

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

IG. - -



ESPAÑA

(10) ES (11) NUMERO (21) (22) FECHA DE PRESENTACION	(10) A1 467.637
	7-3-1.978

PATENTE DE INVENCION Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presentación y según el contenido de la memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 775.018 862.871	(32) FECHA 7-3-1.977 27-12-1.977	(33) PAIS Estados Unidos Estados Unidos
--	--	---

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA.

(71) SOLICITANTE (ES)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East mcCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206, U.S.A.

(72) INVENTOR (ES)
Lowell Deloss Hatfield, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante

(73) TITULAR (ES)
El mismo solicitante

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR QUALITY

1 La presente invención proporciona un proce-
dimiento para el desplazamiento del grupo acetoxi de un
ácido cefalosporánico por medio de un nucleófilo de azufre,
en un solvente orgánico y bajo condiciones esencialmente
5 anhidras.

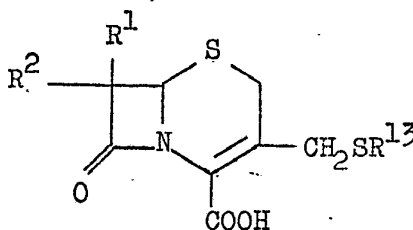
El desplazamiento del grupo acetoxi de una
cefalosporina por medio de un nucleófilo de azufre es una
reacción conocida (Patente de los Estados Unidos No.
3.278.531). Esta patente y otras publicaciones (J. D. Gocker
10 J. Chem. Soc., 1965, 5015) muestran que la reacción ocurre
solamente en un medio acuoso. Los desplazamientos prácticos
han utilizado una sal del ácido cefalosporánico en agua junto
con el nucleófilo de azufre o su sal a un pH de 5 a 8. La
combinación de un medio acuoso, de una temperatura elevada
15 (35 a 70°C) y de un pH casi neutro a básico, generalmente
destruye mucho del núcleo de cefalosporina, y los productos
que se preparan de esta forma con frecuencia requieren de
purificación considerable. Los intentos para conducir el
desplazamiento en ácidos cefalosporánicos en agua a un pH
20 menor (pH de 2 a 3) conducen a la formación sustancial de
lactona, una reacción secundaria que disminuye dramática-
mente el rendimiento del producto deseado.

Ahora se ha descubierto que puede lograrse
el desplazamiento del grupo acetoxi (así como de otros gru-
25 pos 3-aciloxi) de los ácidos cefalosporánicos mediante nu-
cleófilos de azufre, en solventes orgánicos bajo^scondicio-
nes esencialmente anhidras. Las reacciones bajo estas con-
diciones no están complicadas por la formación de lactona;
los rendimientos generalmente son mayores; y los productos
30 se aislan más fácilmente. Algunos de los productos se pre-

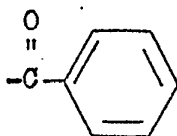
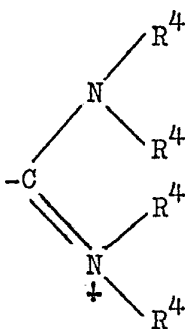
1 cipitan espontáneamente de la mezcla de reacción. Se cree
que el presente procedimiento es de naturaleza general y
aplicable a esencialmente cualquier nucleófilo de azufre y
a cualquier ácido cefalosporánico.

5 El objeto de esta invención consiste en proporcionar un procedimiento mejorado para preparar 3-(tiometil)-cefalosporinas.

La presente invención es un procedimiento nuevo para preparar un compuesto de cefalosporina de fórmula



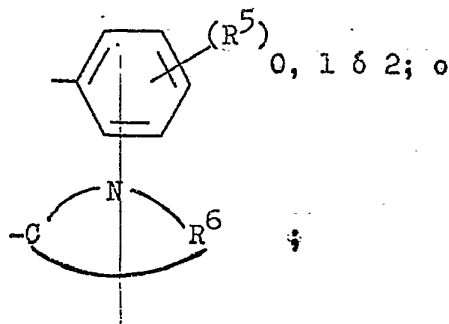
15 en donde R¹³ es



1

-alquilo de C₁-C₄

5

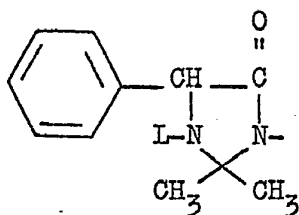


10

R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es ftalimido, succinimido, un radical de la

fórmula

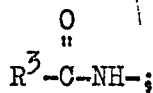


, en donde L es hidrógeno o

15

nitroso, o un radical de fórmula

20



R³ es

25

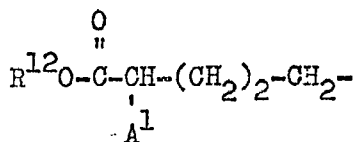
- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo de C₁-C₆,
- (3) -CH₂-(cloroalquilo de C₁-C₃),
- (4) -CH₂-(fluoroalquilo de C₁-C₃),
- (5) cianosalquilo de C₁-C₄,
- (6) hidroxialquilo de C₁-C₄,
- (7) p-nitrobenciloxi,
- (8) ter-butoxi,
- (9) (2,2,2-tricloroetoxi),

30

1

(10) un radical 4-amino-4-carboxibutilo protegido de fórmula

5



en donde A^1 es un grupo amino protegido y R^{12} es hidrógeno;

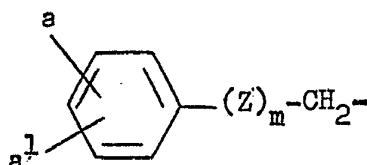
10

(11) 4-oxo-4-carboxibutilo;

(12) 3-carboxipropilo;

(13) un radical de fórmula

15



20

en donde cada una de a y a^1 es independientemente hidrógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , halógeno, hidroxilo, o A^1CH_2- en donde A^1 es, como antes, amino protegido; Z es O o S ; y m es 0 ó 1 ;

(14) un radical de fórmula

25



en donde P es

30

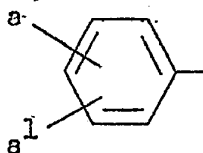
(a) 2-tienilo,

1

(b) 3-tienilo, o

(c) un grupo fenilo de fórmula

5



en donde s y a^1 son como se define anteriormente; y

10

en donde Q es

(a) hidroxilo,

(b) formiloxi,

(c) acetoxi,

15

(d) carboxi de fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{-C-O-A}^2$, en donde A^2 es difenilmetilo, p-nitrobencilo, bencilo, 2,2,2-tricloroetilo, ter-butilo, o p-metoxibencilo;

(e) sulfo,

20

(f) un grupo amino protegido,

(g) un grupo amino acilado de fórmula

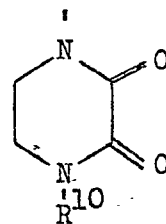
25

$\overset{\text{O}}{\parallel} \text{-NH-C-T}$, en donde T representa

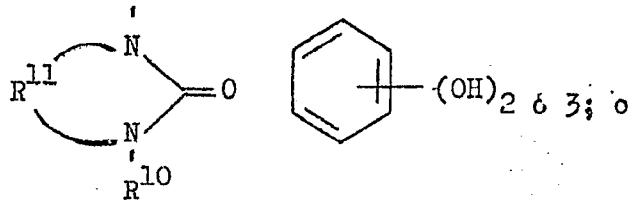
$\overset{\text{NH}}{\parallel} \text{-N-C-NH}_2, \dots \overset{\text{R}^7}{\parallel} \text{O-N-C-R}^8,$

30

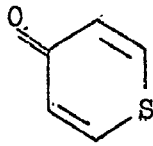
$\overset{\text{R}^7}{\parallel} \text{O-N-C-CH=CHR}^9,$



1



5



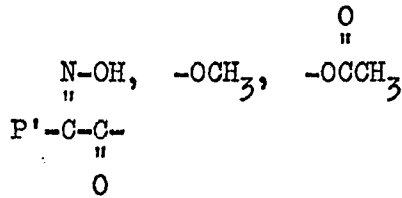
10

en donde R⁷ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃; R⁸ es fenilo, halofenilo, furilo, monometilamino, dimetilamino, monoetilamino, dietilamino, metiletilamino, propilamino, dipropilamino, diisopropilamino, fenilamino o difenilamino; R⁹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, o fenilo; R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₃; o metilsulfonilo; y R¹¹ es etileno, trimetileno o vinileno;

15

20

(15) un radical de fórmula



25

en donde P' es P como se define anteriormente, o 2-furilo;

(16) un radical de fórmula V-S(O)_n-CH₂-

en donde V representa -CF₃ o -CH₂-X,

30

1

en donde X representa hidrógeno, metilo, CF_3 , CN o N_3 , y n representa 0, 1 ó 2; o

5

(17) un radical de fórmula $Y-CH_2-$ en donde

Y es

2-tienilo,

3-tienilo,

2-furilo,

2-oxazolilo,

10

2-tiazolilo,

1-tetrazolilo,

1-benzotriazolilo,

2-oxazoliltio,

2-tiazoliltio,

15

1,2,3-triazol-5-iltio,

1,3,4-triazol-2-iltio,

1,3,4-tiadiazol-2-iltio,

5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio protegido,

20

5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio,

1,2,4-tiadiazol-5-iltio,

3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio,

1,2,5-tiadiazol-3-iltio,

1,3,4-oxadiazol-2-iltio,

25

5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio,

1-metil-5-tetrazoliltio,

piridiltio,

4-ciano-1,2,3-triazol-1-ilo,

3-ciano-1,2,4-triazol-1-ilo, o

30

2-amino-4-tiazolilo protegido;

1

cada R^4 es independientemente

hidrógeno,

alquilo de C_1-C_4 ,

alqueno de C_2-C_3 ,

5

ciclohexilo, o

fenilo;

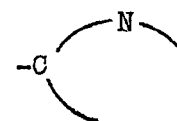
cada R^5 es independientemente alquilo de C_1-C_4 ,

alcoxi de C_1-C_4 , halo, hidroxilo, nitro, ciano,

metansulfonamido o trifluorometilo; y

10

R^6 es

una unidad que con el 

15

comprende un anillo heteroaromático de

cinco o seis miembros, insustituído o

sustituído, que tiene un total de 1 a 4

heteroátomos seleccionados de las si-

guientes combinaciones:

20

1 nitrógeno y 0 ó 1 oxígeno o azufre,

2 nitrógenos y 0 ó 1 oxígeno o azufre,

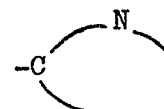
3 nitrógenos y 0 ó 1 oxígeno o

4 nitrógenos,

siendo carbono todos los demás átomos

del anillo; o

25

una unidad que con el 

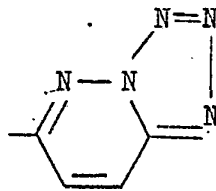
comprende 2-bencimidazolilo, 2-benzo-

tiazolilo, 2-benzoxazolilo o un radi-

30

cal de la fórmula

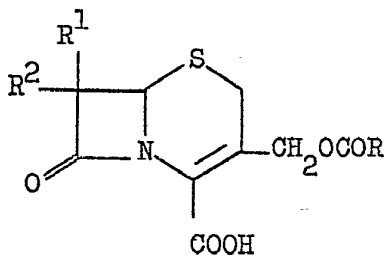
1



5

cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

10



II

15

en donde R¹ y R² son como se define antes, y

R es

alquilo de C₁-C₃,

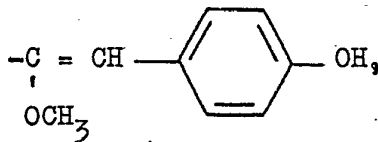
cicloalquilo de C₄-C₆,

amino,

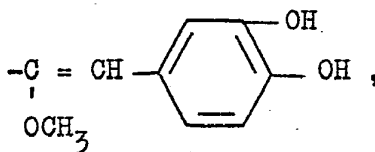
20

mono- o di(alquilo de C₁-C₃)amino,

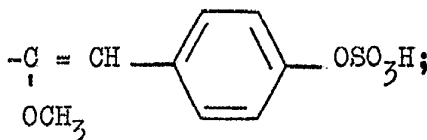
25



30



1



5

con un nucleófilo de azufre de fórmula



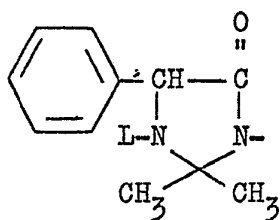
10

en donde R^{13} es como se define anteriormente, y R^{14} es hidrógeno o, cuando y solamente cuando R^{13} es un grupo metilenoamino, R^{14} se combina con R^{13} para formar una tiourea; en un solvente orgánico bajo condiciones esencialmente anhidras.

15

Un segundo grupo de productos de esta invención lo constituyen los compuestos de la Fórmula IV, los cuales difieren de aquellos de la fórmula I en que R^2 es ftalimido, succinimido, un radical de fórmula -----

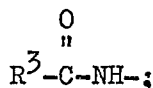
20



en donde L es hidrógeno o nitroso,

25

o un radical de fórmula



30

R^3 es

(1) hidrógeno,

1

(2) alquilo de C₁-C₆,

(3) -CH₂-(cloroalquilo de C₁-C₃),

(4) -CH₂-(fluoroalquilo de C₁-C₃),

(5) cianoalquilo de C₁-C₄,

5

(6) hidroxialquilo de C₁-C₄,

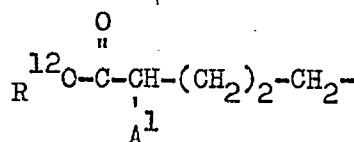
(7) p-nitrobenciloxi,

(8) ter-butoxi,

(9) (2,2,2-tricloroetoxi),

10

(10) un radical 4-amino-4-carboxibutilo protegido de fórmula



15

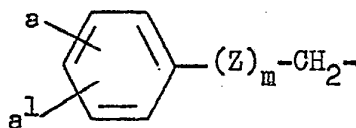
en donde A¹ es un grupo amino protegido y R¹² es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

(11) 4-oxo-4-carboxibutilo;

(12) 3-carboxipropilo;

20

(13) un radical de fórmula



25

en donde cada una de a y a¹ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, o A¹CH₂-, en donde A¹ es, como se menciona anteriormente, amino protegido; Z es O

30

1

o S; y m es 0 ó 1;

(14) un radical de fórmula

5



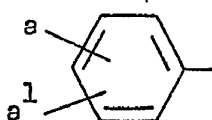
en donde P es

(a) 2-tienilo,

(b) 3-tienilo, o

10

(c) un grupo fenilo de fórmula



15

en donde a y a¹ son como se define anteriormente; y

en donde Q es

20

(a) hidroxilo,

(b) formiloxi,

(c) acetoxi,

(d) carboxi de fórmula $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-O-A}^2 \end{array}$, en donde A² es difenilmetilo, p-nitrobencilo, bencilo, 2,2,2-tricloroetilo, ter-butilo, o p-metoxibencilo;

25

(e) (oxisulfonilo de metal alcalino),

(f) un grupo amino protegido,

(g) un grupo amino acilado de fórmula

30

1

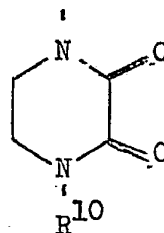
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-T,} \end{array}$ en donde T representa amino,

5

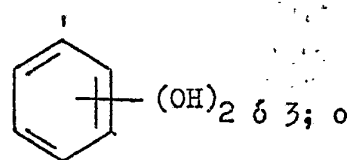
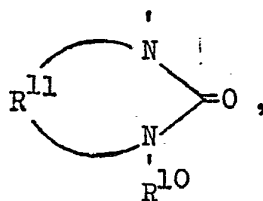
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{-NH-C-NH}_2, \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{R}^7 \text{ O} \\ | \parallel \\ \text{-N-C-R}^8, \end{array}$

10

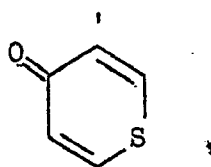
$\begin{array}{c} \text{R}^7 \text{ O} \\ | \parallel \\ \text{-N-C-CH=CHR}^9, \end{array}$



15



20



25

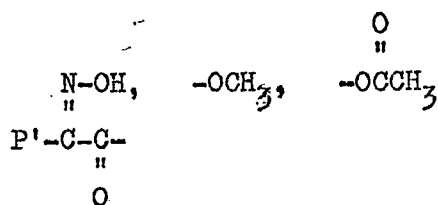
en donde R⁷ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃; R⁸ es fenilo, halofenilo, furilo, monometilamino, dimetilamino, monoetilamino, dietilamino, metiletilamino, propilamino, dipropilamino, diisopropilamino, fenilamino o difenilamino, R⁹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, o fenilo; R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, o metilsulfonilo; y R¹¹ es etileno, trimetileno o vinileno;

30

1

(15) un radical de fórmula

5



10

en donde P' es P como se define anteriormente, 2-amino-4-tiazolilo protegido, o 2-furilo;

15

(16) un radical de fórmula $\text{V-S(O)}_n\text{-CH}_2\text{-}$ en donde V representa $-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{-X}$, en donde X representa hidrógeno, metilo CF_3 , CN o N_3 , y n representa 0, 1, ó 2; o

20

(17) un radical de fórmula $\text{Y-CH}_2\text{-}$ en donde Y es

2-tienilo,

3-tienilo,

2-furilo,

2-oxazolilo,

2-tiazolilo,

1-tetrazolilo,

1-benzotriazolilo,

2-oxazoliltio,

2-tiazoliltio,

25

1,2,3-triazol-5-iltio,

1,3,4-triazol-2-iltio,

1,3,4-tiadiazol-2-iltio,

5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio protegido,

30

5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio,

- 1 1,2,4-tiadiazol-5-iltio,
3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio,
1,2,5-tiadiazol-3-iltio,
1,3,4-oxadiazol-2-iltio,
5 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio,
1-metil-5-tetrazoliltio,
piridiltio,
4-ciano-1,2,3-triazol-1-ilo,
3-ciano-1,2,4-triazol-1-ilo, o
10 2-amino-4-tiazolilo protegido.

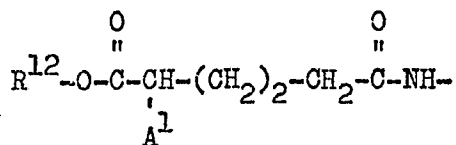
Los materiales de partida para los compuestos de Fórmula IV son los compuestos de Fórmula V, los cuales son similares a los compuestos de Fórmula II con la excepción de que R^2 es como se define anteriormente.

15 Los productos del presente procedimiento exhiben actividad antibacteriana; además, muchos de ellos sirven como intermediarios para la obtención de, todavía, otros productos de cefalosporina que también exhiben actividad antibacteriana, véase, por ejemplo, la Patente de los
20 Estados Unidos No. 3.932.393.

En las definiciones anteriores, los diversos términos "alquilo" se refieren a grupos alquilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada. En la definición de R^3 como "alquilo de C_1-C_6 ", alquilo se refiere a grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, amilo, isoamilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo, y
25 similares. Los términos " $-CH_2-(\text{cloroalquilo de } C_1-C_3)$ " y " $-CH_2-(\text{fluoroalquilo de } C_1-C_3)$ " se refieren a grupos tales como cloroetilo, fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-cloropropilo,
30 3-fluoropropilo y 4-clorobutilo. El término "cianoalquilo

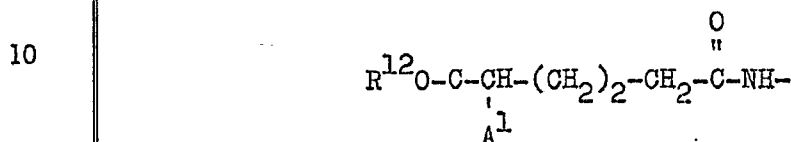
1 de C₁-C₄" se refiere a grupos tales como cianometilo, 2-
cianoetilo, 3-cianopropilo y 2-cianopropilo. El término
"hidroxialquilo de C₁-C₄" se refiere a grupos tales como
5 hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo y 2-hidro-
xipropilo.

Tanto en la 3-(aciloximetil)cefalosporina
de Fórmula II como en el nucleófilo de azufre, los grupos
amino convenientemente están protegidos. La práctica de
protección de los grupos amino es bien conocida. Véase
10 Protective Groups In Organic Chemistry, editado por J.T.W.
McOmie (Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973). En gene-
ral, la protección de un grupo amino implica la eliminación
del grupo de protección; pero esto no es necesario como,
por ejemplo, en un radical 7-acilamido de fórmula



el cual subsecuentemente se disocia de la cefalosporina.
20 Los grupos protectores adecuados para este radical inclu-
yen alcanoilo de C₂-C₄, cloro- o fluoroalcanoilo de C₃-C₄,
benzoilo y benzoilo sustituido. El término "alcanoilo de
C₂-C₄" se refiere a acetilo, propionilo, butirilo y simi-
lares. El término "cloro- o fluoroalcanoilo de C₃-C₄" se
25 refiere a 3-cloropropionilo, 3-fluoropropionilo y simila-
res. El término "benzoilo sustituido" incluye grupos ben-
zoilo sustituidos con halo tales como 4-clorobenzoilo, 4-
bromobenzoilo y 2,4-diclorobenzoilo. Tales grupos también
pueden emplearse para la protección de grupos amino en
30 otras ubicaciones en la 3-(aciloximetil)cefalosporina, y

1 en el nucleófilo de azufre. Sin embargo, cuando se desea
recuperar un amino libre, el grupo protector debe ser uno
que se pueda eliminar fácilmente. Véase McOmie, menciona-
do anteriormente. Los grupos protectores adecuados que se
5 pueden eliminar fácilmente son benciloxicarbonilo, p-nitro-
benciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, ter-buto-
xicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo y difenilmetoxicar-
bonilo. El grupo amino de fórmula



también puede protegerse como se describe en la Patente
Belge No. 771.694.

15 Como se utiliza en la presente, el término
"halógeno" y el término "halo" cada uno se refiere a flúor,
cloro, bromo o yodo. El término "alcoxi de C₁-C₄" se refie-
re a metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi y similares. El
término "metal alcalino" de preferencia designa sodio, po-
20 tasio y litio.

Los siguientes son ilustrativos del grupo

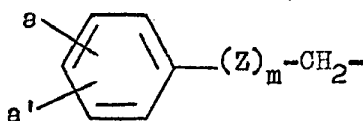
25

$$\text{R}^3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$$

en donde R³ es cualquiera de las porciones (1) a
(12): formamido, acetamido, propionamido, butiramido, alfa-
metilpropionamido, valeramido, alfa-metilbutiramido, tri-
metilacetamido, hexanamido, heptanamido, 3-cloropropionami-
do, 3-clorobutiramido, 4-fluorobutiramido, 5-clorovalerami-
do, cianoacetamido, 2-cianopropionamido, 3-cianopropionami-
do, 4-cianobutiramido, hidroxiacetamido, 2-hidroxipropiona-
30 mido, 3-hidroxibutiramido, p-nitrobenciloxicarbonilamino,

1 terbutoxicarbonilamino, (2,2,2-tricloroetoxi)carbonilami-
no, 5-(2,5-diclorobenzamido)-5-carboxivaleramido, 5-aceta-
mido-5-carboxivaleramido, 5-carbometoxi-5-(2,4-dicloroben-
zamido)-valeramido, 5-carbo-n-butoxi-5-(2,4-diclorobenzami-
5 do)-valeramido, 5-carboxi-5-(2,4-diclorobenzamido)-valera-
mido, 5-(p-clorobenzamido)-5-carboxivaleramido, 5-propiona-
mido-5-carboxivaleramido, 5-(3-cloropropionamido)-5-carboxi-
valeramido, 5-benzamido-5-carboxivaleramido, 5-oxo-5-carbo-
xivaleramido y 4-carboxibutiramido.

