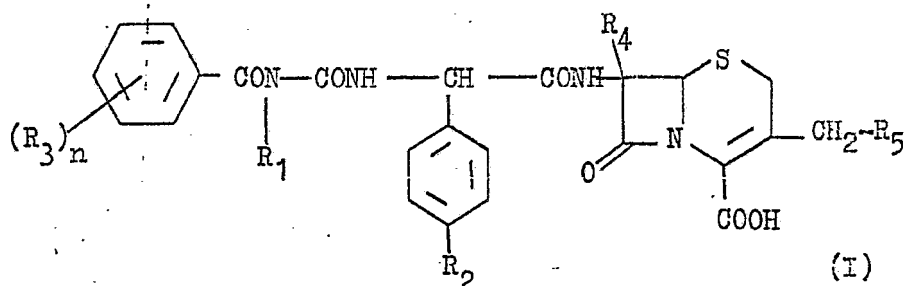


1 Esta invención se refiere a derivados de cefalosporina de amplio espectro antibacteriano, con actividad antibacteriana contra diversos organismos Gram-negativos y Gram-positivos.

5 Más especialmente, esta invención se refiere a derivados de cefalosporina representados por la siguiente fórmula y sus sales:



15 donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; R_3 es un grupo hidroxilo o un grupo alcaniloxi inferior; n es 2 o 3; por lo menos dos de los radicales R_3 están unidos a átomos de carbono adyacentes, estando seleccionada la posición del sustituyente R_3 entre las posiciones 3 a 5 cuando R_1 es un grupo alquilo inferior y R_3 es un grupo hidroxilo y entre las posiciones 2 a 6 cuando R_1 y R_3 son otros sustituyentes; R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi; y R_5 es un grupo acetoxi o $-S-R_6$ (donde R_6 es un anillo heterocíclico de 5 miembros, que contiene uno o más átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre, que no está sustituido o contiene un grupo alquilo inferior como sustituyente).

25 Los derivados de cefalosporina con un grupo benzoylureido enlazado a la posición α de la cadena lateral 7-acilamido han sido descritos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 3.925.368 y 4.061.630; patentes británicas núms.

30

1 1.479.711, 1.498.025, 1.505.885, 1.508.314, 1.518.722 y
1.521.073 y patente alemana publicada 2.653.621. Sin embar-
go, en ninguna de estas referencias se cita un grupo hidroxilo
5 o un grupo alcanoiloxi inferior como sustituyente del co-
rrespondiente grupo benzóilo.

Aunque las patentes estadounidenses 3.687.949, britá-
nica 1.525.626 y japonesa 5.787/77 se refieren a un grupo
alcanoiloxi inferior como sustituyente, no se refieren a un
grupo hidroxilo. Sin embargo, las tres referencias anterior-
10 res solamente citan en la descripción general el grupo alca-
noiloxi inferior como uno de los varios sustituyentes y no
sugieren la presencia de dos o tres grupos alcanoiloxi infe-
rior, donde por lo menos dos de los grupos están unidos a
átomos de carbono adyacentes. Además, no se describe en estas
15 referencias ningún compuesto específico con uno o varios gru-
pos alcanoiloxi inferior como sustituyente del grupo benzóilo.

Como se ha indicado anteriormente, los derivados de
cefalosporina de esta invención representados por la fórmu-
20 la (I) son nuevos.

Los derivados de esta invención presentan gran activi-
dad antibacteriana contra organismos Gram-positivos y Gram-
negativos. Especialmente contra las bacterias pertenecientes
a los géneros Pseudomonas o Serratia, los compuestos de
esta invención presentan una actividad antibacteriana consi-
25 derablemente superior a la de la cefazolina, la cefaloridina
y otras cefalosporinas de amplio uso.

Los compuestos de esta invención presentan un compor-
tamiento excelente in vivo después de su administración, tal
como absorción, excreción, distribución, metabolismo, etc y
30 también presentan gran capacidad de prevención de las infec-

1 ciones causadas por las bacterias. Debido a estas propiedades, los compuestos de esta invención son útiles como agentes antibacterianos.

5 Entre los compuestos de esta invención, los compuestos de fórmula (I) donde R_3 es un grupo alcanoiloxi inferior no solamente son útiles por sí mismos sino también como intermedios debido a que el grupo alcanóilo inferior puede ser eliminado para formar un compuesto de fórmula (I) donde R_3 es un grupo hidroxilo.

10 El grupo alquilo inferior representado por R_1 en la fórmula (I) es un grupo de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar o no ramificado y puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo. Son ejemplos preferidos los grupos metilo y etilo. El grupo alcanóilo inferior del grupo alcanoiloxi inferior representado por R_3 es un grupo de 2 a 4 átomos de carbono, que puede estar o no ramificado y es, por ejemplo, acetilo, propionilo, n-butilo e isobutilo. El ejemplo preferido es el grupo acetilo.

15
20 Cuando R_1 es un grupo alquilo inferior y R_3 es un grupo hidroxilo, si el grupo hidroxilo se encuentra en el núcleo de benzóilo en la posición 2 o 6, el grupo ureido se vuelve inestable restringiendo así la posición del sustituyente R_3 . Por lo tanto, cuando R_1 es un grupo alquilo inferior y R_3 es un grupo hidroxilo, el sustituyente R_3 se encuentra en las posiciones 3 y 4 o en las posiciones 3, 4 y 5. Para otras combinaciones de R_1 y R_3 , el sustituyente R_3 se encuentra en las posiciones 2 y 3, 3 y 4, 2, 3 y 4, 3, 4 y 5, 2, 4 y 5, 2, 3 y 5 o 2, 3 y 6; se prefieren las posiciones 2 y 3, 3 y 4 o 3, 4 y 5.

25
30

1 El grupo heterocíclico de 5 miembros representado por
R₆ en la fórmula (I) puede ser, por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol,
5 triazol y tetrazol, que puede estar o no sustituido con uno
o más grupos alquilo inferior. El alquilo inferior es un gru-
po de 1 a 3 átomos de carbono, que puede estar o no ramifi-
cado y puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo e
isopropilo. Se prefiere el grupo metilo.

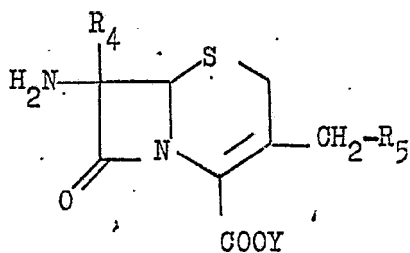
10 Como los derivados de cefalosporina de esta invención
contienen un grupo carboxilo, son capaces de formar sales
de este grupo con diversas sustancias básicas. Todas estas
sales también están cubiertas por la invención. Son ejemplos
de sales de los compuestos de esta invención las sales bási-
cas inorgánicas, por ejemplo sales de metales alcalinos co-
15 mo sodio y potasio, sales de metales alcalino-térreos como
calcio y las sales básicas orgánicas, por ejemplo, sales de
procaína y dibenciletildiamina. Estas sales pueden prepa-
rarse por métodos convencionales, es decir, por tratamiento
del grupo carboxilo libre del derivado de cefalosporina con
20 las bases orgánicas o inorgánicas antes citadas.

Debido al átomo de carbono asimétrico del grupo 7-ace-
tamido, algunos compuestos finales de esta invención presen-
tan isómeros ópticos, es decir, isómeros DL, D y L. Todos
25 estos isómeros también están cubiertos por la invención.

Esta invención también se refiere a un procedimiento
para la preparación de derivados de cefalosporina de fór-
mula (I) o sus sales.

De acuerdo con una realización de esta invención, el
procedimiento consiste en hacer reaccionar la 7-aminocefa-
30 losporina representada por la fórmula:

1

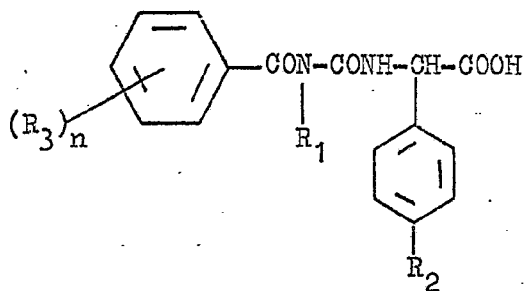


(II)

5

donde R_4 y R_5 son los definidos anteriormente e Y es un átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo carboxilo, o uno de sus derivados reactivos, con un ácido ureidofenilacético sustituido de fórmula:

10



(III)

15

donde R_1 , R_2 , R_3 y n son los definidos anteriormente, o uno de sus derivados reactivos, y después, cuando Y es un grupo protector, separar dicho grupo.

