

409858

20



409858

fc-17-6-75

Int. Cl.:	C07D/AGK

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS

Indiana U.S.A.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE 3-ALQUILTIOMETIL-7-ACILAMIDOCETALOS-

PORINAS

Prioridad: Patente estadounidense n.º 211.692 del 23-12-71

409858

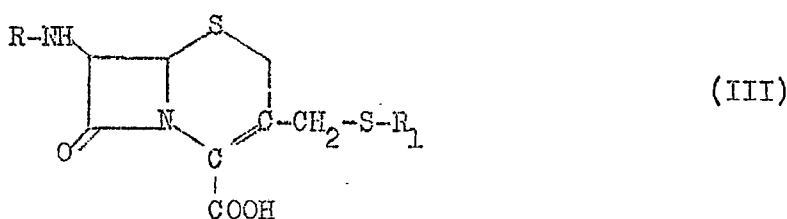
- 2 -

409858

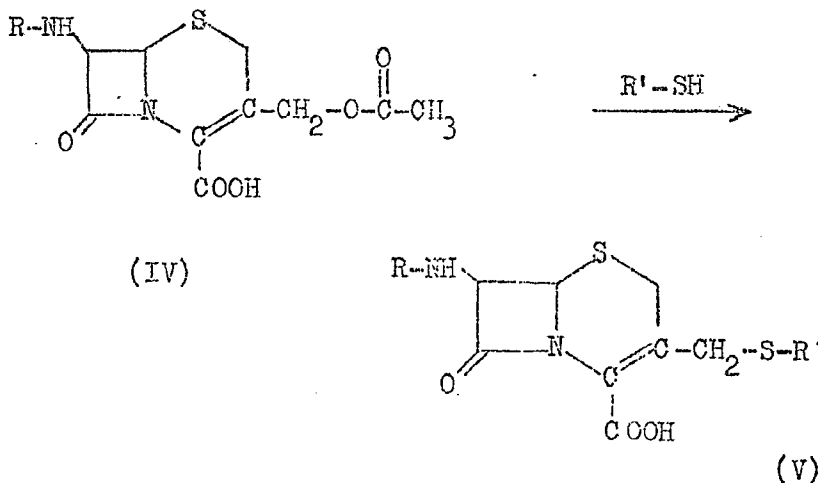


1 Esta invención se refiere a la preparación de anti-
bióticos de cefalosporina y más especialmente a un nuevo y
mejorado procedimiento para la preparación de 3-alquiltiome-
til-cefalosporinas.

5 En las patentes belgas 734.532 y 734.533, se descri-
ben ciertas 3-alquiltiometil-cefalosporinas de fórmula:



15 donde R es un grupo acilo y R₁ es un grupo alquilo que, de
acuerdo con el sistema de nomenclatura cefema antes descri-
to, pueden ser denominadas ácidos 3-alquiltiometil-7-acil-
amido- Δ^3 -cefem-4-carboxílicos. Como se describe en las pa-
tentes belgas mencionadas, los compuestos (III) se preparan
por reacción del correspondiente ácido 3-acetoximetil-7-acil-
amido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un alcanotiol, con lo que
20 el grupo acetoxi unido al grupo 3-metileno es sustituido por
el correspondiente grupo alquiltio. Esta reacción puede ser
ilustrada por la siguiente ecuación:



409858

- 3 -



1 Una de las dificultades fundamentales de la reacción
anterior es que el producto 3-alquiltiomético deseado se
obtiene con pequeños rendimientos, frecuentemente del orden
de solamente 30 % o menos. Por lo tanto, el proceso es des-
5 ventajoso desde el punto de vista económico.

Por consiguiente, un objeto de esta invención es pro-
porcionar un nuevo y mejorado procedimiento para la prepara-
ción de 3-alquiltiometil-7-acilamidocefalosporinas por reac-
ción de las correspondientes 3-alcanoiloximetil-7-acilamido-
10 cefalosporinas con alcanotioles, con rendimientos considera-
blemente aumentados.

De acuerdo con los conceptos de esta invención, se
ha encontrado que el rendimiento del producto 3-alquiltio-
metílico deseado puede ser considerablemente aumentado lle-
vando a cabo la reacción en presencia de ciertas sales inor-
15 gánicas, como bromuros, yoduros, nitratos, sulfatos, tiocia-
natos, etc. y en especial iones yoduro, en medios acuosos.
La presencia de las sales se ha encontrado que da lugar a
un aumento del rendimiento del producto deseado en un factor
de 2 ó más.
20

Como ya se ha indicado, la reacción se efectúa en me-
dios acuosos y, por lo tanto, se utilizan preferiblemente
los yoduros muy solubles en agua de metales alcalinos (v.g.
litio, sodio, potasio, etc.), los de metales alcalino-térreos
25 (v.g. calcio, bario, etc.) o el de amonio. Sin embargo, como
observarán los expertos en la técnica, también pueden utili-
zarse otras sales solubles en agua en forma de bromuros, yo-
duros, nitratos, sulfatos y tiocianatos de los metales de
los Grupos I y II del Sistema Periódico o de amonio.

30 La sal seleccionada no debe producir la destrucción

409858



20

1 de la cefalosporina ni reaccionar con los alcanotioles de
forma destructiva. Por ejemplo, las sales que dan soluciones
acuosas con un pH superior a 9,0 o inferior a 2,0 en general
serán menos deseables debido a que la degradación de las ce-
5 falosporinas es rápida en estos extremos de pH. Análogamen-
te, se sabe que varios iones de los metales de transición
catalizan la apertura del anillo de β -lactama y, por consiguien-
te, deben ser evitados. Las sales inorgánicas capaces de oxi-
dar los alcanotioles a disulfuros o a otros productos y las
10 sales conocidas por reaccionar con los compuestos tiólicos
dando complejos insolubles también deben ser evitadas de for-
ma similar.

Sin limitar esta invención a ninguna teoría ni ningún
mecanismo, al parecer el efecto de la sal es debido a una
15 combinación de factores, que dependen de los cationes y anio-
nes particulares empleados. La estabilización de una cefalos-
porina intermedia iónica por presencia de contraiones acua-
dos puede ser importante. Las sales que ejercen un efecto
beneficioso parecen aumentar la solubilidad de las cefalospo-
20 rinas y de los alcanotioles en el medio de reacción. El efec-
to beneficioso de las sales preferidas, los yoduros, puede
ser razonado mediante la teoría de ácidos y bases duros y
blandos.