10 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{NH}- \end{matrix}$ Los siguientes son ilustrativos de los gru-
pos $\text{R}^3-\text{C}-\text{NH}-$ en la definición anterior en donde R^3 es



20 y en donde m es 0: fenilacetamido, 2-(p-metilfenil)acetami-
do, 2-(m-etilfenil)acetamido, 2-(p-isopropilfenil)acetamido,
2-(o-metilfenil)acetamido, 2-(p-clorofenil)acetamido, 2-(p-
20 bromofenil)acetamido, 2-(2,4-diclorofenil)acetamido, 2-(m-
bromofenil)acetamido, 2-(p-fluorofenil)acetamido, 2-(o-
fluorofenil)acetamido, 2-(3,4-dihidroxifenil)acetamido, 2-
(p-hidroxifenil)acetamido, 2-(m-hidroxifenil)acetamido, 2-
(2,6-dimetoxifenil)acetamido, 2-(m-metoxifenil)acetamido,
25 2-(p-isopropoxifenil)acetamido, 2-(m-etoxifenil)acetamido,
2-(p-metoxifenil)acetamido, 2-(3,4-dimetoxifenil)acetami-
do, 2-(p-ter-butoxifenil)acetamido, 2-(p-acetamidometil)fe-
nil)-acetamido, 2-(p-ter-butoxicarbonilaminometil)fenil)-
acetamido, 2-(o-(ter-butoxicarbonilaminometil)fenil)-ace-
30 tamido, 2-(m-butoxifenil)acetamido y 2-(3-cloro-4-metil-

1 fenil)acetamido. Cuando, en la fórmula anterior, m es 1 y
Z representa -O-, los grupos ilustrativos incluyen los si-
guintes: fenoxiacetamido, 2-(p-metilfenoxi)acetamido, 2-
(m-etilfenoxi)acetamido, 2-(p-isopropilfenoxi)acetamido,
5 2-(o-metilfenoxi)acetamido, 2-(p-clorofenoxi)acetamido, 2-
(p-bromofenoxi)acetamido, 2-(2,4-diclorofenoxi)acetamido,
2-(m-bromofenoxi)acetamido, 2-(p-fluorofenoxi)acetamido,
2-(o-fluorofenoxi)acetamido, 2-(2,6-dimetoxifenoxi)aceta-
mido, 2-(m-etoxifenoxi)acetamido, 2-(p-metoxifenoxi)-ace-
10 tamido, 2-(3,4-dimetoxifenoxi)acetamido, 2-(p-terbutoxi-
fenoxi)acetamido, 2-(o-butoxifenoxi)acetamido, 2-(3-clo-
ro-4-metilfenoxi)acetamido, 2-(3-hidroxi-4-metilfenoxi)-
acetamido, 2-(o-clorofenoxi)acetamido, 2-(3-hidroxi-4-me-
tilfenoxi)acetamido, 2-(o-clorofenoxi)acetamido, 2-(p-iso-
15 propoxifenoxi)acetamido, 2-(o-acetamidometil)fenoxi)aceta-
mido y 2-(p-ter-butoxicarbonilaminometil)fenoxi)acetami-
do. Cuando en la fórmula anterior, m es 1 y Z representa
-S-, los grupos ilustrativos incluyen los siguientes: 2-
(feniltio)acetamido, 2-(p-metilfeniltio)acetamido, 2-(m-
20 etilfeniltio)acetamido, 2-(p-isopropilfeniltio)acetamido,
2-(o-metilfeniltio)-acetamido, 2-(p-clorofeniltio)acetami-
do, 2-(p-bromofeniltio)acetamido, 2-(2,4-diclorofeniltio)
acetamido, 2-(m-bromofeniltio)acetamido, 2-(p-fluorofenil-
tio)acetamido, 2-(o-fluorofeniltio)acetamido, 2-(3,4-dihí-
25 droxifeniltio)acetamido, 2-(p-hidroxifeniltio)acetamido,
2-(m-hidroxifeniltio)acetamido, 2-(2,6-dimetoxifeniltio)-
acetamido, 2-(m-etoxifeniltio)acetamido, 2-(p-metoxifenil-
tio)acetamido, 2-(3,4-dimetilfeniltio)acetamido, 2-(p-ter-
butoxifeniltio)acetamido; 2-(m-butoxifeniltio)acetamido,
30 2-(3-cloro-4-metilfeniltio)acetamido, 2-(3,4-dimetilfenil-

1 xi-0-formilmendelamido, 2-hidroxi-2-(2-tienil)acetamido,
2-hidroxi-2-(3-tienil)acetamido, 2-formiloxi-2-(2-tienil)-
acetamido, 2-acetoxi-2-(2-tienil)acetamido, 2-formiloxi-
2-(3-tienil)-acetamido, 2-acetoxi-2-(3-tienil)acetamido,
5 2-(ter-butoxicarbonil)-2-fenilacetamido, 2-(2,2,2-tricloro-
roetoxicarbonil)-2-(p-metilfenil)acetamido, 2-(benciloxi-
carbonil)-2-(p-hidroxifenil)acetamido, 2-(ter-butoxicar-
bonil)-2-(p-hidroxifenil)acetamido, 2-(p-nitrobenciloxicar-
bonil)-2-(m-hidroxifenil)acetamido, 2-(p-metoxibenciloxi-
10 carbonil)-2-(p-metoxifenil)acetamido, 2-(difenilmetoxicar-
bonil)-2-(m-bromofenil)acetamido, 2-(ter-butoxicarbonil)-2-
(p-clorofenil)acetamido, 2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-
2-(3-metil-4-fluorofenil)acetamido, 2-(benciloxicarbonil)-
2-(o-fluorofenil)acetamido, 2-(p-nitrobenciloxicarbonil)-
15 2-(p-fluorofenil)acetamido, 2-(p-metoxibenciloxicarbonil)-
2-(p-isopropilfenil)acetamido, 2-(ter-butoxicarbonil)-2-
(3,4-dimetilfenil)acetamido, 2-(ter-butoxicarbonil)-2-(m-
isopropoxifenil)acetamido, 2-(difenilmetoxicarbonil)-2-
(3,4-dimetoxifenil)acetamido, 2-(ter-butoxicarbonil)-2-(p-
20 (2,5-diclorobenzamidometil)fenil)-acetamido, 2-(ter-butoxi-
carbonil)-2-(2-tienil)acetamido, 2-(ter-butoxicarbonil)-2-
(3-tienil)acetamido, 2-(sodiooxisulfonil)-2-fenilacetamido,
2-(sodiooxisulfonil)-2-(p-metilfenil)acetamido, 2-(potasio-
oxisulfonil)-2-(p-hidroxifenil)acetamido, 2-(litiooxisulfo-
25 nil)-2-(m-hidroxifenil)acetamido, 2-(sodiooxisulfonil)-2-
(p-metoxifenil)acetamido, 2-(sodiooxisulfonil)-2-(m-bromo-
fenil)acetamido, 2-(sodiooxisulfonil)-2-(p-clorofenil)ace-
tamido, 2-(sodiooxisulfonil)-2-(3-metil-4-fluorofenil)ace-
tamido, 2-(sodiooxisulfonil)-2-(o-fluorofenil)acetamido,
30 2-(sodiooxisulfonil)-2-(p-fluorofenil)acetamido, 2-(sodio-

1 oxisulfonil)-2-(p-acetamidometilfenil)acetamido, 2-(sodio-
oxisulfonil)-2-(p-isopropilfenil)acetamido, 2-(sodiooxi-
sulfonil)-2-(3,4-dimetilfenil)acetamido, 2-(sodiooxisul-
fonil)-2-(m-isopropoxifenil)acetamido, 2-(sodiooxisulfo-
5 fonil)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamido, 2-(sodiooxisulfonil)-
2-(2-tienil)acetamido, 2-(potasiooxisulfonil)-2-(3-tienil)-
acetamido, 2-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-fenilaceta-
mido, 2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(2-tienil)acetamido,
2-(benciloxicarbonilamino)-2-(m-hidroxifenil)acetamido; 2-
10 (ter-butoxicarbonilamino)-2-(p-hidroxifenil)acetamido, 2-
ureido-2-fenilacetamido, 2-ureido-2-(2-tienil)acetamido,
2-(3-guanil-1-ureido)-2-fenilacetamido, 2-(3-metilamino-
carbonil-1-ureido)-2-fenilacetamido, 2-(3-dimetilaminocar-
bonil-3-metil-1-ureido)-2-fenilacetamido, 2- $\overline{\text{N}}$ -(imidazoli-
15 din-2-ona-1-ilcarbonil)amino $\overline{\text{7}}$ -2-fenilacetamido, 2- $\overline{\text{N}}$ -(3-
metilimidazolidin-2-ona-1-il-carbonil)amino $\overline{\text{7}}$ -2-fenilaceta-
mido; 2- $\overline{\text{N}}$ -(hexahidropirimidin-2-ona-1-ilcarbonil)amino $\overline{\text{7}}$ -
2-fenilacetamido; 2- $\overline{\text{N}}$ -(3-metilhexahidropirimidin-2-ona-1-
ilcarbonil)amino $\overline{\text{7}}$ -2-fenilacetamido; 2- $\overline{\text{N}}$ -(3-metansulfonil-
20 hexahidropirimidin-2-ona-1-il-carbonil)amino $\overline{\text{7}}$ -2-fenilaceta-
mido; 2-(3-di-n-propilaminocarbonil)-1-ureido)-2-fenilaceta-
mido, 2-((4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil)carbonilamino)-2-
fenilacetamido, 2-(3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-imidzolidi-
25 nil)carbonilamino)-2-fenilacetamido, 2-(2-oxo-4-imidazol-
1-il)carbonilamino)-2-fenilacetamido, 2-((4-oxo-4H-tiopiran-
3-il)-carbonilamino)-2-fenilacetamido, 2-(3-metil-3-(me-
tilcarbamoil)ureido)-2-fenilacetamido, 2-(3-metil-3-(cina-
moilureido))-2-fenilacetamido, 2-(3-metil-3-(acriloilurei-
30 do))-2-fenilacetamido, 2-((4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil)-

1 carbonilamino)-2-tienil-acetamido, 2-((4-etil-2,3-dioxo-1-
piperazinil)carbonilamino)-2-(p-hidroxifenil)acetamido, 2-
((4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil)-carbonilamino)-2-fenila-
cetamido, 2-((2-oxoimidazolidin-1-il)-carbonilamino)-3-
5 tienilacetamido y 2-((2-oxo-3-(metilsulfonil)-4-imidazolin-
1-il)carbonilamino)-2-(p-hidroxifenil)acetamido.

Los siguientes son ilustrativos del grupo

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$
, en donde R^3 es la porción (15): 2-(hidroxiimino)-
10 2-fenilacetamido, 2-(metoxiimino)-2-fenilacetamido, 2-
(acetoxiimino)-2-fenilacetamido, 2-(hidroxiimino)-2-(2-tie-
nil)acetamido, 2-(hidroxiimino)-2-(2-furil)acetamido, 2-
(metoxiimino)-2-(3-tienil)acetamido, 2-(metoxiimino)-2-
(2-furil)acetamido, 2-(metoxiimino)-2-(p-hidroxifenil)-
15 acetamido, 2-(hidroxiimino)-2-(2-(2,2,2-tricloroetoxicar-
bonilamino)-4-tiazolil)acetamido, (tautomérico con 2-(hi-
droxiimino)-2-(2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilimino)-4-tia-
zolin-4-il)acetamido), 2-(metoxiimino)-2-(2-(p-nitrobenci-
loxicarbonilamino)-4-tiazolil)acetamido (tautomérico con
20 2-(metoxiimino)-2-(2-(p-nitrobenciloxicarbonilimino)-4-tia-
zolin-4-il)acetamido) y 2-(metoxiimino)-2-(4-clorofenil)-
acetamido.

Los siguientes son ilustrativos del grupo

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$
, en donde R^3 es la porción (16): 2-trifluorometil-
25 tio)acetamido, 2-(metilsulfonil)acetamido, 2-(cianometil-
tio)acetamido, 2-(azidometiltio)acetamido, 2-(etilsulfo-
nil)acetamido, 2-(2,2,2-trifluoroetiltio)acetamido, 2-(me-
tilsulfinil)acetamido y 2-(cisanometilsulfinil)acetamido.

30 Ilustrativos del grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$ en la defi-

1 nición anterior en donde R^3 es $Y-CH_2-$, son los siguientes: 2-(2-tienil)acetamido, 2-(3-tienil)acetamido, 2-(2-fu-
5 ril)acetamido, 2-(2-oxazolil)acetamido, 2-(2-tiazolil)ace-
tamido, 2-(1-tetrazolil)acetamido, 2-(1-benzotriazolil)ace-
tamido, 2-(2-oxazoliltio)acetamido, 2-(2-tiazoliltio)ace-
tamido, 2-(1,2,3-triazol-5-iltio)acetamido, 2-(1,3,4-tria-
zol-2-il-tio)acetamido, (1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetami-
do, 2-(5-(amino protegido)-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)aceta-
mido, 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido, 2-(1,
10 2,4-tiadiazol-5-iltio)acetamido, 2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-
5-iltio)acetamido), 2-(1,2,5-tiadiazol-3-iltio)acetamido,
2-(1,3,4-oxadiazol-2-iltio)acetamido, 2-(5-metil-1,3,4-oxa-
diazol-2-iltio)acetamido, 2-(1-metil-5-tetrazoliltio)ace-
tamido, 2-(piridiltio)acetamido, 2-(4-ciano-1,2,3-triazol-
1-il)acetamido, 2-(3-ciano-1,2,4-triazol-1-il)-acetamido y
15 2-(2-(amino protegido)-4-tiazolil)acetamido (tautomérico
con 2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)acetamido.

Muchos de los ácidos cefalosporánicos que
se emplean como materiales de partida en el presente pro-
cedimiento son compuestos conocidos, y todos se preparan
20 por medio de métodos conocidos por los expertos en la téc-
nica. Se dirige la atención a "Cephalosporins And Penicil-
llins, Chemistry and Biology", editado por Edwin H. Flynn
(Academic Press, New York, 1972). Véase especialmente los
25 Capítulos 3, 4 y 15, y las referencias allí citadas. Véase
también la Patente de los Estados Unidos No. 3.914.157 y
la Patente Sudafricana No. 71/3229.

Los nucleófilos de azufre preferidos de Fór-
mula III son aquellos en donde R^{13} es de fórmula $C \begin{matrix} N \\ \curvearrowright \end{matrix} R^6$.

30 Los anillos heteroaromáticos de cinco miem-

1 bros adecuados de dicha fórmula incluyen los siguientes:

pirrol

oxazol

isoxazol

5 tiazol

isotiazol

pirazol

imidazol

10 1,2,3-oxadiazol

1,2,4-oxadiazol

1,2,5-oxadiazol

1,3,4-oxadiazol

1,2,3-tiadiazol

1,2,4-tiadiazol

15 1,2,5-tiadiazol

1,3,4-tiadiazol

1,2,3-triazol

1,2,4-triazol

oxatriazol

20 tetrazol

Los anillos de seis miembros adecuados incluyen los siguientes:

piridina

piridazina

25 pirimidina

pirazina

1,2,3-triazina

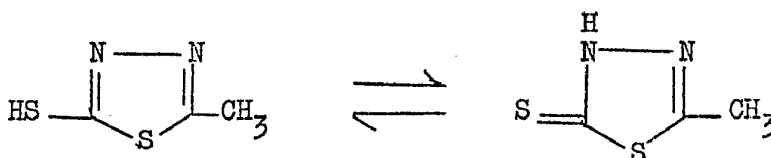
1,2,4-triazina

1,3,5-triazina

30 1,2,3,4-tetrazina

1,2,4,5-tetrazina

Algunos de los heteroariltioles, así como algunos de los alquiltioles y feniltioles de Fórmula III, realmente existen como tiones o como mezclas tautoméricas de tiol y tiona. Como un ejemplo, el compuesto 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol existe como un tautómero:



Sin embargo, la presente reacción prosigue con las clases designadas de nucleófilos de azufre independientemente de si el reactivo está en la forma de tiol o en la forma de tiona. En consecuencia, está dentro del alcance de la presente invención el conducir la reacción empleando una tiona o un tautómero de tiol-tiona de un reactivo designado.

El heteroariltiol puede estar insustituido o puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. En general, no es crítica la identidad de los sustituyentes. Para obtener los mejores resultados, debe protegerse cualquier grupo amino primario o secundario. Cuando un heteroariltiol contiene más de un grupo tiol, el grupo que se desea que no experimente reacción debe protegerse. Los métodos para la protección de tioles son bien conocidos; véase McOmie, mencionado anteriormente. Presumiendo la protección de tales grupos, la reacción avanza independientemente de la identidad del sustituyente.

Se prefiere evitar una sustitución excesi-

1 vamente voluminosa; generalmente, se prefiere una susti-
tución que no exceda de un peso molecular de aproximada-
mente 500. Los anillos heteroaromáticos sustituidos más
comunes contienen una sustitución de peso molecular total
5 menor de aproximadamente 250.

Los sustituyentes adecuados incluyen al-
quilo de C_1-C_4 , alqueno de C_2-C_4 , alquino de C_2-C_4 ,
cicloalquilo de C_5-C_6 , bencilo, fenetilo, arilo incluyen-
do fenilo y fenilo sustituido como se define anteriormen-
te, halo $-CF_3$, $=O$, $-OH$, amino protegido o alquilamino de
10 C_1-C_4 , $-COOH$, $-COOA^2$, $-CONH_2$, aminometilo protegido o al-
quilaminometilo de C_1-C_4 , $-CH_2SO_3$ -metal alcalino, $-CH_2COOH$,
 $-CH_2COOA^2$, o $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

Los nucleófilos de azufre representativos
15 de Fórmula III incluyen los siguientes:

Tioureas

aliltiourea

N,N'-di-n-butiltiourea

N,N'-di-ter-butiltiourea

20 N,N'-díciclohexiltiourea

N,N'-diisopropiltiourea

N,N'-dimetiltiourea

N-metiltiourea

N,N,N',N'-tetraetiltiourea

25 N,N,N',N'-tetrametiltiourea

tiourea

N-feniltiourea

N,N'-difeniltiourea

N,N-dimetiltiourea

30

Acido tiobenzóico

1

Alquiltioles

metantiol

etantiol

1- ó 2-propantiol

5

1- ó 2-butantiol

2-metil-1-propantiol

Bencentioles

bencentiol

4-bromo-3-metilbencentiol

10

p-bromobencentiol

p-clorobencentiol

2,5-diclorobencentiol

3,4-diclorobencentiol

4-fluorobencentiol

15

m-metoxibencentiol

p-metoxibencentiol

p-nitrobencentiol

p-metilbencentiol

Heteroariltioles

20

2-pirroltíol

3-pirazoltíol

2-metil-3-pirazoltíol

2-metil-4-imidazoltíol

2-imidazoltíol

25

4-oxazoltíol

3-isoxazoltíol

2-tiazoltíol

3-isotiazoltíol

1-metil-1,2,3-triazol-5-tíol

30

1-bencil-1,2,3-triazol-4-tíol

1	2-metil-1,2,3-triazol-4-tiol 3,5-dimetil-1,2,3-triazol-4-tiol 1,2,4-triazol-3-tiol 4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol
5	3-metil-1,2,4-triazol-5-tiol 3,4-dimetil-1,2,4-triazol-5-tiol 2-metil-1,2,4-triazol-5-tiol 2-bencil-1,2,4-triazol-5-tiol 2,3-dimetil-1,2,4-triazol-5-tiol
10	4-metil-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-5-tiol 3-carbamoil-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol 3-(carboximetil)-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol
15	3-(carboetoximetil)-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol 3-amino-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol protegido 3-hidroxi-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol
20	5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-tiol 1,2,4-oxadiazol-3-tiol 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-tiol 3-metil-1,2,5-oxadiazol-4-tiol 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-tiol
25	3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tiol 1,3,4-tiadiazol-5-tiol 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol 2-(N-metilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-5-tiol
30	5-tetrazoltiol

- 1 1-metiltetrazol-5-tiol
1-benciltetrazol-5-tiol
1-(carboximetil)tetrazol-5-tiol
1-((sodiooxisulfonil)metil)tetrazol-5-tiol
- 5 1-(2-dimetilaminoetil)tetrazol-5-tiol
1,2,3,4-oxetriasol-5-tiol
2-piridin-tiol
1-óxido de 2-piridintiol
3-piridazintiol
- 10 2-pirimidintiol
2-pirazintiol
1,2,3-triazin-4-tiol
1,2,4-triazin-3-tiol
4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-
- 15 triazin-3-tiol
1,3,5-triazin-2-tiol
1,2,4,5-tetrazin-3-tiol
2-bencimidazoltiol
2-benzotiazoltiol
- 20 2-benzoxazoltiol
tetrazolo(1,5-b)piridazin-6-tiol.

La mayoría de los nucleófilos de azufre que se emplean en el procedimiento de la presente invención son compuestos conocidos, y todos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la técnica anterior. En el caso de los heteroariltioles, la atención está dirigida a los numerosos volúmenes de "Heterocyclic Compounds", editado por Robert C. Elderfield (John Wiley and Sons, Inc., N.Y.), así como a los diversos volúmenes sobre los sistemas heterocíclicos particulares en la serie "The Chemistry

1 of Heterocyclic Compounds" editada por Weissberger y colaboradores. (John Wiley and Sons, N.Y.).

5 Es crítico para la presente invención que la reacción se lleve a cabo en un solvente orgánico. Sin embargo, la identidad del solvente no es crítica, ya que ha probado ser satisfactoria una gran variedad de solventes orgánicos. En general, los miembros de las siguientes clases de solventes se han encontrado satisfactorios: hidrocarburos, tanto alifáticos como aromáticos, alcoholes, 10 amidas, éteres, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres de ácido carboxílico, hidrocarburos halogenados, compuestos nitro, nitrilos y tioéteres. Puesto que ciertos nucleófilos son líquidos, también puede emplearse como solvente un exceso de dicho reactivo.

15 El solvente debe ser inerte, en el sentido de que no debe experimentar una reacción competidora con cualquiera de los reactivos.

20 Los solventes particulares que son adecuados para llevar a cabo la presente práctica incluyen pentano, ciclopentano, hexano, heptano, octano, benceno, tolueno, o-, m-, o p-xileno, cumeno, mesitileno, p-cimeno, 1-penteno, éter dietílico, éter butiletílico, éter diamílico, éter benciletílico, acetona, metiletilcetona, 2-butanona, 3-pentanona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, ácido 25 acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, propionato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo secundario, acetato de amilo, acetato de isoamilo, 30 isovalerato de etilo, benzoato de metilo, acetato de

1 bencilo, butirato de metilo, carbonato de dietilo, malea-
to de dimetilo, oxalato de dietilo, diacetato de etilen-
glicol, malonato de dietilo, fluorobenceno, clorobenceno,
bromobenceno, o-, m- o p-fluorotolueno, o-, m-, o p-cloro-
5 tolueno, o-, m-, o p-bromotolueno, 2-cloroetano, 1- ó 2-
cloropropano, 1- ó 2-clorobutano, 1-cloro-2-metilpropano,
1, 2, ó 3-cloropentano, 1-cloronaftaleno, cloruro de meti-
leno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1-dicloroeta-
no, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroe-
10 tano, 1,1,2,2-tetracloroetano, o-, m- o p-diclorobenceno,
nitrometano, nitroetano, 1- ó 2-nitropropano, nitrobenceno,
acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitri-
lo, valeronitrilo, benzonitrilo, fenilacetonitrilo y tiofe-
no.

15 Los solventes preferidos son:

Hidrocarburos:

benceno

tolueno

o-, m-, o p-xileno

20 cumeno

mesitileno

Hidrocarburos Halogenados:

cloroetano

1- ó 2-cloropropano

25 1- ó 2-clorobutano

cloruro de isobutilo

1,2, ó 3-cloropentano

cloruro de metileno

cloroformo

30 1,2-dicloroetano

1	tetracloruro de carbono
	1,1,1-tricloroetano
	1,1,2-tricloroetano
	1,1,2,2-tetracloroetano
5	fluorobenceno
	clorobenceno
	bromobenceno
	o-, m-, o p-fluorotolueno
	o-, m-, o p-bromotolueno
10	o-, m- o p-clorotolueno
	o-, m-, o p-diclorobenceno
	<u>Acidos:</u>
	ácido acético
	ácido propiónico
15	ácido butírico
	ácido isobutírico
	ácido valérico
	<u>Esteres:</u>
	acetato de metilo
20	diacetato de etilenglicol
	acetato de etilo
	acetato de propilo
	acetato de isopropilo
	acetato de butilo
25	acetato de isobutilo
	acetato de butilo secundario
	acetato de pentilo
	propionato de etilo
	butirato de metilo
30	formato de <u>n</u> -butilo

1

carbonato de propileno

carbonato de etileno

Compuestos Nitro:

nitrobenceno

5

nitrometano

nitroetano

nitropropeno

Nitrilos:

acetónitrilo

10

propionitrilo

butironitrilo

isobutironitrilo

valeronitrilo

benzonitrilo

15

fenilacetónitrilo

Cetonas:

metilisobutilcetona

metiletilcetona

20

Los solventes especialmente preferidos son acetónitrilo, 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, propionitrilo, nitrometano, nitroetano, ácido acético, acetato de isopropilo, acetato de butilo y metilisobutilcetonas.

25

La 3-(aciloximetil)cefalosporina de Fórmula II ha sido definida como el ácido. Se cree que es el ácido el que experimenta reacción, ya que las sales de cefalosporina generalmente no son solubles en los solventes orgánicos. La excepción es la solubilidad de las sales de cefalosporina en solventes de ácido carboxílico, tales como ácido acético. Por lo tanto, la presente reacción puede

30

1 llevarse a cabo disolviendo una sal de 3-(aciloximetil)cefalospo-
falsporina, tal como una sal de metal, en un solvente de
ácido carboxílico.

5 Independientemente de la identidad del sol-
vente, es necesario que el presente procedimiento se con-
duzca bajo condiciones esencialmente anhidras. En general,
la mezcla de reacción debe contener menos de 5 por ciento
de agua y, de preferencia, menos de 1 por ciento de agua.
Se prefiere aun más que la cantidad de agua sea menor de
10 0,5 por ciento. Cuando las fuentes comerciales de los reac-
tivos y solventes no son lo suficiente secos, la elimina-
ción del agua puede llevarse a cabo de acuerdo con los pro-
cedimientos conocidos, incluyendo la destilación azeotró-
pica y el empleo de agentes secantes tales como alúmina,
15 gel de sílice, sulfato de calcio anhidro y similares.

La presente reacción avanza en una amplia
gama de temperaturas. En general, pueden utilizarse tem-
peraturas de reacción de 50 a 140°C.; pero generalmente se
obtienen mejores resultados a temperaturas de 70 a 120°C.
20 La reacción puede conducirse a presiones elevadas, pero no
se han observado ningunas ventajas. Por lo tanto general-
mente se prefiere la presión atmosférica debido a su sim-
plicidad.

25 Las cantidades de los reactivos no son cri-
ticas. Por lo general, se prefiere un exceso del nucleófilo
de azufre, tal como de 1,0 a 5,0 equivalentes molares de
nucleófilo de azufre por equivalente molar del reactivo 3-
(aciloximetil)cefalospo-
rina.

