con 2,3-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-2-ona) se agita con 5 cc de agua durante 30 minutos a 20° y por filtración se separa el ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido]-cefaloesporánico.

b) 5,86 g de la sal trietilamínica del ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido]-

cefaloesporánico se disuelven en 100 cc de diclorometano y 20 cc de DMF, se gotea bajo agitación una solución de 1,51 g de cloruro pivaloiloximetílico en 5 cc de diclorometano a 20°, se agita aún durante 2 horas a 20° y se lava con agua. Después
 5 de secar y evaporar se obtiene el éster de pivaloiloximetilo del ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico.

Ejemplo 273

Una suspensión de 1 g de éster de bencilo del
 10 ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico (obtenible de éster de bencilo de cefaloglicina y 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona), 0,2 g de Pd-carbón al 10 % y 100 cc de metanol se agita durante una hora a 20° y presión normal, se filtra, se evapora y se obtiene
 15 el ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico.

Ejemplo 274

Una solución de 1 g de ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico
 20 y 1 g de hidrogenocarbonato amónico en 15 cc de agua se hidrogena en 80 mg de hidrato de óxido de paladio a 0° y 3,5 atmósferas. Se filtra, se evapora, se purifica cromatográficamente y se obtiene el ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-desacetoxicefaloesporánico.

Ejemplo 275

5,41 g de ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-cefaloesporánico y 1,16 g de l-

metil-tetrazol-5-tiol se introducen bajo agitación en 100 cc de agua calentada a 75°, se ajusta con NaHCO₄ a un pH de 4,8 y se calienta durante 2 horas a 80°. Después se enfría, se vierte sobre hielo y se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 2. El ácido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se seca sobre P₂O₅. Sal sódica, IR: 3270, 1758, 1658 cm⁻¹; Rf 0,38.

10 Ejemplos 276 hasta 343

Análogo al ejemplo 275 se obtienen de los correspondientes ácidos cefaloesporánicos con 1-metil-tetrazol-5-tiol:

15 276. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 3330, 1765, 1668 cm⁻¹; Rf 0,53

20 277. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico

278. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico

25 279. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico

280. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico

281. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
- 5 282. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
283. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
- 10 284. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
285. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
15 mido7-3-cefem-4-carboxílico
286. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
287. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
20 (N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 3400, 1763
1668 cm⁻¹; Rf 0,56
288. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
25 mido7-3-cefem-4-carboxílico
289. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-dimetilamino-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido7-3-cefem-4-carboxílico
290. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
30 (N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-

- mido7-3-cefem-4-carboxílico
291. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
- 5 292. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
293. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
10 mido7-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 3380, 1768,
1668 cm^{-1} ; Rf 0,56
294. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 3400, 1765,
15 1670 cm^{-1} ; Rf 0,57
295. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
296. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
20 (N'-4-hidroxi-8-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
297. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido7-3-cefem-4-carboxílico
- 25 298. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta
mido7-3-cefem-4-carboxílico
299. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
30 mido7-3-cefem-4-carboxílico

300. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 5 301. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-7-3-cefem-4-carboxílico
302. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6,7-dimetil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 10 303. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6,7-dicloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
304. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-metil-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fe-
15 nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
305. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 20 306. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-metil-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
307. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
N'-4-hidroxi-8-etil-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 25 308. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
309. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
N'-4-hidroxi-8-etoxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fe-
30 nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico

310. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 5 311. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-metil-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
312. Acido D-3-(1-metil-tetrazil-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 10 313. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
314. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fe-
15 nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
315. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-3-(1,7-naftiridil)-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-7-3-cefem-4-carboxílico
316. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
20 (N'-4-hidroxi-8-cloro-3-(1,7-naftiridil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
317. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-(1,7-naftiridil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 25 318. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-3-(1,8-naftiridil)-ureido)- α -fenil-ace-
tamido-7-3-cefem-4-carboxílico.
319. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-metil-3-(1,8-naftiridil)-ureido)- -fe-
30 nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico

320. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-3-(1,10-fenantrolil)-ureido)- α -fenil-
acetamido-3-cefem-4-carboxílico
- 5 321. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-2,4-dihidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-
3-cefem-4-carboxílico
322. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-2-metil-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico
- 10 323. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-2-n-butil-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico
324. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-5-fluor-3-piridil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico
- 15 325. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-fluor-3-piridil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico
326. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico
- 20 327. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico
- 25 328. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetami-
do-3-cefem-4-carboxílico
- 30 329. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico

340. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-5-butiramido-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 341. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-5-metilsulfonamido-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
342. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-2,4-dihidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR 3400,
10 1765 y 1610 cm^{-1}
343. Acido D-3-(1-metil-tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-2,4-dihidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico

Ejemplos 344 hasta 412

15 Análogo al ejemplo 275 se obtienen de los corres-
pondientes ácidos cefaloesporánicos con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol:

344. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-
20 3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR 3270, 1765, 1670
 cm^{-1} , Rf 0,40
345. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7-
 α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-
cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 3350, 1770, 1665
25 cm^{-1} ; Rf 0,55
346. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
347. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-

- 7- α -(N'-4-hidroxi-5-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 348. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
349. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 10 350. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
351. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 15 352. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
353. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 20 354. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
355. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 25 356. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 3350,
30 1763, 1670 cm^{-1} ; Rf 0,57

357. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 5 358. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-dimetilamino-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
359. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 10 360. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
361. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
15 acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
362. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 3400,
1763, 1672 cm^{-1} ; Rf 0,56
- 20 363. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 3400,
1765, 1670 cm^{-1} ; Rf 0,57
364. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
25 7- α -(N'-4-hidroxi-7-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
365. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico

366. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-etil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 367. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-quinolil-ureido)- α -fe-
nil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
368. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 10 369. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
370. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
15 acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
371. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6,7-dimetil-3-quinolil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
372. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
20 7- α -(N'-4-hidroxi-6,7-dicloro-3-quinolil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.
373. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-metil-7-cloro-3-quinolil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 25 374. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
375. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-
30 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico

376. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-etil-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 377. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
378. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-etoxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 10 379. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,6-naftiridil)-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
380. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-metil-3-(1,6-naftiridil)-ureido)-
15 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
381. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,6-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
382. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
20 7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-(1,6-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
383. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-(1,6-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 25 384. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,7-naftiridil)-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
385. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-cloro-3-(1,7-naftiridil)-ureido)-
30 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico

386. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-8-bromo-3-(1,7-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 5 387. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,8-naftiridil)-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
388. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-(1,8-naftiridil)-ureido)-
 α -fenil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 10 389. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,10-fenantrolil)-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico.
390. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-2,4-dihidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-ace-
15 tamido-7-3-cefem-4-carboxílico
391. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetami-
do-7-3-cefem-4-carboxílico
392. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
20 7- α -(N'-2-n-butil-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fe-
nil-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
393. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-fluor-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 25 394. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-fluor-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico
395. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-
30 acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico

396. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 397. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
398. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 10 399. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-iodo-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.
400. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-nitro-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 15 401. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-amino-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
402. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-metilamino-3-piridil-ureido)- α -fe-
nil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 20 403. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-n-butilamino-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 25 404. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-dimetilamino-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
405. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-dietilamino-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 30

406. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-di-n-butilamino-3-piridil-ureido)-
 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 407. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-formamido-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
408. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-acetamido-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 10 409. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-butiromoamido-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
410. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-metilsulfonamido-3-piridil-ureido)-
15 α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
411. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-2,4-dihidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica,
IR 3400, 1765 y 1610 cm^{-1}
- 20 412. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-2,4-dihidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -
fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; sal sódica,
IR 3400, 1760 y 1610 cm^{-1}

Ejemplos 413 hasta 468

- 25 Análogo al ejemplo 275 se obtienen de los corres-
pondientes ácidos cefaloesporánicos con 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tiol, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol, 1,3,4-tiadiazol-2-tiol, tetrazol-5-tiol, 1,2,3-triazol-4-tiol, 4-metil-oxazol-2-tiol ó 1-oxido-piridinio-2-tiol:

413. Acido D-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetami-
do-3-cefem-4-carboxílico
- 5 414. Acido D-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-
acetamido-3-cefem-4-carboxílico
415. Acido D-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico
- 10 416. Acido D-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-3-cefem-4-carboxílico
417. Acido D-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
15 acetamido-3-cefem-4-carboxílico
418. Acido D-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-3-cefem-4-carboxílico
419. Acido D-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-mercaptometil)-
20 7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido-3-cefem-4-carboxílico
420. Acido D-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-
acetamido-3-cefem-4-carboxílico
- 25 421. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-3-cefem-4-carboxílico
422. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-
30 acetamido-3-cefem-4-carboxílico

423. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetami-
do]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 424. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
425. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 10 426. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
427. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-
15 acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
428. Acido D-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-mercaptometil)-
7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
429. Acido D-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-
20 4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-
4-carboxílico
430. Acido D-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-
4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-
3-cefem-4-carboxílico
- 25 431. Acido D-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-
4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-
4-carboxílico
432. Acido D-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-
30 4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-
3-cefem-4-carboxílico

433. Acido D-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 434. Acido D-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
435. Acido D-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 10 436. Acido D-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
437. Acido D-3-(tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 15 438. Acido D-3-(tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
439. Acido D-3-(tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 20 440. Acido D-3-(tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 25 441. Acido D-3-(tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
442. Acido D-3-(tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 30

443. Acido D-3-(tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 5 444. Acido D-3-(tetrazol-5-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.
445. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 10 446. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
447. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 15 448. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
449. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 20 450. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 25 451. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
452. Acido D-3-(1,2,3-triazol-4-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico
- 30

453. Acido D-3-(4-metil-oxazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
- 5 454. Acido D-3-(4-metil-oxazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
455. Acido D-3-(4-metil-oxazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
- 10 456. Acido D-3-(4-metil-oxazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
457. Acido D-3-(4-metil-oxazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
- 15 458. Acido D-3-(4-metil-oxazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
459. Acido D-3-(4-metil-oxazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
- 20 460. Acido D-3-(4-metil-oxazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
- 25 461. Acido D-3-(1-oxido-piridinio-2-il-mercaptometil)-7- α -(N⁺-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
462. Acido D-3-(1-oxido-piridinio-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico
- 30

463. Acido D-3-(1-oxido-piridinio-2-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-3-
cefem-4-carboxílico
- 5 464. Acido D-3-(1-oxido-piridinio-2-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-7-3-cefem-4-carboxílico
465. Acido D-3-(1-oxido-piridinio-2-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 10 466. Acido D-3-(1-oxido-piridinio-2-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-7-3-cefem-4-carboxílico
467. Acido D-3-(1-oxido-piridinio-2-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-7-3-cefem-4-carboxílico
- 15 468. Acido D-3-(1-oxido-piridinio-2-il-mercaptometil)-7- α -
(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-aceta-
mido-7-3-cefem-4-carboxílico

Ejemplo 469

20 Una mezcla de 563 mg de sal sódica del ácido
D-7- α -(N'-4-hidroxi-4-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-
cefaloespóránico, 2,4 g de KSCN, 120 mg de piridina y 0,6 cc
de agua se mantiene durante 25 horas a 50°. Se cromatografía
en intercambiador de poliestireno de amplia retícula (eluyen-
te: agua), se evapora y se obtiene el D-7- α -(N'-hidroxi-3-
25 piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-7-3-piridiniumetil-3-cefem-
4-carboxilato.

Ejemplos 470 hasta 472

Análogo al ejemplo 469 se obtienen:

470. D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-piridiniummetil-3-cefem-4-carboxilato
- 5 471. D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-piridiniummetil-3-cefem-4-carboxilato
472. D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-3-piridiniummetil-3-cefem-4-carboxilato.