La cantidad de fuente de iones haluro empleada no es
25 crítica y puede variar dentro de amplios límites. En general,
debe hacerse uso de una cantidad de fuente de ión haluro por
parte en peso de la cefalosporina de partida comprendida en-
tre 1 parte por parte en peso de la cefalosporina de parti-
da y la cantidad suficiente para saturar el medio de reac-
30 ción acuoso a la temperatura de reacción, consiguiéndose en

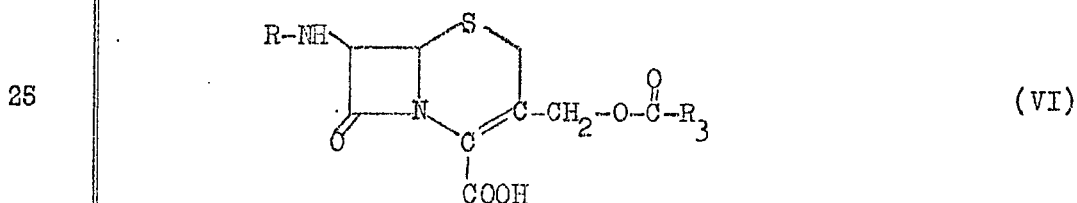


1 general los mejores resultados cuando el medio de reacción
está saturado con la sal.

Análogamente, tampoco las condiciones empleadas para
la reacción son críticas y pueden variar dentro de amplios
5 límites. Por ejemplo, se puede utilizar una temperatura de
reacción comprendida entre 30 y 100°C, favoreciendo las
temperaturas de reacción más altas una velocidad mayor de
reacción. Las proporciones relativas de cefalosporina de par-
tida a alcanotiol deben ser por lo menos proporciones este-
10 quiométricas. Sin embargo, en general se prefiere hacer uso
de un exceso del alcanotiol para garantizar una reacción lo
más completa posible. Para este fin, puede ser utilizada a
voluntad una relación molar de alcanotiol a cefalosporina de
partida de 2 a 10 ó más.

15 Como alcanotiol, se utilizan preferiblemente los al-
canotioles que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, repre-
sentados por metanotiol, etanotiol, propanotiol, isopropano-
tiol, butanotiol, pentanotiol, etc.

20 Como cefalosporina de partida, se utiliza una 3-alca-
noiloximetil-7-acilamidocefalosporina. Los materiales de par-
tida preferidos para uso en el procedimiento de esta inven-
ción son los compuestos de fórmula:



30 donde R es un grupo acilo y R₃ es alquilo C₁ a C₃ (v.g. me-
tilo, etilo, propilo, etc.).

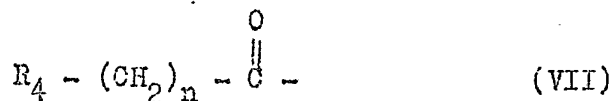
409858

- 6 -



20

1 Los grupos acilo preferidos son los grupos acilo de fórmula:



5 donde n es cero o un número entero de 1 a 6 y R₄ es un grupo heterocíclico en el que el heteroátomo es oxígeno, azufre, nitrógeno o cualquier combinación de los mismos, tales como dioxanilo, 2-furilo, 3-furilo, imidazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, N-piridilo, 10 2-piridilo, 3-piridilo, pirimidilo, N-pirrilo, 2-pirrilo, 3-pirrilo, tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, triazinilo, triazolilo y similares; los derivados parcial y totalmente hidrogenados de los anteriores, como tetrahidrofurilo, imidazolinilo, imidazolidilo, piperidilo, tetrahidropirimidilo, pirrolidilo y similares; así 15 como todos los grupos anteriores que están sustituidos con uno o más sustituyentes como, por ejemplo, un grupo amino o amino protegido (v.g. un grupo protector terc-butoxicarbonilo), un grupo ciano, un grupo nitro y un grupo hidróxi, como los representados por los picolilos, metilfurilos, metiltienilos, nitrofurilo, cianofurilo, nitrobenzotienilo, nitropiridilo, cianopiridilo, metoxipirimidilo, trifluorometilpiridilo así como otros del tipo descrito por Flynn en la 20 patente estadounidense nº 3.218.318.

25 Son ilustrativos de los grupos acilo cuando R₄ es heterocíclico los siguientes: dioxanilacetilo, 2-furilcarbonilo, β-pirazinilpropionilo, 2-piridilacetilo, 3-piridilcarbonilo, 2-tienilacetilo, 3-benzotienilcarbonilo, piperidilacetilo, pirrolidilcarbonilo, nitrobenzotienilacetilo, β-(nitrofuril)propionilo, cianopiridilcarbonilo, etc.

30



20

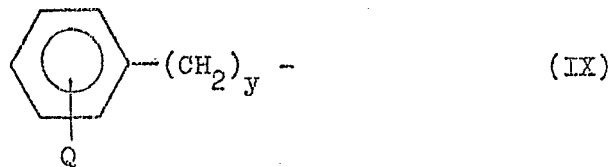
1 R_4 también puede ser un grupo cicloalquilo conteniendo de 4 a 8 átomos de carbono, como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. Son ilustrativos de estos grupos acilo el ciclopentanoilo, ciclohexanoilo, 3-metil-
5 ciclohexanoilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilacetilo, β -ciclopentilpropionilo, etc.

R puede ser además un grupo acilo de fórmula general:



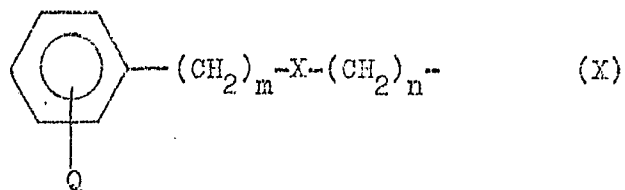
10 donde R_5 es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono (v.g. metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, hexilo, isooctilo, etc.). Son ilustrativos de estos grupos acilo el formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, etc.

15 Además de los grupos hidrógeno y alquilo antes descritos, R_5 también puede ser un grupo de fórmula:



20 donde Q es hidrógeno o uno o más sustituyentes, incluido un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C_1 a C_3 , halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi C_1 a C_3 , etc., e y es cero o un número entero de 1 a 6; o un grupo de fórmula:

25



30

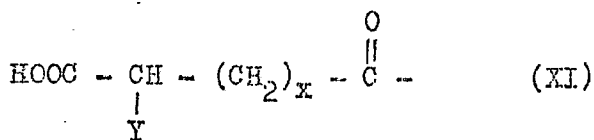
409858



1 donde Q es el definido anteriormente, m y n son cero o números enteros de 1 a 4 y X es 0 o S.