20

Por derivado reactivo de la 7-aminocefalosporina de fórmula (II) se entiende un compuesto cuyo grupo 7-amino ha sido activado en forma reactiva. Por ejemplo, la introducción del grupo trimetilsililo en el grupo 7-amino puede provocar suficientemente la necesaria reacción de formación de la amida.

25

Cuando el compuesto de fórmula (II) contiene un grupo protector como el Y, son ejemplos de estos grupos protectores los grupos capaces de formar un éster con el grupo carboxilo, tales como trimetilsililo o benzohidrilo. El grupo trimetilsililo combinado con el grupo carboxilo se elimina fácilmente por tratamiento con agua o un alcohol mientras

30

1 que el grupo benzohidrilo se separa fácilmente con ácido trifluoracético.

5 Otros ejemplos de grupos protectores para Y son las bases orgánicas o inorgánicas capaces de formar sales con el grupo carboxilo, como los metales alcalinos, metales alcalino-térreos y aminas terciarias como trietilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, piridina y similares. Las bases que forman sales se separan por tratamiento con un ácido.

10 Por derivados reactivos del ácido ureido-fenilacético sustituido de fórmula (III) se entiende un derivado de dicho ácido cuyo grupo carboxílico ha sido activado para que reaccione. Son ejemplos de estos derivados los anhídridos, los ésteres reactivos o las amidas reactivas. Más especialmente, se trata de anhídridos mixtos con un ácido carboxílico alifático como ácido piválico, ácido tricloroacético o ácido pentanoico; anhídridos mixtos con alquilcarbonatos; anhídridos mixtos con ácido fenilfosfórico; anhídridos mixtos con ácidos carboxílicos aromáticos; ésteres como el éster 1-hidroxibenzotriazolílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster-N-hidroxisuccinimidílico, éster N-hidroxiftalimidílico, éster pentaclorofenílico, éster fenilazofenílico, éster cianometílico y éster metoximetílico; amidas como las formadas con imidazol, triazol, tetrazol o similares. El derivado reactivo del ácido ureidofenilacético sustituido de fórmula (III) puede ser un haluro de ácido si, en la fórmula (III), R_3 es un grupo alcanoíloxi inferior y R_2 es un átomo de hidrógeno.

25 Cuando se utiliza un compuesto de fórmula (II) donde Y es un grupo protector del carboxilo, la reacción de formación de la amida puede llevarse a cabo eficazmente utilizando un agente condensante como una carbodiimida, por ejemplo

30

1 N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o similares, sin convertir previamente el ácido ureidofenilacético sustituido en su derivado reactivo.

5 Generalmente la reacción de formación de amida se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes útiles en esta reacción son los disolventes orgánicos inertes como acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, piridina, acetonitrilo, dioxano, cloroformo, diclorometano o acetato de etilo. Los disolventes que son miscibles con agua pueden utilizarse en forma de mezcla acuosa.

10 Aunque la reacción se lleva a cabo generalmente enfriado o a la temperatura ambiente, también puede llevarse a cabo calentando, de acuerdo con las sustancias reaccionantes particulares. Sin embargo, la temperatura habitualmente oscila entre -30 y 35°C y preferiblemente entre -20 y 20°C. Aunque el tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y con el reactivo y disolvente determinados utilizados, puede oscilar entre varias decenas de minutos y varias decenas de horas. Habitualmente es de 0,5 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

15 El aislamiento del compuesto deseado de la mezcla de reacción puede efectuarse por cualquier técnica convencional. Por ejemplo: extracción con un disolvente orgánico como diclorometano, cloroformo o acetato de etilo y cromatografía sobre gel de sílice, una resina cambiadora de ion, un dextrano reticulado, un polímero muy poroso de estireno o éster acrílico o similares.

20 El ácido ureidofenilacético sustituido de fórmula (III) es nuevo y puede ser preparado fácilmente, por ejemplo hacien

1 do reaccionar el correspondiente ácido α -aminofenilacético
con el correspondiente isocianato de benzoílo o haluro de
N-benzoil-N-(alquil inferior)carbamóilo, cuyo grupo hidroxilo
5 está protegido y, si se desea, separación de los grupos
protectores. Los grupos protectores útiles y las técnicas
para separar dichos grupos serán ilustrados con detalle en
la explicación del compuesto representado por la fórmula (IX),
especialmente de los grupos R_{21} y R_{32} .

10 Puede prepararse un isómero óptico como el isómero D
o L del compuesto de fórmula (I), utilizando un compuesto de
partida ópticamente activo tal como un ácido α -aminofenilacé-
tico o un ácido ureidofenilacético sustituido que se prepara
por las técnicas habituales de resolución óptica, por ejem-
15 plo la técnica descrita por J.P.Greenstein y M. Winitz en
"Chemistry of the Amino Acids", Vol. 1, págs. 715-760, John
Wiley and Sons, N.Y. (1961).

20 Los compuestos de esta invención pueden ser formulados
en diversos preparados farmacéuticos adecuados a las dife-
rentes vías de administración, de forma similar a la utiliza-
da para otras cefalosporinas. Por lo tanto, un aspecto de es-
ta invención implica una composición farmacéutica para el hom-
bre o los animales. El preparado se obtiene utilizando un
vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéutico convencional.

25 Pueden formularse emulsiones, soluciones o suspensio-
nes en vehículos acuosos u oleosos para inyección. También
se forman supositorios empleando bases convencionales para
supositorios como aceite de coco u otros glicéridos.

30 El contenido de compuesto activo varía con la vía de
administración pero habitualmente es superior al 0,1 %, por
ejemplo de 5 a 99 % y preferiblemente de 10 a 60 %.

1

La dosis para el hombre está comprendida habitualmente entre 100 y 3000 mg al día para un adulto. Se prefiere una dosis comprendida entre 500 y 2000 mg al día para el adulto, aunque esta cantidad varía con el peso corporal, la edad, los síntomas, la vía de administración o la frecuencia de administración.

5

El procedimiento para la preparación de los compuestos de esta invención es ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

10

En los ejemplos, la cromatografía en capa fina se realiza utilizando como portador gel de sílice 60 F₂₅₄ (una placa pre-recubierta producida por E. Merck, Darmstadt) y, como eluyente, las siguientes mezclas:

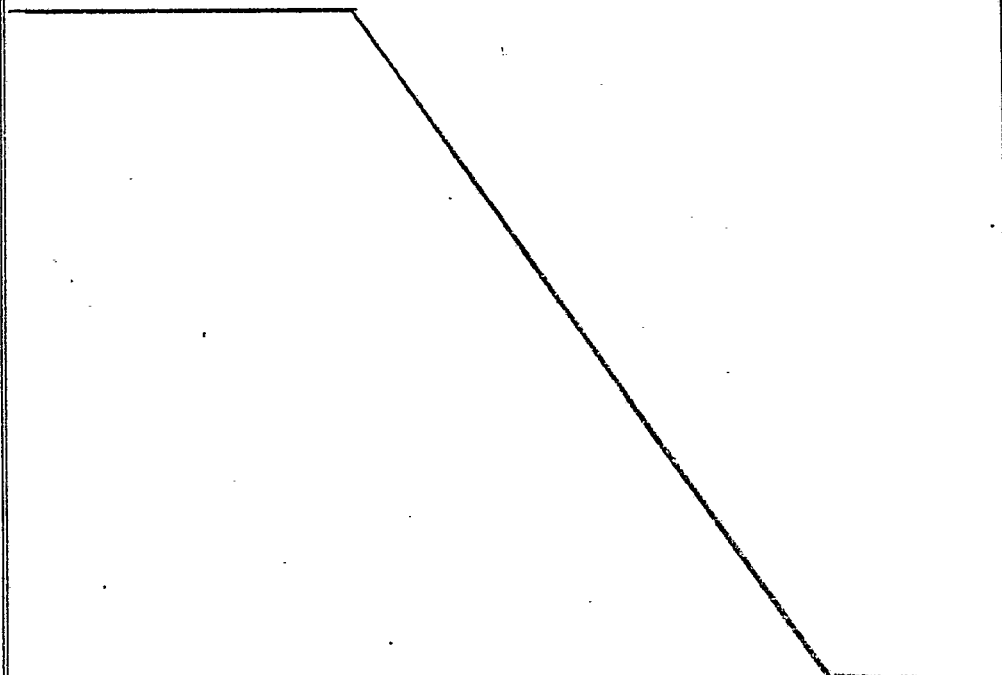
15

- (I) acetato de etilo-etanol-ácido acético (25:5:1 en volumen)
- (II) acetato de etilo-etanol-ácido acético-agua (10:4:2:1 en volumen).

