

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	430.658	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		3-10-1974	

430.658

PATENTE DE INVENCION

P.- 58.689
File: 1225.

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
111684/73	3-10-73	Japón
111685/73	3-10-73	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A6/K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO 7-(ACETAMIDO SUSTITUIDO EN 4)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO"

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

Akira Morimoto y Takao Takaya

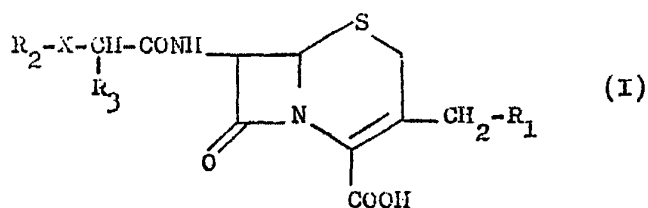
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

El presente invento se refiere a nuevos derivados de ácido 7-(acetamido sustituido en α)-3-cefem-4-carboxílico, a sus derivados en el grupo carboxi y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen una actividad antibacteriana, así como a procedimientos para la preparación de los mismos.

Los nuevos derivados de ácido 7-(acetamido sustituido en α)-3-cefem-4-carboxílico del presente invento pueden ser representados por la siguiente fórmula:



15

en donde R_1 es hidrógeno, hidroxialcohol(inferior)-tio o un radical heterocíclico-tio que puede estar sustituido con alcohol inferior o alcoiloalcohol(inferior), R_2 es alcohol inferior, alcohol inferior-tio-alcohol(inferior), acil-alcohol(inferior), acilamino-alcohol(inferior) alqueno inferior, aralqueno (inferior), o alqueno inferior, R_3 es hidrógeno, alcohol inferior o arilo y X es azufre, sulfinilo o sulfonilo, con la condición de que cuando R_1 es hidrógeno, R_2 no es alcohol inferior.

25

En esta memoria descriptiva, ha de entenderse

1.11.74

que se pretende que el término "inferior" utilizado en relación con los radicales derivados de alcanos, alquenos o alquinos, tales como alcoholilo, alquenoilo o alquinoilo, signifique un grupo que tenga 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa.

Un ejemplo apropiado de hidroxialcohol(inferior)-tio puede ser uno que tenga 1 a 6 átomos de carbono, tal como 2-hidroxietiltio, 2-hidroxipropiltio, 3-hidroxipropiltio, 2-hidroxibutiltio, 3-hidroxibutiltio, 2-hidroxipentiltio, 3-hidroxipentiltio, 2-hidroxihexiltio, 3-hidroxihexiltio, 5-hidroxihexiltio o similares, y preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente uno que tenga de 2 a 3 átomos de carbono.

El radical heterociclitio puede ser un grupo heterociclitio monocíclico insaturado que contenga al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre, nitrógeno o similares. Un ejemplo apropiado del grupo heterociclitio puede ser uno que tenga un grupo heterocíclico, tal como un grupo heteromonocíclico de 5 miembros insaturado, que contenga un átomo de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo, (por ejemplo 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo), etc., un grupo heteromonocíclico de 5 miembros insaturado que contenga un átomo de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo

5 plo 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o 1,2,5-oxadiazolilo), etc., un grupo heteromonocíclico de 5 miembros insaturado que contenga 2 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo triazolilo (por ejemplo 4H-1,2,4-triazolilo o 2H-1,2,3-triazolilo), tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo o 2H-tetrazolilo), etc., y estos grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos opcionalmente con alcoholilo inferior (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, ciclopentilo, pentilo, ciclohexilo o hexilo), preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono, o alcanoiloxi-alcoholilo(inferior) (por ejemplo formiloximetilo, acetoximetilo, acetoxietilo, acetoxipropilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, isobutiriloximetilo, isobutiriloxietilo, isobutiriloxipropilo, hexanoiloximetilo, pivaloiloximetilo, lauroiloximetilo, lauroiloxietilo, lauroiloxipropilo, palmitoiloximetilo, palmitoiloxietilo o estearoiloximetilo) preferiblemente alcanoil inferior-oxi-alcoholilo(inferior) y alcanoil superior-oxi-alcoholilo(inferior) que tenga 2 a 24 átomos de carbono y preferiblemente 5 a 17 átomos de carbono.

25 Un ejemplo apropiado de alcoholilo inferior puede ser uno que posea 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, hexilo o similares, y preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono.

Un ejemplo apropiado de alcohol inferior-tio-
-alcoholo(inferior) puede ser uno que tenga 2 a 12 átomos
de carbono y significa un grupo en el que el radical alco-
hilo inferior arriba mencionado está sustituido con alcohol
inferior-tio tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopro-
piltio, butiltio, ter-butiltio, pentiltio, hexiltio o si-
milares, y preferiblemente uno que tenga 2 a 6 átomos de
carbono y más preferiblemente uno que tenga 2 a 3 átomos
de carbono.

Un ejemplo apropiado de acil-alcoholo(inferior)
significa alcanoil inferior-alcoholo(inferior) que tenga
2 a 12 átomos de carbono, en que el radical alcoholo infe-
rior arriba mencionado está sustituido con alcanoil infe-
rior (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo o butirilo),
aroil-alcoholo(inferior) que tenga 7 a 14 átomos de
carbono tal como benzoil-alcoholo(inferior), en que el al-
coholo inferior arriba mencionado está sustituido con aroil
lo (por ejemplo benzoilo, toluoilo o xiloilo), heterocic-
licil-carbonil-alcoholo(inferior) que tenga 6 a 12 átomos
de carbono, en que el alcoholo inferior arriba mencionado
está sustituido con heterociclicil-carbonilo (por ejemplo
nicotinoilo, furoilo o tenoilo), o similares.

Un ejemplo apropiado de acilaminoalcoholo(infe-
rior) significa alcanoil inferior-amino-alcoholo(inferior)
que tenga 2 a 12 átomos de carbono, en que el radical
alcoholo inferior arriba mencionado está sustituido con
alcanoil inferior-amino (por ejemplo formamido, acetamido,

propionamido o butiramido), aroilamino-alcoholo(inferior) que tenga 7 a 14 átomos de carbono tal como benzamido-alcoholo(inferior) en que el radical alcoholo inferior arriba mencionado está sustituido con aroilamino (por ejemplo benzamido o toluamido), heterociclil-carbonilamino-alcoholo(inferior) que tenga 5 a 12 átomos de carbono, en que el alcoholo inferior antes mencionado está sustituido con heterociclil-carbonilamino (por ejemplo, nicotinamido, furamido o tiofencarboxamido) o similares.

