

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO 462369	10 A3
		FECHA DE PRESENTACION 14.9.77	

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K
64 TITULO DE LA INVENCIÓN UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE 7 α -METOXICEFA LOSPORINA CON UN SUSTITUYENTE 7 β .	
56 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION	
71 SOLICITANTE (S) SANKYO COMPANY LIMITED	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1-6. 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo - JAPON.	
72 INVENTOR (ES)	
73 TITULAR (ES)	
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ciertos derivados de 7 β -acilamino-7 α -metoxicefalosporina.

5 En un procedimiento conocido de preparación de derivados de 7 β -acilamino-7 α -metoxicefalosporina, se producen compuestos de 7 β -(ω -aminoadipoil)amino-7 α -metoxicefalosporina por fermentación y después se acilan para formar los correspondientes compuestos diacilados. A continuación se escinde el grupo aminoadipoil (véase la publicación provisional de la patente japonesa N $^{\circ}$ 931/72). La misma patente japonesa publicada describe también un procedimiento en el que un compuesto de 7-amino-7-metoxicefalosporina obtenido por síntesis química es acilado para dar el correspondiente compuesto de 7 β -acilamino-7 α -metoxicefalosporina. En estos procedimientos, la acilación en la posición 7 β se realiza utilizando un derivado activo del ácido cuyo resto se desea incorporar a la posición 7 β , tal como el cloruro de ácido. Sin embargo, si el grupo acilo que ha de introducirse deriva de un ácido tioalcanoico sustituido (como el ácido 1,3,4-tiadiazoliltioacético o 1,2,4-triazoliltioacético), este procedimiento no es práctico porque frecuentemente es difícil o en algunos casos imposible preparar un derivado activo de dicho ácido; en otros casos, este derivado activo puede ser inestable o puede no poderse obtener con un buen rendimiento. En cualquier caso, el rendimiento de la reacción de acilación es extraordinariamente bajo.

25 En la publicación provisional de patente japonesa N $^{\circ}$ 62.791/73 se describe otro procedimiento. En este último, el compuesto de cefalosporina, no sustituido en la posición 7 α , se convierte en una acilimina intermedia que después es

1 metoxilada para dar el derivado de 7 α -metoxicefalosporina de-
seado. Sin embargo, este procedimiento también tiene el in-
conveniente de que no puede efectuarse económicamente y, en
5 introducción del sustituyente 7 β -acilo deseado en el material
de partida.

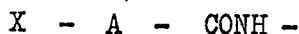
Ahora hemos descubierto un nuevo procedimiento para
la preparación de derivados de 7 α -metoxicefalosporina con
un grupo tioalcanoilamino sustituido en la posición 7 β , que
10 permite obtener estos derivados en condiciones suaves, con
rendimientos muy elevados en comparación con los de los pro-
cedimientos conocidos y sin ninguno de los inconvenientes an-
tes descritos. El procedimiento de esta invención puede ser
utilizado para preparar una amplia variedad de derivados de
15 cefalosporina.

Así, de acuerdo con esta invención, se proporciona un
procedimiento para la preparación de un derivado de 7 α -metoxi-
cefalosporina con un sustituyente 7 β - de fórmula:



20 (donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocar-
buro acíclico sustituido o no sustituido, un grupo hidrocar-
buro alicíclico monocíclico sustituido o no sustituido con-
teniendo un anillo de 5 ó 6 miembros, un grupo aromático mo-
nocíclico o bicíclico (cuyo anillo bencénico puede estar sus-
25 tituido o no sustituido), un grupo alcanoilo sustituido o no
sustituido, un grupo benzoilo sustituido o no sustituido o
un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico sustituido o
no sustituido, conteniendo como mínimo un átomo de nitrógeno,
oxígeno o azufre en el anillo y A es un grupo alquileo de
30 cadena lineal o ramificada), en cuyo procedimiento un deriva-

1 do de 7 α -metoxicefalosporina con un sustituyente 7 β de fórmula

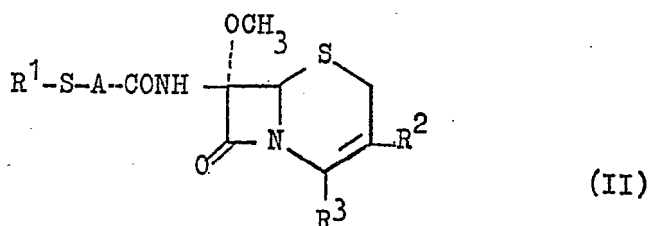


5 (donde A es el definido anteriormente y X es un átomo de halógeno) se hace reaccionar con un tiol de fórmula:



o con una sal metálica del mismo.

10 El derivado de 7 α -metoxicefalosporina preparado es preferiblemente un compuesto de fórmula (II):



15 (donde R¹ es el definido anteriormente, R² es un grupo que no participa en la reacción, como los grupos ilustrados más adelante y R³ es un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado).

20 Son ejemplos de grupos hidrocarburo acíclicos que pueden ser representados por R¹ los grupos hidrocarburo lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, vinilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 25 hexenilo, etinilo o propargilo. Estos grupos hidrocarburo pueden no llevar sustituyentes o pueden estar sustituidos con sustituyentes como grupos hidroxilo; grupos azido; grupos ciano; grupos nitro; grupos acilamino, v.g. acetilamino; grupos alcoxycarbonilamino, tales como t-butoxicarbonilamino; grupos alcoxicoxi, v.g. metoxi o etoxi; el grupo fenilo; el grupo ciclohexadienilo; el grupo ciclohexilo o grupos alcoxi carbo - 30

1 nilo, v.g. metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

5 Cuando el grupo R^1 representa un grupo aromático monocíclico o bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo o naftilo; sustituido o no sustituido. Como ejemplos de sustituyentes adecuados citaremos, por ejemplo: átomos de halógeno como cloro o bromo; grupos alquilo como metilo o etilo; grupos alcoxi como metoxi o etoxi; el grupo ciano; el grupo nitro; grupos acilamino como acetilamino o grupos alcoxycarbonilamino como t-butoxicarbonilamino. Si el grupo R^1 es un grupo benzoilo, puede estar sustituido o no sustituido y, si está sustituido, los sustituyentes pueden ser cualesquiera de los ilustrados anteriormente al tratar de los grupos fenilo y naftilo.

15 R^1 también puede ser un grupo alicíclico monocíclico conteniendo un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros; son ejemplos de estos grupos los siguientes: ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo. Son ejemplos de grupos alcanilo, preferiblemente de 2 a 18 átomos de carbono, que pueden ser representados por R^1 los grupos acetilo, propionilo, butiroilo y estearoilo, que pueden estar sustituidos o no sustituidos. Si están sustituidos, los sustituyentes adecuados son: grupos ciano; grupos nitro; grupos acilamino, v.g. acetilamino; grupos alcoxycarbonilamino como t-butoxicarbonilamino y grupos alcoxycarbonilo, v.g. etoxicarbonilo o metoxicarbonilo.

25 Alternativamente, R^1 puede ser un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico conteniendo como mínimo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo; el grupo heterocíclico puede ser de carácter aromático o no aromático y son ejemplos los siguientes: 2-imidazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo,

30

1 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-piridilo, 2-pirimidilo, purin-6-ilo,
2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, s-triazolo{4,3-a}piridin-
3-ilo y 2-tiazolilo.

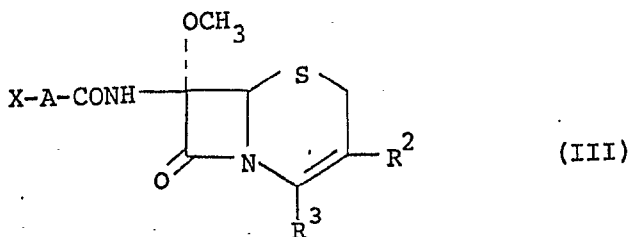
5 El grupo A es un grupo alquileno de cadena lineal o
ramificada, preferiblemente un grupo alquileno inferior de
1 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos los grupos metileno,
trimetileno, propileno, tetrametileno, 2-metiltetrametileno,
pentametileno y hexametileno.

10 El grupo R^2 no participa en la reacción del procedi-
miento de esta invención y, por lo tanto, su naturaleza no
es crítica para el invento. Sin embargo, los grupos R^2 pre-
feridos incluyen: átomos de hidrógeno; grupos alquilo infe-
rior, v.g. metilo; grupos aciloximetilo, v.g. acetoximetilo;
15 grupos carbamoiloximetilo y grupos tiometilo que están
S-sustituídos con grupos heterocíclicos monocíclicos aromá-
ticos conteniendo por lo menos un átomo de nitrógeno, oxí-
geno o azufre en el anillo, v.g. (1-metil-1H-tetrazol-5-
il)tiometilo o (1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilo.