5 Son ilustrativos de los grupos acilo resultantes cuando R₅ es uno de los grupos antes definidos los siguientes:
benzoilo, p-metoxibenzoilo, cianobenzoilo, fenilacetilo, γ -fenilbutirilo, 2,5-dimetilfenilacetilo, p-cianofenilacetilo, β -nitrofenilpropionilo, hidroxifenilacetilo, m-bromobenzoilo, 3-trifluormetilfenilacetilo, 3-terc-butoxiacetamido-fenilacetilo, fenoxiacetilo, fenoxipropionilo, 3-cianofenoxiacetilo, benciloxicarbonilo, benciloxiacetilo, fenoxicarbonilo, acetamidofenoxiacetilo, fenilmercaptocarbonilo, fenilmercaptoacetilo, 3-nitrofenilmercapto-propionilo, feniletilmercaptoacetilo, trifluormetilfenilmercaptobutirilo, así como otros diversos.

15 También están incluidas dentro de esta invención las 7-acilamidocefalosporinas donde R es un grupo acilo de fórmula:



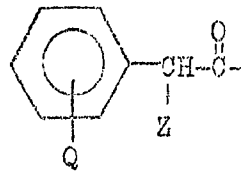
20 donde Y es un grupo amino o un grupo amino protegido, como el representado por un grupo enamina o un grupo acilamido (v.g. acetamido, cloroacetamido, propionamido, etc.) y \underline{x} es un número entero de 1 a 5 y preferiblemente 3, ya que el grupo acilo resultante cuando \underline{x} es 3 es el grupo valeroilo característico de la cefalosporina C. Los grupos acilo preferidos de este tipo son 5-carboxi-5-amino-valeroilo, 5-carboxi-5-acetamidovaleroilo, 5-carboxi-5-cloroacetamidovaleroilo, 5-carboxi-5-propionamidovaleroilo, etc.

30 Además, R puede ser un grupo acilo de fórmula:



20 DK

1



(XII)

5

donde Q es el definido anteriormente y Z es un grupo amino protegido como el definido antes, -OH, -OR₇, -COOH o -COOR₈, donde R₇ es, por ejemplo, alquilo C₁ a C₆, tritilo, benzo-hidrido, o alcanoil(C₁ a C₆)oxi y R₈ es, por ejemplo, alquilo C₁ a C₆ como terc-butilo. Son representativos de los grupos acilo definidos por (XII) los siguientes: 2-fenil-2-terc-butoxicarbonamidoacetilo, 2-fenil-2-acetamidoacetilo, 2-fenil-2-cloroacetamidoacetilo, 2-(4'-metoxifenil)-2-acetamidoacetilo, 2-(4'-cianofenil)-2-terc-butoxicarbonamidoacetilo, etc.

10

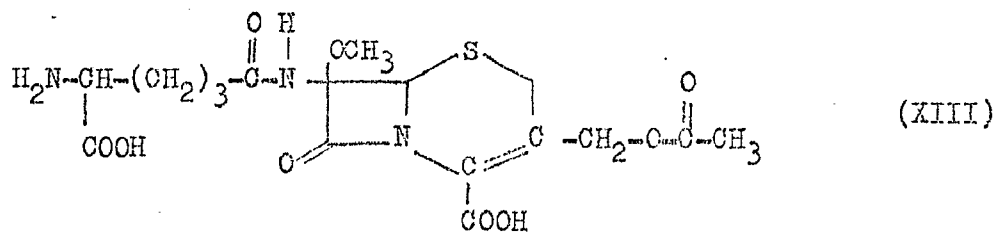
15

Como observarán los expertos en la técnica, pueden emplearse otros diversos grupos acilo de acuerdo con la práctica de la invención, especialmente los descritos en las patentes belgas antes mencionadas.

20

Se ha encontrado que los conceptos de esta invención son igualmente aplicables a los antibióticos de cefalosporina descritos en las solicitudes de patentes estadounidenses copendientes núms. de serie 60.556, presentada el 3 de Agosto de 1970 y 62.390, presentada el 10 de Agosto de 1970, que tienen las estructuras siguientes:

25



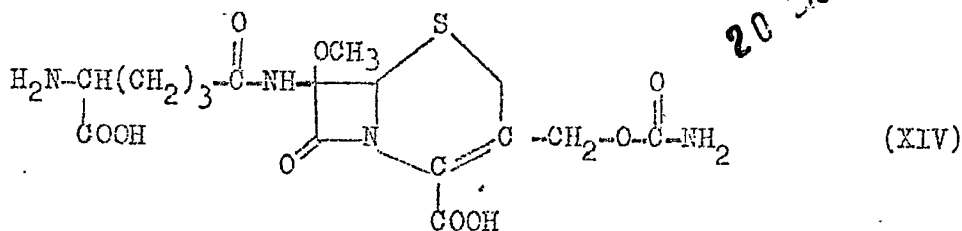
(XIII)

30

y

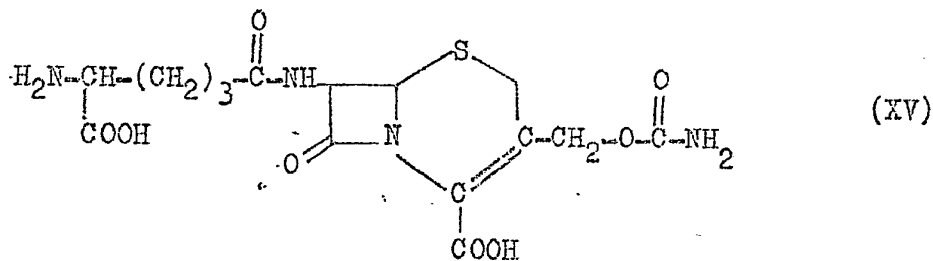
409858

- 10 -



10

respectivamente y que pueden ser denominados ácido 7-(5'-carboxi-5'-aminovaleramido)-7-metoxi-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y ácido 7-(5'-carboxi-5'-aminovaleramido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, respectivamente, así como el conocido antibiótico:



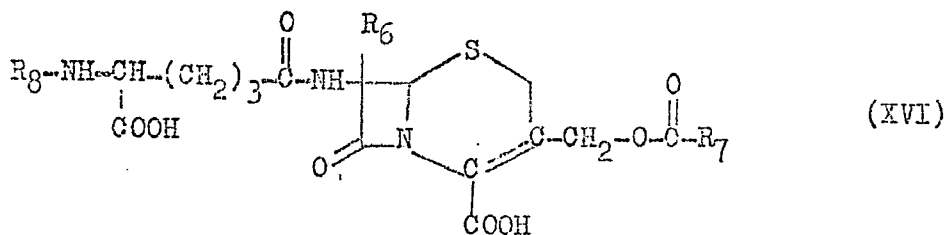
20

ácido 7-(5'-carboxi-5'-aminovaleramido)-3-carbamoiloximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Cuando se hace uso de los anteriores como materiales de partida en el procedimiento de esta invención para preparar el correspondiente compuesto 3-alquiltiomético, puede ser aconsejable asegurarse de que el grupo amino está protegido por un grupo adecuado y preferiblemente un grupo acilo (v.g. un grupo acetilo, cloroacetilo, propionilo, terc-butoxicarbonilo, etc.).