20

25

30



EJEMPLO 1

1
5
10
15

(1) Una solución de 6,04 g de trietilamina en 20 ml de diclorometano seco se agrega gota a gota a la temperatura ambiente a una solución de 15,0 g de N-metil-3,4-diacetoxibenzamida y 6,49 g de cloruro de trimetilsililo en 70 ml de diclorometano seco. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 30 minutos, se agrega una solución de 82 ml de fosgeno en 42 ml de diclorometano seco, a una temperatura de -5 a 5°C, dejando después que la temperatura aumente gradualmente hasta la ambiente. El exceso de fosgeno y el disolvente utilizados se separan por evaporación a presión reducida para dar el cloruro de N-(3,4-diacetoxibenzoil)-N-metilcarbamóilo crudo. El producto se disuelve en 50 ml de diclorometano frío y seco y, una vez separada la materia insoluble por filtración, queda para la siguiente reacción.

20
25

(2) Se añaden 44,3 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una suspensión de 14,0 g de D(-)-fenilglicina en 150 ml de diclorometano seco a la temperatura ambiente, seguido de agitación hasta que la mezcla se vuelve uniforme. Se añade gota a gota a la mezcla una solución de cloruro de N-(3,4-diacetoxibenzoil)-N-metilcarbamóilo en diclorometano seco, previamente obtenida en (1), con agitación. Después de agitar a 5-10°C durante hora y media, la mezcla se evapora a sequedad a la temperatura ambiente bajo presión reducida y, después de agregar metanol seco al residuo, se evapora de nuevo la mezcla a sequedad a la temperatura ambiente bajo presión reducida.

30

Se añaden al residuo 500 ml de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N frío y se separa la capa orgánica. Esta última se lava con 50 ml de una solución acuosa saturada y

1 fría de cloruro sódico y se extrae tres veces con una solu-
ción acuosa saturada y fría de bicarbonato sódico, empleando
5 en total 700 ml. La capa acuosa separada se lava con 100 ml
de acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajusta a
2,5 aproximadamente con ácido clorhídrico 2N frío y se extrae
con 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica separada se
lava con una solución acuosa saturada y fría de cloruro só-
dico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a
10 sequedad a presión reducida para dar 15,0 g de ácido D(-)- α -
[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacético
en forma de polvo blanco.

TLC: Rf 0,52, eluyente (I)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3700-2400, 1775, 1740, 1700,
1510.

15 Espectro de RMN (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 2,29 (6H,
s), 3,12 (3H, s), 5,35 (1H, d, J = 7 Hz), 7,2-7,6 (8H, m),
9,65 (1H, d, J = 7 Hz).

20 El compuesto anterior también se prepara por el si-
guiente método. A una mezcla de 50 ml de tetrahidrofurano,
7 g de cloruro de trimetilsililo y 6,4 g de ácido D(-)- α -(3-
metil-1-ureido)fenilacético, preparado por reacción de D(-)-
fenilglicina con isocianato de metilo, se agrega gota a go-
ta y agitando 6,4 g de trietilamina a una temperatura infe-
rior a 10°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agi-
25 ta a 40-50°C durante una hora y se enfría a una temperatura
inferior a 10°C. Se añade a la mezcla gota a gota una solu-
ción de 7,9 g de cloruro de 3,4-diacetoxibenzoilo en 20 ml
de tetrahidrofurano y después la mezcla se agita a 50°C duran-
te 2 horas. Después de enfriar a una temperatura inferior
30 a 10°C, se agrega a la mezcla una pequeña cantidad de meta-

1 nol y la sustancia insoluble se separa por filtración. El
 filtrado se evapora a sequedad a la temperatura ambiente a
 presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía
5 en columna de gel de sílice (Wakogel. C-200 fabricada por
 Wako Junyaku K.K., Japón) con 3-4 % de metanol en cloroformo
 para dar 5 g del producto en forma de polvo blanco.

 (3) A una solución de 2,0 g de ácido D(-)- α -[3-(3,4-
 diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético en 20 ml de
 metanol se agregan gota a gota 4 ml de amoniaco acuoso al
10 29 %, enfriando con agua de hielo. La mezcla se agita du-
 rante 30 minutos mientras se permite que su temperatura
 ascienda gradualmente hasta la temperatura ambiente y des-
 pués se concentra bajo presión reducida a la temperatura
 ambiente. Se añaden al residuo 100 ml de acetato de etilo y
15 70 ml de una solución acuosa saturada y fría de bicarbonato
 sódico y el pH de la capa acuosa se ajusta a 8,5. Se separa
 la capa acuosa y, después de ajustar el pH a 2,5 aproximada-
 mente con ácido clorhídrico 2N frío, se extrae con 200 ml
 de acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con
20 una solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico, se
 seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad
 bajo presión reducida para dar 1,3 g de ácido D(-)- α -[3-(3,4-
 dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético en forma de
 polvo blanco.

25 (4) Se disuelven 4,0 g de ácido D(-)- α -[3-(3,4-dih-
 droxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacético perfectamente
 secado sobre pentóxido de fósforo en 60 ml de tetrahidrofur-
 ano seco conteniendo 1,57 g de 1-hidroxibenzotriazol. A la
 solución se añade gota a gota una solución de 2,87 g de N,N'-
30 diciclohexilcarbodiimida en 20 ml de tetrahidrofurano seco,

1 a 0°C, sobre un baño de hielo y atmósfera de nitrógeno. Se
continúa agitando mientras se deja que la temperatura ascienda
gradualmente hasta la temperatura ambiente a lo largo de
2 horas y el precipitado resultante (N,N'-diciclohexilurea)
5 se separa por filtración. El filtrado que contiene el éster
1-benzotriazolílico del ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-
3-metil-1-ureido]fenilacético se utiliza en la siguiente
reacción.

10 (5) En atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente
se agregan 11,5 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a
una suspensión de 6,32 g de ácido 7-amino-3-acetoximetil-3-
cefem-4-carboxílico en 100 ml de diclorometano seco, seguido
de agitación de la mezcla hasta que se vuelve uniforme. A la
solución se añade gota a gota la totalidad de la solución en
15 tetrahidrofurano obtenida en el epígrafe (4), mientras se man-
tiene la temperatura de la mezcla entre 5 y 10°C y después se
agita durante 8 horas. Después la mezcla se evapora a seque-
dad a la temperatura ambiente bajo presión reducida y, des-
pués de agregar metanol seco al residuo, se evapora de nuevo
20 a sequedad bajo presión reducida. Se añaden al residuo 100 ml
de acetato de etilo y 150 ml de una solución acuosa satura-
da y fría de bicarbonato sódico y se agita bien la mezcla.
Después de separar las sustancias no disueltas por filtración,
25 el pH del filtrado se ajusta a 1,0 aproximadamente con ácido
clorhídrico 2N frío. El precipitado se recupera por filtra-
ción, se lava con 100 ml de agua y se disuelve en 70 ml de ace-
tona. La solución se trata con carbón activo y se evapora a
sequedad a la temperatura ambiente bajo presión reducida. Al
30 residuo se agregan 5 ml de acetona y la mezcla se trata con
50 ml de éter dietílico para dar 3,5 g de ácido 7-[D(-)- α -

1 3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto A), en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

5 TLC : Rf 0,45, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-2300, 1775, 1675, 1520.

Espectro de RMN (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 2,02 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,47 (2H, s ancho), 4,7-5,2 (3H, m), 5,5-5,9 (2H, m), 6,8-7,6 (8H, m).

10 Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 265, 290 (hombro).

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

(a) Se repite el procedimiento anterior, a excepción de que el ácido D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético intermedio tiene las siguientes características:

15 TLC : Rf 0,51, eluyente (I)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-2300, 1770, 1740, 1700-1680, 1510.

20 Espectro de RMN (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 2,2 (6H, s), 3,12 (3H, s), 5,23 (1H, d, J = 7 Hz), 6,6-7,6 (7H, m), 9,50 (1H, d, J = 7 Hz)

25 obteniéndose ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto B), en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,42, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-2300, 1775, 1675, 1510

30 Espectro de RMN (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 2,01 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,5 (2H, s ancho), 4,80-5,15 (3H, m), 5,5-6,1

1 (2H, m), 6,7-7,6 (7H, m).

Espectro UV: (EtOH) λ_{\max} (nm) 267, 292 (hombro).

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

5 (b) El ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético obtenido en el Ejemplo 1-(3) se hace reaccionar con ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en la forma antes descrita para dar ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto C), en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,40, eluyente (II)

15 Espectro IR: ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1680, 1515

Espectro de RMN: (DMSO-d₆, 60 MHz, δ (ppm): 2,69 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,68 (2H, s ancho), 4,4 (2H, ancho), 5,04 (1H, d, J = 5 Hz), 5,6-6,1 (2H, m), 6,9-7,7 (8H, m).

