

ESPAÑA

20 JUL 1978

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

(11) NUMERO	(19) A1
(21) 466.759	
(23) FECHA DE PRESENTACION	
7 Febrero 1.978	

PATENTE DE INVENCION

RGC.

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
12192/77	8-2-1.977	JAPON
139840/77	24-11-1.977	JAPON
(42) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA CUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ACIDO 7-AMINO (SUSTITUIDO) -TIOMETIL-CEFEM-CARBOXILICO 3-SUSTITUIDO".		
(71) SOLICITANTE (S)		
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-18; Kayabacho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo - JAPON.		
(72) INVENTOR (ES)		
Isamu Saikawa; Shuntaro Takano; Kaishu Momonoi; Isamu Takakura; Seietsu Kuroda; Kiyoshi Tenaka; Kenshin Hayashi; Bunei Nagahashi y Chiaki Kutani, todos de nacionalidad japonesa.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Esta memoria se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de ácidos 7-amino(sustituído)-tiometil-cefem-carboxílicos 3-sustituídos que son productos intermedios para la obtención de cefalosporinas, valiosos compuestos antibacterianos para uso en los mamíferos, incluido el hombre.

10

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de ácidos 7-amino(sustituído)-tiometil-cefem-carboxílicos 3-sustituídos.

15

20

25

30

Muchas publicaciones, por ejemplo las solicitudes de patentes alemanas publicadas 1.795.484, 2.018.600 y 2.065.621, la patente estadounidense 3.516.997 y la solicitud de patente japonesa Kokai (abierta) 154.287/75, describen la reacción de un compuesto tiólico o una de sus sales con el grupo acetoxi en la posición 3 de un ácido 7-aminocefalosporánico o de un derivado en el grupo carboxilo del mismo o de una sal del mismo, para convertir el grupo acetoxi de la posición 3. Estas publicaciones indican que no es conveniente efectuar esta reacción en un disolvente orgánico exento de agua y que es preferible llevar a cabo la reacción en agua o en un disolvente orgánico acuoso a pH de 6 a 7. Sin embargo, incluso bajo estas condiciones de reacción preferidas, el producto obtenido es extraordinariamente impuro y el rendimiento es de 30 a 50 %. Los inventores de esta memoria han efectuado esta reacción y han demostrado que el rendimiento es del 30 al 50 % como máximo y que el producto está mezclado con el ácido 7-aminocefalosporánico de partida. Por otra parte, en la patente estadounidense 3.840.531, en las solici-

1 tudes de patentes japonesas Kokai (abiertas) 295/74 y
10.077/73, en la solicitud de patente alemana publicada
2.332.045, en la patente japonesa publicada 13.023/71 y
5 similares, se describe un método para efectuar suavemente la
conversión de la posición 3, en el que se utiliza como mate-
rial de partida un ácido 7-aminocefalosporánico o una de
sus sales, cuyo grupo amino de la posición 7 ha sido prote-
gido con un grupo acilo, como formilo, alcanóilo inferior
o similares, o cefalosporina C o un derivado de la misma. Sin
10 embargo, estas publicaciones indican que, incluso con dicho
método es preferible efectuar la reacción en agua o en un
disolvente orgánico acuoso en las proximidades del punto de
neutralización.

15 En cuanto a los métodos que utilizan un derivado de
cefalosporina C como material de partida, se indica, por
ejemplo en la patente británica 1.400.804 y en la solicitud
de patente japonesa Kokai (abierta) 95.088/76, que la con-
versión en la posición 3 se efectúa en agua o en un disol-
vente orgánico acuoso en presencia de un haluro o una sal
20 inorgánica de un metal del Grupo I o II del Sistema Periódico,
como KI, NaI-CaI₂, BaI₂, NaCl, NH₄Cl, BaCl₂, MgCl₂ o
similares. Sin embargo, los métodos en los que se utiliza
como material de partida un ácido cefalosporánico acilado,
cefalosporina C o sus derivados, son de reacción complicada
25 debido a que el grupo amino de la posición 7 debe ser acila-
do o debe utilizarse un material de partida acilado y des-
pués el grupo acilo debe ser eliminado por iminohalogenación,
iminoeterificación, hidrólisis o similares, después de la con-
versión en la posición 3. En esta reacción, la conversión
30 propiamente dicha en la posición 3 con un tiol o su sal se

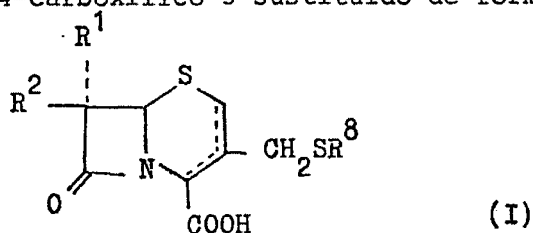
1 efectúa en un disolvente acuoso en las condiciones preferidas
antes mencionadas y, en general, el rendimiento es del 60
al 80 %.

5 Teniendo en cuenta los antecedentes citados, los inven-
tores de esta memoria han realizado extensas investigaciones
con intención de poner a punto un método para convertir el
grupo de la posición 3 con un compuesto tióico o una de sus
sales, con gran rendimiento y facilidad industrial y, en con-
10 secuencia, han hallado inesperadamente que cuando la reac-
ción se efectúa en un disolvente no acuoso, en presencia de
trifluoruro de boro o de un compuesto complejo del mismo,
se obtienen resultados satisfactorios.

15 Un objeto de esta invención es proporcionar un pro-
cedimiento para la producción de un ácido 7-amino(sustituído)-
tiometil-cefem-carboxílico 3-sustituído o un derivado del
mismo en el grupo carboxilo o una sal del mismo, que es impor-
tante como intermediario para la obtención de compuestos de
cefalosporina a partir de un ácido cefalosporánico o de un
20 derivado del mismo en el grupo carboxilo, con un alto rendi-
miento y con gran pureza, mediante una operación industrial-
mente sencilla.

Otros objetos y ventajas de esta invención resultarán
evidentes en la siguiente descripción.

25 De acuerdo con esta invención, se proporciona un pro-
cedimiento para la producción de un ácido 7-amino(sustituí-
do)-tiometil-cefem-4-carboxílico 3-sustituído de fórmula
general (I):



1

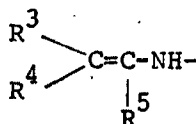
donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloxi C₁₋₄;

R² es un grupo amino o un grupo representado por la

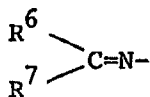
fórmula

5



donde R³, R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o restos orgánicos que no participan en la reacción, o de fórmula

10



donde R⁶ y R⁷, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o restos orgánicos que no participan en la reacción;

15

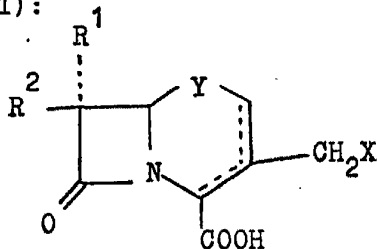
R⁸ es un resto de un compuesto tiólico;

y la línea de puntos en el anillo de cefem significa que hay un enlace en las posiciones 3 y 4 o entre las posiciones 2 y 3;

20

un derivado en el grupo carboxilo del ácido carboxílico anterior o una sal del mismo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un ácido cefalosporánico representado por la fórmula general (II):

25



(II)

donde R¹ y R² son los definidos anteriormente; X es un grupo aciloxi o carbamoiloxi sustituido o no sustituido; >Y es >S

30

1 o $\text{>S}\rightarrow\text{O}$ y la línea de puntos en el anillo cefem tiene el mismo significado dado anteriormente, o un derivado de dicho ácido cefalosporánico en el grupo carboxilo o una sal del mismo, con un compuesto tiólico representado por la fórmula
5 general (III):



donde R^8 tiene el significado dado anteriormente, o con una sal del compuesto tiólico, en un disolvente orgánico y en presencia de trifluoruro de boro de un compuesto complejo
10 del mismo. De acuerdo con este procedimiento, se obtienen buenos resultados no solamente en el caso de los compuestos Δ^3 -cefem sino también de los compuestos Δ^2 -cefem y puede utilizarse no solamente un compuesto donde >Y es >S sino también un compuesto químicamente estable donde >Y es $\text{>S}\rightarrow\text{O}$
15 como material de partida. En este último caso, tiene lugar la reacción de reducción de $\text{>S}\rightarrow\text{O}$, debido a la presencia del trifluoruro de boro o sus complejos, obteniéndose así un compuesto donde >Y es >S .

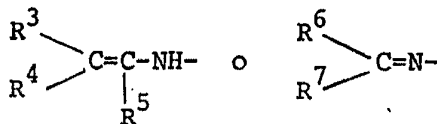
20 Como grupo alquiloxi C_{1-4} para R^1 en las fórmulas generales (I) y (II) antes mencionadas, podemos citar los grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

Son ilustrativos de los grupos aciloxi o carbamoiloxi sustituidos o no sustituidos para X en la fórmula general (II) los siguientes: grupos alcaniloxi C_{1-8} , por ejemplo formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi y similares; grupos alquenoiloxi C_{3-8} , por ejemplo acrililoxi y similares; grupos aroiloxi C_{7-11} , por ejemplo benzoiloxi, naftoiloxi y similares; grupos aralcaniloxi C_{8-9} , por ejemplo fenilacetoxi, fenilpropioniloxi y similares; grupos carbamoiloxi; y similares, entre los cuales se prefieren los grupos acil-

25
30

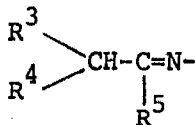
1 oxi C₁₋₈ y los grupos carbamoiloxi. Como sustituyente del
grupo aciloxi o carbamoiloxi sustituido podemos citar los
sustituyentes conocidos para estos grupos, como halógeno,
5 nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, aciloxi
C₁₋₈, acilamino C₁₋₈, hidroxilo, carboxilo, sulfamoilo, car-
bamoilo, ciano, carboxi-alcoxi (C₁₋₄)carbamoiloxi, benzoil-
carbamoilo, carboxi-alcoxi(C₁₋₄)sulfamoilo y similares.

En las fórmulas generales (I) y (II), R² es un grupo
amino o un grupo representado por las fórmulas:



La fórmula $\begin{array}{c} R^3 \\ \diagdown \\ C=C-NH- \\ \diagup \\ R^4 \end{array} \quad \begin{array}{c} R^5 \\ | \\ R \end{array}$ también puede ser escrita

15 así:



20 que es la forma isomérica y esta última también está inclu-
da en esta invención.

En cuanto a los restos orgánicos para R³, R⁴, R⁵ y
R⁶, que no participan en la reacción, pueden utilizarse los
conocidos en este campo y son ejemplos de los mismos los
restos alifáticos sustituidos o no sustituidos, restos ali-
25 cíclicos, restos aromáticos, restos aralifáticos, restos he-
terocíclicos, grupos acilo y similares. Más específicamente,
pueden utilizarse los siguientes grupos:

- (1) restos alifáticos: grupos alquilo, por ejemplo, metilo,
etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo y similares
30 y grupos alquenilo, por ejemplo vinilo, propenilo, bute-

- 1 nilo y similares.
- (2) restos alicíclicos: grupos cicloalquilo, por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares y grupos cicloalquenilo, por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.
- 5 (3) restos aromáticos: grupos arilo, por ejemplo fenilo, naf^{tilo} y similares.
- (4) restos aralifáticos: grupos aralquilo, por ejemplo bencilo, fenetilo y similares.
- 10 (5) restos heterocíclicos: grupos heterocíclicos de uno o más heteroátomos (oxígeno, nitrógeno y azufre) en cualquier combinación y en cualquier posición en la molécula, por ejemplo pirrolidilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, quinolilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y similares.
- 15 (6) grupos acilo: grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos orgánicos. Como ácidos carboxílicos orgánicos podemos citar los ácidos carboxílicos alifáticos, ácidos carboxílicos alicíclicos, ácidos carboxílicos alicicloalifáticos, ácidos carboxílicos aralifáticos, ácidos carboxílicos aromáticos-oxialifáticos, ácidos carboxílicos aromáticos-tioalifáticos, ácidos carboxílicos alifáticos heterocíclicos sustituidos en el anillo, ácidos carboxílicos oxialifáticos heterocíclicos y ácidos carboxílicos tioalifáticos heterocíclicos, en los que el resto aromático o el grupo heterocíclico está unido a un ácido carboxílico alifático directamente o a través de un átomo de oxígeno o azufre; ácidos carboxílicos orgánicos donde el anillo aromático, un grupo alifático o un grupo alicíc-
- 20
- 25
- 30

1 clico está unido al grupo carbonilo a través de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre; ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos carboxílicos heterocíclicos.