25

Así, los materiales de partida útiles de acuerdo con este concepto de la invención son los de fórmula:



409858



1 donde R₆ es hidrógeno o metoxi, R₇ es CH₃ o NH₂, con la con-
dición de que cuando R₆ es hidrógeno, R₇ es NH₂ y R₈ es un
grupo protector acilo. Las condiciones de reacción empleadas
5 en este aspecto de la invención son iguales a las descritas
anteriormente.

Como la reacción entre la cefalosporina de partida y
el alcanotiol se lleva a cabo en medio acuoso, en general se
prefiere emplear la cefalosporina de partida en forma de sal
soluble en agua, como las sales de metales alcalinos o sales
10 amónicas o la sal formada con una base orgánica, como qui-
noleína o similares.

Los siguientes compuestos son representativos de las
3-alcanoiloximetil-7-acilamidocefalosporinas de partida que
pueden ser empleadas en la práctica de esta invención:

15 ácido 3-propionoximetil-7-(2'-tienilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico

ácido 3-acetoximetil-7-(2'-furilamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico

ácido 3-acetoximetil-7-(2'-furilpropionamido)- Δ^3 -cefem-4-
20 carboxílico

ácido 3-butiriloximetil-7-(2'-furilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico

ácido 3-acetoximetil-7-(3'-tienilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico

25 ácido 3-acetoximetil-7-(3'-metil-2'-tienilacetamido)- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico

ácido 3-acetoximetil-7-(1'-pirazolacetamido)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico

30 ácido 3-acetoximetil-7-(N'-metil-2'-pirrilacetamido)- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico

409858

- 12 -



20 DIC 1970

- 1 ácido 3-propionoximetil-7-(5'-imidazolinilacetamido)- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico
- ácido 3-acetoximetil-7-(2'-piperidilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico
- 5 ácido 3-acetoximetil-7-(3'-bromo-2'-piridilacetamido)- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico
- ácido 3-acetoximetil-7-(2'-tienilpropionamido)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico
- ácido 3-acetoximetil-7-(5'-metoxi-3'-piridilacetamido)- Δ^3 -
10 cefem-4-carboxílico
- ácido 3-acetoximetil-7-(ciclopentilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico
- ácido 3-propionoximetil-7-ciclohexilpropionamido- Δ^3 -cefem-
4-carboxílico
- 15 ácido 3-propionoximetil-7-acetamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- ácido 3-acetoximetil-7-isobutirilamido- Δ^3 -cefem-4-carbo-
xílico
- ácido 3-butiriloximetil-7-formamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- ácido 3-acetoximetil-7-(5'-carboxi-5'-acetamidovaleramido)-
20 Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- ácido 3-acetoximetil-7-(2'-fenil-2'-acetamidoacetamido)- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

Los materiales de partida de esta invención pueden ser preparados por cualquiera de diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse los procedimientos descritos en la patente estadounidense 3.218.318 de Flynn y los procedimientos descritos en las solicitudes de patentes estadounidenses copendientes números de serie 72.236, presentada el 14 de Septiembre de 1970 por Charles F. Murphy y 94.988, presentada el 3 de Diciembre

25

30

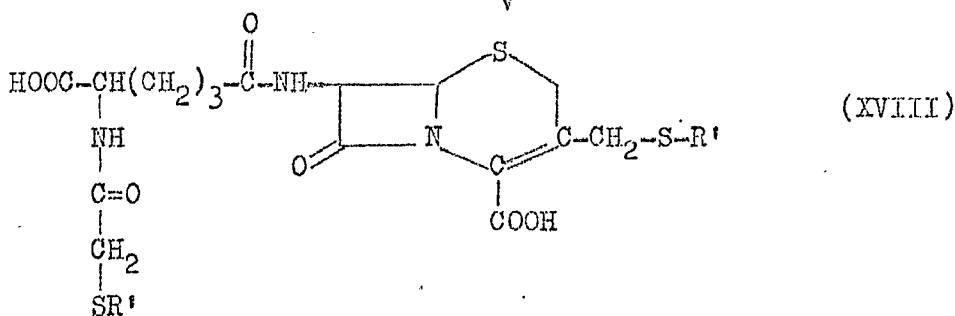
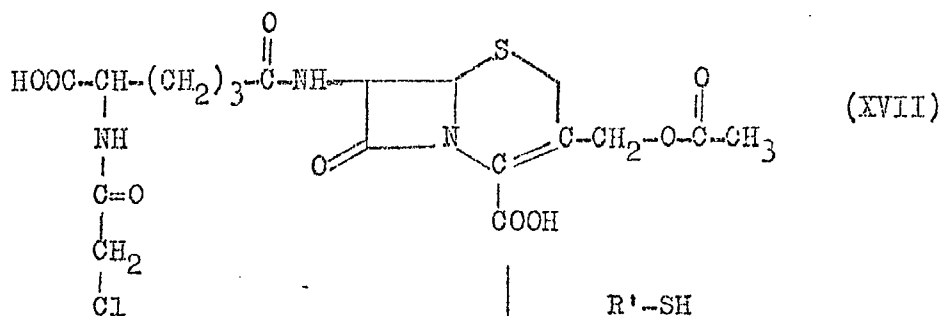
409858



de 1970 por Stjepan P. Kukulja.

20

Como observarán los expertos en la técnica, en algunos casos el grupo 7-acilamido puede contener grupos funcionales que reaccionan con el alcanotiol. Por ejemplo, cuando se utiliza el ácido 3-acetoximetil-7-(5'-carboxi-5'-cloroacetamidovaloramido)- Δ^3 -cefom-4-carboxílico, la reacción transcurre como sigue:



20 Sin embargo, esto no constituye ningún inconveniente ya que se considera que el grupo 7-acilamido puede ser escindido por procedimientos conocidos, por ejemplo por el método de Chauvette en la solicitud de patente estadounidense compendiente número de serie 651.662, presentada el 7 de Julio de 1967, para formar el correspondiente compuesto 3-alkil-21 tiometil-7-amino que puede ser reacilado para dar el grupo 7-acilamido deseado de forma conocida.

