

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

IN.-



ESPAÑA

11) NUMERO	445.254
21) FECHA DE PRESENTACION	17-2-1.976

10) A1



19) ES	20) PATENTE DE INVENCION	22) 20 JUN 1977
30) PRIORIDADES:	32) FECHA	33) PAIS
31) NUMERO	17-1-1.973	Japón
8038/73		

47) FECHA DE PUBLICIDAD	51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	422.343

54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS METIL- 2 o 3-
CEFEM-4-CARBOXILICOS 3-SUSTITUIDOS.

71) SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

72) INVENTOR (ES)

Kazuo Kariyone; Kunihiko Tanaka; Hisatoyo Yazawa; Ikyo Ueda;
Daizo Morino; Mitsunori Hasegawa y Hitoshi Nakamura.

73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante

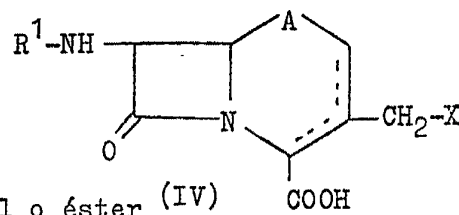
74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar ácidos metil-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 3-sustituídos con actividad antibacteriana.

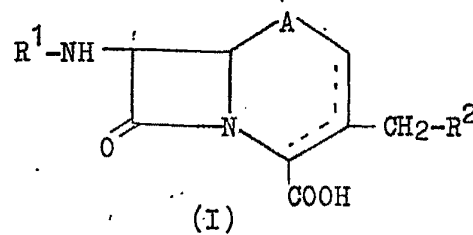
5 Según esta invención se ha encontrado un nuevo procedimiento para preparar ácidos metil-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 3-sustituídos como muestra el siguiente esquema:



o una sal o éster (IV)
del mismo

15 Nucleófilo

en presencia de una sal de amonio
cuaternario o de una sal de fosfonio




o una sal o éster del mismo

25 donde A es $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -S- o $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -S-, R¹ es hidrógeno o acilo, R² es un resto de un nucleófilo, R^{2'} es un grupo alquilo o heterocíclico, X es un grupo convertible en un resto de un nucleófilo

30



1 e Y es un grupo heterocíclico aromático que contiene N→O
en el anillo y que tiene un enlace en el átomo de carbono
adyacente al átomo de N, teniendo en cuenta que los compues
5 tos (I) con los que R² signifique tioalquilo o grupo tiohe-
terocíclico se dan según los métodos A ó C.

En la descripción anterior y en la subsiguien-
te, la fórmula "  " significa el núcleo 2-cefem ó
3-cefem. El término "acilo" para R¹ significa grupos acilo
adecuados que incluyen carbamoilo, grupos acilo alifáticos
10 y grupos acilo que contienen un anillo aromático o hetero-
cíclico; los grupos acilo alifáticos adecuados incluyen gru-
pos alcanoilos superiores o inferiores, saturados o insatu-
rados que pueden estar ramificados o que pueden contener un
anillo cíclico, tales como grupos acilo alifáticos superior-
15 res o inferiores, por ejemplo alcanoil inferior (por ej.
formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valeri-
lo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc.); alca-
noilo superior (por ej. octanoilo, palmitoilo, etc.); alque-
noilo inferior (por ej. acrililo, crotonoilo, etc.); alqui-
20 noilo inferior (por ej. propinoilo, etc.); cicloalcancarbo-
nilo inferior o superior (por ej. ciclopentancarbonilo, ci-
clohexancarbonilo, cicloheptancarbonilo, etc.); cicloalquil-
alcan (inferior)oilo inferior o superior (por ej. ciclopent-
tilacetilo, ciclohexilacetilo, cicloheptilacetilo, ciclohe-
25 xilpropionilo, cicloheptilpropionilo, etc.); cicloalcadien-
carbonilo superior o inferior (por ej. dihidrobenzoilo,
etc.); cicloalcadienil-alcan(inferior)oilo inferior o supe-
rior (por ej. dihidrofenilacetilo, dihidrofenilpropionilo,
etc.), etc., y grupos acilo alifáticos inferiores o supe-



1 riores que conttienen un átomo de oxígeno o azufre, por
ejemplo, alcaxi-alcan(inferior)oilo inferior (por ej. meto
xiacetilo, etoxiacetilo, metoxi-propionilo, etc.), alquil-
tioalcan(inferior)oilo inferior (por ej. metiltioacetilo,
5 etiltioacetilo, metiltiopropionilo, etc.), alqueniltio-al-
can(inferior)oilo inferior (por ej. aliltioacetilo, alil-
tiopropionilo, etc.), cicloalquiltio-alcan(inferior)oilo in-
ferior o superior(por ej. ciclopentiltioacetilo, ciclohexil-
tiopropionilo, cicloheptiltioacetilo, etc.), cicloalcoxi-al-
10 can(inferior)oilo inferior o superior (por ej. ciclopentil-
oxiacetilo, ciclohexiloxipropionilo, etc.), cicloalcandie-
niloxi-alcan(inferior)oilo inferior o superior (por ej. di-
hidrofenoxiacetilo, dihidrofenoxipropionilo, etc.) cicloal-
candieniltio-alcan(inferior)oilo inferior o superior (por
15 ej. dihidrofeniltioacetilo, dihidrofeniltiopropionilo, etc.),
alcoxicarbonilo inferior (por ej. metoxicarbonilo etoxicar-
bonilo, propioxicarbonilo 1-ciclopropiletoxicarbonilo, iso-
propioxicarbonilo, butoxi-carbonilo, terc-arilbutoxicarbo-
nilo, etc.), cicloalquiloxicarbonilo inferior o superior
20 (por ej. ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo,
cicloheptiloxicarbonilo, etc.), cicloalcadieniloxicarboni-
lo inferior o superior (por ej. dihidrofenoxicarbonilo,
etc.); grupos acilo adecuados que contienen un anillo aro-
mático tal como benceno, naftaleno y otros del mismo tipo,
25 que incluyen, por ejemplo, arilcarbamoilo (por ej. fenil-
carbamoilo, etc.), aroilo (por ej. benzoilo, toluoilo, naf-
toilo, α -metilnaftoilo, ftaloilo, bencenosulfonilo, tetra-
hidronaftoilo, indancarbonilo, etc.) y aralcan(inferior)oilo
(por ej. fenilacetilo, fenilpropionilo, fenilbutirilo, to-
30 lilacetilo, xililacetilo, naftilacetilo, tetrahidronaftila