20 En la fórmula (II), el grupo R^3 es carboxilo o car-
boxilo esterificado. Cuando R^3 es un grupo carboxilo este-
rificado, la naturaleza del éster no es especialmente crí-
tica siempre que no destruya el anillo de cefem durante o
después de la reacción de condensación y siempre que pueda
25 ser fácilmente escindido del anillo de cefem. Los ésteres
adecuados son, por ejemplo: ésteres alquilsilílicos como
los ésteres trimetilsilílicos; ésteres alquílicos inferiores
como los ésteres metílico, etílico o t-butílico; ésteres
bencílicos; ésteres p-metoxibencílicos; ésteres benzhidrí-
licos; ésteres fenacílicos; ésteres p-bromofenacílicos y
30 ésteres 2,2,2-tricloroetílicos. Cuando R^3 es un grupo carbo-

1 xilo esterificado, el procedimiento de la invención compren-
de preferiblemente la etapa adicional de desesterificar el
producto de reacción.

5 En el caso preferido de que la 7 α -metoxicefalosporina
que hay que producir sea un compuesto de fórmula (II) defi-
nida anteriormente, la 7 α -metoxicefalosporina preferida es
un compuesto de fórmula (III):



15 (donde X, R² y R³ son los definidos anteriormente). En este
compuesto, X es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro
o bromo.

20 El compuesto tiólico de fórmula (I) puede emplearse
tal como está o puede ser empleado y preferiblemente lo es
en forma de una sal metálica, v.g. una sal de un metal alcali-
no o alcalino-térreo como sodio, potasio, litio, calcio o
bario. Entre estos se prefieren las sales de sodio, potasio
y litio.

25 El procedimiento de esta invención puede ser realizado
sencillamente, simplemente poniendo en contacto el derivado
de 7 α -metoxicefalosporina utilizado como material de partida,
v.g. el compuesto de fórmula (III), con el compuesto tiólico
de fórmula (I) o con una sal metálica del mismo. Para que la
reacción transcurra suavemente, es preferible efectuarla en
presencia de un disolvente, especialmente si se emplea una
sal metálica del tiol (I). Puede utilizarse en el procedi-
30 miento de esta invención cualquier disolvente que no partici-

1 pe en la reacción, incluidos el agua y muchos disolventes
orgánicos. Son ejemplos de disolventes orgánicos adecuados
5 las dialquilcetonas, v.g. acetona o metiletilcetona; alcanos
halogenados, v.g. cloroformo, cloruro de metileno o dicloro-
etano; alcoholes inferiores, v.g. metanol o etanol y dimetil-
formamida. También pueden emplearse mezclas de dos o más di-
solventes. Si el derivado de 7 α -metoxicefalosporina de fór-
mula (III) contiene un grupo carboxilo en la posición 4, es
10 preferible emplear una mezcla de agua y un disolvente orgáni-
co como medio de reacción.

El tiol (I) o una sal metálica del mismo se utilizará
normalmente en cantidades equimoleculares con respecto al de-
rivado de 7 α -metoxicefalosporina o en ligero exceso; así,
15 por ejemplo, la relación molar de tiol (I) a 7 α -metoxicefa-
losporina de partida puede ser de 1:1 a 1,1:1.

Aunque la reacción transcurre a pH aproximadamente neu-
tro, transcurre más suavemente en condiciones débilmente al-
calinas. Por consiguiente, si se emplea el tiol (I) propia-
mente dicho, es preferible agregar un álcali a la mezcla de
20 reacción para que ésta se lleve a cabo en condiciones débil-
mente alcalinas. Los álcalis adecuados que pueden utilizarse
son: hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico,
carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico.

La temperatura de reacción no es crítica para el proce-
25 dimiento de la invención y, por consiguiente, normalmente la
reacción se efectúa aproximadamente a la temperatura ambiente,
aunque también transcurre a temperaturas superiores e infe-
riores a la ambiente. El tiempo necesario para la reacción va-
ría con la temperatura de reacción, con los reactivos y otras
30 condiciones pero normalmente la reacción es completa en un

1 periodo de 2 a 30 horas; si X en la 7 α -metoxicefalosporina de partida es un átomo de cloro, la reacción durará normalmente un tiempo relativamente largo, es decir de 10 a 30 horas.

5 Cuando la reacción es completa, el compuesto deseado, v.g. el compuesto de fórmula (II), puede ser recuperado de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, si hay presente un grupo carboxilo en la posición 4 del compuesto, primero se acidula la mezcla de reacción y, si se emplea un disolvente distinto del agua para la reacción, se separa el disolvente por destilación, después de lo cual el producto de reacción se extrae con un disolvente adecuado (v.g. acetato de etilo) y el extracto se lava con agua y se seca. Después se separa el disolvente por destilación, dando el producto deseado. Si es necesario, éste puede ser purificado de nuevo por medios convencionales, v.g. por cromatografía.

15 Si el compuesto producido por el procedimiento de la invención contiene un grupo carboxilo esterificado en la posición 4, preferiblemente el medio de reacción es, como se ha dicho antes, una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible. Este disolvente orgánico se separa primero de la mezcla de reacción por destilación, después de lo cual el residuo se extrae con un disolvente no miscible con agua. Después el extracto se lava con agua y el disolvente se separa por destilación para dar el compuesto esterificado. Este compuesto puede ser purificado de nuevo por métodos convencionales, v.g. cromatografía pero, en general, preferimos que sea sometido directamente a desesterificación para dar el compuesto deseado. Esta desesterificación puede llevarse a cabo por cualquier método convencional, de acuerdo con la na-

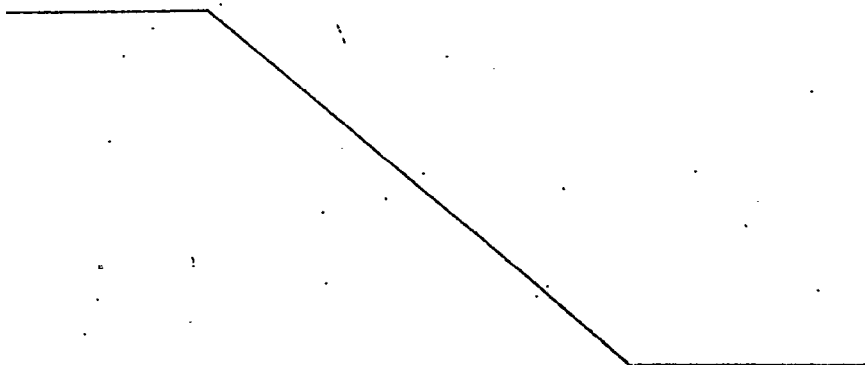
1 turaleza del éster. Los procesos de desesterificación adecuados son: hidrólisis alcalina, hidrólisis ácida y reducción con hidrógeno. Una vez completada la desesterificación, el producto deseado se recupera de la mezcla de reacción en la
5 forma antes descrita.

Muchos de los derivados de 7 α -metoxicefalosporina de fórmula (II) presentan valiosa actividad antibacteriana contra diversas bacterias patógenas. En la siguiente tabla se encuentran ejemplos representativos de estos compuestos y
10 de sus actividades antibacterianas (expresadas como concentraciones mínimas de inhibición). También se indican con fines comparativos las concentraciones mínimas de inhibición contra las mismas bacterias de dos compuestos conocidos, el ácido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico y la cefalotina.
15

Como puede observarse en la tabla, los compuestos más preferidos de la invención son aquéllos donde R¹ representa un grupo cianometilo, 1-cianoetilo, 2-hidroxietilo, propargilo, azidometilo y 3-isoxazolilo; R² representa un grupo
20 (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometilo, carbamoiloximetilo o acetoximetilo y A representa un grupo metileno.