5 Como ácidos carboxílicos alifáticos ilustrativos podemos citar el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido isobutanoico, ácido pentanoico, ácido metoxiacético, ácido metiltioacético, ácido acrílico, ácido crotónico y similares. Como ácidos carboxílicos alicíclicos podemos mencionar el ácido ciclohexanoico y similares
10 y como ácidos carboxílicos alicicloalifáticos podemos mencionar el ácido ciclopentanoacético, ácido ciclohexanoacético, ácido ciclohexanopropiónico, ácido ciclohexadienacético y similares. Como resto aromático en los ácidos carboxílicos
15 orgánicos anteriores podemos citar los grupos fenilo, naftilo y similares y como resto heterocíclico, podemos citar los restos de compuestos heterocíclicos que contienen por lo menos un heteroátomo en el anillo, como furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, oxazol,
20 isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, tiazotriazol, oxatriazol, tetrazol, benzoxazol, benzofurano y similares.

 Cada uno de los grupos que constituyen el ácido carboxílico orgánico anterior puede estar sustituido además con un sustituyente, por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo
25 hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo alcoxi C₁₋₅, un grupo acilo C₁₋₄, un grupo nitró, un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido, un grupo carboxilo, un grupo carboxilo protegido o similares.

30 Como grupos protectores en los grupos hidroxilo, amino, mercapto y carboxilo protegidos antes mencionados, pue-

1 den utilizarse los mencionados más adelante al tratar de los
sustituyentes del grupo R⁸.

5 R³, R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y son
preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₄, ci-
cloalquilo C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇, arilo, aralquilo, un
heterociclo conteniendo O, N y S solos o en cualquier combi-
nación en cualquier posición o acilo y R⁶ y R⁷ pueden ser
iguales o diferentes y son preferiblemente hidrógeno, alquilo
10 C₁₋₅, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇,
arilo, aralquilo, un heterociclo conteniendo O, N y S solos
o en cualquier combinación en cualquier posición o acilo.

15 Como derivados en el grupo carboxilo en los com-
puestos representados por las fórmulas generales (I) y (II),
podemos citar los derivados habitualmente conocidos en el cam-
po de las penicilinas y cefalosporinas, por ejemplo los si-
guientes compuestos:

20 a) ésteres: están incluidos todos los ésteres que no afecten
a la reacción, por ejemplo ésteres alquílicos sustituidos
o no sustituidos, como éster metílico, éster etílico, és-
ter propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster
t-butílico, éster metoximetílico, éster etoximetílico,
éster fenoximetílico, éster metiltiometílico, éster metil-
tioetílico, éster feniltiometílico, éster dimetilaminoetí-
25 lico, éster dietilaminoetílico, éster morfolinoetílico,
éster piperidinoetílico, éster acetilmetílico, éster fena-
cílico, éster toluoilmetílico, éster 4-nitrofenacílico,
éster acetoximetílico, éster pivaloiloximetílico, éster
benzoiloximetílico, éster 1,1-diacetilmetílico, éster 1-
30 acetil-1-metoxicarbonilmetílico, éster metanosulfoniletí-
lico, éster toluensulfoniletílico, éster bromometílico,

1 éster yodoetílico, éster tricloroetílico, éster cianometí-
 lico, éster tenoilmetílico, éster ftalimidometílico y simi-
 lares; ésteres cicloalquílicos como éster ciclohexílico,
5 éster cicloheptílico y similares; ésteres alquenílicos co-
 mo éster propenílico, éster alílico, éster 3-butenílico y
 similares; ésteres alquínílicos como éster propínílico y
 similares; ésteres arílicos sustituidos o no sustituidos
 como éster fenílico, éster tolílico, éster xilílico, éster
10 naftílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofeníli-
 co, éster p-metoxifenílico, éster triclorofenílico, éster
 pentaclorofenílico, éster p-metanosulfonilfenílico y si-
 milares; ésteres aralquílicos sustituidos o no sustituidos
 como éster bencílico, éster fenetílico, éster p-clorobencí-
15 lico, éster p-nitrobencílico, éster p-metoxibencílico,
 éster 3,5-dimetoxibencílico, éster difenilmetílico, éster
 bis(4-metoxifenil)metílico, éster 3,5-di-t-butyl-4-hidroxí-
 bencílico, éster tritílico y similares; éster indanílico;
 éster ftalidílico; otros ésteres formados a partir de áci-
20 dos carboxílicos y un tioalcohol, tetrahidrofuranol, 1-ci-
 clopropiletanol, 1-fenil-3-metil-5-pirazolona, 3-hidroxipi-
 ridina, 1-óxido de 2-hidroxipiridina o similares, que pue-
 den estar opcionalmente sustituidos con un átomo de halóge-
 no, un grupo nitro, un grupo alcoxi o similares; y ésteres
25 formados por reacción entre un ácido carboxílico y metoxi-
 acetileno, etoxiacetileno, t-butiletinildimetilamina, etil-
 etinildietilamina o una sal de ácido N-etil-5-fenilisoxazo-
 lio-3-sulfónico,
 b) anhídridos del grupo carboxilo con imida de ácido N-hidroxi-
30 succínico, imida de ácido N-hidroxiftálico, dimetilhidro-
 xilamina, dietilhidroxilamina, 1-hidroxipiperidina, oxima

1 o similares,
c) amidas: están incluidas todas las amidas de ácido, amidas
N-sustituídas y amidas N,N-disustituídas, por ejemplo N-
alquilamidas, como N-metilamida, N-etilamida y similares;
5 N-arilamidas, como N-fenilamida y similares; N,N-dialquil-
amidas como N,N-dimetilamida, N,N-dietilamida, N-etil-N-
metilamida y similares y amidas con imidazol, imidazol 4-
sustituído, triazolo-piridóna y similares.

10 La sal en la expresión "un compuesto de fórmula
general (I) y (II), un derivado del mismo en el grupo carbo-
xilo o una sal del mismo" utilizada en esta memoria y en las
reivindicaciones incluye tanto las sales del grupo ácido (por
ejemplo el grupo carboxilo) como las sales del grupo básico
15 (por ejemplo el grupo amino). Como sales del grupo ácido, po-
demos mencionar las formadas con metales alcalinos como sodio,
potasio y similares; sales con metales alcalino-térreos como
calcio, magnesio y similares; sales amónicas; sales con bases
orgánicas nitrogenadas como trietilamina, dietilamina, piridi-
na, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina
20 y similares. Como sal del grupo básico, podemos mencionar las
sales con ácidos minerales, como ácido clorhídrico, ácido sul-
fúrico y similares; sales con ácidos orgánicos como ácido oxá-
lico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido trifluoracé-
tico y similares y sales con ácidos sulfónicos como ácido me-
tanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido naftalensulfónico
25 y similares. Estas sales pueden prepararse y aislarse previa-
mente o pueden prepararse en el sistema de reacción. Los hi-
dratos de los compuestos de partida y de los productos finales
antes mencionados también están incluidos en esta invención.

30 R^8 en las fórmulas generales (I) y (III) representa

1 restos de compuestos tíflicos conocidos en el campo de las .
cefalosporinas e incluye, por ejemplo, grupos sustituidos y
no sustituidos alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, acilo,
tiocarbamoílo, alcoxitiocarbonilo, ariloxitiocarbonilo, ci-
5 cloalquiloxitiocarbonilo, amidino y heterocíclicos. Más espe-
cíficamente, puede ser ilustrado por alquilo C₁₋₈ como meti-
lo, etilo, propilo, butilo, isobutilo y similares; cicloal-
quilo C₅₋₇ como ciclohexilo, cicloheptilo y similares; aral-
quilo C₇₋₉ como bencilo, fenetilo y similares; arilo como
10 fenilo, naftilo y similares; acilo como acetilo, propionilo,
butirilo, benzoílo, naftoílo, cicloheptanocarbonilo, ciclo-
hexanocarbonilo, furoílo, tenoílo, isotiazolcarbonilo, isoxa-
zolcarbonilo, tiadiazolcarbonilo, triazolcarbonilo y simi-
lares; tiocarbamoílo como tiocarbamoílo, N-metiltiocarbamoílo,
15 N,N-dietiltiocarbamoílo, 1-piperidinotiocarbonilo, 1-morfoli-
notiocarbonilo, 4-metil-1-piperaziniltiocarbonilo y simila-
res; alcoxi(C₁₋₄)ticarbonilo como metoxiticarbonilo, etoxi-
ticarbonilo, propoxiticarbonilo, butoxiticarbonilo y simi-
lares; ariloxiticarbonilo como fenoxiticarbonilo y simila-
20 res; cicloalquiloxitiocarbonilo C₅₋₇ como ciclohexiloxitiocar-
bonilo y similares; amidino como amidino, N-metilamidino, N,N'-
dimetilamidino y similares; y grupos heterocíclicos como oxa-
zolilo; tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo,
pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo,
25 quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, indazolilo,
oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiazotriazolilo, tetra-
zolilo, triazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotia-
zolilo, triazolopiridilo, purinilo, piridin-1-óxido-2-ilo,
30 piridazin-1-óxido-6-ilo, tetrazolopiridazinilo, tetrazolopiri-
midinilo, tiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazo-

1 piridazinilo y similares. Como grupo heterocíclico para R⁸,
se prefieren los grupos heterocíclicos nitrogenados que con-
tienen como mínimo un átomo de nitrógeno, con o sin un átomo
de oxígeno o azufre.

5 Además, los grupos para R⁸ pueden estar sustituidos
con un sustituyente como mínimo, como halógeno, alquilo C₁₋₄,
fenilo, hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄,
nitro, ciano, ciano-alquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄,
dialquilamino C₁₋₄, acilamino C₁₋₈, acilo C₁₋₈, aciloxi C₁₋₈,
10 carboxilo, carbamoilo, aminoalquilo C₁₋₄, N-alquil(C₁₋₄)-ami-
no-alquilo C₁₋₄, N,N-dialquil(C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, hidro-
xialquilo C₁₋₄, alcoxi(C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, carboxi-alquilo
C₁₋₄, sulfo-alquilo C₁₋₄, sulfo, sulfamoil-alquilo C₁₋₄,
15 sulfamoilo, carbamoil-alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, carbamoil-
alquenilo C₂₋₄, N-alquil(C₁₋₄)carbamoilo, N,N-dialquil(C₁₋₄)-
carbamoilo, acil(C₁₋₈)-alquilo C₁₋₄, N-alquil(C₁₋₄)carbamoil-
alquilo(C₁₋₄), N,N-dialquil(C₁₋₄)carbamoil-alquilo C₁₋₄ Y
similares y entre estos sustituyentes, los grupos hidroxi-
20 lo, mercapto, amino y carboxilo pueden ser protegidos con
un grupo protector apropiado que es necesario habitualmente
en el campo de las penicilinas o cefalosporinas. El grupo
protector del grupo amino puede ser cualquier grupo que pue-
da utilizarse como grupo corriente protector del amino, por
25 ejemplo tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, ben-
ciloxicarbonilo, p-toluensulfonilo, p-nitrobenciloxicarboni-
lo, o-bromobenciloxicarbonilo, o-nitrofenilsulfenilo, cloro-
acetilo, trifluoracetilo, formilo, t-butoxicarbonilo, p-meto-
xibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fe-
30 nilazo)benciloxicarbonilo, 4-(4-metoxifenilazo)benciloxicar-
bonilo, piridin-1-óxido-2-il-metoxicarbonilo, 2-piridilmetoxi

1 carbonilo, 2-furiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-
dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 1-ciclopropil-
etoxicarbonilo, ftaloflo, succinilo, 1-adamantiloxicarboni-
5 lo, 8-quinoliloxicarbonilo y similares, que son grupos acilo
fácilmente escindibles; otros grupos fácilmente escindibles
como tritilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, 2-hidro-
xibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naf-
tilmetileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, 1-metoxicarbonil-
10 2-propilideno, 1-etoxicarbonil-2-propilideno, 3-etoxicarbo-
nil-2-butilideno, 1-acetil-2-propilideno, 1-benzoil-2-propi-
lideno, 1-[N-(2-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno, 1-[N-
(4-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno, 2-etoxicarbonilci-
clohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetil-
15 ciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclohexilideno y simila-
res y dialquilsililo o trialquilsililo.