Espectro UV: (EtOH) λ_{\max} (nm) 272

20 Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

(c) Siguiendo el procedimiento antes descrito, se hace reaccionar el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético con ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto D), en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

25

30

TLC: Rf 0,39, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3700-2300, 1775, 1680, 1510

Espectro de RMN (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 2,70 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,7, (2H, s ancho), 4,4 (2H, ancho), 5,05 (1H, d, J = 5 Hz), 5,5-6,0 (2H, m), 6,7-7,5 (7H, m).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 270, 280 (hombro)

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

(d) El ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-ureido]fenilacético se hace reaccionar con ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en la forma descrita en el Ejemplo 1, para dar ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto E), en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,40, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3700-2300, 1775, 1680, 1515

Espectro de RMN: (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 3,10 (3H, s), 3,6 (2H, ancho), 3,93 (3H, s), 4,31 (2H, s ancho), 5,1 (1H, d, J = 5 Hz), 5,4-5,8 (2H, m), 6,8-7,6 (8H, m).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 265, 285 (hombro)

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

(e) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 anterior, se hace reaccionar el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético con ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-te-

1 trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto F), en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,39, eluyente (II),

5 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1770, 1675, 1510

Espectro de RMN: (DMSO-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 3,11 (3H, s), 3,6 (2H, ancho), 3,95 (3H, s), 4,31 (2H, s ancho), 5,1 (1H, d, J = 5 Hz), 5,3-5,9 (2H, m), 6,5-7,5 (7H, m).

10 Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 265, 280 (hombro), 290 (hombro).

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

15 (f) Se hace reaccionar el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxi-benzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético con ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, como se ha descrito en el Ejemplo 1, para dar ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxi-benzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto G), en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,40, eluyente (II)

20 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1680, 1520

25 Espectro de RMN: (DMSO-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 3,17 (3H, s), 3,7 (2H, ancho), 4,5 (2H, ancho), 5,04 (1H, d, J = 5 Hz), 5,6-6,0 (2H, m), 6,9-7,7 (8H, m), 9,36 (1H, s).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 268.

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

30 (g) Se hace reaccionar el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxi-benzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético

1 como en el Ejemplo 1 con ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-
il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar ácido 7-[D(-)- α -
[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxife-
5 nil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-
carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compues-
to H), en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,38, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-2300, 1775, 1680, 1510

Espectro de RMN: (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 3,18 (3H,
10 s), 3,7 (2H, s ancho), 4,5 (2H, ancho), 5,05 (1H, d, J =
5 Hz), 5,5-6,0 (2H, m), 6,7-7,5 (7H, m), 9,37 (1H, s).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 270, 280 (hombro)

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva
(verde oscuro).

15 (h) Se hace reaccionar el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihid-
droxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético,
como en el Ejemplo 1 anterior, con ácido 7-amino-3-(1,2,3-
triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar áci-
do 7-[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -
20 (4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-
3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante
como Compuesto I), en forma de polvo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,39, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-2300, 1770, 1680, 1515

Espectro de RMN: (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 3,11 (3H,
25 s), 3,6 (2H, s ancho), 3,95 (2H, s ancho), 5,03 (1H, d, J =
5 Hz), 5,4-5,9 (2H, m), 6,6-7,5 (7H, m), 7,95 (1H, s).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 272, 280 (hombro)

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva
30 (verde oscuro).

1 (i) Se hace reaccionar el ácido D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético, como en el Ejemplo 1, con ácido 7-amino-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar ácido 7-[D(-)-
5 α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto J), en forma de polvo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,40, eluyente (II)

10 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1770, 1760, 1680, 1510.

15 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,26 (6H, s), 3,20 (3H, s), 3,6 (2H, ancho), 4,1 (2H, ancho), 5,01 (1H, d, J = 5 Hz), 5,5-6,0 (2H, m), 6,7-7,7 (7H, m), 7,86 (1H, s).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 268.

EJEMPLO 2

20 (1) Se añaden 5,3 g de cloruro de oxalilo a una solución de 4,0 g de 2,3-diacetoxibenzamida en 40 ml de 1,2-dicloroetano, agitando y enfriando. La mezcla se calienta gradualmente a la temperatura de reflujo y se deja reaccionar a reflujo durante 10 horas. Después el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se separan por destilación a presión reducida para dar isocianato de 2,3-diacetoxibenzoil
25 lo que se disuelve en 40 ml de diclorometano seco para la reacción subsiguiente.

30 (2) Se agregan gota a gota a la temperatura ambiente 19 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una suspensión de 5,3 g de D(-)-fenilglicina en 100 ml de diclorometano seco a la temperatura ambiente, seguido de agitación hasta

1 que la mezcla se hace uniforme. La solución anteriormente
obtenida en el párrafo (1) anterior se agrega gota a gota a
la solución transparente a una temperatura de 5 a 10°C. Des-
5 pués de agitar la mezcla durante hora y media a la misma tem-
peratura, se evapora a sequedad a la temperatura ambiente
bajo presión reducida. Al residuo se añade metanol seco y se
evapora a sequedad a presión reducida. Se agregan al residuo
200 ml de ácido clorhídrico acuoso diluido y frío y la mez-
10 cla se agita durante 5 a 10 minutos. El precipitado blanco
resultante se recoge por filtración y se disuelve en 250 ml
de una solución acuosa saturada y fría de bicarbonato sódico
y la sustancia insoluble se separa por filtración. El fil-
trado se lava con 250 ml de acetato de etilo y, después de
ajustar el pH a 1 aproximadamente con ácido clorhídrico 2N
15 frío, el precipitado blanco resultante se recoge por fil-
tración, se lava con agua y después con éter dietílico y se
seca al aire para dar 4,5 g de ácido D(-)- α -[3-(2,3-diaceto-
xibenzoil)-1-ureido]fenilacético en forma de polvo blanco,
p.f. 200-201°C (desc.).

20 Análisis para $C_{20}H_{18}N_2O_8$:

Calculado: C, 57,97; H, 4,38; N, 6,76 %

Encontrado: C, 57,64; H, 4,39; N, 6,65 %

(3) Se suspenden 2,0 g de ácido D(-)- α -[3-(2,3-diaceto-
25 toxibenzoil)-1-ureido]fenilacético en 20 ml de metanol y a
la solución se añaden gota a gota 2,5 ml de amoníaco acuoso
al 29 %, enfriando con agua de hielo. La mezcla se agita a
5-10°C durante 30 minutos y se concentra a la temperatura
ambiente bajo presión reducida. Al residuo se agregan 50 ml
de acetato de etilo y 100 ml de una solución acuosa satura-
30 da y fría de bicarbonato sódico. Se separa la capa acuosa y,

1 después de eliminar la sustancia insoluble por filtración,
se ajusta el pH a 2,5 aproximadamente con ácido clorhídrico
2N frío. El precipitado blanco resultante se recoge por fil-
tración, se lava con agua y después con éter dietílico y
5 se seca al aire para dar 1,4 g de ácido D(-)- α -[3-(2,3-dihidroxibenzoil)-1-ureido]fenilacético en forma de polvo blanco
p.f. 211-212°C (desc.).

Análisis para $C_{16}H_{14}N_2O_6 \cdot H_2O$:

Calculado : C, 55,17; H, 4,63; N, 8,04 %

Encontrado: C, 55,44; H, 4,38; N, 8,08 %

10 (4) Se disuelven 4,00 g de ácido D(-)- α -[3-(2,3-dihidroxibenzoil)-1-ureido]fenilacético y 1,63 g de 1-hidroxibenzotriazol en 100 ml de tetrahidrofurano seco y a la solución se añaden gota a gota, a 0-5°C, una solución de 2,99 g
15 de N,N'-díciclohexilcarbodiimida en 20 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agita mientras se permite que la temperatura ascienda gradualmente hasta la temperatura ambiente y, alrededor de dos horas y media más tarde, la díciclohexilurea que ha precipitado se separa por filtración.
20 El filtrado que contiene el éster 1-benzotriazolílico del ácido D(-)- α -[3-(2,3-dihidroxibenzoil)-1-ureido]fenilacético se utiliza en la reacción subsiguiente.

