



10 ES	17 21	NUMERO 475.659	18 A I
20	FECHA DE PRESENTACION 1 Diciembre de 1978		

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

60 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
48719/75 14952/76	27.11.1975 13.4.1976	Inglaterra Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7D	453.722 de 26.11.76

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFALOSPORINA.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, GRAN BRETAÑA.

72 INVENTOR (ES)
Kenneth David Hardy y George Burton, ambos de nacionalidad británica.

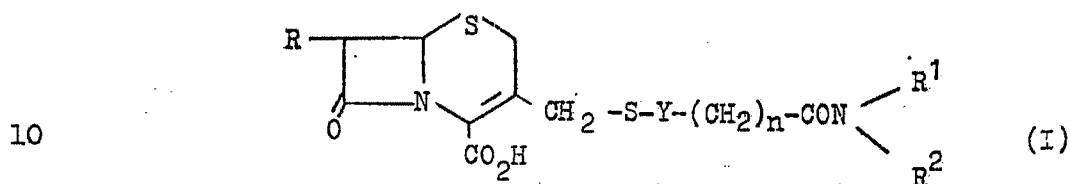
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BEENARDO UNGRIA GOIBURU.

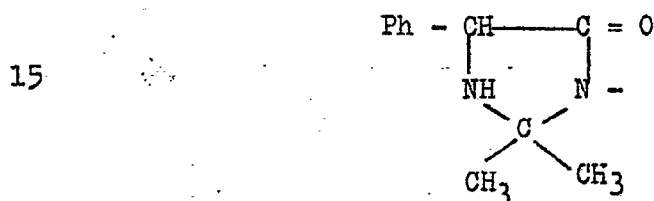
POOR  
QUALITY

1            Esta invención se refiere a compuestos de cefalosporina, a un procedimiento para su preparación y a compuestos intermedios útiles en su preparación.

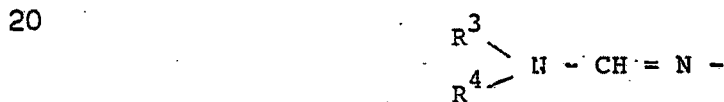
5            De acuerdo con esta invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo:



donde R representa un grupo acilamino orgánico, un grupo de fórmula:



o un grupo de fórmula:



donde

25            R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno de ellos un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico;

1            Y representa un anillo nitrogenado de 5 miembros;  
             n es 0 o 1 y  
             R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos es  
             hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

5            Los compuestos de esta invención comprenden los ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables del compuesto (I). Entre los ésteres adecuados se encuentran los que se hidrolizan fácilmente en el organismo humano para producir el ácido original, por ejemplo los ésteres aciloxialquílicos tales como éster acetoximetílico, pivaloiloioximetílico, α-acetoxietílico, α-acetoxibencílico y α-pivaloiloioxietílico; ésteres alcóxicarboniloxialquílicos tales como etoxicarboniloxi  
10            metílico y α-etoxicarboniloxi etílico; y ésteres de lactona, tiolactona y ditiolactona, es decir, grupos éster de fórmula:



             donde X' e Y' son oxígeno o azufre y Z' es un grupo etileno o un grupo 1,2-fenileno, opcionalmente sustituido con alcoxi inferior, halógeno o nitro.

20            Los grupos éster preferidos son los ésteres de ftalida y de 5,6-dimetoxiftalida.

             Las sales adecuadas del compuesto de fórmula (I) son las sales metálicas, v.g. aluminio, metales alcalinos como sodio o potasio, metales alcalino-térreos como calcio o mag-  
25            nesio y amonio o amonio sustituido, por ejemplo las sales for-

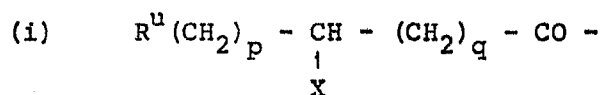
1 madas con alquilaminas inferiores como trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores como 2-hidroxi-etilamina, bis(2-hidroxi-etil)amina o tri(2-hidroxi-etil)amina, cicloalquilaminas como biciclohexilamina o con procaína, dibencilamina, N,N-dibenciletildiamina, 1-efenamina, N-etilpiperidina, N-bencil-  
5  $\beta$ -fenetilamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietil-etildiamina o bases del tipo piridínico como piridina, colidina o quinoleína u otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con la bencilpenicilina.

10 Cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino libre, también se incluyen dentro de esta invención las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. Las sales de adición de ácidos adecuadas de los compuestos de fórmula (I) son, por ejemplo, las sales  
15 inorgánicas como el sulfato, nitrato, fosfato y borato; hidrohaleuros, v.g. hidrocloreuro, hidrobromuro e hidroyoduro; y sales de adición de ácidos orgánicos como acetato, oxalato, tartrato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, metanosulfonato, p-toluensulfonato y trifluoracetato.

20 Cuando R es un grupo acilamino orgánico, son ejemplos específicos cualquiera de las cadenas laterales acilamino encontradas en las penicilinas y cefalosporinas antibacteriallymente activas conocidas. A lo largo de los años se ha encontrado que modificando la identidad del grupo 7-acilamino de  
25 las cef-3-emas, el espectro y/o el nivel de actividad anti-

1 bacteriana de cualquier cef-3-ema dada puede ser modificado.  
Análogamente, en este caso, para cualquier valor dado del  
3-sustituyente en la fórmula (I) puede introducirse un número  
muy grande de grupos 7-acilamino, produciendo una gama de com-  
5 puestos de espectros y niveles de actividad ampliamente dife-  
rentes. En general, sin embargo, cualquiera que sea la iden-  
tidad del grupo acilamino R los compuestos de fórmula (I) pre-  
sentan cierta actividad y los que están familiarizados con la  
técnica de las cefalosporinas son conocedores de la gama de  
10 grupos acilamino R que puede ser introducida.

Por lo tanto, en general, R en la fórmula (I) puede  
ser cualquiera de los grupos acilamino orgánicos que están  
presentes en las penicilinas y cefalosporinas naturales y  
semisintéticas registradas. El radical acilo puede ser, por  
15 ejemplo, uno de los siguientes grupos de fórmulas (i) - (iv):

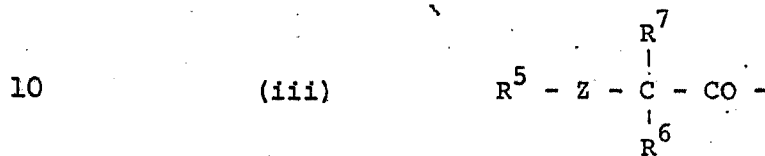


donde  $R^u$  representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo (espe-  
cialmente cicloalquilo  $C_3-C_6$ ), alquenilo, cicloalquenilo,  
20 arilo (especialmente fonilo o fenilo sustituido) o un hetero-  
ciclo; X representa hidrógeno, halógeno, carboxi, carboxi es-  
terificado, azida, amino, amino sustituido (comprendidos los  
grupos ureido, ureido sustituido, por ejemplo acilureido,  
guanidino y guanidino sustituido), un grupo triazolilo, un  
25 grupo tetrazolilo, un grupo ciano, un grupo aciloxi (v.g.

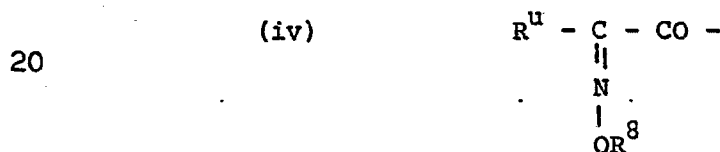
1 un grupo formiloxi o alcanoiloxi inferior) o un grupo hidro-  
 2 xi esterificado y p y q representan cada una de ellas indepen-  
 3 dientemente 0, 1, 2 o 3.



6 donde r es un número entero de 1 a 4 y X es el definido en (i).



11 donde R<sup>5</sup> es un grupo alquilo, aralquilo, arilo (especialmente  
 12 fenilo o fenilo sustituido), cicloalquilo (especialmente ci-  
 13 cloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo sustituido), cicloalquenilo  
 14 (especialmente ciclohexenilo o ciclohexadienilo) o un grupo  
 15 heterocíclico (especialmente tienilo o piridilo); R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>  
 16 son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior, fenilo,  
 17 bencilo o feniletilo y Z es oxígeno o azufre.



21 donde R<sup>8</sup> es un grupo alquilo inferior y R<sup>u</sup> es el definido  
 22 anteriormente.

25 Como ejemplos específicos de grupos acilamino orgáni-  
 26 cos R que pueden encontrarse en los compuestos de esta inven-

1 ción podemos citar los grupos 2-tienilacetamido, 3-tienil-  
acetamido, fenilacetamido, 2-hidroxifenilacetamido, 2-ami-  
nofenilacetamido, 4-piridilacetamido, 2-amino-2-(4-hidroxi-  
fenil)acetamido, 2-metoxiimino-2-fur-2'-ilacetamido, 2-car-  
5 boxi-2-tien-3-ilacetamido, 2-carboxi-2-fenilacetamido, 2-car-  
boxi-2-(4-hidroxifenil)acetamido y 1-tetrazolilacetamido pe-  
ro más adelante se ilustran específicamente en los ejemplos  
de esta memoria otros grupos acilo.

Una clase de compuestos de fórmula (I) son aquéllos  
10 donde el radical acilo del grupo R es de fórmula (i) donde p  
y q son 0,  $R^u$  representa un grupo furilo, tienilo, cicloalqui-  
lo, cicloalquenilo o fenilo o un grupo fenilo sustituido con  
hidroxi, halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior,  
amino o carboxi y X representa hidrógeno, hidroxi, amino, car-  
15 boxi, carboxi salificado, carboxi esterificado, ureido o acil-  
ureido.

Dentro de esta clase, los grupos  $R^u$  adecuados son  
2- y 3-furilo, 2- y 3-tienilo, ciclopropilo, ciclobutilo,  
ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo,  
20 ciclohexenilo, ciclohexa-1,4-dienilo, fenilo, 4-hidroxifeni-  
lo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 4-metoxi-  
fenilo. Preferiblemente  $R^u$  es un grupo 2- o 3-tienilo, fenilo  
o 4-hidroxifenilo.

El grupo X puede ser, por ejemplo, hidrógeno, carboxi  
25 esterificado, ureido o acilureido.

1                    Preferiblemente el grupo X es hidrógeno, amino, carboxi o acilureido. Cuando X es un grupo acilureido, puede ser de fórmula:



donde  $\text{R}^{\text{Y}}$  es hidrógeno o un grupo alquilo inferior o bencilo y Z es un radical orgánico que contiene hasta 20 átomos de carbono o bien  $\text{R}^{\text{Y}}$  y Z junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Z puede ser, por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ; alquenido  $\text{C}_{1-10}$ ; aralquilo o aralquenido donde los radicales alquilo y alquenido son  $\text{C}_{1-10}$  y los radicales arilo son fenilo, tienilo, furilo, piridilo o fenilo sustituido donde los sustituyentes están seleccionados entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , halógeno, nitro y amino; alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , cicloalcoxi  $\text{C}_{5-7}$ ; alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , alquilo  $\text{C}_{1-10}$  funcionalmente sustituido, donde el sustituyente funcional es, por ejemplo, alquiltio  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  o fenoxi.

20                    Preferiblemente Z es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o alquenido  $\text{C}_{1-6}$ , pudiendo estar sustituido cualquiera de ellos con un grupo fenilo, halofenilo o nitrofenilo o Z es un grupo furilo o tienilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos halógeno, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-3}$  o alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ; o

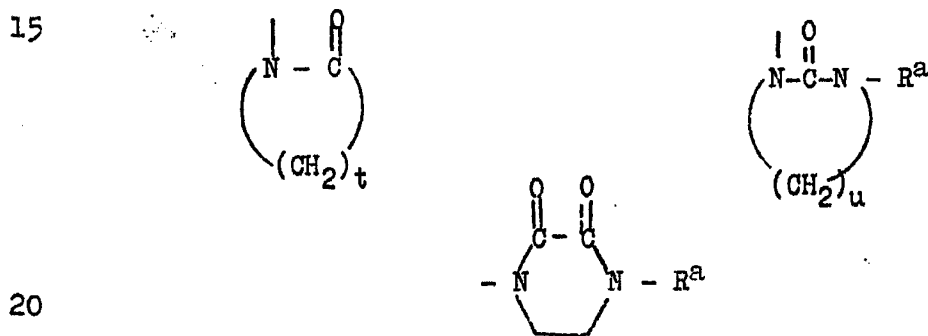
25

1 bien R<sup>Y</sup> y Z junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están enlazados forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros.

Adecuadamente R<sup>Y</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, preferiblemente metilo.

5 El grupo Z puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, prop-2-enilo, but-2-enilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, p-clorobencilo, 2-(p-clorofenil)etilo, 2-feniletenilo, 2-(p-nitrofenil)etenilo, 2-(p-clorofenil)etenilo, fenilo, 2-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, furilo y tienilo.

10 Cuando R<sup>Y</sup> y Z se toman juntos con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están enlazados, el anillo que se forma puede ser, por ejemplo, uno de los siguientes:



25 donde t es un número entero de 3 a 5 y u es un número entero de 2 a 4 y R<sup>a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, acilo C<sub>1-3</sub> o alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>. Preferiblemente el anillo formado es un anillo de imidazolidin-2-on-1-ilo, 3-acetil-imidazoli-

1        din-2-on-1-ilo, 3-metilsulfonilimidazolidin-2-on-1-ilo, hexa-  
hidroazepin-2-on-1-ilo o 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino.

      Los significados preferidos del grupo Z son fenilo,  
isopropilo y 2-feniletlo.

5        Los grupos acilureido específicos para el grupo X son:

N-benzoil-N-metilureido

N-(2-clorobenzoil)-N-metilureido

N-(2-furoil)-N-metilureido

N-isobutiril-N-metilureido

10       N-(3-tienoil)-N-metilureido

N-(3-furoil)-N-metilureido

N-cinamoil-N-metilureido

Imidazolidin-2-on-1-ílcarbonilamino y

4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino.

15       Cuando X es un derivado de ácido carboxílico, puede  
ser un grupo de fórmula  $-CO_2R^9$  donde  $R^9$  es hidrógeno, un ion  
salificante farmacéuticamente aceptable, un radical éster hi-  
drolizable in vivo o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueni-  
lo, alquinilo, arilo, aralquilo o heterociclo, cualquiera de  
20       los cuales puede estar sustituido.

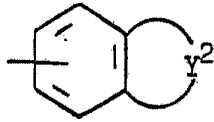
      Los iones salificantes adecuados y los ésteres hidro-  
lizables in vivo han sido descritos anteriormente al tratar  
del grupo ácido 4-carboxílico de la cefema.