Los grupos protectores de los grupos hidroxilo y
mercapto incluyen todos los grupos que pueden utilizarse ha-
bitualmente como grupos protectores de los citados, por ejem-
20 plo grupos acilo fácilmente escindibles como benciloxicarbo-
nilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo,
4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo,
4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 4-(4-metoxifenilazo)bencil-
oxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarboni-
25 lo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2-piridilme-
toxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromo-
etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbo-
nilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, 3-quinoliloxicarbonilo,
trifluoracetilo y similares; bencilo; tritilo; metoximetilo;
30 2-nitrofeniltio; 2,4-dinitrofeniltio y similares.

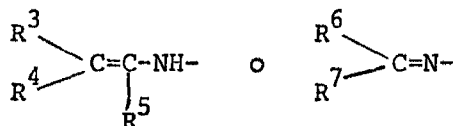
El grupo protector del grupo carboxilo puede ser

1 cualquier grupo de los habitualmente empleados como protec-
tores del carboxilo, por ejemplo grupos formadores de éster
como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, butilo,
bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, p-nitrobencilo,
5 p-metoxibencilo, benzoilmetilo, acetilmetilo, p-nitroben-
zoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo, p-metanosulfonilbenzoil-
metilo, ftalimidometilo, tricloroetilo, 1,1-dimetil-2-propil-
nilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloíloximetilo,
10 1,1-dimetilpropilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-bute-
nilo, succinimidometilo, 1-ciclopropiletilo, metilsulfenil-
metilo, fenilsulfenilmetilo, metiltiommetilo, feniltiommetilo,
dimetilaminometilo, quinolin-1-óxido-2-il-metilo, piridin-
1-óxido-2-il-metilo, di(p-metoxifenil)metilo y similares;
15 restos silícicos de compuestos silícicos descritos en la
solicitud de patente japonesa abierta 7073/71 y en la soli-
citud de patente holandesa 71/05259 (ya publicada para ins-
pección pública), como dimetildiclorosilano; restos no metá-
licos de compuestos no metálicos descritos en la solicitud
de patente alemana publicada 2.062.925, como tetracloruro de
20 titanio y similares.

Las sales del compuesto tiófico representado por
la fórmula general (III) pueden encontrarse en forma de sal
básica o en forma de sal ácida, según el tipo del radical
R⁸ y comprenden las sales básicas y ácidas. Como ejemplos
25 de la sal, son aplicables los ejemplos de sales de los com-
puestos representados por las fórmulas generales (I) y (II)
antes mencionados. Como material formador de la sal del com-
puesto tiófico, pueden utilizarse los materiales para formar
las sales de los compuestos representados por las fórmulas
30 generales (I) y (II).

1 Como compuestos complejos del trifluoruro de boro,
podemos citar las sales complejas con éteres dialquílicos
como éter dietílico, éter di-n-propílico, éter di-n-butílico
y similares; sales complejas con aminas como etilamina, n-pro-
5 pilamina, isopropilamina, n-butilamina, trietanolamina y si-
milares; sales complejas con ácidos alifáticos como ácido
acético, ácido propiónico y similares; sales complejas con
nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sales
10 complejas con ésteres carboxílicos como formiato de metilo,
formiato de etilo, acetato de etilo y similares y sales com-
plejas con fenoles como fenol y similares; así como otras sa-
les entre las cuales son especialmente preferidas las sales
complejas con éteres dialquílicos, sales complejas con áci-
dos alifáticos y sales complejas con nitrilos.

15 Los compuestos representados por la fórmula general
(III) donde R² es



20 donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son los definidos anteriormente,
puede sintetizarse por reacción de ácido 7-aminocefalospo-
ránico con un aldehído o una cetona en un disolvente inerte
(patenté japonesa publicada 28.913/69) y el compuesto repre-
sentado por la fórmula general (II) donde R¹ es un grupo
25 alquiloxi C₁₋₄ puede sintetizarse por introducción de un
grupo alquiloxi C₁₋₄ en el compuesto representado por la fór-
mula general (II) donde R¹ es un átomo de hidrógeno, de for-
ma conocida (Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japón,
35, 563-574 (1977), etc).

30 Como disolvente orgánico utilizado en el procedi-

1 miento de esta invención, podemos mencionar todos los disol-
ventes orgánicos que no afectan adversamente a la reacción
y preferiblemente los nitrilos, nitroalcanos, ácidos carbo-
xílicos orgánicos, cetonas, éteres y sulfolanos. Estos di-
5 solventes pueden utilizarse en mezclas de dos o más. Los ni-
trilos anteriores pueden ser, por ejemplo, nitrilos alifáti-
cos, dinitrilos alifáticos, nitrilos aromáticos y nitrilos
heterocíclicos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, bu-
tironitrilo, isobutironitrilo, valeronitrilo, isovaleronitri-
10 lo, capronitrilo, enantonitrilo, caprilonitrilo, pelargononitrilo,
caprinitrilo, crotononitrilo, lauronitrilo, palmitonitrilo,
estearonitrilo, acrilonitrilo, malononitrilo,
succinonitrilo, glutaronitrilo, adiponitrilo, benzonitrilo,
tolunitrilo, bencilo cianado, cinamonitrilo, naftonitrilo,
15 cianotiofeno y similares. Los nitroalcanos incluyen el nitro-
metano, nitroetano, nitropropano, nitrobutano, nitropentano,
nitrohexano, nitroheptano, nitrooctano y similares. Los áci-
dos carboxílicos orgánicos incluyen los ácidos monocarboxíli-
cos alifáticos saturados y los ácidos dicarboxílicos alifáti-
20 cos saturados, tales como ácido fórmico, ácido acético, áci-
do propiónico, ácido láctico, ácido isoláctico, ácido valé-
rico, ácido isovalérico, ácido piválico, ácido trifluoracé-
tico y similares. Las cetonas incluyen las cetonas alifáti-
cas saturadas, cetonas alifáticas insaturadas, cetonas ali-
25 cíclicas, cetonas aromáticas y cetonas heterocíclicas, tales
como acetona, etilmetilcetona, metilpropilcetona, isopropil-
metilcetona, butilmetilcetona, isobutilmetilcetona, dietil-
cetona, diisopropilcetona, óxido de mesítilo, metilheptenona,
ciclobutanona, ciclopentanona, ciclohexanona, acetofenona,
30 propiofenona, butirofenona, valerofenona, dibencilcetona,

1 acetotienona, 2-acetofurona y similares. Los éteres inclu-
y en los éteres alifáticos saturados, éteres alifáticos insa-
turados, éteres aromáticos y éteres cíclicos, tales como
5 éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter
dibutílico, éter diisobutílico, éter metiletílico, éter me-
tilpropílico, éter metilisopropílico, éter metilbutílico,
éter metilisobutílico, éter etilpropílico, éter etilisopro-
pílico, éter etilbutílico, éter etilisobutílico, éter etilen-
glicol-dimetílico, éter dialílico, éter metilalílico, éter
10 etilalílico, anisol, fenetol, éter dibencílico, éter fenil-
bencílico, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano y
similares. Los sulfolanos incluyen el sulfolano propiamente
dicho y similares. El disolvente orgánico empleado en esta
invención puede formar un complejo con el trifluoruro de
15 boro y este complejo disolvente orgánico con trifluoruro de
boro también se utiliza como disolvente de la invención.

La cantidad de trifluoruro de boro o de sus com-
plejos utilizada puede ser por lo menos un mol por mol del
20 compuesto representado por la fórmula general (II) o de un
derivado del mismo en el grupo carboxilo o de una sal del
mismo, y preferiblemente es de 2 a 7 moles por mol de este
último. Cuando se utiliza el compuesto complejo, también
puede emplearse como disolvente y puede utilizarse una mez-
25 cla de dos o más compuestos complejos. En general, es conve-
niente variar la cantidad de trifluoruro de boro o de su com-
puesto complejo para controlar la velocidad de reacción de
acuerdo con el tipo de disolvente y de compuesto tiófico o
sal de este último utilizados. La cantidad empleada de com-
30 puesto tiófico representada por la fórmula general (III) o
de sus sales es generalmente por lo menos de un mol por mol

1 del compuesto representado por la fórmula general (II) o
de un derivado del mismo en el grupo carboxilo o de una sal
del mismo, y preferiblemente es de 1 a 1,5 moles por mol de
este último. Cuando se emplea el compuesto donde Y es $\text{S} \rightarrow \text{O}$
5 como material de partida, el compuesto tiólico o su sal se
utiliza preferiblemente en una proporción de 2 a 3 moles
por mol del material de partida.

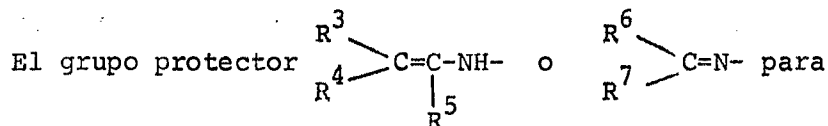
Aunque no se aplica ninguna limitación particular
a la temperatura de reacción, generalmente ésta se lleva a
10 cabo a una temperatura comprendida entre -20° y 80°C y el
tiempo de reacción es generalmente de varios minutos a va-
rias horas.

En el procedimiento de esta invención, es conve-
niente mantener anhidro el sistema de reacción porque la
15 presencia de agua puede dar lugar a reacciones secundarias
indeseables como lactonización de los compuestos de parti-
da y obtenidos, ruptura del anillo de β -lactama y similares.
Para este fin, pueden agregarse al sistema de reacción los
siguientes agentes deshidratantes: compuestos de fósforo co-
20 mo pentacloruro de fósforo, ácido polifosfórico, pentóxido
de fósforo, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo y
similares; compuestos silícicos orgánicos como N,O-bis(tri-
metilsilil)acetamida, trimetilsililacetamida, trimetilclo-
rosilano, dimetildiclorosilano y similares; cloruros de áci-
25 dos orgánicos como cloruro de acetilo, cloruro de p-toluen-
sulfonilo y similares; anhídridos como anhídrido acético,
anhídrido trifluoracético y similares y compuestos inorgá-
nicos desecantes como sulfato magnésico anhidro, cloruro
cálcico anhidro, sulfato cálcico anhidro, tamices molecula-
30 res, carburo cálcico y similares.

1

Las condiciones de reacción antes mencionadas no son limitativas y pueden modificarse adecuadamente de acuerdo con el tipo de sustancias reaccionantes y de disolventes para conseguir el objetivo deseado.

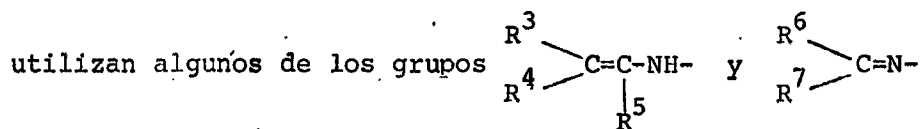
5



10

R^2 en la fórmula general (I) y el grupo protector del carboxilo en el derivado del grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser generalmente eliminado por hidrólisis o tratamiento de forma convencional para convertir los grupos protegidos en un grupo amino y un grupo carboxilo, respectivamente. Sin embargo, cuando se

15



20

o cuando se emplea un cierto tratamiento posterior, el grupo protector del grupo amino se separa fácilmente durante el tratamiento para obtener un compuesto representado por la fórmula general (I) donde R^2 es un grupo amino. Cuando el grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula general (I) está protegido con algunos grupos protectores o cuando se utiliza un cierto tratamiento posterior, el grupo protector se separa fácilmente durante el tratamiento para convertir el grupo carboxilo protegido en un grupo carboxilo y obtener un compuesto representado por la fórmula general (I). Cuando R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son restos orgánicos que no participan en la reacción y que contienen un grupo hidroxilo, amino, mercapto o carboxilo protegido como sustituyente, estos grupos pueden ser convertidos en los sustituyentes deseados sometiendo el compuesto resultante a una reac

25

30

1 ción de escisión por métodos convencionales. Cuando el do-
ble enlace en el anillo cefem se encuentra entre las posi-
ciones 2 y 3, el compuesto puede ser isomerizado de forma
convencional a un compuesto donde el doble enlace se encuen-
5 tra entre las posiciones 3 y 4. La reacción de escisión del
grupo protector y la reacción de isomerización mencionadas
pueden llevarse a cabo sin aislar el producto resultante. El
compuesto deseado así obtenido de fórmula general (I) puede
ser aislado por métodos convencionales.

10 El compuesto representado por la fórmula general (I)
puede ser utilizado directamente como material de partida
para la reacción de acilación; sin embargo, si es necesario,
puede convertirse en un ácido 7-amino(sustituído)-tiometil-
cefem-carboxílico 3-sustituído de gran pureza y con alto ren-
15 dimiento por métodos convencionales.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención pero
debe entenderse que son simplemente ilustrativos y no limi-
tativos.