25 (5) Se añaden a la temperatura ambiente 7,8 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una suspensión de 5,2 g de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 200 ml de diclorometano seco, seguido de agitación hasta que la mezcla se vuelve uniforme. A la mezcla uniforme se añade gota a gota la solución tetrahidrofuránica anteriormente obtenida en el párrafo (4) mientras
30 se mantiene la temperatura a 5-10°C y agitando para formar

1 un precipitado. De nuevo se añade N,O-bis(trimetilsilil)ace-
tamida hasta que la mezcla se hace uniforme y después se
continúa agitando a la misma temperatura durante 8 horas.
Después la mezcla se evapora a sequedad a la temperatura
5 ambiente bajo presión reducida y, después de agregar meta-
nol seco al residuo, la mezcla se evapora de nuevo a seque-
dad a presión reducida. Al residuo se añaden 200 ml de ace-
tato de etilo y 200 ml de una solución acuosa saturada y
fría de bicarbonato sódico, seguido de agitación. Después
10 de separar por filtración las sustancias no disueltas, el
pH de la capa acuosa se ajusta a 1,0 aproximadamente con
ácido clorhídrico 2N frío. El precipitado se recupera por
filtración, se lava con 100 ml de agua y se disuelve en
15 150 ml de acetona. La solución se trata con carbón activo
y se evapora a sequedad a la temperatura ambiente a presión
reducida. El residuo se trata con 70 ml de éter dietílico
para dar 4,0 g de ácido 7-[D(-)- α -[3-(2,3-dihidroxibenzoil)-
1-ureido]- α -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en ade-
20 lante como Compuesto K) en forma de polvo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,38, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1680, 1530,
1490.

25 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 3,7 (2H,
ancho), 3,96 (3H, s), 4,37 (2H, s ancho), 5,05 (1H, d, J =
5 Hz), 5,6-6,0 (2H, m), 6,8-7,7 (8H, m).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 256, 280 (hombro), 310
(hombro).

30 Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva
(verde oscuro).

1 (a) Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo
2-(1), (2), (3) y (4), a excepción de que se utiliza 3,4-
diacetoxibenzamida en lugar de la 2,3-diacetoxibenzamida
5 empleada en el párrafo (1) anterior para dar el éster 1-ben-
zotriazolílico del ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-
1-ureido]- α -fenilacético. El éster se hace reaccionar con
ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-
cefem-4-carboxílico y se trata como en el Ejemplo 2-(5), pa-
10 ra dar ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-1-ureido]-
 α -fenilacetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-
3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante
como Compuesto L), en forma de polvo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,36, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2200, 1770, 1675, 1525.

15 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,69
(3H, s), 3,72 (2H, s ancho), 4,4 (2H, ancho), 5,13 (1H, d,
J = 5 Hz), 5,5-5,9 (2H, m), 6,8-7,7 (8H, m).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 268, 290 (hombro).

20 Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva
(verde oscuro).

(b) El ácido D(-)- α -[3-(2,3-diacetoxibenzoil)-1-urei-
do]- α -fenilacético obtenido en el Ejemplo 2-(2) se hace
reaccionar con ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico como en el Ejemplo 2-(4)
25 y (5) para dar ácido 7-[D(-)- α -[3-(2,3-diacetoxibenzoil)-1-
ureido]- α -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en ade-
lante como Compuesto M), en forma de polvo amarillo pálido.

30 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1690, 1530,
1490.

1 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,28 (6H s), 3,75 (2H, s ancho), 3,95 (3H, s), 4,4 (2H, s ancho), 5,07 (1H, d, J = 5 Hz), 5,6-6,0 (2H, m), 7,2-8,0 (8H, m).

5 EJEMPLO 3

(1) Se añaden gota a gota 10,2 g de trietilamina a una suspensión de 8,2 g de ácido 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico en 80 ml de diclorometano seco a la temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla obtenida se utiliza en las reacciones subsiguientes.

10 (2) Se disuelven 8,6 g del ácido D(-)-α-[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético obtenido en el Ejemplo 1-(2) y 3,0 g de cloruro de pivaloilo en 40 ml de diclorometano seco y se agregan gota a gota a la solución 2,4 g de trietilamina a una temperatura inferior a -15°C. Después de agitar la solución a la misma temperatura durante 1 hora, la solución en diclorometano previamente preparada en (1) se agrega gota a gota a la solución a una temperatura inferior a -10°C, seguido de agitación durante 1-1,5 horas a la misma temperatura. La solución se evapora a sequedad bajo presión reducida y se añaden al residuo 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de una solución acuosa saturada y fría de bicarbonato sódico. Después de separar por filtración las sustancias no disueltas, el pH de la capa acuosa se ajusta a 1,0 aproximadamente con ácido clorhídrico 2N frío y se extrae con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica recuperada se lava con una solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se destila a presión reducida para separar el disolvente utilizado. El residuo se somete a cromatografía en

15

20

25

30

1 una columna rellena de Diaion HP-20 (nombre comercial de
una resina útil para cromatografía de fase invertida, fabri-
cada por Mitsubishi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha, Japón). Se
5 recogen las fracciones eluidas con una mezcla de metanol-agua
3:1 en volumen y se destilan a presión reducida para separar
el disolvente utilizado, obteniéndose 7,0 g de ácido 7-[D(-)-
 α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referi-
remos en adelante como Compuesto N), en forma de polvo blanco.

10 TLC: Rf 0,62, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3700-2300, 1780, 1745, 1695,
1510.

15 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,00 (3H,
s), 2,28 (6H, s), 3,15 (3H, s), 3,5 (2H, s ancho), 4,5-5,3
(3H, m), 5,5-6,0 (2H, m), 7,2-7,7 (8H, m).

20 (a) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, el ácido
7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, que se utiliza
después de silar por reacción con N,O-bis(trimetilsilil)ace-
tamida, se hace reaccionar con el ácido D(-)- α -[3-(3,4-diac-
toxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético
obtenido en el Ejemplo 1 (a) y se trata para dar el ácido
7-[D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-
hidroxifenil)acetamido]-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico
25 en forma de polvo blanco (al que nos referiremos en adelante
como Compuesto O). La purificación se realiza por cromato-
grafía en columna, empleando gel de sílice en lugar de Diaion
HP-20 y eluyendo con metanol-cloroformo 1:20 en volumen.

TLC: Rf 0,54, eluyente (II)

30 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3700-2300, 1775, 1740-1670,
1510.

1 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,00 (3H, s), 2,28 (6H, s), 3,16 (3H, s), 3,5 (2H, s ancho), 4,6-5,3 (3H, m), 5,5-6,1 (2H, m), 6,7-7,7 (7H, m).

5 (b) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3-(1) y (2), se tratan el ácido D(-)-α-[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético y el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para formar el ácido 7-[D(-)-α-[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]-α-fenilacetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto P), en forma de polvo amarillo pálido.

10 TLC: Rf 0,50, eluyente (II)

15 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-2300, 1775, 1690, 1510

Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,28 (6H, s), 2,67 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,74 (2H, s ancho), 4,44 (2H, ABq), 5,12 (1H, d, J = 5 Hz), 5,6-6,0 (2H, m), 7,2-7,7 (8H, m).

20 (c) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (a) anterior, se tratan el ácido D(-)-α-[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]-α-(4-hidroxifenil)acético y el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para formar el ácido 7-[D(-)-α-[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]-α-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto Q), en forma de polvo blanco.

25 TLC: Rf 0,48, eluyente (II)

30 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-2300, 1775, 1685, 1510

Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,28 (6H

1 s), 2,68 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,65 (2H, s ancho), 4,41 (2H, ABq), 5,03 (1H, d, J = 5 Hz), 5,5-6,0 (2H, m), 6,6-7,6 (7H, m).

5 (d) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3-(1) y (2), se trata el ácido D(4)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético y el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para formar el ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto R), en forma de polvo blanco.

10 TLC: Rf 0,55, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1690, 1510

15 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,27 (6H, s), 3,13 (3H, s), 3,75 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s), 4,37 (2H, s ancho), 5,11 (1H, d, J = 5 Hz), 5,6-5,9 (2H, m), 7,2-7,7 (8H, m).

20 (e) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3(a), se trata el ácido D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético y el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para formar el ácido 7-[D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto S), en forma de polvo blanco.

25 TLC: Rf 0,52, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1690, 1510

30 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 2,29 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,8 (2H, ancho), 3,98 (3H, s), 4,40 (2H, s ancho), 5,09 (1H, d, J = 5 Hz), 5,4-6,0 (2H, m), 6,7-7,7

1 (7H, m).