17 FEB.



1 cetilo, indanilacetilo, etc.) y el átomo de carbono en la
porción alquímica del mencionado grupo aralcan(inferior)oi-
lo puede sustituirse por un átomo de oxígeno o azufre o un
grupo carbonilo, por ejemplo, ariloxialcan(inferior)oi-
5 (por ej. fenoxiacetilo, fluoxipropionilo, fenoxibutirilo, xi-
liloxiacetilo, etc.), ariloxicarbonilo (por ej. fenoxicarbo-
nilo, xililoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, indaniloxicar-
bonilo, etc.), aralcoxi(inferior)carbonilo (por ej. bencil-
10 oxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.), ariltio-alcan(in-
ferior)oi-
lo (por ej. feniltioacetilo, feniltiopropionilo,
etc.), arilglioxiloilo (por ej. fenilglioxiloilo, etc.),
etc.; grupos acilo adecuados que contienen un anillo hete-
rocíclico incluyen, por ejemplo, heterociclo-carbonilo o
heterociclo-alcan(inferior)oi-
15 lo; el heterociclo en el hete-
rociclo-carbonilo o en el heterociclo-alcan(inferior)oi-
lo puede ser saturado o insaturado, monocíclico o policíclico,
y contiene al menos un heteroátomo tal como un átomo de oxí-
geno, azufre, nitrógeno o similar, por ejemplo, un heterom-
n-
20 ociclo insaturado de 3 a 8 eslabones que contiene un átomo
de azufre (por ej. tienilo, etc.) un heterociclo condensado
insaturado que contiene un átomo de azufre (por ej. benzo-
tienilo, etc.), un heteromonociclo insaturado de 3 a 8 esla-
bones que contiene un átomo de oxígeno (por ej. furilo,
2-(6 4) piranilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, etc.), un he-
-
25 teromonociclo insaturado de 3 a 8 eslabones que contiene de
1 a 4 átomo(s) de nitrógeno (por ej. pirrolilo, 2 (6 3)-H-
pirrolilo, 2 (6 3)-pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, pi-
ridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-tetrazo-
lilo, 2H-tetrazolilo, etc.), un heteromonociclo saturado
30 de 3 a 8 eslabones que contiene de 1 a 2 átomo(s) de nitró-



1 geno (por ej. pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino,
piperadinilo, etc.), un heterociclo condensado insaturado
que contiene de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno (por ej. indoli-
5 lo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo,
isoquinolilo, 1 (ó 2)H-indazolilo, 1 (ó 2)H-benzotriazolilo,
etc.), un heteromonociclo insaturado de 3 a 8 eslabones que
contiene un átomo(s) de oxígeno y 1 a 3 átomo(s) de nitróge-
no (por ej., oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, etc.),
un heteromonociclo saturado de 3 a 8 eslabones que contiene
10 1 a 2 átomo(s) de oxígeno y 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno (por
ej., sidnolilo, etc.), un heteromonociclo insaturado de 3 a
8 miembros que contiene un átomo de azufre y 1 a 3 átomo(s)
de nitrógeno (por ej., tiazolilo, tiadiazolilo, etc.), un
heterociclo condensado insaturado que contiene un átomo de
15 oxígeno y 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno (por ej. benzoxazoli-
lo, benzoxadiazolilo, etc.), un heterociclo condensado in-
saturado que contiene un átomo de azufre y 1 a 2 átomo(s)
de nitrógeno (por ej. benzotiazolilo, benzotiadiazolilo,
etc.), etc.; el átomo de carbono en la porción alquímica
20 del mencionado grupo heterociclo-alcan(inferior)oililo puede
sustituirse por un átomo de oxígeno o azufre tal como hete-
rociclo-alcoxi(inferior)carbonilo, heterociclo-oxicarbonilo,
heterociclo-oxi-alcan(inferior)oililo y heterociclo-tio-alcan
(inferior)oililo; el carbamoilo, los grupos acilo alifáticos
25 y los grupos acilo que contienen un anillo aromático o un
heterociclo pueden tener de 1 a 10 sustituyente(s) apropia-
dos tal como un alquilo inferior (por ej. metilo, etilo,
propilo, isopropilo, etc.), un alquenilo inferior (por ej.
1-propenilo, alilo, etc.) un cicloalquilo inferior o supe-
30 rior (por ej. ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo



1

5

10

15

20

25

30

heptilo, etc.), un alcoxilo inferior (por ej. metoxilo, etoxilo, propioxilo, isopropoxilo, etc.), un tioalquilo inferior (por ej. tiometilo, tioetilo, etc.), un arilo (por ej. fenilo, xililo, tolilo, indanilo, etc.), un aralqu(inferior)ilo (por ej., bencilo, fenetilo, etc.), un halógeno (por ej. cloro, bromo, fluor, etc.), un halofenilo (por ej., clorofenilo, bromofenilo, etc.), un halofenoxilo (por ej. clorofenoxilo, bromofenoxilo, etc.), ciano, un alquilsulfunilo inferior (por ej., metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.), un alcansulfonilo inferior (por ej. metansulfonilo, etansulfonilo, etc.), un alcoxicarbonilalc(inferior)oxilo inferior (por ej. metoxi-carbonilmetoxilo, etoxicarboniletoxilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilmetoxilo, tercbutoxicarbonilmetoxilo, etc.), nitro, sulfo, amino, fenilureido, mercapto, carboxilo, hidroxilo, hidroxiamino, mono(ó di)alquilamino (por ej. mono (ó di)metilamino, mono(ó di)etilamino, mono (ó di)propilamino, mono (ó di)isopropilamino, etc.; cuando el grupo acilo tiene un grupo funcional tal como amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, etc., el grupo funcional puede protegerse con un grupo protector apropiado; un grupo protector adecuado para el grupo amino es cualquiera de los grupos protectores convencionales, por ejemplo, los grupos acilo-u otros grupos tales como tritilo, 2-nitrotiofenilo, 2,4-dinitrotiofenilo, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxí-5-clorobencilideno, 2-hidroxí-1-naftilmetileno, 3-hidroxí-4-piridilmetileno, 1-metoxicarbonil-2-propilideno, 1-etoxicarbonil-2-propilideno, 3-etoxicarbonil-2-butilideno, 1-acetil-2-propilideno, 1-benzoil-2-propilideno, 1- \overline{N} -(2-metoxifenil)-carbamoil-2-propilideno, 1- \overline{N} -(4-metoxifenil)-carbamoil-2-propilideno, 2-etoxicarbonilciclo



1 hexilideno, 2-etoxicarbonilciclo pentilideno, 2-acetilciclo
hexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclo-hexilideno (entre estos,
los radicales 1-metoxicarbonil-2-propilideno y 2-etoxicar-
bonilciclohexilideno pueden estar representados como radi-
5 cal 1-metoxicarbonil-1-propen-2-ilo y 2-etoxicarbonil-1-
ciclohexenilo, respectivamente), mono o disililo, etc.;
los grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo
o mercapto incluyen cualquiera de los grupos protectores
convencionales para grupos hidroxilo o mercapto, por ejem-
10 plo grupos acilo u otros distintos tales como bencilo, tri-
tilo, metoximetilo, 2-nitrotiofenilo, 2,4-dinitrotiofeni-
lo, etc.; grupos protectores adecuados para el grupo car-
boxilo pueden ser cualquiera de los grupos protectores con-
vencionales utilizados en la protección del grupo carboxi-
15 lo, por ejemplo un ester alquílico inferior (por ej. ester
metílico, ester etílico, ester propílico, ester butílico,
ester 1-ciclopropiletílico, ester de terc-butilo, etc.),
un ester de mono(ó di, ó tri)halo-alquilo inferior (por ej.
ester clorometílico, ester 2,2,2-tricloroetílico, ester
20 3,3-dibromopropílico, etc.), un ester arílico (por ej., es-
ter fenílico, ester nitrofenílico, ester indanílico, etc.),
un ester de aralquilo (inferior) (por ej., ester bencílico,
ester de difenilmetilo, ester de trifenilmetilo, ester de
p-nitrobencilo, ester de p-bromobencilo, etc.), un ester
25 trialquil(inferior)silílico (por ej., ester trimetilsilí-
lico, ester trietilsilílico, etc.), etc.; los grupos aci-
lo particularmente adecuados incluyen:

- (1) un ciano-alcan(inferior)oiló (por ej., 2-cianoaceti-
lo, 3-cianopropionilo, etc.)