25       Además, el grupo  $R^9$  puede ser un grupo alquilo, ciclo-  
alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, aralquilo o heteroci-

- 1 clo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido. Son grupos adecuados de este tipo los siguientes:
- (a) alquilo, especialmente alquilo inferior como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo y pentilo;
- 5 (b) alquilo inferior sustituido, donde el sustituyente es por lo menos un radical de los siguientes: cloro, bromo, flúor, nitro, carboalcoxi(inferior), alcanofilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alquilmercapto inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, 1-indanilo, 2-indanilo, 10 furilo, piridilo, 4-imidazolilo, ftalimido, azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, N-alquil(inferior)piperazino, pirrolo, imidazolc, 2-imidazolino, 2,5-dimetilpirrolidino, 1,4,5,6-tetrahidropirimidino, 4-metilpiperidino, 2,6-dimetilpiperidino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, alquilanilino o alquilanilino sustituido, donde el sustituyente es cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- 15 (c) cicloalquilo y alquil(inferior)cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono en el radical cicloalquilo y [2,2-dialquil(inferior)-1,3-dioxolon-4-il] metilo;
- 20 (d) alquenilo de hasta 8 átomos de carbono;
- (e) alquínilo de hasta 8 átomos de carbono;
- 25 (f) grupos arilo como fenilo y fenilo sustituido, donde el sustituyente es por lo menos un radical cloro, bromo,

1 flúor, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanofilo infe-  
 rior, carboalcoxi inferior, nitro o dialquil(inferior)ami-  
 no; y grupos de fórmula:

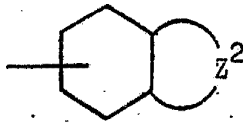
5



donde  $Y^2$  es:

- 10
- CH = CH - O -
  - CH = CH - S -
  - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - S -
  - CH = N - CH = CH -
  - CH = CH - CH = CH -
  - CO - CH = CH - CO - o
  - CO - CO - CH = CH -;

15



20

- donde  $Z^2$  es alquileo inferior tal como  $(CH_2)_3-$  o  $-(CH_2)_4-$  y derivados sustituidos del mismo, donde el sustituyente es metilo, cloro o bromo;
- (g) grupos aralquilo como bencilo o bencilo sustituido, donde el sustituyente es cloro, bromo, flúor, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanofilo inferior, carboalcoxi inferior,
- 25 nitro o dialquil(inferior)amino;

- 1 (h) grupos heterocíclicos como furilo, quinolilo, metil-quinolilo, fenazinilo, 1,3-benzodioxolilo, 3-(2-metil-4-pironilo), 3-(4-pironilo) o N-(metilpiridilo);
- 5 (j) otros grupos hidrocarbilo tales como ac-indanilo y derivados sustituidos del mismo donde el sustituyente es metilo, cloro o bromo; ac-tetrahidronaftilo y derivados sustituidos del mismo donde el sustituyente es metilo, cloro o bromo; benzohidrofilo, tritilo, colesterilo y biciclo [4.4.0] decilo.

10 Los grupos preferidos para  $R^1$  son alquilo inferior, bencilo, ftalidilo, indanilo, fenilo, mono-, di- y tri-alquil(inferior)-fenilo tal como o-, m- o p-metilfenilo, etilfenilo, n- o iso-propilfenilo, n-, sec-, iso- o t-butilfenilo.

15 Son ejemplos del grupo Y los grupos diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo.

Entre los grupos Y adecuados se encuentran los grupos oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo.

Un grupo Y preferido es el tetrazolilo.

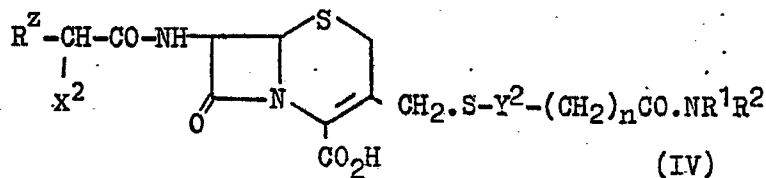
20 El número entero n es preferiblemente igual a 1.

Los grupos  $R^1$  y  $R^2$  adecuados son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Preferiblemente  $R^1$  y  $R^2$  son ambos hidrógeno.

25 Así, son ejemplos del radical  $-Y-(CH_2)_n-CONR^1R^2$  los siguientes:

- 1 2-carbamoilmetil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo  
 2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo  
 1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-ilo  
 1-(N-metilcarbamoilmetil)-1H-tetrazol-5-ilo  
 5 1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-tetrazol-5-ilo  
 2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo  
 2-carbamoilmetil-1,3,4-triazol-5-ilo.

Una subclase preferida de cefalosporinas incluídas dentro de esta invención son las de fórmula (IV) o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables:



donde  $X^2$  es amino o acilureido e  $Y^2$  es un grupo oxadiazol, tiadiazol o tetrazol y  $R^Z$  es fenilo o 4-hidroxifenilo.

Son compuestos específicos comprendidos dentro de la fórmula (IV) los siguientes:

20 ácido 7-[D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

25 ácido 7-[D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

- 1 ácido 7-[D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- 5 ácido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- ácido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- ácido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- 10 ácido 7-[D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- 15 ácido 7-[D- $\alpha$ -(3-2'-clorobenzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- 20 ácido 7-[D- $\alpha$ -(3,2'-furoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- ácido 7-[D- $\alpha$ -(3-isobutiril-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- 25 ácido 7-[D- $\alpha$ -(3-metil-3,3'-tienoilureido)fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;
- ácido 7-[D- $\alpha$ -(3,3'-furoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(1-

1

carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

5

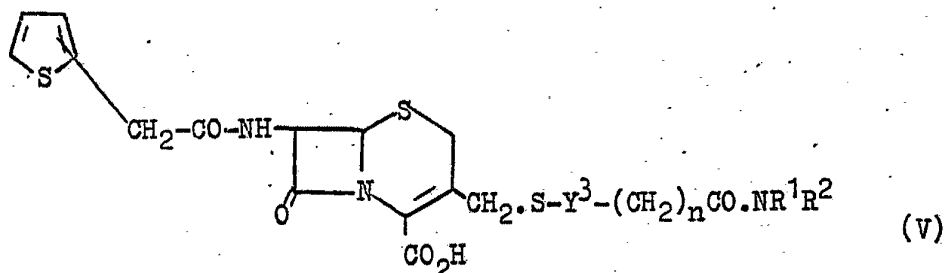
ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

ácido 7-[D-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazino-1-carbonilamino)-2-fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.

10

Otra clase preferida de compuestos son los de fórmula (V) o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables:

15



donde  $Y^3$  es un grupo tetrazol, tiadiazol u oxadiazol.

20

Son compuestos específicos comprendidos dentro de la fórmula (V) los siguientes:

ácido 7-(tien-2-ilacetamido)-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

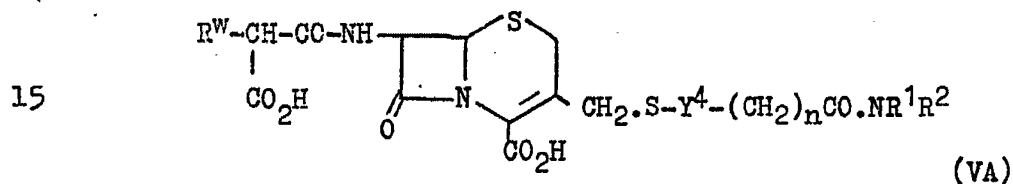
ácido 7-(tien-2-ilacetamido)-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

25

ácido 7-(tien-2-ilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-

1 5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;  
 ácido 7-(tien-2-ilacetamido)-3-(carbamoilmetil-1,3,4-tiadia-  
 zol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;  
 ácido 7-(tien-2-ilacetamido)-3-[1-(N-metilcarbamoilmetil)-1H-  
 5 tetrazol-5-iltio]metilcef-3-em-4-carboxílico;  
 5 ácido 7-(tien-2-ilacetamido)-3-[1-(N,N-dimetilcarbamoilme-  
 til)-1H-tetrazol-5-iltio]metilcef-3-em-4-carboxílico;  
 ácido 7-(tien-3-ilacetamido)-3-(1-carbamoilometil-1H-tetrazol-  
 5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.

10 Una subclase especialmente ventajosa de compuestos den-  
 tro de la invención son los de fórmula (VA) o sus sales o  
 ésteres farmacéuticamente aceptables:



20 donde  $Y^4$  es un grupo tetrazol, tiadiazol, oxadiazol o tria-  
 zol y  $R^W$  es 2- o 3-tienilo, fenilo, 4-hidroxifenilo o 4-meto-  
 xifenilo.

Dentro de la fórmula (VA), ventajosamente el grupo  $R^W$   
 es 2- o 3-tienilfenilo o 4-hidroxifenilo, preferiblemente 3-  
 tienilo. Adecuadamente  $Y^4$  es tetrazol, tiadiazol u oxadiazol.

25 Un compuesto específico dentro de la fórmula (VA) es  
 el ácido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-ilacetamido)-3-(1-carbamoil-

1 metil-1H-tetrazol-5-iltio)metil-cef-3-em-4-carboxílico (es  
decir, fórmula (VA),  $R^W = 3$ -tienilo

$Y^4 = 1H$ -tetrazolilo

$n = 1$

5  $R^1 = R^2 = H$ .

Otros compuestos particulares de fórmula (V) son los  
siguientes:

ácido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-ilacetamido)-3-(2-carbamoil-1,3,4-  
oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

10 ácido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-ilacetamido)-3-(1,N-metilcarba-  
moilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

ácido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-ilacetamido)-3-(1,N,N-dimetilcar-  
bamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

15 ácido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-ilacetamido)-3-(2-carbamoilmetil-  
1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

ácido 7-[2-carboxi-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-carba-  
moilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

ácido 7-[2-carboxi-2-(4-metoxifenil)acetamido]-3-(1-carbamoil-  
metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;

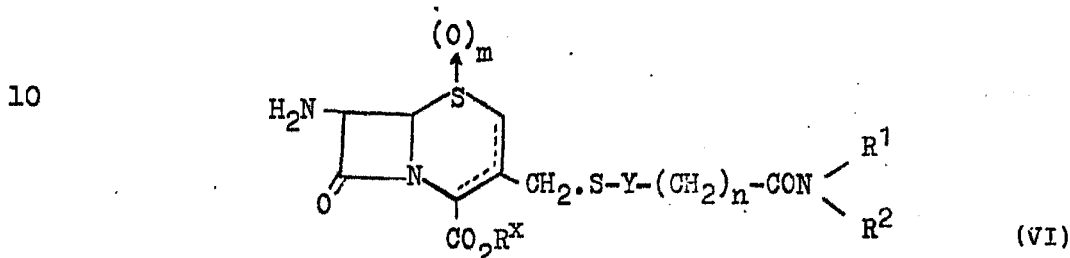
20 ácido 7-[2-(4-metilfenoxicarbonil)-2-tien-3'-ilacetamido]-3-  
(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-car-  
boxílico;

ácido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-ilacetamido)-3-(3-carbamoilme-  
til-1,2,4-triazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.

25 Otros compuestos particulares de esta invención son:

1 ácido 7-(D-2-hidroxi-2-fenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metoxiimino-2-fur-2'-ilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres donde R es un grupo acilamino pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (VI) o un derivado N-prottegido del mismo:



15 donde  $R^x$  es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo, m es 0 o 1, la línea de puntos representa un enlace en las posiciones 2 o 3 e Y, n,  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos en la fórmula (I), con un derivado N-acilante de un ácido de fórmula (VII):



20 donde  $R^q$  es un grupo acilo orgánico tal que R en la fórmula (I) representa  $R^qNH-$  y donde cualquier grupo reactivo (como amino, carboxi e hidroxí) puede estar bloqueado y después, si es necesario, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas:

- 25 (i) convertir un isómero  $\Delta^2$  en el isómero  $\Delta^3$  deseado;  
 (ii) separar cualquier grupo N-protector;



1            Los derivados de bloqueo del carboxilo adecuados para  
el grupo  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{X}}$  en la fórmula (V) son las sales, ésteres y  
anhídridos del ácido carboxílico. El derivado es preferible-  
mente tal que pueda ser fácilmente separado en una fase poste-  
5            rior de la reacción. Las sales adecuadas son las sales de ami-  
nas terciarias, como las formadas con trialquil(inferior)ami-  
nas, N-etilpiperidina, 2,6-lutidina, piridina, N-metilpirroli-  
dina y dimetilpiperazina. Una sal preferida es la formada con  
trietilamina.

10            Entre los grupos éster adecuados de fórmula  $\text{CO}_2\text{R}^{\text{X}}$  se  
encuentran los siguientes:

- (i)  $-\text{COOCR}_c\text{R}_d\text{R}_e$ , donde por lo menos uno de los radicales  $\text{R}_c$ ,  
 $\text{R}_d$  y  $\text{R}_e$  es un donador de electrones, v.g. p-metoxifenilo,  
2,4,6-trimetilfenilo, 9-antrilo, metoxi, acetoxi o  
15            fur-2-ilo. Los grupos  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_d$  y  $\text{R}_e$  restantes pueden ser  
hidrógeno o grupos sustituyentes orgánicos. Los grupos  
éster adecuados de este tipo son p-metoxibenciloxicarbo-  
nilo, 2,4,6-trimetilbenciloxicarbonilo, bis(p-metoxife-  
nil)metoxicarbonilo y 3,5-di-t-butil-4-hidroxibenciloxi-  
20            carbonilo.
- (ii)  $-\text{COOCR}_c\text{R}_d\text{R}_e$ , donde por lo menos uno de los radicales  $\text{R}_c$ ,  
 $\text{R}_d$  y  $\text{R}_e$  es un grupo aceptor de electrones, v.g. benzoílo,  
p-nitrofenilo, 4-piridilo, triclorometilo, tribromometi-  
lo, yodometilo, cianometilo, etoxicarbonilmetilo, arilsul-  
25            fonilmetilo, 2-dimetilsulfonioetilo, o-nitrofenilo o

1 ciano. Los grupos  $R_c$ ,  $R_d$  y  $R_e$  restantes pueden ser  
hidrógeno o grupos sustituyentes orgánicos. Entre los  
ésteres adecuados de este tipo se encuentran los grupos  
benzoilmetoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 4-  
5 piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo  
y 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo.

(iii)  $-COOCR_cR_dR_e$ , donde por lo menos dos de los grupos  $R_c$ ,  
 $R_d$  y  $R_e$  son hidrocarburos, tales como alquilo, v.g. me-  
tilo o etilo o arilo, v.g. fenilo y el grupo  $R_c$ ,  $R_d$  o  
10  $R_e$  restante, si hay alguno, es hidrógeno. Los ésteres  
adecuados de este tipo son los grupos t-butiloxicarboni-  
lo, t-amiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo y trife-  
nilmetoxicarbonilo.