5
10
15
Un ejemplo apropiado de alqueno inferior puede ser uno que tenga 2 a 6 átomos de carbono, tal como vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo o similares, y preferiblemente uno que tenga 2 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente uno que tenga 2 a 3 átomos de carbono.

Un ejemplo apropiado de aralqueno(inferior) puede ser uno que tenga 8 a 9 átomos de carbono, tal como estirilo, cinamilo o similares.

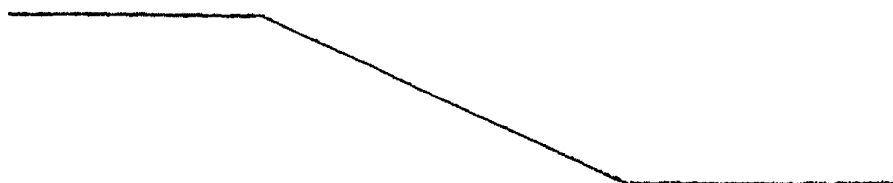
20
Un ejemplo apropiado de alquino inferior puede ser uno que tenga 2 a 4 átomos de carbono, tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo o similares.

25
Un ejemplo apropiado de arilo puede ser uno que tenga 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo, toliilo,

xililo, mesitilo, cumenilo, naftilo o similares, preferiblemente uno que tenga 6 a 8 átomos de carbono.

Los derivados apropiados en el grupo carboxi incluyen ésteres, amidas, anhídridos de ácido y similares, y preferiblemente ésteres (por ejemplo, éster metílico, 5 éster tricloroetílico, éster pivaloiloximetílico, éster 1-ciclopropiletílico, éster acetoximetílico, éster metoximetílico, éster acetónico o éster fenacílico). Un ejemplo apropiado de sales farmacéuticamente aceptables lo pueden ser sales inorgánicas tales como una sal de metal alcalino (por ejemplo una sal de sodio o sal de potasio), una 10 sal de metal alcalino-térreo (por ejemplo una sal de calcio o sal de magnesio) o una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina o similares. La totalidad o algunos de los compuestos (I) objeto del presente invento pueden ser preparados de diversos métodos, y métodos típicos de éstos son ilustrados seguidamente:

Un método típico para la preparación del compuesto (I) objeto del presente invento se representa por 20 el siguiente esquema.



Los derivados reactivos apropiados en el grupo carboxi del compuesto (III) pueden incluir, por ejemplo, un halogenuro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y preferiblemente un cloruro de ácido, una azida de ácido, un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido dialcoholfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, ácido dialcoholfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcarbónico, ácido carboxílico alifático (por ejemplo ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacético), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo ácido benzoico) o un anhídrido de ácido simétrico, una amida de ácido con imidazol, con imidazol sustituido en posición 4, con dimetilpirazol, con triazol o con tetrazol, o un éster (por ejemplo éster cianometílico, éster metoximetílico, éster vinílico, éster propargílico, éster para-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster tricloro fenílico, éster pentaclorofenílico, éster metansulfonilfenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster para-nitrofenílico, tioéster para-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 3-quinolefílico, o un éster con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxil-2-(1H)-piridina, N-hidroxisuccinimida

1.11.74

o N-hidroxiftalimida), o compuestos similares. El derivado reactivo apropiado puede ser seleccionado opcionalmente entre éstos, dependiendo de la clase de los ácidos acéticos sustituidos en posición α (III) que han de ser utilizados en la práctica.

5

En la presente reacción, el compuesto (II) puede ser hecho reaccionar de antemano con un compuesto silílico (por ejemplo clorotrimetilsilano o bistrimetilsililacetamida) para dar un derivado silílico del compuesto (II) en los grupos amino y carboxi, que es sometido a la reacción con el compuesto (III) para dar el compuesto (I) objeto del presente invento, y esto está incluido también dentro del alcance de la presente reacción. Los derivados en el grupo carboxi en el compuesto (II) pueden ser convertidos en su forma libre en el curso de la reacción y esto está incluido también dentro del alcance de la presente reacción.

10

15

La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente tal como acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroforno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahydrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida, piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no tenga mala influencia sobre la reacción. Entre estos disolventes, se pueden utilizar disolventes hidrófilos en una mezcla con agua.

20

25

Cuando los ácidos acéticos sustituidos en po-

sición α (III) son utilizados en la forma del ácido libre o de la sal en esta reacción, dicha reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un agente de condensación tal como N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoctilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)-carbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-ethyl-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, N,N'-carbonyldi(2-metilimidazol), pentametilenceten-N-ciclohexilimina, difenilceten-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito de trialcoholo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, sal de 2-etil-7-hidroxi-benzoisoxazolio, sal intramolecular de hidróxido de 2-etil-5-(metasulfonil)-isoxazolio, cloruro de (clorometileno)-dimetilamonio, o compuestos similares. Las sales del compuesto (II) pueden ser sales en el grupo carboxi tal como sales de metales alcalinos (por ejemplo la sal de sodio o de potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sal de calcio o de magnesio), sales con una base orgánica tal como trimetilamina, d iclohexilamina o similares, y sales en el grupo amino tales como una sal con un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido benzenosulfónico o ácido toluenosulfónico),

1.11.74

y las sales del compuesto (III) pueden ser sales de metales alcalinos (por ejemplo sal de sodio o de potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sal de calcio o de magnesio), una sal con una base orgánica tal como tri
5 metilamina, dicitclohexilamina o similares.

También, la reacción se puede llevar a cabo preferiblemente en la presencia de una base tal como un bicarbonato de metal alcalino, trialcoholilamina, N,N-dial
10 cohilbencilamina, piridina, o compuestos similares. Cuando la base o el agente de condensación está en forma líquida, puede ser utilizado también como un disolvente. La tem
peratura de reacción no es restrictiva, y la reacción se lleva a cabo usualmente con enfriamiento o a la temperatura ambiente. El producto de reacción puede ser aislado
15 por los métodos convencionales.