- 1 (2) un fenilalcan(inferior)oilo (por ej., 2-fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, etc.)
- 5 (3) un alcanoil inferior sustituido con fenilo e hidroxilo (por ej., 2-hidroxi-2-fenilacetilo (mandeloilo), 2-hidroxi-3-fenilpropionilo, etc.),
- (4) un alcanoil inferior sustituido con fenilo y alcanoiloxilo inferior (por ej., 2-formiloxi-2-fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, etc.),
- 10 (5) un alcanoil inferior benzamido-y carboxi-sustituido (por ej., 2-bencamido-2-carboxiacetilo, 5-benzamido-5-carboxivalerilo, etc.),
- (6) un alcanoil inferior fenilureido-y carboxisustituido (por ej., 2-(3-fenilureido)-2-carboxiacetilo, 5-(3-fenilureido)-5-carboxivalerilo, etc.),
- 15 (7) un alcanoil inferior sustituido con un grupo halofenil-alcan(inferior)oilamino y un grupo carboxilo (por ej., 3- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)bromofenilacetamido $\overline{7}$ -3-carboxipropionilo, 5- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)clorofenilacetamido $\overline{7}$ -5-carboxivalerilo, etc.),
- 20 (8) un alcanoil inferior sustituido con un grupo haloalcanoilamino inferior y un grupo carboxilo (por ej., 3-bromoacetamido-3-carboxipropionilo, 5-cloroacetamido-5-carboxivalerilo, etc.),
- (9) un alcanoil inferior sustituido por alquilo inferior, bencamido y carboxilo (por ej., 3- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)metilbenzamido $\overline{7}$ -3-carboxipropionilo, 5- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)metilbenzamido $\overline{7}$ -5-carboxivalerilo, etc.),
- 25 (10) un alcanoil inferior halobenzamido-y carboxi-sustituido (por ej., 3- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)clorobenzamido $\overline{7}$ -3-carboxipropionilo, 5- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)bromobenzamido $\overline{7}$ -5-car
- 30



- 1 boxivalerilo, etc.),
- (11) un tetrazolilalcan(inferior)oilo (por ej., 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo, 2-(2H-tetrazol-2-il)acetilo, 3-(1H-tetrazol-1-il)propionilo, etc.),
- 5 (12) un tienilalcan(inferior)oilo (por ej., 2-(2-tienil)-acetilo, 3-(2-tienil)propionilo, etc.),
- (13) un alcanoil inferior tienil- e hidroxil- sustituido (por ej., 2-(2-tienil)-2-hidroxiacetil (-glicoilo), 3-(2-tienil)-3-hidroxipropionil, etc.),
- 10 (14) un alcanoil inferior sustituido con tienilo y alcanoiloxilo inferior (por ej., 2-(2-tienil)-2-acetoxiacetilo, 3-(2-tienil)-3-acetoxipropionilo, etc.),
- (15) un sidnolilalcanoil inferior (por ej., 2-(sidnon-3-il)-acetilo, 3 (sidnon-3-il)propionilo, etc.),
- 15 (16) un piridiltio-alcanoil inferior (por ej., 2-(4-piridiltio)acetilo, 3-(4-piridiltio)propionilo, etc.),
- (17) un tiadiazolil-alcanoil inferior (por ej., 2-(1, 2, 5-tiadiazol-3-il)acetilo, 2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)acetilo, etc.),
- 20 (18) un tiadiazoliltio-alcanoil inferior (por ej., 2-(1, 3,4-tiadiazol-2-iltio)acetilo, 2-(1,2,5-tiadiazol-3-iltio)acetilo, etc.), y
- (19) un oxadiazolil-alcanoil inferior sustituido con alquilo inferior (por ej., 2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetilo, 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-acetilo, etc.):
- 25 El término "un resto de un nucleófilo" para R^2 significa un grupo con una nucleofinidad más fuerte que un grupo X que se puede convertir en R^2 :
- 30 El término "nucleófilo" que aparece en la expresión "un resto de un nu-



1 cleófilo" para R², y que también se emplea en el método B
como reactivo, incluye ácido tiociánico, tiocianógeno, áci
do nitrhídrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido tio
5 sulfúrico, tiourea, derivado alifático, aromático o hetero-
cíclico de tiourea, tiosemicarbazida, tioamida alifática,
aromática o heterocíclica, tiol alifático, aromático o hete
rocíclico, amina alifática, aromática o heterocíclica, áci
do aminobenzoico, ácido aminobencenosulfónico, ácido ciá-
nico, ftalimida, succinimida, pirrol, pirrol sustituido,
10 imidazol, triazol, tetrazol o una sal de los mismos; tiou-
reas alifáticas adecuadas incluyen, por ejemplo, mono (ó di
ó tri)alquil(inferior)tiourea (por ej., N-metiltiourea,
N,N,N'-trietiltiourea, etc.), mono (ó di ó tri)-cicloalquil
tiourea inferior o superior (por ej., diciclohexiltiourea,
etc.), etc.; tioureas aromáticas adecuadas incluyen, por
15 ejemplo, diariltiourea (por ej., difeniltiourea, etc.) tio
urea sustituida con arilo y alquilo inferior (por ej., N,N-
dimetil-N'-feniltiourea, etc.), diaralquil (inferior)tiou-
rea (por ej., N,N'-dibenciltiourea, etc.) tiourea sustitui
da con alquilo inferior y aralquilo (inferior) (por ej.,
20 N-etil-N'-benciltiourea, etc.), etc.; tioureas heterocíclic
cas adecuadas incluyen, por ejemplo, diheterociclo-tiourea
(por ej., N,N-difuriltiourea, etc.), tiourea sustituida
con heterociclo y alquilo inferior (por ej., N-propil-N'-
25 piridiltiourea, etc.), etc.; tioamidas alifáticas adecua-
das incluyen por ejemplo, tioalcanamida inferior (por ej.,
tioacetamida, tiopropionamida, etc.), etc.;; tioamidas ar
máticas adecuadas incluyen, por ejemplo, tiobenzamida, tio-
aralcan(inferior)amida (por ej., tiofenilacetamida, etc.)
30 etc.;; tioamidas heterocíclicas adecuadas incluyen, por ejem