30 Habiendo descrito el concepto básico de esta invención, remitimos ahora a los siguientes ejemplos que se dan a título ilustrativo y no limitativo de la puesta en práctica del

409858

- 14 -



20

1 procedimiento de esta invención.

EJEMPLO 1

5 Se disuelven 47,1 g (150 milimoles) de ácido 3-aceto-
ximetil-7-acetamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en 150 ml (150
milimoles) de una solución 1 N de hidróxido sódico en un
frasco presurizado Parr de 500 ml y la solución resultante
se enfría a -15° en un baño de hielo y metanol. Después se
añaden 250 g de yoduro potásico a la mezcla de reacción y el
frasco se evacúa para separar los gases disueltos de la so-
lución. Después, empleando un baño de hielo seco-acetona,
10 se condensan en una probeta graduada 30 ml (540 milimoles)
de metanotiol procedente de una botella y el tiol condensado
se agrega a la mezcla de reacción enfriada.

15 Después el frasco se cierra herméticamente y se in-
troduce en un baño de agua a una temperatura de unos 80° y
la mezcla de reacción se agita fuertemente a $70^{\circ} \pm 2^{\circ}$ duran-
te una hora y tres cuartos, después de lo cual se enfría en
un baño de hielo y metanol durante 15 minutos y se abre. El
exceso de metanotiol se separa a vacío durante 15 minutos y
20 la solución acuosa resultante se extrae tres veces con ace-
tato de etilo, empleando 500 ml de este último. Los extrac-
tos en acetato de etilo se lavan después con solución satu-
rada de bicarbonato sódico y las capas acuosas combinadas
se acidulan a pH 1,5. La solución acidulada se extrae con
25 acetato de etilo y el producto se separa e identifica como
ácido 3-metiltiometil-7-acetamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.
Se separan 31,6 g de producto, p.f. $178-179^{\circ}$ (desc.), lo que
constituye un rendimiento del 70 %.

30 IR (mult): 3280, 1770, 1710, 1610, 1520 cm^{-1} ;

UV_{max} (MeOH): 265 nm (ϵ 9000);

409858



1 RMN ($CDCl_3$ + $DMSO-d_6$): δ 2,07 (6H, s), 3,46 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,60 (2H, s), 3,85 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,71 (1H, d/d, $J = 5$ Hz, $J = 8,5$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,41 (1H, s ancho).

5 Análisis calculado para $C_{11}H_{14}N_2O_4S_2$: C, 43,71; H, 4,67; N, 9,27; S, 21,21. Encontrado: C, 43,97; H, 4,92; N, 9,03, S, 21,06.

10 El procedimiento antes descrito se repite en condiciones esencialmente iguales a excepción de que no se agrega yoduro potásico a la mezcla de reacción. Se obtiene el mismo producto con un rendimiento del 31 %.

EJEMPLO 2

15 Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se hacen reaccionar 40 milimoles de ácido 3-acetoximetil-7-acetamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con 140 milimoles de metantiotil empleando diversas sales.

Los resultados están tabulados a continuación:

<u>Sal</u>	<u>Cantidad de sal (g)</u>	<u>Rendimiento</u>
KBr	40	40 %
20 NaI	75	66 %
NaBr	50	52 %
$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	80	58 %
$Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	80	44 %
$BaI_2 \cdot 2H_2O$	70	66 %
25 $CaI_2 \cdot nH_2O$	70	59 %
LiI	70	68 %
NH_4I	70	59 %
K_2SO_4	70	46 %

30 Como resulta evidente de lo anterior, se obtiene un buen rendimiento del producto 3-metiltiometilico deseado con

409858

- 16 -



20

1 cada una de las sales.

EJEMPLO 3

5 Se disuelven 8,36 g (20 milimoles) de la sal sódica de cefalotina [ácido 3-acetoximetil-7-(2'-tienilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico] en 50 ml de agua en un frasco a presión Parr de 500 ml. Se añaden 75 g de yoduro potásico y la solución resultante se enfría a una temperatura de -10° en un baño de hielo y metanol, y se aplica el vacío para separar los gases disueltos. Después se condensan en una probeta graduada 6 ml (alrededor de 103 milimoles) de metanotiol y se agregan al frasco de reacción, que entonces se cierra herméticamente con rapidez y se introduce en un baño de agua, inicialmente a 80° y el contenido se agita a $70^{\circ} \pm 2^{\circ}$ durante 4 horas.

15 Después el frasco de reacción se enfría a -10° antes de abrirlo y se aplica el vacío durante 15 minutos para separar el exceso de metanotiol. La solución acuosa resultante se extrae tres veces con 150 ml de acetato de etilo y los extractos se lavan dos veces con solución acuosa fría de bicarbonato sódico. Las capas acuosas combinadas se acidulan a pH 2 con HCl diluido y el producto se extrae tres veces con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se trata con sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad a vacío dando 7,6 g de una fracción ácida cruda. El ácido 3-metilacetamido-7-(2'-tienilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico puro cristaliza en una solución de acetato de etilo (p.f. 25 $148-150^{\circ}$ (desc.), 4,94 g, rendimiento; 64 %).

IR (CHCl_3): 3320, 1780, 1710, 1680, 1505 cm^{-1} ;

UV_{max} (EtOH): 236 nm (ϵ 14.300), 266 (8900);

RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$): δ 2,04 (3H, s), 3,44 (1H, d,

30

409858

- 17 -



409.858

1 J = 13 Hz), 3,58 (2H, s), 3,80 (2H, s), 3,84 (1H, d, J = 13 Hz), 5,03 (1H, d, J = 5 Hz), 5,66 (1H, d/d, J = 5, 8,5 Hz), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, m), 8,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,8 (1H, muy ancho).

5 Análisis calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_4S_3$: C, 46,86; H, 4,19; N, 7,29; S, 25,02. Encontrado: C, 46,81; H, 4,38; N, 7,13; S, 24,96.

10 El procedimiento descrito se repite en condiciones esencialmente iguales, pero sin adición de yoduro potásico. Se obtienen 6,6 g de la fracción cruda que, por cristalización, da 2,67 g del producto 3-metiltiometilico deseado (rendimiento 35 %).

EJEMPLO 4

15 Se disuelven 30 g (100 milimoles) de ácido 3-acetoximetil-7-formamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en 100 ml (100 milimoles) de una solución 1 N de hidróxido sódico. La solución se trata con 170 g de yoduro potásico y 19 ml (344 milimoles) de metanotiol, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La reacción se efectúa a una temperatura de unos 70° durante 1,7 horas. El producto, ácido 3-metiltiometil-7-formamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, se obtiene con un rendimiento del 74 % (21,4 g). El espectro RMN no presenta trazas de material de partida inalterado.