EJEMPLO 1

20 (1) En 14 ml de acetonitrilo anhidro se suspenden
2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,16 g de 5-mercap-
to-1-metil-1H-tetrazol y a la suspensión resultante se aña-
den 4,26 g de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico
para convertir la suspensión en una solución. Esta solución
25 se somete a reacción a 50°C durante 2 horas. Una vez comple-
tada la reacción, la solución se enfría y se añaden después
14 ml de agua. A la solución se agrega una solución acuosa
de amoniaco al 28 % mientras se enfría con hielo para ajus-
tar el pH a 4,0. Los cristales así precipitados se recogen
30 por filtración y después se lavan con 5 ml de agua y 5 ml de

1 acetona por este orden y a continuación se secan para obtener 3,00 g (rendimiento 91,5 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 224-226°C (desc.).

5 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1792, 1610, 1520.

RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm: 3,58 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 3,84 (3H, s, >N-CH_3), 4,09 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 4,91 (1H, d, $J = 5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,05 (1H, d, $J = 5$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$).

10 Análisis elemental ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$):

Calculado : C, 36,59; H, 3,69; N, 25,61

Encontrado: C, 36,54; H, 3,65; N, 25,21 %.

(2) Cuando se emplean otros complejos de trifluoruro de boro en lugar del complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico en el método del epígrafe (1) anterior, se obtienen los siguientes resultados:

Operación n°	Tipo	Complejo de trifluoruro de boro			
		Contenido en BF_3 (% en peso)	Cantidad (g)	Condiciones de reacción	Rendimiento (%)
20	1 Complejo de ácido acético	~ 40	6,8	50°C, 2 horas	82,5
	2 Complejo de fenol	~ 25	10,9	50°C, 2 horas	77,5
	3 Complejo de éter di-n-butílico	~ 34	6,0	50°C, 2 horas	88,7
	4 Complejo de ácido acético	~ 40	12,4	0-5°C, 8 horas	90,5

25 (3) Cuando se emplea propionitrilo en lugar del acetoni-trilo en el epígrafe (1) anterior, el rendimiento es del 87,8 %.

30 (4) Cuando se emplea sulfolano en lugar del acetoni-trilo en el epígrafe (1) anterior, el rendimiento es del 90,5 % cuando la reacción se lleva a cabo a 20°C durante 10

1 horas.

5 (5) En el método de (1), se añaden 1,25 ml de ácido clorhídrico 12N a la solución reaccionante mientras se enfría con hielo, y se continúa agitando durante 2 horas y después se recogen los cristales precipitados por filtración, se lavan dos veces con 5 ml de acetona y después se secan para obtener 3,20 g (rendimiento: 88,0 %) de hidrocloreto de 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 184-186°C (desc.).

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1710.

RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): concuerda con la muestra patrón.

Análisis elemental para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}$;

Calculado : C, 32,91; H, 3,59; N, 23,03

15 Encontrado: C, 32,41; H, 3,57; N, 22,71.

EJEMPLO 2

20 En 11 ml de acetonitrilo se suspenden 1,1 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 0,72 g de 5-mercapto-1-fenil-1H-tetrazol y a la suspensión resultante se añaden 1,7 g de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico para convertir la suspensión en una solución. Esta solución se calienta a 50°C durante una hora y después se trata de la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener 1,3 g (rendimiento: 82,4 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-fenil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

25 IR (KBr) cm^{-1} : 1800 (β -lactama), 1610, 1530 (carboxilato), 1550 (fenilo).

30 RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm: 3,75 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,61, 4,35 (2H, ABq, $J = 14$ cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 5,20 (2H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,58 (5H, s, fenilo).

1 Análisis elemental para $C_{15}H_{14}N_6O_3S_2$:
 Calculado : C, 46,16; H, 3,62; N, 21,53
 Encontrado: C, 46,74; H, 3,62; N, 21,40

EJEMPLO 3

5 En 54 ml de acetonitrilo se suspenden 5,44 g de ácido
7-aminocefalosporánico y 3,00 g de 2-mercaptobenzoxazol y
se añaden 8,52 g de complejo de trifluoruro de boro-éter
dietílico para convertir la suspensión en una solución. Esta
10 solución se calienta a 60°C durante una hora para someterla
a reacción y la solución resultante se trata de la misma for-
ma que en el Ejemplo 1 para obtener 6,80 g (rendimiento:
81,1 %) de ácido 7-amino-3-[2-(benzoxazolil)tiometil]- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico con un punto de fusión de 210-212°C (desc.

15 IR (KBr) \cdot cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1790, 1600, 1495

 RMN ($D_2O + CF_3CO_2D$) ppm: 3,83 (2H, s, C_2-CH_2), 4,64
(2H, s, C_3-CH_2), 5,25 (2H, m, C_7-H , C_6-H), 7,53 (4H, m,
 $>C_6H_4$).

EJEMPLO 4

20 (1) En 27 ml de ácido acético se suspenden 2,72 g de
ácido 7-aminocefalosporánico y 1,16 g de 5-mercapto-1-metil-
1H-tetrazol y a la suspensión se añaden 4,26 g de complejo de
trifluoruro de boro-éter dietílico para convertirla en una
solución. Esta solución se calienta a 50°C durante 2 horas.
25 Una vez completada la reacción, se separa el disolvente por
destilación a presión reducida y al residuo se agregan 16 ml
de acetona y 16 ml de agua para disolverlo. La solución re-
sultante se enfría con hielo y el pH de la solución se ajusta
a 4,0 con amoniaco acuoso al 28 %. Los cristales así pre-
cipitados se recogen por filtración, se lavan con 5 ml de
30 agua y después 5 ml de acetona y después se secan para obte-

1 ner 2,80 g (rendimiento: 85,5 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

5 (2) Cuando se emplea nitrometano en lugar del ácido acético en el epígrafe (1) anterior, el rendimiento es del 82,5 %.

10 (3) Cuando se emplean otros complejos de trifluoruro de boro en lugar del complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico empleado en (1), se obtienen los siguientes resultados:

Op. n°	Tipo	Complejo de trifluoruro de boro		
		Contenido en BF_3 (% en peso)	Cantidad (g)	Rendimiento (%)
1	Complejo de ácido acético	~ 40	6,8	84,7
2	Complejo de fenol	~ 25	10,9	79,8
15 3	Complejo de éter di-n-butílico	~ 34	6,0	84,7

EJEMPLO 5

20 En 27 ml de ácido acético se suspenden 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,33 g de 2-metil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol y a la suspensión resultante se añaden 9,64 g de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico para convertirla en una solución. Esta solución se calienta a 55°C durante 30 minutos para someterla a reacción y después se trata como se ha descrito en el Ejemplo 4 para obtener 2,96 g (rendimiento: 86,1 %) de ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 199-200°C (desc.).

25 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1610, 1520.

30 RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm: 3,88 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,75 (2H, s, C_2-CH_2), 4,33, 4,61 (2H, ABq, $J = 14$ cps, C_3-CH_2), 5,20 (2H, m, C_6-H , C_7-H).

1

Análisis elemental para $C_{11}H_{12}N_4O_3S_3$:

Calculado : C, 38,38; H, 3,51; N, 16,28

Encontrado: C, 37,80; H, 3,41; N, 15,71.

EJEMPLO 6

5

En 27 ml de ácido acético se suspenden 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,00 g de 5-mercapto-1,2,3-triazol y a la suspensión resultante se añaden 9,64 g de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico para convertirla en una solución. Esta solución se calienta a 55°C durante una hora para someterla a reacción y después se trata como en el Ejemplo 4 para obtener 2,56 g (rendimiento: 82,1 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1,2,3-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 209°C (desc.).

10

15

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1800, 1610, 1520.

RMN ($D_2O + CF_3CO_2D$) ppm: 5,79-4,45 (4H, m, C_2-CH_2 , C_3-CH_2), 5,15 (1H, d, J = 5 cps, C_6-H), 5,28 (1H, d, J = 5 cps, C_7-H), 8,28 (1H, s, C-H en el grupo triazolilo).

EJEMPLO 7

20

En 5 ml de ácido acético se suspenden 1,0 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 0,55 g de 2-mercaptobencimidazol y a la suspensión resultante se añaden 2,0 g de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico para convertirla en una solución. Esta solución se calienta a 50°C durante 2 horas para someterla a reacción y después se trata como en el Ejemplo 4 para obtener 1,0 g (rendimiento: 75,2 %) de ácido 7-amino-3-[2-(bencimidazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 230°C o más.

25

30

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1800, 1620, 1530.

RMN ($D_2O + CF_3CO_2D$) ppm: 3,93 (2H, s, C_2-CH_2), 4,76, 4,44 (2H, ABq, J = 12 cps, C_3-CH_2), 5,20-5,32 (2H, m, C_7-H ,

1 C₆-H), 7,65 (4H, m, fenilo).

EJEMPLO 8

5 En 10 ml de ácido acético se suspenden 1,10 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 0,305 g de propanotiol y a la suspensión resultante se añaden 2,0 ml de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (alrededor de 40 % en peso de BF₃, peso específico 1,351) para convertirla en una solución. Esta solución se calienta a 50°C durante una hora para someterla a reacción y después se trata como en el Ejemplo 4 para obtener 0,98 g (rendimiento: 84,3 %) de ácido 7-amino-3-propiltiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 215°C o más.

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1795, 1610, 1520.

15 RMN (D₂O + CF₃CO₂D) ppm: 0,95 (3H, t, J = 7 cps, -CH₂CH₂CH₃), 1,59 (2H, m, -CH₂CH₂CH₃), 2,52 (2H, t, J = 7 cps, -CH₂CH₂CH₃), 3,66 (2H, s, C₂-CH₂), 3,77 (2H, s, C₃-CH₂), 5,10 (1H, d, J = 6 cps, C₆-H), 5,27 (1H, d, J = 6 cps, C₇-H).

Análisis elemental para C₁₁H₁₆N₂O₃S₂:

Calculado : C, 45,83; H, 5,60; N, 9,72

20 Encontrado: C, 44,79; H, 5,27; N, 9,55.

EJEMPLO 9

25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 8 a excepción de que se emplean 0,44 g de tiofenol en lugar del propanotiol para obtener 1,08 g (rendimiento: 83,1 %) de ácido 7-amino-3-feniltiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 235°C o más.

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1785, 1610, 1520.

30 RMN (D₂O + CF₃COOD) ppm: 3,52 (2H, s, C₂-CH₂), 4,35, 3,79 (2H, ABq, J = 14 cps, C₃-CH₂), 5,01 (2H, m, C₆-H, C₇-H), 7,30 (5H, m, fenilo).

1 Análisis elemental para $C_{14}H_{14}N_2O_3S_2$:
 Calculado : C, 52,17; H, 4,38; N, 8,69
 Encontrado: C, 52,20; H, 4,36; N, 8,60.

EJEMPLO 10

5 En 50 ml de ácido acético se suspenden 4,81 g del di-
 hidrato de la sal de ácido p-toluensulfónico del ácido 7-amino-
 cefalosporánico y 1,16 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetra-
 zol y a la suspensión resultante se añaden 7,10 g de comple-
10 jo de trifluoruro de boro-éter dietílico para convertirla
 en una solución. Esta solución se calienta a 55°C durante
 una hora para someterla a reacción y después se trata como
 en el Ejemplo 4 para obtener 2,49 g (rendimiento: 77,3 %)
 de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Los espectros IR, de RMN y el punto
15 de fusión de este producto son idénticos a los de una mues-
 tra patrón.

EJEMPLO 11

 En 50 ml de acetonitrilo anhidro se suspenden 5,80 g
 de 1-óxido de ácido (1R)-7-amino-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-
20 carboxílico y 4,66 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y a
 la suspensión resultante se añaden 15,4 g de complejo de
 trifluoruro de boro-ácido acético (alrededor del 40 % en
 peso de BF_3) para convertirla en una solución. Esta solución
 se somete a reacción a 20°C durante 12 horas y la solución
25 resultante se enfría con hielo después de lo cual se añaden
 50 ml de agua. El pH de la solución se ajusta a 4,0 con so-
 lución acuosa de amoníaco al 28 %. Los cristales así preci-
 pitados se recogen por filtración, se lavan con 5 ml de agua
 y después 5 ml de acetona y a continuación se secan para
30 obtener 5,28 g de cristales crudos. Los cristales crudos se

1 disuelven en una mezcla de 25 ml de ácido clorhídrico 2N y
25 ml de metanol y se someten a tratamiento con carbón, des-
pués de lo cual el pH de la solución se ajusta a 4,0 con amo-
niaco acuoso al 28 %. Los cristales así precipitados se reco-
5 gen por filtración, se lavan y después se secan para obtener
5,05 g (rendimiento: 76,4 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-
1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Los es-
pectros IR y de RMN y el punto de fusión de este producto
son idénticos a los de una muestra patrón.