1
5
10
15
20
25
30

plo tiopiridincarboxamida, etc.; tioles alifáticos adecuados incluyen, por ejemplo, alcanotiol inferior (por ej., metanotiol, etanotiol, propanotiol, isobutanotiol, etc.) aminoalcanotiol inferior (por ej., aminoetanotiol, etc.), dialquil(inferior)aminoalcan(inferior)tiol (por ej., dimetilamino propanotiol, etc.), etc.; tioles aromáticos adecuados incluyen, por ejemplo, tiofenol, aminotiofenol, dinitrotiofenol, fenilcalcanotiol inferior (por ej. fenilmetanotiol, etc.), etc.; los tioles heterocíclicos adecuados contienen por lo menos un heteroátomo tal como un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre, y similares en el anillo; tioles heterocíclicos adecuados incluyen, por ejemplo, tioles heterocíclicos insaturados de 3 a 8 eslabones que contienen de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno en el anillo (por ej. pirroltiol, pirazoltiol, imidazoltiol, alquilimidazoltiol inferior tal como metilimidazoltiol o dihidroimidazoltiol, piridintioliol, alquilpiridintioliol inferior tal como metilpiridintioliol, o tetrazoltiol, alquiltetrazoltiol inferior tal como metiltetrazoltiol, etc., heterociclo-condensado-tiol insaturado que contiene 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno en el anillo (por ej. indoltiol, etc.)heteromonociclotiol insaturado de 3 a 8 eslabones que contiene un átomo de azufre en el anillo (por ej., tiofenotiol, etc.), heterociclo-condensado-tiol insaturado que contiene 1 a 3 átomo(s) de azufre en el anillo (por ej. tiantrenotiol, etc.), heterociclotiol insaturado de 3 a 8 eslabones que contiene un átomo de azufre y 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno en el anillo (por ej. tiazoltiol, dihidrotiazoltiol, tiadiazoltiol, alquiltiadiazoltiol inferior tal como un metiltiadiazoltiol o alquiltiotiadiazoltiol inferior tal como etiltiotiadiazoltiol,



1 o aminotiadiazoltiol, etc.), heterociclo-condensado-tiol
insaturado que contiene 1 átomo de azufre y 1 a átomo(s)
de nitrógeno en el anillo (por ej., benzotiazoltiol, etc.),
5 heteromonociclotiol insaturado de 3 a 8 eslabones que con-
tiene un átomo de oxígeno en el anillo (furanotiol, etc.),
heterociclo-condensado tiol insaturado que contiene un áto-
mo de oxígeno y 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno en el anillo
(por ej., enzoxazoltiol, etc.), heteromonociclotiol insatu-
rado de 3 a 8 eslabones que contiene un átomo de oxígeno y
10 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno en el anillo (por ej. oxadiazol-
tiol, alquinoxadiazol tiol inferior tal como propiloxadia-
zoltiol, etc.), etc.; aminas alifáticas adecuadas incluyen,
por ejemplo, mono (ó di)-alquilamina inferior (por ej., me-
tilamina, dietilamina, etc.), etc.; aminas aromáticas
15 adecuadas incluyen, por ejemplo, anilina, toluidina, nitro-
anilina, nitrotoluidina, naftilamina, etc.; aminas hetero-
cíclicas adecuadas incluyen, por ejemplo, pirrolilamina,
etc.; pirroles sustituidos adecuados incluyen, por ejem-
plo, alquilpirrol inferior (por ej. metilpirrol, etilpi-
rrol, etc.) etc.; y sales adecuadas de los nucleofilos in-
cluyen, por ejemplo, sales metálicas (por ej. sal sódica,
sal potásica, etc.), etc.; restos particularmente adecua-
dos introducidos por los mencionados nucleofilos incluyen:
20 (1) azido que deriva del ácido nítrhídrico,
25 (2) hidroxilo que deriva del ácido carbónico,
(3) tioalquilo inferior (por ej. tiometilo, tioetilo, etc)
(4) tiotiadiazolilo (por ej. 1,3,4-tiadiazol-2-tioilo,
1,2,5-tiadiazol-3-tioilo, etc.),
(5) alquiltiotiadiazolilo inferior (por ej., 5-metil-
30 1,3,4-tiadiazol-2-tioilo, 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-
tioilo, etc.),



1 (6) alquiltiotetrazolilo inferior (por ej., 1-metil-1H-tetrazol-5-tioilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-tioilo, etc.):

5 El término "alquilo" para R^{2'} incluye alquilo inferior (por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y alquilo superior (por ej., heptilo, octilo, nonilo, etc.), etc.:

El término "un grupo heterocíclico" para R^{2'} es el mismo que el acilo que contiene un grupo heterocíclico:

10 La expresión "un grupo convertible en un resto de un nucleofilo" para X significa un grupo que puede convertirse en un resto de un nucleofilo por reacción con un nucleofilo; grupos adecuados convertibles en un resto de un nucleofilo incluyen halógeno (por ej., cloro, bromo, fluor, yodo), azido, alcanoiloxilo inferior (por ej., acetoxilo, propioniloxilo), etc.;

15 El grupo representado por el término "un grupo heterocíclico aromático que contiene N→O en el anillo y que tiene un enlace en el átomo de carbono adyacente al átomo de N" para Y incluye 1-oxido-piridin-2-ilo, 1-oxido-picolin-2-ilo, 3-oxido-imidazol-2-ilo, etc.; sales y esteres de los compuestos (I), (II), (IV) y (V) significan sales adecuadas y esteres adecuados, respectivamente;

20 esteres adecuados incluyen esteres de sililo, esteres alifáticos y esteres que contienen un anillo heterocíclico; esteres silílicos adecuados tales como esteres de trialquilsililo inferior (por ej. trimetilsililo, trietilsililo, etc) etc.; esteres alifáticos adecuados incluyen esteres de alquilo inferior o superior saturado o insaturado que puede estar ramificado o que puede contener un ciclo, tal como

25

30 esteres alifáticos inferiores o superiores, por ejemplo,



1 esteres de alquilo inferior (por ej., metilo, etilo, propi-
lo, isopropilo, 1-ciclopropiletilo, butilo, butilo tercia-
rio, etc.), esteres de alquilo superior (por ej., octilo,
nonilo, undecilo, etc.), esteres de alqueno inferior (por
5 ej., vinilo, 1-propenilo, alilo, 3-butenilo, etc.), esteres
de alquinilo inferior (por ej., 2-propinilo, 3-butinilo, 4-
pentinilo, etc.), esteres de cicloalquilo inferior o supe-
rior (por ej. ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc),
etc., y esteres alifáticos inferiores o superiores que con-
10 tienen un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo,
esteres de alcoxi(inferior)alquilo inferior (por ej., meto-
ximetilo, etoxietilo, metoxietilo, etc.), esteres de al-
quil(inferior) tioalquilo inferior (por ej. metiltiometi-
lo, etiltioetilo, metiltiopropilo, etc.), esteres de dial-
15 quilamino(inferior)alquilo inferior (por ej. dimetilaminoe-
tilo, dietilaminoetilo, dipropilaminoetilo, etc.), esteres
de alquil(inferior)sulfenilalquilo inferior (por ej., metil-
sulfenilmetilo, etilsulfenilmetilo, etc.), etc.;