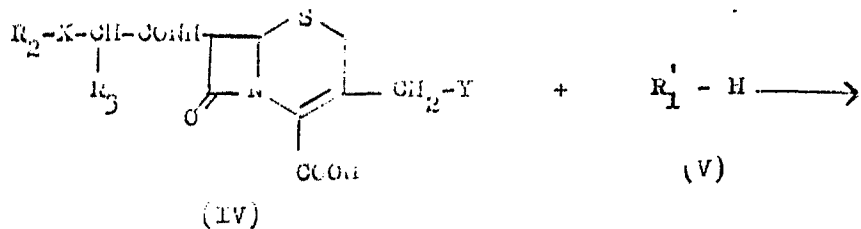
El compuesto de partida (II) y el compuesto (I) objeto del presente invento, por ser ambos compuestos comparativamente inestables y por ser descompuestos con
20 facilidad en el curso de la reacción, se desea llevar a cabo la reacción y el método de aislamiento del producto en condiciones suaves.

Otro método típico para la preparación de algunos de los compuestos (I) objeto del presente invento se representa por el siguiente esquema:

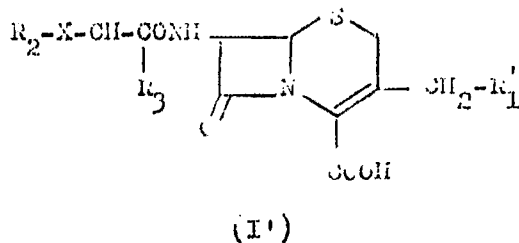
25

1.11.74

5



10



15

en donde R_2 , R_3 y X son, cada uno de ellos, tal como arriba se definen, R'_1 es hidroxialcohol(inferior)-tio o un radical heterociclil-tio que puede estar sustituido con alcohol inferior o alcanoiloxi-alcohol(inferior), e Y es azido o alcanoiloxi inferior.

20

La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (IV) o sus derivados en el grupo carboxi o sales de los mismos, con un compuesto de tiol (V) o con sales de metal alcalino del mismo.

25

Un ejemplo apropiado del grupo alcanoiloxi inferior puede ser uno que tenga 1 a 6 átomos de carbono, tal como formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, pentanoiloxi, o similares, y preferiblemente uno que tenga 1

1.11.74

a 4 átomos de carbono y, más preferiblemente aún, uno que tenga 2 a 3 átomos de carbono.

5 El grupo hidroxialcohol(inferior)-tio, hetero
ciclil-tio o los derivados del compuesto (IV) en el grupo
carboxi pueden ser referidos también a los ilustrados pa-
ra el caso de compuesto (I), respectivamente, y las sales
del compuesto (IV) pueden ser referidas a las ilustradas
para el compuesto (III).

10 Un ejemplo apropiado de sales de metal alcali
no pueden ser la sal de sodio, la sal de potasio o simila-
res.

15 Los derivados en el grupo carboxi en el com-
puesto (IV) pueden ser convertidos en su forma libre en
el curso de la reacción, y esto también está incluido den-
tro del alcance de la presente reacción.

20 La presente reacción se puede llevar a cabo
en un disolvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitro
benceno, dimetilformamida, metanol, etanol, éter, tetrahi-
drofurano, dimetilsulfóxido o cualquier otro disolvente
orgánico que no tenga mala influencia sobre la reacción,
preferiblemente en un disolvente fuertemente polar. Entre
los disolventes, pueden utilizarse disolventes hidrófilos
en mezcla con agua. La reacción se lleva a cabo preferi-
blemente en un medio aproximadamente neutro. Cuando el
25 compuesto (IV) o el compuesto de tial (V) se utiliza en

en que R_4 es alcoholo inferior, A es alcoholeno inferior, Z es tiadiazoldiilo y R_5 es alcanoililo.

La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (VI) o sus derivados en el grupo carboxi o sales de los mismos con el ácido carboxílico (VII) o con sus derivados reactivos en el grupo carboxi o con sales de los mismos.

Un ejemplo apropiado de alcoholo inferior, de los derivados del compuesto (VI) en el grupo carboxi y de los derivados reactivos del compuesto (VII) en el grupo carboxi, pueden ser referidos cada uno a las descripciones antes dadas, y las sales de los compuestos (VI) y (VII) pueden ser referidas a las ilustradas para el compuesto (III).

Un ejemplo apropiado de alcoholeno inferior puede ser uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno o similares, y preferiblemente uno que tenga 1 a 2 átomos de carbono.

Un ejemplo apropiado de alcanoililo puede ser uno que tenga 1 a 18 átomos de carbono tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, hexanoilo, pivaloilo, lauroilo, palmitoilo, estearoilo o similares, y preferiblemente alcanoililo inferior y alcanoililo superior que tenga 1 a 18 átomos de carbono y más preferi-

blemente 4 a 16 átomos de carbono.

En la presente reacción, el compuesto (VI) puede ser hecho reaccionar de antemano con un compuesto silícico (por ejemplo clorotrimetilsilano o bistrimetilsililacetamida), para dar derivados silícicos del compuesto (VI) en el grupo carboxi, que son sometidos a reacción con el compuesto (VII) para dar el compuesto (I'') objeto del presente invento, y esto está incluido también dentro del alcance de la presente reacción. Los derivados en el grupo carboxi en el compuesto (VI) pueden ser convertidos en su forma libre en el curso de la reacción y esto está incluido también dentro del alcance de la presente reacción.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura ambiente o con moderado calentamiento y, en la reacción se pueden emplear casi los mismos disolventes y los mismos agentes de condensación y bases, cuando se desea, que los que se utilizan en la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) como arriba se ha mencionado.

Cuando los compuestos (I), (I') (I'') objeto del presente invento, así obtenidos son ácidos libres, estos compuestos pueden ser convertidos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos por los métodos convencionales.

Los compuestos objeto del presente invento

(I) exhiben una elevada actividad antibacteriana e inhiben el crecimiento de un cierto número de microorganismos incluyendo bacterias gram-positivas y gram-negativas. Para la administración terapéutica, los compuestos de cefalosporina de acuerdo con el presente invento se utilizan en la forma de preparados farmacéuticos que contienen dichos compuestos en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un excipiente sólido o líquido orgánico o inorgánico apropiado para administración por vía oral, parenteral o externa. Los preparados farmacéuticos pueden estar en forma sólida, tales como cápsulas, tabletas, grageas, ungüentos o supositorios, o en forma líquida, tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea, pueden incluirse en los preparados antedichos sustancias auxiliares, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulsificantes, tampones y otros aditivos comúnmente utilizados.

Si bien la dosificación de los compuestos variará con la edad y el estado del paciente, y dependerá también de ellas, una dosis única media de aproximadamente 100 mg, 250 mg y 500 mg de los compuestos de acuerdo con el presente invento ha probado ser eficaz para tratar enfermedades causadas por infecciones bacterianas. En general, se pueden administrar cantidades entre 10 mg y aproximadamente 1,000 mg o incluso más.