10

EJEMPLO 12

15

20

25

En 50 ml de acetonitrilo anhidro se suspenden 5,30 g
de ácido 7-amino-3-acetoximetil- Δ^2 -cefem-4-carboxílico y
2,26 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y a la suspensión
resultante se añaden 5,84 g de complejo de trifluoruro de bo-
ro-ácido acético (alrededor del 40 % en peso de BF_3) para
convertirla en una solución. Esta solución se somete a reac-
ción a 20°C durante 8 horas y después el disolvente se se-
para por destilación a presión reducida. Al residuo se agre-
gan 45 ml de metanol y 5 ml de agua para disolverlo y el pH
de la solución resultante se ajusta a 4,0 con amoniaco acuo-
so al 28 % mientras se enfría con hielo. Los cristales así
precipitados se recogen por filtración, se lavan con 5 ml de
agua, después 5 ml de etanol al 90 % y finalmente 5 ml de
acetona y después se secan para obtener 5,14 g (rendimiento:
80,5 %) de cristales de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-
tetrazolil)tiometil]- Δ^2 -cefem-4-carboxílico con un punto de
fusión de 105-108°C (desc.).

30

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1608.

RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm: 3,93 (3H, s, >N-CH_3), 4,12
(2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 4,96 (1H, d, $J = 5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,25 (1H, s

1 ancho, C₄-H), 5,38 (1H, d, J = 5 cps, C₇-H), 6,38 (1H, s ancho, C₂-H).

EJEMPLO 13

5 En 5,5 ml de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (alrededor del 40 % en peso de BF₃, peso específico 1,351) se disuelven 1,1 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 0,46 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y esta solución se calienta a 50°C durante una hora para someterla a reacción. Una vez completada la reacción, se añaden 5 ml de agua y 5 ml de acetona a la solución resultante y el pH de esta última se ajusta a 4,0 con amoníaco acuoso al 28 %, enfriando con hielo. Los cristales así precipitados se recogen por filtración, se lavan con 2 ml de agua y después 2 ml de acetona y a continuación se secan para obtener 1,02 g (rendimiento: 76,7 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Los espectros IR y de RMN y el punto de fusión de este producto son idénticos a los de una muestra patrón.

EJEMPLO 14

25 En 6,7 ml de acetonitrilo se suspenden 0,67 g de la sal de ácido clorhídrico de 7-amino-3-acetoximetil- Δ^2 -cefem-4-carboxilato de etilo y 0,23 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y a la suspensión resultante se añaden 0,9 ml de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (alrededor del 40 % en peso de BF₃, peso específico 1,351) para convertirla en una solución. Esta solución se somete a reacción a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después se separa el

1 disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo
resultante se añaden 5 ml de cloruro de metileno y 10 ml de
agua para disolverlo y el pH de la solución resultante se
ajusta a 7,0 con hidrógeno-carbonato sódico mientras se enfría
5 con hielo. Se separa la capa orgánica y las partículas de lí-
quido orgánico de la capa acuosa se recogen por extracción
con 5 ml de cloruro de metileno y después se combinan con la
capa orgánica anterior. La capa orgánica obtenida se lava
con agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro,
10 después de lo cual se separa el disolvente por destilación
a presión reducida. Al residuo resultante se añaden 5 ml de
acetato de etilo para disolverlo y a la solución resultante
se añade una mezcla de 0,38 g de monohidrato de ácido p-
toluensulfónico, 2 ml de acetato de etilo y 1 ml de metanol.
15 La solución resultante se agita a la temperatura ambiente
durante una hora y los cristales así precipitados se recogen
por filtración para obtener 0,88 g (rendimiento: 83,5 %) de
la sal de ácido p-toluensulfónico del 7-amino-3-[5-(1-metil-
1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^2 -cefem-4-carboxilato de etilo
20 con un punto de fusión de 147-149°C (desc.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1730.

RMN (CDCl_3) ppm: 1,22 (3H, t, J = 7 cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),

25 2,30 (3H, s, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3,78 (3H, s, $>\text{N}-\text{CH}_3$), 3,95-4,25

(5H, m, $\text{C}_4-\text{H} + \text{C}_3-\text{CH}_2 + -\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4,97 (1H, d, J = 5 cps,
 C_6-H), 5,20 (1H, d, J = 5 cps, C_7-H), 6,25 (1H, s, C_2-H),

30 7,63, 7,03 (4H, ABq, J = 9 cps, $-\text{O}-$).

1 Análisis elemental para $C_{19}H_{24}N_6O_6S_3$:

 Calculado : C, 43,15; H, 4,54; N, 15,90

 Encontrado: C, 43,13; H, 4,57; N, 15,84 %.

EJEMPLO 15

5 En 4,7 ml de acetonitrilo se disuelven 0,47 g de sal
de ácido p-toluensulfónico de 7-aminocefalosporanato de etilo
y 0,12 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y a la solución
resultante se añaden 0,4 ml de complejo de trifluoruro de bo-
10 ro-ácido acético (alrededor del 40 % de BF_3) y se somete a
reacción a la temperatura ambiente durante 7 horas. El disol-
vente se separa por destilación a presión reducida, se añaden
5 ml de cloruro de metileno y 5 ml de agua al residuo resul-
tante para disolverlo. El pH de la solución resultante se
15 ajusta a 7,0 por adición de hidrógeno-carbonato sódico en-
friando con hielo y la capa orgánica se separa, se lava con
agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. A
la capa orgánica así obtenida se agrega una solución de 0,19
g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 1 ml de meta-
20 nol y después se separa el disolvente por destilación a pre-
sión reducida. Al residuo resultante se añade éter dietílico
y la parte no disuelta se recoge por filtración para obtener
0,44 g (rendimiento: 83,3 %) de la sal de ácido p-toluensul-
fónico de 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-
25 Δ^3 -cefem-4-carboxilato de etilo con un punto de fusión de
115-122°C (desc.).

 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1790, 1715.

 RMN ($CDCl_3$) ppm: 1,23 (3H, t, J = 6 cps, $-CH_2-\underline{CH}_3$),
2,30 (3H, s, $-C_6H_4-\underline{CH}_3$), 3,45 (2H, s, C_2-CH_2), 3,81 (3H, s,
30 $>N-CH_3$), 4,30, 4,04 (2H, ABq, J = 10 cps, C_3-CH_2), 4,95
(2H, m, C_7-H , C_6-H), 7,01, 7,59 (4H, ABq, J = 8 cps, $>C_6H_4$).

1 8,37 (2H, ancho, $-\text{NH}_2$).

EJEMPLO 16

5 En 3,0 ml de acetonitrilo se suspenden 0,30 g de la
sal de ácido p-toluensulfónico de 7-aminocefalosporanato de
difenilmetilo y 0,06 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y
a la suspensión resultante se añaden 0,2 ml de complejo de
trifluoruro de boro-éter dietílico (peso específico, 1,125)
para convertirla en una solución. Esta solución se somete
a reacción a la temperatura ambiente durante la noche. El
10 disolvente de la solución reaccionante resultante se separa
por destilación a presión reducida y al residuo resultante
se añaden 2 ml de agua y 2 ml de acetona, después de lo cual
la solución resultante se agita durante 30 minutos mientras
se enfría con hielo. Después el pH de la solución se ajusta
15 a 4,0 por adición de amoníaco acuoso al 28 % y los cristales
así precipitados se recogen por filtración, se lavan con 3 ml
de agua y después 3 ml de acetona y a continuación se secan
para obtener 0,13 g (rendimiento: 80,6 %) de ácido 7-amino-
3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-car-
20 boxílico. Los espectros IR y de RMN y el punto de fusión de
este producto son idénticos a los de una muestra patrón.

EJEMPLO 17

25 En 11 ml de ácido acético se suspenden 1,1 g de ácido
7-aminocefalosporánico y 0,61 g de la sal sódica de 1-etil-
5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol y a la suspensión resultante se
añaden 1,7 g de complejo de trifluoruro de boro-éter dietí-
lico para convertirla en una solución. Esta solución se so-
mete a reacción a 50°C durante 2 horas. Una vez completada
la reacción, la solución se trata como en el Ejemplo 4 pa-
30 ra obtener 1,20 g (rendimiento: 86,8 %) de ácido 7-amino-3-

1 [5-(1-etil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico con un punto de fusión de 201-203°C (desc).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1610, 1530.

5 RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm: 1,55 (3H, t, J = 7 cps,
-CH₂-CH₃), 3,81 (2H, s, C₂-CH₂), 4,35 (2H, s, C₃-CH₂), 4,42
(2H, q, J = 7 cps, -CH₂-CH₃), 5,15 (1H, d, J = 5 cps, C₆-H),
5,28 (1H, d, J = 5 cps, C₇-H).

EJEMPLO 18

10 En 14 ml de acetonitrilo anhidro se suspenden 2,72 g
de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,16 g de 5-mercapto-1-
metil-1H-tetrazol y a la suspensión se añaden 2,0 g de tri-
fluoruro de boro a una temperatura comprendida entre -5° y
5°C para convertirla en una solución. Esta solución se ca-
lienta a 30°C durante una hora para someterla a reacción y
15 después se trata como en el Ejemplo 1 (1) para obtener 3,08 g
(rendimiento: 93,9 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-
tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Los espectros
IR y de RMN y el punto de fusión de este producto son idént-
ticos a los de una muestra patrón.

20

EJEMPLO 19

25 En 14 ml de nitrometano se suspenden 2,72 g de ácido
7-aminocefalosporánico y 1,33 g de 2-metil-5-mercapto-1,3,4-
tiadiazol y a la suspensión resultante se añaden 3,5 g de
trifluoruro de boro a una temperatura de 0-8°C para conver-
tirla en una solución. Esta solución se somete a reacción a
la temperatura ambiente durante 2 horas y la solución resul-
tante se enfría después y se diluye con 15 ml de agua, des-
pués de lo cual se ajusta el pH de la solución a 4,0 con
30 amoníaco acuoso al 28 % y enfriando con hielo. Los cristales
así precipitados se recogen por filtración, se lavan con

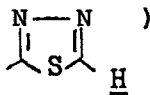
1 5 ml de agua y después 5 ml de acetona y a continuación se
secan para obtener 2,97 g (rendimiento: 86,3 %) de ácido
7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-
5 4-carboxílico. Los espectros IR y de RMN y el punto de fu-
sión de este producto son idénticos a los de una muestra
patrón.

EJEMPLO 20

En 30 ml de acetonitrilo anhidro se suspenden 10,0 g
de ácido 7-aminocefalosporánico y 4,34 g de 5-mercapto-1,3,-
10 4-tiadiazol y a la suspensión resultante se añaden 8,0 g de
trifluoruro de boro y 50 ml de acetonitrilo anhidro a una
temperatura de 0-5°C para convertirla en una solución. Esta
solución se somete a reacción a 25°C durante 2,5 horas y
después se trata como en el Ejemplo 1 (1) para obtener 10,7
15 g (rendimiento: 88,4 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión
de 202-204°C (desc.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1610, 1530.

RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm: 3,75 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,37,
20 4,55 (2H, ABq, J = 14 cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 5,05-5,24 (2H, m, $\text{C}_6\text{-H}$,
 $\text{C}_7\text{-H}$), 9,40 (1H, s,



EJEMPLO 21

En la forma descrita en el Ejemplo 18, se hacen reac-
25 cionar 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico con 1,60 g
de 5-mercapto-1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazol y la solución
resultante se trata como en el Ejemplo 18 para obtener 3,1 g
(rendimiento: 83,3 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-carboximetil-
1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un
30 punto de fusión de 183°C (desc.).

1

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1735, 1615, 1520.