20 esteres aromáticos que contienen un anillo aromático inclu-
yen, por ejemplo, esteres de arilo (por ej. fenilo, xililo,
tolilo, naftilo, etc.), esteres de mono (ó di) aralquilo(in-
ferior) (por ej. bencilo, fehetilo, difenilmetilo, etc.),
esteres de ariloxialquilo(inferior) (por ej., fenoximetilo,
fenoxietilo, fenoxipropilo, etc.), esteres de ariltioalqui-
25 lo(inferior) (por ej., feniltiometilo, feniltioetilo, fenil-
tiopropilo, etc.), esteres de arilsulfenil alquilo(inferior)
(por ej. fenilsulfenilmetilo, fenilsulfeniletilo, etc.), es-
teres de aroialquilo (inferior) (por ej. benzoilmetilo,
toluoiletilo, etc.), etc.; esteres adecuados que contienen
30 un anillo heterocíclico incluyen, por ejemplo, esteres



1 heterocíclicos, esteres heterociclo-alquilo inferior, etc.;
esteres heterocíclicos adecuados incluyen, por ejemplo, es-
teres de heterociclos saturados o insaturados, condensados
o no condensados, de 3 a 8 eslabones, que contienen de 1 a
5 4 heteroátomo(s) tales como átomos de oxígeno, azufre y ni-
trógeno (por ej. piridilo, piperidino, 2-piridon-1-ilo, te-
trahidropiraniilo, quinolilo, pirazolilo, etc.), etc-;
esteres adecuados de heterociclo-alquilo(inferior) incluyen
por ejemplo, esteres de alquilo inferior (por ej. metilo,
10 etilo, propilo, etc.) sustituidos con heterociclos satura-
dos o insaturados, condensados o no condensados de 3 a 8 es-
labones que contienen de 1 a 4 heteroátomos tales como áto-
mos de oxígeno, azufre y nitrógeno (por ej. piridilo, pipe-
ridino, 2-piridon-1-ilo, tetrahidropiraniilo, quinolilo, pi-
15 razolilo, etc.), etc.; los esteres silícicos, los esteres
alifáticos y los esteres que contienen un anillo aromático
o heterocíclico pueden tener de 1 a 10 substituyente(s)
apropiados tales como alquilo inferior (por ej., metilo,
etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, etc.)
20 alcoxilo inferior (por ej., metoxilo, etoxilo, propoxilo,
isopropoxilo, butoxilo, butoxilo terciario, etc.), tioalqui-
lo inferior (por ej. tiometilo, tioetilo, tiopropilo, etc.),
alquilsulfinilo inferior (por ej. metilsulfinilo, etilsulfi-
nilo, propilsulfinilo, etc.), alcansulfonilo inferior (por
25 ej., metansulfonilo, etansulfonilo, etc.), azofenilo, haló-
geno (por ej., cloro, bromo, fluor, etc.), ciano, nitro,
etc., por ejemplo esteres de mono (ó di o tri)haloalquilo
inferior (por ej., clorometilo, bromoetilo, diclorometilo,
30 2,2,2-tricoloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, etc.), esteres
de cianoalquilo inferior (por ej., cianometilo, cianoetilo,



1 etc, ésteres de mono (o di o tri o tetra o penta)halofenilo
(por ej. 4-clorofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,4,5-triclorofeni-
lo, 2,4,6-triclorofenilo, pentaclorofenilo, etc), ésteres de
5 alcansulfonilfenilo inferior (por ej., 4-metansulfonilfenilo,
2-etansulfonilfenilo, etc), ésteres de 2-(o 3- o 4-)fenil-azo
fenilo, ésteres de mono (o di o tri)nitrofenilo (por ej., 4-
nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 3,4,5-trinitrofenilo, etc),
ésteres de mono (o di o tri o tetra o penta)halofenilalquilo-
(inferior) (por ej., 4-clorobencilo, 2,4-dibromobencilo, 3,4,
10 5-triclorobencilo, pentaclorobencilo, etc), ésteres de mono
(o di o tri)nitrofenilalquilo(inferior) (por ej., 2-nitroben-
cilo, 4-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 3,4,5-trinitroben-
cilo, etc), ésteres de mono (o di o tri)-alcoxi (inferior)fe-
15 nilalquilo (inferior) (por ej., 3-metoxibencilo, 3,5-dimetoxi-
bencilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, etc), ésteres de hidroxí- y
dialquil(inferior)fenilalquilo inferior (por ej., 3,5-dimetil-
4-hidroxibencilo, 3,5-diterc-butil-4-hidroxibencilo, etc), etc;
las sales adecuadas incluyen una sal de ácido con un metal
(por ej., sodio, potasio, magnesio, etc) o una amina orgánica
20 (por ej., metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina,
anilina, piridina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendia-
mina, etc), etc: Y también el término "inferior" significa
una cadena carbonada de uno o seis átomos de carbono y "supe-
rior" significa una cadena carbonada de siete a diez y seis
25 átomos de carbono, en un grupo alifático.

Los compuestos finales (I) pueden prepararse por un
procedimiento que comprende la reacción del compuesto (IV)
con un nucleófilo en agua o un disolvente mixto agua-compuesto
orgánico en presencia de una sal de amonio cuaternario o de
30 una sal de fosfonio.



1 El nucleofilo que se utiliza en la presente
reacción ya se ha explicado anteriormente. La sal de amonio
cuaternario adecuada utilizada en la presente reacción in-
cluye un haluro de tetraalquilamonio (por ej., cloruro de
tetrametilamonio, bromuro de tetraetilamonio, yoduro de di-
5 metildietilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de
metiltriisobutilamonio, etc.), cloruro de dimetildifenila-
monio, bromuro de trietiltolilamonio, un haluro de tetra-
aralquilamonio (por ej., cloruro de tetrabencilamonio, bro-
muro de tetrafenetilamonio, etc.), un haluro de dialquil-
10 diaralquilamonio (por ej., yoduro de dimetildibencilamonio,
cloruro de dietildibencilamonio, etc.), un haluro de trial-
quilaralquilamonio (por ej., bromuro de trietilbencilamo-
nio, yoduro de tripropilfenetilamonio, etc.) y similares;
sal de fosfonio adecuada incluye, por ejemplo, un haluro de
15 tetraalquilsfosfonio (por ej., cloruro de tetrametilsfosfo-
nio, bromuro de tetraetilsfosfonio, yoduro de trimetiletil-
fosfonio, cloruro de tetrapropilsfosfónio, bromuro de tetra-
isobutilsfosfonio, etc.), yoduro de tetrafenilsfosfonio, un
haluro de tetraaralquilsfosfonio (por ej. cloruro de tetra-
20 bencilsfosfonio, bromuro de tetrafenetilsfosfonio, etc.) y
similares.

El disolvente orgánico adecuado utilizado en
el caso que la presente reacción se lleva a cabo en disol-
vente mixto agua-compuesto orgánico incluye un disolvente,
25 por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloro-
metano, tetracloroetano, etc., que es inmisible con agua.

La presente reacción se realiza preferiblemen-
te en medio ácido débil o básico débil y en este caso, se
30 puede emplear preferiblemente un nucleófilo en forma de



1 sal metálica (por ej., de sodio, potasio, etc.) o cuando el
compuesto (IV) se emplea en su forma libre, la presente
reacción se realiza ventajosamente en presencia de una base
inorgánica tal como un hidroxido de metal alcalino (por ej.
5 sodio, potasio, etc.), un hidroxido de metal alcalino-tér-
reco (por ej., calcio, magnesio, etc.) bicarbonato de metal
alcalino, carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, y
similares, o una base orgánica tal como trialquilamina (por
ej. trimetilamina, trietilamina, etc.), una base orgánica
10 terciaria (por ej., dimetilanolilina, etc.) y similares.