1.11.74

Los siguientes ejemplos se dan con la finalidad de ilustrar el presente invento:

Ejemplo 1.

5 (A) Acido metiltioacético (2,76 g) y dimetil formamida (unas pocas gotas) fueron añadidos a cloruro de tionilo (3 g), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente. El cloruro de tionilo en exceso fue separado por destilación bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en acetona seca (30 ml). Por otro lado, ácido 10 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (6,60 g) y bicarbonato de sodio (6,0 g) fueron disueltos en un disolvente mixto a base de agua (90 ml) y acetona (70 ml). A la solución se añadió gota a gota la 15 solución obtenida anteriormente a -5 hasta 0°C, y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (300 ml), y la mezcla fue lavada con acetato de etilo (200 ml). La capa acuosa fue separada, ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N y luego fue extraída con acetato de etilo (300 ml). 20 La capa acuosa fue extraída nuevamente con acetato de etilo (100 ml) dos veces. Los extractos en acetato de etilo fueron reunidos, lavados con agua tres veces y luego secados sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue separado por destilación desde la solución. Se añadió al residuo una pequeña cantidad de acetato de etilo, y la mezcla

25
1,11.74

fue dejada reposar para dar un polvo de color pardo (2,5 g) de ácido 7-metiltioacetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio
metil-3-cefem-4-carboxílico. El polvo fue disuelto en una
solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución fue
5 tratada con polvo de carbón vegetal activado, fue acidifi-
cada con ácido clorhídrico 1 N y luego extraída con aceta-
to de etilo. El extracto fue secado, y el disolvente fue
separado por destilación a presión reducida desde la so-
lución para dar un polvo de color amarillo (1,2 g) del
10 compuesto puro objeto del presente invento, punto de fu-
sión 128 a 131°C (con descomposición).

(B) Acido metiltioacético (2,6 g) y dimetil
formamida (3 gotas) fueron añadidos a cloruro de tionilo
(6 ml), y la mezcla fue agitada a 40°C durante 2 horas.
15 El cloruro de tionilo en exceso fue separado por destila-
ción de la mezcla, y se añadió acetona (70 ml) al residuo.
Por otro lado ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-
-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (6,8 g) fue disuelto en
un disolvente mixto a base de solución acuosa (75 ml) de
20 bicarbonato de sodio (5,9 g) y acetona (50 ml). A la so-
lución se añadió gota a gota la solución en acetona arri-
ba obtenida, con enfriamiento, y la mezcla fue agitada du-
rante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada ba-
jo presión reducida. Se añadió hielo/agua al residuo, y
25 la mezcla fue lavada con acetato de etilo. La solución

acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico al 10% y extraída con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua, tratado con polvo de carbón vegetal activado, secado y luego concentrado a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y los cristales que precipitaron fueron recogidos por filtración y lavados con éter para dar ácido 7-metiltioacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (4,8 g); punto de fusión 81 a 84°C.

(C) Acido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,44 g) fue disuelto en un disolvente mixto de trietilamina (12 g), acetona (15 ml) y agua (15 ml), y la solución fue enfriada a 0°C. Por otro lado, ácido metiltioacético (1,59 g) fue añadido a tetrahidrofurano (80 ml), que fue puesto a reflujo y destilado sobre hidruro de litio y aluminio, y la mezcla fue agitada con enfriamiento (a -20 hasta -18°C) con hielo seco y acetona. A la solución se añadieron trietilamina (1,6 g) y cloroformiato de isobutilo (2,0 g). La mezcla fue agitada vigorosamente, y a la mezcla se añadió la solución arriba obtenida, de una sola vez a 0°C. La mezcla fue agitada durante una hora, y el disolvente fue separado por destilación desde la mezcla bajo presión reducida a una temperatura inferior a 40°C. Al residuo se añadió agua (30 ml), y la mezcla fue ajustada a pH 8 y luego la-

vada con acetato de etilo. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (150 ml), y la solución fue ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado fue separado por filtración, y la capa en acetato de etilo fue separada. La capa acuosa remanente fue extraída con acetato de etilo (50 ml) dos veces, y los extractos fueron añadidos a la capa en acetato de etilo arriba obtenida. La solución en acetato de etilo fue lavada dos veces con agua y dos veces con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio y luego secada sobre sulfato de magnesio. La solución fue concentrada bajo presión reducida para dar ácido 7-metiltioacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico de color pardo amarillento (1,9 g). Punto de fusión 167 a 168°C (con descomposición).

(D) Una mezcla de ácido 7-amino-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,45 g), trietilamina (1,20 g), acetona (17,5 ml) y agua (17,5 ml) fue añadida a una mezcla de ácido metiltioacético (2,12 g), cloroformiato de isobutilo (2,74 g), trietilamina (2,03 g) y tetrahidrofurano (80 ml) a 0°C. La mezcla fue tratada de una manera similar a la mencionada en el Ejemplo 1 (C) para dar un polvo de color amarillo (3,5 g) de ácido 7-metiltioacetamido-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico, punto de fusión 179 a 180°C (con descomposición).

(E) Acido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-

5 -2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (7,6 g) y ácido me-
silacético (3,0 g) fueron utilizados como materiales de
partida. La reacción y el tratamiento posterior se lle-
varon a cabo de una manera similar a como se menciona en
el Ejemplo 1(A) para dar ácido 7-mesilacetamido-3-(5-me-
til-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico
(1,1 g), punto de fusión 155 a 161°C.

(F) Acido aliltionacético (3,3 g) fue añadido
a cloruro de tionilo (6 ml) que contenía dimetilformamida
10 (3 gotas). La mezcla fue dejada reposar hasta que se de-
tuvo el borboteo y luego se calentó moderadamente a 50°C
durante 30 minutos. El cloruro de tionilo en exceso fue
separado por destilación de la mezcla de reacción, y el
residuo fue disuelto en acetona seca (70 ml). Por otro la-
15 do, se añadieron a acetona (50 ml) solución acuosa (75 ml)
de ácido 7-amino-3-(1-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (7,6 g) y bicarbonato de sodio
(5,9 g). A la solución se añadió gota a gota la solución
obtenida anteriormente con enfriamiento, y la mezcla fue
20 agitada durante 2 horas. La mezcla de reacción fue con-
centrada, y se añadió hielo/agua al residuo y se lavó con
acetato de etilo. La solución acuosa fue acidificada con
ácido clorhídrico al 10% y extraída con acetato de etilo.
El extracto fue lavado con agua y secado, y el disolvente
25 fue separado por destilación bajo presión reducida para

1.11.74

dar ácido 7-aliltioacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (5,6 g) punto de fusión 156 a 158°C (con descomposición).