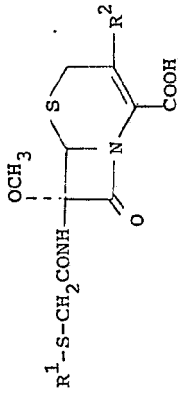
25

30



TABLA

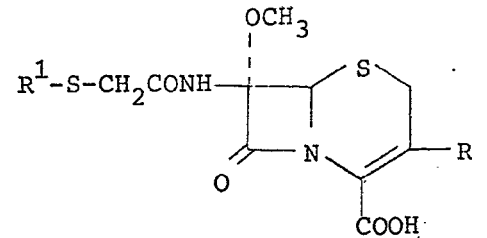
Concentración mínima de inhibición (mcg/ml)

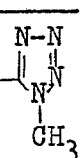
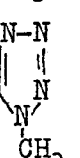

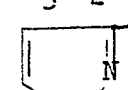


Comuesto	S. aureus		E. coli		Sh. flexneri		Klebsiella		Proteus		Salm. ent.	
	R ¹	R	NIHJ	609 (R)	2a	806	846	vulgaris	Gaertner	Salm. ent.	Gaertner	
NCCH ₂ -		0,2	0,8	0,8	0,8	0,8	>200	1,5	0,2			
NCCH- CH ₃		0,4	0,8	1,5	3,1	1,5	400	0,8	0,4			
HOCH ₂ CH ₂ -		0,8	1,5	1,5	1,5	3,1	400	6,2	1,5			
NCCH ₂ -		0,8	3,1	1,5	1,5	3,1	>200	6,2	1,5			
NCCH ₂ -		0,2	0,8	1,5	1,5	3,1	>400	6,2	0,8			
HC≡CCH ₂ -		0,2	0,8	3,1	3,1	3,1	400	3,1	0,8			
N ₃ CH ₂ -		0,4	0,4	3,1	3,1	1,5	>200	1,5	0,8			
		0,2	0,8	3,1	3,1	3,1	>400	3,1	0,8			
N ₃ CH ₂ -		0,2	1,5	3,1	6,2	3,1	>400	3,1	1,5			
		0,2	0,8	3,1	6,2	6,2	>400	3,1	1,5			
Acido 3-carbamiloximetil-7α-metoxi-7β-fenilacetamido-3-cefe-4-carboxilico		0,8	3,1	25	25	12,5	>400	25	12,5			
Cefalotina		≤0,1	≤0,1	6,2	25	12,5	>200	6,2	6,2			

TABLA

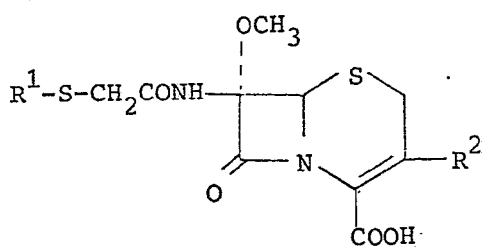
Concentración mínima de inhibición



	<u>Compuesto</u>		<u>S. aureus</u>		<u>E. coli</u>		<u>Sh. flexneri</u>
	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>209P</u>	<u>R</u>	<u>NIHJ</u>	<u>609 (R)</u>	<u>2a</u>
10	NCCH ₂ -	-CH ₂ S- 	0,2	0,8	0,8	0,8	0,8
	NCCH- CH ₃	"	0,4	0,8	1,5	3,1	1,5
15	HOCH ₂ CH ₂ -	"	0,8	1,5	1,5	1,5	3,1
	NCCH ₂ -	-CH ₂ OC(=O)NH ₂	0,8	3,1	1,5	1,5	3,1
	NCCH ₂ -	-CH ₂ OC(=O)CH ₃	0,2	0,8	1,5	1,5	3,1
20	HC≡CCH ₂ -	-CH ₂ S- 	0,2	0,8	3,1	3,1	3,1
	N ₃ CH ₂ -	"	0,4	0,4	3,1	3,1	1,5
		"	0,2	0,8	3,1	3,1	3,1
25	N ₃ CH ₂ -	-CH ₂ OC(=O)NH ₂	0,2	1,5	3,1	6,2	3,1
		-CH ₂ OC(=O)CH ₃	0,2	0,8	3,1	6,2	6,2
	Acido 3-carbamoiloximetil-7α-metoxi-7β-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico		0,8	3,1	25	25	12,5
30	Cefalotina		≤0,1	≤0,1	6,2	25	12,5

TABLA

Concentración mínima de inhibición (mcg/ml)



	<u>E. coli</u>		<u>Sh. flexneri</u>	<u>Klebsiella</u>		<u>Proteus</u>	<u>Salm. ent.</u>
	<u>NIHJ</u>	<u>609 (R)</u>	<u>2a</u>	<u>806</u>	<u>846</u>	<u>vulgaris</u>	<u>Gaertner</u>
8	0,8	0,8	0,8	0,8	>200	1,5	0,2
8	1,5	3,1	1,5	1,5	400	0,8	0,4
5	1,5	1,5	3,1	1,5	400	6,2	1,5
.1	1,5	1,5	3,1	3,1	>200	6,2	1,5
,8	1,5	1,5	3,1	1,5	>400	6,2	0,8
,8	3,1	3,1	3,1	3,1	400	3,1	0,8
,4	3,1	3,1	1,5	3,1	>200	1,5	0,8
,8	3,1	3,1	3,1	6,2	>400	3,1	0,8
,5	3,1	6,2	3,1	3,1	>400	3,1	1,5
,8	3,1	6,2	6,2	3,1	>400	3,1	1,5
,1	25	25	12,5	25	>400	25	12,5
,1	6,2	25	12,5	6,2	>200	6,2	6,2

1 Por lo tanto, los compuestos presentan excelente actividad
contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas,
especialmente contra las Gram-negativas.

5 Los compuestos de fórmula (III) que se utilizan como
materiales de partida en el procedimiento de esta invención
también son compuestos nuevos pero pueden ser fácilmente
preparados por métodos conocidos. Aunque presentan por sí
mismos una cierta actividad antibacteriana, son más valio-
10 sos como materiales de partida de los compuestos de fórmu-
la (II) que presentan actividades antibacterianas mucho más
altas.

15 La invención es ilustrada además mediante los siguien-
tes ejemplos. La preparación de algunos de los materiales de
partida también es ilustrada en las siguientes Preparacio-
nes 1 a 4.

EJEMPLO 1

Acido 3-carbamoiioximetil-7 α -metoxi-7 β -(1,2,4-triazol-3-il-
tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

20 Se disuelven 12 mg de 3-mercaptop-1,2,4-triazol en
0,12 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico; a la
solución resultante se agrega una solución acuosa de hidró-
geno-carbonato sódico conteniendo 42 mg de ácido 7 β -bromo-
acetamido-3-carbamoiioximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxí-
25 lico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
2 horas y el pH se ajusta a 2,5 aproximadamente por adición
de ácido clorhídrico 1 N. Después la mezcla se extrae con
acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato
sódico anhidro. Después se destila el disolvente a presión
30 reducida, dando 48 mg de un residuo cristalino. Este resi-
duo se cromatografía en una placa de gel de sílice empleando

1 una mezcla 50:50 en volumen de metanol y cloroformo. Después se destila el disolvente dando 33 mg de ácido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(1,2,4-triazol-3-il-tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico puro en forma de polvo.

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃CN + D₂O) δ ppm:

5,00 (singlete, H en la posición 6)

3,90 (singlete, -S-CH₂-CO-)

3,37 (singlete, OCH₃ en la posición 7).

Espectro de absorción ultravioleta (CH₃OH), λ_{\max} m μ :

10 263

Espectro de absorción infrarrojo (KBr), ν cm⁻¹:

1770

Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

15 (a) Disolvente desarrollador (n-butanol/ácido acético/agua, 5:4:1: en volumen):

R_f = 0,37.

(b) Disolvente desarrollador (metanol/cloroformo, 1:1 en volumen):

R_f = 0,28.

20 Cuando se repite este procedimiento a excepción de que el ácido 7 β -bromoacetamido-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico se sustituye por el correspondiente derivado 7 β -cloroacetamido, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 2

25 Acido 3-carbamoiloximetil-7 β -(imidazol-2-il-tioacetamido)-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

30 Se disuelven 20 mg de 2-mercaptoimidazol en 0,2 ml de hidróxido sódico 1 N y a la solución resultante se agrega una solución de 117 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 0,2 ml de

1 hidróxido sódico 1 N. La mezcla se deja en reposo a la tempe-
ratura ambiente durante 2 horas, al cabo de las cuales el pH
se ajusta a 2,5 por adición de ácido fosfórico 2 N. Después
se extrae la mezcla con acetato de etilo y la fase acuosa se
5 liofiliza y se extrae con metanol. La parte soluble en meta-
nol se separa en una placa de gel de sílice empleando una
mezcla 50:50 en volumen de metanol y cloroformo y se extrae
con metanol. Se destila el disolvente del extracto dando
10 80 mg de ácido 3-carbamoiloximetil-7 β -(imidazol-2-il-tioace-
tamido)-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico puro en forma de pol-
vo.

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CD_3CN + D_2O$), δ ppm:

7,09 (singlete, H de imidazol)

5,02 (singlete, H en la posición 6)

15 3,75 (singlete, -S-CH₂-CO-)

3,39 (singlete, OCH₃ en la posición 7).

Espectro de absorción ultravioleta (tampón de ácido fosfórico,
pH 6,86) λ_{max} , m μ :

257.

20 Espectro de absorción infrarrojo (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$:

1765.

Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

(a) Disolvente desarrollador (n-butanol/ácido acé-
tico/agua, 5:4:1 en volumen):

25 $R_f = 0,21$.