30 El presente procedimiento es particularmen-
te útil para la introducción en las cefalospo-
rinas de los

1 siguientes grupos 3-heteroariltio:

5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-

1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-

1-carboximetil-1H-tetrazol-5-iltio-

5 4-metil-6-hidroxi-5-oxo-1,2,4-triazina-
3-iltio-

1-metil-1,3,4-triazol-2-iltio-

2-metil-1,3,4-triazol-5-iltio-

1,2-dimetil-1,3,4-triazol-5-iltio-

10 3-metil-1,3,4-triazol-5-iltio-

2,3-dimetil-1,3,4-triazol-5-iltio-

1-metil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-

5-iltio-

1-metil-2-carboxemido-1,3,4-triazol-

15 5-iltio-

1-metil-2-carboximetil-1,3,4-triazol-5-iltio-

tio-

1-metil-2-carboalcoxi-1,3,4-triazol-5-iltio-

1-metil-2-(aminometilo protegido)-1,3,4-

20 triazol-5-iltio-

1-metil-2-(amino protegido)-1,3,4-triazol-

5-iltio-

1-metil-2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-iltio-

1H-tetrazol-5-iltio-

25

1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-iltio-

sal de metal alcalino de 1-(sulfometil)-1H-

tetrazol-5-iltio-,

5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio-

1,3,4-tiadiazol-2-iltio-

30

3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio- y

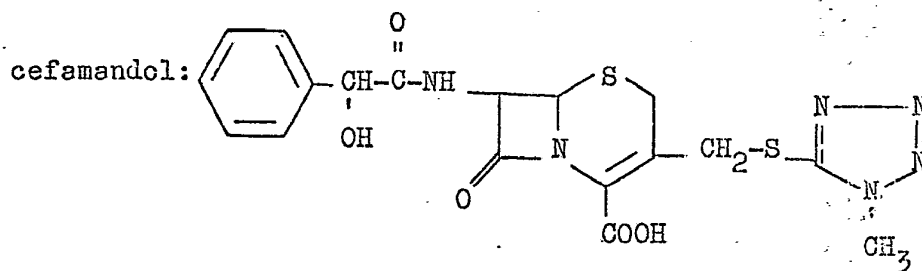
1

2-(aminometilo protegido)-1,3,4-tiadiazol-5-iltio-

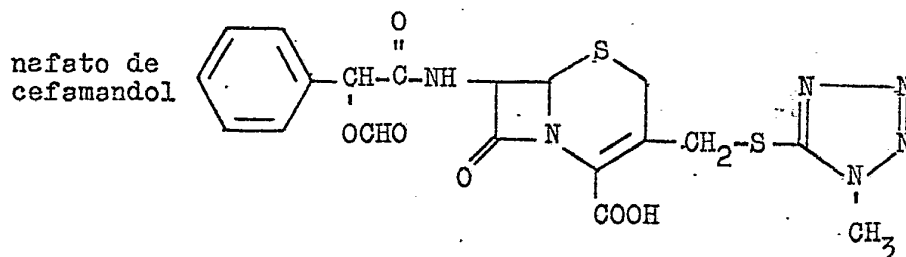
5

Entre los compuestos de cefalosporina conocidos importantes de la Fórmula I que pueden prepararse por medio de vías sintéticas incorporando el presente procedimiento, se encuentran los siguientes:

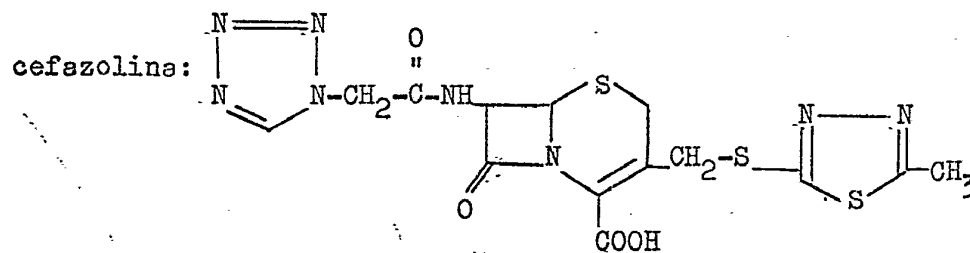
10



15

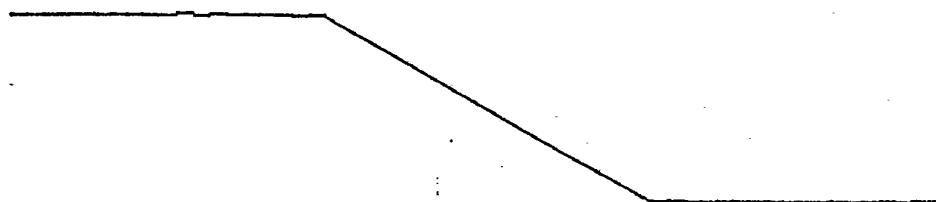


20



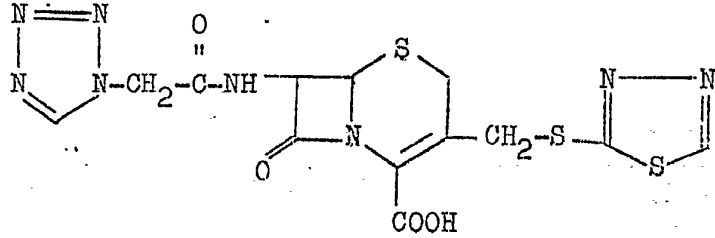
25

30



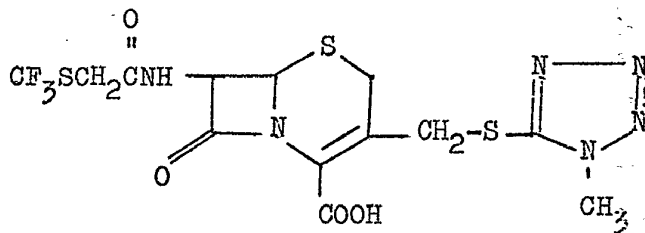
1

ceftezol:



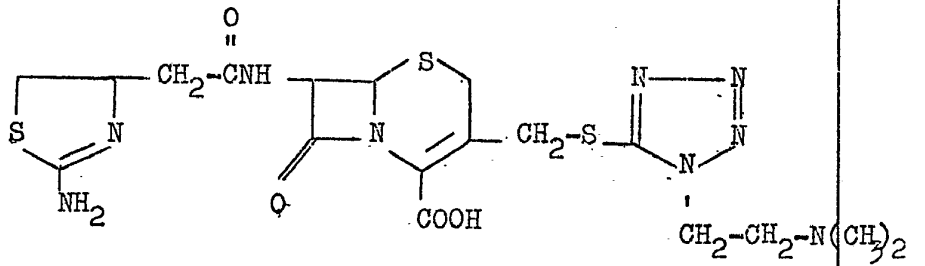
5

cefazafur:



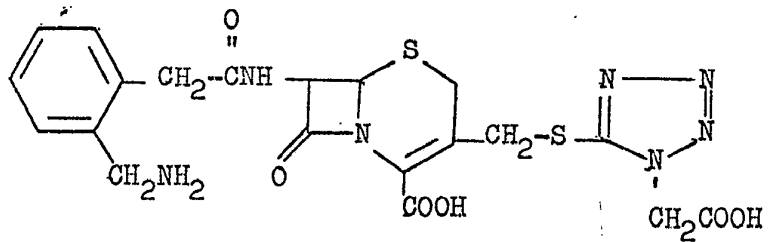
10

SCE-963:



15

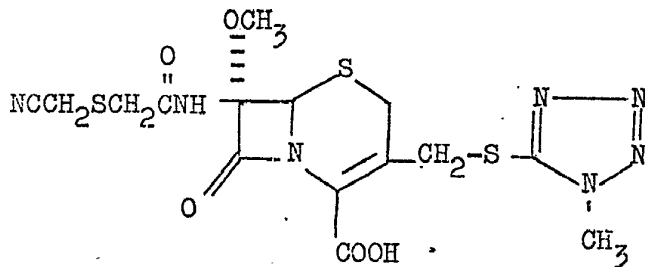
BLS-786



20

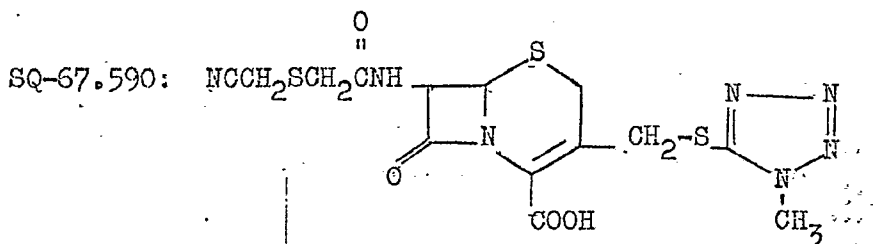
25

CS-1170:

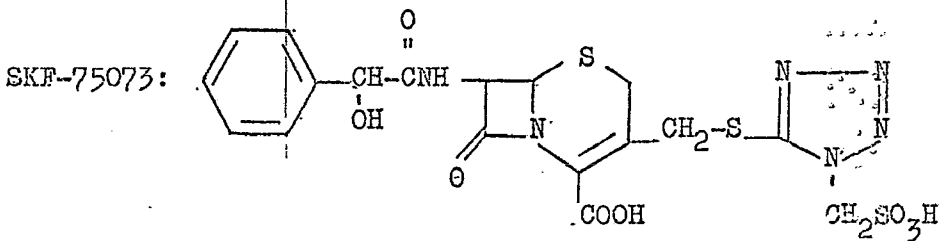


30

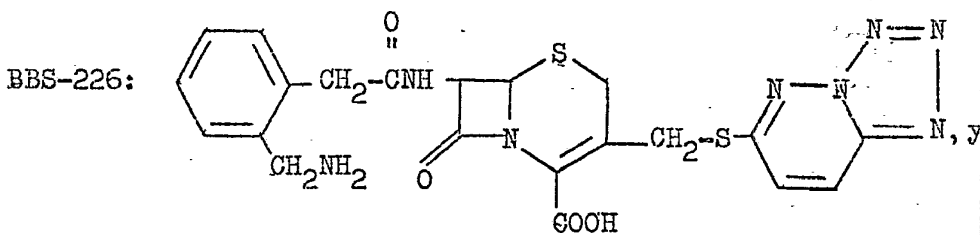
1



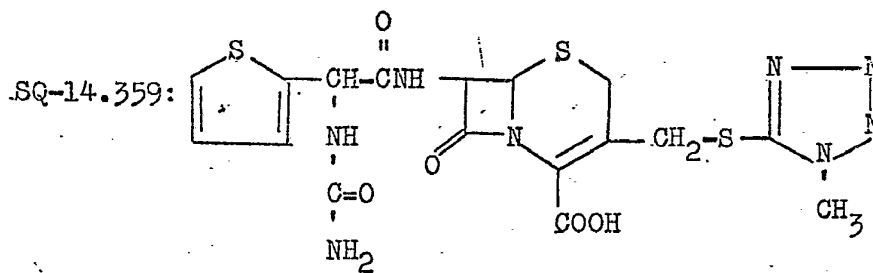
5



10



15



20

25

30

Los productos de la presente invención, sus derivados desbloqueados, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para combatir infecciones en mamíferos de sangre caliente cuando se administran por la vía parenteral en dosis no tóxicas de entre

1 aproximadamente 10 y 500 mg/kg. por peso del cuerpo. Los
compuestos se formulan por medio de los procedimientos
convencionales.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la presen-
te invención y permiten a los expertos en la técnica poner
en práctica la misma.

EJEMPLO 1: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN ACETONITRILO

10 Se agrega ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)ce-
falosporánico (2,2 gramos; 5,5 mmoles) y 1-metil-1H-tetra-
zol-5-tiol (1,0 gramo; 8,6 mmoles) a 25 ml. de acetoni-
trilo en un matraz equipado con un condensador con un tubo de
15 secado que contiene sulfato de calcio anhidro que se vende
bajo la marca Drierite. La mezcla de reacción se somete a
reflujo, con agitación, y el avance de la reacción se ob-
serva mediante cromatografía en capa fina (CCF). Después
de 90 minutos a reflujo, la cromatografía en capa fina
muestra aproximadamente dos terceras partes del material
20 de partida, el ácido cefalosporánico, y una tercera parte
del producto deseado. Después de 3 horas de reflujo, la
cromatografía en capa fina muestra aproximadamente una
tercera parte del material de partida, el ácido cefalospo-
ránico, y dos terceras partes de producto. Después de 6 ho-
25 ras, en cuyo tiempo la cromatografía en capa fina muestra
que la reacción esencialmente se ha completado, la mezcla
de reacción se enfría a temperatura ambiente y se deja re-
posar durante la noche. El solvente se separa en un evapo-
rador giratorio, dejando como residuo una espuma que se
30 disuelve en 10 ml. de etanol. La adición a gotas de 1 ml.

1 de dicitclohexilamina en 10 ml. de etanol da por resultado
la precipitación del producto como la sal dicitclohexilami-
na la cual, después de 15 minutos de agitación, se separa me-
diante filtración. El producto aislado se lava con 15 ml.
3 de etanol y el producto se seca al vacío a temperatura de
40°C., durante 2 horas, 2,50 gramos (76,1 por ciento de
rendimiento), con punto de fusión de 183-184°C. (con des-
composición). El producto se somete a RMN, IR y GCF, y to-
dos estos análisis son idénticos a los análisis de una
10 muestra auténtica del producto preparado por medio del des-
plazamiento acuoso de la técnica anterior.

RMN (DMSO-d₆) delta 3,52 (m, 2, 2-CH₂), 3,76 (s, 2;
-CH₂CONH-), 3,92 (s, 3 -CH₃ de tetrazol), 4,35 (s, 2,
3-CH₂S), 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,55 (q, 1, C₇-H, J=5
15 Hz, J=9 Hz), 6,95 (d, 2, tiofeno 3 y 4-H, J=3 Hz), 7,35
(t, 1, tiofeno 5-H, J=3 Hz), y 8,75 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9
Hz).

20 EJEMPLO 2: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN ACETONITRILLO

Se someten a reflujo el ácido 7-(2-(2-tie-
nil)acetamido)cefalosporénico (4,0 gramos; 10 mmoles) y 1-
25 metil-1H-tetrazol-5-tiol. (5,8 gramos; 50 mmoles) en 50 ml.
de acetonitrilo seco (tratado sobre una resina de ácido sul-
fónico anhidro que se vende bajo la marca Amberlite 15),
bajo una atmósfera seca, durante 8 horas y 3/4. La reacción
se sigue mediante cromatografía en capa fina y casi se com-
30 pleta al final de las 8 horas y 3/4.

1 El solvente se separa mediante evaporación
y el residuo se agrega a 125 ml. de etanol. Se agrega di-
ciclohexilamina (6 ml.) en 75 ml. de etanol y el producto
se precipita como la sal diciclohexilamina. Se separa me-
5 diante filtración, se lava y se seca, 4,50 gramos (71,0
por ciento de rendimiento). Los análisis IR, RMN y CCF son
idénticos a los de una muestra auténtica preparada por me-
dio del desplazamiento acuoso. La resonancia magnética nu-
clear también es idéntica a la resonancia magnética nuclear
10 del producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN 1,2-DICLOROETANO

15 Se someten a reflujo ácido 7-(2-(2-tienil)-
acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol (1,2 gramos; 10 mmoles) en 25 ml. de
1,2-dicloroetano, bajo una atmósfera seca durante un total
20 de 5,5 horas. Luego se separa el solvente en un evaporador
giratorio y se agregan 25 ml. de etanol al filtrado seguido
por la adición a gotas de una solución de 2 ml. de diciclo-
hexilamina en 25 ml. de etanol. El producto cristaliza co-
mo la sal diciclohexilamina y se agita durante 20 minutos
25 a temperatura ambiente, luego se filtra, se lava con 25 ml.
de etanol y se seca a temperatura de 40°C., bajo vacío,
2,34 gramos de un sólido blancuzco (73,8 por ciento de ren-
dimiento). Los análisis IR y de RMN son idénticos a los de
una muestra auténtica preparada por medio del desplazamien-
30 to acuoso. La resonancia magnética nuclear también es idéntica

1 tica a la resonancia magnética nuclear del producto del
Ejemplo 1.

5 EJEMPLO 4: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-AMINO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLO-
ROETANO

10 Se agitan y se someten a reflujo durante 7
horas ácido 7-formamidocefalosporánico (3,0 gramos; 10 mmo-
les) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (2,4 gramos; 20 mmoles)
en 50 ml. de 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción luego
se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante
la noche a temperatura ambiente. Se precipita un sólido go-
moso de color rojo. El producto es identificado separando
15 el grupo 7-formilo de la siguiente manera.

El solvente se separa en un evaporador gi-
ratorio y el residuo se disuelve en 25 ml. de metanol y
2,8 ml. de HCl concentrado y se deja reposar durante la no-
che a temperatura ambiente. La solución luego se diluye
20 hasta 50 ml. con agua, y el pH, inicialmente a 0,9, se ele-
va a 3,6 mediante la adición a gotas de trietilamina. Los
cristales de color café claro se filtran, se lavan con
agua y se secan, 2,10 gramos (64 por ciento de rendimien-
to). La RMN es idéntica a la del mismo producto preparado
25 por medio del desplazamiento acuoso. RMN (D₂O, NaHCO₃)
delta 3,65 (q, 2, 2-CH₂, J_{AB}=16,5 Hz), 4,08 (s, 3, -CH₃ en
tetrazol), 4,16 (q, 2, 3-CH₂S-, J_{AB}=12,5 Hz), 5,05 (d, 1,
C₆-H, J=5 Hz), y 5,45 (d, 1, C₇-H, J=5 Hz).

30 EJEMPLO 5: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-

1 5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN ACETATO DE ISOPROPILO

5 Se someten a reflujo (90°C) con agitación durante 23 horas ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (1,2 gramos; 10 mmoles) en 25 ml. de acetato de isopropilo.

10 La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina muestra que queda algo del material de partida, el ácido cefalosporánico. El sólido de color crema claro se separa mediante filtración, se lava con acetato de isopropilo y se seca, 1,60 gramos (70,8 por ciento de rendimiento). La RMN
15 confirma la identidad del producto y muestra que está presente menos de 1 por ciento del material de partida, el ácido cefalosporánico. RMN (DMSO-d₆) delta 3,72 (s, 2, 2-CH₂)
3,80 (s, 2, -CH₂ CONH-), 3,95 (s, 3, -CH₃ de tetrazol),
4,30 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,10 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,70 (q,
20 1, C₇-H, J=5 Hz, J=8 Hz), 6,92 (d, 2, tiofeno 3- y 4-H, J=3 Hz), 7,35 (t, 1, tiofeno 5-H, J=3 Hz), y 8,78 (d, 1, -CH₂CONH-, J=8 Hz).

25 EJEMPLO 6: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN PROPIONITRILLO

30 Se someten a reflujo en 25 ml. de propionitrilo seco (97°C.) ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-1H-tetrazol-5-

1 tiol (1,2 gramos; 10 mmoles), hasta que la cromatografía
en capa fina muestra la desaparición completa del mate-
rial de partida, el ácido cefalosporánico (4,5 horas). La
mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente
5 y el solvente se separa en un evaporador giratorio, duran-
te cuyo procedimiento se pierde un poco de solución debido
al sacudimiento. El residuo se disuelve en 35 ml. de eta-
nol caliente y se agrega una solución de 2 ml. de diciclo-
hexilamina en 10 ml. de etanol. El producto se precipita
10 como la sal diciclohexilamina y se agita 10 minutos a tem-
peratura ambiente, luego se filtra, se lava con etanol y
se seca, 1,24 gramos (39,0 por ciento de rendimiento, sin
incluir la pérdida de producto en el evaporador giratorio).
La resonancia magnética nuclear del producto es idéntica a
15 la resonancia magnética nuclear del producto del Ejemplo
1.

EJEMPLO 7: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
20 XILICO EN ACETONITRILLO, FOSFATO DIACIDO DE 3,5-DICLORO-
FENILO AGREGADO.

Se calientan durante la noche en 25 ml. de
acetonitrilo seco a temperatura de 70°C. ácido 7-(2-(2-tie-
25 nil)-acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles), 1-
metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,87 gramos; 7,5 mmoles) y fos-
fato diácido de 3,5-diclorofenilo (0,122 gramos; 0,5 mmo-
les). Luego se separa el solvente en un evaporador girato-
rio hasta 8-10 ml. El producto empieza a cristalizar. Des-
30 pués de agitarse durante media hora, se agrega gota a gota

1 acetato de isopropilo (25 ml.) durante media hora para
efectuar una cristalización adicional. Después de otra me-
dia hora de agitación, el producto se separa mediante fil-
tración, se lava con acetato de isopropilo y se seca, 0,98
5 gramos (43,4 por ciento de rendimiento). La resonancia
magnética nuclear del producto es idéntica a la resonancia
magnética nuclear del producto del Ejemplo 5.

10 EJEMPLO 8: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-H-TETRAZOL-5-IL)-
TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO
EN ACIDO ACETICO

15 Se agrega ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)ce-
falosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-1H-tetrazol-
5-tiol (0,87 gramos; 7,5 mmoles) a ácido acético glacial
(25 ml.). La mezcla de reacción se calienta a temperatura
de 60°C., y se mantiene a esta temperatura durante una ho-
ra. Solamente una cantidad muy pequeña de producto es evi-
dente en la cromatografía en capa fina. La mezcla de reac-
20 ción se calienta a temperatura de 80°C., y se mantiene a
esta temperatura durante 5 horas. La mezcla de reacción
luego se deja reposar durante la noche y el producto se se-
para mediante filtración, se lava con ácido acético y se
seca, 0,71 gramos (31 por ciento de rendimiento). La reso-
25 nancia magnética nuclear del producto es idéntica a la re-
sonancia magnética nuclear del producto del Ejemplo 5.

30 EJEMPLO 9: PREPARACION DE ACIDO 3-(((4,5-DIHIDRO-6-HIDRO-
XI-4-METIL-5-OXO-1,2,4-TRIAZIN-3-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIE-
NIL)-ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETONITRILO

1 Se agregan ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)
cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 4,5-dihidro-6-hi-
droxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-5-tiol (1,2 gramos; 7,5
5 mmoles) a 25 ml. de acetonitrilo seco en un matraz de reac-
ción sumergido en un baño de aceite a temperatura de 84-85
°C. El matraz está equipado con un condensador que tiene
un tubo de secado que contiene sulfato de calcio anhidro
que se vende bajo la marca Drierite. La mezcla de reacción
se mantiene durante 16 horas en esta condición, con agita-
10 ción magnética lenta.

El producto cristaliza de la solución ca-
liente. La mezcla de reacción se enfría a temperatura am-
biente, se filtra, se lava con acetonitrilo, se lava con
acetona y se seca al vacío, 1,81 gramos (72,6 por ciento
15 de rendimiento). El producto es unos cristales blancuzcos,
con punto de fusión de 161°C. (con descomposición).

Con reposo, el filtrado deposita una segun-
da capa de cristales. Esta capa se separa mediante filtra-
ción, se lava con acetonitrilo y se seca, 0,26 gramos (10,5
20 por ciento de rendimiento). Esta capa segunda también fun-
de a 161°C. (con descomposición).

Por lo tanto, el rendimiento total es de
83,1 por ciento.

25 EJEMPLO 10: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-OXA-
DIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-
4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

30 Se cargan ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)ce-
falosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 5-metil-1,5,4-oxa-

1 diazol-2-tiol (0,87 gramos; 7,5 mmoles) en 25 ml. de 1,2-
dicloroetano, en un matraz equipado con barra agitadora
magnética y con un condensador que tiene un tubo de seca-
do que contiene sulfato de calcio anhidro que se vende ba-
5 jo la marca Drierite. El matraz se sumerge en un baño de
aceite a temperatura de 84-85°C., y se retiene durante 8
horas, luego se refrigera durante dos días.

Una parte de producto ha cristalizado; se
separa mediante filtración, se lava con 1,2-dicloroetano
y se seca, 1,10 gramos (48,7 por ciento de rendimiento).
10 Se disuelve en 15 ml. de acetona y se filtra para separar
un producto insoluble. Luego se agregan gota a gota 75 ml.
de agua desionizada y el producto se separa mediante fil-
tración y se seca, 0,61 gramos, con punto de fusión de
15 > 114°C. (con descomposición).

La evaporación del solvente del filtrado
da 0,23 gramos de una mezcla de producto y ambos materia-
les de partida.

20 EJEMPLO 11: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN NITROMETANO

Se agregan ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)
25 cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-1H-tetra-
zol-5-tiol (0,87 gramos; 7,5 mmoles) a 25 ml. de nitrome-
tano seco en un matraz; el matraz se sumerge en un baño de
aceite a temperatura de 100-101°C., durante 4,5 horas, lue-
go se enfría a temperatura ambiente. La cromatografía en
30 capa fina muestra que la reacción se ha completado.

1 El solvente se separa en un evaporador gi-
ratorio y el residuo se disuelve en 75 ml. de acetato de
etilo caliente. La solución se filtra para separar una
5 cantidad pequeña de materiales insolubles, luego se extrae
con dos porciones de 25 ml. de bicarbonato de sodio acu-
so al 5 por ciento. Los extractos combinados estratifican
con 50 ml. de acetato de etilo y se acidifican a un pH de
aproximadamente 1,0 con ácido metansulfónico acuoso al 70
10 por ciento. La capa de acetato de etilo se separa y la ca-
pa acuosa se extrae con 25 ml. de acetato de etilo. Las
capas de acetato de etilo se combinan, se secan sobre sul-
fato de sodio anhidro y se concentran a 25 ml. en un eva-
porador giratorio. La adición a gotas de 50 ml. de éter
dietílico da por resultado la cristalización del producto.
15 Se separa mediante filtración, se lava con éter dietílico
y se seca, 1,27 gramos (56,2 por ciento de rendimiento),
cristales blancuzcos, con punto de fusión de 156-159°C. (con
descomposición). La identidad del producto se confirma me-
diante la resonancia magnética nuclear.

20
EJEMPLO 12: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRA-
ZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-
CARBOXILICO EN CLORURO DE METILENO

25 Se cargan ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)ce-
falosporínico (11,9 gramos; 30 mmoles) y 1-metil-1H-tetra-
zol-5-tiol (7,0 gramos; 60 mmoles) en 300 ml. de cloruro de
metileno (estabilizado con ciclohexano), en un autoclave de
acero inoxidable con capacidad de un litro, equipado con
30 calentador. La mezcla de reacción se agita y se calienta a

1 temperatura de 83-86°C., desarrollando una presión de
2,952 kg./cm², durante 16 horas. La mezcla de reacción
luego se enfría a temperatura ambiente. La cromatografía
5 en capa fina muestra la conversión al producto, permaneciendo solamente una cantidad muy pequeña del ácido cefalosporánico de partida. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente, lo que da por resultado la cristalización del producto, y luego se concentra a 200 ml. Los cristales se filtran y se lavan con cloruro de metileno, 7,37 gramos (54,3 por ciento de rendimiento), cristales blancos, con punto de fusión de 163,5-164°C. (con descomposición).

15 Una segunda recolección de cristales de color canela claro se obtiene diluyendo el filtrado con 100 ml. de éter dietílico, filtrando, lavando con éter dietílico y secando, 1,40 gramos (10,3 por ciento de rendimiento).

20 Se obtiene una tercera recolección diluyendo el filtrado con acetato de isopropilo, 1,18 gramos (8,7 por ciento de rendimiento).

Por lo tanto, se obtiene un rendimiento total de 73,3 por ciento.

25 EJEMPLO 13: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN FLUOROBENCENO

30 Se mezclan ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)-cefalosporánico (2,0 gramos; 5,04 mmoles) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (1,2 gramos; 10 mmoles) en 75 ml. de fluorobenceno (con punto de ebullición de 85,1°C.) en un matraz

1 equipado con un condensador que tiene un tubo de secado
que contiene sulfato de calcio anhidro que se vende bajo
la marca Drierite. La mezcla se calienta a reflujo y el
avance de la reacción se sigue mediante cromatografía en
5 capa fina en acetato de etilo/ácido acético, 7/1. La reac-
ción, que permanece heterogénea durante todo el tiempo,
esencialmente se completa en 72 horas.

La mezcla de reacción luego se enfría a tem-
peratura ambiente y se filtra para separar el producto pre-
cipitado. El producto se lava con fluorobenceno y se seca
10 al vacío a temperatura de 40°C., durante cinco horas, 2,13
gramos (93,4 por ciento de rendimiento), cristales blan-
cuzcos, 161-162°C. (con descomposición). La identidad del
producto se confirma por medio de resonancia magnética nu-
clear.
15

EJEMPLO 14: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN TIOFENO

20 Se someten a reflujo ácido 7-(2-(2-tienil)-
acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol (0,87 gramos; 7,5 mmoles) en 25 ml. de
tiofeno, durante 7 horas, durante cuyo tiempo cristaliza
25 el producto. La mezcla de reacción se enfría a temperatu-
ra ambiente, se agita durante 30 minutos para completar la
cristalización, y se filtra. El producto que se separa se
lava con 0,5 ml. de tiofeno, luego se seca al vacío duran-
te 2 horas, 1,82 gramos (80,2 por ciento de rendimiento),
30 cristales blancos, con punto de fusión de 162-163°C. (con

1 descomposición). La cromatografía en capa fina muestra que
el filtrado contiene producto adicional.

5 EJEMPLO 15: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-TIA-
DIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)-ACETAMIDO)-
3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETONITRILLO

10 Se someten a reflujo durante dos horas y
cuarenta minutos ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-
cefalosporánico (0,76 gramos; 2 mmoles) y 5-metil-1,3,4-
tiadiazol-2-tiol (0,33 gramos; 2,5 mmoles) en 10 ml. de
acetoneitrilo de calidad reactiva. El producto cristaliza.
La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se
15 filtra para separar el producto, el cual se lava con tres
ml. de acetoneitrilo y se seca a temperatura de 40°C bajo
vacío, 0,61 gramo (67 por ciento de rendimiento). La iden-
tidad del producto se confirma por medio de resonancia
magnética nuclear, delta 2,68 (s, 3, -CH₃ de tetrazol),
3,72 (s, 2, 2-CH₂), 4,40 (q, 2, 3-CH₂S-, J_{AB}=13 Hz), 5,12
20 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,38 (s, 2, -CH₂CONH-), 5,72 (q, 1,
C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 9,00 (s, 1, tetrazol 5-H), y 9,17
(d, 1, -CH₂CONH-).

25 EJEMPLO 16: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-FORMILOXI-2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-
CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

30 Se agregan ácido 7-(2-formiloxi-2-fenilace-
tamido)cefalosporánico (2,17 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol (0,87 gramos; 7,5 mmoles) a 25 ml. de

1 1,2-dicloroetano, y la mezcla de reacción resultante se
somete a reflujo durante seis horas. Se toman muestras pa-
ra la cromatografía en capa fina a 3 y 6 horas. La mezcla
de reacción se calienta durante un período adicional de
5 una hora, luego se deja enfriar durante la noche.