EJEMPLO 5

25 Se suspenden 46,59 g de la sal de monoquinoleína de ácido 3-acetoximetil-7-(5'-cloroacetamido-5'-carboxivaleramido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico (pureza 79,9 %, 60 milimoles) en 100 ml de agua conteniendo 225 g de yoduro potásico. Después la solución se trata con 25 g (520 milimoles) de metanotiol por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La

30

409858

- 18 -



20

1 reacción se efectúa durante 2 horas y 40 minutos a unos 70°. El producto, ácido 3-metiltiometil-7-(5'-metiltioacetamido-5'-carboxivalerámico)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, se aísla con buen rendimiento como en el Ejemplo 1 a excepción de que el
5 disolvente de extracción es etanol al 10 % en acetato de etilo. El espectro RMN del producto no presenta trazas de material de partida.

RMN (DMSO-d₆): 1,62 (4H, m), 1,98 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,21 (2H, m), 3,13 (2H, s), 3,52 (1H, d, J = 14 Hz),
10 3,62 (2H, s), 3,72 (1H, d, J = 14 Hz), 4,20 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 5 Hz), 5,61 (1H, d/d, J = 5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 6

Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 1
15 empleando etanotiol en lugar del metanotiol. La reacción se lleva a cabo a 70°C durante 2 horas y el producto se separa por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

El producto, ácido 3-etiltiometil-7-acetamido- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, se obtiene con rendimientos comparables.
20

EJEMPLO 7

Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 empleando bromuro potásico como sal haluro. De nuevo se obtienen buenos rendimientos del producto 3-etiltiometilico.

EJEMPLO 8

En este ejemplo se hace reaccionar ácido 3-acetoximetil-7-(2'-triazinilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con propanotiol por el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. El producto, ácido 3-propiltiometil-7-(2'-triazinilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, se obtiene con buen rendimiento.
25
30

409858



1

EJEMPLO 9

5

Una muestra de ácido 3-acetoximetil-7-(2'-fenil-2'-acetamidoacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se hace reaccionar con metanotiol en presencia de yoduro sódico. El ácido 3-metiltionetil-7-(2'-fenil-2'-acetamidoacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico se obtiene con buen rendimiento.

EJEMPLO 10

10

En este ejemplo, se hace reaccionar ácido 3-propionoximetil-7-(5'-nitro-2'-tienilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con etanotiol en presencia de bromuro sódico. El producto es ácido 3-etiltionetil-7-(5'-nitro-2'-tienilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y se obtiene con buen rendimiento.

EJEMPLO 11

15

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, se hace reaccionar ácido 3-acetoximetil-7-(2'-morfolinilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con butanotiol, en presencia de bromuro potásico. Se obtiene con buen rendimiento el correspondiente ácido 3-butiltionetil-7-(2'-morfolinilacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

20

EJEMPLO 12

25

En este ejemplo se repite el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando ácido 3-acetoximetil-7-(2'-fenil-2'-cloroacetamidoacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y metanotiol en presencia de bromuro sódico. Se obtiene con buen rendimiento el correspondiente ácido 3-metiltionetil-7-(2'-cloroacetamidoacetamido)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 13

30

Se suspenden 35,32 g de sal de monoquinoleína de ácido 3-acetoximetil-7-(5'-propionamido-5'-carboxivaleramido)-

409858



1 Δ^3 -cefem-4-carboxílico (pureza 85 %, 50 milimoles) en una
solución fría de 160 g de KI en 70 ml de agua, se añade
CH₃SH y la mezcla de reacción se calienta a 70° durante una
hora y tres cuartos como en el Ejemplo 1. Trabajando como
5 en el Ejemplo 5 se obtiene un rendimiento del 67 % de ácido
3-metiltiometil-7-(5'-propionamido-5'-carboxivaleramido)- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico, identificado por su espectro RMN.

RMN (DMSO-d₆): δ 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 (4H),
1,98 (3H, s), 2,13 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,20 (2H), 3,51,
10 3,71 (2H, AB, J = 13,5 Hz), 3,62 (2H, s), 4,18 (1H), 5,14
(1H, d, J = 5 Hz), 5,59 (1H, d/d, J = 5 Hz, J = 8,5 Hz),
7,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,81 (1H, d, J = 8,5 Hz).

15 Cuando se efectúa la misma reacción en ausencia de
sal, el producto es una mezcla de producto metiltiometilico
y material de partida. El rendimiento de compuesto metiltio-
metílico se calcula en el 35 % aproximadamente.

EJEMPLO 14

20 Se disuelven 17,78 g (40 milimoles) de sal potásica
de ácido 3-acetoximetil-7-fenoxiacetamido- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico en una solución fría de 70 g de KI en 40 ml de
H₂O, en un frasco a presión Parr. Se añaden 12 ml de CH₃SH,
se cierra el frasco herméticamente y se calienta a 70° duran-
te 1 hora y 50 minutos. El producto ácido se aísla como en
el Ejemplo 1 y se trata con difenildiazometano para formar
25 el éster benzohidrílico, que se purifica por cromatografía
en gel de sílice. El producto, 3-metiltiometil-7-fenoxiaceta-
mido- Δ^3 -cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (5,82 g, ren-
dimiento: 26 %) se identifica por su espectro RMN.