(b) Disolvente desarrollador (metanol/cloroformo,
1:1 en volumen):

$R_f = 0,31$.

30 Cuando se repite este procedimiento a excepción de que

1 el ácido 7 β -bromoacetamido-3-carbamoiioximetil-7 α -metoxi-3-
cefem-4-carboxílico se sustituye por el correspondiente de-
rivado 7 β -cloroacetamido; se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 3

5 Acido 3-carbamoiioximetil-7 α -metoxi-7 β -(1,3,4-tiadiazol-2-il-
tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 117 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-3-
carbamoiioximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 0,2 ml
de hidróxido sódico 1 N se agrega a una solución de 23,6 mg
10 de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol en 0,2 ml de hidróxido sódico
1 N y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
2 horas. Después el pH se ajusta a 2,5 por adición de ácido
fosfórico 2 N. Después la solución se extrae cinco veces,
15 cada vez con 15 ml de acetato de etilo y los extractos en
acetato de etilo combinado se secan sobre sulfato sódico; des-
pués se destila el disolvente dando 69 mg de un producto cru-
do amorfo. Este se separa en una placa de gel de sílice em-
pleando una mezcla 50:50 en volumen de metanol y cloroformo
y después se extrae con metanol. Se destila el disolvente
20 del extracto dando 34 mg de ácido 3-carbamoiioximetil-7 α -
metoxi-7 β -(1,3,4-tiadiazol-2-il-tioacetamido)-3-cefem-4-car-
boxílico en forma de polvo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃CN + D₂O), δ ppm:

- 25 9,30 (singlete, H de tiazol)
5,03 (singlete, H en la posición 6)
4,16 (singlete, S-CH₂-CO-)
3,46 (singlete, OCH₃ en la posición 7).

Espectro de absorción ultravioleta (tampón de ácido fosfóri-
co, pH 6,86), λ_{\max} m μ :

30 263.

1 Espectro de absorción infrarrojo (KBr), ν cm^{-1} :

1760.

Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

5 (a) Disolvente desarrollador (n-butanol/ácido acético/agua, 5:4:1 en volumen):

$R_f = 0,49$.

(b) Disolvente desarrollador (metanol/cloroformo, 1:1 en volumen):

$R_f = 0,29$.

10 Cuando se repite este procedimiento a excepción de que el ácido 7 β -bromoacetamido-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico se sustituye por el correspondiente derivado 7 β -cloroacetamido, se obtienen resultados similares.

15 A continuación damos algunos ejemplos de compuestos preparados de la misma forma que en los ejemplos anteriores y sus propiedades.

Salvo indicación en contrario, las propiedades físicas se midieron como sigue:

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (en $\text{CD}_3\text{CN} + \text{D}_2\text{O}$), δ ppm.

Espectro de absorción ultravioleta (en tampón de ácido fosfórico a pH 6,86), λ_{max} m μ .

Espectro de absorción infrarrojo (en KBr), ν cm^{-1} .

25 D: Cromatografía en capa fina (CCF) sobre gel de sílice

(a) Valor de R_f obtenido empleando una mezcla 5:4:1 en volumen de n-butanol/ácido acético/agua.

(b) Valor de R_f obtenido empleando una mezcla 1:1 en volumen de metanol/cloroformo.

30

1 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

5,02 (singlete, H en la posición 6)

5 4,05 (singlete, S-CH₂CO-)

3,43 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

2,64 (singlete, H de tiadiazol)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

263

10 Espectro IR, ν cm⁻¹:

1770

CCF, R_f:

(a) = 0,45, (b) = 0,38.

15 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -propargiltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN dimetilsulfóxido (DMSO-d₆), δ ppm:

5,15 (singlete, H en la posición 6)

3,40 (multiplete, -CH₂-S-CH₂ y OCH₃ en la posición 7).

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

20 242, 265

Espectro IR, ν cm⁻¹:

1780

25 Acido 3-carbamoiloximetil-7 β -cianometiltioacetamido-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN (DMSO-d₆), δ ppm:

5,06 (singlete, H en la posición 6)

3,58 (singlete, NC-CH₂SCH₂)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

30 246, 265

1 Espectro IR, ν cm^{-1} :

1720, 1775.

Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(5-metil-1,2,4-triazol-3-il-tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

5 Espectro RMN, δ ppm:

5,02 (singlete, H en la posición 6)

4,05 (singlete, $\text{SCH}_2\text{CO-}$)

3,43 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

2,64 (CH_3 de imidazol).

10 Espectro UV, λ_{max} μu :

263

Espectro IR, ν cm^{-1} :

1780

CCF, R_f :

15 (a) = 0,39, (b) = 0,29.

Acido 3-carbamoiloximetil-7 β -(5-etil-1,2,4-triazol-3-il-tioacetamido)-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

5,13 (singlete, H en la posición 6)

20 4,00 (singlete, $\text{S-CH}_2\text{-CO}$)

3,52 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

2,83 y 1,31 (cuartete y triplete, CH_3CH_2 de triazol)

Espectro UV, λ_{max} μu :

262

25 Espectro IR, ν cm^{-1} :

1765

CCF, R_f :

(a) = 0,46, (b) = 0,33.

30

1 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(5-propil-1,2,4-triazol-3-il-tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

5,07 (singlete, H en la posición 6)

5 3,95 (singlete, S-CH₂CO-)

3,49 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

263

Espectro IR, ν cm⁻¹:

10 1765

CCF, R_f:

(a) = 0,51, (b) = 0,44.

Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(5-fenil-1,2,4-triazol-3-il-tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

15 Espectro RMN, δ ppm:

4,94 (singlete, H en la posición 6)

3,92 (singlete, S-CH₂-CO-)

3,38 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

7,3-8,0 (H de benceno)

20 Espectro UV, λ_{\max} m μ :

253, 235

Espectro IR, ν cm⁻¹:

1765

CCF, R_f:

25 (a) = 0,61, (b) = 0,53.

Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(4-fenil-1,2,4-triazol-3-il-tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

4,99 (singlete, H en la posición 6)

30

1 3,99 (singlete, SCH₂CO-)
 3,41 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

260

5 Espectro IR, ν cm⁻¹:

1765

CCF, R_f:

(a) = 0,43, (b) = 0,38.

10 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(4-fenil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il-tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

5,00 (singlete, H en la posición 6)

3,92 (singlete, SCH₂CO-)

3,42 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

15 2,19 (singlete, CH₃ de triazol)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

260

Espectro IR, ν cm⁻¹:

1765

20 CCF, R_f:

(a) = 0,41, (b) = 0,41.

Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-piridiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

25 5,02 (singlete, H en la posición 6)

3,89 (singlete, SCH₂CO-)

3,39 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

7,0-8,5 (H de piridina)

30 Espectro UV, λ_{\max} m μ :

266, 239

1 Espectro IR, ν cm^{-1} :

1770

CCF, R_f :

(a) = 0,57, (b) = 0,43.

5 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(4-metil-2-pirimidil-
tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

5,02 (singlete, H en la posición 6)

3,93 (singlete, $\text{SCH}_2\text{CO-}$)

10 3,43 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

2,42 (singlete, CH_3 de pirimidina)

Espectro UV, λ_{max} $\text{m}\mu$:

242, 270

Espectro IR, ν cm^{-1} :

15

1780

CCF, R_f :

(a) = 0,51, (b) = 0,39.

Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-pirimidiltioaceta-
mido)-3-cefem-4-carboxílico

20

Espectro RMN, δ ppm:

5,04 (singlete, H en la posición 6)

3,96 (singlete, $\text{SCH}_2\text{CO-}$)

3,46 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

7,22 y 8,58 (tripleto y doblete, H de pirimidina)

25

Espectro UV, λ_{max} $\text{m}\mu$:

242, 265

Espectro IR, ν cm^{-1} :

1760, 1700

30

CCF, R_f :

(a) = 0,43, (b) = 0,43.

1 Acido 3-carbamiloiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(8-puriniltioaceta-
mido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

4,99 (singlete, H en la posición 6)
5 3,37 (singlete, OCH₃ en la posición 7)
8,65 y 8,70 (H de purina)

Espectro UV, λ max m μ :

287

Espectro IR, ν cm⁻¹:

10 1770

CCF, R_f:

(a) = 0,35, (b) = 0,18.

Acido 3-carbamiloiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(6-puriniltioaceta-
mido)-3-cefem-4-carboxílico

15 Espectro RMN, δ ppm:

5,01 (singlete, H en la posición 6)
4,14 (singlete, SCH₂CO-)
3,43 (singlete, OCH₃ en la posición 7)
8,31 y 8,63 (H de purina)

20 Espectro UV, λ max m μ :

278

Espectro IR, ν cm⁻¹:

1765

CCF, R_f:

25 (a) = 0,40, (b) = 0,20.