(G) Una mezcla de ácido 7-amino-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,58 g), trietilamina (1,0 g), acetona (15 ml) y agua (15 ml) y una mezcla de ácido aliltioacético (1,65 g), cloroformiato de isobutilo (1,70 g), trietilamina (1,4 g) y tetrahidrofurano (60 ml) fueron hechas reaccionar y tratadas posteriormente de una manera similar a como se menciona en el Ejemplo 1 (C). Los cristales que precipitaron fueron recristalizados en una mezcla de acetato de etilo, éter y acetonitrilo para dar ácido 7-aliltioacetamido-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico incoloro (1,6 g), punto de fusión 114 a 115°C.

(H) Una mezcla de ácido 7-amino-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,58 g), trietilamina (1,0 g), agua (15 ml) y acetona (15 ml) y una mezcla de ácido 2-propiniltioacético (1,65 g), cloroformiato de isobutilo (1,70 g), trietilamina (1,4 g) y tetrahidrofurano (60 ml) fueron hechas reaccionar y tratadas posteriormente de una manera similar a como se menciona en el Ejemplo 1 (C) para dar ácido 7-(2-propinil)tioacetamido-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico. La sustancia así obtenida fue recristalizada en una mezcla de acetato de etilo y éter para dar

cristales granulares, de color pardo amarillento, del compuesto puro (1,75 g) objeto del presente invento; punto de fusión 127 a 129°C.

(I) Se añadió aliltiol (1,48 g) a una solución
5 de metóxido de sodio (1,04 g) en metanol seco (30 ml) y a la solución se añadió con agitación, en atmósfera de nítrógeno, ácido α -bromofenilacético (2,15 g), y la mezcla fue agitada durante 3 horas a la temperatura ambiente. Una gran parte del metanol fue eliminada bajo presión re-
10 ducida y el residuo fue disuelto en agua y lavado con acetato de etilo. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2 N y extraída tres veces con acetato de etilo (100 ml). El extracto fue lavado con agua y secado
15 sobre sulfato de magnesio. El acetato de etilo fue separado por destilación bajo presión reducida para dar un aceite viscoso y el aceite fue dejado reposar para rendir cristales (1,8 g) de ácido 2-aliltio-2-fenilacético, punto de fusión 58 a 65°C. Una mezcla de ácido 7-amino-3-
20 -(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,44 g), trietilamina (1,1 g), agua (10 ml) y acetona (10 ml) y una mezcla de ácido 2-aliltio-2-fenilacético (2,0 g) arriba obtenido, cloroformiato de isobutilo (1,3 g), trietilamina (1,1 g) y tetrahidrofurano (50 ml) fueron hechas reaccionar y tratadas posteriormente de una ma-
25 nera similar a como se menciona en el Ejemplo 1 (C) para

1.11.74

dar cristales granulares blancos de ácido 7-(2-aliltio-2-fenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,0 g), punto de fusión 89 a 94°C (con descomposición).

5 (J) Acido 7-amino-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico y ácido metiltioacético fueron utilizados como materiales de partida, y la reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de una manera similar a como se menciona en el Ejemplo 1 (A) para dar ácido 7-metiltioacetamido-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 154 a 159°C (con descomposición).

10 (K) Acido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,4 g) fue disuelto con enfriamiento a 0 hasta 5°C en una mezcla de acetona-agua (1:1) (35 ml) y trietilamina (3,0 g). Una solución de cloruro de isopropiltioacetilo (2,0 g) en acetona anhidra (10 ml) fue añadida gota a gota a la solución durante 20 minutos, con agitación a la misma temperatura. Durante la adición, el pH de la solución fue ajustado a 7-8 con trietilamina. La mezcla fue agitada durante 30 minutos a la misma temperatura y luego la temperatura de reacción fue elevada hasta la temperatura ambiente. Después de separar por destilación una parte de acetona a 40°C bajo presión reducida, la mezcla fue lavada con acetato de etilo (50 ml).

25 1.11.74

Se añadió acetato de etilo (80 ml) a la capa acuosa y la mezcla fue ajustada gradualmente a pH 1,8 con ácido clorhídrico 1 N. El ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico no reaccionado, precipitado, fue separado por filtración y la capa en acetato de etilo fue separada. La capa acuosa fue extraída adicionalmente con acetato de etilo (70 ml) y las capas en acetato de etilo fueron combinadas. El extracto fue lavado tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y fue secado sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida para precipitar cristales incoloros (2,8 g) de ácido 7-isopropiltioacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico, punto de fusión 156 a 157°C.

(L) Una solución de cloruro de ter-butiltioacetilo (3,25 g) en acetona (10 ml) fue añadida durante aproximadamente 5 minutos con agitación y enfriamiento a -5 hasta 0°C, a una solución de ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (5,16 g) en una mezcla de acetona (20 ml), agua (30 ml) y trietilamina (4,1 g). La mezcla fue agitada durante 30 minutos a la misma temperatura y luego adicionalmente durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada dos veces con benceno (30 ml) y se añadió acetato de etilo (150 ml) a la capa acuosa. La mezcla fue

ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico no reaccionado precipitado (0,75 g) fue separado por filtración. La capa en acetato de etilo fue separada y la capa acuosa fue extraída adicionalmente dos veces con acetato de etilo (50 ml). Las capas en acetato de etilo fueron combinadas, lavadas tres veces con agua (30 ml) y dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue eliminado para dar ácido 7-ter-butiltioacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (4,6 g), punto de fusión 154-155°C (con descomposición).