El solvente se separa mediante evaporación.
Se agrega éter dietílico al residuo, el cual se vuelve go-
moso y luego sólido. El producto se separa mediante fil-
tración, se lava con éter dietílico y se seca, 1,90 gramos
10 (77,0 por ciento de rendimiento). Resonancia magnética nu-
clear (DMSO- d_6) delta 3,52 (s, 2, 2- CH_2), 3,88 (s, 3, - CH_3
de tetrazol), 4,10 (s, 2, 3- CH_2S -), 4,92 (d, 1, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,62
(q, 1, $\text{C}_7\text{-H}$, $\underline{J}=5$ Hz, $\underline{J}=9$ Hz), 6,06 (s, 1, - CHCONH -), 7,26
(s, 5; fenilo- H), y 8,28 (s, 1, - OCH).

15 EJEMPLO 17: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(5-CARBOXI-5-(2,4-DICLOROBENZAMIDO)-VA-
LERAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN (A) ACETONITRILLO Y (B)
1,2-DICLOROETANO

20 (A) Se someten a reflujo durante la noche
(18 horas) ácido 7-(5-carboxi-5-(2,4-diclorobenzamido)va-
leramido)cefalosporánico (2,9 gramos; 5 mmoles), 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol (1,2 gramos; 10 mmoles), y 50 ml. de
25 acetonitrilo. La cromatografía en capa fina muestra que ha
tenido lugar la reacción, se estima que está completa en
aproximadamente 90 por ciento. La mezcla de reacción se
evapora y el residuo se suspende en acetato de etilo y se
filtra, 1,51 gramos (48,3 por ciento de rendimiento).

30 (B) Se someten a reflujo durante cinco ho-

1 ras y media ácido 7-(5-carboxi-5-(2,4-diclorobenzamido)va-
leramido)-cefalosporánico (2,9 gramos; 5 mmoles), 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol (1,2 gramos; 10 mmoles) y 50 ml. de
5 1,2-dicloroetano. La cromatografía en capa fina muestra
que la reacción está completa en aproximadamente 90 por
ciento.

El solvente se decanta de la mezcla de reac-
ción, dejando un sólido semejante a plástico que se tritu-
ra bajo éter en ebullición. El producto se separa median-
te filtración, 2,83 gramos (89,3 por ciento de rendimien-
to), cristales de color canela. La resonancia magnética
10 nuclear corrobora la identidad del producto pero muestra
éter. RMN (DMSO-d₆) delta 1,78 y 2,26 (cada m, cadén lateral de adipilo), 3,66 (m, 2, 2-CH₂), 3,95 (s, 3, -CH₃
15 de tetrazol), 4,30 (m, 2, 3-CH₂S-), 5,08 (d, 1, C₆-H, J=5
Hz), 5,68 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz), 7,50 y 7,62 (cada s, 2,4-
diclorofenilo), y 9,0 (m, 2, dos -CONH).

EJEMPLOS 18: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRA-
20 ZOL-5-IL)TIO)METIL-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-
CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

Se agregan ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)-
cefalosporánico (0,99 gramos; 2,5 mmoles) y 1-metil-1H-te-
25 trazol-5-tiol (0,58 gramos; 5 mmoles) a 12,5 ml. de 1,2-di-
cloroetano y la mezcla de reacción se somete a reflujo. El
reflujo se conduce para permitir la separación del subpro-
ducto de ácido acético; esto se lleva a cabo regresando a
reflujo el 1,2-dicloroetano a través de óxido de calcio.

30 Después de 5 horas y 3/4 de reflujo, la mez-

1 cla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Las agujas apelmusadas se lavan en 10 ml. de 1,2-dicloroetano y se secan, 0,77 gramos (68,1 por ciento de rendimiento).

5 La evaporación del filtrado da otros 0,04 gramos de producto (3,5 por ciento de rendimiento).

La identidad del producto se confirma mediante cromatografía en capa fina y, en el caso del producto principal, mediante resonancia magnética nuclear.

10 La RMN es idéntica a la RMN del producto del Ejemplo 5.

EJEMPLO 19: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-TIA-DIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETONITRILLO

15 Se someten a reflujo durante la noche a temperatura de 79°C., ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (2,64 gramos; 20 mmoles) en 25 ml. de acetonitrilo.

20 La cromatografía en capa fina muestra solamente una cantidad muy pequeña del material de partida, el ácido cefalosporánico. La mezcla de reacción se filtra, para separar un residuo oleoso y el solvente se separa en un evaporador giratorio. El residuo se cristaliza en acetonitrilo: acetato de isopropilo, 1:1, se separa mediante filtración, se lava y se seca al vacío, 1,59 gramos (33,9 por ciento de rendimiento), con punto de fusión de 166°C. La identidad del producto se confirma mediante análisis IR, UV, de RMN, EM y análisis elemental. La RMN (DMSO-d₆) delta 2,68 (s, 3, -CH₃ de tetrazol), 3,68 (s, 2, 2-CH₂), 3,76 (s, 2, -CH₂CONH-),

25

30

1 4,38 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,10 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
5,70 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 6,92 (d, 2, tiofeno 3-
y 4-H), 7,37 (t, 1, tiofeno 5-H), y 9,10 (d, 1, -CH₂CONH,
J=9 Hz).

5

EJEMPLO 20: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN 1,1,2-TRICLOROETANO

10

Se agregan ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)-
cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-1H-tetra-
zol-5-tiol (1,2 gramos; 10 mmoles) a 25 ml. de 1,1,2-tri-
cloroetano y se calientan a temperatura de 100-101°C. La
reacción se sigue por medio de cromatografía en capa fina;
15 después de 4 horas a temperatura de 100-101°C., con agita-
ción, la cromatografía en capa fina muestra que no queda
nada del ácido cefalosporánico de partida. La mezcla de
reacción se enfría a temperatura ambiente, con agitación.
Se introduce una semilla y la mezcla de reacción se deja
20 agitar durante la noche. El producto cristaliza. El solven-
te se separa mediante evaporación y se agregan 25 ml. de
1,2-dicloroetano. El solvente se separa de nuevo mediante
filtración y el producto se lava y se seca al vacío.

25

Se obtienen 0,98 gramos de ácido 3-(((1-me-
til-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-
3-cefem-4-carboxílico, con punto de fusión de 158°C. (con
descomposición) (43,4 por ciento de rendimiento).

30

EJEMPLO 21: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-

1 XILICO EN (A) METILETILCETONA Y EN (B) 1,1,2-TRICLOROETA-
NO

5 (A) Se agregan ácido 7-(2-(2-tienil)aceta-
mido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-1H-
tetrazol-5-tiol (1,2 gramos; 10 mmoles) a 25 ml. de metile-
tilcetona y se someten a reflujo durante 48 horas. La cro-
matografía en capa fina muestra que queda solamente una
10 La mezcla de reacción se lava con una mezcla de 2,5 gramos
de bicarbonato de sodio en 50 ml. de agua. La capa acuosa
se trata con 1 gramo de carbono y se agregan 50 ml. de ace-
tato de etilo. El pH luego se baja a un pH de 1,6 con 4 ml.
de ácido de metansulfónico en 30 ml. de agua. La capa de
15 acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio y se eva-
pora hasta obtener un aceite en un evaporador giratorio.

El producto se cristaliza mediante la adi-
ción a gotas de 50 ml. de éter. El producto se separa me-
diante filtración, se lava y se seca al vacío, 0,94 gramos
20 (41,6 por ciento de rendimiento). La RMN es idéntica a la
RMN del producto del Ejemplo 5.

(B) La reacción se repite con los mismos
materiales de partida y las cantidades que en la parte (A),
con excepción de que se utilizan 50 ml. de 1,1,2-tricloro-
25 etileno como solvente. La mezcla de reacción se somete a
reflujo durante 16 horas, en cuyo tiempo la cromatografía
en capa fina muestra que ya no está presente nada del áci-
do cefalosporánico de partida. El producto se separa como
se describe en la parte (A), 0,47 gramos (20,8 por ciento
30 de rendimiento). La RMN es idéntica a la RMN del producto

1 del Ejemplo 5.

EJEMPLO 22: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-FENILACETAMIDO)-7-METOXI-3-CEFEM-4-
5 CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

Se mezclan ácido 7-(2-fenilacetamido)-7-me-
toxi-cefalosporánico (210 mg.; 0,5 mmoles), 1-metil-1H-te-
trazol-5-tiol (87 mg.; 0,75 mmoles) y 15 ml. de 1,2-diclo-
10 roetano, y se someten a reflujo durante 6 horas bajo ni-
trógeno, en cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mues-
tra solamente una cantidad muy pequeña del ácido cefalos-
poránico de partida. Se agrega más 1-metil-1H-tetrazol-5-
tiol (29 mg.; 0,25 mmoles) y la mezcla de reacción se so-
15 mete a reflujo durante otras tres horas. La cromatografía
en capa fina no muestra ningún cambio apreciable.

La mezcla de reacción se lava cuatro veces
con bicarbonato de sodio saturado y la capa de bicarbona-
to se lava tres veces con acetato de etilo, se agrega una
20 cantidad de acetato de etilo nuevo, se enfría a temperatu-
ra de 0°C., y se ajusta a un pH de 2,2 con HCl al 20 por
ciento. Las capas se separan y la capa acuosa se lava con
acetato de etilo. Las capas de acetato se combinan, se la-
ven con NaCl saturado, se secan sobre sulfato de magnesio,
25 se filtran y se evaporan, dejando una espuma de color ver-
de pálido como un residuo, 199 mg. (83,6 por ciento de ren-
dimiento). La identidad del producto se confirma mediante
cromatografía en capa fina y resonancia magnética nuclear.
RMN (CDCl₃ + 1d acetona-d₆) delta 3,45 (s, 3, -OCH₃), 3,55
30 (s, 2, 2-CH₂), 3,75 (s, 2, OCH₂CO-), 3,9 (s, 3, CH₃ en te-

1 trazol), 4,4 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,15 (s, 1, C₆-H), 7,35 (s, 5, Ø), 8,0 (s, 1, -CH₂CONH-), y ~11,2 (s, 1, J=0 Hz, -COOH).

5 EJEMPLO 23: PREPARACION DE ACIDO 3-(((2-BENZOTIAZOLIL)-TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

10 Se cargan en un matraz ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (1,0 gramo; 2,5 mmoles) y 2-mercaptobenzotiazol (0,625 gramos; 3,75 mmoles), el aire se desplaza con una carga de nitrógeno, se agregan 25 ml. de 1,2-dicloroetano, y la mezcla de reacción se calienta a
15 horas, con agitación. La mezcla de reacción luego se enfría y se filtra, dando el producto como un material blancuzco, 1,1 gramos (88 por ciento de rendimiento); con un punto de fusión de 190,5-191°C. (con descomposición). Se
20 seca durante la noche a temperatura de 40°C., bajo vacío, y se somete a análisis. La identidad del producto se confirma por medio de resonancia magnética nuclear, UV, espectroscopía de masa, IR y análisis elemental. RMN (DMSO-d₆)
25 delta 3,74 (s, 2, 2-CH₂), 3,80 (s, 2, -CH₂CONH-), 4,58 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,14 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,73 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=8 Hz), 6,96, 7,43 y 7,96 (cada m, anillos de fenilo y tienilo), 9,10 (d, 1, -CH₂CONH-, J=8 Hz).

30 EJEMPLO 24: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-(N-METILACETAMIDO)-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

1 Se agregan ácido 7-(2-(2-tienilacetamido)-
cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 5-(N-metilaceta-
mido)-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (1,42 gramos; 7,5 mmoles) a
5 50 ml. de 1,2-dicloroetano y la mezcla de reacción se so-
mete a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se
enfria, se filtra, se lava con 1,2-dicloroetano y se seca
al vacío, 2,06 gramos (78,3 por ciento) con punto de fu-
sión de 178-179°C. La identidad del producto se confirma
10 por medio de IR, UV, resonancia magnética nuclear, espec-
troscopía de masa y análisis elemental. RMN (DMSO-d₆) del-
ta 2,42 (s, 3, -COCH₃), 3,74 (m, 7, 2-CH₂, -CH₃ de tetra-
zol y -CH₂CONH-), 4,35 (q, 2, 3-CH₂, J=13 Hz), 5,10 (d, 1,
C₆-H, J=5 Hz), 5,70 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 6,96 y
15 7,36 (cada m, 3, tiofeno H), y 9,10 (d, 1, -CH₂-CONH-,
J=9 Hz).

EJEMPLO 25: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(N-ter-BUTOXICARBONIL)-2-FENILGLICILAMI-
DO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

20 Se somete a reflujo 1,2-dicloroetano (45
ml.) para separar los azeótropos de agua-solvente, luego
se destila hasta 30 ml., lo que se deja enfriar. Se agre-
ge el ácido 7-(N-ter-butoxicarbonil-2-fenilglicilamido)ce-
25 falosporánico (253 mg.; 0,5 mmoles) y la solución se des-
tilla otra vez hasta 15 ml., y de nuevo se enfria. Se agre-
ga el 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (87 mg.; 0,75 mmoles) y
la mezcla de reacción se somete a reflujo bajo nitrógeno y
se observa mediante cromatografía en capa fina. A las 16
30 horas, la cromatografía en capa fina muestra solamente una

1 cantidad muy pequeña de material de partida.

La mezcla de reacción se lava cuatro veces con bicarbonato de sodio saturado y las capas de bicarbonato se combinan y se lavan dos veces con acetato de etilo. A las capas de bicarbonato lavadas, se agrega acetato de etilo nuevo, y la solución se enfría a temperatura de 0°C., y se ajusta a un pH de 2,4 con HCl al 20 por ciento. Las capas se separan. La capa acuosa se lava con acetato de etilo.

10 Las capas de acetato de etilo se combinan, se lavan con NaCl saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan, dando una espuma blanca, 224 mg. (80 por ciento de rendimiento). La identidad del producto se confirma por medio de cromatografía en capa fina y resonancia magnética nuclear. La resonancia magnética nuclear muestra una cantidad pequeña (\leq 0,10 por ciento) del ácido cefalosporánico de partida.

El producto se suspende en 10 ml. de éter dietílico y se tritura durante una hora. El éter se decanta y se agregan 10 ml. de éter dietílico nuevo y se tritura durante una hora. El éter se decanta y se evapora hasta sequedad, rindiendo el producto como un polvo blanco. La identidad del producto se confirma por medio de cromatografía en capa fina y resonancia magnética nuclear.

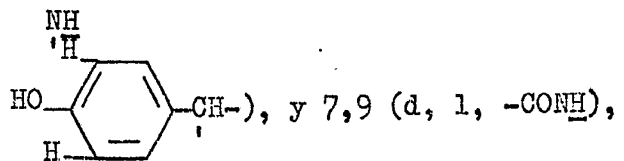
25 RMN ($CDCl_3$) delta 1,45 (s, 9, -COO ter C_4H_9), 3,6 (s, 2, 2- CH_2), 3,95 (s, 3, CH_3 en tetrazol), 4,3 (s, 2, 3- CH_2S -), 4,9 (d, 1, $J=6$ Hz, C_6-H), 5,4 (d, 1, $J=8$ Hz, $\emptyset CH-$), 5,75 (q, 1, $J=4$ Hz, C_7-H), 6,2 (d, 1, $J=8$ Hz, $\emptyset CH-$), 7,4 (s, 5, \emptyset), 7,65 (d, 1, $J=8$ Hz, -CONH), y $\sim 9,3$ (s, 1, COOH).

30 EJEMPLO 26: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-

1 5-IL)TIO)METIL)-7-(N-(ter-BUTOXICARBONIL)-2-(p-HIDROXI-FENIL)GLICILAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLORO-ETANO

5 Se somete a reflujo 1,2-dicloroetano (45 ml.) con un eliminador y se separan 15 ml. de solvente. Los 30 ml. restantes se enfrían. Se agrega ácido 7-(N-(ter-butoxicarbonil)-2-(p-hidroxifenil)glicilamido)cefalósporínico (260,5 mg.; 0,5 mmoles) y la solución se destila adicionalmente, hasta 15 ml. y se enfría de nuevo. Se agrega 10 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (87 mg.; 0,75 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de 65-70°C., y se sigue mediante cromatografía en capa fina. La cromatografía en capa fina no muestra casi nada de material de 15 partida después de 3 horas, y la mezcla de reacción se elabora al final de 4 horas.

La elaboración y purificación son esencialmente en la misma forma que se describe en el ejemplo anterior. El rendimiento es de 189 mg. de producto crudo 20 (65,5 por ciento) y 46 mg. de producto purificado (aproximadamente 16 por ciento). RMN ($CDCl_3 + 2d$ acetona d_6) delta 1,45 (s, 9, $-COOterC_4H_9$), 3,35 (s, 2, $2-CH_2$), 3,85 (s, 3, CH_3 en tetrazol), 4,3 (s, 2, $3-CH_2S-$), 4,9 (d, 1, $J=6$ Hz, C_6-H), 5,3 (q, 1, $J=3$ Hz, C_7-H), 5,4 (s, 1, $HO-\phi CH-$), 5,75 (d, 1, $J=6$ Hz, $HO\phi CH-$), 6,4 (s, 1, $COOH$), 6,8 (d, 2, $J=8$ Hz,



1 EJEMPLO 27: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-FENOXIACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO
EN 1,2-DICLOROETANO

5 Se somete a reflujo 1,2-dicloroetano (60
ml.) con un eliminador y se separan 15 ml. de solvente,
dejando 45 ml., los cuales se enfrían. Se agrega ácido
7-(2-fenoxiacetamido)cefalosporánico (406 mg.; 1 mmoles)
y la solución se destila adicionalmente, hasta 30 ml., y
10 se enfría de nuevo. Se agrega 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol
(174 mg.; 1,5 mmoles) y la mezcla de reacción se somete a
reflujo bajo nitrógeno durante 12 horas, en cuyo tiempo
la cromatografía en capa fina en éter dietílico/(ácido
acético/agua, 3:1), 10:3, muestra producto, exceso del
15 reactivo tiol, una cantidad pequeña del reactivo ácido
cefalosporánico y un compuesto desconocido.

La mezcla de reacción luego se elabora
esencialmente en los mismos procedimientos que se descri-
ben en los dos ejemplos anteriores. La cromatografía en
20 capa fina del producto final muestra que es idéntica con
una muestra auténtica de producto preparado por medio de
los métodos de la técnica anterior. RMN (CDCl_3)^{delta}
3,65 (s, 2, 2- CH_2 -), 3,9 (s, 3, CH_3 de tetrazol), 4,35
(s, 2, 3- CH_2S -), 4,65 (s, 2, OCH_2 -), 5,1 (d, 1, $J=4$ Hz,
25 $\text{C}_6\text{-H}$), 5,9 (q, 1, $J=4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,1 (m, 5, C_7 -), 7,6 (d,
1, $J=10$ Hz, $-\text{CONH}-$), y ~ 9 (s, 1, $-\text{COOH}$).

30 EJEMPLO 28-31: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TE-
TRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-
4-CARBOXILICO EN FLUOROBENCENO

1 El ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-
tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxíli-
co se prepara en cuatro diferentes reacciones, utilizando
cada una un ácido cefalosporánico diferente como material
5 de partida, en la siguiente forma:

28: Acido 3-(propioniloximetil)-7-(2-(2-
tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxí-
lico (41 mg.; 0,1 mmol)

29: Acido 3-(2-metilpropioniloximetil)-7-
10 (2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-car-
boxílico (42 mg.; 0,1 mmol),

30: Acido 3-(n-butiriloximetil)-7-(2-(2-
tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxíli-
co (42 mg.; 0,1 mmol)

15 31: Acido 3-(ciclobutilcarboniloximetil)-
7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-
carboxílico (43 mg.; 0,1 mmol)

En cada caso el compuesto se suspende en
10 ml. de fluorobenceno (el cual ha sido secado sobre un
20 desecante de aluminosilicato vendido bajo la denominación
Tamiz Molecular Linde 4-A). Se agrega 1-metil-1H-tetrazol-
5-tiol (en cada reacción 18 mg.; 0,15 mmoles) y la mezcla
de reacción se somete a reflujo durante aproximadamente 24
horas. En cada reacción se precipita el producto y se se-
25 para mediante filtración y se seca. La cromatografía del
producto en acetato de etilo/ácido acético muestra que ca-
da desplazamiento ha sido cuantitativo. La resonancia mag-
nética nuclear de cada producto está de acuerdo con la de
una muestra auténtica del producto preparado por medio de
30 desplazamiento acuoso.

1 EJEMPLO 32: PREPARACION DE ACIDO 3-(((3-METIL-1,2,4-OXA-
DIAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-
4-CARBOXILICO EN 1,1,2-TRICLOROETANO

5 Se suspende ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)
cefalosporánico (396 mg.; 1 mmol) en 40 ml. de 1,1,2-tri-
cloroetano y se agrega 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-tiol (116
mg.; 1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a tempera-
10 tura de 115°C., en un baño de aceite durante aproximada-
mente 3 horas, luego se deja enfriar durante la noche y
se evapora hasta obtener un aceite. Se agregan acetato de
etilo y bicarbonato de sodio saturado. La porción de ace-
tato de etilo se enjuaga de nuevo con bicarbonato de sodio
15 saturado, y las porciones acuosas se combinan y se extraen
de nuevo con acetato de etilo. La porción acuosa se extrae
con acetato de etilo nuevo, se enfría en un baño
de hielo y el pH se ajusta a 2,5 con HCl al 20 por ciento.
Las capas se separan y la capa acuosa se extrae de nuevo.
La capa de acetato de etilo se lava, se combina con cloru-
20 ro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio,
se filtra y se evapora. Se agrega al residuo 1,1,2-tricloro-
etano, después de lo cual el producto forma un sólido,
220 mg. (48 por ciento de rendimiento). La identidad del
producto se confirma por medio de resonancia magnética nu-
25 clear, IR, UV y bioautograma. RMN (DMSO-d₆ delta 2,35 (s,
3, CH₃ en oxadiazol), 3,7 (q, 2, J=18 Hz, 2-CH₂), 3,8 (s,
2, -CH₂CONH-), 4,4 (q, 2, J=14 Hz, 3-CH₂S-), 5,1^b (d, 1,
J=5 Hz, C₆-H), 5,6 (q, 1, J=4 Hz, C₇-H), 6,9, 7,3 (t, d, 3,
tiofeno H), y 9,1 (d, 1, J=8 Hz, -CH₂CONH-).

30 EJEMPLO 33: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1H-1,3,4-TRIAZOL-

1 5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CAR-
BOXILICO EN 1,1,2-TRICLOROETANO

3 Se suspende ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (396 mg.; 1 mmol) en 30 ml. de 1,1,2-tricloroetano y se agrega 1H-1,3,4-triazol-5-tiol (100 mg.; 1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de 105°C. En 30 minutos, el producto se precipita. El calentamiento a 100°C., se continúa durante aproximadamente 6 horas, en cuyo tiempo se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El producto se recoge mediante filtración y se enjuaga con 380 mg. de 1,1,2-tricloroetano (87 por ciento de rendimiento). La identidad del producto se confirma por medio de IR, RMN, UV y bioautograma. La bioautograma también muestra la presencia del material de partida, el ácido cefalosporánico, que la cromatografía líquida a presión elevada mostró estaba presente en la cantidad de 6,8 por ciento. RMN (DMSO-d₆) delta 3,7 (s, 2, 2-CH₂), 3,8 (s, 2, -CH₂CONH-), 4,2 (q, 2, J=5 Hz, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, J=5 Hz, C₆-H), 5,7 (q, 1, J=4 Hz, C₇-H), 7,0, 7,4 (t, d, 3, tiofeno H), 8,45 (s, 3, triazol >NH), y 9,13 (d, 1, J=8 Hz, -CH₂CONH-).

10

15

20

25 EJEMPLO 34: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN CLOROFORMO

30 Se suspende ácido 7-(2-fenilacetamido)cefalosporánico (195 mg.; 0,5 mmol) en 75 ml. de cloroformo y se agrega 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (75 mg.; 0,65mmoles)

1 La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite a
temperatura de 80-85°C., durante 3 horas y se destilan 60
ml. La cromatografía en capa fina muestra muy poco produc-
to, después de lo cual se agregan 20 ml. de 1,2-dicloroe-
5 tano y el calentamiento se continúa durante la noche. La
cromatografía en capa fina de la mezcla de la reacción la
siguiente mañana muestra que hay presente poco ácido ce-
falosporánico del material de partida. Después de un tiem-
po de reacción total de 26 horas, la mezcla de reacción se
10 enfría a temperatura ambiente. El producto se elabora esen-
cialmente por medio de los mismos procedimientos que se
describen en el Ejemplo 32, dando 80 mg. de material puri-
ficado (35 por ciento de rendimiento). La identidad del
producto se confirma por medio de resonancia magnética nu-
15 clear, IR, UV, y bioautograma. RMN (DMSO-d₆) delta 3,6 (s,
2, 2-CH₂), 3,7 (s, 2, -CH₂CONH-), 4,0 (s, 3, CH₃ en tetra-
zol), 4,3 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, J=5 Hz, C₆-H), 5,7
(q, 1, J=4 Hz, C₇-H), 7,3 (s, 5, Ø), y 9,13 (s, 1, J=8 Hz,
-CH₂CONH-).

20 EJEMPLO 35: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-ACETAMIDO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-
DICLOROETANO

25 Se mezclan ácido 7-acetamidocefalosporáni-
co (314 mg.; 1 mmol) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiól (98 mg.;
0,65 mmoles) en 70 ml. de 1,2-dicloroetano; se destilan 50
ml. y la mezcla de reacción luego se somete a reflujo du-
rante aproximadamente 24 horas.

30 La mezcla de reacción se elabora esencial-

1 mente por medio de los procedimientos descritos en el
Ejemplo 32, dando 120 mg. de producto (rendimiento de 32
por ciento). La identidad del producto se confirma por me-
dio de RMN, IR, UV y bioautograma. RMN (DMSO-d₆) delta
5 1,97 (s, 3, CH₃CONH-), 3,7 (s, 2, 2-CH₂), 4,0 (s, 3, CH₃
en tetrazol), 4,35 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, J=5 Hz,
C₆H), 5,7 (d, 1, J=4 Hz, C₇-H), y 8,8 (d, 1, J=8 Hz,
-CH₂CONH).

10 EJEMPLO 36: PREPARACION DE ACIDO 3-(((3-METIL-1,2,4-TIA-
DIAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-
4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

15 En 50 ml. de 1,2-dicloroetano se mezclan
ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (200 mg.;
0,5 mmoles) y 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tiol (85 mg.;
0,65 mmoles) y se calientan a temperatura de 95°C., en un
baño de aceite. La temperatura del baño se mantiene a 90°C
durante 19 horas. La mezcla de reacción luego se separa
20 del baño y se deja enfriar y se refrigera durante un día.
Luego se agregan tres volúmenes de acetato de etilo y se
lavan con dos porciones de 50 ml. de bicarbonato de sodio
saturado. Las porciones acuosas combinadas se extraen con
acetato de etilo, se colocan en capas con acetato de etilo
nuevo y se enfrían en un baño de hielo. El pH se ajusta a
25 2,0. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae de
nuevo con acetato de etilo. Las porciones de acetato de
etilo combinadas se lavan con cloruro de sodio saturado,
se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapo-
30 ran, dando 252 mg. de una espuma. Se cristaliza en aceto-

1 na/éter dietílico, 153 mg. (65 por ciento de rendimiento). La identidad del producto se confirma por medio de
RMN, UV, IR y bioautograma. RMN (DMSO-d₆) delta 3,7 (s,
2, 2-CH₂), 3,8 (s, 2, -CH₂CONH), 4,5 (q, 2, J=15 Hz,
5 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, J=5 Hz, C₆-H), 5,7 (q, 1, J=4 Hz,
C₇-H), 6,96, 7,38 (t, d, 3, tiofeno H), y 9,13 (d, 1,
J=8 Hz, -CH₂CONH).