(iv)  $-COOR_f$ , donde  $R_f$  es adamantilo, 2-benciloxifenilo, 4-me-  
15 tiltiofenilo, tetrahidrofur-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo  
y pentaclorofenilo;

(v) grupos sililoxicarbonilo obtenidos por reacción de un  
agente sililante del tipo antes descrito con el grupo  
ácido carboxílico;

20 (vi)  $CO_2P.R_aR_b$ , donde  $R_a$  y  $R_b$  son los definidos anterior-  
mente;

(vii) ésteres de trialquilestaño;

(viii) ésteres de oxima de fórmula  $CO_2N=CH.R_g$ , donde  $R_g$  es  
arilo o un heterociclo.

25 El grupo carboxilo puede ser regenerado de cualquiera

1 de los ésteres anteriores por los métodos habituales apropiados al grupo  $R^X$  particular, por ejemplo hidrólisis catalizada por ácidos y bases o hidrólisis catalizada enzimáticamente. Otros métodos posibles de escisión son:

5 reacción con ácidos de Lewis, como ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico en ácido acético, bromuro de cinc en benceno y soluciones o suspensiones acuosas de compuestos mercurícos (la reacción con el ácido de Lewis puede ser facilitada por adición de un

10 nucleófilo tal como anisol);  
reducción con agentes tales como cinc/ácido acético acuoso, cinc/ácido fórmico, cinc/alcohol inferior, cinc/piridina o hidrógeno y carbón paladiado u otros catalizadores de hidrogenación con soporte;

15 ataque por nucleófilos, como los que contienen un átomo nucleofílico de oxígeno o azufre, por ejemplo alcoholes, mercaptanos y agua;  
métodos oxidativos, por ejemplo los que implican el uso de peróxido de hidrógeno y ácido acético e

20 irradiación con luz natural o ultravioleta.

En el procedimiento anterior se emplea un derivado N-acilante reactivo del ácido (VII). Naturalmente la elección del derivado reactivo estará influida por la naturaleza química de los sustituyentes del ácido.

25 Entre los derivados N-acilantes adecuados se encuentran

1 los haluros, especialmente los cloruros o bromuros. La acila-  
ción con un haluro de ácido puede efectuarse en presencia de  
un agente aceptor de ácido, por ejemplo una amina terciaria  
5 (como trietilamina o dimetilanimilina), una base inorgánica (co-  
mo carbonato cálcico o bicarbonato sódico) o un oxirano, que  
se combina con el haluro de hidrógeno liberado en la reacción  
de acilación. El oxirano es preferiblemente un óxido de 1,2-  
alquileno (C<sub>1-6</sub>), tal como óxido de etileno u óxido de propi-  
leno. La reacción de acilación empleando un haluro de ácido  
10 puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida entre  
-50 y +50°C, preferiblemente entre -20 y +30°C, en medios acuo-  
sos o no acuosos tales como acetona acuosa, acetato de etilo,  
dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, dicloromet-  
ano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos. Alternativamen-  
15 te, la reacción puede llevarse a cabo en una emulsión inesta-  
ble de un disolvente no miscible con agua, especialmente un  
éster o cetona alifáticos, tal como metilisobutilcetona o  
acetato de butilo.

El haluro de ácido puede prepararse por reacción del  
20 ácido (VII) o una sal del mismo con un agente halogenante  
(v.g. clorante o bromante) tal como pentacloruro de fósforo,  
cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

Alternativamente, el derivado N-acilante del ácido  
(VII) puede ser un anhídrido simétrico o mixto. Los anhídri-  
25 dos mixtos adecuados son los anhídridos alcoxifórmicos o

1       anhídridos, por ejemplo, con monoésteres de ácido carbónico,  
      ácido trimetilacético, ácido tioacético, ácido difenilacéti-  
      co, ácido benzoico, ácidos del fósforo (tales como ácidos fos-  
      fóricos o fosforosos), ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos  
5       alifáticos o aromáticos (tales como ácido p-toluensulfónico).  
      Los anhídridos mixtos o simétricos pueden ser producidos  
      in situ. Por ejemplo, puede generarse un anhídrido mixto em-  
      pleando N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Cuando  
      se emplea un anhídrido simétrico, la reacción puede llevarse  
10       a cabo en presencia de 2,4-lutidina como catalizador.

      Otros derivados N-acilantes del ácido (VII) son la  
      azida o los ésteres activos tales como ésteres con 2-mercanto  
      piridinacianometanol, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol,  
      halofenol, tal como pentaclorofenol, monometoxifenol u 8-hi-  
15       droxiquinoleína; o amidas como N-acilsacarinas o N-acilftali-  
      midas o un alquiliden-iminoéster preparado por reacción del  
      ácido (VII) con una oxima.

      Algunos ésteres activos, por ejemplo el éster formado  
      con 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida, pueden ser  
20       preparados in situ por reacción del ácido con el compuesto  
      hidroxilado apropiado, en presencia de una carbodiimida, pre-  
      feriblemente díciclohexilcarbodiimida.

      Otros derivados N-acilantes reactivos del ácido (VII)  
      son el intermediario reactivo formado por reacción in situ  
25       con un agente de condensación tal como una carbodiimida, por

1 ejemplo N,N-dietil-, dipropil- o diisopropil-carbodiimida,  
N,N'-diciclohexilcarbodiimida o N-etil-N'- $\gamma$ -dimetilaminopropil-  
carbodiimida; un compuesto carbonílico adecuado, por ejemplo  
5 N,N'-carbonildiimidazol o N,N'-carbonilditriazol; una sal de  
isoxazolinio, por ejemplo 3-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxa-  
zolinio o perclorato de N-t-butil-5-metilisoxazolinio; o una  
N-alcoxicarbonil-2-alcoxi-1,2-dihidroquinoleína, tal como N-  
etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Otros agentes  
de condensación son los ácidos de Lewis (por ejemplo  $BBr_3 \cdot C_6H_6$ )  
10 o un agente de condensación derivado del ácido fosfórico tal  
como cianuro de dietilfosforilo. La reacción de condensación  
se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción orgá-  
nico, por ejemplo cloruro de metileno, dimetilformamida, ace-  
tonitrilo, un alcohol, benceno, dioxano o tetrahidrofurano.

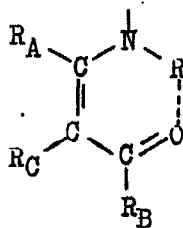
15 Con la vía anterior, es preferible proteger cualquier  
grupo reactivo de la cadena lateral acílica antes de la reac-  
ción de acilación. Cuando el grupo que ha de ser protegido es  
un grupo amino, son adecuados cualesquiera de los grupos ami-  
no conocidos en la bibliografía sobre la síntesis de  $\alpha$ -amino-  
20 bencilpenicilinas.

Son ejemplos de grupos amino protegidos el grupo amino  
protonado ( $NH_3^+$ ) que después de la reacción de acilación pue-  
de convertirse en el grupo amino libre por simple neutraliza-  
ción; el grupo benciloxycarbonilamino o benciloxycarbonilamino  
25 sustituido que son posteriormente convertidos en  $NH_2$  por hidro-

1 genación catalítica y diversos grupos que después de la reac-  
ción de acilación regeneran el grupo amino por hidrólisis  
ácida suave, tales como el grupo t-butiloxicarbonilo que pue-  
de ser eliminado por tratamiento con ácido trifluoracético,  
5 cloruro de hidrógeno o ácido p-toluensulfónico.

Otro ejemplo de un grupo amino protegido que puede ser  
posteriormente convertido en  $\text{NH}_2$  por hidrólisis ácida suave  
son los grupos de fórmula (VIII):

10



15

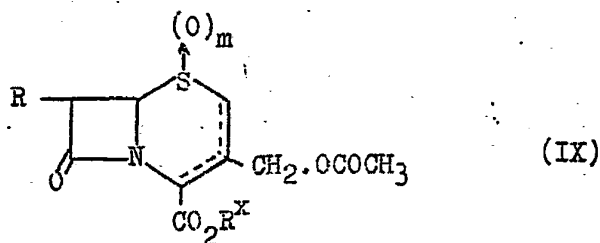
donde  $R_A$  es un grupo alquilo, aralquilo o arilo;  $R_B$  es un gru-  
po alquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi o ariloxi y  $R_C$   
es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, aralquilo o ari-  
lo o bien  $R_C$  junto con  $R_A$  o con  $R_B$  completa un anillo carbo-  
cíclico.

20

Un ejemplo de un grupo "amino protegido" que puede ser  
convertido en  $\text{NH}_2$  después de la reacción de N-acilación es  
el grupo azido. En este caso, la conversión final en  $\text{NH}_2$  pue-  
de realizarse por hidrogenación catalítica o por reducción  
electrolítica. Alternativamente, el grupo amino puede ser blo-  
queado en forma de grupo nitro que más tarde se convierte en  
25 el grupo amino por reducción.

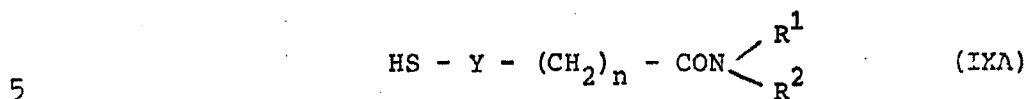
1                    Cuando el compuesto resultante después de la N-acila-  
 ción contiene un grupo sulfóxido en la posición 1, este pue-  
 de ser reducido por métodos convencionales, v.g. con trifenil-  
 fosfina y cloruro de acetilo. En el procedimiento anterior, la  
 5                    reacción de acilación puede producir un desplazamiento del do-  
 ble enlace a la posición 2 del núcleo de cefema, produciendo  
 con ello una mezcla de isómeros 2-cefema y 3-cefema. Si esto  
 ocurre, la mezcla de 2-cefema/3-cefema puede convertirse en  
 el isómero 3-cefema por oxidación de la mezcla al sulfóxido,  
 10                    seguido de reducción. Naturalmente, se trata de un método ha-  
 bitual para la preparación de 3-cefemas a partir de 2-cefemas  
 y está descrito, por ejemplo, en la patente británica número  
 1.280.693. Otro de estos métodos es también el tratamiento con  
 trifenilfosfina y cloruro de acetilo.

15                    Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser prepa-  
 rados por reacción de un compuesto de fórmula (IX):



25                    donde  $R^X$  es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo,  
 m es 0 o 1, la línea de puntos representa un enlace en las  
 posiciones 2 o 3 y R es el definido en la fórmula (I) y donde

1 cualquier grupo reactivo (tal como los grupos amino, carboxi  
e hidroxil) puede estar bloqueado, con un tiol de fórmula  
(IXA):



donde Y, n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos en relación con la fórmula (I) y después llevar a cabo una o más de las siguientes etapas:

- (i) convertir un isómero  $\Delta^2$  en el isómero  $\Delta^3$  deseado;
- 10 (ii) separar cualquier grupo N-protector;
- (iii) reducir un compuesto sulfóxido para formar el compuesto sulfuro deseado;
- (iv) separar cualquier grupo de bloqueo del grupo R<sup>x</sup> o de la cadena lateral acílica;
- 15 (v) convertir el producto en una sal o éster del mismo.

Los métodos para la isomerización de  $\Delta^2$  a  $\Delta^3$  y la reducción del sulfóxido son los descritos anteriormente. Las observaciones realizadas sobre la N-protección y los grupos protectores del amino y su eliminación son aplicables también  
20 en este caso.

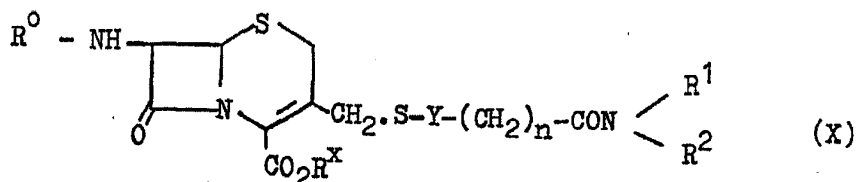
Un tercer método de preparación de los compuestos de fórmula (I) donde R representa un grupo acilamino es el siguiente:

- 25 (a) hacer reaccionar una cefema protegida de fórmula (X):

--



1

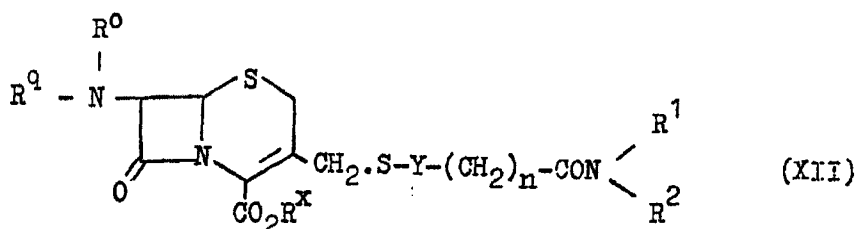


5

10

donde  $\text{R}^x$  es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo,  $\text{R}^{\circ}$  es un radical acilo e Y, n,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son los definidos en relación con la fórmula (I), con un agente acilante que proporciona un grupo acilo  $\text{R}^{\circ}$ , donde los grupos reactivos pueden estar bloqueados, en presencia de un derivado trihidrocarbilsilílico de una sulfonamida o de succinamida, ftalimida, cianoacetamida, trifluoroacetamida, benzamida, p-nitrobenzamida o tricloroacetamida, para producir un compuesto de fórmula general (XII):

15



20

(b) sustituir el grupo  $\text{R}^{\circ}$  en el producto por hidrógeno para producir un compuesto de fórmula (I) donde el grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$  y R pueden estar protegidos por grupos de bloqueo, seguido si es necesario de separación de cualquiera de dichos grupos de bloqueo.

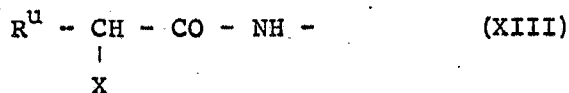
25

1

Los reactivos y condiciones para este procedimiento están descritos en la memoria de la patente británica número 1.348.986.

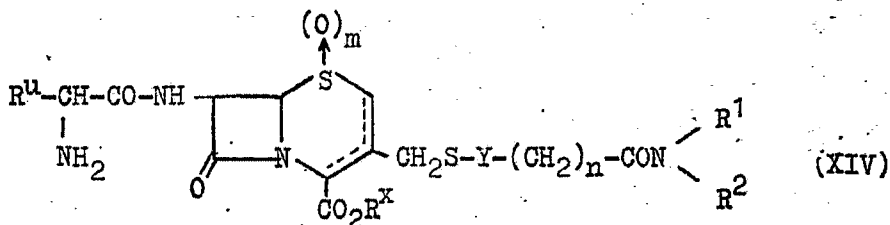
5

Los compuestos de fórmula (I) donde el grupo R es de fórmula (XIII):



10

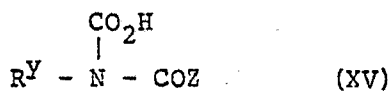
donde X es acilureido, pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) o un derivado N-prottegido del mismo:



15

20

donde  $R^u$  es el definido en relación con la fórmula (i) anterior,  $R^x$  es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo, m es 0 o 1, la línea de puntos representa un enlace en las posiciones 2 o 3 e Y, n,  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos en relación con la fórmula (I), con un derivado N-acilante de un ácido de fórmula (XV):



25

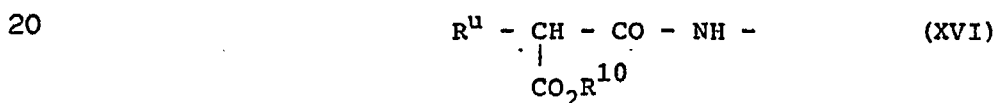
donde  $R^Y$  y Z son los definidos anteriormente y después, si es

1 necesario, llevar a cabo una o más de las etapas (i)-(v) anteriores.