(N) Una solución de cloruro de 2-metiltio-2-metilacetilo (2,1 g) en acetona seca (10 ml) fue añadida aproximadamente durante 5 minutos, con agitación y enfriamiento a -5 hasta 0°C, a una solución de ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,4 g) en una mezcla de acetona-agua (1:1) (55 ml) y trietilamina (4,0 g). La mezcla fue agitada durante 10 minutos a la misma temperatura y durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Una parte de la acetona fue separada por destilación a 35°C bajo presión reducida y el residuo fue lavado con acetato de etilo (50 ml). Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la capa acuosa y la mezcla fue

ajustada a pH 2,2 con ácido clorhídrico 1 N. Tras separar por filtración el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico no reaccionado precipitado (0,35 g), la capa en acetato de etilo fue separada. La capa acuosa fue extraída adicionalmente con acetato de etilo (50 ml) y ambas capas en acetato de etilo fueron combinadas. La solución fue lavada cuatro veces con agua (20 ml) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego secada sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida para dar cristales (2,7 g) de ácido 7-(2-metiltio-2-metilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Los cristales fueron recristalizados en una mezcla de etanol y agua (5:1) para dar el compuesto objeto del invento (1,95 g), punto de fusión 171 a 172°C.

(N) Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a los compuestos de los Ejemplos 1 (A) hasta 1 (M) utilizando los correspondientes materiales de partida.

(1) Acido 7-metiltioacetamido-3-(5-isobutiriloximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (aceite) y su sal de sodio, [punto de fusión 200,5 a 202°C (con descomposición)].

(2) Acido 7-metiltioacetamido-3-(5-palmitoiloximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico

xílico (polvo) y su sal de sodio [punto de fusión 145 - 150°C (con descomposición)]⁷.

5 O. ácido aliltioacético (3,96 g) fue disuelto en un disolvente mixto de trietilamina (3,4 g) y cloruro de metileno (15 ml). A la solución se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (4,22 g) a -15 hasta -20°C, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 20 minutos. Por otro lado, ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (4,28 g) y trietilamina (2,42 g) fueron disueltos en 10 un disolvente mixto de acetona (22,5 ml) y agua (22,5 ml). A la solución se añadió la solución arriba obtenida a -10°C, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 10 minutos. Luego la mezcla de reacción fue lavada con benceno (200 ml), y la capa acuosa fue ajustada a pH 5 hasta 6 15 con ácido clorhídrico 1 N, y luego el precipitado fue separado por filtración. El producto filtrado fue ajustado a pH 4 y lavado con éter (150 ml) tres veces. La capa acuosa fue ajustada a pH 1 con ácido clorhídrico 1 N y fue extraída tres veces con acetato de etilo. El extracto fue 20 lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio, y se separó por destilación acetato de etilo desde la solución para dar un polvo incoloro (1,7 g) de ácido 7-aliltioacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, punto de fusión 118 a 119°C.

25

(P) Se añadió ácido benzoilmetiltioacético

1.11.74

(5,04 g) a cloruro de tionilo (6 ml) que contenía dimetilformamida (3 gotas), y se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente hasta que cesó el borboteo y luego se calentó moderadamente a 50°C durante 30 minutos. El cloruro de tionilo en exceso fue separado por destilación de la mezcla de reacción, y el residuo fue disuelto en acetona seca (70 ml). Por otro lado, ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (4,3 g) y una solución acuosa (75 ml) de carbonato de sodio (5,9 g) fueron añadidos a acetona (50 ml). A la mezcla se añadió gota a gota la solución arriba obtenida, con enfriamiento, y la mezcla fue agitada durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, y se añadió hielo/agua al residuo y se lavó con acetato de etilo. La solución acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico al 10% y luego extraída con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua y secado, y el disolvente fue separado por destilación a presión reducida para dar ácido 7-benzoilmetiltioacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (0,9 g); punto de fusión 120 a 124°C.

(Q) Acido mercaptoacético (7,6 g) y luego sulfuro de clorometil-metilo (8,0 g) fueron añadidos gota a gota con agitación a 5°C en atmósfera de nitrógeno a una solución de hidróxido de potasio (10,2 g) en agua. La mezcla fue agitada durante 22 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada con éter, acidificada con ácido clorhídrico concentrado y extraída con cloro

formo. El extracto fue lavado con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secado sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue separado por destilación para dar un aceite incoloro (4,4 g) de ácido metiltiometiltioacético [espectro de IR: 2650, 2570, 1710, 1420, 1295, 1200, 1130 cm^{-1} , espectro de RMN (CDCl_3 , δ) 2,17 (3H, s), 3,40 (2H, s), 3,80 (2H, s), 10,37 (1H, s)].

Acido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,14 g) fue disuelto a 0°C en una solución acuosa (40 ml) que contenía trietilamina (1,11 g). Por otro lado, el ácido metiltiometiltioacético (1,67 g) arriba obtenido fue disuelto en tetrahidrofurano seco (60 ml), y la solución fue enfriada a -17 hasta -15°C . A la solución se añadió trietilamina (1,11 g) y cloroforniato de isobutilo (1,5 g). A la mezcla se añadió gota a gota la solución arriba obtenida a 0 hasta 5°C , y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora. Se separó por destilación tetrahidrofurano bajo presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. La mezcla fue acidificada añadiendo gota a gota ácido clorhídrico concentrado, con agitación. La capa en acetato de etilo fue separada y secada sobre sulfato de magnesio, y el disolvente fue eliminado por destilación. El residuo oleoso fue lavado con diisopropiléter, con acetato de etilo y luego con éter para dar un polvo de color amarillo pálido (0,65 g) de ácido 7-metiltio

metiltioacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 140°C (con descomposición).

(R) Una mezcla de ácido mercaptoacético (1,01 g), benzamidometanol (1,5 g) y ácido para-toluensulfónico (100 mg) fue calentado a reflujo durante 2 horas sobre un baño de aceite a 120°C. La mezcla de reacción fue disuelta en acetato de etilo y secada. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida para dar un aceite (1,6 g) a base de ácido benzamidometiltioacético [espectro de IR (película) 3450, 2650, 2550, 1730, 1640, 1580, 1535, 1490, 1375, 1275, 1245, 1150, 1045, 720, 695 cm⁻¹, espectro de RMN (CDCl₃, δ) 3,40(2H,s), 4,66(2H,d,j=6Hz), 7,25 - 7,36(2H,m), 7,67 - 7,93(3H,m), 11,9(1H,s)]. Acido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (4,3 g) fue disuelto en una mezcla de trietilamina (2,02 g), acetona (20 ml) y agua (20 ml), y la mezcla fue enfriada a 0°C. Por otro lado, el ácido benzamidometiltioacético (6,75 g) arriba obtenido fue añadido a tetrahidrofurano (100 ml) que fue calentado a reflujo y destilado sobre hidruro de litio y aluminic, y la mezcla fue agitada con enfriamiento (-20 a -18°C) con hielo seco y acetona. A la mezcla se añadieron trietilamina (3,04 g) y cloroformiato de isobutilo (4,1 g). La mezcla fue agitada vigorosamente, y la solución arriba obtenida fue añadida de una sola vez a la mezcla a 0°C. La mezcla fue agitada durante una hora, y luego el disolvente fue