10 EJEMPLO 37: PREPARACION DE ACIDO 3-(((2-PIRIMIDINIL)TIO)-
METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN
ACETONITRILLO

En 25 ml. de acetonitrilo seco se mezclan
ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (2,0 gra-
15 mos; 5 mmoles) y 2-mercaptopirimidina (0,62 gramos; 5,5
mmoles) y la mezcla se somete a reflujo durante la noche
(16 horas) con agitación. La cromatografía en caps fina
muestra una conversión completa en producto. La mezcla de
reacción se enfría a temperatura ambiente y el producto
20 se separa mediante filtración. Luego se lava con 50 ml.
de acetonitrilo y se seca al vacío a temperatura de 50°C.,
durante 4 horas, 1,86 gramos de cristales blancuzcos (83,0
por ciento de rendimiento), con punto de fusión de 217°C.
(con descomposición). RMN en DMSO-d₆ muestra que no hay
25 presente material de partida. La identidad del producto
es confirmada por medio de IR, UV y RMN. RMN (DMSO-d₆)
delta 3,55 (q, 2, 2-CH₂, J=18 Hz), 3,74 (s, 2, -CH₂CONH),
4,28 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
5,64 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 7,08 (m) y 8,52 (d)
30 (6, tiofeno y pirimidina H), y 9,00 (d, 1, -CH₂CONH-,

1 J=9 Hz).

5 EJEMPLO 38: PREPARACION DE ACIDO 3-(((2-PIRIMIDINIL)TIO)-
METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN
ACIDO ACETICO

10 El ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalos-
poránico (2,0 gramos; 5 mmoles), 2-mercaptopirimidina (0,6
gramos; 5,4 mmoles) y acetato de sodio (0,41 gramos; 5
mmoles) en 25 ml. de ácido acético glacial, se calientan
a temperatura de 85°C., durante 4 horas. El producto cris-
taliza durante el curso de la reacción. La mezcla de reac-
ción luego se enfría a temperatura ambiente y el producto
se separa mediante filtración, se lava en ácido acético y
15 se seca, 1,58 gramos (70,5 por ciento de rendimiento) de
cristales blancos, con punto de fusión de 218°C. (con des-
composición). La identidad del producto se confirma por
medio de IR, UV, RMN y análisis elemental. La resonancia
magnética nuclear es idéntica a la resonancia magnética
nuclear del producto del Ejemplo 37.
20

25 EJEMPLO 39: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)CEFALOSPORANICO
EN ACIDO ACETICO.

30 Se calientan a temperatura de 75-77°C., y
se mantienen allí durante 8 horas, ácido 7-(2-(2-tienil)-
acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles), 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol (0,81 gramos; 7 mmoles) y acetato de
sodio (0,41 gramos; 5 mmoles) en 25 ml. de ácido acético

1 glacial. La cromatografía en capa fina se lleva a cabo
cada hora y a las ocho horas, la cromatografía en capa
fina muestra que la reacción está completa. La mezcla de
reacción se enfría a temperatura de 40-45°C., y el ácido
5 acético se separa al vacío. Al residuo luego se agregan
50 ml. de acetato de etilo y 50 ml. de agua. La capa acuosa
se acidifica a un pH de 1,5 con H₂SO₄ 1N. La capa de
acetato de etilo se separa, se seca sobre sulfato de sodio
anhidro y el acetato de etilo se separa en un evaporador
10 giratorio. El residuo, un aceite de peso ligero, se
vuelve a disolver en 50 ml. de etanol y se agrega una solución
de 2 ml. de dicitclohexilamina (10,2 mmoles) en 10
ml. de etanol. El producto se precipita casi inmediatamente
como la sal dicitclohexilamina pero se agita durante
15 un periodo adicional de 15 minutos; luego se separa mediante
filtración, se lava con etanol y se seca, 1,2 gramos
(37,8 por ciento de rendimiento), con punto de fusión
de 185-186°C. Los IR, RMN y UV son idénticos a las muestras
previamente preparadas del mismo producto.

20
EJEMPLO 40: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-BENCIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

25 A 25 ml. de 1,2-dicloroetano se agregan
ácido 7-(2-(2-tionil)acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos;
5 mmoles) y 1-bencil-1H-tetrazol-5-tiol (1,44 gramos;
7,5 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a temperatura
de 85°C., en un baño de aceite y se mantiene a esa
30 temperature durante la noche, con agitación. La cromato-

1 .grafía en capa fina muestra que no hay presente ácido ce-
falosporánico de partida. El solvente se separa en un eva-
porador giratorio, dejando una espuma. A la espuma, se
agregan 25 ml. de metanol y la mezcla se calienta en un
5 baño de vapor hasta que se disuelve la muestra. El solven-
te se evapora en un evaporador giratorio y el producto
cristaliza. Se agita durante 15 minutos, luego se separa
mediante filtración, se lava con metanol y se seca al ve-
cío, 1,6 gramos (60,6 por ciento de rendimiento), con pun-
to de fusión de 171-171,5°C.
10

EJEMPLO 41: PREPARACION DE ACIDO 3-AMIDINOTIOMETIL-7-
(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETO-
NITRILLO
15

Se calientan a temperatura de 87°C., con
agitación, durante 24 horas ácido 7-(2-(2-(2-tienil)aceta-
mido)cefalosporánico (3,12 gramos; 8 mmoles) y tiourea
(912 mg.; 12 mmoles) en 15 ml. de acetonitrilo (que ha si-
do secado sobre un desecante de aluminosilicato vendido ba-
20ajo la denominación Tamiz Molecular Linde 4-A). En una ho-
ra, empieza la formación del precipitado en la mezcla de
reacción.

Al final de 24 horas, el producto se sepa-
25ra mediante filtración de la mezcla de reacción caliente,
y se seca, 2,5 gramos (76 por ciento de rendimiento). El
análisis elemental muestra

Teórico: C, 43,68; H, 3,91; N, 13,58.

Encontrado: C, 43,50; H, 4,03; N, 13,29.

30 La resonancia magnética nuclear confirma la identidad del

1 producto.

EJEMPLO 42: PREPARACION DE ACIDO 3-BENZOILTIOMETIL-7-
5 (2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETATO
DE ISOPROPILO

10 En 20 ml. de acetato de isopropilo anhidro se suspende ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (1,0 gramo; 2,5 mmoles) y ácido tiobenzóico (510 mg.; 3,7 mmoles), y la suspensión se calienta bajo reflujo durante 31 horas, en cuyo tiempo se disuelven todos los reactivos. El solvente se evapora al vacío, dejando un residuo que en la cromatografía en capa fina indica que es una mezcla 60-40 de producto y material de partida sin reaccionar.

15 La cromatografía en capa gruesa preparativa sobre placas de sílice utilizando acetona:ácido acético (16:1) como eluyente proporciona una muestra de producto purificada. RMN (DMSO-d₆/D₂O) delta 3,50 (ABq, 2H, 2-CH₂, J=6 Hz, J=19 Hz), 3,82 (s, 2H, -CH₂CONH-), 4,20 (d, 2H, 3-CH₂S-, J=5 Hz), 5,03 (d, 1H, C₆-H, J=5 Hz), 5,69 (d, 1H, C₇-H, J=5 Hz), 6,89-8,0 (m, 8H, aromático H).

20 EJEMPLO 43: PREPARACION DE ACIDO 3-((FENILTIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

25 A 25 ml. de 1,2-dicloroetano se agrega ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y bencenotiol (0,75 ml.; 7,5 mmoles). La mezcla

30

1 de reacción se somete a reflujo durante la noche; la cromatografía en capa fina muestra que no queda ácido cefalosporánico de partida.

5 El solvente se evapora en un evaporador giratorio y se agregan 25 ml. de etanol al residuo y se calienta hasta que el residuo se disuelve parcialmente. Para que se disuelva totalmente, se agregan 25 ml. de metanol y se calienta. La solución resultante se filtra a través de algodón, tratado con 2,0 gramos de carbón, se agita durante 5 minutos y se filtra a través de un adyuvante de filtración. El solvente se separa en un evaporador giratorio. La resonancia magnética nuclear del residuo muestra que está presente algo del tior de partida.

15 El residuo se suspende en 25 ml. de acetato de isopropilo, se filtra y se refrigera durante la noche. Luego se diluye el filtrado con 25 ml. de acetato de etilo y se lava con 25 ml. de bicarbonato de sodio diluído para separar el tior. La capa de acetato de etilo se agrega a 25 ml. de agua y el pH a 8,5 se ajusta a un pH de 1,4 con H_2SO_4 . La capa de acetato de etilo luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta obtener una espuma, en un evaporador giratorio, 0,92 gramos (19,4 por ciento de rendimiento). RMN (DMSO- d_6) delta 3,58 (m, 2, 2- CH_2), 3,75 (s, 2, $-CH_2CONH-$), 4,12 (q, 2, 3- CH_2S- , $J=13$ Hz), 5,08 (d, 1, C_6-H , $J=5$ Hz), 5,66 (q, 1, C_7-H , $J=5$ Hz, $J=9$ Hz), 7,15 (m, 8, tior H y fenilo H), y 9,10 (d, 1, $-CH_2CONH-$, $J=9$ Hz).

30 EJEMPLO 44: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-TIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CAR-

1 BOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

5 Se someten a reflujo durante 16 horas ácido 7-(2-fenilacetamido)cefalosporánico (1,95 gramos; 5 mmoles) y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (0,99 gramos; 7,5 mmoles) en 25 ml. de 1,2-dicloroetano. La cromatografía en capa fina muestra que hay presente una cantidad muy pequeña de ácido cefalosporánico de partida. El producto cristaliza durante la reacción.

10 La mezcla de reacción se enfría a temperatura de 0-5°C., y se filtra, y el producto se lava con 1,2-dicloroetano frío y se seca al vacío, 1,82 gramos (78,8 por ciento de rendimiento), con punto de fusión de 171-172°C. RMN (DMSO-d₆) delta 2,70 (s, 3, -CH₃ de tiadiazolilo), 3,58 (s, 2, -CH₂CONH-), 3,70 (s amplio, 2, 2-CH₂), 4,40 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,12 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,72 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 7,28 (s, 5, fenilo H), y 9,08 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

20 EJEMPLO 45: PREPARACION DE ACIDO 3-((METILTIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN CLORURO DE METILENO

25 Se agitan ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (24 gramos; 60 mmoles), 7,0 ml. de metanotiol y 600 ml. de cloruro de metileno, y se calientan en una bomba durante 18 horas a temperatura de 84-86°C. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente. Una pequeña cantidad de material insoluble se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se recoge en acetato de

30

1 etilo y se filtra. El filtrado se estratifica con aproxima-
madamente 150 ml. de agua y se agita; se agrega a gotas
NaOH 1N a un pH de 5,5. La fase acuosa se separa y se con-
centra a un volumen de aproximadamente 75 ml., luego se
5 diluye a 700 ml. con agua, y se agrega ácido acético gla-
cial a un pH de 3,8. Se precipita un sólido amorfo y se
agita durante 3 horas en un baño de hielo, luego se re-
frigera durante la noche.

10 El sólido luego se filtra. El filtrado se
estratifica con 100 ml. de acetato de etilo y el pH se
ajusta a 2,0 con HCl concentrado. La fase orgánica se se-
para y se extrae con una porción de 100 ml. y una porción
de 150 ml. de acetato de etilo. Las fases orgánicas com-
binadas se secan sobre sulfato de magnesio, luego se des-
15 tila el solvente, rindiendo una espuma de color ámbar. Se
disuelve en 50 ml. de acetato de etilo, se siembra con el
producto deseado, y se mantiene en un refrigerador duran-
te la noche. Se han formado los cristales; se separan me-
diante filtración, se enjuagan con acetato de isopropilo
20 frío y se secan al vacío a temperatura de 50°C., 3,2 gra-
mos (14 por ciento de rendimiento). La resonancia magné-
tica nuclear confirma la identidad del producto, delta
2,00 (s, 3, 3-CH₂SCH₃), 3,74 (m, 3-CH₂S-, 2-CH₂ y
-CH₂CONH-), 5,14 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 6,64 (q, 1, C₇-H,
25 J=5 Hz, J=9 Hz), 7,15 (m, 3, tiofeno H), y 9,12 (d, 1,
-CH₂CONH-, J=9 Hz).

30 EJEMPLO 46: PREPARACION DE LA SAL DE SODIO DEL ACIDO 7-
(2-FORMILOXI-2-FENILACETAMIDO)3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-
IL)TIO)METIL)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN BENCENO

1 aproximadamente 77°C.) durante 12 horas, ácido 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico (2,17 gramos; 4,65 mmoles) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,87 gramos; 7,5 mmoles) en 25 ml. de tetracloruro de carbono. La mezcla de
5 reacción luego se enfría a temperatura ambiente y el sobrenadante se decanta de un semisólido endurecido. Al sólido se agregan 25 ml. de 1,2-dicloroetano, con calentamiento. El producto cristaliza. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente una
10 hora, el producto luego se separa mediante filtración, se lava con 10 ml. de 1,2-dicloroetano y se seca al vacío durante la noche a temperatura de 45°C., 1,54 gramos de cristales blancos (65 por ciento de rendimiento). La identidad del producto se confirma por medio de resonancia
15 magnética nuclear y cromatografía en capa fina, la última de las cuales muestra que está presente una cantidad muy pequeña de producto desformilado. La resonancia magnética nuclear es idéntica a la resonancia magnética nuclear del producto del Ejemplo 16.

20
PREPARACION 48: PREPARACION DE 3-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-TIOL

25 Se mezclan oxima de acetamida (30 gramos; 0,4 moles), disulfuro de carbono (100 ml.; 1,66 moles) y trietilemina (56 ml.; 0,4 moles) y se agitan en un litro de piridina. Una corriente de gas nitrógeno se burbujea a través de una solución de disulfuro de carbono y luego se hace pasar sobre la mezcla de reacción. La mezcla se calienta en un baño de aceite a temperatura de 70°C., duran-
30

1 te tres días, luego se evapora hasta obtener un aceite,
al cual se agrega acetato de etilo y carbonato de sodio
saturado. Las capas se separan y la capa orgánica se la-
va de nuevo con bicarbonato de sodio saturado. Los lava-
5 dos de bicarbonato de sodio combinados se extraen con ace-
tato de etilo y los extractos de acetato de etilo se des-
cartan. La porción acuosa se estratifica con acetato de
etilo nuevo y se enfría en un baño de hielo. El pH se ajus-
ta a 2,5 con HCl al 20 por ciento y se agrega cloruro de
10 sodio para saturar la solución. Luego se extrae con ace-
tato de etilo, se enjuaga con una solución saturada de
cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio anhi-
dro. La solución se filtra y se evapora hasta la mitad de
su volumen original. Se agrega un volumen igual de tetra-
15 cloruro de carbono y la evaporación se continúa hasta que
cristaliza el producto, 24,8 gramos (52 por ciento de ren-
dimiento).

20 EJEMPLO 49: PREPARACION DE ACIDO 3-((3-METIL-1,2,4-OXA-
DIAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-
4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

25 En 25 ml. de 1,2-dicloroetano se suspende
ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-(carbamoiloximetil)-3-
cefem-4-carboxílico (100 mg.; 0,25 mmoles) y se agitan
mientras se agrega 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-tiol (35 mg.;
0,30 mmoles). La mezcla de reacción se calienta en un ba-
ño de aceite a temperatura de 110°C., para destilar 5 ml.
de solvente incluyendo cualquier cantidad pequeña de agua.
30 La temperatura del baño de aceite se disminuye a 90-95°C.,

1 y la mezcla de reacción se mantiene durante 19 horas, luego se enfría a temperatura ambiente. El material insoluble se separa mediante filtración y se enjuaga con 1,2-dicloroetano y éter dietílico. Mediante cromatografía en capa fina se determina que es material de partida sin reaccionar con solamente una cantidad pequeña de producto.

5 El filtrado se evapora y el aceite residual se divide entre una solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La solución acuosa se estratifica con acetato de etilo nuevo, se enfría en un baño de hielo y el pH se ajusta a 2,5 con HCl al 20 por ciento. La capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo nuevo y las soluciones de acetato de etilo combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite. La cristalización en una solución 1:1 que contiene hexano y éter dietílico da 13 mg. de producto, (11,5 por ciento de rendimiento). La identidad del producto se confirma por medio de resonancia magnética nuclear e IR, los cuales son idénticos a los del mismo compuesto preparado como se describe en el Ejemplo 32.

15 EJEMPLO 50: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-ter-BUTOXICARBONIL)-2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

25 Se calientan a temperatura de 85-90°C., durante 8 horas bajo nitrógeno, ácido 7-(2-ter-butoxicarbonil)-2-fenilacetamido)cefalosporánico (490 mg.; 1 mmol) y 30 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (145 mg.; 1,25 mmoles) en 15 ml.

1 de nitrometano seco. La cromatografía en capa fina mues-
tra producto, exceso del reactivo tiol y producto descar-
boxilado, pero no ácido cefalosporánico de partida. El
nitrometano se separa mediante evaporación. La espuma re-
5 sidual de color anaranjado se disuelve en 10 ml. de bi-
carbonato de sodio saturado, se agregan 20 ml. de agua y
la mezcla se lava sucesivamente con acetato de etilo has-
ta que los lavados son transparentes. Los lavados de ace-
tato de etilo se combinan, se agregan 20 ml. de agua y la
10 mezcla se enfría a temperatura de 0°C., y se ajusta a un
pH de 2,2 con HCl al 20 por ciento. Las capas se separan
y la capa acuosa se lava con acetato de etilo. Las por-
ciones de acetato de etilo se combinan, se lavan con clo-
ruro de sodio saturado, se secan sobre sulfato de magne-
15 sio, se filtran y se evaporan hasta obtener una espuma de
color café, 455 mg. (83 por ciento de rendimiento). La
cromatografía en capa fina es excelente, mostrando la pre-
sencia de producto, una cantidad pequeña de tiol y una
cantidad pequeña de producto descarboxilado.

20 Los 455 mg. de producto (0,833 mmoles) se
disuelven en 7 ml. de acetato de etilo y se agrega gota a
gota con agitación acetato de litio (0,833 ml.), dando por
resultado un precipitado de color café, la sal de litio.
Se separa mediante filtración, se lava con acetato de eti-
25 lo y se seca durante la noche bajo vacío a temperatura am-
biente, 368 mg. (80 por ciento de rendimiento). La identi-
dad del producto se confirma mediante cromatografía en ca-
pa fina, resonancia magnética nuclear, bioautograma, análi-
sis elemental, IR y UV. La cromatografía en capa fina mues-
30 tra una pequeña cantidad de material descarboxilado. RMN

1 (CDCl₃) delta 1,4 (s, 9, -COOterC₄H₉), 3,6 (s, 2, 2-CH₂),
3,85 (s, 3, CH₃ de tetrazol), 4,3 (s, 2, 3-CH₂S-), 4,44 y
4,45 (2s, 1, ØCH-), 4,9 (d, 1, J=6 Hz, C₆-H), 5,8 (q, 1,
5 J=6 Hz, C₇-H); 7,35 (s, 5, Ø), 8,2 y 7,8 (2d, 1, J=9 Hz,
-CONH-), y 9,3 (s, 1, -COOH).

EJEMPLO 51: PREPARACION DE ACIDO 3-((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(N-((1,3-DIMETILUREIDO)CARBONIL)-2-FENIL-
GLICILAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

10

15

20

25

30

En 5 ml. de nitrometano se suspende ácido
7-(N-((1,3-dimetilureido)carbonil)-2-fenilglicilamido)ce-
falosporánico (130 mg.; 0,25 mmoles) y se agrega 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol (435 mg.; 0,375 mmoles). La mezcla de
reacción se calienta a temperatura de 85° bajo nitrógeno
durante 12 horas, luego se mantiene a temperatura ambien-
te durante un fin de semana. La mezcla de reacción luego
se filtra y el sólido se lava con una pequeña cantidad de
nitrometano y se seca en un horno de vacío a temperatura
de 35°, 83 mg. (58 por ciento de rendimiento). La identi-
dad del producto se confirma por medio de cromatografía
en capa fina, resonancia magnética nuclear, IR, UV, aná-
lisis elemental y bioautograma, RMN (DMSO-d₆) delta 2,65
(d, 3, J=4 Hz, -CONHCH₃), 3,15 (s, 3, CONCH₃CO-), 3,6
(s, 2, 2-CH₂), 3,9 (s, 3, CH₃ en tetrazol), 4,3 (s, 2,
3-CH₂S-), 5,0 (d, 1, J=5 Hz, C₆-H), 5,5 (d, 1, J=7 Hz,
ØCHCO), 5,7 (q, 1, C₇-H), 5,8 (q, 1, -CONHCH₃), 7,4 (s, 5,
N-
Ø), 9,3 (d, 1, J=8 Hz, ØCHCONH-), y 10 (d, 1, J=8 Hz,

1 OCH-CO- .

NH

5 EJEMPLO 52: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETONITRILLO, YODURO DE TETRABUTILAMONIO AGREGADO

10 En 25 ml. de acetonitrilo seco se mezcla ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles), 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (1,2 gramos; 10 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,2 gramos), se calientan a reflujo, y se someten a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente y el solvente se separa en un evaporador giratorio. El residuo se trata con una mezcla caliente de 25 ml. de acetato de isopropilo y 5 ml. de acetonitrilo, se filtra y se deja enfriar lentamente. El producto precipita como cristales de color crema claro y se filtra, se lava con acetato de isopropilo y se seca, 1,30 gramos (57,7 por ciento de rendimiento). La resonancia magnética nuclear es idéntica a la resonancia magnética nuclear del producto del Ejemplo 5.

25 EJEMPLO 53: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO (CON YODURO DE TETRABUTILAMONIO AGREGADO)

30 Se repite la reacción que se describe en el

1 Ejemplo 52 con la excepción de que se emplea 1,2-dicloro-
roetano como solvente. Se agrega dicitclohexilamina (2 ml)
para obtener el producto como la sal dicitclohexilamina,
1,55 gramos (48,9 por ciento de rendimiento). La resonancia
5 magnética nuclear es idéntica a la resonancia magnética
nuclear del producto del Ejemplo 1.

10 EJEMPLO 54: PREPARACION DE ACIDO 3-((FENILTIO)METIL)-7-
(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DI-
CLOROETANO, CON 1-METIL-5-(METILTIO)-1H-TETRAZOL AGREGADO

15 En 25 ml. de 1,2-dicloroetano se mezcla ácido
7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporénico (2,0 gramos;
5 mmoles), bencenotiol (0,75 ml.; 7,5 mmoles), y 0,65 gra-
mos de 1-metil-5-(metiltio)-1H-tetrazol y se calientan a
reflujo. La reacción se sigue por medio de cromatografía
en capa fina y parece completa en 14 horas. El solvente se
separa en un evaporador giratorio y el residuo se extrae
repetidamente con éter dietílico. La separación exhaustiva
20 del solvente deja 1,66 gramos de un producto sólido de col-
lor canela (74 por ciento de rendimiento). Los IR y RMN son
idénticos a los del mismo producto preparado en la forma
que se describe en los ejemplos anteriores.

25 EJEMPLO 55: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRA-
ZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-
CARBOXILICO EN ISOPROPANOL

30 En un matraz (equipado con un condensador,
con un tubo de secado que contiene sulfato de calcio anhi-

1 dro vendido bajo la marca Drierite), se introduce ácido 7-
(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmo-
les) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,87 gramos; 7,5 mmo-
les) en 25 ml. de isopropanol. El matraz se sumerge en un
5 baño de aceite a temperatura de 84-85°C. La reacción se si-
gue por medio de cromatografía en capa fina. Después de 40
horas a temperatura de 82-83°C., ha reaccionado solamente
la mitad del ácido cefalosporánico.

10 EJEMPLO 56: PREPARACION DE ACIDO 3-((2-OXAZOLILTIO)METIL)-
7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN
NITROMETANO

15 Una suspensión de ácido 7-(2-(1H-tetrazol-
1-il)acetamido)cefalosporánico (0,38 gramos; 1,0 mmol) y
2-oxazoltiol (0,11 gramos; 1,1 mmoles) en 5 ml. de nitro-
metano, se sumerge en un baño de aceite a temperatura de
90-91°C. Sobre la mezcla de reacción se mantiene una at-
mósfera de nitrógeno seco. Después de 20 minutos, se han
20 disuelto todos los reactivos, y después de 35 minutos, em-
pieza a cristalizar el producto. Después de 6 horas la
mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el
producto se filtra, se lava con 7 ml. de nitrometano, se
seca con aire y se seca al vacío durante 3 horas a tempe-
25 ratura de 40°C., dando 0,36 gramos (85,7 por ciento de
rendimiento de cristales blancuzcos, con punto de fusión
de 196°C. (con descomposición). La resonancia magnética
nuclear muestra que el producto es 70 por ciento del pro-
ducto deseado y 30 por ciento del ácido cefalosporánico
30 de partida.


1 El producto se recrystaliza en 5 ml. de
DMSO-d₆ y 10 ml. de agua, se separa mediante filtración,
se lava con 5 ml. de agua: DMSO-d₆, 2:1, se seca con aire
y se seca al vacío a temperatura de 50°C., durante 6 ho-
5 ras, rindiendo 0,26 gramos. La resonancia magnética nu-
clear muestra que el producto contiene 87 por ciento del
producto deseado y 13 por ciento de ácido cefalosporánico
de partida. La recrystalización se repite con 3 ml. de
DMSO-d₆ y 6 ml. de agua, agitándose durante una hora, lo
10 que da por resultado 0,21 gramos. La resonancia magnética
nuclear (DMSO-d₆) indica que el ácido cefalosporánico de
partida se ha reducido a 5 por ciento, y confirma la iden-
tidad del producto deseado: delta 3,75 (s, 2, 2-CH₂),
4,34 (q, 2, 3-CH₂S-, J=14 Hz), 5,16 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
15 5,76 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 5,44 (s, 2, -CH₂CONH-),
7,28 (s, 1, oxazol C₄-H), 8,14 (s, 1, oxazol C₅-H), 9,37
(s, 1, tetrazol H), y 9,53 (d, 1, -CONH-, J=9 Hz).

EJEMPLO 57: PREPARACION DE ACIDO 3-((2-OXAZOLILTIO)METIL)-
20 7-(2-FORMILOXI-2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN
1,2-DICLOROETANO

Una solución de solvento de ácido 7-(2-for-
25 miloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico y cloruro de meti-
leno (0,52 gramo; 1 mmol) y 2-oxazolitiol (0,12 gramos; 1,1
mmoles) en 20 ml. de 1,2-dicloroetano, se somete a reflujo
durante aproximadamente 16 horas y luego se enfría a tem-
peratura ambiente. La cromatografía en capa fina muestra
la conversión clara al producto. La mezcla de reacción se
30 concentra en un evaporador giratorio a 10 ml; y con repo-

1 so, se forman cristales un poco gelatinosos. Se filtran,
se lavan con 1,2-dicloroetano y se secan, dando 0,12 gra-
mos de un sólido de color gris.