EJEMPLO 4

5 Se agregan gota a gota 1,14 g de cloruro de pivalofilo a una solución de 3,25 g de ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxi-
benzoyl)-3-metil-1-ureido]fenilacético obtenido en el Ejem-
plo 1-(3) y 0,90 g de piridina seca en 100 ml de acetato de
10 etilo seco, a una temperatura de -10 a -15°C y la mezcla se
agita a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añade
gota a gota a la mezcla una solución de 3,3 g de éster benzo-
hidrífico del ácido 7 β -amino-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetra-
zol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 35 ml de diclo-
rometano seco, a una temperatura de -10 a -15°C y la mezcla
se agita a la misma temperatura durante 2 horas, a 0-10°C
15 durante 2 horas y después a la temperatura ambiente durante
1 hora y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El re-
siduo se disuelve en una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml
de acetato de etilo y el pH de la solución se ajusta a
20 1,5 aproximadamente con ácido clorhídrico 2N. La capa de
acetato de etilo recuperada se lava con una solución acuo-
sa saturada y fría de bicarbonato sódico y después con una
solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico, se seca
sobre sulfato magnésico anhidro y se destila a presión redu-
cida para separar el disolvente utilizado. El residuo se so-
mete a cromatografía en columna empleando gel de sílice y
25 las fracciones eluidas con acetato de etilo-benceno 1:1 en
volumen se recogen y destilan a presión reducida para se-
parar el disolvente eluyente, obteniéndose 3,30 g del éster
benzohidrífico del ácido 7 β -[D(-)- β -[3-(3,4-dihidroxiben-
zoyl)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-7 α -metoxi-3-(1-
30 metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, en

1 forma de polvo amarillo pálido. Se disuelven 0,50 g del pro-
ducto en 3 ml de diclorometano seco. Se añaden a la solución
1,5 ml de anisol y 3,0 ml de ácido trifluoracético mientras
se enfría con agua de hielo y, después de mezclar a 0-5°C
5 durante 30 minutos, la mezcla se concentra a sequedad bajo
presión reducida. El residuo se trata con éter dietílico pa-
ra dar el ácido 7β-[D(-)-α-[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-me-
til-1-ureido]-α-fenilacetamido]-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-te-
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos re-
feriremos en adelante como Compuesto T), en forma de polvo
10 amarillo pálido.

TLC: Rf 0,51, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1680, 1515

15 Espectro de RMN: (acetona-d₆, 60 MHz) δ (ppm): 3,18 (3H
s), 3,49 (3H, s), 3,5 (2H, s ancho), 3,94 (3H, s), 4,37 (2H,
ABq), 5,03 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 7 Hz), 6,9-7,7 (8H, m),
8,6 (1H, s), 9,90 (1H, d, J = 7 Hz).

Espectro UV: (EtOH) λ_{max} (nm) 272, 290 (hombro)

20 Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva
(verde oscuro).

(a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
4 anterior, se tratan el ácido D(-)-α-[3-(3,4-dihidroxiben-
zoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético y el éster benzohidrili-
co del ácido 7β-amino-7α-metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-
25 2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar el ácido 7β-
[D(-)-α-[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]-α-fenil-
acetamido]-7α-metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelan-
te como Compuesto U), en forma de polvo amarillo pálido.

30 TLC: Rf 0,52, eluyente (II)

1

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3700-2300, 1775, 1680, 1515

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

5

(b) Siguiendo el procedimiento antes descrito, se tratan el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxi-benzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético y el éster benzohidrílico del ácido 7 β -amino-7 α -metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar el ácido 7 β -[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxi-benzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-7 α -metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto V) en forma de polvo amarillo pálido.

10

TLC: Rf 0,52, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3700-2300, 1775, 1680, 1520

15

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

20

(c) Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se tratan el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxi-benzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético y el éster benzohidrílico del ácido 7 β -amino-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar el ácido 7 β -[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxi-benzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acetamido]-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto W), en forma de polvo amarillo pálido.

25

TLC: Rf 0,49, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3700-2300, 1775, 1675, 1510

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

30

(d) Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente,

1 se tratan el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-
1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético y el éster benzohidrílico
5 del ácido 7 β -amino-7 α -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-
il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar el ácido 7 β -[D(-)-
 α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acetamido]-7 α -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto X), en forma de polvo amarillo pálido.

10 TLC: Rf 0,50, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1680, 1510

Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro)

15 (e) Siguiendo el procedimiento antes descrito, se tratan el ácido D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acético y el éster benzohidrílico del ácido 7 β -amino-7 α -metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico para dar el ácido 7 β -[D(-)- α -[3-(3,4-dihidroxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -(4-hidroxifenil)acetamido]-7 α -metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelante como Compuesto Y), en forma de polvo amarillo pálido.

20 TLC: Rf 0,50, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-2300, 1775, 1680, 1510

25 Reacción coloreada con cloruro férrico: positiva (verde oscuro).

EJEMPLO 5

30 Se añaden gota a gota, por este orden, 10 ml de diclorometano seco que contienen 0,35 g de clorocarbonato de etilo y 10 ml de diclorometano seco que contienen 0,32 g de N-metil-

1 morfolina a una solución de 1,38 g del ácido D(-)- α -[3-(3,4-
diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético obtenido en
el Ejemplo 1-(2) en 30 ml de diclorometano seco, a una tem-
peratura comprendida entre -20 y -15°C, seguido de agitación
5 a una temperatura de -10 a -15°C durante una hora. Después de
agregar gota a gota una solución de 1,50 g del éster benzohi-
drílico del ácido 7 β -amino-3-acetoximetil-7 α -metoxi-3-cefem-
4-carboxílico en 10 ml de diclorometano seco a la solución
a una temperatura comprendida entre -10 y -15°C, la mezcla
10 se agita a la misma temperatura durante 2 horas, a 0-10°C
durante una hora y después a la temperatura ambiente durante
una hora y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El
residuo se disuelve en una mezcla disolvente de 50 ml de agua
y 50 ml de acetato de etilo y el pH se ajusta a 1,5 aproxima-
15 damente con ácido clorhídrico 2N mientras se enfría con agua
de hielo. La capa de acetato de etilo recuperada se lava pri-
mero con una solución acuosa saturada y fría de bicarbonato
sódico y después con una solución acuosa saturada y fría de
cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y
20 se destila a presión reducida para separar el disolvente uti-
lizado. El residuo se somete a cromatografía en columna em-
pleando gel de sílice y las fracciones eluidas con acetato
de etilo-benceno 1:2 en volumen se recogen y evaporan a pre-
sión reducida para separar el disolvente eluyente y obtener
25 1,52 g del éster benzohidrílico del ácido 7 β -[D(-)- α -[3-(3,4-
diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-7 α -me-
toxi-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo
amarillo pálido.

30 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3300, 1775, 1740-1680, 1510-1490

Espectro de RMN: (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 2,01 (3H, s),

1 2,28 (6H, s), 3,19 (3H, s), 3,2 (2H, s ancho), 3,51 (3H, s),
4,89 (2H, ABq), 5,02 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 7 Hz), 6,90
(1H, s), 7,0-7,7 (19H, s ancho), 9,97 (1H, d, J = 7 Hz).

5 (2) Se añaden 1,5 ml de anisol y 3,0 ml de ácido tri-
fluoracético a una solución de 0,40 g del éster benzohidríf-
lico del ácido 7β -[D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-
1-ureido]- α -fenilacetamido]-7 α -metoxi-3-acetoximetil-3-cefem-
4-carboxílico obtenido en el párrafo (1) anterior en 3 ml de
10 diclorometano seco mientras se enfría con agua y hielo y la
mezcla se agita a 0-5°C durante 30 minutos y se concentra a
presión reducida. El residuo se trata con éter dietílico pa-
ra dar 0,22 g del ácido 7β -[D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-
3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-7 α -metoxi-3-acetoxime-
15 til-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos en adelan-
te como Compuesto Z), en forma de polvo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,60, eluyente (II)

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-2300, 1775, 1740-1680,
1505

20 Espectro de RMN: (acetona- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 2,01 (3H,
s), 2,28 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,2 (2H, s ancho), 3,50 (3H,
s), 4,91 (2H, ABq), 5,09 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7 Hz),
7,2-7,7 (8H, m), 8,60 (1H, s), 9,85 (1H, d, J = 7 Hz).

25 (a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
5-(1) anterior, se tratan el ácido D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxi-
benzoil)-3-metil-1-ureido]fenilacético obtenido en el Ejem-
plo 1-(2) y el éster benzohidrílico del ácido 7β -amino-7 α -me-
toxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico para formar el éster benzohidrílico del ácido 7β -[D(-)-
30 α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilaceta-
mido]-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-ce-

1 fem-4-carboxílico, en forma de espuma sólida de color amarillo pálido.

Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3400, 1775, 1730-1690, 1510-1490.

5 Espectro de RMN: (CDCl_3 , 60 MHz) δ (ppm): 2,28 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,8 (2H, s ancho), 4,3 (2H, ancho), 5,01 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7 Hz), 6,89 (1H, s), 7,1-7,7 (19H, s ancho), 9,99 (1H, d, J = 7 Hz).

10 El éster benzohidrílico del ácido 7β -[D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico así obtenido se trata como en el Ejemplo 5-(2) para formar el ácido 7β -[D(-)- α -[3-(3,4-diacetoxibenzoil)-3-metil-1-ureido]- α -fenilacetamido]-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (al que nos referiremos como Compuesto AA en adelante), en forma de polvo amarillo pálido.