1.11.74

eliminado por destilación a presión reducida a una temperatura por debajo de 40°C. Al residuo se añadió agua (30 ml), y la mezcla fue ajustada a pH 8 y luego lavada con acetato de etilo. Se añadió acetato de etilo (150 ml) a la solución acuosa, y la capa acuosa fue ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado fue separado por filtración, y la capa en acetato de etilo fue separada. La capa acuosa remanente fue extraída con acetato de etilo (50 ml) dos veces, y los extractos fueron añadidos a la capa en acetato de etilo arriba obtenida. La solución fue lavada con agua dos veces y con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, fue secada sobre sulfato de magnesio y luego concentrada bajo presión reducida para dar ácido 7-benzamidometiltioacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (4,4 g). Punto de fusión 95 a 97°C.

(S) Acido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,14 g) fue disuelto en una mezcla de trietilamina (1,2 g), agua (15 ml) y acetona (15 ml), y la solución fue enfriada a -10°C. Por otro lado, ácido 2-propiniltioacético (1,95 g) fue disuelto en tetrahidrofurano anhidro (70 ml). A la solución se añadieron trietilamina (1,8 g) y cloroformiato de isobutilo (2,05 g) a -20°C, y la mezcla fue agitada. A la mezcla se añadió de una sola vez la solución arriba obtenida a -10°C con agitación. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos

y luego concentrada a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (150 ml) al residuo y se acidificó con ácido clorhídrico diluido, y luego la capa en acetato de etilo fue separada. El extracto fue lavado con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio y fue secado sobre sulfato de magnesio, y luego el disolvente fue eliminado por destilación para dar ácido 7-(2-propinil)-tioacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,0 g). Punto de fusión 133°C (con descomposición).

5

10 (T) Acido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,14 g) fue disuelto en una mezcla de trietilamina (1,1 g), agua (10 ml) y acetona (10 ml). La solución fue añadida de una sola vez a 0°C a la solución que consistía en ácido 2-allyl-2-fenilacético (3,1 g), cloroformiato de isobutilo (2,0 g), trietilamina (1,6 g) y tetrahidrofuran (60 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado fue separado por filtración, y el producto filtrado fue concentrado a presión reducida a 40°C. Al residuo se añadió agua (20 ml),

15

20 y a la solución acuosa se añadió acetato de etilo (150 ml). La mezcla fue ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N. La capa acuosa fue separada y extraída con acetato de etilo (50 ml) dos veces. El extracto en acetato de etilo fue añadido a la solución en acetato de etilo arriba obtenida,

25

fue lavado con agua y con una solución acuosa saturada con

cloruro de sodio dos veces, respectivamente, y luego fue
secado sobre sulfato de magnesio. El acetato de etilo fue
eliminado por destilación bajo presión reducida desde la
solución, y el residuo fue tratado con una mezcla de ace-
5 tato de etilo y éter para dar ácido 7-(2-amino-2-fenil-
acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,2 g). Punto de
fusión 68 a 73°C.

(U) Acido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxíli-
co (1,7 g) fue disuelto en una mezcla de trietilamina (1,0
10 g), agua (15 ml) y acetona (15 ml). Por otro lado, ácido
cis-estiriltilioacético (1,9 g) fue disuelto en tetrahidro-
furano anhidro (60 ml). A la solución se añadieron tri-
etilamina (1,3 g) y cloroformiato de isobutilo (1,4 g) a
-20°C con vigorosa agitación, y la mezcla fue agitada du-
15 rante 3 minutos. A la mezcla se añadió de una sola vez
la solución arriba obtenida a -10°C con vigorosa agitación,
y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante
una hora. La mezcla de reacción fue concentrada bajo pre-
sión reducida a 40°C, y el residuo fue lavado con acetato
20 de etilo. Se añadió al residuo acetato de etilo, y la mez-
cla fue ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%, a
5°C. La capa en acetato de etilo fue separada, y la capa
acuosa remanente fue extraída con acetato de etilo. El
extracto fue añadido a la capa en acetato de etilo arriba
25 obtenida, fue lavado con agua y luego secado sobre sulfato

de magnesio. El disolvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida desde la solución. El residuo oleoso amarillo fue tratado con diisopropiléter y con acetato de etilo para dar ácido 7-(cisestiril-tioacetamido)-3-metil-
5 -3-cefem-4-carboxílico (1,0 g), punto de fusión 142 a 146°C (con descomposición).

(V) Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de los Ejemplos 1A hasta 1(H) o 1 (O) hasta 1 (U) utilizando los correspondientes mate-
10 riales de partida.

(1) Acido 7-metiltioacetamido-3-(2-hidroxi-
etil)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico, punto de fusión 134 a 138°C.

(2) Acido 7-aliltioacetamido-3-(2-hidroxi-
15 -etil)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico, polvo higroscópico [espe-
tro de IR (Nujol) 3350, 1780, 1720, 1665, 1525 cm^{-1}].

(W) A una solución de ácido 2-metiltio-2-feni-
lacético (10 g) en cloruro de metileno (100 ml) y ácido
acético (5 ml) se añadieron a 0°C wolframato de sodio (6,5
20 mg) y peróxido de hidrógeno (6 ml). La mezcla resultante
fue mantenida en agitación a 3°C hasta que desaparecieron
los compuestos de partida. A la mezcla de reacción se
añadió agua y el cloruro de metileno fue eliminado por des-
tilación. El residuo fue acidificado fuertemente y, después
25 de haberle añadido cloruro de sodio, se extrajo con acetato

de etilo cuatro veces. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y el disolvente fue eliminado por destilación. El residuo fue recristalizado en cloruro de metileno para dar ácido 2-metansulfinil-2-fenilacético (7 g),
5 punto de fusión 123 a 126°C. El ácido 2-metansulfinil-2-fenilacético así obtenido (198 mg) y trietilamina (100 mg) fueron disueltos en cloruro de metileno (5 ml). Esta solución fue añadida gota a gota durante 10 minutos a una solución, enfriada a -65 hasta -60°C, de cloroformiato de isobutilo (136 mg) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos, después de lo cual se añadieron gradualmente a esto, gota a gota, a -65 hasta -60°C, una solución de ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (344
15 mg) y dos equivalentes molares de bistrimetilsililacetamida en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla resultante fue agitada durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml), y la capa acuosa fue separada mediante un embudo separador
20 y luego fue extraída en pequeñas porciones con acetato de etilo, manteniéndose neutra con ácido clorhídrico al 10%. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y el disolvente fue eliminado por destilación. Al residuo se añadió éter para pulverizar. Los polvos así obtenidos se recogieron por filtración y se secaron para dar ácido 7-(2-

1.11.74

-metansulfinil-2-fenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (110 mg); punto de fusión 110 a 130°C. [Espectro de IR (Nujol) 3300, 1785, 1715, 1680 cm^{-1} , espectro de RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$,) 2,51 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,75, 3,42 (AB-q, 2H, J=17Hz), 4,00 (d, 1H, J=13Hz), 4,50 (d, 1H, J=13Hz), 5,10 (d, 1H, J=4,5Hz), 5,68 (d, 1H, J=4,5Hz)].