Los compuestos de fórmula (I) donde el grupo R es de fórmula (XIII) donde X representa un grupo carboxi pueden ser preparados por hidrólisis alcalina de un compuesto de fórmula (I) donde R es de fórmula (XIII) y X es un grupo carboxi esterificado.

La hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en un medio acuoso, en presencia de una base débil, como por ejemplo bicarbonatos, carbonatos o boratos de metales alcalinos. Una base preferida es el borato sódico. Si el compuesto donde X es un grupo carboxi esterificado contiene además un grupo carboxi esterificado en la posición 4 del núcleo de cefema, entonces es improbable que este diéster sea soluble en agua y debe elegirse un disolvente adecuado para disolver al éster. En este caso, la elección de un reactivo básico para efectuar la hidrólisis dependerá del disolvente empleado.

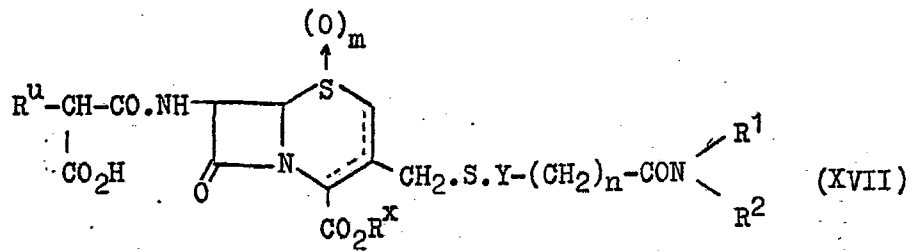
Los compuestos de fórmula (I) donde el grupo R es de fórmula (XVI):



donde  $R^u$  es el definido en relación con la fórmula (i) anterior y  $R^{10}$  es un grupo éster, pueden ser preparados por esterificación de un compuesto de fórmula (XVII) o un derivado esterificante reactivo del mismo:

1

5



10

donde  $R^x$  es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo,  $m$  es 0 o 1, la línea de puntos representa un enlace en las posiciones 2 o 3 e  $Y$ ,  $n$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos en relación con la fórmula (I), con un derivado esterificante de un ácido de fórmula  $R^{10}OH$  y después, si es necesario, realizar una o más de las etapas (i)-(v) anteriores.

15

20

25

Son conocidos en la bibliografía muchos métodos de esterificación empleando varias combinaciones diferentes de derivados esterificantes reactivos. Por ejemplo, la reacción de esterificación antes definida puede ser realizada haciendo reaccionar un compuesto (XVII) o una sal del mismo con el ácido  $R^{10}OH$  o un alquilsulfonato o un arilsulfonato del mismo o un haluro  $R^{10}-Hal$  (donde  $Hal$  representa un átomo de halógeno). Alternativamente, puede hacerse reaccionar un anhídrido mixto del compuesto (XVII) con el ácido  $R^{10}OH$ . El anhídrido mixto puede formarse con cualquier grupo acilo alifático o aromático derivado de un segundo ácido carboxílico pero generalmente son satisfactorios los grupos alcocarbonilo (v.g.  $C_2H_5OCO$ ).

1            Habitualmente se encontrará satisfactorio hacer reac-  
cionar la sal sódica o potásica del compuesto (XVII) con un  
haluro  $R^{10}$ -Hal, especialmente cuando Hal representa bromo o  
cloro.

5            Otro derivado esterificante reactivo del compuesto  
(XVII) anterior es el haluro de ácido, especialmente el cloru-  
ro. Este compuesto puede hacerse reaccionar con el ácido  $R^{10}OH$   
en presencia de un agente aceptor de ácido, para preparar el  
éster deseado de esta invención.

10           Los compuestos antibióticos de esta invención pueden  
ser formulados para su administración en cualquier forma conve-  
niente para uso en medicina o veterinaria, por analogía con  
otros antibióticos y, por lo tanto, la invención incluye dentro  
de sus límites una composición farmacéutica que contiene un com-  
15           puesto de fórmula (I) junto con un vehículo o excipiente far-  
macéutico.

             Las composiciones pueden formularse para su administra-  
ción por cualquier vía, por ejemplo oral, tópica o parenteral.  
Las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, cápsu-  
20           las, polvos, gránulos, píldoras, cremas o preparados líquidos,  
tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales  
estériles.

             Las tabletas y cápsulas para administración oral pue-  
den encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener  
25           excipientes convencionales tales como agentes ligantes, por

1 ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto  
o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar,  
almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubrican-  
tes para la formación de tabletas, por ejemplo estearato mag-  
5 nésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por  
ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables  
como laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden ser recubiertas  
por métodos conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los  
preparados líquidos orales pueden adoptar por ejemplo la for-  
10 ma de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas,  
jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco  
para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes  
de su uso. Estos preparados líquidos pueden contener aditivos  
convencionales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol,  
15 metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulo-  
sa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o gra-  
sas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejem-  
plo lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica; vehícu-  
los no acuosos (entre los que pueden encontrarse los aceites  
20 comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco  
fraccionado, ésteres oleosos como glicina, propilenglicol o  
alcohol etílico; preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoato  
de metilo o de propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes  
aromatizantes o colorantes convencionales.

25 Los supositorios contendrán las bases convencionales pa-

1 ra supositorios, v.g. manteca de cacao u otro glicérido.

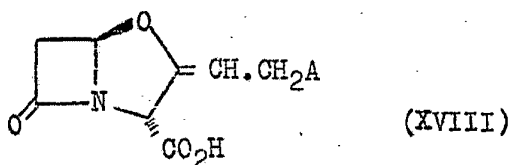
Para administración parenteral, se preparan dosis unitarias líquidas utilizando el compuesto y un vehículo estéril, siendo preferido el agua. El compuesto, según el vehículo y la concentración utilizadas, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuados y cerrar. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo agentes tales como anestésicos locales, preservativos y reguladores del pH. Para aumentar la estabilidad, la composición puede ser congelada después de introducida en el vial, separando el agua a vacío. El polvo liofilizado seco se cierra después en el vial y puede suministrarse un vial adicional de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan prácticamente de la misma manera con la excepción de que el compuesto está suspendido en el vehículo en lugar de estar disuelto y la esterilización no puede realizarse por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por exposición al óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente se incluye en la composición un agente tensoactivo o humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

25 Las composiciones pueden contener desde 0,1 % en peso, preferiblemente de 10 a 60 % en peso del material activo, de

1 acuerdo con el método de administración. Cuando las composi-  
ciones están constituidas por dosis unitarias, cada unidad  
contendrá preferiblemente de 50 a 500 mg del ingrediente  
activo. La dosis empleada para el tratamiento de un adulto  
5 humano oscilará preferiblemente entre 100 y 3000 mg al día,  
por ejemplo 1500 mg diarios, según la vía y la frecuencia de  
administración.

La cefalosporina de fórmula (I) puede ser el único  
agente terapéutico de las composiciones de la invención o pue-  
de emplearse una combinación con otros antibióticos. Ventajo-  
10 samente las composiciones también contienen un compuesto de  
fórmula (XVIII) o una sal o éster farmacéuticamente acepta-  
bles del mismo:

15



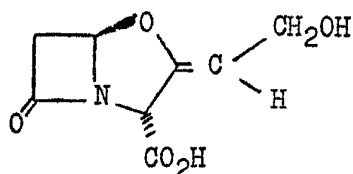
donde A es hidrógeno o hidroxilo.

20

Preferiblemente el compuesto de fórmula (XVIII) es el  
ácido clavulánico de fórmula (XIX) o una sal o éster farma-  
céuticamente aceptables del mismo:

25

1



(XIX)

5

La preparación de estos compuestos está descrita en las patentes belgas 827.926 y 836.652 y en la publicación de patente alemana 2.616.088.

Es evidente que la cadena lateral de las cefalosporinas de fórmula (I) contiene un átomo de carbono potencialmente asimétrico. Esta invención incluye todos los posibles epímeros de los compuestos (I) así como las mezclas de los mismos.

10

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos de los compuestos de esta invención.

15

#### EJEMPLO 1

##### (a) 5-Mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il-acetamida

20

Se saturan de amoníaco 25 g de 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-5-il-acetato de etilo crudo en 150 ml de etanol y se agita a la temperatura ambiente durante 70 horas. Se separa el disolvente a vacío, se disuelve el residuo en agua, se acidula y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y salmuera saturada, se secan y evaporan para dar una goma parda. Esta se extrae con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, p.e. 60-80°C, a ebullición, para dar un sólido amarillo que se calienta en acetato de etilo, se deja enfriar

25

1 y se recoge el producto insoluble, 2,41 g (12,7 %), p.f.  
160-163°C.

$\nu_{\max}$  (nujol): 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

5  $\therefore \delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 3,68 (2H, s,  $-\text{CH}_2-$ ), 7,52 (2H, d, J =  
26 Hz,  $-\text{CONH}_2$ ), 14,40 (1H, s ancho,  $-\text{SH}$ ).

Análisis para  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ :

Calculado ; C, 30,19; H, 3,14; N, 26,42; S, 20,13

Encontrado: C, 30,66; H, 3,21; N, 25,50; S, 20,29.

10 (b) Acido 7-(tien-2-il-acetamido)-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-oxa-  
diazol-5-il-tio)metilcef-3-em-4-carboxílico

15 Se calientan a 60°C, durante 6,5 horas, 2,09 g (5,0 milimoles) de cefalotina sódica, 0,84 g (5,5 milimoles) de 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il-acetamida y 0,42 g (5,0 milimoles) de bicarbonato sódico en 25 ml de tampón de fosfato a pH 6,5, después se vierten sobre unos 25 g de hielo machacado, se lava  
20 dos veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez, se acidula a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1N y se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se lavan dos veces con 20 ml de agua cada vez y una vez con 20 ml de salmuera saturada, se secan y evaporan a sequedad a vacío para dar una goma sólida. Esta se extrae con 10 ml de acetato de etilo caliente para dar el producto en forma de sólido blanquecino, 1,23 g, 49,8 %.

25 CCF ( $\text{SiO}_2$ ; m-butanol/ácido acético/agua 12:3:5):  $R_f =$   
0,41.

1  $\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 272 nm ( $\epsilon_m = 9650$ ).

3,90 (4H, 2 x s, 2 x  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 4,33 y 4,49 (2H, cuartete AB,  $J = 14$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 5,22 (1H, d,  $J = 5$  Hz, protón  $\text{C}_5$ ),  
5 5,81 (1H, dd,  $J = 5,8$  Hz, protón  $\text{C}_7$ ), 7,0-7,6 (3H, m, protones tienílicos), 7,65 (2H, d,  $J = 26$  Hz,  $-\text{CONH}_2$ ), 9,33 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

#### EJEMPLO 2

(a) 5-Mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il-carboxamida

10 Se saturan de amoniaco gaseoso 45 g de 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-5-il-carboxilato de etilo crudo en 200 ml de etanol y después se agita a la temperatura ambiente durante 3 días. Se recoge el precipitado, se lava con etanol y se seca al aire para dar 40,65 g de un sólido crema. El sólido se disuelve en  
15 150 ml de agua, se filtra la solución y después se acidula y el producto precipitado se recoge, se lava con agua y se seca a vacío, 26,12 g (69,4 %), p.f. 208-200°C.

$\nu_{\max}$  (nujol): 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

20  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 8,47 (2H, d,  $J = 17$  Hz,  $-\text{CONH}_2$ ), 13,75 (1H, s ancho,  $-\text{SH}$ ).

Análisis para  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ :

Calculado : C, 24,83; H, 2,08; N, 28,95; S, 22,09

Encontrado: C, 24,46; H, 2,12; N, 28,57; S, 21,51.

25

--

1 (b) Acido 7-(tien-2-il-acetamido)-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadia-  
zol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Se hacen reaccionar cefalotina sódica y 5-mercapto-  
1,3,4-oxadiazol-2-il-carboxamida en la forma descrita en el  
5 Ejemplo 1(b). Los extractos secos en acetato de etilo se eva-  
poran a sequedad a vacío y el residuo se tritura con éter anhi-  
dro para dar 1,85 g de la cefalosporina en forma de ácido libre.  
Esta si disuelve en 20 ml de acetona, se trata con 1,85 ml de  
2-etilhexanoato sódico 2N en metilisobutilcetona y se recoge  
10 la sal sódica precipitada, se lava con acetona y éter y se  
seca, 1,48 g (58,9 %).

CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/S/agua 12:3:5) R<sub>f</sub> = 0,45.

$\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 272 nm ( $\epsilon_m = 11.200$ ).

15  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]+ D<sub>2</sub>O : 3,3-3,9 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 3,87  
(2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 4,3-4,7 (2H, n, -CH<sub>2</sub>S-), 5,07 (1H, d, J =  
5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,4-5,9 (1H, m, protón C<sub>7</sub>), 6,9-7,7 (3H, m,  
protones tienílicos).

### EJEMPLO 3

(a) 5-Mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida

20 Se disuelven 15,0 g de 5-mercapto-1H-tetrazol-5-il-  
acetato de etilo en 50 ml de etanol, la solución se satura con  
amoniaco gaseoso y después se deja aparte durante 36 horas.  
Se recoge la masa precipitada, se lava con 20 ml de etanol, se  
seca y se disuelve en 100 ml de agua. La solución se trata con  
25 carbón activo decolorante, se filtra, se acidula con ácido clor

1 hídrico concentrado y se enfría en un baño de hielo. El produc-  
to cristaliza en forma de agujas que se recogen, se lavan con  
un poco de agua y se secan a vacío, 9,51 g (75,0 %), p.f.  
214-216°C (desc.).

5  $\lambda_{\max}$  (nujol): 1695  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 7,72 (2H, d, J = 22 Hz,  $-\text{NH}_2$ ), 5,02 (2H,  
s,  $-\text{CH}_2-$ ).