5 La separación exhaustiva del solvente del
filtrado deja 0,45 gramos de una espuma de color amarillo
claro. Se tritura con 25 ml. de éter dietílico, se filtra,
se lava con éter dietílico y se seca, rindiendo 0,21 gra-
mo de un polvo de color amarillo claro. La identidad del
10 producto se confirma por medio de resonancia magnética
nuclear, delta 3,56 (m, 2, 2-CH₂), 4,24 (q, 2, 3-CH₂S-),
J= 13 Hz), 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz) 5,70 (q, 1, C₇-H,
J=5 Hz, J=9 Hz), 6,14

15 (s, 1, , 7,25 (s, 1, oxazol C₄-H), 7,45
(m, 5, fenilo H), 8, 12 (s, 1, oxazol C₅-H), 8,35 (s, 1,
-CHO), y 9,40 (d, 1, -CONH-, J=9 Hz).

20 EJEMPLO 58: PREPARACION DE ACIDO 3-(((4-FENIL-2-TIAZOLIL)-
TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO
EN ACETONITRILLO

25 Una mezcla de ácido 7-(2-(2-tienil)acetami-
do)cefalosporánico (2,0 gramos; 5 mmoles) y 4-fenil-2-tia-
zol-tiol (1,44 gramos; 7,5 mmoles) en 35 ml. de acetoni-
trilo, se somete a reflujo durante 16 horas, protegida de
la humedad atmosférica con un tubo de secado que contiene
sulfato de calcio anhidro vendido bajo la marca Drierite.
30 La cromatografía en capa fina muestra una conversión lim-
pia a una nueva mancha.

1 Al enfriar la mezcla de reacción a tempe-
ratura ambiente y agitarla durante 2 horas, cristaliza
el producto y se filtra, se lava con acetonitrilo y se
seca, 2,25 gramos (85,6 por ciento de rendimiento), con
5 punto de fusión de 180°C. (con descomposición). La reso-
nancia magnética nuclear confirma la identidad del produc-
to.

10 EJEMPLO 59: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-TIA-
DIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)ACETAMIDO)-
3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

15 A 25 ml. de nitrometano tratado con alúmi-
na se agrega ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefa-
losporánico (1,92 gramos; 5 mmoles) y 5-metil-1,3,4-tia-
diazol-2-tiol (0,79 gramos; 6 mmoles), y la mezcla de
reacción se calienta a temperatura de 95°C., en un baño
de aceite y se deja agitar durante un total de 4 horas. La
20 cromatografía en capa fina muestra la conversión excepto
por una pequeña cantidad de ácido cefalosporánico de par-
tida (menos del 2 por ciento). La mezcla de reacción se
enfria a temperatura ambiente, se filtra, se lava con ni-
trometano y se seca al vacío, 2,11 gramos (92,5 por cien-
to de rendimiento), con punto de fusión de 183,5°C. (con
25 descomposición). La resonancia magnética nuclear confirma
la identidad del producto.

30 EJEMPLO 60: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-TIA-
DIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)ACETAMIDO)-
3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN PROPIONITRILIO

1 A 25 ml. de propionitrilo (tratado sobre
alúmina neutra) se agrega ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)-
acetamido)cefalosporánico (1,92 gramos; 5 mmoles) y 5-me-
5 til-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (0,99 gramos; 7,5 mmoles), y se
calientan a reflujo (temperatura de 97°C.). La mezcla de
reacción se somete a reflujo con agitación durante 9 ho-
ras. La cromatografía en capa fina muestra solamente una
pequeña cantidad de ácido cefalosporánico de partida. La
mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se
10 filtra, se lave con propionitrilo y se seca al vacío, 2,04
gramos (89,5 por ciento de rendimiento), con punto de fu-
sión de 186,5°C. (con descomposición). La resonancia magné-
tica nuclear confirma la identidad del producto.

15 EJEMPLO 61: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRA-
ZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-FORMILOXI-2-FENILACETAMIDO)-3-CE-
FEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

20 En 100 ml. de 1,2-dicloroetano se suspende
7-ACA (ácido 7-aminocefalosporánico) (13,62 gramos; 0,05
mol) y se agrega trimetilsililacetamida (26,25 gramos;
0,200 mol). La mezcla de reacción se calienta a tempera-
tura de 40°C. y el sólido se disuelve para dar una solu-
ción turbia, la cual se enfría a temperatura de 20°C.

25 Una solución de cloruro de 2-formiloxi-2-
fenilacetilo (10,92 gramos; 0,055 mol) en 25 ml. de 1,2-
dicloroetano, se agrega gota a gota durante 20 minutos,
con un aumento de temperatura a 30°C. La mezcla de reac-
ción se agita durante 2 horas, se agregan 100 ml. de 1,2-
30 dicloroetano y la mezcla de reacción se lave con tres por-

1. ciones de 100 ml. de agua. Los lavados de agua se combinan y se extraen con dos porciones de 50 ml. de 1,2-dicloroetano, los cuales se lavan por contracorriente con 40 ml. de agua. Las capas de 1,2-dicloroetano se combinan, se agitan 20 minutos con 2,0 gramos de carbón activado vendido bajo la marca Darco G-60, y se filtran a través de una tierra diatomécea que se vende bajo la marca Hyflo. El volumen total es de 375 ml. de solución que contiene el ácido 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico deseado.

5
10
15
20
25
30

Esta solución se evapora a temperatura de 30°C. hasta 336 gramos, se estima que es 250 ml. de 1,2-dicloroetano y 22 gramos del ácido 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico. Se agrega 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (6,39 gramos; 55 mmoles) en 250 ml. de 1,2-dicloroetano y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. El agua (que aparentemente queda de los lavados anteriores) se destila azeotrópicamente hacia el condensador y empieza el regreso al recipiente; se emplea un eliminador para interceptar el agua. La cromatografía en capa fina después de 12 horas de reflujo muestra una reacción casi normal. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se siembra para precipitar el producto, el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tio)metil)-7-(2-formiloxi)-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico. Después de dos horas, el producto se filtra y se lava con 63 ml. de 1,2-dicloroetano, 13,90 gramos (56,7 por ciento de rendimiento con base en el 7-ACA). La cromatografía en capa fina del producto es limpia. La resonancia magnética nuclear confirma la identidad del producto y es idéntica a la resonancia

1 magnética nuclear del producto preparado como se descri-
be en el Ejemplo 16.

5 EJEMPLO 62: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRA-
ZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-FORMILOXI-2-FENIDACETAMIDO))-3-
CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

10 A 25 ml. de 1,2-dicloroetano se agrega
ácido 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalósporánico
(2,33 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,64
gramos; 5,5 mmoles), y la mezcla se somete a reflujo du-
rante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a tempe-
ratura ambiente, luego se vuelve a calentar a reflujo y se
15 destilan 10 ml. de solvente. Luego se agregan gota a gota
10 ml. de tetracloruro de carbono, casi a la temperatura
de reflujo (77°C). La mezcla resultante se deja enfriar a
temperatura ambiente y se agita durante una hora. El pro-
ducto se separa mediante filtración, se lava con 14 ml.
de tetracloruro de carbono al 40 por ciento en 1,2-diclo-
roetano y se seca a temperatura de 50°C., al vacío, 2,12
20 gramos de un sólido de color claro (86,5 por ciento de
rendimiento). La resonancia magnética nuclear es idéntica
a la resonancia magnética nuclear del producto preparado
como se describe en el Ejemplo 16.

25 EJEMPLO 63: PREPARACION DE ACIDO 3-(((3-BENCILOXICARBO-
NILAMINOMETIL)-1,2,4-TRIAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIE-
NIL)ACETAMIDO))-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

30 Se calientan a temperatura de 80-90°C., du-

1 rante 6 horas, con agitación, ácido 7-(2-(2-tienil)aceta-
mido)cefalosporánico (2 gramos; 5 mmoles) y 3-(benciloxi-
carbonilaminometil)-1,2,4-triazol-5-tiol (2 gramos; 7,6
5 mmoles) en 35 ml. de nitrometano. La mezcla de reacción
se enfría y se filtra para separar el producto. Se recris-
taliza dos veces en acetona acuosa, 1,2 gramos de crista-
les de color crema, con punto de fusión de 174-178°C. (con
descomposición (40 por ciento de rendimiento).

Análisis Calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_6S_3$:

10 C, 49,99; H, 4,03; N, 13,99; S, 16,01.

Encontrado: C, 50,20; H, 4,03; N, 13,76; S, 15,68.

15 EJEMPLO 64: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-(CARBOXIMETIL)-
1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-
CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETONITRILLO

20 Se calienta a ebullición ácido 7-(2-(2-tie-
nil)-acetamido)cefalosporánico (1,0 gramo; 2,5 mmoles) y
1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol (0,61 gramos; 3,8
mmoles) en 75 ml. de acetonitrilo, y se destilan 35 ml.
del solvente. La mezcla de reacción luego se somete a re-
flujo durante 13 horas, se enfría, se filtra y se concen-
tra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en ace-
tato de etilo, se lava con HCl 1N y salmuera, y se seca
25 sobre sulfato de sodio. Se agrega hexano, dando por resul-
tado un precipitado que se separa y se tritura con éter,
0,475 gramos de un sólido de color cañela (38 por ciento
de rendimiento). La identidad del producto se establece me-
diante comparación con una muestra auténtica preparada por
30 medio de otra vía sintética.

1 EJEMPLO 65: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-TIA-
DIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(3-CLOROPROPIONAMIDO)-3-CEFEM-4-
CARBOXILICO EN NITROMETANO

5 Una suspensión agitada de ácido 7-(3-cloro-
propionamido)cefalosporánico (1,0 gramo; 2,5 mmoles) y 5-
metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (0,4 gramos; 3 mmoles) en 20
ml. de nitrometano, se sumerge en un baño de aceite a tem-
peratura de 95-96°C. De acuerdo con la cromatografía en
10 cape fins, la reacción se completa en 3 horas. La mezcla
de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y
se evapora al vacío, dejando un aceite de color rojo cla-
ro que cristaliza al reposar a temperatura ambiente duran-
te 2 horas. Luego se tritura con 15 ml. de acetato de etilo,
15 se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca,
0,64 gramo (55,2 por ciento de rendimiento). La identidad
del producto se confirma por medio de IR, UV, titulación,
microanálisis y resonancia magnética nuclear.

20 Análisis Calculado para $C_{16}H_{19}ClN_4O_4S_3$:
C, 41,51; H, 4,14; N, 12,10;
S, 20,78; Cl, 7,66.
Encontrado: C, 41,70; H, 4,23; N, 11,84;
S, 20,51; Cl, 7,88.

25 EJEMPLO 66: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-BENCIL-1H-1,2,3-
TRIAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-
4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

30 En 15 ml. de 1,2-dicloroetano se mezcla áci-
do 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico (200 mg.; 0,5

1 mmol) y 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-tiol (140 mg.; 0,7
mmol) y se calientan a temperatura de 65-70°C., durante
21 horas. El solvente se separa bajo presión reducida, se
agregan 25 ml. de una solución saturada de bicarbonato de
5 sodio y la mezcla se extrae con dos porciones de acetato
de etilo. Se agrega acetato de etilo nuevo a la solución
acuosa restante, la cual se enfría en un baño de hielo y
el pH se ajusta a 2,5 con una solución de HCl al 20 por
ciento. El producto ácido se extrae con dos porciones de
10 acetato de etilo y el acetato de etilo combinado se lava
con una solución saturada de NaCl y se seca sobre sulfato
de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se filtra y el
acetato de etilo se separa bajo presión reducida, 76 mg. La
15 cromatografía en capa fina muestra que es una mezcla de
material de partida y producto mediante comparación con
una muestra auténtica de producto y materiales de parti-
da.

20 EJEMPLOS 67-72: DESPLAZAMIENTO POR MEDIO DE VARIOS TIO-
LES DEL ACIDO 7-METOXI-7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)ACETAMIDO)-
CEFALOSPORANICO EN NITROMETANO

25 Se hace reaccionar ácido 7-metoxi-7-(2-1H-
tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico con varios tioles
en nitrometano. Los procedimientos son esencialmente los
mismos que se describen en lo que antecede, con la excep-
ción de que se emplea la cromatografía en líquido a pre-
sión elevada para purificar los productos del material de
partida sin reaccionar. Los productos e identificación son
30 como sigue:

1 ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)-
metil)-7-metoxi-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-
4-carboxílico, uv max (etanol) 273 mμ (epsilon 9.082).

5 ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)-
metil)-7-metoxi-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-
4-carboxílico, uv max (etanol) 273 mμ (epsilon 12.785).

Análisis Calculado para $C_{15}H_{16}N_8O_5S_3$:

C, 37,18; H, 3,33; N, 23,13.

Encontrado: C, 36,99; H, 3,31; N, 22,86.

10 ácido 3-(((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-
tio)metil)-7-metoxi-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-
cefem-4-carboxílico, uv max (etanol) 269 mμ (epsilon 8.910).

Análisis Calculado para $C_{15}H_{16}N_8O_6S_2$:

C, 38,46; H, 3,44; N, 23,92.

Encontrado: C, 38,58; H, 3,69; N, 23,91.

15 ácido 3-(((1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-
il)-tio)metil)-7-metoxi-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-
3-cefem-4-carboxílico, uv max (etanol) 269 mμ (epsilon
7669).

20 Análisis Calculado para $C_{15}H_{16}N_{10}O_7S_2$:

C, 35,16; H, 3,15; N, 27,33.

Encontrado: C, 35,42; H, 3,38; N, 27,39.

25 ácido 3-(((4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-
5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)tio)metil)-7-metoxi-7-(2-(1H-te-
trazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, uv max (eta-
nol) 274 (epsilon 11.967).

Análisis Calculado para $C_{16}H_{17}N_9O_7S_2$:

C, 37,57; H, 3,35; N, 24,65

Encontrado: C, 36,96; H, 3,80; N, 27,63

30 ácido 3-(((1,3,4-triazol-5-il)tio)metil)-

1 7-metoxi-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

Análisis Calculado para $C_{14}H_{15}N_9O_5S_2$:

C, 37,08; H, 3,33; N, 27,80.

5 Encontrado: C, 36,98; H, 3,43; N, 27,79.

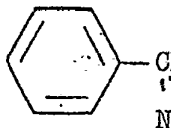
10 EJEMPLO 73: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(4-ETIL-2,3-DIOXO-1-PIPERAZINIL-CARBONILAMINO)-2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

15 El hidrato de ácido 7-(2-(4-etil-2,3-dioxopiperazinilcarbonilamino)-2-fenilacetamido)cefalosporánico (0,3 gramos; 0,5 mmol) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,0725 gramos; 0,625 mmol) se agregan a 6 ml. de nitrometano que ha sido secado sobre alúmina y la mezcla se calienta a temperatura de 85°C., bajo nitrógeno, durante 12 horas. El nitrometano luego se evapora y la espuma residual de color café se vuelve a disolver en una solución de bicarbonato de sodio y se lava dos veces con acetato de etilo. Se agrega acetato de etilo nuevo y la mezcla se enfría a temperatura de 0°C., y se ajusta a un pH de 2,3. Las capas se separan y la capa acuosa se lava con acetato de etilo. Las porciones de acetato de etilo se combinan, se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evaporan, dando un polvo de color amarillo pálido, 150 mg. (40% de teórico). La identidad del producto se confirma por medio de resonancia magnética nuclear, delta 1,2 (t, 3, -----

25 -NCH₂CH₃, J = 7 Hz), 3,65 (m, 6, N-CH₂CH₃ y piperazinilo

30

1 H), 4,0 (s, 3, -CH₃ de tetrazol), 4,4 (s, 2, 3-CH₂S-),
5,1 (d, 1, C₆-H, J = 6 Hz), 5,8: (d, 1, C₇-H, J = 8 Hz),

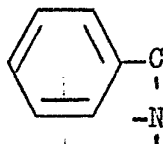
5 6,0 (d, 1, , J = 6 Hz), 7,4 (m, 5, fe-
nil-H), 8,4 (d, 1, -CHCONH-, J = 8 Hz) y 10,0 (d, 1, -
-CHCONH-, J = 6 Hz).
NH

10 EJEMPLO 74: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-CARBOXIMETIL)-
1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(4-ETIL-2,3-DIOXO-1-
PIPERAZINILCARBONILAMINO)-2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-
CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

15 Se disuelve hidrato de ácido 7-(2-(4-etil-
2,3-dioxopiperazinilcarbonilamino)-2-fenilacetamido)ce-
falosporánico (0,3 gramos; 0,5 mmol) en 45 ml. de 1,2-di-
20 cloroetano que ha sido secado sobre alúmina, y la solu-
ción se calienta a temperatura de 95°C., para destilar
azeotrópicamente el agua. Después de que se han recogido
40 ml. de solvente, se agrega nitrometano (10 ml.) y 1-
(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol (0,160 gramos; 1 mmol),
y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura de 90°C.
25 durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción
luego se filtra y el solvente se evapora, dando una goma
a la cual se agrega acetato de etilo y una solución satu-
rada de bicarbonato de sodio. La mezcla se lava dos veces
con acetato de etilo, luego se agrega acetato de etilo nue-
vo y la mezcla se enfría a temperatura de 0°C., y se ajus-
30 ta a un pH de 2,3 con HCl al 20%. Las capas se separan y

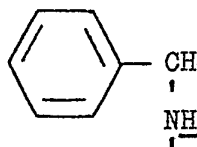
1 la capa acuosa se lava con acetato de etilo. Las capas de
acetato de etilo se combinan y se lavan con HCl saturado,
se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran,
se evaporan y se secan a temperatura ambiente, 123 mg. La
5 identidad del producto se confirma mediante resonancia
magnética nuclear, delta 1,2 (t, 3, $-NCH_2CH_3$, $J = 7$ Hz),
3,6 (m, 4, $N-CH_2CH_3$ y piperazinilo 5-H), 4,1 (m, 2, piper-
razinilo 4-H), 4,4 (s, 2, $3-CH_2S-$), 5,1 (d, 1, C_6-H , $J = 5$
Hz), 5,3 (s, 2, tetrazol 1- CH_2COOH), 5,75 (d, 1, C_7-H , $J =$

10 6 Hz), 5,9 (d, 1,



7,4 (m, 5, fenilo H).

15 y 9,9 (d, 1,

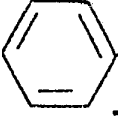


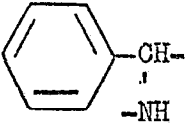
$J = 7$ Hz).

20 EJEMPLO 75: PREPARACION DE ACIDO 3-(((4,5-DIHI-DRO-4-ME-
TIL-6-HIDROXI-5-OXO-1,2,4-TRIAZIN-3-IL)TIO)METIL)-7-(2-
(4-ETIL-2,3-DIOXO-1-PIPERAZINILCARBONILAMINO)-2-FENILACE-
TAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

25 Se disuelve hidrato de ácido 7-(2-(4- etil
2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)-2-fenilacetamido)ce-
falosporénico (0,3 gramos; 0,5 mmol) y 4,5-dihidro-4-metil-
6-hidroxi-5-oxo, 1,2,4-triazin-3-tiol (0,111 gramos; 0,625
mmol) en 10 ml. de nitrometano bajo nitrógeno a temperstu-
ra ambiente, y la mezcla de reacción se calienta a tempe-
30 ratura de 85°C., durante aproximadamente 12 horas. Se for-

1 ma un precipitado gomoso de color café y se descarta. El
solvente se evapora lentamente, y se forma un precipita-
do de color amarillo. El residuo se enfría, se filtra y
se lava con éter dietílico, dando dos recolecciones, idén-
5 ticas en la cromatografía en capa fina, de un sólido blan-
cuzco. El rendimiento total es de 80 mg. (24 por ciento
de rendimiento). La identidad del producto se confirma por
medio de resonancia magnética nuclear, delta 1,1 (t, 3,
-NCH₂CH₃, J = 6 Hz), 3,3 (s, 3, triazina-CH₃), 3,65 (m, 4,
10 N-CH₂CH₃ y piperazinilo 5-H), 4,0 (m, 2, piperazinilo 6-H)
4,6 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, C₆-H, J = 5 Hz), 5,75

(m, 2,  y C₇-H), 7,45 (m, 5, fenilo H),

15 9,5 (d, 1, -CHCONH-, J = 8 Hz) y 10,0 (d, 1, 
J = Hz).

20 EJEMPLO 76: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METILTIO-1,3,4-
TIADIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)ACETAMI-
DO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

25 Se suspende ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)-
acetamido)cefalosporánico (15,0 gramos; 39,2 mmóles) y 5-
(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (6,43 gramos; 39,2 mmo-
les) en 500 ml. de nitrometano que ha sido pasado a través
de una columna de alúmina neutra. La mezcla se calienta a
temperatura de 95°C., y la mezcla de reacción se mantiene
30 a 95°C., durante 6 horas, luego se enfría durante la noche.

1 se filtra, se lava con 250 ml. de nitrometano y se seca a temperatura de 45°C., durante 4 horas, 18,08 gramos (94,9% de rendimiento).

5 Este producto se agrega a 150 ml. de agua y 4,0 ml. de ácido acético. El pH se ajusta a 6,3 con NaOH 1N (se requieren 107 ml.) y la mezcla se agita durante una hora. Una solución de 257 ml. de lactato de sodio al 60% y 65 ml. de etanol, luego se agrega, y la mezcla resultante se deja reposar durante 45 minutos. Luego se agita durante 45 minutos, se filtra, se lava tres veces con etanol y se seca, 18,1 gramos.

10 El producto se vuelve a suspender en 300 ml. de etanol durante 3 horas, se filtra, se lava con etanol y se seca, 14,85 gramos. La identidad del producto se confirma mediante cromatografía en líquido a presión elevada.

15 EJEMPLOS 77-84: PREPARACION DE ACIDO DE 3-(((5-METIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)-ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN VARIOS SOLVENTES

20 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol en varios solventes. Los detalles claves de las reacciones se resumen a continuación (todos los demás aspectos de la reacción son típicos de los ejemplos anteriores).

25
30

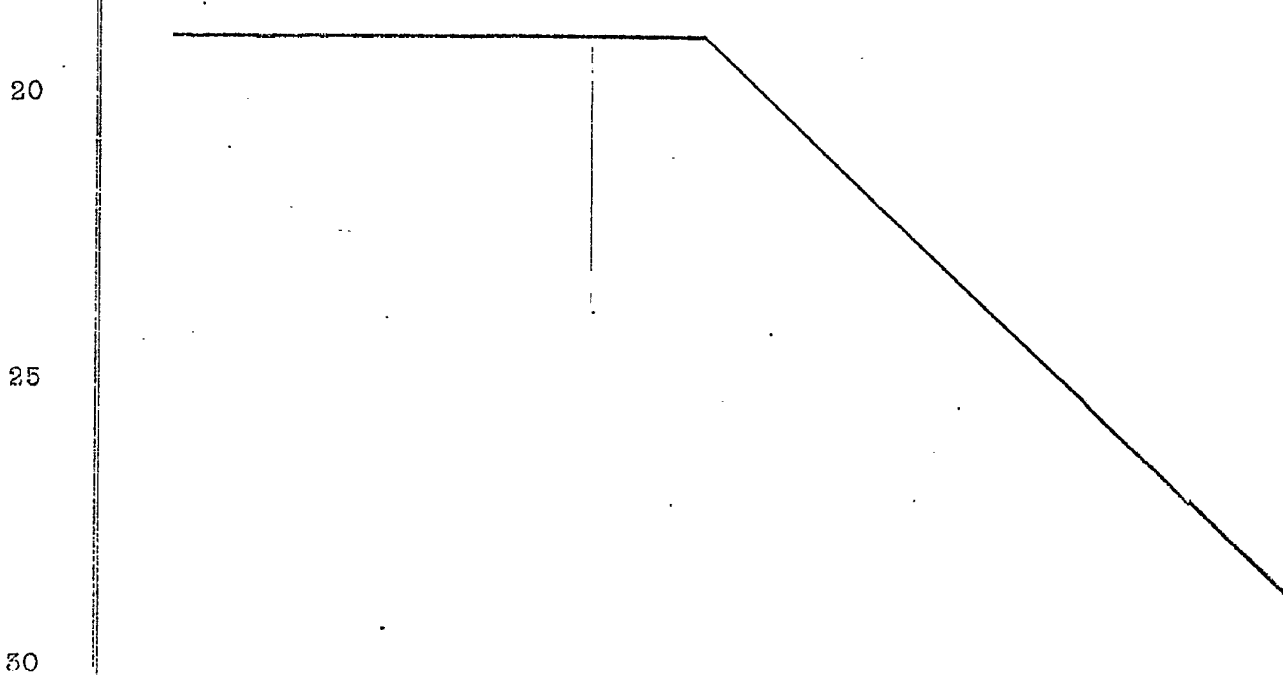


	Cantidad de Acido Cefalosporínico	Cantidad de Tiol	Solvente	Temperatura	Tiempo	% de Rendimiento	Análisis
1	1,91 gramos	0,86 gramos	acetonitrilo (secado en tamiz)	de reflujo	24 horas	87	190°C.
5	0,96 gramos	0,363 gramos	nitrobenzono	85°C. y 100°C.	16 horas 72 horas	83	181°C. (con des compos)
	"	0,5 gramos	mezcla 1:1 de 1,2-dicloroetano y nitrometano	85°C.	14 horas	88	182-183°C. (con descomp.)
	"	"	nitroetano	90°C.	16 horas	84	177°C. (con des comp.)
10	3,82 gramos	1,98 gramos	carbonato de pro- pileno	95°C.	8 horas	68	---
	1,91 gramos	0,99 gramos	carbonato de etileno	95°C.	6 horas	22	---
	2,02 gramos ^x	1,0 gramos	ácido acético	85°C.	5 horas	55	---
15	1,92 gramos	0,79 gramos	mezcla de 52,5% de nitrometano y 47,5% de 2-nitropropano	95°C.	3 horas 50 min.	89	---

^x como la sal de sodio

	<u>Cantidad de Acido Cefalosporánico</u>	<u>Cantidad de Tiol</u>	<u>Solvente</u>	<u>Temperatura</u>
1	1,91 gramos	0,86 gramos	acetonitrilo (secado en tamiz)	de reflujo
5	0,96 gramos	0,363 gramos	nitrobenceno	85°C. y 100°C.
	"	0,5 gramos	mezcla 1:1 de 1,2-dicloroetano y nitrometano	85°C.
	"	"	nitroetano	90°C.
10	3,82 gramos	1,98 gramos	carbonato de propileno	95°C.
	1,91 gramos	0,99 gramos	carbonato de etileno	95°C.
	2,02 gramos [Ⓜ]	1,0 gramos	ácido acético	85°C.
	1,92 gramos	0,79 gramos	mezcla de 52,5% de nitrometano y 47,5% de 2-nitropropano	95°C.