30 RMN (CDCl₃): δ 1,85 (3H, s), 3,45 (1H, d, J = 14 Hz),
3,51 (2H, s), 3,65 (1H, d, J = 14 Hz), 4,55 (2H, s), 5,03

409858

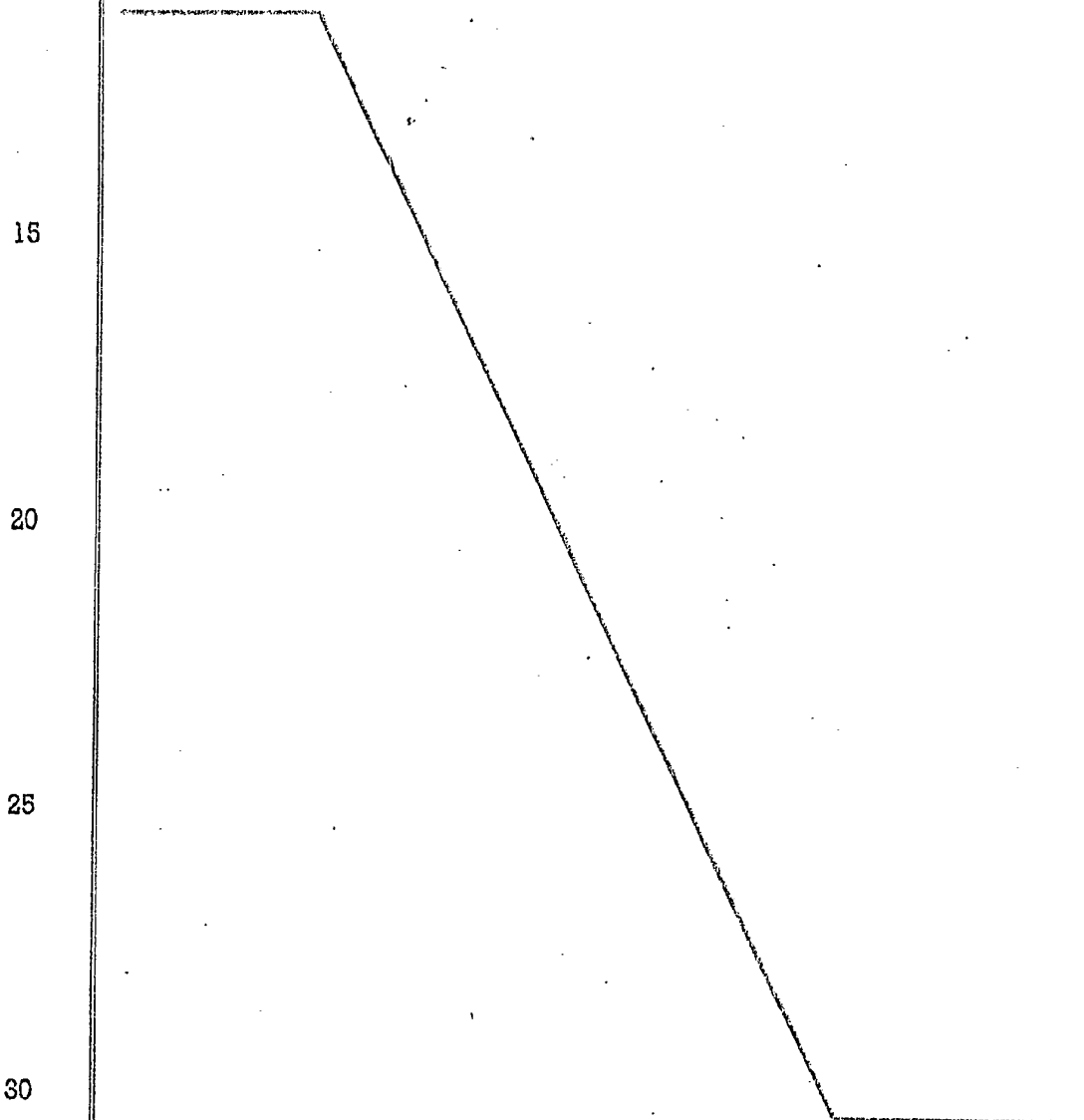


1 (1H, d, J = 5 Hz), 5,86 (1H, d/d, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6,8--
7,6 (17H, m).

5 Cuando se realiza exactamente la misma reacción en
ausencia de KI, solamente se obtiene un rendimiento del 14%
de producto.

EJEMPLO 15

10 El efecto de la concentración de sal sobre el rendi-
miento de la reacción ha sido establecido mediante la serie
de experimentos resumidos en la siguiente tabla. Los experi-
mentos fueron realizados por el procedimiento del Ejemplo 1.



30



409858

-22-

409858

Escala de reacción, milimoles	Cantidad CH ₃ SH milimoles	Volumen H ₂ O ml	Cantidad		Tiempo horas y minutos	Tempera- tura OC	Rendimiento		P.F.
			Kl	g			Fracción ácida total	Producto cristalino	
20	130	20	50	50	1:45	70-72	79,8 %	68,6 %	172 - 174°
20	130	20	20	20	1:45	72	82,0 %	55,0 %	175 - 177°
20	130	20	10	10	1:55	67-72	87,0 %	51,1 %	174 - 176°
20	130	20	5	5	1:45	72	83,8 %	42,6 %	174 - 175°
40	140	40	0	0	1:45	70-72	76,9 %	31,0 %	169 - 170°

1

5

10

15

20

25

30



409858

20

1

EJEMPLO 16

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, se hace reaccionar ácido 7-benzamido-3-propionoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con metanotiol, en presencia de yoduro potásico. El producto, ácido 7-benzamido-3-metiltiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, se obtiene con buen rendimiento.

5

EJEMPLO 17

De nuevo, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, se hace reaccionar ácido 7-fenilmercaptoacetamido-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con etanotiol en presencia de yoduro sódico. Se obtiene el producto 3-étiltio-etílico con buen rendimiento.

10

EJEMPLO 18

En este ejemplo, se hace reaccionar ácido 7-(5'-carboxi-5'-propionamidovaleramido)-7-metoxi-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con metanotiol en presencia de yoduro potásico, por el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. El producto 3-metiltiometílico, ácido 7-(5'-carboxi-5'-propionamidovaleramido)-7-metoxi-3-metiltiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, se obtiene con buen rendimiento.

15

20

EJEMPLO 19

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, se hace reaccionar ácido 7-(5'-carboxi-5'-acetamidovaleramido-7-metoxi-3-carbamiloximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con etanotiol en presencia de bromuro sódico. Se obtiene con buen rendimiento el producto ácido 7-(5'-carboxi-5'-acetamidovaleramido)-7-metoxi-3-étiltometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

25

EJEMPLO 20

Se tratan con 8 ml de CH_3SH (unos 140 milimoles) a

30

409858



1 70°, durante 2 horas, en la forma antes descrita, 8,77 g
(20 milimoles) de la sal sódica de cefalosporina C disueltos
en 20 ml de agua que contiene 50 g de KI, en un frasco Parr
de 500 ml. La mezcla de reacción acuosa se lava con acetato
5 de etilo para separar la sustancia neutra y después se pasa
por una columna de carbono Pittsburgh 12 x 40 (volumen
1000 ml). Por elución de la columna con 4 litros de agua se
separa el yoduro potásico. La cefalosporina se recupera elu-
yendo con 4 litros de agua al 50 % en acetona, concentrando
10 el eluato a vacío para separar la acetona y liofilizando el
residuo acuoso. El producto sólido se recoge en una pequeña
cantidad de agua y se cristaliza diluyendo con acetona y ras-
cando las paredes de la vasija. El producto, sal potásica de
ácido 7-(5'-amino-5'-carboxivalerámico)-3-metiltiometil- Δ^3 -
15 cefem-4-carboxílico (4,67 g, 53 %) es identificado espectral-
mente, en especial por resonancia magnética nuclear.