Análisis para  $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_5\text{OS}$ :

Calculado : C, 22,64; H, 3,17; N, 44,00; S, 20,14

10 Encontrado: C, 22,39; H, 2,18; N, 43,82; S, 20,16.

(b) Acido 7-(tien-2-il-acetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetra-  
zol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Se hacen reaccionar cefalotina sódica y 5-mercapto-1H-  
tetrazol-1-il-acetamida en la forma descrita en el Ejemplo 1(b).  
15 Los extractos secos en acetato de etilo se concentran hasta  
unos 15 ml, se diluyen con 15 ml de éter anhidro y el ácido li-  
bre precipitado se recoge, se lava con éter y se seca (1,26 g).  
Este se disuelve en acetona y se trata con 2-etilhexanoato só-  
dico 2N en metilisobutilcetona para dar la sal sódica, 1,17 g,  
20 (45,3 %).

CCF( $\text{SiO}_2$ ; butanol/ácido acético/aqua 12:3:5)  $R_f = 0,38$ .

$\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 273 nm ( $\epsilon_m = 9550$ ).

25  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 3,3-3,8 (2H, m, metileno  $\text{C}_2$ ), 3,83 (2H,  
s,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ), 4,1-4,7 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 5,04 (1H, d, J = 5 Hz,  
protón  $\text{C}_6$ ), 5,17 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ), 5,75 (1H, dd, J = 5 y 8

1 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,9-7,6 (3H, m, protones tienílicos), 7,92 (2H, d, J = 40 Hz, -CONH<sub>2</sub>), 9,20 (1H, d, J = 9 Hz, -CONH-).

#### EJEMPLO 4

(a) 5-Mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetamida

5 Se saturan de amoniaco gaseoso 8,20 g de 5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetato de etilo en 25 ml de etanol y se deja aparte durante 3 días. El precipitado negro formado se separa por filtración y se desprecia y el filtrado se evapora a sequedad, se disuelve en solución diluída de bicarbonato sódico, 10 se trata con carbón activo decolorante, se acidula y se extrae dos veces con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos se concentran a vacío hasta unos 10 ml y el producto cristaliza, 1,21 g, 17,2 %, p.f. 173-175°. La fase acuosa se concentra hasta unos 20 ml y se enfría para dar más producto cristalino, 0,72 g, 15 10,2 %, p.f. 174-176°.

$\lambda_{\max}$  (nujol): 1655 cm<sup>-1</sup>.

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 3,88 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 7,60 (2H, d, J = 27 Hz, -CONH<sub>2</sub>), 14,52 (1H, s ancho, -SH).

Análisis para C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>:

20 Calculado : C, 27,42; H, 2,88; N, 23,98; S, 36,60

Encontrado: C, 27,24; H, 3,00; N, 24,25; S, 36,28

(b) Acido 7-(tien-2-il-acetamido)-3-(carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

25 Se hacen reaccionar 1,05 g (2,5 milimoles) de cefalotina sódica y 0,48 g (2,75 milimoles) de 5-mercapto-1,3,4-tiadia-

1 zol-2-il-acetamida, de la forma descrita en el Ejemplo 1(b).  
La mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se lava con acetato de etilo, se cubre con acetato de etilo y se acidula. Precipita el producto en forma de sólido amarillo pálido que se filtra, se lava con agua y acetato de etilo y se seca, 0,87 g  
5 (68,1 %).

CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5) R<sub>F</sub> = 0,41.

$\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 276 nm ( $\epsilon$  = 12.300).

10  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 3,85 (2H, s, metileno C<sub>2</sub>), 3,95 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH-), 4,19 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 4,41 y 4,67 (2H, cuarte- te AB, J = 14 Hz, -CH<sub>2</sub>S-), 5,22 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,90 (1H, dd, J = 5 y 8 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,8-8,1 (6H, m, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub> y protones tienílicos), 8,85 (1H, d, J = 8 Hz, -CONH-).

#### EJEMPLO 5

15 Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(?-carbamoilmetil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 1,42 g (2,5 milimoles) de D- $\alpha$ -(benzoil-3-metilureido)benzilcefalosporina y 0,42 g (2,75 milimoles) de 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il-acetamida en 5 ml de solución  
20 1N de bicarbonato sódico y 20 ml de agua y después se calienta a 60° durante 6,5 horas. La solución se vierte en unos 20 g de hielo, se lava dos veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo, se acidula y se extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan dos veces  
25 con 25 ml de agua cada vez y una vez con 20 ml de salmuera sa-

1 turada, se secan y concentran a vacío hasta unos 10 ml, se diluyen con 10 ml de éter anhidro y el precipitado se recoge, se lava con unos 5 ml de acetato de etilo y se seca para dar 0,88 g de un sólido crema.

5 CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5) R<sub>f</sub> = 0,45.

$\delta[(CD_3)_2CO]$ : 3,20 (3H, s, >N-CH<sub>3</sub>), 3,6-4,0 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 4,03 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 4,1-4,7 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 5,13 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,8-6,2 (2H, m, PhCH< y protón C<sub>7</sub>), 7,0-8,2 (13H, m, 2 x Ph-, -CONH<sub>2</sub> y -CO<sub>2</sub>H), 8,62 (1H, d, J = 9 Hz, -CONH-), 10,28 (1H, d, J = 7 Hz, -CHNHCO-).

10 Se disuelven 0,88 g del ácido libre en 10 ml de acetona y se tratan con 0,66 ml de 2-etilhexanoato sódico 2N en metil-isobutilcetona. Se recoge la sal sódica precipitada, se lava con acetona y éter y se seca a vacío, 0,84 g (48,9 %).

15  $\lambda_{max}$  (etanol al 95 %): 270 nm ( $\epsilon = 12.300$ ).

#### EJEMPLO 6

Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

20 Se tratan 1,42 g (2,5 milimoles) de D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)bencilcefalosporina con 0,40 g (2,75 milimoles) de 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarboxamida en la forma descrita en el Ejemplo 5. Los extractos secos en acetato de etilo se evaporan a sequedad y el residuo se tritura con éter anhidro para dar 1,15 g de un sólido.

25 CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5) R<sub>f</sub> = 0,43.

1  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ : 3,20 (3H, s,  $>\text{NCH}_3$ ), 3,77 (2H, s ancho,  
metileno  $\text{C}_2$ ), 4,47 (2H, s ancho,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 5,12 (1H, d, J =  
5 Hz, protón  $\text{C}_6$ ), 5,7-6,2 (2H, m,  $\text{PhCH} <$  y protón  $\text{C}_7$ ), 6,6-  
5 8,2 (13H, m,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$  y protones aromáticos), 8,57 (1H,  
d, J = 9 Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 10,27 (1H, d, J = 8 Hz,  $-\text{CHNHCO}-$ ).

Este ácido libre se disuelve en acetona y se trata con  
0,85 ml de 2-etilhexanoato sódico 2N en metilisobutilcetona  
para precipitar la sal sódica, 0,83 g (49,4 %).

$\lambda_{\text{max}}$  (etanol al 95 %): 267 nm ( $\epsilon_m = 14.220$ ).

10

#### EJEMPLO 7

Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(1-  
carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

15

Preparado a partir de 1,42 g (2,5 milimoles) de D- $\alpha$ -(3-  
benzoil-3-metilureido)encilcefalosporina y 0,44 g (2,75 mi-  
limoles) de 5-mercapto-1H-tetrazol-1-ilacetamida como en el  
Ejemplo 5 para dar 0,95 g del ácido libre.

CCF( $\text{SiO}_2$ ; butanol/ácido acético/agua 12:3:5)  $R_f = 0,37$ .

20

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ : 3,21 (3H, s,  $>\text{NCH}_3$ ), 3,76 (2H, s ancho,  
metileno  $\text{C}_2$ ), 4,46 (2H, s ancho,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 5,10 (1H, d, J =  
5 Hz, protón  $\text{C}_6$ ), 5,28 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ), 5,7-6,2 (2H, m,  
PhCH  $<$  y protón  $\text{C}_7$ ), 6,3-7,8 (13H, m,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$  y proto-  
nes aromáticos), 8,63 (1H, d, J = 8 Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 10,29 (1H,  
d, J = 7 Hz,  $-\text{CHNHCO}-$ ).

25

El ácido libre en acetona se trata con 2-etilhexanoato  
sódico 2N para dar 0,98 g de la sal sódica (58,8 %).

1  $\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 264 nm ( $\epsilon$  10.820).

EJEMPLO 8

(a) Acido 7-[D- $\alpha$ -(t-butoxicarbonilamino)fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5 Se calientan a 70° , durante 3,5 horas, 1,52 g (3,0 milimoles) de N-t-butoxicarbonilcefaloglicina, 0,48 g (3,0 milimoles) de 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il-acetamida y 0,50 g (6,0 milimoles) de bicarbonato sódico en 20 ml de tampón de fosfato a pH 6,5. La solución se vierte sobre 20 g de hielo, se lava dos veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo, se acidula y se extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan dos veces con 25 ml de agua cada vez y con 20 ml de salmuera saturada, se secan, se evaporan a sequedad a vacío y el residuo se tritura con éter anhidro para dar el producto (0,93 g, 51,4 %) en forma de sólido crema.

10 CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>f</sub> = 0,36.

20  $\delta$  (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO + D<sub>2</sub>O : 1,45 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,72 (2H, s ancho, metileno C<sub>2</sub>), 4,00 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 4,37 (2H, s ancho, -CH<sub>2</sub>S-), 5,10 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,50 (1H, s, PhCH<), 5,6-6,1 (1H, m, protón C<sub>7</sub>), 7,2-7,8 (5H, m, Ph-).

(b) Acido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

25 Se suspenden 0,93 g del compuesto t-butoxicarbonil-pro-

1 tegido en 2 ml de anisol y se enfría en un baño de hielo mien-  
tras se añaden 5 ml de ácido trifluoracético frío. La solución  
pardo oscura se agita después a la temperatura ambiente duran  
te hora y media y a continuación se agrega gota a gota sobre  
5 400 ml de éter anhidro fuertemente agitado. La sal de ácido  
trifluoracético precipitada se recoge, se lava con éter y se  
seca a vacío, 0,81 g (85,0 %).

$\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 266 nm ( $\epsilon = 9540$ ).

$\delta$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{D}_2\text{O}$ ): 3,62 (2H, s ancho, metileno  $\text{C}_2$ ),  
10 3,89 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ), 4,32 (2H, s ancho,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4,9-5,3  
(2H, m,  $\text{PhCH} <$  y protón  $\text{C}_6$ ), 5,7-6,0 (1H, m, protón  $\text{C}_7$ ), 7,57  
(5H, s, Ph-).

#### EJEMPLO 9

(a) Acido 7-[D- $\alpha$ -(t-butoxicarbonilamino)fenilacetamido]-3-(2-  
15 carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carbo-  
xílico

Se trata la N-t-butoxicarbonilcefaloglicina con 5-mer-  
capto-1,3,4-oxadiazol-2-il-carboxamida como se ha descrito en  
el Ejemplo 8 para dar el producto con un rendimiento del  
20 33,8 %.

CCF:  $R_f = 0,54$ .

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ : 1,45 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,76 (2H, s ancho,  
metileno  $\text{C}_2$ ), 4,46 (2H, s ancho,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 5,12 (1F, d,  $\tau =$   
5 Hz, protón  $\text{C}_6$ ), 5,4-5,6 (1H, m,  $\text{PhCH} <$ ), 5,8-6,1 (1H, m,  
25 protón  $\text{C}_7$ ), 6,4-8,1 (10H, m,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}-$ , Ph-),

1 8,40 (1H, d, J = 8 Hz, -CONH-).

(b) Acido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5 Se separa el grupo protector t-butoxicarbonilo con ácido trifluoracético en presencia de anisol para dar como en el Ejemplo 8(b) la sal de ácido trifluoracético del compuesto del título, rendimiento 88,2 %.

$\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 270 nm ( $\epsilon_m = 10.500$ ).

10  $\delta[(CD_3)_2SO + D_2]$ : 3,4-3,8 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 4,36 (2H, s ancho, -CH<sub>2</sub>S-), 4,9-5,3 (2H, m, PhCH< y protón C<sub>6</sub>), 5,88 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>7</sub>), 7,60 (5H, s, Ph-).

#### EJEMPLO 10

15 (a) Acido 7-[D- $\alpha$ -(t-butoxicarbonilamino)fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Se hacen reaccionar 5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida y N-t-butoxicarbonilcefaloglicina en la forma descrita en el Ejemplo 8(a) para dar el compuesto del título, 50,7 %.

CCF: R<sub>f</sub> = 0,48.

20  $\delta[(CD_3)_2CO]$ : 1,44 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,75 (2H, s ancho, metileno C<sub>2</sub>), 4,3-4,6 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 5,08 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,25 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5,4-5,7 (1H, m, PhCH<), 5,93 (1H, dd, J = 5,9 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,5-7,8 (9H, m, -CO<sub>2</sub>H, -CHNHCO-, -CONH<sub>2</sub> y Ph-), 8,44 (1H, d, J = 25 9 Hz, -CONH-).

1 (b) Acido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-  
1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Tratando el producto anterior con ácido trifluoracé-  
tico y anisol como en el Ejemplo 8(b) se obtiene la sal del  
5 producto, rendimiento 94,7 %.

$\lambda_{\text{max}}$  (etanol al 95 %): 270 nm ( $\epsilon = 6090$ ).

$\delta$  ( $\text{CD}_3$ )<sub>2</sub>SO + D<sub>2</sub>O): 3,65 (2H, s ancho, etileno C<sub>2</sub>),  
4,35 (2H, s ancho, -CH<sub>2</sub>S-), 5,0-5,3 (4H, m, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), PhCH<sub>2</sub>  
y protón C<sub>6</sub>), 5,87 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>7</sub>), 7,57 (5H, s,  
10 Ph-).

EJEMPLO 11

Acido 7-amino-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metil-  
cef-3-em-4-carboxílico

Se suspenden 5,44 g (20 milimoles) de ácido 7-aminocefa-  
15 losporánico y 3,50 g (2,2 milimoles) de 5-mercapto-1H-tetra-  
zol-1-ilacetamida en 200 ml de acetona acuosa al 50 % y se  
añade bicarbonato sódico sólido hasta que se obtiene una so-  
lución transparente, pH aproximadamente 7,0. La solución se  
calienta a 60° durante 6 horas, se destapa durante la última  
20 hora para permitir que se evapore la mayor parte de la ace-  
tona, después se acidula a pH 4,0 y se agita en un baño de  
hielo durante una hora. Se recoge el producto sólido, se la-  
va con un poco de agua fría y se seca a vacío, 3,22 g (43,4 %).

$\delta$ (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H): 4,00 (2H, s ancho, metileno C<sub>2</sub>), 4,69 (2H,  
25 s ancho, -CH<sub>2</sub>S-), 5,56 (4H, s, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y protones de  $\beta$ -lac

- 1 tama), 7,4-7,8 (2H, m, -CONH<sub>2</sub>).