La temperatura de reacción no es limitativa
y se puede seleccionar adecuadamente en la práctica con el
compuesto (IV) y el nucleófilo que se vaya a emplear.

15 La presente reacción incluye, dentro de su
campo, el caso de que el núcleo 3-cefem cambie a núcleo 2-
cefem cuando el compuesto (IV) tiene el núcleo 3-cefem, du-
rante la reacción o tratamiento posterior en la presente
reacción.

20 Hasta ahora, los compuestos con un núcleo 3-
cefem en los compuestos (I) finales de esta reacción se
habían preparado haciendo reaccionar el correspondiente pro-
ducto de partida (IV) en el que X es aciloxi con un nucleó-
filo fuerte. (Patente japonesa Publicación nº 17936/1964).

25 Comparando con el procedimiento conocido, este
método . tiene la ventaja, por ejemplo, de que el compues-
to final (I) se obtiene con mayor rendimiento y pureza, y
con menos producto secundario, siendo más corta la dura-
ción de la reacción, menor la cantidad de reactivo que ha
de ser empleado y además la reacción puede llevarse a cabo
30 en un sistema heterogéneo, etc.



1

En el caso en que A sea $\overset{\text{O}}{\uparrow}$ -S-, el grupo $\overset{\text{O}}{\uparrow}$ -S- puede reducirse a grupo -S- si es necesario, y en el caso de que el grupo carboxilo del producto final (I) esté protegido por un grupo éster o salino, estos podrán someterse a una reacción que los elimine para tener el carboxilo cuando se desee.

5

En el caso de que A sea un grupo $\overset{\text{O}}{\uparrow}$ -S-, se puede llevar a cabo su reducción a grupo -S- según cualquier método de reducción que convierta el grupo $\overset{\text{O}}{\uparrow}$ -S- en -S-.

10

Un método de reducción adecuado incluye un método que emplee cloruro estannoso, tiosulfato de un metal (por ejemplo tiosulfato sódico, tiosulfato potásico, etc) utilizando dicho compuesto con un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo, etc), empleándose tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de silicio, etc, o compuestos similares, o cualquier otro método de reducción que pueda ser utilizado en la reducción de $\overset{\text{O}}{\uparrow}$ -S- a -S-.

15

20

La presente reducción se puede realizar normalmente en presencia de un disolvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo, éster de ácido acetoacético, tetrahidrofurano, cloroformo, diclorometano, dioxano, o cualquier disolvente que no influya perjudicialmente la presente reacción.

25

La temperatura de reacción no es limitativa y puede seleccionarse adecuadamente en la práctica según el compuesto de partida o el método de reducción empleados.

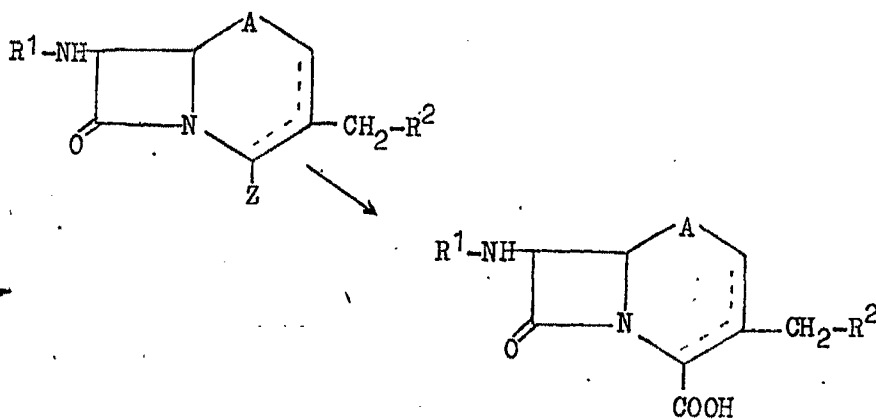
30

En el caso de que el carboxilo del compuesto final (I) esté protegido por un grupo salino o éster, su



1. eliminación para tener el carboxilo puede llevarse a cabo según los métodos convencionales utilizados para eliminación del grupo protector del carboxilo, por ejemplo, reducción, hidrólisis, etc.

5. Esta reacción de eliminación puede ilustrarse con el siguiente esquema: *página 24 antigua*



donde A, R¹ y R² son los definidos anteriormente y Z es un carboxilo protegido por un grupo éster o salino.

20. Cuando el grupo de protección es un éster activo, que puede eliminarse por hidrólisis, se elimina normalmente en condiciones de hidrólisis suave como es por contacto con agua. La reducción puede aplicarse, por ejemplo, a éster 2-yodoetilico, éster 2,2,2-tricloroetilico, éster bencílico, etc. La reacción de eliminación con un ácido puede aplicarse a grupos de protección tales como éster p-metoxibencílico, éster terc-butílico, éster terc-pentílico, éster tritílico, éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 1-ciclopropiletílico y

30



1 similares. La reacción de eliminación con un catalizador bá-
sico anhidro puede aplicarse a grupos protectores tales como
éster etínfilico, éster 4-hidroxi-3,5-di(terc-butil)bencílico
5 y similares. La reducción aplicable a la reacción de elimi-
nación de la presente invención puede incluir, por ejemplo,
la reducción utilizando un metal (por ejemplo, estaño, cinc,
amalgama de cinc, etc) o un compuesto salino de cromo (por
10 ejemplo, dicloruro de cromo, acetato de cromo, etc) y un áci-
do orgánico o inorgánico (por ejemplo ácido acético, ácido
propiónico, ácido clorhídrico, etc) y reducción catalítica
en presencia de un metal. Los catalizadores metálicos para
15 la reducción catalítica incluyen, por ejemplo, catalizador
de platino (por ejemplo, alambre de platino, platino esponjo-
so, negro de platino, platino coloidal, etc), catalizador de
paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio,
20 óxido de paladio, paladio sobre sulfato bórico, paladio sobre
carbonato bórico, paladio sobre carbón, paladio sobre gel de
sílice, paladio coloidal, etc), catalizador de níquel (por
ejemplo níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney, níquel
25 Urushibara, etc), etc. Un ácido adecuado utilizable para la
reacción de eliminación incluye, por ejemplo, ácido fórmico,
ácido trihaloacético (por ejemplo, ácido tricloroacético, áci-
do trifluoroacético, etc) ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico,
30 ácido paratoluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico, mez-



1
cla de ácidos clorhídrico y acético, etc.

5
Catalizadores básicos anhidros adecuados para la reacción de eliminación incluyen por ejemplo tiofenofenato sódico, $(CH_3)_2LiCu$, etc. Cuando el grupo protector se elimina por tratamiento con agua o un ácido líquido en la reacción, la presente reacción puede llevarse a cabo sin disolvente. Si se emplea un disolvente en la presente reacción
10 puede utilizarse cualquier disolvente que no influya perjudicialmente en la reacción, por ejemplo, dimetilformamida, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona y similares.

15
No existe limitación particular en cuanto a la temperatura, que puede ser seleccionada adecuadamente de acuerdo con el compuesto de partida y el método de partida aplicado en la práctica.