5

RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm: 3,76 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,41 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 5,22 (1H, d, $J = 6$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,24 (1H, d, $J = 6$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,35 (2H, s,



EJEMPLO 22

10

Cuando se hacen reaccionar de la forma descrita en el Ejemplo 1 ácido 7-aminocefalosporánico, un tiol adecuado representado por la fórmula general (III) y trifluoruro de boro o complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, empleando acetonitrilo o ácido acético como disolvente, se obtienen los siguientes compuestos con un rendimiento del 75 al 90 % o más:

15

ácido 7-amino-3-[5-(1-sulfometil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

20

ácido 7-amino-3-[2-(5-etil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3-tiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3-oxazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

25

ácido 7-amino-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-[2-(1,3-tiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

30

ácido 7-amino-3-[2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

- 1 ácido 7-amino-3-[2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico
- ácido 7-amino-3-[5-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico
- 5 ácido 7-amino-3-[5-(1,2,3,4-tiatriazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-
4-carboxílico
- ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico
- 10 ácido 7-amino-3-[2-(1,5-dimetil-1,3,4-triazolil)tiometil]-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- ácido 7-amino-3-(2-imidazoliltiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico
- ácido 7-amino-3-[4-(5-etoxicarbonil-1,2,3-triazolil)tiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- 15 ácido 7-amino-3-[4-(5-carboxi-1,2,3-triazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico
- ácido 7-amino-3-[2-(5-etoxicarbonilmetil)-1,3,4-triazolil)-
tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- 20 ácido 7-amino-3-[5-[2-(2-carbamiloetil)-1,2,3,4-tetrazolil]-
tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- ácido 7-amino-3-[2-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- ácido 7-amino-3-[5-[1-(2-sulfamoiletal)-1,2,3,4-tetrazolil]-
tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- 25 ácido 7-amino-3-[5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetra-
zolil]tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- ácido 7-amino-3-[5-[1-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,2,3,4-tetra-
zolil]tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico
- 30 ácido 7-amino-7 α -metoxi-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

1 ácido 7-amino-7 α -metoxi-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-[5-(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolil)]-tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y

5 ácido 7-amino-3-[5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolil]tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 23

10 En 3 ml de acetonitrilo anhidro se suspenden 1,0 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 0,58 g de 5-mercapto-1-carbamoilmetil-1H-tetrazol y a la suspensión resultante se añaden 5 ml de acetonitrilo conteniendo 0,80 g de trifluoruro de boro, a una temperatura de 0 a 5°C, para convertirla en una solución. Esta solución se somete a reacción a 25°C durante 2,5 horas y después se trata como en el Ejemplo 1 para obtener 1,25 g (rendimiento: 91,9 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 189-190,5°C (desc.).

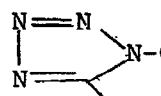
15 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1680, 1610, 1530.

20 RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm: 3,73 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,28, 4,37 (2H, ABq, $J = 14$ cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 5,03-5,23 (4H, m, $\text{>N-CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$).

25 De la misma forma, se hacen reaccionar 0,48 g de ácido 7-aminocefalosporánico con 0,26 g de 5-mercapto-1-hidroxi-etil-1H-tetrazol para obtener 0,56 g (rendimiento: 88,9 %) de ácido 7-amino-3-[5-[1-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrazolil]tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 190-192°C (desc.).

30 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1610, 1540.

RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm: 3,89 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,12 (2H, t, $J = 5$ cps, $\text{-CH}_2\text{OH}$), 4,48 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 4,67 (2H,

1 t, J = 5 cps, , 5,30 (1H, d, J = 5 cps, C₆-H),
5,37 (1H, d, J = 5 cps, C₇-H). Cuando se hacen reaccionar
0,5 g de ácido 7-aminocefalosporánico con 0,15 g de 5-mercap
5 to-1,2,3,4-1H-tetrazol, se obtienen 0,35 g (rendimiento:
77,4 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1800, 1610, 1525.
RMN (D₂O + CF₃COOD) ppm: 3,80 (2H, s, C₂-H), 4,35 (2H,
10 ABq, J = 10 cps, C₃-CH₂), 5,19-5,24 (2H, m, C₆-H, C₇-H).

EJEMPLO 24

En la forma descrita en el Ejemplo 18, se hacen reac-
cionar 5,4 g de ácido 7-aminocefalosporánico con 2,4 g de
tioglicolato de etilo y la solución resultante se trata como
15 en el Ejemplo 18 para obtener 5,4 g (rendimiento: 82,2 %) de
ácido 7-amino-3-(etoxicarbonilmetiltiometil)- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico con un punto de fusión de 208-210°C (desc.).

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1800, 1715, 1610, 1520.
RMN (D₂O + CF₃COOD) ppm: 1,29 (3H, t, J = 7 cps,
20 -CH₂CH₃), 3,41 (2H, s, -CH₂COOEt), 3,74 (2H, s, C₂-CH₂),
3,85, 3,95 (2H, ABq, J = 7 cps, C₃-CH₂), 4,20 (2H, q, J = 7
cps, -CH₂CH₃), 5,16 (1H, d, J = 5 cps, C₆-H), 5,33 (1H, d,
J = 5 cps, C₇-H).

En la forma antes descrita, se hacen reaccionar 2,72 g
25 de ácido 7-aminocefalosporánico con 1,0 g de ácido tioglicó
lico para obtener 2,5 g (rendimiento: 80,1 %) de ácido 7-
amino-3-(carboximetiltiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con
un punto de fusión de 193-196°C (desc.).

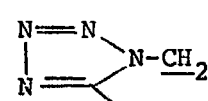
IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1775, 1695, 1610, 1510.
30 RMN (D₂O + CF₃COOD) ppm: 3,41 (2H, s, -CH₂COOH), 3,71

1 (2H, s, C₂-CH₂), 3,59, 4,04 (2H, ABq, J = 14 cps, C₃-CH₂),
5,10 (1H, d, J = 5 cps, C₆-H), 5,25 (1H, d, J = 5 cps, C₇-H).

EJEMPLO 25

5 En 2 ml de acetonitrilo anhidro se suspenden 0,54 g
de ácido 7-aminocefalosporánico y 0,36 g de hidrocloreuro de
5-mercapto-1-(β-aminoetil)-1H-tetrazol y a la suspensión
resultante se añaden 3,6 ml de acetonitrilo conteniendo
0,57 g de trifluoruro de boro, a una temperatura de 0 a 5°C,
para convertirla en una solución. Esta solución se somete
10 a reacción a 25°C durante 2,5 horas y después se trata como
en el Ejemplo 1 para obtener 0,56 g (rendimiento: 78,8 %) de
ácido 7-amino-3-[5-[1-(2-aminoetil)-1,2,3,4-tetrazolil]tiome-
til]-Δ³-cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de 204-
207°C. (desc.).

15 IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1790, 1610, 1525.

RMN (D₂O + CF₃COOD) ppm: 3,67 (2H, t, J = 6 cps,
-CH₂NH₂), 3,80 (2H, s, C₂-CH₂), 4,29, 4,31 (2H, ABq, J = 14
cps, C₃-CH₂), 4,80 (2H, t, J = 6 cps, ) , 5,13
20 (1H, d, J = 5 cps, C₆-H), 5,26 (1H, d, J = 5 cps, C₇-H).

EJEMPLO 26

(1) En 3 ml de ácido acético se suspenden 0,40 g de
7-(2-hidroxibencilidenamino)cefalosporanato sódico y 0,12 g
de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y a la suspensión resultan-
25 te se añaden 0,70 g de complejo de trifluoruro de boro-áci-
do acético para convertirla en una solución. Esta solución
se somete después a reacción a la temperatura ambiente duran-
te 5 horas. El disolvente se separa por destilación a pre-
sión reducida y al residuo resultante se añaden 5 ml de ace-
30 tona y 5 ml de agua para disolverlo. El pH de la solución

1 resultante se ajusta a 7,0 por adición de hidrógeno-carbonato
to sódico en polvo gradualmente. Los cristales así precipita
dos se recogen por filtración, se lavan con 1 ml de agua y
después 2 ml de acetona y a continuación se secan para obte
5 ner 0,42 g (rendimiento: 92 %) de 7-(2-hidroxibencilidenami
no)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-
carboxilato sódico.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1625, 1595.

10 RMN (d_6 -DMSO + D_2O) ppm: 3,75 (2H, s, C_2 -H), 3,95 (3H,
s, $>N-CH_3$), 4,1-4,40 (2H, m, C_3-CH_2), 5,27 (1H, d, C_5 -H),
5,50 (1H, d, C_6 -H), 6,85-7,57 (4H, m, protón aromático),
8,18 (1H, s, $-CH=N-$).

15 Cuando el complejo de trifluoruro de boro-ácido acéti
co se sustituye por otros complejos de trifluoruro de boro,
se obtienen los siguientes resultados:

Complejo de trifluoruro de boro-éter
dietílico Rendimiento: 93,0 %

Complejo de trifluoruro de boro-éter
dibutílico Rendimiento: 89,0 %.

20 (2) En una mezcla líquida de 3 ml de ácido clorhídri
co 4N y 3 ml de éter dietílico se agitan durante una hora
0,39 g del 7-(2-hidroxibencilidenamino)-3-[5-(1-metil-1,2,3,
4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxilato sódico obteni
do en el párrafo (1) anterior. Después se separa la capa
acuosa y se lava dos veces con 3 ml de éter dietílico, des
25 pués de lo cual se agrega amoniaco acuoso concentrado mien
tras se enfría con hielo para ajustar el pH a 3,7. Los cris
tales así precipitados se recogen por filtración, se lavan
con agua y después se secan para obtener 0,23 g (rendimiento
82,1 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)ti
30 metil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. El punto de fusión y los es

1 pectros IR y de RMN de este producto son idénticos a los de
la muestra patrón.

EJEMPLO 27

5 A una mezcla de 0,40 g de 7-(2-hidroxibencilidenamino)
cefalosporanato sódico, 0,12 g de 5-mercapto-1-metil-1,2,3,4-
tetrazol y 5 ml de acetonitrilo se añaden 0,2 g de trifluo-
ruro de boro mientras se enfría con hielo. La mezcla resul-
tante se somete a reacción a la temperatura ambiente duran-
te una hora y después el disolvente se separa por destila-
10 ción a presión reducida. Al residuo resultante se añaden
5 ml de agua y 5 ml de acetona para disolverlo y a continua-
ción se agrega hidrógeno-carbonato sódico a la solución re-
sultante para ajustar el pH a 7,0. Los cristales así preci-
pitados se recogen por filtración, se lavan con 1 ml de agua
15 y después 2 ml de acetona y a continuación se secan para
obtener 0,43 g (rendimiento 94,3 %) de 7-(2-hidroxibencili-
denamino)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxilato sódico.

EJEMPLO 28

20 En 2 ml de acetonitrilo se disuelven 0,44 g de 7-(3,5-
di-t-butil-4-hidroxibencilidenamino)cefalosporanato de etilo
y 0,10 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol. A la solución
resultante se añaden 1,0 g de una solución de trifluoruro
de boro en acetonitrilo (0,1718 g/g) enfriando con hielo y
25 la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente du-
rante 4 horas. Una vez completada la reacción, el disolven-
te se separa por destilación a presión reducida y al resi-
duo resultante se agregan 10 ml de acetato de etilo y una
solución de 0,13 g de monohidrato de ácido p-toluensulfóni-
co en 5 ml de agua para disolverlo, después de lo cual la
30

1 solución resultante se agita durante 30 minutos mientras
se enfría con hielo. Se separa la capa acuosa y se agregan
5 ml de acetato de etilo a la misma, después de lo cual
5 el pH de la solución se ajusta hasta 7,0 por adición de hi-
drógeno-carbonato sódico. A continuación se separa la capa
orgánica, se lava con agua y solución acuosa saturada de
cloruro sódico por este orden y luego se seca sobre sulfato
magnésico, después de lo cual se agrega a la capa orgánica
seca una solución de 0,1 g de monohidrato de ácido p-toluen-
10 sulfónico en 2 ml de acetato de etilo. El disolvente se sepa-
ra por destilación a presión reducida y al residuo resultan-
te se agrega éter dietílico, después de lo cual la mezcla
resultante se filtra para obtener 0,35 g (rendimiento: 77,8%)
15 de la sal de ácido p-toluensulfónico de 7-amino-3-[5-(1-me-
til-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil] Δ^3 -cefem-4-carboxilato de
etilo, finamente dividida, con un punto de fusión de 115-
122°C (desc.).