Acido 7 β -(2-bencimidazoliltioacetamido)-3-carbamiloiloximetil-
7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

30 4,95 (singlete, H en la posición 6)

1 4,16 (singlete, SCH₂CO-)
3,41 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :
281, 287

5 Espectro IR, ν cm⁻¹:
1780, 1680

CCF, R_F:
(a) = 0,48, (b) = 0,51.

Acido 7 β -(2-benzoxazoliltioacetamido)-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

10 Espectro RMN, δ ppm:
5,05 (singlete, H en la posición 6)
4,14 (singlete, SCH₂CO-)
3,50 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

15 Espectro UV, λ_{\max} m μ :
283, 276, 245

Espectro IR, ν cm⁻¹:
1780, 1720

20 CCF, R_F:
(a) = 0,61, (b) = 0,48.

Acido 7 β -(2-benzotiazoliltioacetamido)-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

25 Espectro RMN (CD₃OD), δ ppm:
5,04 (singlete, H en la posición 6)
3,45 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :
297, 271

Espectro IR, ν cm⁻¹:
1770

30

1 CCF, R_F :
(a) = 0,58, (b) = 0,48.

Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(s-triazolo[4,3-a]pi-
ridin-3-il-tioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

5 Espectro RMN, δ ppm:
4,94 (singlete, H en la posición 6)
3,95 (singlete, SCH₂CO-)
3,40 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

Espectro UV, λ_{max} m μ :

10 269.

Espectro IR, ν cm⁻¹:

1760, 1690

CCF, R_F :

(a) = 0,29, (b) = 0,39.

15 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-naftiltioacetamido)-
3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

20 4,92 (singlete, H en la posición 6)
3,72 (singlete, SCH₂CO-)
3,29 (singlete, OCH₃ en la posición 7)
7,3-7,9 (H de naftaleno)

Espectro UV, λ_{max} m μ :

248, 270 (hombro)

Espectro IR, ν cm⁻¹:

25 1765

CCF, R_F :

(a) = 0,61, (b) = 0,60.

30

1 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tiazoliniltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

5,08 (singlete, H en la posición 6)

5 3,92 (singlete, SCH₂CO-)

3,50 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

258, 239

Espectro IR, ν cm⁻¹:

10 1770, 1690

CCF, R_f:

(a) = 0,49, (b) = 0,49

Acido 3-carbamoiloximetil-7 β -ciclohexiltioacetamido-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

15 Espectro RMN, δ ppm:

5,08 (singlete, H en la posición 6)

3,81 (singlete, SCH₂CO-)

3,48 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

20 1,0-2,0 (CH₂ de ciclohexano)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

266

CCF, R_f:

(a) = 0,56, (b) = 0,50.

25 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(n-propiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN (CD₃OD), δ ppm:

5,04 (singlete, H en la posición 6)

3,45 (singlete, OCH₃ en la posición 7)

30 Espectro UV, λ_{\max} m μ :

265

1 Espectro IR, ν cm^{-1} :

1770

CCF, R_f :

(a) = 0,55, (b) = 0,55.

5 Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(n-pentiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN (CD_3OD), δ ppm:

5,04 (singlete, H en la posición 6)

3,46 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

10 Espectro UV, λ_{max} m μ :

265

Espectro IR, ν cm^{-1} :

1770

CCF, R_f :

15 (a) = 0,60, (b) = 0,54.

EJEMPLO 4

Acido 7 β -(2-butiltioacetamido)-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

20 Se disuelven 45 mg de sec-butanotiol con 0,5 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico en metanol acuoso al 50 % y a la solución resultante se añade 0,5 ml de 7 β -bromoacetamido-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido. La mezcla se agita durante 2 horas después de las cuales se destila el metanol a presión reducida. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y los extractos se secan sobre sulfato sódico. Después se destila el disolvente, dando 7 β -(2-butiltioacetamido)-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido crudo. Este producto crudo se disuelve en 1,0 ml de anisol y a la solu-

25

30

1 ción resultante se añaden 1,5 ml de ácido trifluoroacético.
La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente duran-
te 6 minutos y después se evapora a sequedad a presión redu-
cida. El residuo sólido se disuelve en 20 ml de acetato de
5 etilo y 20 ml de solución tampón de ácido fosfórico 0,2 M
(pH 7,5) y la mezcla se agita y después se deja en reposo
para permitir la separación de fases. La fase acuosa se lava
de nuevo otra vez con acetato de etilo y después se ajusta
el pH a 2,5. Después la capa acuosa se extrae cuatro veces
10 con 20 ml de acetato de etilo y los extractos combinados se
secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad a pre-
sión reducida dando un producto amorfo crudo. Este producto
se separa y purifica sobre placa de gel de sílice empleando
una mezcla 50:50 de metanol y cloroformo. Se obtienen 115 mg
15 del producto deseado en forma de polvo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3OD), δ ppm:

5,08 (singlete, H en la posición 6)

3,58 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

Espectro de absorción ultravioleta (CH_3OH), λ_{max} m μ :

20 267 (= 9140)

Espectro de absorción infrarrojo (KBr), ν cm^{-1} :

1795, 1720, 1680

Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

25 (a) Disolvente desarrollador (n-butanol/ácido acéti-
co/agua, 5:4:1 en volumen):

$R_f = 0,59$

(b) Disolvente desarrollador (cloroformo/metanol,
1:1 en volumen):

30 $R_f = 0,60.$

EJEMPLO 5

1 Acido 3-acetoximetil-7 α -metoxi-7 β -(1,3,4-tiadiazol-2-il-tio-
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico

5 Se disuelven 33 mg de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol en
0,24 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N y a la solución resul-
tante se añade una solución de 0,27 milimoles (100 mg) de
ácido 3-acetoximetil-7 β -cloroacetamido-7 α -metoxi-3-cefem-4-
carboxílico en bicarbonato sódico 0,5 N. La mezcla se agita
a la temperatura ambiente durante 3 horas y después se ajusta
10 el pH a 2,5 por adición de ácido fosfórico 0,1 N. Después la
mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo y los extrac-
tos en acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato só-
dico. Se destila el disolvente de la solución seca de aceta-
to de etilo dando 113 mg de un producto crudo amorfo. Este
15 se separa en una placa de gel de sílice empleando como disol-
vente cloroformo conteniendo 40 % de metanol y después se ex-
trae con metanol. Se destila el disolvente del extracto dando
69 mg del producto deseado.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3CN+D_2O), δ ppm:

- 20 9,23 (singlete, H de tiadiazol)
5,00 (singlete, H en la posición 6)
4,73 (doblete, CH_2 en la posición 3)
4,11 (singlete, S- CH_2 -CO-)
3,42 (singlete, OCH_3 en la posición 7)
25 1,98 (singlete, O-CO- CH_3)

Espectro de absorción ultravioleta (tampón de ácido fosfórico
a pH 6,86), λ_{max} m μ :

263 m ($= 8789$)

Espectro de absorción infrarrojo (KBr), vc_m^{-1} :

30 1760

1 Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

Disolvente desarrollador (metanol/cloroformo, 1:1 en volumen):

$R_f = 0,45$.

5 A continuación damos algunos ejemplos de otros compuestos preparados de la misma forma que en el ejemplo anterior, junto con sus propiedades (determinadas como se ha descrito en el Ejemplo 3):

10 Acido 3-acetoximetil-7 β -cianometiltioacetamido-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN (CD_3CN), δ ppm:

5,06 (singlete, H en la posición 6)

4,76-5,06 (cuartete, $-CH_2OCO-$ en la posición 3)

3,60 (singlete, $NCCH_2S$ o SCH_2CO)

15 3,52 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

3,42 (singlete, $NCCH_2S$ o SCH_2CO)

3,32-3,55 (cuartete, H_2 en la posición 2)

2,02 (singlete, $OCOCH_3$)

Espectro UV, λ_{max} m μ :

20 247 (= 8000)

267 (= 8400)

Espectro IR, ν cm^{-1} :

1775.

25 Acido 3-acetoximetil-7 α -metoxi-7 β -propargiltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN ($DMSO-d_6$), δ ppm:

5,05 (singlete, H en la posición 6)

4,9-4,6 (cuartete, $-CH_2OCO-$ en la posición 3)

30 3,36 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

1 3,2-3,5 (multiplete, posición 2, H₂, -CH₂ y -S-CH₂-)
3,05 (triplete, HC≡C)
1,98 (singlete, OCOCH₃)

Espectro UV, λ_{max} mμ:

5 245 (= 7800)
268 (= 8200)

Espectro IR, ν cm⁻¹:

1775.

10 Cuando se añaden 83 mg del ácido carboxílico así obtenido sobre 8 ml de agua, se agregan gradualmente sobre esta mezcla 17 mg de bicarbonato sódico y la solución homogénea resultante se liofiliza, se obtiene la sal sódica del ácido carboxílico en forma de polvo amorfo.