[Ⓜ] como la sal de sodio



<u>Solvente</u>	<u>Temperatura</u>	<u>Tiempo</u>	<u>% de Rendimiento</u>	<u>Análisis</u>
acetonitrilo (secado en tamiz)	de reflujo	24 horas	87	190°C.
nitrobenceno	85°C. y 100°C.	16 horas 72 horas	83	181°C. (con des compos.)
mezcla 1:1 de 1,2-dicloroetano y nitrometano	85°C.	14 horas	88	182-183°C. (con descomp.)
nitroetano	90°C.	16 horas	84	177°C. (con des comp.)
carbonato de pro- pileno	95°C.	8 horas	68	---
carbonato de etileno	95°C.	6 horas	22	---
ácido acético	85°C.	5 horas	55	---
mezcla de 52,5% de nitrometano y 47,5% de 2-nitropropano	95°C.	3 horas 50 min.	89	---

1 EJEMPLO 85: PREPARACION DE 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-
IL)TIO)METIL-7-(2-HIDROXI-2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CAR-
BOXILATO DE LITIO EN ACIDO ACETICO GLACIAL

5 Se hace reaccionar ácido 7-(2-hidrox-2-fe-
nilacetamido)cefalosporánico (0,48 gramos; 1 mmol) y 4-me-
til-1H-tetrazol-5-tiol (0,5 gramos; 4,3 mmoles) en 15 ml.
de ácido acético glacial a temperatura de 84-86°C., duran-
te 8 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura
10 ambiente y se agrega yodo (0,4 gramos; 1,6 mmoles) para
convertir el tiol sin reaccionar al disulfuro. La mezcla
se agita 20 minutos a temperatura ambiente, luego se vier-
te en 100 ml. de acetato de etilo y 50 ml. de agua y el ex-
ceso de I₂ se separa mediante la edición de sulfito de so-
15 dio. Las capas se separan y la capa de acetato de etilo se
lava con dos porciones de 100 ml. de agua y una porción de
50 ml. de una solución de NaCl al 20% y se seca sobre sul-
fato de sodio anhidro. El acetato de etilo se separa en un
evaporador giratorio, y el residuo se disuelve en 10 ml. de
20 metanol. Se agrega dihidrato de acetato de litio (0,21 gra-
mos; 2 mmoles) y la mezcla se agita durante 20 minutos a
temperatura ambiente. El producto cristaliza y se separa
mediante filtración, se lava con 5 ml. de metanol y se se-
ca, dando 0,34 gramos de cristales blancos (69,4% de ren-
25 dimiento). La identidad del producto se confirma mediante
resonancia magnética nuclear: delta 3,50 (ABq, $J \approx 17$ Hz),
3,92 (s, -CH₃ de tetrazol), 4,20 (s, 3-CH₂S-), 5,04 (d,
C₆-H, $J = 5$ Hz), 5,24 (s, \emptyset CHCONH-), 5,64 (d, C₇-H, $J = 5$
Hz), y 7,44 (s, \emptyset -H). El espectro de resonancia magnética
30 nuclear es idéntico a un espectro de resonancia magnética

1 nuclear de una muestra auténtica del producto preparado
por medio de desplazamiento acuoso.

5 EJEMPLO 86: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(o-(ter-BUTOXICARBONILAMINOMETIL)-FENIL)
ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

10 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(o-(ter-bu-
toxicarbonilaminometil)fenil)acetamido)cefalosporánico (0,2
gramos; 0,386 mmoles) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,047
gramos; 0,405 mmoles) en 5 ml. de nitrometano a temperatu-
ra de 85°C., bajo nitrógeno, durante 12 horas, dando el
15 ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(o-(ter-
butoxicarbonilaminometil)fenil)acetamido)-3-cefem-4-carbo-
xílico. La identidad del producto se confirma por medio de
resonancia magnética nuclear, delta 1,45 (s, 9, -C(CH₃)₃),
3,65 (s, 4, 2-CH₂ y -CH₂CONH-), 3,85 (s, 3, -CH₃ de tetra-
zol), 4,3 (m, 4, 3-CH₂S- y -CH₂NHCOO-ter-C₄H₉), 5,0 (d, 2,
C₆-H, J = 4 Hz), 5,7 (q, 1, C₇-H), 7,25 (s, 5, fénilo -H y
20 -CONH-), y 8,9 (s, 1, -COOH).

25 EJEMPLO 87: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-UREIDO-2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-
CARBOXILICO EN NITROMETANO

30 Se hace reaccionar ácido 7-(2-ureido-2-fe-
nilacetamido)cefalosporánico (0,224 gramos; 0,5 mmol) y
1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,061 gramos; 0,525 mmol) en 8
ml. de nitrometano a temperatura de 85°C., durante 12 ho-
ras, dando el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)me-

1 til)-7-(2-ureido-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

La identidad del producto se confirma por medio de resonancia magnética nuclear, delta 3,5 (d, 2, 2-CH₂, J = 3 Hz), 3,83 (s, 3, -CH₃, de tetrazol), 4,17 (d, 2, 3-CH₂S-, J = 3 Hz), 4,9 (d, 1, C₆-H, J = 5 Hz), 5,4 (d, 1, -CH₂CONH-, J = 8 Hz) 5,6 (m, 3, C₇-H y -NH₂), 6,7 (d, 1, $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{NH} \end{matrix}$ -, J = 8 Hz), 7,25 (m, 5, fenilo H), y 9,2 (d, 1, -CH₂CONH-, J = 8 Hz).

10 EJEMPLO 88: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-CIANOACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

15 Se hace reaccionar ácido 7-(2-cianoacetamido)cefalosporánico (0,339 gramos; 1 mmol) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,122 gramos; 1,05 mmoles), en 10 ml. de nitrometano a temperatura de 85°C., bajo nitrógeno, durante 12 horas, dando el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-cianoacetamido)-3-cefem-4-carboxílico. La identidad del producto se confirma por medio de resonancia magnética nuclear, delta 3,5 (s, 2, 2-CH₂), 3,65 (s, 2, CNCH₂CONH-), 3,95 (s, 3, -CH₃ de tetrazol), 5,35 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, C₆-H, J = 6 Hz), 5,75 (q, 1, C₇-H, J = 4 Hz), 7,8 (s, 1, -COOH), y 8,7 (d, 1, -CH₂CONH-, J = 9 Hz).

25

30 EJEMPLO 89: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(M-CLOROFENILTIO)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN NITROMETANO

Se hace reaccionar ácido 7-(2-(m-clorofe-

1 niltio)acetamido)cefalosporánico (0,390 gramos; 0,855 mmol)
y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,104 gramos; 0,9 mmol), en
10 ml. de nitrometano a temperatura de 85°C., bajo nitró-
geno, durante 12 horas, dando el ácido 3-(((1-metil-1H-te-
5 trazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(m-clorofeniltio)acetamido)-3-
cefem-4-carboxílico. La identidad del producto se confirma
por medio de resonancia magnética nuclear, delta 3,6 (s, 2,
2-CH₂, 3,75 (s, 2, -CH₂CONH-), 3,9 (s, 3, -CH₃ de tetrazol),
4,4 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,0 (d, 1, C₆-H, J = 5 Hz), 5,8 (q, 1,
10 C₇-H, J = 4 Hz), 7,15 (m, 4, fenil-H), 7,7 (d, 1, -CH₂CONH-,
J = 8 Hz), y 8,5 (s, 1, COOH).

15 EJEMPLO 90: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-FENILTIO)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXI-
LICO EN NITROMETANO

20 Se hace reaccionar ácido 7-(2-feniltio)ace-
tamido)cefalosporánico (0,422 gramos; 1 mmol) y 1-metil-1H-
tetrazol-5-tiol (0,122 gramos; 1,05 mmoles), en 10 ml. de
nitrometano a temperatura de 85°C., bajo nitrógeno, duran-
te 12 horas, dando el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)
tio)metil)-7-(2-feniltio)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.
La identidad del producto se confirma por medio de resonan-
cia magnética nuclear, delta 3,7 (s, 4, -CH₂CONH- y 2-CH₂),
25 3,9 (s, 3, -CH₃ de tetrazol), 4,35 (s, 2, 3-CH₂S-), 4,9
(d, 1, C₆-H, J = 6 Hz), 5,8 (q, 1, C₇-H, J = 4 Hz), 7,25
(s, 5, fenil-H), 7,7 (d, 1, -CH₂CONH-, J = 8 Hz), y 9,4 (s,
1, -COOH).

30 EJEMPLO 91: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-

1 5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN n-BUTILFORMIATO

5 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)ace-
temido)cefalosporánico (3,96 gramos; 10 mmoles) y 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol (1,28 gramos, 11 moles), en 98 ml. de
n-butylformiato a temperatura de 84-86°C., durante 48 ho-
ras, dando el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)me-
10 til)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, con
punto de fusión de 167,5-168°C., rendimiento de 79,9%. El
espectro de resonancia magnética nuclear en el producto es
idéntico al espectro de resonancia magnética nuclear del
producto del Ejemplo 5.

15 EJEMPLO 92: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(2-TIENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBO-
XILICO EN TOLUENO

20 Se repite la reacción que se describe en
el Ejemplo 91 en la misma escala pero en 150 ml. de tolu-
eno a temperatura de 84-86°C., durante 136 horas. El produc-
to funde a 163-163,5°C., y se obtiene en un rendimiento de
88,5%. El espectro de resonancia magnética nuclear del pro-
ducto es idéntico al espectro de resonancia magnética nu-
25 clear del producto del Ejemplo 5.

EJEMPLO 93: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(ter-BUTOXICARBONILAMINO)-3-CEFEM-4-CAR-
BOXILICO EN NITROMETANO

30 Se hace reaccionar ácido 7-(ter-butoxicar-

1 bonilamino)cefalosporánico (0,372 gramos; 1 mmol) y 1-me-
til-1H-tetrazol-5-tiol (0,122 gramos; 1,05 mmol), en 10 ml.
de nitrometano a temperatura de 80°C., durante 12 horas,
dando el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-
5 (terbutoxicarbonilamino)-3-cefem-4-carboxílico. La identi-
dad del producto se confirma por medio de resonancia magné-
tica nuclear, delta 1,45 (s, 9, -C(CH₃)₃), 3,7 (s, 2, -CH₂),
3,95 (s, 3, -CH₃ de tetrazol), 4,4 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,0
(s, 1, C₆-H), 5,6 (s, 2, C₇-H y -CH₂CONH), y 13 (s, 1,
10 -COOH).

EJEMPLO 94: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(4-ETIL-2,3-DIOXOPIPERAZINILCARBONIL-
AMINO)-2-(p-HIDROXIFENIL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO

15

Se hace reaccionar ácido 7-(2-(4-etil-2,3-
dioxopiperazinilcarbonilamino)-2-(p-hidroxifenil)acetamido)
cefalosporánico (0,180 gramos; 0,306 mmol) y 1-metil-1H-te-
trazol-5-tiol (0,0374 gramos; 0,322 mmol), en 6 ml. de ni-
trometano a temperatura de 80°C., durante 12 horas, dando
20 el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(4-
etil-2,3-dioxopiperazinilcarbonilamino)-2-(p-hidroxifenil)-
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico. La identidad del produc-
to se confirma por medio de resonancia magnética nuclear,
25 delta 1,2 (t, 3, N-CH₂CH₃), 3,6 (m, 6, 2-CH₂, piperazinilo
6-H y N-CH₂CH₃), 3,9 (m, 2, piperazinilo 5-H), 3,95 (s, 3,
-CH₃ de tetrazol), 4,4 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,0 (d, 1, C₆-H,
J = 6 Hz), 5,6 (d, 1, C₇-H, J = 6 Hz), 5,8 (d, 1, CHCONH-,
J = 8 Hz), 6,8 (d, 2, fenil-H, J = 8 Hz), 7,3 (d, 2-fenil-
30 H, J = 8 Hz), 8,3 (d, 1, -CHCONH-, J = 8 Hz), y 9,9 (d, 1,

1 -CHCONH-, $J = 6$ Hz.)

-NH

5 EJEMPLO 95: PREPARACION DE ACIDO 3-(((1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETONITRILLO

10 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico (0,38 gramos; 1 mmol) y 1,3,4-tiadiazol-2-tiol (0,15 gramos; 1,27 mmoles), en 15 ml. de acetónitrilo a reflujo, bajo nitrógeno, durante 24 horas, dando el ácido 3-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico. La identidad del producto se confirma por medio de resonancia magnética nuclear, delta 3,74 (m, 2, 2-CH₂-), 4,48 (q, 2, 3-CH₂S-, $J_{AB} = 14$), 5,16 (d, 1, C₆-H, $J = 5$), 5,42 (s, 2, -CH₃ de tetrazolilo), 5,76 (q, 1, C₇-H, $J_{6,7} = 5$, $J_{7NH} = 8$), 8,87 (s, 1, anillo de tetrazol), 9,40 (s, 1, material de partida de tiadiazoltiol), 9,53 (d, 1, -CH₂CONH-, $J = 8$ Hz), 20 y 9,57 (s, 1, anillo de tiadiazol).

25 EJEMPLO 96: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(5-CARBOMETOXI-5-(2,4-DICLOROBENZAMIDO)VALERAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

30 Se hace reaccionar ácido 7-(5-carbometoxi-5-(2,4-diclorobenzamido)valeramido)cefalosporánico (0,3 gramos; 0,5 mmol) y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (0,1 gramos; 0,75 mmol) en 1,2-dicloroetano a reflujo durante

1 16 horas y 1/2 dando el ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)-metil)-7-(5-carbometoxi-5-(2,4-diclorobenzamido)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico.

5 EJEMPLO 97: PREPARACION DE 3-(((1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)TIO)METIL)-7-(2-(1H-TETRAZOL-1-IL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILATO DE LITIO EN ACETONITRILLO

10 Se somete a reflujo ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico (1,91 gramos; 5 mmoles) y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (0,7 gramos; 6 mmoles) en 50 ml. de acetonitrilo, durante 24 horas y se enfrían a temperatura ambiente. El solvente se separa en un evaporador giratorio, hasta aproximadamente 10 ml. Se agregó etanol (40
15 ml.); seguido por una solución de 0,3 gramos de hidróxido de litio en 10 ml. de metanol. El producto, el 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxilato de litio, cristaliza. Después de que la mezcla de reacción se agite durante 45 minutos a
20 temperatura ambiente, el producto se separa mediante filtración, se lava con etanol y se seca al vacío a temperatura de 40°C., 1,60 gramos (72% de rendimiento). La identidad del producto se confirma por medio de resonancia magnética nuclear.

25 EJEMPLO 98: PREPARACION DE ACIDO 3-(((5-METIL-1,3,4-TIA-DIAZOL-2-IL)TIO)METIL)-7-(2-FORMILOXI-2-FENILACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN 1,2-DICLOROETANO

30 Se somete a reflujo durante 12 horas ácido

1 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico (4,6 gra-
mos; 8,8 mmoles) y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (1,52
5 gramos; 11,5 mmoles) en 50 ml. de 1,2-dicloroetano, y se
enfrian a temperatura ambiente. El producto, el ácido 3-
((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-formiloxi-
2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, se precipita co-
mo una pasta espesa. La mezcla se diluye con una cantidad
adicional de 50 ml. de 1,2-dicloroetano y se agita 4 horas
a temperatura ambiente. El producto luego se separa median-
10 te filtración, se lava con 1,2-dicloroetano hasta que el
filtrado es transparente y se seca al vacío a temperatura
de 40-45°C., 2,8 gramos (63% de rendimiento). La identidad
del producto se confirma por medio de resonancia magnética
nuclear.

15

EJEMPLO 99: PREPARACION DE ACIDO 3-(((4,5-DIHI-DRO-6-HI-
DROXI-4-METIL-5-OXO-1,2,4-TRIAZIN-3-IL)TIO)METIL)-7-(2-(1H-
TETRAZOL-1-IL)ACETAMIDO)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO EN ACETONI-
TRILO

20

Se somete a reflujo durante 23 horas áci-
do 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico (8,9
gramos; 23,2 mmoles) y 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-
1,2,4-triazin-3-tiol (4,1 gramos; 25,8 mmoles) en 200 ml.
25 de acetonitrilo, y luego se enfrian a temperatura ambien-
te. El producto cristaliza durante el curso de la reacción
y se separa mediante filtración, se lava con 50 ml. de ace-
tonitrilo y se seca al vacío a temperatura de 40-50°C.,
9,70 gramos (86,6% de rendimiento). La identidad del pro-
ducto, el ácido 3-(((4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-
30

1 1,2,4-triazin-3-il)tio)metil)-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, se confirma por medio de resonancia magnética nuclear.

5 EJEMPLOS 100 a 144

Aún otras reacciones de acuerdo con el presente procedimiento pueden conducirse de la siguiente manera:

10 la sal de sodio del ácido 7-(2-sulfo-2-fenilacetamido)cefalosporánico, se hace reaccionar con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol, dando la sal de sodio del ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-sulfo-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

15 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(4-piridiltio)acetamido)cefalosporánico con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol, dando el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(4-piridiltio)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Se hacen reaccionar ácido 7-(5-carbo-n-butoxi-5-(2,4-diclorobenzamido)valeramido)cefalosporánico y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, dando el ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(5-carbo-n-butoxi-5-(2,4-diclorobenzamido)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico.

25 Se hacen reaccionar ácido 7-(5-carbo-n-butoxi-5-(2,4-diclorobenzamido)valeramido)cefalosporánico y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol, dando el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-carbo-n-butoxi-5-(2,4-diclorobenzamido)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico.

30 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-(p-nitro-benciloxicarbonilamino)tiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetami-

1 do)cefalosporánico con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol, dando
el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-
(p-nitrobenciloxicarbonilamino)tiazol-4-il)-2-(metoxiimino)-
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-(p-nitro-
benciloxicarbonilamino)tiazol-4-il)acetamido)cefalosporáni-
co con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol dando el ácido 3-(((1-me-
til-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-(p-nitrobenciloxi-
carbonilamino)tiazol-4-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxíli-
co.

10

Se hace reaccionar ácido 7-(((2,2,2-tricloro-
roetoxi)-carbonilamino)cefalosporánico con 6-hidroxipirida-
zin-3-tiol dando el ácido 3-(((6-hidroxipiridazin-3-il)tio)
metil)-7-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino)-3-cefem-4-
carboxílico.

15

Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)ace-
tamido)cefalosporánico con 6-hidroxipiridazin-3-tiol, dando
el ácido 3-(((6-hidroxipiridazin-3-il)tio)metil)-7-(2-(2-
tienil)-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

20

Se hace reaccionar ácido 7-((2,2,2-tricloro-
roetoxi)-carbonilamino)cefalosporánico con tetrazol/1,5-b/
piridazin-6-tiol, dando el ácido 3-(((tetrazol/1,5-b/piri-
dazin-6-il)tio)metil)-7-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonilami-
no)-3-cefem-4-carboxílico.

25

Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)ace-
tamido)-cefalosporánico con tetrazol/1,5-b/piridazin-6-tiol,
dando el ácido 3-(((tetrazol/1,5-b/piridazin-6-il)tio)-me-
til)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

30

Se hace reaccionar ácido 7-((2,2,2-tricloro-
roetoxi)-carbonilamino)cefalosporánico con sal de sodio de

1 1-(sulfometil)-1H-tetrazol-5-tiol, dando la sal de sodio del ácido 3-(((1-(sulfometil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico con sal de sodio de 1-(sulfometil)-1H-tetrazol-5-tiol, dando la sal de sodio del ácido 3-(((1-(sulfometil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

10 Se hace reaccionar ácido 7-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino)cefalosporánico con 1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-tiol, dando el ácido 3-(((1-(2-dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino)-3-cefem-4-carboxílico.

15 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico con 1-(2-dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-tiol, dando el ácido 3-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico con p-metoxibencenotiol, dando el ácido 3-(((p-metoxifenil)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

25 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico con p-clorobencenotiol, dando el ácido 3-(((p-clorofenil)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

30 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico con o-toluenotiol, dando el ácido 3-(((o-tolil)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-

1 carboxílico.

Se hace reaccionar ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico con 1,3,4-tiadiazol-2-tiol, dando el ácido 3-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Se hace reaccionar ácido 7-ftalimidocéfalosporánico con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, dando el ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-ftalimido-3-cefem-4-carboxílico.

10 Se hace reaccionar ácido 7-(2-hidroxí-2-fenilacetamido)cefalosporánico con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, dando el ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-hidroxí-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

15 Se hace reaccionar ácido 7-(2-acetoxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, dando el ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-acetoxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(trifluorometiltio)acetamido)cefalosporánico con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol, dando el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(trifluorometiltio)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

25 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)triazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetamido)cefalosporánico con 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-tiol, dando el ácido 3-(((4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)tio)metil)-7-(2-(2-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-cefem-4-carboxílico.

30

1 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-(p-nitro-
benciloxicarbonilamino)tiazol-4-il)acetamido)cefalosporá-
nico con 1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-tiol, dan-
do el ácido 3-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-
5 il)tio)metil)-7-(2-(2-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)tiazol-4-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(o-ter-butoc-
xicarbonilaminometil)fenil)acetamido)cefalosporánico con
tetrazol[1,5-b]piridazin-6-tiol, dando el ácido 3-(((tetra-
10 zol[1,5-b]piridazin-6-il)tio)metil)-7-(2-(o-(ter-butoxicar-
bonilaminometil)fenil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

 Se hace reaccionar ácido 7-(2-formiloxi-
2-fenilacetamido)cefalosporánico con sal de sodio de 1-(sul-
fometil)-1H-tetrazol-5-tiol, dando el ácido 3-(((1-(sulfo-
15 metil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-formiloxi-2-fenil-
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

 Se hace reaccionar ácido 7-(2-hidroxi-2-fe-
nilacetamido)cefalosporánico con sal de sodio de 1-(sulfo-
metil)-1H-tetrazol-5-tiol, para producir el ácido 3-(((1-
20 (sulfometil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-hidroxi-2-
fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

 Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-tienil)-
acetamido)cefalosporánico con 2-oxazoltiol para producir
el ácido 3-(((oxazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)aceta-
25 mido)-3-cefem-4-carboxílico.

 Se hace reaccionar ácido 7-(2-formiloxi-
2-fenilacetamido)cefalosporánico y 1-(carboximetil)-1H-te-
trazol-5-tiol para producir el ácido 3-(((1-(carboximetil)-
1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-formiloxi-2-fenilacetami-
30 do)-3-cefem-4-carboxílico.

1 Se hacen reaccionar ácido 7-(2-(trifluoro-
metiltio)acetamido)cefalosporánico y 1-metil-1H-tetrazol-5-
tiol para preparar el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-
tio)metil)-7-(2-(trifluorometiltio)acetamido)-3-cefem-4-car-
5 boxílico.

Se hace reaccionar ácido 7-(2-(cianometil-
tio)acetamido)cefalosporánico con 1-metil-1H-tetrazol-5-
tiol para producir el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-
tio)metil)-7-(2-(cianometiltio)acetamido)-3-cefem-4-carbo-
10 xílico.

Se hace reaccionar ácido 7-metoxi-7-(2-(cia-
nometiltio)acetamido)cefalosporánico con 1-metil-1H-tetra-
zol-5-tiol para obtener el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-
5-il)tio)metil)-7-metoxi-7-(2-(cianometiltio)acetamido)-3-
15 cefem-4-carboxílico.

Se hacen reaccionar ácido 7-(2-(o-benzoila-
minometilfenil)acetamido)cefalosporánico y 1-(carboximetil)-
1H-tetrazol-5-tiol para preparar el ácido 3-(((1-(carboxi-
metil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(o-benzoilamino-
20 metilfenil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

Se hace reaccionar ácido 7-(2-ureido-2-tien-
nilacetamido)cefalosporánico con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol
para obtener el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)me-
til)-7-(2-ureido-2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxíli-
25 co.

Se hace reaccionar ácido 7-(2-(2-amino-4-
tiazolil)acetamido)cefalosporánico con 1-(2-(dimetilamino)-
etil)-1H-tetrazol-5-tiol para producir el ácido 3-(((1-(2-
dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-ami-
30 no-4-tiazolil)acetamido)cefalosporánico.

1 Se hace reaccionar ácido 7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico con 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-tiol para preparar el ácido 3-(((4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)tio)metil)-7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Se hace reaccionar ácido 7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico con 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-tiol para preparar el ácido 3-(((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)tio)metil)-7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

10 Se hacen reaccionar ácido 7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico y 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol para producir el ácido 3-(((1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

15 Se hace reaccionar ácido 7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico con 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol para obtener el ácido 3-(((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio)metil)-7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Se hace reaccionar ácido 7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico con 1-bencil-1H-tetrazol-5-tiol para obtener el ácido 3-(((1-bencil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico.

25 Se hace reaccionar ácido 7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico con tiourea para obtener el ácido 3-amidinotiometil-7-(5-benzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

30

1 Se hace reaccionar ácido 7-metoxi-7-(5-ben-
zoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico con 1-metil-
1H-tetrazol-5-tiol para obtener el ácido 3-(((1-metil-1H-
5 tetrazol-5-il)tio)metil)-7-metoxi-7-(5-benzoilamino-5-car-
boxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

Se hace reaccionar ácido 7-metoxi-7-(5-ben-
zoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico con 5-metil-
1,3,4-tiadiazol-2-tiol para obtener el ácido 3-(((5-metil-
1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-metoxi-7-(5-benzoilami-
10 no-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

Se hace reaccionar ácido 7-metoxi-7-(5-ben-
zoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico con 4,5-dihí-
dro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-tiol para obte-
ner el ácido 3-(((4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,
15 4-triazin-3-il)tio)metil)-7-metoxi-7-(5-benzoilamino-5-
carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

Se hacen reaccionar ácido 7-metoxi-7-(5-
benzoilamino-5-carboxivaleramido)cefalosporánico y tiourea
para obtener el ácido 3-amidinotiometil-7-metoxi-7-(5-ben-
zoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.
20

Se hace reaccionar ácido 7-(5-butoxicarbo-
nilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamiloximetil-3-cefem-
4-carboxílico con tiourea para preparar el ácido 3-amidi-
notiometil-7-(5-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-
25 cefem-4-carboxílico.

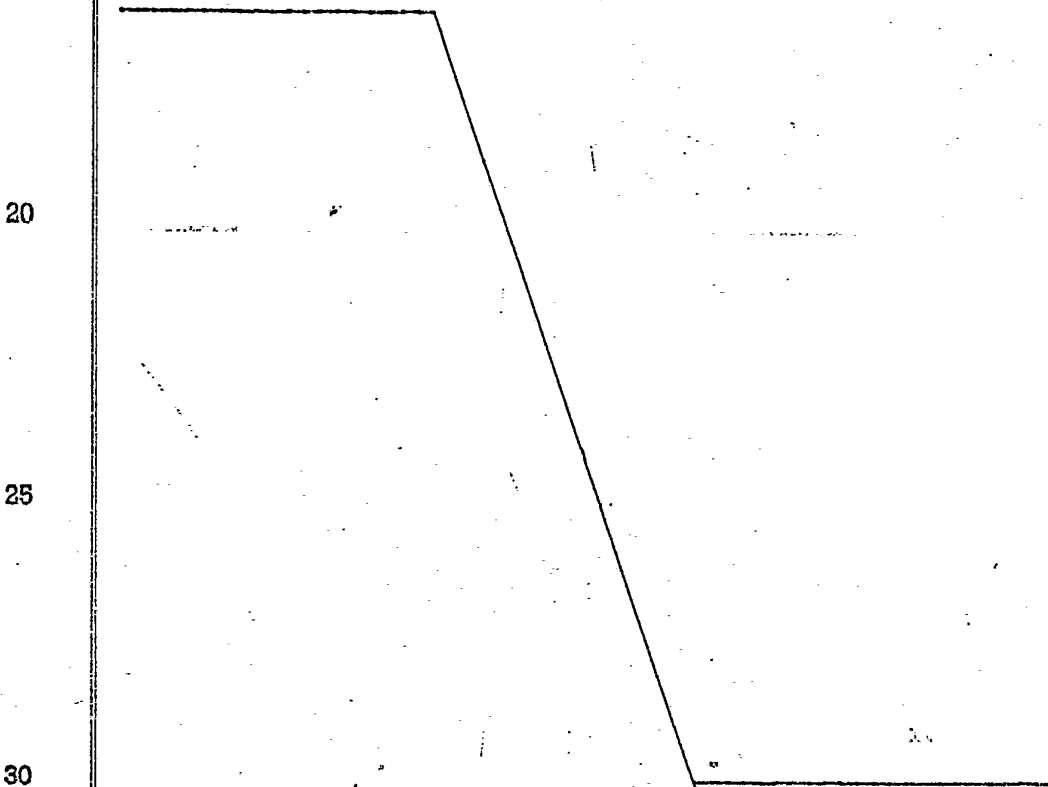
Se hace reaccionar ácido 7-(5-butoxicarbo-
nilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamiloximetil-3-cefem-
4-carboxílico con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol para obtener
el ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-bu-
30 toxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxíli-

1 co.