(X) De acuerdo con una manera similar a la de los Ejemplos 1 (A) hasta 1 (M), 1 (O) hasta 1 (U) o 1 (W), se obtuvo ácido 7-metansulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico, punto de fusión 117 a 119°C (con descomposición) utilizando ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico y ácido metansulfinilacético como material de partida.

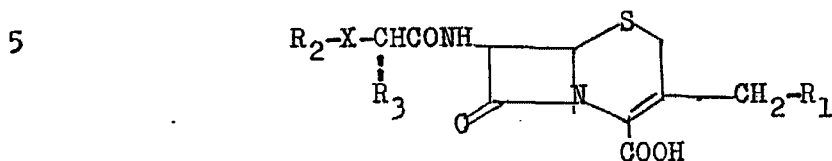
REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

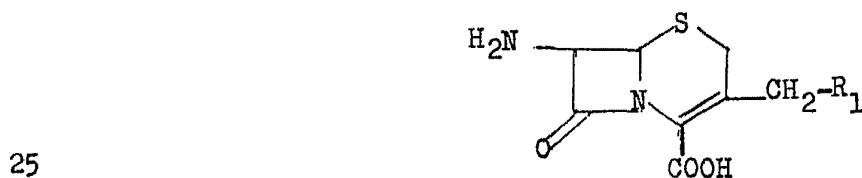
1^a.- Un procedimiento para preparar derivados de ácido 7-(acetamido sustituido en α) -3-cefem-4-carboxílico de la fórmula



10 en que R_1 es hidrógeno, hidroxialcohol(inferior)-tio, o un radical heterocíclico-tio que puede estar sustituido con alcohol inferior o con alcaniloxi-alcohol(inferior), R_2 es alcohol inferior, alcohol inferior-tio-alcohol (inferior), acilalcohol(inferior), acilamino-alcohol(inferior), alqueno inferior, aralqueno(inferior) o alquilo inferior, R_3 es hidrógeno, alcohol inferior o arilo y X es azufre, sulfinilo o sulfonilo, con la condición de que cuando R_1 es hidrógeno, R_2 no es alcohol inferior, o sus derivados en el grupo carboxi o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende hacer reaccionar un ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico sustituido en posición 3, de la fórmula

15

20



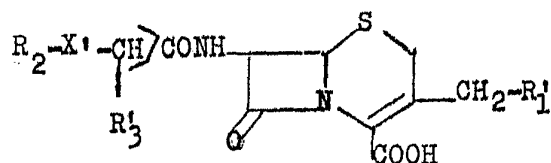
en que R_1 es tal como arriba se define, o sus derivados en el grupo carboxi o sales de los mismos, con un ácido acético sustituido en posición α de la fórmula



en que R_2 , R_3 y X son, cada uno de ellos, tal como arriba se define, o sus derivados reactivos en el grupo carboxi o sales de los mismos y, si se desea, convertir el compues
10 to resultante en sales farmacéuticamente aceptables del mismo por un método convencional.

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que los derivados de ácido 7-(acetamido susti-
tuído en α) -3-cefem-4-carboxílico sustituido en posición
3 responden a la fórmula

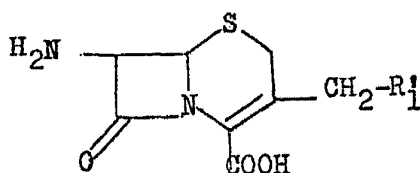
15



20

en que R_1 es un radical heterociclil-tio que puede estar
sustituido con alcoholo inferior, R_2 es alcoholo inferior,
alcoholo inferior-tio-alcoholo (inferior), acilalcoholo
(inferior), acilamino-alcoholo(inferior), alquenilo infe-
rior, aralquenilo(inferior) o alquinilo inferior, R_3 es
hidrógeno o arilo y X' es azufre o sulfonilo, que compren
25 de hacer reaccionar un ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico

sustituído en posición 3, de la fórmula



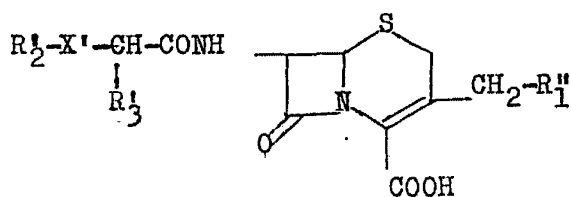
5 en que R_1 es tal como arriba se define, o su derivado en el grupo carboxi, con un ácido acético sustituido en posición α de la fórmula



en que R_2 , R_3 y X^1 son, cada uno de ellos, tal como arriba se definen, o su derivado reactivo en el grupo carboxi.

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que los derivados de ácido 7-acetamido sustituido en α -3-metil-3-cefem-4-carboxílico responden a la

15 fórmula



25 R_1' es hidrógeno, R_2' es alcohol inferior-tio-alcoholo(inferior), alqueno inferior, aralqueno(inferior) o alqueno inferior, R_3' es hidrógeno o arilo, y X^1 es azufre, que comprende hacer reaccionar un ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico de la fórmula:

5 en que R₁' tal como arriba se define, o su derivado en el grupo carboxi con un ácido acético sustituido en x de la fórmula



en que R₂', R₃' y X' son tal como arriba se define o su derivado reactivo en el grupo carboxi

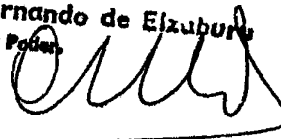
15 4^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO 7-(ACETAMIDO SUSTITUIDO EN α)-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

20 Madrid, 02.AGO.1976
P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder



25