15 Acido 3-acetoximetil-7β-azidometiltioacetamido-7α-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN (DMSO-d₆), δ ppm:

5,14 (singlete, H en la posición 6)
4,69-4,98 (cuartete, -CH₂-OCO- en la posición 3)
4,51 (singlete, N₃CH₂S-)
20 3,40 (singlete, posición 7, OCH₃, S-CH₂-CO)
3,3-3,6 (cuartete, H₂ en la posición 2)
2,00 (singlete, OCO-CH₃)

Espectro UV, λ_{max} mμ:

25 247 (ε = 7800),
269 (= 8000)

Espectro IR, ν cm⁻¹:

1775.

30 Acido 3-acetoximetil-7β-(imidazol-2-il-tioacetamido)-7α-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN, δ ppm:

1 7,11 (singlete, H en las posiciones 4 y 5 del imidazol)
5,02 (singlete, H en la posición 6)
4,78 (singlete ancho, H₂ en la posición 3)
5 3,78 (singlete, -S-CH₂CO-)
3,38 (singlete, OCH₃ en la posición 7)
2,02 (singlete, -O-COCH₃)

Espectro UV, λ_{\max} m μ :

265

10 Espectro IR, ν cm⁻¹:

1760

GCF, R_f:

(b) = 0,46.

EJEMPLO 6

15 Acido 7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 β -
(1,3,4-tiadiazol-2-iltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

20 Se disuelven 33 mg de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol en 0,24 ml de hidróxido sódico 1 N y a la solución resultante se añade una solución de 117 mg (0,27 milimoles) de ácido 7 β -cloroacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico en hidrógeno-carbonato sódico 0,5 N. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y después se ajusta el pH a 2,5 por adición de ácido fosfórico 0,1 N. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo
25 y los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico. Después se destila el disolvente dando 125 mg de un producto amorfo. Este se separa en una placa de gel de sílice empleando una mezcla 50:50 de metanol y cloroformo y se extrae con metanol. Se destila el disolvente del extracto dando
30

1 70 mg del producto deseado en forma de polvo amorfo.
Espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{CD}_3\text{CN}+\text{D}_2\text{O}$), δ ppm:
9,28 (singlete, H en la posición 5 del tiadiazol)

5 Espectro de absorción ultravioleta (tampón de ácido fosfórico a pH 6,86), λ_{max} m μ :
266 (= 9270)

Espectro de absorción infrarrojo (KBr), ν cm^{-1} :
1760

Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

10 Disolvente desarrollador (cloroformo/metanol, 1:1 en volumen):

$R_f = 0,38$.

15 A continuación damos algunos ejemplos de compuestos preparados de la misma forma que en el ejemplo anterior y sus propiedades (medidas como se ha descrito en el Ejemplo 3):

Ácido. 7 β -(imidazol-2-il-tioacetamido)-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

20 Espectro RMN, δ ppm:
7,03 (singlete, H en las posiciones 4 y 5 del imidazol)

4,95 (singlete, H en la posición 6)

3,84 (singlete, CH_3 en la posición 1 del anillo de tetrazol)

25 3,36 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

Espectro UV, λ_{max} m μ :

265 (= 7200)

Espectro IR, ν cm^{-1} :

1760

30

1

CCF, R_f :

(b) = 0,36.

Acido 7 β -cianometiltioacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

5

Espectro RMN, δ ppm:

5,10 (singlete, H en la posición 6)

4,3-4,6 (cuartete, $\text{CH}_2\text{-S}$ en la posición 3)

3,98 (singlete, CH_3 en la posición 1 del anillo de tetrazol)

10

3,70 (singlete, $-\text{NCCH}_2\text{S}$ o $-\text{SCH}_2\text{CO}$)

3,5-3,7 (cuartete, H_2 en la posición 2)

3,60 (singlete, $-\text{NCCH}_2\text{S}$ o $-\text{SCH}_2\text{CO}$)

3,50 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

Espectro UV, λ_{max} m μ :

15

274 (= 9000).

Acido 7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 β -propargiltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico

Espectro RMN (DMSO-d_6); δ ppm:

20

5,05 (singlete, H en la posición 6)

4,2-4,3 (cuartete, $\text{CH}_2\text{-S}$ en la posición 3)

3,90 (singlete, CH_3 en la posición 1 del anillo de tetrazol)

alrededor de 3,5 (multiplete, OCH_3 en la posición 7,

H_2 , $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CO}$ en la posición 2)

25

3,20 (triplete, $\text{HC}\equiv\text{C-}$).

EJEMPLO 7

Acido 7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 β -(1,3,4-tiadiazol-2-il-tioacetamido)3-cefem-4-carboxílico

30

A una solución de 596 mg de 2-{7 β -bromoacetamido-7 α -

1 metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carbo-
nil]-s-triazolo[4,3-a]pirid-3-ona en 30 ml de acetona, se
añade una solución de 86 mg de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol y
84 mg de hidrógeno-carbonato sódico en 8 ml de agua; la mez-
5 cla resultante se agita a la temperatura ambiente durante
1 hora. Después se destila el disolvente a presión reducida
y al residuo se añaden 50 ml de acetato de etilo y después
se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.
Se destila el disolvente dando 2-(7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-
10 tetrazol-5-il)tiometil-7 β -(1,3,4-tiadiazol-2-il-tioacetami-
do)-3-cefem-4-carbonil]-s-triazolo[4,3-a]pirid-3-ona cruda
en forma de polvo.

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$), δ ppm:

3,43 (singlete, O-CH₃ en la posición 7)

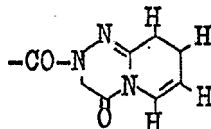
3,90 (singlete, N-CH₃ en la posición 3 del tetrazol)

4,25 (singlete, -S-CH₂-CO en la posición 7)

5,24 (singlete, posición 6),



6,3-7,9 (multiplete, posición 4,



9,08 (posición 7, tiadiazol)

Espectro de absorción ultravioleta (THF), λ_{max} nm:

227, 261, 359

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol, marca registrada),

ν cm⁻¹:

1770, 1700, 1650

1 Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

(a) Disolvente desarrollador (cloroformo conteniendo 10 % de metanol):

$$R_f = 0,56$$

5 (b) Disolvente desarrollador (n-butanol/ácido acético/agua, 4:1:1 en volumen):

$$R_f = 0,47.$$

10 A una solución del compuesto obtenido anteriormente en una mezcla de 15 ml de tetrahidrofurano y 7,5 ml de agua se añaden 600 mg de monohidrato de acetato de cobre. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas al cabo de las cuales se añaden 50 ml de acetato de etilo y 7,5 ml de una solución de ácido cítrico 0,5 M. Se separa por filtración la materia insoluble y la fase orgánica se lava tres veces con 50 ml de una solución acuosa de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se destila el disolvente a presión reducida para dar un producto amorfo crudo que se purifica por cromatografía en capa fina, empleando como disolvente una mezcla de n-butanol/ácido acético/agua (4:1:1 en volumen), para dar el producto deseado.

15

20

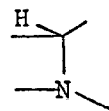
Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3CN+D_2O), δ ppm:

3,46 (singlete, O-CH₃ en la posición 7)

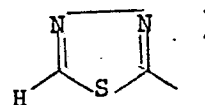
3,94 (singlete, posición 3, N-CH₃ del tetrazol)

25

5,02 (singlete, posición 6,



9,28 (singlete, posición 7



30

1 Espectro de absorción infrarrojo (KBr), ν cm^{-1} :

1760

Espectro de absorción ultravioleta (en tampón de ácido fosfórico a pH 6,86), λ_{max} nm:

5 266

Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

Disolvente desarrollador (cloroformo/metanol 1:1 en volumen:

$R_f = 0,38$.

10

EJEMPLO 8

Ácido 7 β -(2-carboxifeniltioacetamido)-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

15 A una solución de 596 mg de 2-{7 β -bromoacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carbonil}-s-triazolo{4,3-a}pirid-3-ona en 30 ml de acetona se añade una solución de 152 mg de ácido tiosalicílico y 173 mg de bicarbonato sódico en 8 ml de agua. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se destila el disolvente a presión reducida y se añaden al residuo 50 ml de acetato de etilo. La solución resultante se lava entonces con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se destila el disolvente a presión reducida dando 2-{7 β -(2-carboxifeniltioacetamido)-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carbonil}-s-triazolo{4,3-a}pirid-3-ona cruda en forma de residuo pulverulento.