Ejemplo 473

- 10 Análogo al ejemplo 469 se obtiene con amida de ácido nicotínico el D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-(3-carbamoilpiridiniummetil)-3-cefem-4-carboxilato

Ejemplos 474 hasta 478

- 15 Análogo al ejemplo 473 se obtienen con amida de ácido nicotínico, amida de ácido picolínico ó amida de ácido isonicotínico:

474. D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-(3-carbamoilpiridiniummetil)-3-cefem-4-carboxilato
- 20 475. D-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-(3-carbamoilpiridiniummetil)-3-cefem-4-carboxilato
476. D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenil-acetamido-3-(3-carbamoilpiridiniummetil)-3-cefem-4-carboxilato
- 25 477. D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-3-(2-carbamoilpiridiniummetil)-4-carboxilato

478. D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridilureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-3-(4-carbamoilpiridiniummetil)-4-carboxilato.

Ejemplo 479

- a) 5,41 g de sal potásica del ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefaloesporánico (obtenible del ácido libre por adición de la cantidad calculada de KOH acuoso y liofilización de la solución de sal potásica obtenida) se ponen en contacto con acetilesterasa cítrica en tampón de fosfato acuoso a un pH de 6,5 durante 15 horas y se aísla (véase Biochem. J. 81, 591 [1961]) la sal potásica del ácido D-3-hidroxi-metil-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico.
- b) 523 mg de sal potásica del ácido 3-hidroximetil-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico se suspenden en 10 cc de acetonitrilo. Bajo nitrógeno y agitando se agregan a 0° 0,2 cc de isocianato clorosulfonílico. La mezcla se agita durante 1,5 horas. El disolvente se separa por destilación, el residuo obtenido se recoge en 15 cc de tampón de fosfato 0,1-n y se recubre con 15 cc de acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajusta a 1,6 y la mezcla se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A continuación se ajusta con fosfato tripotásico a un pH de 8. La fase orgánica se vuelve a extraer con tampón de fosfato (pH = 8). Los extractos acuosos reunidos se acidifican a 0° con HCl acuoso a un pH de 2 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre Na₂SO₄. Después se separa el disolvente por destilación y se obtiene el ácido D-3-carbamoiloximetil-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido-3-cefem-4-carboxílico.

Ejemplos 480 hasta 482

Análogo al ejemplo 479 se obtienen por disociación enzimática del éster y ulterior reacción con isocianato clorosulfonílico de los ácidos cefalosporánicos correspondientes:

480. Acido D-3-carbamiloiloximetil-7- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico

481. Acido D-3-carbamiloiloximetil-7- α -(N'-4-hidroxi-5-bromo-3-piridil-ureido)- α -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico

482. Acido D-3-carbamiloiloximetil-7- α -(N'-4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)- α -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico

15 Ejemplo 483

535 mg de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina se disuelven en 10 cc de DMF, se agrega 1 cc de trietilamina y a 0° se gotea bajo agitación una solución de 327 mg de cloroformiato de etilo en 3 cc de dioxano. Se agita aún durante 20 minutos a 0°, se vierte en agua de hielo, se agita durante 10 minutos, se acidifica con ácido clorhídrico a un pH de 3 y la D- α -(N'-4-etoxicarbonilo-oxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-etoxicarbonilo-bencilpenicilina se separa por filtración.

25 Ejemplos 484 hasta 498

Análogo al ejemplo 483 se obtienen de las correspondientes p-hidroxibencilpenicilinas por esterificación

484. D- α -(N'-4-etoxicarboniloxi-3-piridil-ureido)-p-etoxi-carboniloxi-bencilpenicilina
485. D- α -(N'-4-etoxicarboniloxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
- 5 486. D- α -(N'-4-etoxicarboniloxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilina
487. D- α -(N'-4-acetoxi-3-piridil-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilina
488. D- α -(N'-4-acetoxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilina
- 10 489. D- α -(N'-4-acetoxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilina
490. D- α -(N'-4-acetoxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilina
- 15 491. D-(N'-4-etoxicarboniloxi-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilin-pivaloiloxi-metiléster
492. D-(N'-4-etoxicarboniloxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilin-pivaloiloxi-metiléster
493. D-(N'-4-etoxicarboniloxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilin-pivaloiloxi-metiléster
- 20 494. D- α -(N'-4-etoxicarboniloxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-p-etoxicarboniloxi-bencilpenicilin-pivaloiloximetiléster
495. D- α -(N'-4-acetoxi-3-piridil-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilin-pivaloiloximetiléster
- 25 496. D- α -(N'-4-acetoxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilin-pivaloiloximetiléster
497. D- α -(N'-4-acetoxi-5-bromo-3-piridil-ureido)-p-acetoxi-3-bencilpenicilin-pivaloiloximetiléster
498. D- α -(N'-4-acetoxi-3-(1,5-naftiridil)-ureido)-p-acetoxi-bencilpenicilin-pivaloiloximetiléster
- 30