EJEMPLO 12

(a) N-Metil-5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida

5 Se disuelven 2,0 g de 5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-ace-  
tato de etilo en 20 ml de metilamina al 33 % en metanol y se  
mantiene durante la noche a la temperatura ambiente. La solu-  
ción se evapora a sequedad a vacío, el residuo se disuelve en  
20 ml de agua, se acidula y se extrae seis veces con 50 ml de  
éter cada vez. Los extractos se secan y evaporan para dar un  
10 sólido cristalino que se cristaliza en acetato de etilo, 0,59 g  
(32,0 %), p.f. 167-168°.

$\delta[(CD_3)_2CO]$ : 2,88 (3H, d, J = 5 Hz, -NHCH<sub>3</sub>), 5,15 (2H,  
s, -CH<sub>2</sub>CO-), 6,70 (1H, m, -NH-), 12,9 (1H, s ancho, -SH).

Análisis para C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>OS:

15 Calculado : C, 27,74; H, 4,07; N, 40,44; S, 18,51 %

Encontrado: C, 27,53; H, 4,17; N, 40,07; S, 18,38.

(b) Acido 7-(tien-2-il-acetamido)-3-[1-(N-metilcarbamoilme-  
til)-1H-tetrazol-5-iltio]metilcef-3-em-4-carboxílico

20 Se calienta a 60°, durante 6,5 horas, 1,05 g (2,5 milimo-  
les) de cefalotina sódica, 0,48 g (2,75 milimoles) de N-metil-  
5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida y 0,21 g (2,5 milimoles)  
de bicarbonato sódico, en 15 ml de tampón de fosfato a pH 6,5,  
se vierte sobre hielo, se lava dos veces con 20 ml cada vez  
de acetato de etilo, se acidula y se extrae tres veces con  
25 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se lavan dos

1 veces con 35 ml de agua cada vez y 20 ml de salmuera satura-  
da, se secan, se evaporan a sequedad a vacío y el residuo  
se tritura con éter para dar 0,84 g de un sólido de color  
crema. Este se disuelve en 50 ml de acetona, se trata con  
5 0,83 ml de 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metil-pentan-2-ona,  
se diluye con 200 ml de éter anhidro y la sal sódica precipita-  
da se recoge, se lava con éter y se seca a vacío, 0,76 g  
(57,3 %).

CCF(SiO<sub>2</sub>; n-butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>f</sub> = 0,43.

10  $\lambda_{\text{max}}$  (etanol al 95 %): 272 nm ( $\epsilon = 9700$ ).

(ácido libre) (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO : 2,82 (3H, d, J = 5 Hz,  
-NHCH<sub>3</sub>), 3,83 (2H, s, metileno C<sub>2</sub>), 3,98 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-),  
4,40 y 4,53 (2H, cuartete AB, J = 15 Hz, -CH<sub>2</sub>S-), 5,12 (1H,  
d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,23 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>), 5,90  
15 (1H, dd, J = 5 y 8 Hz, protón C<sub>7</sub>), 7,0-7,6 (3H, m, protones  
tienílicos), 7,8 (1H, m, -CONH-), 8,52 (1H, d, J = 8 Hz,  
-CONH-).

### EJEMPLO 13

#### (a) N,N-Dimetil-5-mercato-1H-tetrazol-1-il-acetamida

20 Se mezclan 1,5 g de 5-mercato-1H-tetrazol-1-il-acetato  
de etilo en 10 ml de etanol y 6 ml de dimetilamina al 33 %  
en etanol y se dejan aparte durante 7 días. Se añaden otros  
6 ml de dimetilamina al 33 % en etanol y la solución se de-  
ja durante 7 días más y después se evapora a sequedad a va-  
25 cío. El residuo se disuelve en 50 ml de agua, se ajusta a

1 pH 1,8 y se concentra hasta unos 20 ml a vacío. La solución se enfría en hielo y el producto cristalino se recoge, 0,94 g (63,0 %), p.f. 204-205°.

5  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]: 3,02 y 3,28 (6H, 2 x s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5,35 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 7,7 (1H, s ancho, -SH).

Análisis para C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>OS:

Calculado : C, 32,08; H, 4,85; N, 37,41; S 17,13 %

Encontrado: C, 32,21; H, 5,01; N, 37,63; S, 16,99.

10 (b) Acido 7-(tien-2-il-acetamido)-3-[1-(N,N-dimetilcarbamoil-metil)-1H-tetrazol-5-iltio]metilcef-3-em-4-carboxílico

Preparado a partir de cefalotina sódica y N,N-dimetil-5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida como se ha descrito en el Ejemplo 12(b) con un rendimiento del 44,1 %.

GCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>f</sub> = 0,35.

15  $\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 271 nm ( $\epsilon$  = 8390).

20  $\delta$ (ácido libre) [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]: 2,33 y 3,27 (6H, 2 x s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,85 (2H, s, metileno C<sub>2</sub>), 4,00 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 4,47 (2H, s ancho, -CH<sub>2</sub>S-), 5,20 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,55 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5,97 (1H, dd, J = 5 y 9 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,9-8,0 (4H, m, protones tienílicos y -CO<sub>2</sub>H), 8,29 (1H, d, J = 9 Hz, -CONH-).

#### EJEMPLO 14

25 Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

1                    Se calientan a 60° durante 6,5 horas, 1,42 g (2,5 milimoles) de D- $\alpha$ -(3-benzoil-3-metilureido)bencilcefalosporina y 0,48 g (2,75 milimoles) de 5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetamida en 20 ml de agua y 5 ml de solución de bicarbonato sódico 1N, se vierte sobre hielo machacado, se lava dos veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo, se acidula y se extrae tres veces con 20 ml cada vez de n-butanol. Los extractos se lavan dos veces con 20 ml de agua cada vez y 20 ml de salmuera saturada, se secan, se evaporan a sequedad a vacío y el residuo se tritura con éter anhidro para dar el ácido libre del producto, 1,31 g. Este se disuelve en 40 ml de metanol, se trata con 0,95 ml de 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metilpentan-2-ona, se agregan sobre 200 ml de éter anhidro y la sal sódica precipitada se recoge, se lava con éter y se seca a vacío, 1,20 g (68,3 %).

CCF(ClO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>f</sub> = 0,46.

$\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 275 nm ( $\epsilon = 3700$ ).

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 3,22 (3H, s,  $\geq$ N-CH<sub>3</sub>), 3,5-4,0 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 4,18 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 4,2-4,8 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 5,12 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,8-6,1 (2H, m, PhCH<sub>2</sub> y protón C<sub>7</sub>), 7,0-8,0 (12H, m, -CONH<sub>2</sub>, 2 x Ph-), 9,38 (1H, d, J = 9 Hz, -NH-), 10,18 (1H, d, J = 8 Hz, -NH-).

25

1

## EJEMPLO 15

Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-2'-clorobenzoil-3-metilureido)fenilacetamido]-  
3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carbo-  
xílico

5

Se ajustan a pH 5,4, con solución 1N de bicarbonato sódico, 1,86 g (3,0 milimoles) de D- $\alpha$ -(3-2'-clorobenzoil-3-metilureido)bencilcefalosporina y 0,59 g (3,7 milimoles) de 5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida en 30 ml de agua y después se agita a 70° durante 3 horas, se ajusta a pH 7,0, se vierte sobre unos 20 g de hielo machacado, se lava dos veces con 40 ml cada vez de acetato de etilo, se acidula y se extrae tres veces con 40 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se lavan dos veces con 40 ml de agua cada vez, se secan, se evaporan a sequedad a vacío y el residuo se tritura con éter para dar el ácido libre, 1,0 g.

10

15

CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>F</sub> = 0,35.

20

Este se disuelve en 10 ml de acetona, se trata con 0,71 ml de 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metilpentan-2-ona y la sal sódica precipitada se recoge, se lava con acetona y éter y se seca, 0,90 g (41,6 %).

25

$\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 270 nm ( $\epsilon = 9000$ ).

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 2,95 (3H, s, >NCH<sub>3</sub>), 3,3-3,5 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 4,2-4,4 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,92 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,07 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5,5-5,8 (2H, m, PhCH< y protón C<sub>7</sub>), 7,2-8,1 (1H, m, -CONH<sub>2</sub> y protones aromáticos),

1 9,3-9,5 (1H, m, -NH-), 9,8-10,0 (1H, m, -NH-).

EJEMPLO 16

Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-2'-furoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-  
(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-car-  
5 boxílico

Se hacen reaccionar D- $\alpha$ -(3-2'-furoil-3-metilurei-  
do)encilcefalosporina y 5-mercaptop-1H-tetrazol-1-il-aceta-  
mida en la forma descrita en el Ejemplo 15 para dar la sal  
sódica, 25,6 %.

10  $\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 269 nm ( $\epsilon = 23.200$ ).  
 $\delta[(CD_3)_2SO]$ : 3,32 (3H, s,  $\geq N-CH_3$ ), 3,2-3,4 (2H, m,  
metileno C<sub>2</sub>), 4,2-4,4 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,89 (1H, d, J = 5  
Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,06 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5,5-5,8 (2H, m,  
PhCH y protón C<sub>7</sub>), 6,6-6,8 (1H, m, protón del furoilo),  
15 7,3-7,6 (8H, m, -CONH<sub>2</sub>, protones del furoilo y aromáticos),  
7,97 (1H, m, protón del furoilo), 9,2-9,5 (1H, m, -NH-),  
9,6-9,8 (1H, m, -NH-).

EJEMPLO 17

Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-isobutiril-3-metilureido)fenilacetamido]-3-  
20 (1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carbo-  
xílico

Se ajusta a pH 7,0 con una solución de hidróxido  
sódico 2,5N una mezcla de 3,09 g (5,0 milimoles) de la sal  
de ácido trifluoracético del ácido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetami-  
25 do)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-

1 4-carboxílico en 25 ml de agua y 10 ml de tetrahidrofurano,  
después se trata con N-clorocarbonil-N-metilisobutiramida  
(preparada a partir de 10 milimoles de N-metilisobutiramida)  
5 en 10 ml de tetrahidrofurano mientras se mantiene el pH a 6,5  
mediante la adición simultánea de solución 2,5N de hidróxido  
sódico. La mezcla se diluye con 100 ml de agua, se lava dos  
veces con 30 ml cada vez de acetato de etilo, se acidula y se  
extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los  
10 extractos se lavan tres veces con 25 ml de agua cada vez, se  
secan, se tratan con 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metilpen-  
tan-2-ona, se diluye con éter y la sal sódica precipitada se  
recoge, se lava con éter y se seca a vacío, 0,80 g (27,0 %).

CCF(SiO<sub>2</sub>; n-butanol/etanol/agua 2:2:1): R<sub>f</sub> = 0,43.

$\lambda_{\max}$ (KBr): 1760 cm<sup>-1</sup>.

15  $\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 270 nm ( $\epsilon = 7900$ ).

$\delta$ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,06 (6H, d, J = 7 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-),  
3,05 (1H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 3,18 (3H, s, >NCH<sub>3</sub>), 3,45 (2H, m,  
metileno C<sub>2</sub>), 4,24 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,90 (1H, d, J = 5 Hz,  
protón C<sub>6</sub>), 5,01 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5,4-5,7 (2H, m, PhCH<  
20 y protón C<sub>7</sub>), 7,0-8,0 (7H, m, -CONH<sub>2</sub> y protones aromáticos),  
9,33 y 10,05 (2H, 2 x d, 2 x -NH-).

25

1

EJEMPLO 18

Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-metil-3-3'-tienoilureido)fenilacetamido]-3-  
(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carbo-  
xílico

5

Se acila la sal de ácido trifluoracético del ácido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico con N-clorocarbonil-N-metil-3-tenoamida como se ha descrito en el Ejemplo 17 para dar la sal sódica requerida, rendimiento 30,3 %.

10

$\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 240 nm ( $\epsilon = 15.800$ ), 270 nm ( $\epsilon = 10.400$ ).

15

$\delta[(CD_3)_2SO]$ : 3,17 (3H, s,  $>NCH_3$ ), 3,1-3,7 (2H, m, metileno  $C_2$ ), 4,2-4,4 (2H, m,  $-CH_2S-$ ), 4,87 (1H, d,  $J = 5$  Hz, protón  $C_6$ ), 5,06 (2H, s,  $-CH_2CONH_2$ ), 5,5-5,7 (2H, m,  $PhCH <$  y protón  $C_7$ ), 7,40 (5H, s, Ph-), 7,2-8,2 (3H, m,  $-CONH_2$  y protones tienílicos), 9,2-9,5 (1H, m,  $-NH-$ ), 9,7-10,0 (1H, m,  $-NH-$ ).

EJEMPLO 19

20

Acido 7-[D- $\alpha$ -(3-3'-furoil-3-metilureido)fenilacetamido]-3-  
(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-car-  
boxílico

25

Por acilación del ácido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico con N-clorocarbonil-N-metil-3-furamida en la forma descrita en el Ejemplo 17 se obtiene la sal sódica con un rendi-

1 miento del 19,9 %.

$\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 270 nm ( $\epsilon = 9500$ ).

5  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 3,32 (3H, s,  $\text{>NCH}_3$ ), 3,2-3,7 (2H, m, metileno  $\text{C}_2$ ), 4,2-4,4 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4,92 (1H, d,  $J = 5$  Hz, protón  $\text{C}_6$ ), 5,09 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ), 5,4-5,8 (2H, m,  $\text{PhCH}_2$  y protón  $\text{C}_7$ ), 6,88-8,4 (10H, m, Ph-,  $-\text{CONH}_2$  y protones furílicos), 9,3-9,5 (1H, m,  $-\text{NH}-$ ), 9,9-10,1 (1H, m,  $-\text{NH}-$ ).

#### EJEMPLO 20

10 (a) Acido 7-(D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxisfenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

15 Se calientan a  $70^\circ$ , durante 4 horas, 2,61 g (5 milimoles) de D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxisfenilcefalosporina, 0,795 g (5 milimoles) de 5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida y 0,84 g (10 milimoles) de bicarbonato sódico en 25 ml de tampón de fosfato a pH 6,5, se vierte sobre hielo machacado, se lava dos veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo, se acidula y se extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se lavan dos veces con 25 ml de  
20 agua cada vez y con salmuera saturada, se secan y concentran hasta unos 10 ml a vacío. El sólido precipitado se recoge, se lava con unos 2 ml de acetato de etilo y se seca, 1,47 g (47,4 %).

25  $\text{CCF}(\text{SiO}; \text{butanol}/\text{ácido acético}/\text{agua } 12:3:5)$ :  $R_f = 0,45$ .

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ : 1,51 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,78 (2H, s

1 ancho, metileno C<sub>2</sub>), 4,45 (2H, s ancho, -CH<sub>2</sub>S-), 5,15 (1H, d,  
J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,27 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5,43 (1H, d,  
J = 9 Hz, PhCH<), 5,92 (1H, dd, J = 5 y 9 Hz, protón C<sub>7</sub>),  
5 6,5-9,0 (10H, m, -OH, 2 x -NH-, CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub> y protones aro-  
máticos).