20

25

Este producto se disuelve en una mezcla de 15 ml de tetrahidrofurano y 7,5 ml de agua y después se añaden 600 mg de monohidrato de acetato de cobre. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas, al cabo de las cuales se añaden a la misma 50 ml de acetato de etilo y

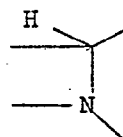
30

1 7,5 ml de una solución de ácido cítrico 0,5 M. Se separa la
materia insoluble por filtración y la fase orgánica se lava
tres veces con una solución acuosa de cloruro sódico y des-
pués se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de des-
5 tilar el disolvente a presión reducida, el residuo se puri-
fica por cromatografía en capa fina de gel de sílice, emplean-
do como disolvente una mezcla de n-butanol/ácido acético/agua
(4:1:1 en volumen), para dar el producto deseado.

Espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{CD}_3\text{CN} + \text{D}_2\text{O}$), ppm:

10 7,2-7,6 (multiplete, protón en el radical fenilo)

5,13 (singlete, posición 6,



4,07 (singlete, posición 3, N- CH_3 del tetrazol)

15 3,47 (singlete, posición 7, -O- CH_3)

Espectro de absorción infrarrojo (KBr), v. cm^{-1} :

1775

Espectro de absorción ultravioleta (tampón de ácido fosfó-
rico, pH 6,86), λ_{max} nm:

20 253,

Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

(a) Disolvente desarrollador (n-butanol/ácido acé-
tico/agua, 4:1:1 en volumen):

$R_f = 0,36$

25 (b) Disolvente desarrollador (cloroformo/metanol/agua,
6:4:1 en volumen):

$R_f = 0,20$.

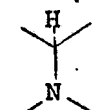
30

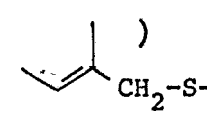
EJEMPLO 9

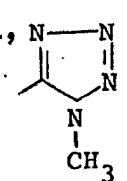
Ácido 7β-(2-hidroxi-etiltioacetamido)-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

Se disuelven 434 mg de ácido 7β-cloroacetamido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico en 20 ml de agua conteniendo 84 mg de bicarbonato sódico y se añaden 156 mg de tioglicol. Después la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas mientras se mantiene el pH a 8,0-8,5 por adición de una solución de hidróxido sódico 1 N. Después se ajusta el pH a 2,0-2,5 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se liofiliza la mezcla. El residuo se extrae con metanol y se destila el disolvente. El residuo resultante se purifica después por cromatografía preparativa de gel de sílice, empleando como disolvente desarrollador una mezcla de n-butanol/ácido acético/agua (4:1:1 en volumen), para dar 360 mg del producto deseado en forma de polvo.

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CD_3CN + D_2O$), ppm:

5,20 (singlete, posición 6, )

4,15-4,25 (cuartete, posición 3, )

3,90 (singlete, posición 3, tetrazol, )

3,44 (singlete, posición 7, -O-CH₃)

3,30 (singlete, posición 7, -S-CH₂-C(=O)-)

3,68 y 2,74 (triplete, posición 7, HO-CH₂CH₂-S-)

1 Espectro de absorción infrarrojo (KBr), ν cm^{-1} :

1740, 1675

Espectro de absorción ultravioleta (tampón de ácido fosfórico, pH 6,86), λ_{max} μm :

5 270 (= 9450).

Preparación 1

Acido 7 β -bromoacetamido-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

10 En un vaso de precipitados se introducen 808 mg de bromuro de bromoacetilo y 1,030 g de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida y la mezcla resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añaden a la mezcla 5 ml de cloruro de metileno seguidos de una solución de 879 mg de 7 β -(D-5-t-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de dibenzhidrido en 5 ml de cloruro de metileno. Se lava el vaso con 10 ml de cloruro de metileno y las aguas de lavado se combinan con la mezcla. Esta última se deja en reposo a la temperatura ambiente y en condiciones húmedas durante 2 horas. Después se añade a la mezcla de reacción 1 g de bicarbonato sódico mientras se enfría con hielo y cloruro sódico y a continuación se agregan a la mezcla 20 ml de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y se agita durante 30 minutos. La fase de cloruro de metileno se combina con las aguas de lavado obtenidas lavando la fase acuosa con 10 ml de cloruro de metileno y la mezcla se lava dos veces con 20 ml de una solución acuosa al 20 % de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se destila a presión reducida, dando 1,194 g de 7 β -(D-5-t-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleril)bromoacetil-

15

20

25

30

1 amino]-3-carbamoyloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato
de dibenzhidrilo crudo en forma de producto amorfo amarillo.

Este producto amarillo se disuelve en 1 ml de anisol
y 2 ml de ácido trifluoracético y la solución resultante se
5 deja en reposo a la temperatura ambiente durante 5 minutos,
al cabo de los cuales se destila el disolvente a presión re-
ducida. La pasta amarilla viscosa resultante se disuelve en
20 ml de acetato de etilo y 20 ml de una solución tampón de
ácido fosfórico 0,2 M (pH 7,5) y después la solución se pa-
10 sa a un embudo de decantación y se sacude bien. Después de
separarse las fases, el pH de la fase acuosa se ajusta a
2,5 con ácido clorhídrico 1 N y la fase acuosa se extrae
cinco veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos se
secan sobre sulfato sódico y después se destila el disolven-
15 te a presión reducida. Se obtienen 300 mg del compuesto de-
seado en forma de producto amorfo crudo.

Espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{CD}_3\text{CN}+\text{D}_2\text{O}$), δ ppm:

5,12 (singlete, H en la posición 6)

3,95 (singlete, BrCH_2CO)

20 3,53 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

Espectro de absorción ultravioleta (CH_3OH), λ_{max} m μ :

263

Espectro de absorción infrarrojo (KBr), ν cm^{-1} :

1780, 1700

25 Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

(a) Disolvente desarrollador (n-butanol/ácido acé-
tico/agua, 5:4:1 en volumen):

$R_f = 0,53$

(b) Disolvente desarrollador (metanol/cloroformo,
30 1:1 en volumen):

1 $R_f = 0,44.$

Preparación 2

Acido 3-carbamoiloximetil-7 β -cloroacetamido-7 α -metoxi-3-
cefem-4-carboxílico

5 Se repite el procedimiento descrito en la Preparación 1 a excepción de que se emplea cloruro de cloroacetilo en lugar de bromuro de bromoacetilo. La separación y la purificación tiene lugar como se ha descrito en la Preparación 1, dando el compuesto deseado en forma de producto amorfo crudo.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3CN+D_2O), δ ppm:

5,1 (singlete, H en la posición 6)

3,48 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

4,11 (singlete, $ClCH_2CO$)

15 Espectro de absorción ultravioleta (tampón de ácido fosfórico, pH 6,86), λ_{max} μ :

264

Espectro de absorción infrarrojo (KBr), ν cm^{-1} :

1780, 1700

20 Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

Disolvente desarrollador (metanol/cloroformo, 1:1 en volumen):

$R_f = 0,35.$

Preparación 3

25 Acido 3-acetoximetil-7 β -cloroacetamido-7 α -metoxi-3-
cefem-4-carboxílico

30 Se disuelven 438,5 mg de 3-acetoximetil-7 β -cloroacetamido-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo en 0,4 ml de anisol y a la solución resultante se añaden 0,8 ml

1 de ácido trifluoracético. La mezcla se agita a la temperatu-
ra ambiente durante 5 minutos. Después la mezcla de reacción
se evapora rápidamente a sequedad y el residuo se lava con
n-hexano y se disuelve en 5 ml de solución tampón de ácido
5 fosfórico 0,25 M (pH 7,5). La solución resultante se neutra-
liza con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 %
y se lava con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se
ajusta a 2,0 con ácido fosfórico al 60 % y la sustancia oleo-
sa que precipita se extrae con acetato de etilo. El extrac-
10 to se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro,
después de lo cual se destila el disolvente dando 276 mg del
compuesto deseado en forma de polvo amorfo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3CN+D_2O), δ ppm:

5,08 (singlete, H en la posición 6)

15 4,08 (singlete, $ClCH_2CO$)

3,55 (singlete, OCH_3 en la posición 7)

Cromatografía en capa fina (gel de sílice):

Disolvente desarrollador (cloroformo/metanol, 9:1 en
volumen):

20 $R_f = 0,41$.