TLC: Rf 0,54, eluyente (II)

20 Espectro IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3700-2300, 1775, 1720-1680, 1510

Espectro de RMN: (acetona- d_6 , 60 MHz) δ (ppm): 2,28 (6H, s), 3,16 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,8 (2H, s ancho), 3,94 (3H, s), 4,36 (2H, ABq), 5,03 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 7 Hz), 7,2-7,6 (8H, m), 8,6 (1H, s), 9,82 (1H, d, J = 7 Hz).

25 Se determinó la concentración mínima de inhibición (CMI) para varios tipos de bacterias de los compuestos de esta invención preparados mediante los Ejemplos 1 a 5 y los resultados se encuentran en la siguiente tabla. En esta tabla, las bacterias utilizadas están indicadas por los números siguientes:

30

1

1. Bacillus subtilis PCI-219

2. Staphylococcus aureus 209P

3. Staphylococcus aureus JU-5

4. Sarcina lutéa B

5

5. Escherichia coli NIHJ

6. Shigella flexneri 2b

7. Salmonella paratyphi A

8. Klebsiella pneumoniae 15C

10

9. Proteus mirabilis 1287

10. Proteus morgani JU-244

11. Pseudomonas aeruginosa J-272

12. Pseudomonas aeruginosa J-169

13. Pseudomonas aeruginosa J-169-CM222

15

14. Pseudomonas aeruginosa GNB-75

15. Pseudomonas aeruginosa GNB-75-M57740

16. Pseudomonas aeruginosa KAN-2

17. Pseudomonas aeruginosa Ps-6

18. Serratia marcescens Ser-25b

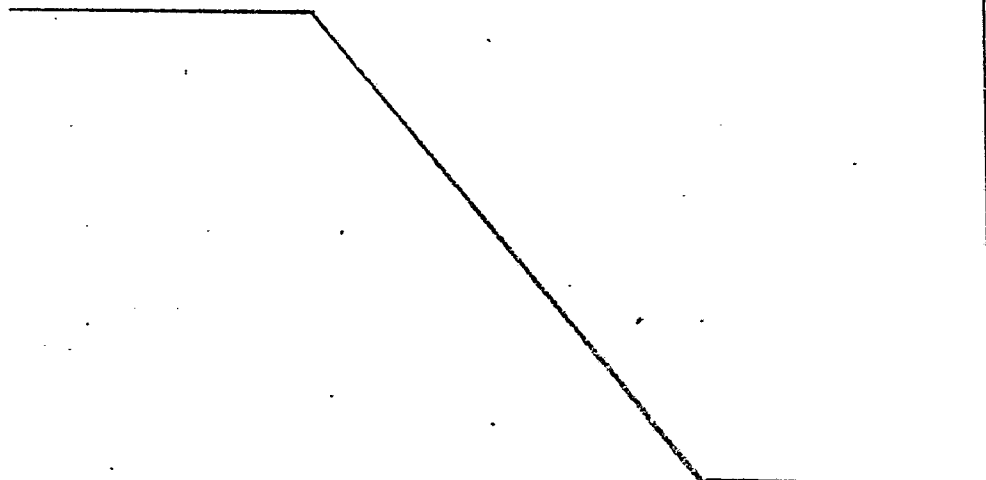
20

19. Serratia marcescens FU-104

20. Enterobacter cloacae FU-250

25

30



Compuesto
ensayado

Bacteria	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	0,4	0,4	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,78	0,78	3,12	1,56
2	0,78	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,2	0,4	0,78	0,4	1,56	0,78
3	3,12	6,25	3,12	3,12	3,13	3,13	1,56	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12
4	0,78	0,78	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,2	0,78	0,4
5	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,1	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,39	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,78	0,78
6	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	1,56	1,56
7	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	1,56	0,78
8	0,2	0,2	$\leq 0,1$	0,4	0,1	0,1	$\leq 0,1$	0,2	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	6,25	6,25
9	0,78	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	6,25	25
10	1,56	1,56	0,4	0,78	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	12,5	25
11	0,4	0,2	0,4	6,25	0,78	0,78	0,78	1,56	3,12	3,12	0,2	1,56
12	3,12	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	0,78	25	25	0,2	6,25
13	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12	3,12	6,25	6,25	50	50	0,1	6,25
14	$\leq 0,1$	0,2	0,2	0,78	0,39	0,78	0,4	0,4	0,78	1,56	6,25	1,56
15	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,4	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,2	$\leq 0,1$	0,1	12,5	0,1
16	0,4	0,2	0,4	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78	1,56	1,56	0,2	1,56
17	0,78	0,78	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78	0,78	6,25	6,25	0,78	6,25
18	0,78	1,56	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,4	6,25	50
19	1,56	6,25	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78	0,78	100	200
20	0,4	0,78	0,4	1,56	0,78	1,56	0,78	3,13	0,4	0,4	6,25	50

1

5

10

15

20

25

30

	Bacteria	Compuesto ensayado					
		A	B	C	D	E	
1	1	0,4	0,4	0,4	0,78	0,4	0,
5	2	0,78	0,78	0,4	0,78	0,4	0,
	3	3,12	6,25	3,12	3,12	3,13	3,
	4	0,78	0,78	0,4	0,4	0,2	0,
	5	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	0,1	≤ 0,
	6	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,
10	7	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,
	8	0,2	0,2	≤ 0,1	0,4	0,1	0,
	9	0,78	0,78	0,4	0,78	0,4	0,
15	10	1,56	1,56	0,4	0,78	0,4	0,
	11	0,4	0,2	0,4	6,25	0,78	0,
	12	3,12	1,56	1,56	1,56	1,56	1,
	13	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12	3,
	14	≤ 0,1	0,2	0,2	0,78	0,39	0,
	15	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	0,4	≤ 0,1	≤ 0,
	16	0,4	0,2	0,4	0,78	0,78	0,
20	17	0,78	0,78	0,78	1,56	0,78	1,
	18	0,78	1,56	0,4	0,78	0,4	0,
	19	1,56	6,25	0,78	1,56	0,78	1,
	20	0,4	0,78	0,4	1,56	0,78	1,

25

30

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
0,4	0,4	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,78	0,78	3,12	1,56
0,78	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,2	0,4	0,78	0,4	1,56	0,78
3,12	6,25	3,12	3,12	3,13	3,13	1,56	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12
0,78	0,78	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,2	0,78	0,4
$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,1	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,39	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,78	0,78
$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	1,56	1,56
$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	1,56	0,78
0,2	0,2	$\leq 0,1$	0,4	0,1	0,1	$\leq 0,1$	0,2	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	6,25	6,25
0,78	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	6,25	25
1,56	1,56	0,4	0,78	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4	12,5	25
0,4	0,2	0,4	6,25	0,78	0,78	0,78	1,56	3,12	3,12	0,2	1,56
3,12	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	0,78	25	25	0,2	6,25
3,12	3,12	3,12	6,25	3,12	3,12	6,25	6,25	50	50	0,1	6,25
$\leq 0,1$	0,2	0,2	0,78	0,39	0,78	0,4	0,4	0,78	1,56	6,25	1,56
$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,4	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,2	$\leq 0,1$	0,1	12,5	0,1
0,4	0,2	0,4	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78	1,56	1,56	0,2	1,56
0,78	0,78	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78	0,78	6,25	6,25	0,78	6,25
0,78	1,56	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,4	6,25	50
1,56	6,25	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78	0,78	100	200
0,4	0,78	0,4	1,56	0,78	1,56	0,78	3,13	0,4	0,4	6,25	50

Bacteria	Compuesto ensayado														Cefaloridina	Cefazorina
	M	N	O	P	Q	R	S	T	W	Z	AA	Cefaloridina	Cefazorina			
1	3,12	0,4	0,2	0,78	0,2	0,78	0,4	3,12	3,12	6,25	3,12	≤ 0,025	0,20			
2	0,78	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56	1,56	1,56	3,12	6,25	1,56	≤ 0,013	0,10			
3	6,25	3,12	6,25	1,56	3,12	3,12	6,25	1,56	1,56	6,25	3,12	0,2	0,78			
4	0,4	0,4	0,4	0,78	0,2	0,78	0,2	0,4	0,4	1,56	0,4	0,025	0,40			
5	0,78	0,1	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	0,1	6,25	1,56			
6	1,56	0,1	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	1,56	1,56			
7	1,56	0,2	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,4	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2	0,1	3,13	1,56			
8	6,25	0,2	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1	0,4	0,2	3,13	1,56			
9	6,25	1,56	1,56	3,12	0,78	3,12	1,56	1,56	3,12	3,12	1,56	6,25	3,12			
10	12,5	0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	0,78	0,39	0,39	1,56	0,78	400	100			
11	0,2	0,4	0,2	1,56	0,2	1,56	0,4	0,4	0,4	1,56	0,4	> 400	> 400			
12	0,2	3,12	0,4	3,12	0,4	3,12	0,78	0,78	0,78	3,12	0,78	> 400	> 400			
13	0,1	6,25	3,12	6,25	1,56	6,25	1,56	0,78	0,78	6,25	1,56	> 400	> 400			
14	12,5	0,2	≤ 0,05	0,4	0,1	0,78	0,2	0,1	0,2	0,4	0,1	800	> 800			
15	12,5	0,1	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,4	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	0,78	0,1	1,56	3,12			
16	0,2	0,4	0,4	1,56	0,2	1,56	0,4	0,4	0,4	1,56	0,4	> 400	> 400			
17	0,78	1,56	0,78	3,13	0,78	3,13	0,78	0,78	1,56	6,25	1,56	> 400	> 400			
18	6,25	0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	0,78	0,20	0,4	1,56	0,39	50	400			
19	100	1,56	1,56	1,56	0,78	3,13	0,78	0,39	0,39	3,13	0,78	> 400	> 400			
20	6,25	0,39	0,39	0,78	0,39	0,39	0,20	0,20	0,4	0,78	0,20	> 400	400			