Se hacen reaccionar ácido 7-(5-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol para preparar el ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(5-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

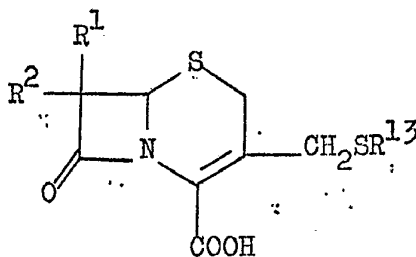
Se hacen reaccionar ácido 7-(5-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol para preparar el ácido 3-(((1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico.

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

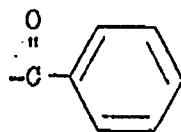
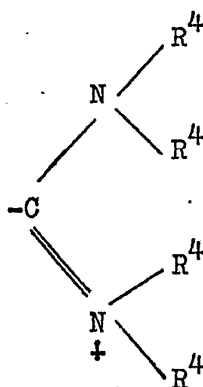


- REIVINDICACIONES -

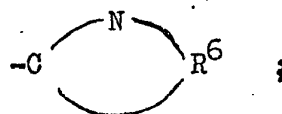
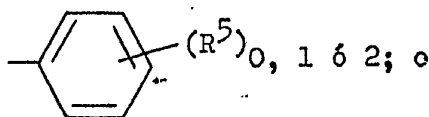
1. Un nuevo procedimiento para preparar un compuesto de cefalosporina de fórmula



en donde R¹³ es



-alquilo de C₁-C₄,

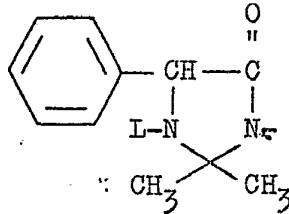


R¹ es hidrógeno o metoxi;

1

R² es ftalimido, succinimido, un radical de

fórmula

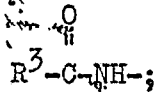


, en donde L es hidrógeno o

5

nitroso, o un radical de fórmula

10



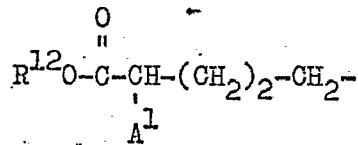
R³ es

15

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo de C₁-C₆,
- (3) -CH₂-(cloroalquilo de C₁-C₃),
- (4) -CH₂-(fluoroalquilo de C₁-C₃),
- (5) cianoalquilo de C₁-C₄,
- (6) hidroxialquilo de C₁-C₄,
- (7) p-nitrobencilóxi,
- (8) ter-butoxi,
- (9) (2,2,2-tridoroetoxi),
- (10) un radical 4-amino-4-carboxibutilo protegido de fórmula

20

25



30

en donde A¹ es un grupo amino pro-

1

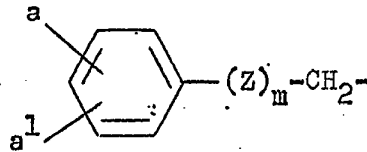
...tegido y R^{12} es hidrógeno o alquilo de $C_1 - C_4$

(11) 4-oxo-4-carboxibutilo;

(12) 3-carboxipropilo;

5

(13) un radical de fórmula



10

en donde cada una de a y a^1 es independientemente hidrógeno, alquilo de $C_1 - C_4$, alcoxi de $C_1 - C_4$, halógeno, hidroxi, o A^1CH_2- , en donde A^1 es, como anteriormente, amino protegido; Z es O o S; y m es 0 ó 1;

15

(14) un radical de fórmula



20

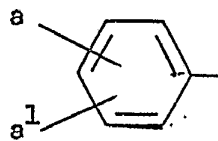
en donde P es

(a) 2-tienilo,

(b) 3-tienilo, o

(c) un grupo fenilo de fórmula

25



en donde a y a^1 son como se define anteriormente; y

30

1

en donde Q es

- (a) hidroxilo,
- (b) formiloxi,
- (c) acetoxi,

5

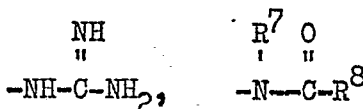
(d) carboxi de la fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{A}^2$, en donde A^2 es difenilmetilo, p-nitrobencilo, bencilo, 2,2,2-tricloroetilo, ter-butilo, o p-metoxibencilo;

10

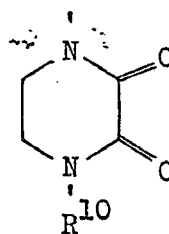
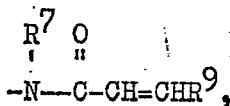
- (e) sulfato, o oxisulfonilo de metal alcalino.
- (f) un grupo amino protegido,
- (g) un grupo amino acilado de fórmula

15

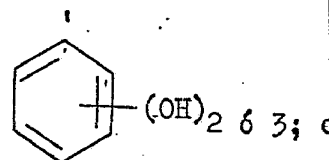
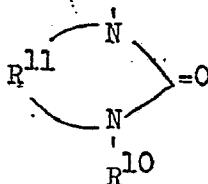
$\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{H}-\text{C}-\text{T}$, en donde T representa



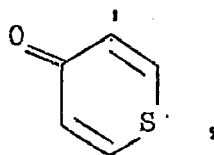
20



25

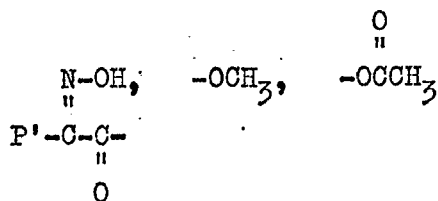


30



en donde R⁷ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃; R⁸ es fenilo, halofenilo, furilo, monometilamino, dimetilamino, monoetilamino, dietilamino, metiletilamino, propilamino, dipropilamino, diisopropilamino, fenilamino o difenilamino; R⁹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o fenilo; R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, o metilsulfonilo; y R¹¹ es etileno, trimetileno o vinileno;

(15) un radical de fórmula



en donde P' es P como se define anteriormente, o 2-furilo, 5-amino-4-tiazolilo protegido.

(16) un radical de fórmula V-S(O)_n-CH₂- en donde V representa -CF₃ o -CH₂-X, en donde X representa hidrógeno, metilo, CF₃, CN o N₃ y n representa 0, 1 ó 2;

(17) un radical de fórmula Y-CH₂- en donde Y es

- 2-tienilo,
- 3-tienilo,
- 2-furilo,
- 2-oxazolilo,
- 2-tiazolilo,

1

1-tetrazolilo,

1-benzotriazolilo,

2-oxazoliltio,

2-tiazoliltio,

5

1,2,3-triazol-5-iltio,

1,3,4-triazol-2-iltio,

1,3,4-tiadiazol-2-iltio,

5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio
protegido,

10

5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio,

1,2,4-tiadiazol-5-iltio,

3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio,

1,2,5-tiadiazol-3-iltio,

1,3,4-oxadiazol-2-iltio,

15

5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio,

1-metil-5-tetrazoliltio,

piridiltio,

4-ciano-1,2,3-triazol-1-ilo,

3-ciano-1,2,4-triazol-1-ilo, o

20

2-amino-4-tiazolilo protegido;

cada R⁴ es independientemente

hidrógeno

alquilo de C₁-C₄,

alquenilo de C₂-C₃,

ciclohexilo, o

fenilo;

25

cada R⁵ es independientemente alquilo de

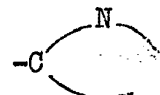
C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halo, hidroxilo,

nitro, ciano, metansulfonamido o tri-

fluorometilo; y

30

R⁶ es

una unidad que con el ,

comprende un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros, insustituido o sustituido, que tiene un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de las siguientes combinaciones:

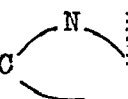
1 nitrógeno y 0 ó 1 oxígeno o azufre,

2 nitrógenos y 0 ó 1 oxígeno o azufre,

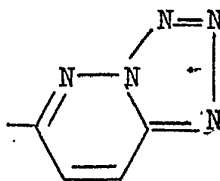
3 nitrógenos y 0 ó 1 oxígeno, o

4 nitrógenos,

siendo carbono todos los demás átomos del anillo; o una unidad que con

el , comprende 2-benzoxa-

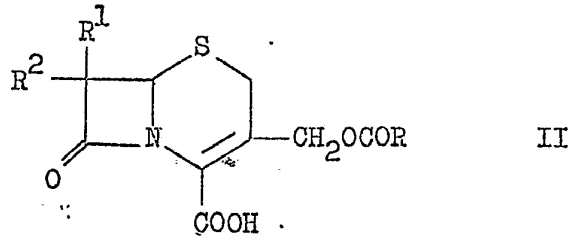
zolilo, o un radical de fórmula



cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar

1 un compuesto de fórmula

5



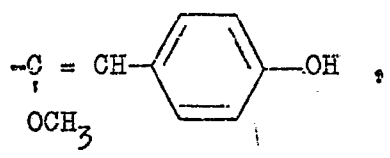
10

en donde R¹ y R² son como se define anteriormente, y

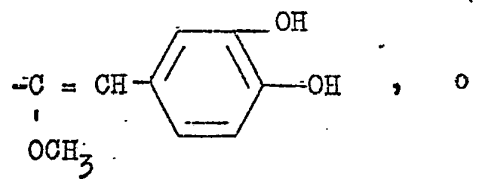
R es

- alquilo de C₁-C₃,
- cicloalquilo de C₄-C₆,
- amino,
- mono- o di(alquilo de C₁-C₃)amino,

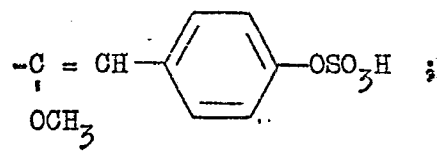
15



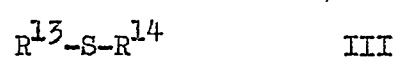
20



25



con un nucleófilo de azufre de fórmula



30

1 en donde R^{13} es como se define anteriormente, y R^{14} es hi-
drógeno, o cuando y solamente cuando R^{13} es un grupo meti-
lenamino, R^{14} se combina con R^{13} para formar una tiourea;
5 en un disolvente orgánico en condiciones esencialmente an-
hidras.

2. Un procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque la temperatura es de 50°C a 140°C.

3. Un procedimiento según la reivindicación
2, caracterizado porque la temperatura es de 70°C a 120°C.

10 4. Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el disolvente
es un hidrocarburo, un alcohol, una amida, un éter, una ce-
tona, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico,
un hidrocarburo halogenado, un compuesto nitro, un nitrilo
15 o un tioéter..

5. Un procedimiento según la reivindicación
4, caracterizado porque el disolvente es acetonitrilo, 1,2-
dicloroetano, cloruro de metileno, propionitrilo, nitrometa-
no, nitroetano, ácido acético, acetato de isopropilo, aceta-
20 to de butilo o metilisobutilcetona.

6. Un procedimiento según la reivindicación
4, caracterizado porque el disolvente es fluorbenceno, tio-
feno, metiletilcetona, 1,1,2-tricloroetano, cloroformo, ben-
ceno, tetracloruro de carbono, isopropanol, nitrobenzono,
25 carbonato de propileno, carbonato de etileno, 2-nitropropano
o formiato de n-butilo.

7. Un procedimiento según la reivindicación
5, caracterizado porque el disolvente es nitrometano.

30 8. Un procedimiento según la reivindicación
5, caracterizado porque el disolvente es propionitrilo.

1

9. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente es acetonitrilo.

10. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado en que el disolvente es ácido acético.

5

11. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente es 1,2-dicloroetano.

12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde en el compuesto de fórmula II R es alquilo de C_1-C_3 , cicloalquilo de C_4-C_6 , amino o mono- o di-(alquilo de C_1-C_3)amino.

10

13. Un procedimiento según la reivindicación 12 donde R es metilo,

14. Un procedimiento según la reivindicación 12, donde R es amino.

15

15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-(2-tienil)acetamido).

20

16. Un procedimiento según la reivindicación 15, donde el nombre del compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-amidinotiometil-7-(2-(2-tienil)-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, donde el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es tiourea.

25

17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno, R^2 es 2-(2-tienil)acetamido y R^{13} es un grupo heteroarilo.

30

18. Un procedimiento según la reivindicación 17 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II)

1 es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico y el com-
puesto de formula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

5 19. Un procedimiento según la reivindicación
17 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido 3-(((
4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)tio)me-
til)-7-(2-(2-tienil)-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el
compuesto de formula (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)
cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) 4,5-dihidro-
6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-tiol.

10 20. Un procedimiento según la reivindicación
17 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido 3-
-(((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula
15 (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico, y
el compuesto de formula (III) es 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-
tiol.

20 21. Un procedimiento según la reivindicación
17 donde el compuesto de formula (I) obtenido es el ácido 3-
(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)-
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II)
es 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de
fórmula (III) es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

25 22. Un procedimiento según la reivindica-
ción 17, donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es el
ácido 3-(((benzotiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)-ace-
tamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II)
es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico, y el
compuesto de fórmula (III) es 2-mercaptobenzotiazol.

30 23. Un procedimiento según la reivindica-
ción 17, donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es áci-

1 do 3-(((5-(N-metilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)
-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compues
to de fórmula (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefa-
5 losporánico y el compuesto de fórmula (III) es 5-(N-metila-
cetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

24. Un procedimiento según la reivindicación
17. donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-
(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula
10 (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)-cefalosporánico y
el compuesto de fórmula (III) es 3-metil-1,2,4-oxadiazol-
5-tiol.

25. Un procedimiento según la reivindica-
ción 17 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido
15 3-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, donde el compuesto de fór-
mula (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico
y el compuesto de fórmula (III) es 3-metil-1,2,4-tiadiazol-
5-tiol.

26. Un procedimiento según la reivindica-
ción 17 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido
20 3-(((pirimidin-2-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-
cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido
7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de
fórmula (III) es 2-mercaptopirimidina.

27. Un procedimiento según la reivindicación
17 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-
(((4-feniltiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-
3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es áci-
do 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto
30

1 de fórmula (III) es 4-fenil-2-tiazóltiol.

5 28. Un procedimiento según la reivindicación 17 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es el ácido 3-(((3-(aminometilo protegido)-1,2,4-triazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 3-(aminometilo protegido)-1,2,4-triazol-5-tiol.

10 29. Un procedimiento según la reivindicación 17 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es el ácido 3-(((1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)-acetamido)cefalosporánico el compuesto de fórmula (III) es 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol.

15 30. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamido.

20 31. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R^{13} es un grupo heteroarilo.

25 32. Un procedimiento según la reivindicación 31 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

30 33. Un procedimiento según la reivindicación 31 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(1H-tetrazol-

1 1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

5 34. Un procedimiento según la reivindicación 31 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((oxazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 2-oxazoltiol.

10 35. Un procedimiento según la reivindicación 31 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((1,3,4-triazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1,3,4-triazol-5-tiol.

15 36. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-formiloxi-2-fenilacetamido.

20 37. Un procedimiento según la reivindicación 36 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

25 38. Un procedimiento según la reivindicación 36 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((oxazol-2-il)tio)metil)-7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico y el com-
30

1 compuesto de fórmula (III) es 2-oxazoltiol.

39. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es formamido,

5 40. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es acetamido.

10 41. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-fenilacetamido.

15 42. Un procedimiento según la reivindicación 41 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-fenilacetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

20 43. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde R^1 es metoxi y R^2 es 2-fenilacetamido.

44. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-fenoxiacetamido.

25 45. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-(amino protegido)-2-fenilacetamido.

30 46. Un procedimiento según la reivindicación 45 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(amino protegido)-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(amino protegido)-2-fenilace-

1 tamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es
1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

5 47. Un procedimiento según cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es
2-(amino protegido)-2-(p-hidroxifenil)acetamido.

10 48. Un procedimiento según la reivindicación
47 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-
(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(amino protegi-
do)-2-(p-hidroxifenil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el
compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-amino protegido)-2-
(p-hidroxifenil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de
fórmula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

15 49. Un procedimiento según cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es
2-(carboxi protegido)-2-fenilacetamido.

20 50. Un procedimiento según la reivindica-
ción 49 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido
3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-carboxi pro-
tegido)-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compues-
to de fórmula (II) es ácido 7-(2-carboxi protegido)-2-feni-
lacetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III)
es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

25 51. Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es N-
((1,3-dimetilureido)carbonil)-2-fenilglicilamido.

30 52. Un procedimiento según la reivindicación
51 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-
(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(N-((1,3-dimetilu-
reido)carbonil)-2-fenil-glicilamido)-3-cefem-4-carboxílico
el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(N-((1,3-dimetilu-

1 reido)carbonil)-2-fenilglicilamido)cefalosporánico y el
compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

5 53. Un procedimiento según cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es
5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido.

10 54. Un procedimiento según la reivindicación
53 donde el compuesto de fórmula (I) obtenida es ácido 3-
(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-(amino protegi-
do)-5-(COOR¹²) valeramido)-3-cefem-4-carboxílico, el com-
puesto de fórmula (II) es ácido 7-(5-(amino protegido)-5-
(COOR¹²)valeramido)cefalosporánico y el compuesto de formu-
la (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

15 55. Un procedimiento según la reivindica-
ción 53 donde el compuesto de fórmula obtenido es ácido
3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(5-(amino
protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico, don-
de el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(5-(amino prote-
gio)-5-(COOR¹²)valeramido)cefalosporánico y el compuesto de
20 fórmula (III) es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

25 56. Un procedimiento según cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es
2-((4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil)carbonilamino)-2-(p-hi-
droxifenil)acetamido.

30 57. Un procedimiento según la reivindica-
ción 56 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido
3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-((4-etil-2,3-

1 dioxo-1-piperazinil)carbonilamino)-2-(p-hidroxifenil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II) es ácido 7-(2-((4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil)carbonilamino)-2-(p-hidroxifenil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de formula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

5 58. Un procedimiento según cualquier de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es metoxi y R^2 es 2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido, .

10 59. Un procedimiento según la reivindicación 58, donde el compuesto de formula (I) obtenida es ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil-7-metoxi-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II) es ácido 7-metoxi-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

15 60. Un procedimiento según cualquier de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^{13} es un grupo heteroarilo.

20 61. Un procedimiento según la reivindicación 60 donde R^{13} es 1H-tetrazol-5-ilo, y el compuesto de formula (II) es 1H-tetrazol-5-tiol.

25 62. Un procedimiento según la reivindicación 60 donde R^{13} es 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, y el compuesto de fórmula (II) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

30 63. Un procedimiento según la reivindicación 60, donde R^{13} es 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, y el compuesto de fórmula (III) es 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol.

64. Un procedimiento según la reivindicación 60 donde R^{13} es 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, y el compuesto de fórmula (III) es 1,3,4-tiadiazol-5-tiol.

1 65. Un procedimiento según la reivindicación 60 donde R^{13} es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, y el compuesto de fórmula (III) es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

5 66. Un procedimiento según la reivindicación 60 donde R^{13} es un triazol, y el compuesto de fórmula (III) es un triazolil-tiol.

10 67. Un procedimiento según la reivindicación 60, donde R^{13} es 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-ilo, y el compuesto de fórmula (III) es 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-tiol.

15 68. Un procedimiento según la reivindicación 60, donde R^{13} es tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo, y el compuesto de fórmula (III) es tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-tiol.

20 69. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-(o-(aminometilo protegido)-fenil)acetamido.

25 70. Un procedimiento según la reivindicación 17 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((oxazol-2-il)tio)metil)-7-(2-(2-tienil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(2-tienil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 2-oxazoltiol.

30 71. Un procedimiento según la reivindicación 36 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico y el compuesto en fórmula (III) es 1-carboximetil-1H-tetrazol-5-tiol.

1 72. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-trifluorometiltioacetamido.

5 73. Un procedimiento según la reivindicación 72 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-trifluorometiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-trifluorometiltioacetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

10 74. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es metoxi y R^2 es cianometiltioacetamido.

15 75. Un procedimiento según la reivindicación 74 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-metoxi-7-(2-cianometiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-metoxi-7-(2-cianometiltioacetamido)cefalosporánico el compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

20 76. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-(o-aminometilfenilo protegido)acetamido.

25 77. Un procedimiento según la reivindicación 76 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(o-aminometilfenilo protegido)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-(o-aminometilfenilo protegido)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol.

1 78. Un procedimiento según la reivindicación 53 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)metil)-7-(5-amino protegido)-5-(COOR¹²)-valeramido-3-cefem
5 -4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)-valeramido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-tiol.

10 79. Un procedimiento según la reivindicación 53 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)tio)metil)-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)-valeramido-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)-valeramido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-tiol.
15

20 80. Un procedimiento según la reivindicación 53 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)-valeramido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)-valeramido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol.

25 81. Un procedimiento según la reivindicación 53 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio)metil)-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)-valeramido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)-valeramido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.
30

82. Un procedimiento según la reivindicación

1 53 donde el compuesto de formula (I) es ácido 3-(((1-bencil-
1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-(amino protegido)-5-(COO-
R¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de for-
5 mula (II) es ácido 7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valera-
mido)cefalosporánico y el compuesto de formula (III) es 1-ben-
cil-1H-tetrazol-5-tiol.

83. Un procedimiento según la reivindica-
ción 53 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-amidi-
notiometil-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-ce-
10 fem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II) es ácido 7-
(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)cefalosporánico y
el compuesto de formula (III) es tio-urea.

84. Un procedimiento según cualquier de las
reivindicaciones 1 a 14 donde R¹ es metoxi y R² es 5-(amino
15 protegido)-5-(COOR¹²)valeramido.

85. Un procedimiento según la reivindica-
ción 84 donde el compuesto de formula (I) obtenida es ácido
3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-metoxi-7-(5-(ami-
20 no protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico,
el compuesto de formula (II) es ácido 7-metoxi-7-(5-amino
protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)cefalosporánico y el com-
puesto de formula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

86. Un procedimiento según la reivindicación
25 84 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido
3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-metoxi-7-(5-
(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxí-
lico, el compuesto de formula (II) es ácido 7-metoxi-7-(5-
(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)cefalosporánico y el
30 compuesto de formula (III), es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

87. Un procedimiento según la reivindicación

1 84 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido 3-
(((4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)
tio)metil)-7-metoxi-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valera-
mido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II)
5 es ácido 7-metoxi-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-
cefalosporánico y el compuesto de formula (III) es 4,5-
dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-tiol.

10 88. Un procedimiento según la reivindicación
84 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido 3-amidino-
metil-7-metoxi-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-
3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II) es
ácido 7-metoxi-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-
cefalosporánico y el compuesto de formula (III) es tiourea.

15 89. Un procedimiento según cualquier de las
reivindicaciones 1 a 12 ó 14 donde en el compuesto de formula
II, R es amino.

20 90. Un procedimiento según la reivindicación
89 donde R¹ es hidrógeno y R² es 5-(amino protegido)-5-(CO-
OR¹²)valeramido.

25 91. Un procedimiento según la reivindicación
90 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido
3-amidinotiometil-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-
3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II) es
ácido 3-carbomolloximetil-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)
valeramido)-3-cefem-4-carboxílico y el compuesto de formula
(III) es tiourea.

30 92. Un procedimiento según la reivindicación
90 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-
(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-(amino protegido)-
5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico, el compues-

to de formula (II) es ácido 3-carbamoiloximetil-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico y el compuesto de formula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

93. Un procedimiento según la reivindicación 90 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido 3-(((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II) es ácido 3-carbamoiloximetil-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico y el compuesto de formula (III) es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

94. Un procedimiento según la reivindicación 90 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido 3-(((1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II) es ácido 3-carbamoiloximetil-7-(5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido)-3-cefem-4-carboxílico y el compuesto de formula (III) es 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-tiol.

95. Un procedimiento según la reivindicación 89 donde R¹ es metoxi y R² es 5-(amino protegido)-5-(COOR¹²)valeramido,

96. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto de formula (I) obtenido es ácido 3-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)-metil)-7-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de formula (II) es 7-tetrazol-1-il-acetamido y el compuesto de formula (III) es 1,3,4-tiadiazol-2-tiol.

97. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R¹ es hidrógeno y R² es 2-hidroxi-2-fenilace-

1

tamido.

5

98. Un procedimiento según la reivindicación 97 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-hidroxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-hidroxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

10

99. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((1-(oxisulfonilmetilo de metal alcalino)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-hidroxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-hidroxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-(oxisulfonilmetilo de metal alcalino)-1H-tetrazol-5-tiol.

15

20

100. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((1-oxisulfonilmetilo de metal alcalino)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-(oxisulfonilmetilo de metal alcalino)-1H-tetrazol-5-tiol.

25

101. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno y R^2 es-cianometiltioacetamido.

30

102. Un procedimiento según la reivindicación 101 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-cianometiltioacetamido)

1 do)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es
ácido 7-(2-cianometiltioacetamido)cefalosporánico y el com-
puesto de formula (III) es 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol.

5 103. Un procedimiento según la reivindica-
ción 1, el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-
(((tetrazolo [1,5-b]piridazin-6-il)tio)metil)-7-(2-(o-amino-
metilfenilo protegido)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el
compuesto de formula (II) es ácido 7-(2-(o-aminometilfenilo
protegido)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmu-
10 la (III) es tetrazol[1,5-b]piridazin-6-tiol.

104. Un procedimiento según la reivindica-
ción 1, donde R¹ es hidrógeno y R² es 2-ureido-2-tienilace-
tamido.

15 105. Un procedimiento según la reivindica-
ción 104 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es, áci-
do 3-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-ureido-2-
tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de
fórmula II) es ácido 7-(2-ureido-2-tienilacetamido)cefalos-
poránico y el compuesto de fórmula (III) es 1-metil-1H-te-
20 trazol-5-tiol.

106. Un procedimiento según la reivindica-
ción 1 donde R¹ es hidrógeno y R² es 2-(2-amino-4-tiazolil)
acetamido.

25 107. Un procedimiento según la reivindica-
ción 106 donde el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(((1-
(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-7-(2-(2-
amino-4-tiazolil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compues-
to de fórmula (II) es ácido 7-(2-(2-amino-4-tiazolil)aceta-
mido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 1-
30 (2-(2-dimetilamino)etil-1H-tetrazol-5-tiol.

1

108. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es 2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido.

5

109. Un procedimiento según la reivindicación 90 donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es ácido 3-(((4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)tio)metil)-7-(2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula (II) es ácido 7-(2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)cefalosporánico y el compuesto de fórmula (III) es 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-tiol.

10

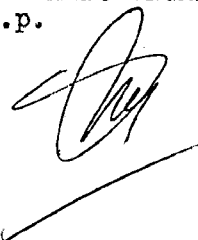
110. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ciento cuarenta y siete páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 7 Marzo 1.978
BERNARDO UNGRIA
P.P.



25

30