PMR (D₂O): δ 1,82 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,41 (2H,
t, J = 6,5 Hz), 3,34, 3,75 (2H, AB, J = 14 Hz), 3,39, 3,76
(2H, AB, J = 18 Hz), 3,75 (1H, t, J = 5 Hz), 5,14 (1H, d,
20 J = 5 Hz), 5,59 (1H, d, J = 5 Hz).

EJEMPLO 21

Se tratan 1,0 g (2,19 milimoles) de la sal sódica de
ácido 7-(5'-amino-5'-carboxivalerámico)-7-metoxi-3-acetoxi-
metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con 1 ml de metanotiol en una
25 solución que contiene 4,5 g de KI y 2,2 ml de agua en una
vasija a presión de 15 ml, a 70°C y durante 2 horas. El pro-
ducto se aísla (como en el Ejemplo 20) por absorción en una
columna de carbono (con un volumen de 125 ml), lavado (con
800 ml de H₂O) para separar la sal y elución con 1 litro de
acetona acuosa al 50 %.

30



1 El producto obtenido es sal potásica de ácido 7-(5'-amino-5'-carboxivaleramido)-7-metoxi-3-(metiltiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, con un rendimiento de 50,5 %. El producto es identificado espectralmente, en especial por resonancia magnética nuclear.

5 RMN (D_2O): δ 1,88 (4H, m), 2,02 (3H, s), 2,50 (2H, m), 3,34, 3,74 (2H, AB, q, J = 18 Hz), 3,35, 3,71 (2H, AB, q, J = 14 Hz), 3,56 (3H, s), 3,77 (1H, t, J = 6 Hz), 5,23 (1H, s).

10 Las temperaturas se dan aquí en $^{\circ}C$.

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de 3-alcil-tiometil-7-acilamidocefalosporinas que consiste en hacer reaccionar una 3-alcanoiloximetil-7-acilamidocefalosporina con un alcanotiol, efectuándose la reacción en un medio acuoso en presencia de sales inorgánicas seleccionadas entre las sales muy solubles en agua de yoduro, bromuro, tiocianato, 20 nitrato o sulfato de los metales de los Grupos I y II o yoduro amónico.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que las sales son las de metales alcalinos o alcalino-térreos.

25 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, en el que la sal es yoduro potásico.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que la sal constituye por lo menos 1 parte en peso por parte en peso de la 3-alcanoiloximetil-7-acilamidocefalosporina.

30 5. Un procedimiento según cualquiera de las prece-



409858

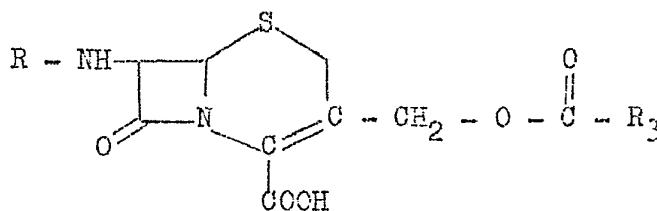
1

dentes reivindicaciones, en el que la sal se encuentra en una cantidad suficiente para saturar sustancialmente el medio acuoso a la temperatura de reacción.

5

6. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que la cefalosporina responde a la fórmula:

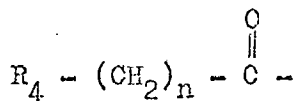
10



donde R es un grupo acilo y R₃ es alquilo C₁ a C₃.

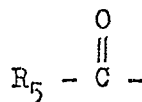
15

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que R está seleccionado entre el grupo formado por un grupo acilo de fórmula:



donde R₄ está seleccionado entre el grupo formado por un grupo heterocíclico en el que el heteroátomo está seleccionado entre azufre, nitrógeno, oxígeno y combinaciones de los mismos y un grupo cicloalquilo conteniendo de 4 a 8 átomos de carbono y n es cero o un número entero de 1 a 6; un grupo acilo de fórmula

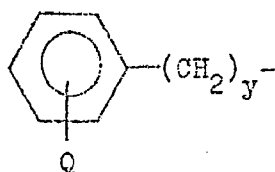
20



25

donde R₅ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁ a C₈; un grupo de fórmula:

R₃



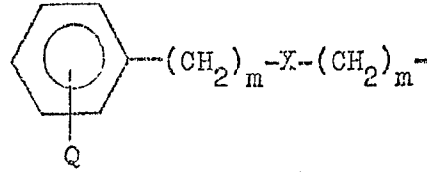
30

409858

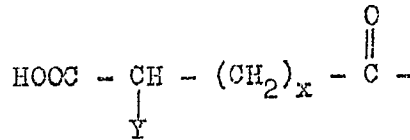
- 27 -



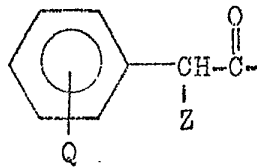
1 donde Q es hidrógeno o un sustituyente e y es cero o un número entero de 1 a 6; un grupo de fórmula:



donde Q es el definido anteriormente, m y n son cero o números enteros de 1 a 4 y X es O o S; un grupo acilo de fórmula

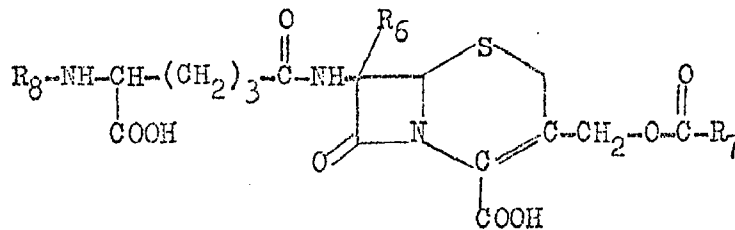


donde Y es un grupo amino o amino protegido y x es un número entero de 1 a 5 y un grupo acilo de fórmula:



20 donde Q es el definido anteriormente y Z es un grupo amino protegido, -OH, -OR₇, -COOH o -COOR₈, donde R₇ es alquilo C₁ a C₆, tritilo, benzohidrilo o alcanoil(C₁ a C₆)oxi y R₈ es alquilo C₁ a C₆.

25 8. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que la cefalosporina responde a la fórmula:



donde R₆ está seleccionado entre hidrógeno o metoxi y R₇ es



409858.

1

tá seleccionado entre metilo o amino, con la condición de que cuanto R_6 es hidrógeno, R_7 es amino y R_8 es hidrógeno o un grupo protector acilo.

5

9. Se reivindica por último como objeto que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-ALQUILTIOMETIL-7-ACILAMIDOCEFALOSPORINAS.

10

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

Madrid, 20 de diciembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

D.P.

15

20

25

30