20
Una vez descrita de modo general la invención puede conseguirse una comprensión más amplia con ciertos ejemplos específicos que se dan aquí con el fin de ilustrar solamente y que no intentan ser limitativos, a no ser que así se indique.

25
EJEMPLO 1

30
(A) A una mezcla de ácido 7-[5-(benzamido)adipnamido] cefalosporánico (29,15 g), 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (7,45 g) y bicarbonato sódico (14,2 g) se añade cuidadosamente agua (291 ml) y a continuación bromuro de trie-



1 tilbencilamonio (1,45 g). agitando la mezcla durante 6 ho-
ras a 60°C. Después de enfriada, se añade a la mezcla de
reacción acetato de etilo ajustándose el pH de la mezcla de
reacción a 5,0 con ácido clorhídrico 6N. La capa acuosa se
5 parada se ajusta a pH 1,0-1,5 con ácido clorhídrico 6N en-
friando con hielo para separar un material oleoso. Después
de eliminar la mayor parte del agua por decantación, el ma-
terial oleoso resultante se disuelve en acetona y se elimi-
na el disolvente por destilación para obtener ácido 7-5-
10 (benzamido)adipinamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiome-
til-3-cefem-4-carboxílico (25,4 g).

(B) Se agita, durante 6 horas a 60 ± 1°C, una mezcla de
ácido 7-5-(benzamido)adipinamido-cefalosporánico
(242 g), agua (2,42 l), bicarbonato sódico (117 g), 5-metil
15 (1,3,4-tiadiazol-2-tiol (61,5 g) y bromuro de trietilbenci-
lamonio. Se ajusta la mezcla de reacción a pH 5,0, se lava
con acetato de etilo y se añade la capa acuosa a una mez-
cla de ácido clorhídrico 6N (500 ml) y hielo (500 g). Se re-
coge el precipitado por filtración y se seca sobre pentóxido
20 de fósforo a presión reducida para dar ácido 7-5-(ben-
zamido)adipinamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiome-
til-3-cefem-4-carboxílico (158 g).

(C) Se disuelve, completamente, ácido 7-5-(benzamido)adi-
pinamido-cefalosporánico (29,4 g) en una solución de
25 bicarbonato sódico (9,52 g) en agua (294 ml). Se añade a la
solución gota a gota muy despacio, a 70°C, una mezcla de
azida sódica (3,69 g), bromuro de trietilbencilamonio (1,45
g) y agua (36,9 ml), y se agita la mezcla durante 2 horas.
Después de haberse completado la reacción, se vierte la mez-
30 cla de reacción sobre una mezcla de ácido clorhídrico al



1 10% y hielo. Se recoge el sólido precipitado por filtra-
ción y se seca sobre pentóxido de fósforo a presión reduci-
da para dar ácido 7-5-(benzamido)adipinamido7-3-azidometil-3-cefem-4-carboxilico (21,8 g).

5 Espectro RMN (D_2O - $NaHCO_3$)

τ : 8,1	(4H, m)
7,5	(2H, m)
6,85 - 6,4	(2H, ABq)
5,85	(2H, d)
5,5	(1H, m)
4,85	(1H, d)
4,30	(1H, d)
2,5 - 2,0	(5H, m)

10
15 (D) A una solución que se prepara por calentamiento a
70°C de una mezcla de ácido 7-5-(3-clorofenilaceta-
mido)adipinamido7-cefalosporánico (8,6 g), agua (86 ml) y bi-
carbonato sódico (2,63 g) se le añade, gota a gota muy des-
pacio, una mezcla de azida sódica (1,02 g), agua (10,2 ml)
y bromuro de trietilbencilamonio (250 mg), y después se agi-
20 ta la solución durante 2 horas a la misma temperatura. Des-
pués de completada la reacción, se añade acetato de etilo
(86 ml) a la mezcla de reacción y se ajusta la solución a
pH 1,5 con ácido clorhídrico y entonces se separa la capa
de acetato de etilo. El material oleoso existente en la ca-
25 pa acuosa se separa de ésta, se disuelve en metanol y a con-
tinuación la solución metanólica se combina con la capa de
acetato de etilo. Después de secado, se elimina el disolven-
te por destilación obteniéndose ácido 7-5-(3-clorofenilace-
tamido)adipinamido7-3-azidometil-3-cefem-4-carboxilico
30 (4,0 g).



1 Espectro IR (Nujol)

2100 cm^{-1} (N_3).

Este compuesto no presenta ninguna señal (7,85) atribuible a grupo acetilo del compuesto de partida en el espectro RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$).

5

Los compuestos siguientes se obtienen utilizando el mismo método que en los Ejemplos 1(A) a 1(D).

(1) Acido 7-[5-(cloroacetamido)adipinamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (polvo amarillo).

10

Espectro RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$)

τ : 8,22 (4H, m)

7,60 (2H, m)

7,25 (3H, s)

15

6,40 (2H)

5,90 (1H, m)

5,80 (2H, s)

4,90 (1H, d)

4,40 (1H, d)

20

(2) Acido 7-[5-(2-metilbenzamido)adipinamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (polvo blanco)

Espectro RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$)

τ : 8,15 (4H, m)

7,60 (3H, s)

7,50 (2H, m)

7,25 (3H, s)

6,50 (2H)

5,9 (1H)

25

5,60 (2H)

30



1 4,95 (1H, d)
 4,40 (1H, d)
 2,7 (4H, m)

5 (3) Acido 7-[5-(4-bromobenzamido)adipinamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (polvo amarillo)

Espectro RMN (D₂O + NaHCO₃)

7: 8,10 (4H, m)

 7,50 (2H, m)

10 7,25 (3H, s)

 6,65 (2H)

 5,75 (2H)

 5,45 (1H, m)

 4,95 (1H, d)

15 4,35 (1H, d)

 2,35 (4H)

(4) Acido 7-[5-(3-fenilureido)adipinamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 150 a 160°C (desc.)

20 (5) Acido 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 198 a 200°C (desc.)

25 (6) 7 - [2 - (2 - tienil)acetamido -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 183 a 185°C (desc.)

Espectro UV (H₂O):

λ_{\max} 237 m μ , E = 329

λ_{\max} 270 m μ , E = 225

30 (7) Acido 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 155°C



1

(desc.)

Espectro UV (pH 6,4, tampón de fosfato)

λ_{\max} 273 m μ , E= 274

5

(E) A una solución de 7-[(2-fenilacetamido)-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato]de 2,2,2-tricloroetilo (0,1 g) en cloroformo (10 ml) se añade tampón de fosfato a

10

pH 7,0 (20 ml), azida sódica (0,2 g) y bromuro de trietilbencilamonio (0,01 g) y se agita la mezcla durante 4 horas a 70°C. Después de enfriada, se separa la capa clorofórmica y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Se combinan las dos capas clorofórmicas, se secan y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 7-(2-fenilacetamido)-3-azidometil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (0,05 g), en forma de aceite.