EJEMPLO 29

20 En 3 ml de acetonitrilo se disuelven 0,65 g de 7-(3,5-
di-t-butil-4-hidroxibencilidenamino)cefalosporanato de dife-
nilmetilo y 0,12 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y a la
solución resultante se añaden 1,2 g de una solución de tri-
fluoruro de boro en acetonitrilo (0,1718 g/g). La mezcla re-
25 sultante se agita a 30°C durante 30 minutos y después se se-
para el disolvente por destilación a presión reducida. Al
residuo así obtenido se añaden 5 ml de agua y 10 ml de ace-
tato de etilo para disolverlo. Después se separa la capa
acuosa y se lava con 5 ml de acetato de etilo. A esta solu-
30 ción acuosa se agregan 5 ml de acetona y el pH de la solu-
ción se ajusta a 4,0 por adición de amoniacó acuoso concentra

1 do mientras se enfría con hielo. Los cristales así precipita-
dos se recogen por filtración, se lavan con 2 ml de agua y
después 5 ml de acetona y a continuación se secan para ob-
tener 0,25 g (rendimiento: 76,7 %) de ácido 7-amino-3-[5-(1-
5 metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 30

En la forma descrita en el Ejemplo 29, utilizando un
tiol adecuado representado por la fórmula general (III) en
lugar del 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol, se obtienen los
10 siguientes compuestos con un rendimiento del 75 al 90 % o
más:

ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico

15 ácido 7-amino-3-[2-(1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico

ácido 7-amino-3-[5-(1-etil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico

20 ácido 7-amino-3-[5-(1-fenil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-[5-(1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazolil)tiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-[5-(1-metoxicarbonilmetil-1,2,3,4-tetrazolil)
tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

25 ácido 7-amino-3-[5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-tetrazolil)tio-
metil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-[5-(1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico

30 ácido 7-amino-3-(carboximetiltiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico

ácido 7-amino-3-(etoxicarbonilmetiltiometil)- Δ^3 -cefem-4-car-

1

boxflico

ácido 7-amino-3-(propiltiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-(feniltiometil)- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y

5

ácido 7-amino-3-[5-(1,2,3-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

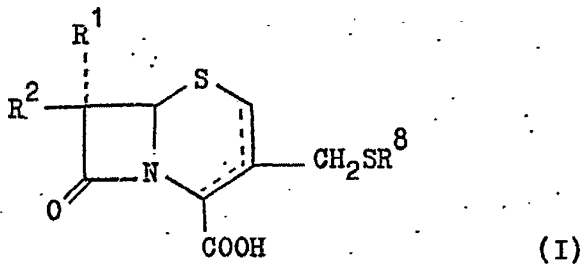
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento para la producción de un ácido 7-amino(sustituído)-tiometil-cefem-carboxílico 3-sustituído representado por la fórmula general:

15

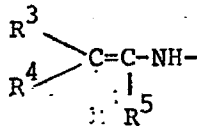


donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloxi C₁₋₄;

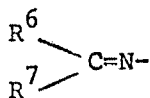
20

R² es un grupo amino o un grupo representado por la fórmula



25

donde R³, R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o restos orgánicos que no participan en la reacción, o de fórmula



30

donde R⁶ y R⁷, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o restos orgánicos que no par

1

participan en la reacción;

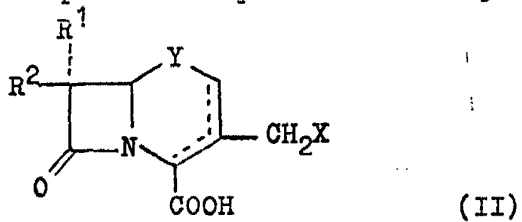
R⁸ es un resto de un compuesto tiólico;

y la línea de puntos en el anillo cefem significa que hay presente un doble enlace entre las posiciones 2 y 3 o 3 y 4;

5

o un derivado del mismo en el grupo carboxilo o una sal del mismo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un ácido cefalosporánico representado por la fórmula general:

10



15

donde R¹, R² y la línea de puntos del anillo cefem tienen los significados definidos anteriormente; X es un grupo aciloxi o carbamoiloxi sustituido o no sustituido; >Y es >S o >S→O; o un derivado del mismo en el grupo carboxilo o una sal del mismo, con un compuesto tiólico representado por la fórmula general:

20



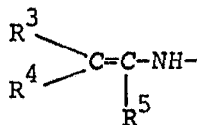
donde R⁸ tiene el significado dado anteriormente, o una sal del mismo, en un disolvente orgánico y en presencia de trifluoruro de boro o de un complejo de este último.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R² es un grupo amino.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R² es un grupo representado por la fórmula:

30



1 donde R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos en la Reivindicación 1.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R² es un grupo representado por la fórmula:



donde R⁶ y R⁷ tienen el significado definido en la Reivindicación 1.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto de partida es una sal del compuesto representado por la fórmula general (II).

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde la sal del compuesto representado por la fórmula general (II) es una sal del grupo ácido.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde la sal del compuesto representado por la fórmula general (II) es una sal del grupo básico.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde la sal es una sal de metal alcalino.

20 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde el metal alcalino es sodio.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 7, donde la sal es una sal de un ácido mineral o de un ácido sulfónico.

25 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, donde la sal de ácido mineral es una sal de ácido clorhídrico.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 10, donde la sal de ácido sulfónico es una sal de ácido p-toluen-sulfónico.

30 13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde

1 el compuesto de partida es un éster del compuesto representado por la fórmula general (II).

14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde >Y es >S .

5 15. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde >Y es $\text{>S} \rightarrow \text{O}$.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el doble enlace en el anillo cefem se encuentra entre las posiciones 2 y 3.

10 17. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el doble enlace en el anillo cefem se encuentra entre las posiciones 3 y 4.

18. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R^1 es un átomo de hidrógeno.

15 19. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-4} .

20. Un procedimiento según la Reivindicación 19, donde R^1 es un grupo metoxi.

20 21. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde X es un grupo aciloxi C_{1-8} .

22. Un procedimiento según la Reivindicación 21, donde X es un grupo alcanoiloxi C_{1-8} .

23. Un procedimiento según la Reivindicación 22, donde X es acetoxi.

25 24. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde R^3 , R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo C_{1-5} , alquenilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{5-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , arilo, aralquilo, heterocíclico conteniendo átomos de O, N y S sólo o en cualquier combinación en cualquier posición del anillo o acilo, sustituido o

30

1 no sustituido.

5 25. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde R^6 y R^7 , que pueden ser iguales o diferentes, son un grupo alquilo C_{1-5} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} , arilo, aralquilo, heterocíclico conteniendo átomos de O, N y S sólo o en cualquier combinación en cualquier posición del anillo o acilo, sustituido o no sustituido.

10 26. Un procedimiento según la Reivindicación 25, donde R^6 y R^7 son diferentes entre sí y representan hidrógeno o arilo sustituido o no sustituido.

27. Un procedimiento según la Reivindicación 26, donde R^6 es hidrógeno y R^7 es 2-hidroxifenilo o 2,5-di-t-butil-4-hidroxifenilo.

15 28. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el disolvente orgánico es un nitrilo, un nitroalcano, un ácido carboxílico orgánico, una cetona, un éter o un sulfolano.

20 29. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante.

30. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de trifluoruro de boro.

25 31. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un compuesto complejo de trifluoruro de boro.

30 32. Un procedimiento según la Reivindicación 31, donde el compuesto complejo de trifluoruro de boro es un complejo de éter dialquílico, un complejo amínico, un complejo de ácido alifático, un complejo de nitrilo, un complejo de

1 éster carboxílico o un complejo fenólico.

5 33. Un procedimiento según la Reivindicación 32, don
de el compuesto complejo de trifluoruro de boro es un com-
plejo de éter dialquílico, un complejo de un ácido alifático
o un complejo de un nitrilo.

10 34. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R⁸ es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo,
acilo, tiocarbamoilo, alcoxitiocarbonilo, ariloxitiocarboni-
lo, cicloalquiloxitiocarbonilo, amidino o heterocíclico,
sustituído o no sustituído.

15 35. Un procedimiento según la Reivindicación 34, don-
de R⁸ es un grupo alquilo C₁₋₈, arilo o heterocíclico nitro-
genado, sustituído o no sustituído, donde dicho grupo hete-
rocíclico contiene por lo menos un átomo de nitrógeno con o
sin oxígeno o azufre.

36. Un procedimiento según la Reivindicación 35, don
de R⁸ es un grupo alquilo C₁₋₈, sustituído o no sustituído.

20 37. Un procedimiento según la Reivindicación 35, don-
de R⁸ es un grupo heterocíclico nitrogenado, sustituído o
no sustituído, que contiene por lo menos un átomo de nitró-
geno con o sin oxígeno o azufre.

25 38. Un procedimiento según la Reivindicación 37, don
de R⁸ es un grupo sustituído o no sustituído tetrazolilo,
tiadiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazoli-
lo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazi-
nilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo,
quinazolilo, indolilo, indazolilo, oxadiazolilo, tiadiazoli-
lo, tiatriazolilo, triazinilo, bencimidazolilo, benzoxazoli-
lo, benzotiazolilo, triazolopiridilo, purinilo, piridin-1-
óxido-2-ilo, piridazin-1-óxido-6-ilo, tetrazolopiridazinilo,

*E*³⁰

1 tetrazolopirimidinilo, tiazolopiridazinilo, tiadiazolopirida-
zinilo y triazolopirimidinilo.

5 39. Un procedimiento según la Reivindicación 38, don-
de R^8 es un grupo tetrazolilo, tiadiazolilo o triazolilo,
sustituído o no sustituído.

10 40. Un procedimiento según la Reivindicación 39, don-
de R^8 es 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazo-
lilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo),
5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,-
4-tetrazolilo), 5-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrazolilo],
5-(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-aminoetil)-1,2,3,4-
tetrazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazo-
lilo] o 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo].

15 41. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-
de R^1 es un átomo de hidrógeno, R^8 es un grupo alquilo, ari-
lo o heterocíclico, sustituído o no sustituído, y el doble en-
lace en el anillo cefem se encuentra entre las posiciones
3 y 4.

20 42. Un procedimiento según la Reivindicación 41, don-
de R^8 es un grupo heterocíclico nitrogenado, sustituído o
no sustituído, que contiene por lo menos un átomo de nitró-
geno con o sin oxígeno o azufre.

25 43. Un procedimiento según la Reivindicación 42, don-
de R^8 es un grupo sustituído o no sustituído tetrazolilo,
tiadiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazoli-
lo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazi-
nilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo,
quinazolilo, indolilo, indazolilo, oxadiazolilo, tiadiazoli-
lo, tiatriazolilo, triazinilo, bencimidazolilo, benzoxazoli-
lo, benzotiazolilo, triazolopiridilo, purinilo, piridin-1-

30

1 óxido-2-ilo, piridazin-1-óxido-6-ilo, tetrazolopiridazinilo,
tetrazolopirimidinilo, tiazolopiridazinilo, tiadiazolopiri-
dazinilo o triazolopirimidinilo.

5 44. Un procedimiento según la Reivindicación 41,
donde R⁸ es n-propilo, carboximetilo, etoxicarbonilmetilo,
fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazo-
lilo), 5-(1-etil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-sulfometil-1,2,-
3,4-tetrazolilo), 5-(1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazolilo),
5-[2-(2-carbamoiiletíl)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-sulfa-
10 moiletíl)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetil-
1,2,3,4-tetrazolilo)], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-
tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dietylaminoetil)-1,2,3,4-tetrazo-
lilo], 5-(1-metoxicarbonilmetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-
15 carbamoilmetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-hidroxietil)-
1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-aminoetil)-1,2,3,4-tetrazoli-
lo], 5-(1-fenil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-vinil-1,2,3,4-te-
trazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadia-
zolilo), 2-(5-etil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-amino-1,3,4-tia-
diazolilo), 2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-(3-metil-1,3,-
20 4-tiadiazolilo), 2-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-
(1,2,3-triazolilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 2-(5-me-
til-1,3,4-triazolilo), 2-(1,5-dimetil-1,3,4-triazolilo), 4-
(5-etoxicarbonil-1,2,3-triazolilo), 4-(5-carboxi-1,2,3-triazo-
25 lilo), 2-(5-etoxicarbonilmetil-1,3,4-triazolilo), benzoxazo-
lilo, 2-(bencimidazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolilo),
2-(5-metil-1,3-tiazolilo), 2-(5-metil-1,3-oxazolilo), 2-(1,3-
tiazolilo), 5-(1,2,3,4-tiatriazolilo) o 2-(imidazolilo).

30 45. Un procedimiento según la Reivindicación 44, don-
de R⁸ es 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazo-
lilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo)

1 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-
tetrazolilo), 5-[1-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-
(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-aminoetyl)-1,2,3,4-
5 tetrazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-1,2,3,4-tetra-
zolilo] o 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-1,2,3,4-tetrazolilo].

46. Un procedimiento según la Reivindicación 44, don-
de el compuesto obtenido es un compuesto representado por
la fórmula general (I) descrita en la Reivindicación 1.

10 47. Un procedimiento según la Reivindicación 44,
donde se utiliza como compuesto de partida un compuesto re-
presentado por la fórmula general (II) descrita en la Reivin-
dicación 1, donde >Y es >S y X es acetoxi.

15 48. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es 2-hidroxi-benciliden-
amino, R^8 es un grupo alquilo, arilo o heterocíclico, sus-
tituído o no sustituído, y el doble enlace en el anillo cefem
se encuentra entre las posiciones 3 y 4.