(b) Acido 7-(D- $\alpha$ -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(1-carbamoil-  
metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Se suspenden 1,40 g de ácido 7-(D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilami-  
no-4-hidroxifenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-  
10 iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico en 2 ml de anisol, se enfría  
en un baño de hielo y se trata con 5 ml de ácido trifluoracé-  
tico frío. La solución se agita a la temperatura ambiente du-  
rante una hora y después se agrega gota a gota sobre 350 ml  
de éter anhidro agitado. La sal de ácido trifluoracético pre-  
15 cipitada se recoge, se lava con éter y se seca a vacío, 1,20 g  
(83,8 %).

$\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 275 nm ( $\epsilon = 8100$ ).

$\delta$ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 3,4-3,9 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 4,1-4,7  
(2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,90-5,4 (4H, m, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CHCO- y protón  
20 C<sub>6</sub>), 5,7-6,1 (1H, m, protón C<sub>7</sub>), 6,5-9,0 (11H, m, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>H,  
-CONH<sub>2</sub>, -OH y protones aromáticos), 9,5-9,8 (1H, m, -CONH-).

EJEMPLO 21

(a) Acido 7-(D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxifenilacetami-  
do)-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-  
25 3-em-4-carboxílico

1 Se hacen reaccionar D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-  
bencilcefalosporina y 5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetami-  
da como se ha descrito en el Ejemplo 20(a) para dar un rendi-  
miento del 40,2 % del producto.

5 CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>f</sub> = 0,43.

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]: 1,42 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,75 (2H, m, meti-  
leno C<sub>2</sub>), 4,20 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 4,2-4,8 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-),  
5,12 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,43 (1H, d, J = 8 Hz,  
>CHCO-), 5,92 (1H, dd, J = 5 y 8 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,4-8,0 (9H,  
10 m, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -NH- y protones aromáticos), 8,57 (1H,  
d, J = 8 Hz, -NH-).

(b) Ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(2-carbamoil-  
metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

15 Se trata el ácido 7-(D- $\alpha$ -t-butoxicarbonilamino-4-hidro-  
xifenilacetamido)-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-  
metilcef-3-em-4-carboxílico con anisol y ácido trifluoracético  
como en 20(b) para dar el producto con un rendimiento del  
88,5 %.

20  $\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %): 276 nm ( $\epsilon$  = 12.740).

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 3,5-3,9 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 4,10 (2H,  
s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 4,1-4,8 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,9-5,4 (2H, m, >CHCO-  
y protón C<sub>7</sub>), 5,6-6,1 (1H, m, protón C<sub>7</sub>), 6,93 y 7,42 (4H,  
cuartete AB, J = 8 Hz, protones aromáticos), 7,2-9,5 (7H, m;  
25 -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -COH, -OH), 9,67 (1H, d, J = 8 Hz, -NH-).

1

EJEMPLO 22

Acido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-il-acetamido)-3-(1-carbamoilme-  
til-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5 Se ajustan a pH 6,0, con una solución saturada de bi-  
carbonato sódico, 1,54 g (8,31 milimoles) de ácido tien-3-  
ilmalónico y 3,24 g (8,72 milimoles) de ácido 7-amino-3-(1-  
carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxíli-  
co en 40 ml de agua, se enfría en un baño de hielo y se tra-  
ta con 1,68 g (8,72 milimoles) de hidrocioruro de 1-(3-dime-  
10 tilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La solución se agita a la  
temperatura ambiente mientras se mantiene el pH a  $6,0 \pm 0,1$   
mediante la adición de ácido clorhídrico 5N cuando sea nece-  
sario. Al cabo de 2 horas se añade bicarbonato sódico hasta  
pH 7,4, se lava la solución con 50 ml de acetato de etilo, se  
15 acidula a pH 4,0, se lava dos veces con 25 ml de acetato de  
etilo cada vez, se acidula a pH 1,8 y se extrae tres veces con  
20 ml cada vez de n-butanol. Los extractos se lavan dos veces  
con 20 ml cada vez de agua y 20 ml de salmuera saturada, se  
secan, se evapora a sequedad y el residuo se tritura con éter  
anhidro para dar un sólido de color ante, 1,72 g. Este se di-  
suelve en 25 ml de metanol, se trata con 3,2 ml de 2-etilhexoa-  
to sódico 2N en 4-metilpentan-2-ona, se diluye con 50 ml de  
éter y la sal sódica precipitada se recoge, se lava con éter  
y se seca a vacío, 1,62 g (33,4 %).

25

CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>f</sub> = 0,24.

1  $\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 272 nm ( $\epsilon = 9840$ ).

$\delta$  ( $D_2O$ ): 3,3-4,0 (2H, m, metileno  $C_2$ ), 4,24 y 4,46 (2H, cuartete AB,  $J = 14,5$  Hz,  $-CH_2S-$ ), 5,25 (1H, 2 x d,  $J = 5$  Hz, protón  $C_6$ ), 5,50 (2H, s,  $-CH_2CONH_2$ ), 5,87 (1H, d,  $J = 5$  Hz, protón  $C_7$ ), 7,2-7,7 (3H, m, protones tienílicos).

#### EJEMPLO 23

(a) Acido 7-amino-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

10 Se tratan 10,88 g (40 milimoles) de ácido 7-aminocefalosporánico y 6,40 g (44 milimoles) de 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il-carboxamida en 500 ml de acetona acuosa al 50 % con bicarbonato sódico sólido hasta pH 7 y después se calienta a 60° durante 5 horas. La solución se acidula a pH 4,0 con ácido clorhídrico 5N, se enfria en un baño de hielo durante una  
15 hora y el sólido precipitado se recoge, se lava con 100 ml de agua, 200 ml de etanol y 200 ml de éter y se seca a vacío, 5,87 g (41,1 %).

20  $\delta$ ( $CF_3CO_2H$ ): 3,5-4,1 (2H, m, metileno  $C_2$ ), 4,4-4,9 (2H, m,  $-CH_2S-$ ), 5,42 (2H, s, protones de  $\beta$ -lactama), 7,89 (2H, d,  $J = 28$  Hz,  $-CONH_2$ ).

(b) Acido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-ilacetamido)-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

25 Se disuelven 0,93 g (5 milimoles) de ácido tien-3-il-malónico y después 1,87 g (5 milimoles) de ácido 7-amino-3-(2-carbamoil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxí-

1 lico en 20 ml de agua mediante la adición de solución satura-  
da de bicarbonato sódico. La solución se enfría en un baño  
de hielo, se ajusta a pH 6,0 con ácido clorhídrico 5N y des-  
pués se añaden 1,06 g (5,25 milimoles) de hidrocioruro de 1-  
5 (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 10 ml de agua.  
La solución se agita a la temperatura ambiente mientras se  
mantiene a pH 6,0  $\pm$  0,1 mediante la adición de ácido clorhí-  
drico 5N cuando sea necesario. Al cabo de 2 horas se añade  
una solución de bicarbonato sódico hasta pH 7,5, se lava la  
10 solución con 50 ml de acetato de etilo, se acidula la capa  
acuosa hasta pH 4,0, se lava dos veces con 25 ml cada vez de  
acetato de etilo, después se cubre con 25 ml de n-butanol, se  
acidula a pH 1,8 y se filtra. Se recoge la capa n-butanólica  
del filtrado y la capa acuosa se extrae dos veces con 25 ml  
15 cada vez de n-butanol. Los extractos combinados se lavan con  
25 ml de agua y 25 ml de salmuera saturada, se secan, se evapo-  
ran a sequedad a vacío y el residuo se tritura con éter anhi-  
dro para dar 1,02 g de un sólido blanquecino. Este se disuelve  
en 20 ml de metanol, se filtra, se trata con 1,95 ml de 2-etil  
20 hexoato sódico 2N en 4-metilpentan-2-ona, se diluye con 100 ml  
de éter anhidro y la sal sódica precipitada se recoge, se la-  
va con éter y se seca a vacío, 0,90 g (32,2 %).

CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>F</sub> = 0,02.

$\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 269 nm ( $\epsilon$  = 10.200).

25  $\delta$ (D<sub>2</sub>O): 3,2-3,9 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 4,12 y 4,45 (2H,

1 q AB,  $J = 11$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 5,0-5,3 (1H, m, protón  $\text{C}_6$ ), 5,95 (1H, d,  $J = 5$  Hz, protón  $\text{C}_7$ ), 7,2-7,7 (3H, m, protones tienfílicos).

#### EJEMPLO 24

5 (a) Acido 7-amino-3-(1-N-etilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Se hacen reaccionar 7-ACA y N-metil-5-mercapto-1H-tetrazol-1-ilacetamida como en el Ejemplo 23(a) para dar el compuesto del título, rendimiento 44,0 %.

10  $\delta(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$ : 3,05 (3H, d,  $J = 5$  Hz,  $-\text{CONHCH}_3$ ), 3,92 (2H, s, metileno  $\text{C}_2$ ), 4,63 (2H, s ancho,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 5,47 (4H, s,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  y protones de  $\beta$ -lactama), 7,5-7,8 (1H, m,  $-\text{CONH}-$ ).

15 (b) Acido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-il-acetamido)-3-(1,N-metilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Se copulan el ácido tien-3-ilmalónico y el ácido 7-amino-3-(1,N-metilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico por el método descrito en el Ejemplo 23(b) para dar la sal sódica del compuesto del título, rendimiento 35,8 %.

20

$\text{CCF}(\text{SiO}_2; \text{butanol}/\text{ácido acético}/\text{agua } 12:3:5)$ :  $R_f = 0,21$ .

$\lambda_{\text{max}}$ (etanol al 95 %): 271 nm ( $\epsilon = 8760$ ).

25

$\delta(\text{D}_2\text{O})$ : 2,67 (3H, s,  $-\text{NHCH}_3$ ), 3,0-3,9 (2H, m, metileno  $\text{C}_2$ ), 4,01 y 4,25 (2H, q AB,  $J = 14$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4,9-5,1 (1H, m, protón  $\text{C}_6$ ), 5,13 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 5,55 (1H, d,  $J =$

1 5 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,9-7,6 (3H, m, protones tienílicos).

EJEMPLO 25

(a) Acido 7-amino-3-(1N,N-dimetilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5 Se hacen reaccionar 7-ACA y N,N-dimetil-5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida como se ha descrito en el Ejemplo 23(a) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 40,6 %.

10  $\delta$ (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H): 3,17 y 3,32 (6H, 2 x s, -CON(CH<sub>3</sub>)), 3,90 (2H, s ancho, metileno C<sub>2</sub>), 4,63 (2H, s ancho, -CH<sub>2</sub>S-), 5,45 y 5,58 (2H, cada uno, s y s ancho, -CH<sub>2</sub>CO- y protones de  $\beta$ -lactama).

(b) Acido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-ilacetamido)-3-(1,N,N-dimetilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

15 Se copulan el ácido tien-3-ilmalónico y el ácido 7-amino-3-(1,N,N-dimetilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico por el método descrito en el Ejemplo 23(b) para dar la sal sódica del compuesto del título, rendimiento 20 to 30,8 %.

CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>F</sub> = 0,17.

$\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 273 nm ( $\epsilon$  = 9000).

25  $\delta$ (D<sub>2</sub>O): 2,81 y 2,97 (6H, 2 x s, -COON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,1-3,8 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 3,9-4,4 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,9-5,1 (1H, m, protón C<sub>6</sub>), 5,37 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CC-), 5,54 (1H, d, J =

1 5 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,9-7,5 (3H, m, protones tienílicos).

EJEMPLO 26

(a) Acido 7-amino-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5 Se hacen reaccionar 7-ACA y 5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetamida como se ha descrito en el Ejemplo 23(a) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 69,8 %.

10  $\delta(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$ : 3,93 (2H, s, metileno C<sub>2</sub>), 4,63 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 4,82 (2H, s ancho, -CH<sub>2</sub>S-), 5,47 (2H, s, protones de  $\beta$ -lactama), 7,2-7,8 (2H, m, -CONH<sub>2</sub>).

(b) Acido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-il-acetamido)-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

15 Se copulan el ácido tien-3-ilmalónico y el ácido 7-amino-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico por el método descrito en el Ejemplo 23(b) para dar la sal sódica del compuesto del título, rendimiento 26,0 %.

20  $\text{CCF}(\text{SiO}_2; \text{butanol}/\text{ácido acético}/\text{agua } 12:3:5)$ : R<sub>f</sub> = 0,21.

$\lambda_{\text{max}}$ (etanol al 95 %) 276 nm ( $\epsilon = 13.400$ ).

$\delta(\text{D}_2\text{O})$ : 3,1-3,7 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 4,04 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 4,1-4,6 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,8-5,0 (1H, m, protón C<sub>6</sub>), 5,4-5,6 (1H, m, protón C<sub>7</sub>), 6,9-7,5 (3H, m, protones tienílicos).

25

1

EJEMPLO 27

Acido 7-[2-carboxi-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5 Se copulan el ácido 4-hidroxifenilmalónico y el ácido 7-amino-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico por el método descrito en el Ejemplo 23(b) para dar la sal sódica del compuesto del título, rendimiento 25,3 %.

10 CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>f</sub> = 0,12.  
 $\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 273 nm ( $\epsilon = 8100$ ).

$\delta$ (D<sub>2</sub>O): 3,1-3,7 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 3,96 y 4,24 (2H, q AB, J = 13 Hz, -CH<sub>2</sub>S-), 4,8-5,1 (1H, m, protón C<sub>6</sub>), 5,13 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 5,50 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,78 y 7,17 (4H, q AB, J = 8 Hz, protones aromáticos).

15

EJEMPLO 28

Acido 7-[2-carboxi-2-(4-metoxifenil)acetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

20 Se copulan el ácido 4-metoxifenilmalónico y el ácido 7-amino-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico por el método descrito en el Ejemplo 23(b) para dar la sal sódica del compuesto del título, rendimiento 43,2 %.

$\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 274 nm ( $\epsilon = 6630$ ).

25  $\delta$ (D<sub>2</sub>O): 3,2-3,8 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 3,77 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4,0-4,6 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,9-5,2 (1H, m, protón C<sub>6</sub>), 5,28 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 5,72 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>7</sub>),

1 7,04 y 7,19 (4H, q AB, J = 8 Hz, protones aromáticos).

EJEMPLO 29

Acido 7-(tien-3-il-acetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcer-3-em-4-carboxílico

5 Se calientan a 60°, durante 6 horas, 1,90 g (4,6 milimoles) de 7-(tien-3-il-acetamido)-3-acetoximetilcer-3-em-4-carboxilato sódico, 0,81 g (5,1 milimoles) de 5-mercapto-1H-tetrazol-1-il-acetamida y 0,42 g (5 milimoles) de bicarbonato sódico en 25 ml de tampón de fosfato a pH 6,5, después se  
10 vierte sobre hielo, se lava con 25 ml de acetato de etilo, se acidula a pH 1,5 y se extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y salmuera saturada, se secan, se evaporan a sequedad y el residuo se tritura con éter anhidro para dar 1,59 g del ácido libre. Este se  
15 disuelve en 25 ml de acetona, se trata con 1,5 ml de 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metilpentan-2-ona, se diluye con 25 ml de éter anhidro y la sal sódica precipitada se recoge, se lava con éter y se seca, 1,00 g, rendimiento 42,1 %.