15

Espectro IR (película capilar)

2100, 1780 cm⁻¹

Espectro RMN (CDCl₃)

20

τ : 6,40 (2H, s)

4,75 (1H, d)

4,4-4,2 (1H, q)

3,8-3,6 (2H)

2,8-2,6 (5H)

25

(F) A una solución de 7-(2-fenilacetamido)-3-clorometil-2-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (0,1 g) en cloroformo (20 ml) se añaden tampón de fosfato de pH 7,0

30

(20 ml), azida sódica (0,2 g) y bromuro de trietilbencilamonio (0,01 g) y se agita la mezcla durante 2 horas a 70°C. Después de enfriar, se añade cloroformo a la mezcla de reacción y se extrae la mezcla de reacción con cloroformo. Se seca el extracto y se elimina el disolvente por destilación a presión



1 reducida para dar 7-(2-fenilacetamido)-3-azidometil-2-cefem-4-carboxilato de terc-butilo oleoso (0,09 g).

Espectro IR (película capilar)

2100, 1780 cm^{-1}

5 Espectro RMN (DCCl_3)

τ :	8,52	(9H, s)
	6,38	(2H, s)
	6,1-5,5	(2H)
	4,95	(1H, d)
10	4,78	(1H, d)
	4,55-4,3	(1H, q)
	3,8-3,5	(2H)
	2,8-2,6	(5H)

15 (G) A una solución de 7-(2-fenilacetamido)-3-clorometil-2-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (0,1 g) en cloroformo (20 ml) se añaden tampón de fosfato de pH 7,0 (20 ml), bicarbonato sódico (0,1 g) y bromuro de trietilbencilamonio (0,1 g) y se agita la mezcla durante 3 horas a 70°C. Después de enfriar, se añade cloroformo a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrae con cloroformo. Se seca el extracto y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida, para obtener 7-(2-fenilacetamido)-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxilato terc-butílico (0,07 g).

25 (H) Se disuelve 1-óxido de ácido 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,0 g), obtenido de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1(A) a 1(G), en dimetilformamida (20 ml). Se añade cloruro estannoso (400 mg) a esta solución y a la solución se añade gota a gota y agitando cloruro de acetilo (1 ml), enfriando entre 0 y 10°C y después la

30



1 mezcla se agita durante una hora. Una vez completada la reac-
ción, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con
acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca so-
5 bre sulfato magnésico y se destila el disolvente. Los cristala-
les residuales se recrystalizan en una mezcla disolvente de
acetona y agua para dar agujas incoloras de ácido 7-[2-(1H-
tetrazol-1-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-
metil-3-cefem-4-carboxílico (0,45 g), p.f. 198 a 200°C (desc.).
Espectro UV (pH 6,4, tampón de fosfato)

10 λ_{\max} 271 m μ , E = 286.

(I) Se agita durante 20 minutos a la temperatura ambiente
una mezcla de 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamido]-3-(5-
15 metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxi-
lato de difenilmetilo (1,3 g) obtenido de forma similar a la
descrita en el Ejemplo 1(A) a 1(G), 1,3 ml de ácido trifluor-
acético y 1,3 ml de anisol. La mezcla de reacción se concen-
tra a presión reducida hasta la mitad de su volumen aproxima-
damente, se añade agua al residuo y después el residuo se ex-
trae con acetato de etilo. El extracto se extrae a su vez
20 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El
extracto se neutraliza con ácido clorhídrico al 10 % y de
nuevo se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto
con agua, se seca y se destila el disolvente a presión redu-
cida para dar cristales de ácido 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)aceta-
25 mido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico (0,8 g).

Espectro IR (Nujol)

3300, 1780, 1715, 1680 cm⁻¹.

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

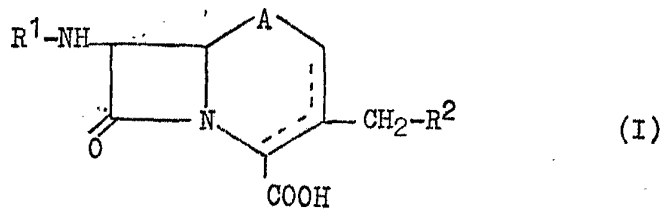


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos metil-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 3-sustituídos de fórmula general:

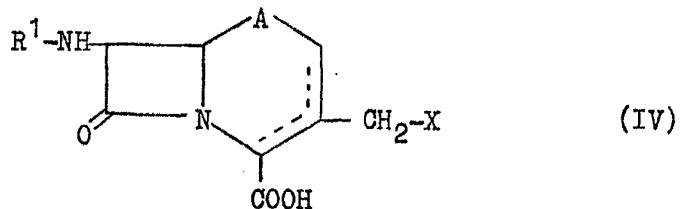
5



10

donde A es -S- o $\overset{\text{O}}{\text{S}}$, R¹ es hidrógeno o acilo y R² es un resto de un nucleófilo, o una sal o éster del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

15



20

donde A y R¹ son cada uno de ellos los definidos anteriormente y X es un grupo convertible en un resto de un nucleófilo, o una sal o éster del mismo, con un nucleófilo en agua o en un disolvente orgánico mezclado con agua, en presencia de una sal de amonio cuaternario o de una sal de fosfonio y, si es necesario, reducir el compuesto resultante cuando A en dicho compuesto es $\overset{\text{O}}{\text{S}}$ para obtener el grupo -S- y, si es necesario, someter el compuesto resultante a una reacción de eliminación cuando dicho compuesto resultante es una sal o éster para obtener el grupo carboxi.

25

30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R¹ es un acilo seleccionado entre el grupo formado por:



1 fenilalcanoilo inferior,
alcanoilo inferior benzamido- y carboxi-sustituído,
alcanoilo inferior sustituido con un grupo halofenilalcanoil-
amino inferior y carboxilo,
5 alcanoilo inferior sustituido con un grupo haloalcanoilamino
inferior y carboxilo,
alcanoilo inferior sustituido con un grupo benzamido alquil-
(inferior)-sustituido y con un grupo carboxilo,
alcanoilo inferior halobenzamido- y carboxi-sustituido,
10 alcanoilo inferior fenilureido- y carboxi-sustituido y
tetrazolil-alcanoilo inferior;

R² es un resto de un nucleófilo seleccionado entre el grupo
formado por

15 azido,
hidroxilo y
alquiltiotiadiazolilo y

X es un grupo convertible en un resto de un nucleófilo selec-
cionado entre el grupo formado por:

20 halógeno y
oxialcanoilo inferior.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R¹ es acilo seleccionado entre el grupo formado por:

25 2-(2-fenil)acetilo,
5-benzamido-5-carboxivalerilo,
5-(3-clorofenilacetamido)-5-carboxivalerilo,
5-cloroacetamido-5-carboxivalerilo,
5-(2-metilbenzamido)-5-carboxivalerilo,
5-(4-bromobenzamido)-5-carboxivalerilo,
30 5-(3-fenilureido)-5-carboxivalerilo y
2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo;



1 R² es un resto de un nucleófilo seleccionado entre el grupo
formado por:

azido,

hidroxilo y

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

X es un grupo convertible en un resto de un nucleófilo selec-
cionado entre el grupo formado por:

cloro y

acetoxilo.

10 4. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS METIL- 2 o 3-
CEFEM-4-CARBOXILICOS 3-SUSTITUIDOS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en,
la presente memoria descriptiva que consta de treinta y .-
tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de Febrero de 1.976

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30