1

5

10

15

20

25

30

1	Bacteria	Compuesto ensayado								
		M	N	O	P	Q	R	S	T	W
	1	3,12	0,4	0,2	0,78	0,2	0,78	0,4	3,12	3,12
5	2	0,78	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56	1,56	1,56	3,12
	3	6,25	3,12	6,25	1,56	3,12	3,12	6,25	1,56	1,56
	4	0,4	0,4	0,4	0,78	0,2	0,78	0,2	0,4	0,4
	5	0,78	0,1	≤0,05	0,2	≤0,05	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05
	6	1,56	0,1	≤0,05	0,2	≤0,05	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05
10	7	1,56	0,2	≤0,05	0,2	≤0,05	0,4	0,1	≤0,05	≤0,05
	8	6,25	0,2	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1
	9	6,25	1,56	1,56	3,12	0,78	3,12	1,56	1,56	3,12
	10	12,5	0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	0,78	0,39	0,39
	11	0,2	0,4	0,2	1,56	0,2	1,56	0,4	0,4	0,4
15	12	0,2	3,12	0,4	3,12	0,4	3,12	0,78	0,78	0,78
	13	0,1	6,25	3,12	6,25	1,56	6,25	1,56	0,78	0,78
	14	12,5	0,2	≤0,05	0,4	0,1	0,78	0,2	0,1	0,2
	15	12,5	0,1	≤0,05	0,2	≤0,05	0,4	0,1	≤0,05	≤0,05
	16	0,2	0,4	0,4	1,56	0,2	1,56	0,4	0,4	0,4
20	17	0,78	1,56	0,78	3,13	0,78	3,13	0,78	0,78	1,56
	18	6,25	0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	0,78	0,20	0,4
	19	100	1,56	1,56	1,56	0,78	3,13	0,78	0,39	0,39
	20	6,25	0,39	0,39	0,78	0,39	0,39	0,20	0,20	0,4

25

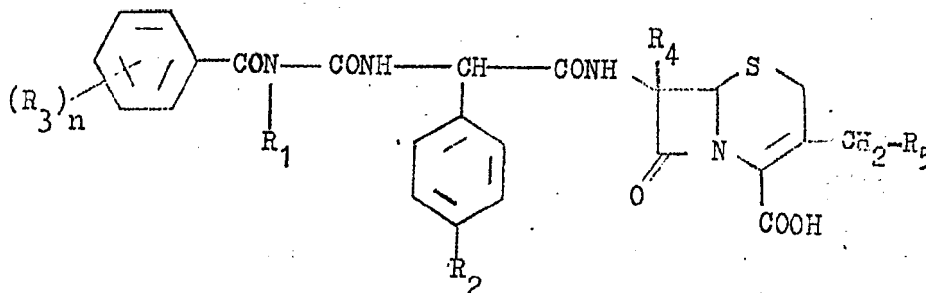
30

N	O	P	Q	R	S	T	W	Z	AA	Cefaloridina	Cefazorina
0,4	0,2	0,78	0,2	0,78	0,4	3,12	3,12	6,25	3,12	≤ 0,025	0,20
0,78	1,56	0,78	0,78	1,56	1,56	1,56	3,12	6,25	1,56	≤ 0,013	0,10
3,12	6,25	1,56	3,12	3,12	6,25	1,56	1,56	6,25	3,12	0,2	0,78
0,4	0,4	0,78	0,2	0,78	0,2	0,4	0,4	1,56	0,4	0,025	0,40
0,1	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	0,1	6,25	1,56
0,1	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	1,56	1,56
0,2	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,4	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2	0,1	3,13	1,56
0,2	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1	0,4	0,2	3,13	1,56
1,56	1,56	3,12	0,78	3,12	1,56	1,56	3,12	3,12	1,56	6,25	3,12
0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	0,78	0,39	0,39	1,56	0,78	400	100
0,4	0,2	1,56	0,2	1,56	0,4	0,4	0,4	1,56	0,4	> 400	> 400
3,12	0,4	3,12	0,4	3,12	0,78	0,78	0,78	3,12	0,78	> 400	> 400
6,25	3,12	6,25	1,56	6,25	1,56	0,78	0,78	6,25	1,56	> 400	> 400
0,2	≤ 0,05	0,4	0,1	0,78	0,2	0,1	0,2	0,4	0,1	800	> 800
0,1	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,4	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	0,78	0,1	1,56	3,12
0,4	0,4	1,56	0,2	1,56	0,4	0,4	0,4	1,56	0,4	> 400	> 400
1,56	0,78	3,13	0,78	3,13	0,78	0,78	1,56	6,25	1,56	> 400	> 400
0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	0,78	0,20	0,4	1,56	0,39	50	400
1,56	1,56	1,56	0,78	3,13	0,78	0,39	0,39	3,13	0,78	> 400	> 400
0,39	0,39	0,78	0,39	0,39	0,20	0,20	0,4	0,78	0,20	> 400	400

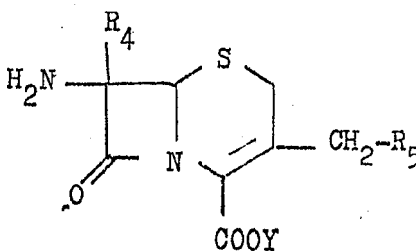
1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

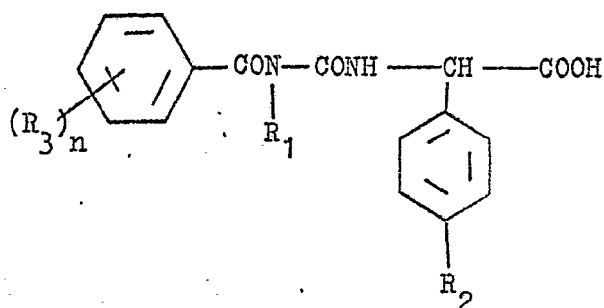
5 1. Un procedimiento para la preparación de un de-
rivado de cefalosporina representado por la fórmula:



10 donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo infe-
rior; R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; R_3
es un grupo hidroxilo o un grupo alcaniloxi inferior; n es
15 2 ó 3 por lo menos dos de los radicales R_3 están unidos a
átomos de carbono adyacentes, estando seleccionada la posi-
ción del sustituyente R_3 entre las posiciones 3 a 5 cuando
 R_1 es un grupo alquilo inferior y R_3 es un grupo hidroxilo
y entre las posiciones 2 a 6 cuando R_1 y R_3 son otros susti-
20 tuyentes; R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi y
 R_5 es un grupo acetoxi o $-S-R_6$ (donde R_6 es un anillo hete-
rocíclico de 5 miembros que contiene uno o más átomos de ni-
trógeno y opcionalmente un átomo de azufre, que no está sus-
tituido o está sustituido con un grupo alquilo inferior) y
25 sus sales; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar
una 7-aminocefalosporina representada por la fórmula



1 donde R_4 y R_5 son los definidos anteriormente e Y es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, o sus derivados reactivos, con un ácido ureidofenilacético sustituido representado por la fórmula:



donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, o sus derivados reactivos, y, cuando Y es un grupo protector, separar el grupo protector del producto de reacción.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el derivado reactivo del ácido ureidofenilacético sustituido es un compuesto cuyo grupo carboxilo se ha convertido en un anhídrido, un éster reactivo o una amida reactiva.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a una temperatura de -30 a 35°C , durante 0,5 a 48 horas.

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

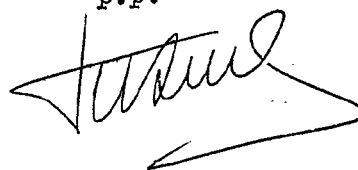
25 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE CEFALOSPORINA.

1 Todo conforme queda desrrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de cuarenta y una
páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 22 de Junio de 1.979

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30