Ejemplo 499

1 g de ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico se disuelve en 5 cc de diclorometano y 5 cc de trietilamina, se evapora a 20 - 25° y se obtiene la correspondiente sal trietilamínica.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen compuestos de la fórmula general I:

Ejemplo A: Tabletas

Una mezcla, compuesta de 2 kg de la sal sódica del ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-piridil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico [ó de la sal sódica de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina], 5 kg de lactosa, 1,8 kg de fécula de patata, 0,1 kg de estearato de magnesio y 0,1 kg de talco se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 200 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se dotan en la forma usual de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de patata, talco y traganta.

Ejemplo C: Cápsulas

5 kg de sal sódica del ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloespóranico [ó de la sal sódica de la D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina] se llena en la forma usual en

cápsulas de gelatina dura de manera que cada cápsula contenga 500 mg de sustancia activa

Ejemplo D: Ampollas

Una solución de 500 g de sal sódica del ácido
5 D-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico [o sal sódica de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina] se disuelve en 3 litros de
10 agua dos veces destilada, se filtra en forma estéril, se llena en ampollas, se liofiliza bajo condiciones esteriles y se cierra en forma esteril. Cada ampolla contiene 500 mg de sustancia activa.

Ejemplo E: Ampollas

Análogo al ejemplo D se preparan ampollas con-
15 teniendo cada una 300 mg de ácido D-7- α -(N'-4-hidroxi-3-quinolil-ureido)- α -fenil-acetamido]-cefaloesporánico como sal sódica [ó sal sódica de D- α -(N'-4-hidroxi-5-cloro-3-piridil-ureido)-bencilpenicilina].

En forma análoga se obtienen tabletas, grageas,
20 cápsulas y ampollas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I, de sus ésteres fácilmente dissociables o de las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

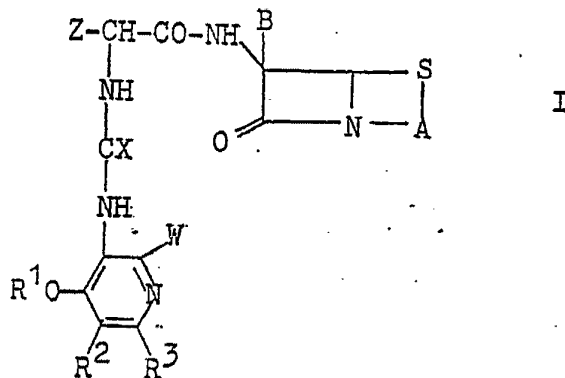
Descrita suficientemente la naturaleza del in-
25 vento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe

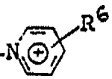
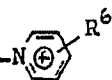
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

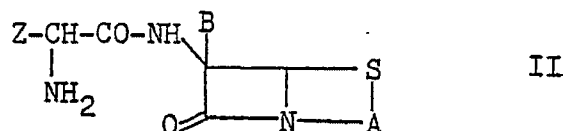
1.- Procedimiento para la obtención de lactamas,

de fórmula general:

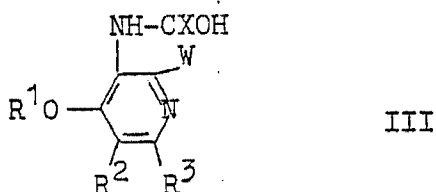


- 5 donde Z significa fenilo, RO-fenilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexa-1, 4-dienilo o tienilo, R y R¹, en cada caso, significan H ó alquilo- (O)_n-CO-, n representa 0 ó 1, R² y R³, en cada caso, significan H, halógeno, NO₂, NH₂, alquilamino, dialquilamino o acilamino, ó juntos significan -CH=CH-CH=CH-, donde en el resto mencionado en último lugar también un grupo CH puede estar sustituido por N y/o un átomo de H por R⁴, o dos átomos de H por R⁴ y R⁵, R⁴ y R⁵, en cada caso, significan alquilo, alcoxi, dialquilamino ó halógeno o juntos -CH=CH-CH=CH-, donde en este resto mencionado en último lugar también un grupo CH puede estar sustituido por N, W significa H, OH o alquilo, X significa O ó S, B representa H ó metoxi, A representa -C(CH₃)₂-CHQ-, -CH₂-CE=CQ- ó -CH₂-C(CH₂Y)=CQ-, Q significa -COOH, tetrazol-5-ilo ó en el caso de que Y signifique  representa COO[⊖], E significa halógeno o alcoxi, Y significa H, OH, -OCOCH₃, -O-CONH₂,  ó -S-Het, R⁶ significa H ó CONH₂, Het representa 3-metil-1, 2,4-tiadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 4-metil-oxazol-2-ilo ó 1-oxido-2-piridinio, donde los grupos alquilo, acilo y alcoxi poseen en cada caso 1 - 4 átomos de carbono, donde sin embargo, en el caso de que A sig-

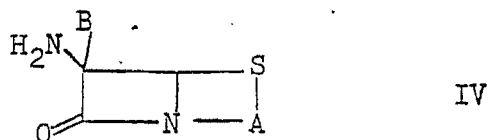
nifique $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{COOH})-$ simultáneamente o bien Z significa -o ó m
 -RO-fenilo, p-alkil-(O)_n-CO-fenilo, ciclohexen-1-ilo ó tienilo y/o W
 significa hidroxilo y/o R² ó R³ significan halógeno, NO₂, NH₂, alquilami
 no, dialquilamino ó acilamino y/o B significa metoxi, así como sus és-
 5 teres fácilmente dissociables y las sales fisiológicamente compatibles
 de estos compuestos, caracterizado porque una lactama de fórmula gene-
 ral II



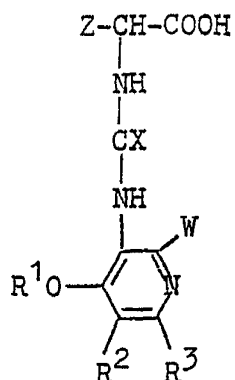
10 donde A, B y Z tienen los significados arriba indicados, o un derivado
 funcional de un compuesto de estos, se hace reaccionar con un compues-
 to de fórmula III




15 donde R¹, R², R³, W y X tienen los significados arriba indicados o un
 derivado funcional de un compuesto de estos, o porque una amino-lacta-
 ma de fórmula general IV



donde A y B tienen los significados arriba indicados, o uno de sus de-
 rivados funcionales, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula
 general V



V

donde Z, R¹, R², R³, W y X tienen los significados arriba indicados,
 o un derivado funcional de un compuesto de estos, o porque un compues-
 to que por lo demás corresponde a la fórmula I, pero donde sin embargo
 como mínimo un grupo funcional está presente en forma funcionalmente
 modificada, se trata con un medio solvolizante o hidrogenolizante, y
 porque, en caso dado, en un producto obtenido de fórmula I el resto
 Y = -OCOCH₃ se reduce por tratamiento con un agente reductor al resto
 Y = H, o por tratamiento con un tiol de fórmula general Het-SH (donde
 Het tiene el significado arriba indicado) o un mercáptido correspon-
 diente se transforma en el resto Y = -S-Het, o por tratamiento con un
 compuesto de fórmula general R⁶-Py (donde Py significa piridilo y R⁶
 tiene el significado arriba indicado) se transforma en el resto Y =

 , y/o un éster obtenido se disocia y/o un compuesto obteni-
 do de fórmula I mediante tratamiento con un medio esterificador se
 transforma en uno de sus ésteres y/o un compuesto obtenido de fórmula
 I por tratamiento con un ácido o base se transforma en una de sus sa-
 les fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento para la obtención de lactamas,
 tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de 81 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 JUL. 1978

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

[Faint, illegible text]
[Handwritten signature]