20 CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>F</sub> = 0,40.

$\lambda_{\max}$ (etanol al 95 %): 273 nm ( $\epsilon = 8200$ ).

25  $\delta$ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 3,2-3,7 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 3,38 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH-), 4,04-4,25 (2H, q AB, J = 13 Hz, -CH<sub>2</sub>S-), 4,73 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 4,87 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5,50 (1H, dd, J = 5 y 8 Hz, protón C<sub>7</sub>), 6,9-8,2 (5H, m, protones tienfílicos y -CONH<sub>2</sub>), 8,88 (1H, d, J = 8 Hz, -CONH-).

1

EJEMPLO 30

(a) Acido 7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-carbamoil-  
metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5

10

15

20

25

Se añaden 1,07 g (5,4 milimoles) de cloruro de D-2-formiloxi-2-fenilacetilo en 12,5 ml de acetona a una mezcla de 1,86 g (5 milimoles) de ácido 7-amino-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, 5 ml de hidróxido sódico 1N y 7,5 ml de bicarbonato sódico 1N en 25 ml de acetona acuosa al 50 %. Al cabo de 2 horas se separa la acetona a vacío, el residuo acuoso se lava dos veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo, se cubre con 15 ml de n-butanol, se acidula a pH 1,5, se filtra y se recoge la capa n-butanólica del filtrado. La capa acuosa se extrae dos veces más con 15 ml cada vez de n-butanol, después los extractos combinados se lavan con agua y salmuera saturada, se secan, se evaporan a sequedad y el residuo se tritura con éter anhidro para dar un sólido pardo pálido, 1,53 g. Este se disuelve en 20 ml de metanol, se trata con 1,4 ml de 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metilpentan-2-ona y se diluye con éter para dar 7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxilato sódico, 1,20 g, rendimiento 43,5 %.

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 3,0-3,6 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 3,9-4,6 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,73 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,02 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CO-), 5,3-5,8 (1H, m, protón C<sub>7</sub>), 6,15 (1H, s, PhGH<),

1 7,1-8,2 (7H, m, Ph- y -CONH<sub>2</sub>), 8,32 (1H, s, -OCHO), 9,30 (1H, d, J = 8 Hz, -CONH-).

(b) Acido 7-(D-2-hidroxi-2-fenilacetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5 Se añaden 1,2 g (2 milimoles) del producto anterior a una solución acuosa de 1,53 g (4 milimoles) de decahidrato de tetraborato sódico en 25 ml de agua, se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y después se trata como en el Ejemplo 30(a) para dar la sal sódica del compuesto del título,  
10 0,20 g, 17,6 %.

$\delta[(CD_3)_2SO]$ : 3,4-3,7 (2H, m, metileno C<sub>2</sub>), 3,9-4,3 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,8-5,2 (4H, m, protón C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> y PhCH<), 5,5 y 5,8 (1H, m, protón C<sub>7</sub>), 7,0-7,9 (8H, m, Ph-, -OH y -CONH<sub>2</sub>), 8,43 (1H, d, J = 8 Hz, -CONH-).

15

#### EJEMPLO 31

Acido 7-(2-metoxiimino-2-fur-2'-il-acetamido)-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

20 Se utilizan 6 milimoles de cloruro de 2-sin-metoxiimino-2-fur-2'-il-acetilo para acilar 1,86 g (5 milimoles) de ácido 7-amino-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, siguiendo el método descrito en el Ejemplo 30(a) para dar un rendimiento del 47,8 % de la sal sódica del compuesto del título.

25

CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>F</sub> = 0,34.

$\lambda_{max}$ (etanol al 55 %): 277 nm ( $\epsilon = 18.900$ ).

1  $\delta(D_2O)$ : 3,41 y 3,72 (2H, q AB,  $J = 12$  Hz, metileno  $C_2$ ),  
3,96 (3H, s,  $-OCH_3$ ), 4,09 y 4,33 (2H, q AB,  $J = 11$  Hz,  
- $CH_2S-$ ), 5,16 (1H, d,  $J = 5$  Hz, protón  $C_6$ ), 5,27 (2H, s,  
- $CH_2CONH_2$ ), 5,73 (1H, d,  $J = 5$  Hz, protón  $C_7$ ), 6,5-6,9 y  
5 7,6-7,8 (3H, m, protones furílicos).

EJEMPLO 32

Acido 7-[2-(4-metilfenoxi carbonil)-2-tien-3'-il-acetavido]-  
3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-  
carboxílico

10 Se emplean 6 milimoles de cloruro de 2-(4-metilfenoxi-  
carbonil)-2-tien-3'-il-acetilo para acilar 5 milimoles de  
ácido 7-amino-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metil-  
cef-3-em-4-carboxílico, siguiendo el método descrito en el  
Ejemplo 30(a) para dar la sal sódica del compuesto del títu-  
15 lo, rendimiento 50,3 %.

$CCF(SiO_2; \text{butanol/ácido acético/agua } 12:3:5)$ :  $R_F = 0,40$ .

20  $\delta(D_2O)$ : 2,15 (3H, s,  $-CH_3$ ), 3,2-3,8 (2H, m, metileno  
 $C_2$ ), 3,9-4,4 (2H, m,  $-CH_2S-$ ), 5,03 (1H, d,  $J = 5$  Hz, protón  
 $C_6$ ), 5,20 (2H, s,  $-CH_2CONH_2$ ), 5,5-5,7 (1H, m, protón  $C_7$ ),  
6,58 y 6,99 (4H, q AB,  $J = 8$  Hz, protones aromáticos), 7,0-  
7,6 (3H, m, protones tienílicos).

25

EJEMPLO 33

1 Acido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-il-acetamido)-3-(1-carbamoil-  
metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5 Se añaden 1,64 g de 7-[2-(4-metilfenoxicarbonil)-2-  
tien-3'-il-acetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)-  
metilcef-3-em-4-carboxilato sódico sobre 1,92 g de decahidrato  
de tetraborato sódico en 100 ml de agua, se agita a la tempera-  
tura ambiente durante 3,5 horas, se acidula a pH 4,0, se lava  
dos veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo, se acidula  
10 de nuevo a pH 1,8 y se extrae tres veces con 20 ml cada vez  
de n-butanol. Los extractos n-butanólicos se lavan con 50 ml  
de agua y 25 ml de salmuera saturada, se secan, se evaporan a  
sequedad y el residuo se tritura con éter anhidro para dar  
0,50 g del ácido libre que se disuelve en 20 ml de metanol,  
15 se trata con 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metilpentan-2-ona  
y se diluye con éter para precipitar la sal sódica del compues-  
to del título. Se recoge el sólido, se lava con éter y se seca,  
0,47 g, rendimiento 32,0 %.

20  $\text{CCF}(\text{SiO}_2; \text{butanol/ácido acético/agua } 12:3:5): R_f = 0,25.$

$\delta(\text{D}_2\text{O}): 3,1-3,8$  (2H, m, metileno  $\text{C}_2$ ), 4,02 y 4,26 (2H,  
q AB,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4,9-5,1 (1H, m, protón  $\text{C}_6$ ), 5,22 (2H,  
s,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ), 5,5-5,7 (1H, m, protón  $\text{C}_7$ ), 7,0-7,5 (3H, m,  
protones tienílicos).

25

1

## EJEMPLO 34

Acido 7-[D-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazino-1-carbonilamino)-2-fenilacetamido]-3-(1-carbamoilmetil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

5

Se ajustan a pH 7,0, empleando bicarbonato sódico, 1,15 g (2 milimoles) de 7-[D-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazino-1-carbonilamino)-2-fenilacetamido]-3-acetoximetilcef-3-em-4-carboxilato sódico y 0,35 g (2,2 milimoles) de 5-mercapto-1H-tetrazol-5-il-acetamida en 15 ml de agua, se calienta a 60° durante 7 horas, se vierte sobre hielo, se lava dos veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo, se acidula a pH 2,0 y se extrae tres veces con 15 ml cada vez de n-butanol. Los extractos se lavan con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera saturada, se secan, se evaporan a vacío y el residuo se tritura con éter anhidro para dar 0,73 g del compuesto del título. Este se trata en 20 ml de metanol con 0,55 ml de 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metilpentan-2-ona, se diluye con 50 ml de éter anhidro y la sal sódica precipitada se recoge, se lava con éter y se seca, 0,51 g, rendimiento 37,6 %.

20

CCF(SiO<sub>2</sub>; butanol/ácido acético/agua 12:3:5): R<sub>f</sub> = 0,32

$\lambda_{\max}$  (etanol al 95 %), 268 nm ( $\epsilon = 8580$ ).

25

$\delta$ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,10 (3H, t, J = 7 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,9-3,8 (8H, m, metilenos de piperazino y C<sub>2</sub>, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,8-4,4 (2H, m, -CH<sub>2</sub>S-), 4,93 (1H, d, J = 5 Hz, protón C<sub>6</sub>), 5,08 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 5,4-5,8 (2H, m, PhCH<sub>2</sub> y protón C<sub>7</sub>), 7,0-8,3 (7H,

1 m, Ph- y  $\text{CONH}_2$ ), 9,41 (1H, d,  $J = 8$  Hz, -CONH-), 9,87 (1H,  
d,  $J = 7$  Hz, -CONH-).

EJEMPLO 35

5 (a) Acido 7-amino-3-(3-carbamoilmetil-1,2,4-triazol-5-iltio)-  
metilcef-3-em-4-carboxílico

Se hacen reaccionar 7-ACA y 5-mercapto-1,2,4-triazol-  
3-ilacetamida como en el Ejemplo 23(a) para dar el compuesto del  
título, rendimiento 58,4 %.

10  $\delta$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ): 3,87 (2H, s ancho, metileno  $\text{C}_2$ ), 4,38 (2H,  
s,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ), 4,55 (2H, s ancho,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 5,40 (2H, s, proto-  
nes de  $\beta$ -lactama), 7,1-7,8 (2H, m,  $-\text{CONH}_2$ ).

(b) Acido 7-(2-carboxi-2-tien-3'-il-acetamido)-3-(3-carbamoil-  
metil-1,2,4-triazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

15 Se copulan el ácido tien-3-ilmalónico y el ácido 7-  
amino-3-(3-carbamoilmetil-1,2,4-triazol-5-iltio)metilcef-3-em-  
carboxílico por el método descrito en el Ejemplo 23 (b) para  
dar la sal sódica del compuesto del título, rendimiento 27,1 %.

CCF ( $\text{SiO}_2$ ; butanol/ácido acético/agua 12:3:5):  $R_f =$   
0,19.

20  $\lambda_{\text{max}}$ . (etanol al 95 %): 271 nm ( $\epsilon = 8270$ ).

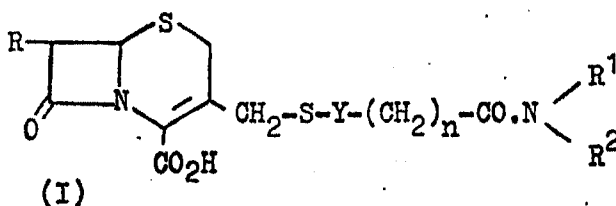
$\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,55 (2H, s ancho, metileno  $\text{C}_2$ ), 3,80 (2H, s,  
 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ), 4,13 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4,9-5,2 (1H, m, protón  $\text{C}_6$ ),  
5,5-5,8 (1H, m, protón  $\text{C}_7$ ), 7,0-7,6 (3H, m, protones tienílicos).

25

1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

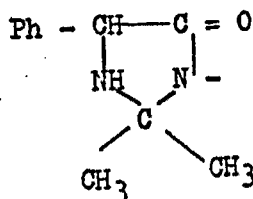
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de deriva-  
dos de cefalosporina de fórmula (I) o una sal o éster farma-  
cúticamente aceptable del mismo

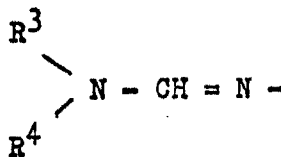


10

donde R representa un grupo acilamino orgánico, un grupo de  
fórmula:



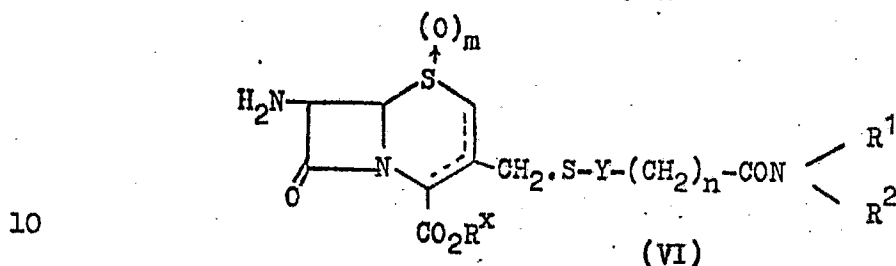
o un grupo de fórmula:



donde

25  $R^3$  y  $R^4$  representan cada uno de ellos un grupo alquilo  
 $C_{1-3}$  o  $R^3$  y  $R^4$  unidos con el átomo de nitrógeno al  
que están enlazados forman un anillo monocíclico;

1 Y representa un anillo nitrogenado de 5 miembros;  
 n es 0 ó 1 y  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos es  
 hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto  
 5 de fórmula (VI)



15 donde R<sup>x</sup> es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo,  
 m es 0 ó 1, la línea de puntos representa un enlace en las  
 posiciones 2 ó 3 e Y, n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos en la  
 reivindicación 1, con un derivado N-acilante de un ácido de  
 fórmula R<sup>q</sup>.OH, donde R<sup>q</sup> es un grupo acilo orgánico y donde  
 cualquier grupo reactivo puede estar bloqueado, y si es nece-  
 sario, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas:  
 20 (i) convertir un isómero Δ<sup>2</sup> en el isómero Δ<sup>3</sup> deseado;  
 (ii) separar cualquier grupo N-protector;  
 (iii) reducir un compuesto sulfóxido para formar el compues-  
 to sulfuro deseado;  
 (iv) separar cualquier grupo de bloqueo del grupo R<sup>x</sup> o de  
 la cadena lateral acílica;  
 25 (v) convertir el producto en una sal o éster del mismo.

1                    2. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde Y es oxadiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo.

                    3. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde Y es tetrazolilo.

5                    4. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde n es 1

                    5. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno.

                    6. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

10                   UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFÁ-  
                    LOSPORINA.

                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de setenta y nueve  
páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 1 diciembre 1.978

BERNARDO UNGERIA

P.E.



20

25

*mte*