Preparación 4

Acido 7 β -cloroacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

25 Se disuelven 27,6 g de 7 β -(D-5-amino-5-carboxivalera-
mido)-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato
disódico en 1090 ml de una solución acuosa al 5 % de fosfato
dipotásico y a la solución resultante se añaden 715 ml de
acetona. Después se agregan 8,1 g de 4-dimetilaminopiridina
a la solución cuyo pH se ha ajustado a 9,5 por adición de
30 solución acuosa de hidróxido sódico 2,5 N, después de lo

1 cual se agregan 34,5 ml de t-butoxicarbonilazida y la mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas mientras
se mantiene el pH a 9,0-9,5. La mezcla de reacción se deja
5 en reposo a 4°C durante la noche y después se añaden a la
misma 1000 ml de acetato de etilo y se agita bien la mezcla.
Se recoge la fase acuosa y se añaden a la misma otros
1000 ml de acetato de etilo, después de lo cual se ajusta el
pH de la fase acuosa a 2,5 por adición de ácido clorhídri-
co concentrado mientras se mantiene la temperatura a 0-2°C.
10 Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae de nue-
vo dos veces con 1200 ml de acetato de etilo. Se combinan
las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa sa-
turada de cloruro sódico hasta que el pH de las aguas de la-
vado llega a 4-5 y entonces se secan con sulfato sódico
15 anhidro. Al destilar el disolvente de la solución se obtie-
nen 22,1 g de ácido 7β-(D-5-t-butoxicarbonilamino-5-carboxi-
valeramido)-3-carbamoiloximetil-7α-metoxi-3-cefem-4-carboxí-
lico.

20 Este compuesto se agrega a un tampón de ácido fosfó-
rico a pH 7,0 que contiene 10 g de 5-mercapto-1-metil-1H-te-
trazol y la mezcla se agita a 95°C durante 30 minutos, des-
pués de lo cual se ajusta el pH a 2,5 por adición de ácido
clorhídrico mientras se enfría con hielo. Después la mezcla
de reacción se extrae con acetato de etilo y los extractos se
25 lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico
hasta que el pH de las aguas de lavado es de 4-5, después
de lo cual los extractos se secan sobre sulfato sódico anhi-
dro. Se añade a los extractos secos una solución de 20 g
de difenildiazometano en éter y la mezcla se agita durante
30

1 2 horas, después de lo cual se lava primero con una solución
acuosa al 20 % de cloruro sódico y después con una solución
acuosa al 5 % de bicarbonato sódico. La mezcla lavada se
5 seca sobre sulfato sódico anhidro y los disolventes se sepa-
ran por destilación; después el residuo se disuelve en clo-
roformo, se adsorbe en una columna rellena de gel de sílice
y se eluye con cloroformo que contiene un 1 % en volumen de
metanol. Destilando el disolvente del eluyente se obtiene
10 7 β -(D-5-t-butoxicarbonilamino-5-carboxivalerámico)-7 α -metoxi-
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato
de dibenzhidrilo.

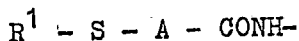
Se disuelven 5 milimoles de este compuesto en 50 ml
de cloroformo y la solución se agrega a una mezcla de
2,26 g de cloruro de cloroacetilo y 2,26 g de bis(trimetil-
15 silil)trifluoracetamida, que previamente se ha dejado en
reposo a la temperatura ambiente durante 30 minutos y des-
pués la mezcla resultante se deja en reposo a 40°C durante
100 horas. Después la mezcla de reacción se vierte en una
solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y se agita du-
20 rante 30 minutos. Se recoge la fase orgánica, se lava con
una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico y después se
seca sobre sulfato sódico anhidro. Se destila el disolvente
para separarlo de la solución lavada y el residuo se disuel-
ve en 5 ml de anisol y 10 ml de ácido trifluoracético. Esta
25 solución se sacude a la temperatura ambiente durante 5 minu-
tos y después se evapora a sequedad a presión reducida. El
residuo se disuelve en tampón de ácido fosfórico 1 M (pH
7,5) y se extrae con acetato de etilo. Se recoge la fase
acuosa y su pH se ajusta a 2,5 por adición de ácido clorhí-
30 drico 1 N; después se extrae con acetato de etilo. El extrac-

1 to se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se
separa por destilación, dando ácido 7 β -cloroacetamido-7 α -
metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico en forma de polvo amorfo.

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento de preparación de un derivado
de 7 α -metoxicefalosporina con un sustituyente 7 β de fórmu-
la:



(donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidro-
carburo acíclico sustituido o no sustituido, un grupo hi-
drocarburo alicíclico monocíclico sustituido o no sustitui-
do conteniendo un anillo de 5 ó 6 miembros, un grupo aromá-
tico monocíclico o bicíclico cuyo anillo bencénico puede es-
tar sustituido o no sustituido; un grupo benzoilo sustituido
o no sustituido o un grupo heterocíclico monocíclico o bicí-
clico sustituido o no sustituido conteniendo como mínimo un
átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo y A es un
grupo alquileo de cadena lineal o ramificada), cuyo proce-
dimiento se caracteriza por hacer reaccionar un derivado de
7 α -metoxicefalosporina con un 7 β -sustituyente de fórmula



25 (donde A es el definido anteriormente y X es un átomo de ha-
lógeno) con un compuesto tiólico de fórmula (I)



o con una sal metálica del mismo.

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el grupo R¹ de dicho derivado de 7 α -me-

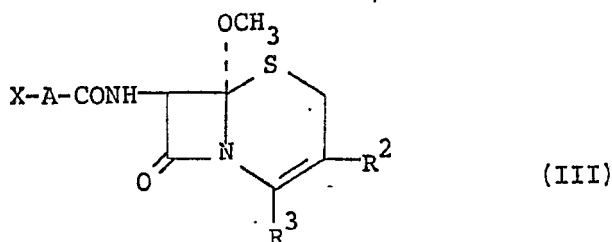
1 toxicefalosporina es un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocar-
buro de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 6 áto-
mos de carbono, que no lleva sustituyentes o contiene uno
o más sustituyentes hidroxí, azido, ciano, nitro, acilamino,
5 alcóxicarbonilamino, alcóxi, fenilo, ciclohexadienilo, ci-
clohexilo o alcóxicarbonilo; un grupo fenilo o naftilo que
no contiene sustituyentes o contiene uno o más sustituyen-
tes halógeno, alquilo, alcóxi, ciano, nitro, acilamino o
alcóxicarbonilamino; un grupo hidrocarburo monocíclico sa-
10 turado o insaturado con un anillo de 5 ó 6 miembros; un gru-
po alcancilo de 2 a 18 átomos de carbono que no lleva susti-
tuyentes o contiene uno o más sustituyentes ciano, nitro,
acilamino, alcóxicarbonilamino o alcóxicarbonilo; un grupo
benzoilo que no lleva sustituyentes o que contiene uno o más
15 sustituyentes halógeno, alquilo, alcóxi, ciano, nitro, acil-
amino o alcóxicarbonilamino; un grupo 2-imidazolilo; un gru-
po 1,2,4-triazol-3-ilo; un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo; un
grupo 2-piridilo; un grupo 2-pirimidilo, un grupo purin-6-
ilo; un grupo 2-benzotiazolilo; un grupo 2-benzoxazolilo; un
20 grupo s-triazolo{4,3-a}piridin-3-ilo o un grupo 2-tiazolilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el grupo R^1 de dicho derivado de 7 α -metoxi-
cefalosporina es un grupo cianometilo, 1-cianoetilo, 2-hi-
droxietilo, propargilo, azidometilo o 3-isoxazolilo.

25 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque el grupo A en la
7 α -metoxicefalosporina de partida es un grupo alquilenó in-
ferior de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 6
átomos de carbono.

1 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque el grupo A es un grupo metileno.

5 6. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque la 7 α -metoxi-
cefalosporina de partida responde a la fórmula (III):



10

(donde R² es un grupo que no participa en la reacción, R³ representa un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado y A y X son los definidos en la Reivindicación 1).

15

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo aciloximetilo, un grupo carbamoiloximetilo o un grupo tiometilo que está S-sustituído con un grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo.

20

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, caracterizado porque R² es un grupo (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometilo, carbamoiloximetilo o acetoximetilo.

25

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 6, 7 u 8, caracterizado porque R³ es un grupo carboxilo y porque la reacción se lleva a cabo en presencia de agua y de un disolvente orgánico miscible con agua.

30

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, caracterizado porque dicho disolvente orgánico miscible con agua es metanol o etanol.

11. Un procedimiento según cualquiera de las prece-

1 dentes reivindicaciones, caracterizado porque se emplea la
sal metálica del tiol (I).

5 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, ca-
racterizado porque dicha sal metálica es una sal de un me-
tal alcalino o alcalino-térreo.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, ca-
racterizado porque dicha sal metálica es una sal de sodio,
potasio o litio.

10 14. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 10, caracterizado porque se emplea el propio
tiol (I) y la reacción se lleva a cabo en presencia de un
álcali.

15 15. Un procedimiento según la Reivindicación 14, ca-
racterizado porque dicho álcali es hidróxido sódico, hidró-
xido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicar-
bonato sódico o bicarbonato potásico.

20 16. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Introducción que se solici-
ta: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE 7 α -
-METOXICEFALOSPORINA CON UN SUSTITUYENTE 7 β .

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

Madrid, 14 Septiembre 1.977
BERNARDO UNGRIA
p.p.

25

30