20 49. Un procedimiento según la Reivindicación 48, don-
de R^8 es n-propilo, carboximetilo, etoxicarbonilmetilo, fe-
nilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazoli-
lo), 5-(1-etil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-sulfometil-1,2,3,-
4-tetrazolilo), 5-(1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-
[2-(2-carbamoiletil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-sulfamoil-
25 etil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-
1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-1,2,3,4-
tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dietilaminoetyl)-1,2,3,4-tetrazo-
lilo], 5-(1-metoxicarbonilmetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-
carbamoilmetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-hidroxietyl)-
30 1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-aminoetyl)-1,2,3,4-tetrazoli-
lo], 5-(1-fenil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-vinil-1,2,3,4-

1 tetrazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tia-
diazolilo), 2-(5-etil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-amino-1,3,4-
tiadiazolilo), 2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-(3-metil-
1,2,4-tiadiazolilo), 2-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazolilo),
5 (1,2,3-triazolilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 2-(5-
5 metil-1,3,4-triazolilo), 2-(1,5-dimetil-1,3,4-triazolilo),
4-(5-etoxicarbonil-1,2,3-triazolilo), 4-(5-carboxil-1,2,3-
triazolilo), 2-(5-etoxicarbonilmetil-1,3,4-triazolilo), ben-
zoxazolilo, 2-(bencimidazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-
10 lilo), 2-(5-metil-1,3-tiazolilo), 2-(5-metil-1,3-oxazolilo),
2-(1,3-tiazolilo), 5-(1,2,3,4-tiatriazolilo) o 2-(imidazo-
lilo).

15 50. Un procedimiento según la Reivindicación 49, don-
de R⁸ es 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazo-
lilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo),
5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-
tetrazolilo), 5-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-
(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-aminoetil)-1,2,3,4-
tetrazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazo-
20 lilo] o 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo].

51. Un procedimiento según la Reivindicación 50, don-
de el compuesto obtenido es un compuesto representado por la
fórmula general (I) descrita en la Reivindicación 1.

25 52. Un procedimiento según la Reivindicación 51, don-
de se utiliza como compuesto de partida un compuesto repre-
sentado por la fórmula general (II) descrita en la Reivindi-
cación 1, donde >Y es >S y X es acetoxi.

30 53. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un grupo 3,5-di-t-butil-
4-hidroxibencilidenamino, R⁸ es un grupo alquilo, arilo o

1 heterocíclico, sustituido o no sustituido, y el doble enlace en el anillo cefem se encuentra entre las posiciones 3 y 4.

5 54. Un procedimiento según la Reivindicación 53, donde R^8 es n-propilo, carboximetilo, etoxicarbonilmetilo, fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-etil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-sulfometil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[2-(2-carbamoiletel)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-sulfamoiletel)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo] 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-(1-metoxicarbonilmetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-aminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-(1-fenil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-etil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-(3-metil-1,2,4-tiadiazolilo), 2-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-triazolilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-triazolilo), 2-(1,5-dimetil-1,3,4-triazolilo), 4-(5-etoxicarbonil-1,2,3-triazolilo), 4-(5-carboxi-1,2,3-triazolilo), 2-(5-etoxicarbonilmetil-1,3,4-triazolilo), benzoxazolilo, 2-(bencimidazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolilo), 2-(5-metil-1,3-tiazolilo), 2-(5-metil-1,3-oxazolilo), 2-(1,3-tiazolilo), 5-(1,2,3,4-tiatriazolilo) o 2-(imidazolilo).

25 55. Un procedimiento según la Reivindicación 54, donde R^8 es 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-te-

30

1 trazolilo), 5-[1-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-(1-
vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-aminoetyl)-1,2,3,4-te-
trazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-1,2,3,4-tetrazo-
lilo] o 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-1,2,3,4-tetrazolilo].


5 56. Un procedimiento según la Reivindicación 55, don-
de el compuesto obtenido es un compuesto representado por
la fórmula general (I) descrita en la Reivindicación 1.

10 57. Un procedimiento según la Reivindicación 56, don-
de se utiliza como material de partida un compuesto repre-
sentado por la fórmula general (II) descrita en la Reivin-
dicación 1, donde >Y es >S y X es acetoxi.

15 58. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un grupo amino, R⁸ es
un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y el do-
ble enlace en el anillo cefem se encuentra entre las posicio-
nes 2 y 3.

20 59. Un procedimiento según la Reivindicación 58, don-
de R⁸ es 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-metil-1,2,3,4-tetra-
zolilo), 5-(1-etil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-sulfometil-
1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazolilo),
5-[2-(2-carbamoyletil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-sulfa-
moyletil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dimetilamino-
etyl)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-
1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dietilaminoetyl)-1,2,3,4-
25 tetrazolilo], 5-(1-metoxicarbonilmetyl-1,2,3,4-tetrazolilo),
5-(1-carbamoilmetyl-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-hidroxi-
etyl)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-aminoetyl)-1,2,3,4-te-
trazolilo], 5-(1-fenil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-vinil-
1,2,3,4-tetrazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-
1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-etil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-

30



1 amino-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazolilo),
5-(3-metil-1,2,4-tiadiazolilo), 2-(5-carboximetil-1,3,4-tia-
diazolilo), 5-(1,2,3-triazolilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazoli-
5 lo), 2-(5-metil-1,3,4-triazolilo), 2-(1,5-dimetil-1,3,4-tri-
azolilo), 4-(5-etoxicarbonil-1,2,3-triazolilo), 4-(5-carbo-
xi-1,2,3-triazolilo), 2-(5-etoxicarbonilmetil-1,3,4-triazo-
lilo), benzoxazolilo, 2-(bencimidazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-
oxadiazolilo), 2-(5-metil-1,3-tiazolilo), 2-(5-metil-1,3-
oxazolilo), 2-(1,3-tiazolilo), 5-(1,2,3,4-tiatriazolilo) o
10 2-(imidazolilo).

60. Un procedimiento según la Reivindicación 59, don-
de R^8 es 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazo-
lilo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo),
5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-
15 tetrazolilo), 5-[1-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-
(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-aminoetyl)-1,2,3,4-
tetrazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-1,2,3,4-tetrazo-
lilo] o 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetyl)-1,2,3,4-tetrazolilo].

61. Un procedimiento según la Reivindicación 60, don-
20 de el compuesto deseado es un compuesto representado por la
fórmula general (I) descrita en la Reivindicación 1.

62. Un procedimiento según la Reivindicación 61, don-
de el material de partida es un compuesto representado por
la fórmula general (II) descrita en la Reivindicación 1, don-
25 de >Y es >S y X es acetoxi.

63. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde
 R^1 es un grupo alquiloxi C_{1-4} , R^8 es un grupo heterocíclico
sustituído o no sustituído y el doble enlace en el anillo
cefem se encuentra entre las posiciones 3 y 4.
30

64. Un procedimiento según la Reivindicación 63, don-

1 de R¹ es un grupo metoxi y R⁸ es 5-(1,2,3,4-tetrazolilo),
5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-etil-1,2,3,4-tetrazo-
5 lilo), 5-(1-sulfometil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carboxi-
metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[2-(2-carbamoiletel)-1,2,3,4-
10 tetrazolilo], 5-[1-(2-sulfamoiletel)-1,2,3,4-tetrazolilo],
5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[2-(2-
N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-di-
etilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-(1-metoxycarbonilme-
15 til-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-te-
trazolilo), 5-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-
[1-(2-aminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-(1-fenil-1,2,3,4-
tetrazolilo), 5-(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 2-(1,3,4-
tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-etil-
1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-
20 fenil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-(3-metil-1,2,4-tiadiazolilo),
2-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-triazolilo),
2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-triazolilo),
2-(1,5-dimetil-1,3,4-triazolilo), 4-(5-etoxicarbonil-1,2,3-
25 triazolilo), 4-(5-carboxi-1,2,3-triazolilo), 2-(5-etoxicar-
bonilmetil-1,3,4-triazolilo), benzoxazolilo, 2-(bencimidazo-
lilo), 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolilo), 2-(5-metil-1,3-tiazo-
lilo), 2-(5-metil-1,3-oxazolilo), 2-(1,3-tiazolilo), 5-(1,-
2,3,4-tiatriazolilo), o 2-(imidazolilo).

65. Un procedimiento según la Reivindicación 64, don-
25 de R⁸ es 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazoli-
lo), 2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo),
5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-
30 tetrazolilo), 5-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-
(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-aminoetil)-1,2,3,4-
tetrazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetra-

1 zolilo] o 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazoli-
lo].

5 66. Un procedimiento según la Reivindicación 65, don-
de el compuesto obtenido es un compuesto representado por la
fórmula general (I) descrita en la Reivindicación 1.

10 67. Un procedimiento según la Reivindicación 66, don-
de se utiliza como material de partida un compuesto represen-
tado por la fórmula general (II) descrita en la Reivindica-
ción 1, donde >Y es >S y X es acetoxi.

15 68. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-
de R^1 es un átomo de hidrógeno, >Y es $\text{>S} \rightarrow \text{O}$, X es acetoxi
y el doble enlace en el anillo cefem se encuentra entre las
posiciones 3 y 4.

20 69. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-
de R^1 es un átomo de hidrógeno, >Y es >S , X es acetoxi y
el doble enlace en el anillo cefem se encuentra entre las
posiciones 3 y 4.

25 70. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de la reacción se lleva a cabo a una temperatura compendi-
da entre -20° y $+80^\circ\text{C}$.

30 71. Un procedimiento según la Reivindicación 47, don-
de se utiliza como material de partida una sal del compuesto
representado por la fórmula general (II) descrita en la Rei-
vindicación 1.

72. Un procedimiento según la Reivindicación 44, don-
de el compuesto deseado es un éster del compuesto represen-
tado por la fórmula general (I) descrita en la Reivindica-
ción 1.

73. Un procedimiento según la Reivindicación 44, don-
de el compuesto obtenido es una sal del compuesto represen-

1 tado por la fórmula general (I) descrita en la Reivindicación 1.

5 74. Un procedimiento según la Reivindicación 46, donde se utiliza como material de partida un compuesto representado por la fórmula general (II) descrita en la Reivindicación 1, donde $>Y$ es $>S$ y X es aciloxi de 1 a 8 átomos de carbono.

10 75. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde el disolvente orgánico es un nitrilo, éter, nitroalcano, ácido carboxílico orgánico o sulfolano.

76. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante.

15 77. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de trifluoruro de boro.

20 78. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde el compuesto complejo de trifluoruro de boro es un complejo de éter dialquílico, un complejo amínico, un complejo de ácido alifático, un complejo nítrico, un complejo de éster carboxílico o un complejo fenólico.

25 79. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde el compuesto complejo de trifluoruro de boro es un complejo de éter dialquílico, un complejo de ácido alifático o un complejo nítrico.

80. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre $-20^{\circ}C$ y $+80^{\circ}C$.

30 81. Un procedimiento según la Reivindicación 75, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de trifluoruro

1 de boro.

82. Un procedimiento según la Reivindicación 81, donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20° y $+80^{\circ}\text{C}$.

5 83. Un procedimiento según la Reivindicación 82, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante.

10 84. Un procedimiento según la Reivindicación 82, donde se utiliza como material de partida una sal del compuesto representado por la fórmula general (II) descrita en la Reivindicación 1.

15 85. Un procedimiento según la Reivindicación 82, donde el compuesto obtenido es un éster del compuesto representado por la fórmula general (I) descrita en la Reivindicación 1.

20 86. Un procedimiento según la Reivindicación 82, donde el compuesto obtenido es una sal del compuesto representado por la fórmula general (I) descrita en la Reivindicación 1.

25 87. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el disolvente orgánico se encuentra en forma de un complejo con trifluoruro de boro.

88. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde R^8 es 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo).

89. Un procedimiento según la Reivindicación 52, donde R^8 es 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo).

90. Un procedimiento según la Reivindicación 57, donde R^8 es 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo).

30 91. Un procedimiento según la Reivindicación 62, donde R^8 es 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo).

1 92. Un procedimiento según la Reivindicación 67, donde R^8 es 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo).

93. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde R^8 es 2-(5-metil-1,2,3,4-tiadiazolilo).

5 94. Un procedimiento según la Reivindicación 82, donde el trifluoruro de boro o el complejo de trifluoruro de boro se utiliza en una proporción de 2 a 7 moles por mol del compuesto representado por la fórmula general (II) descrita en la Reivindicación 1.


10 95. Un procedimiento según la Reivindicación 94, donde la cantidad de compuesto tiófico representado por la fórmula general (III) es de 1 a 1,5 moles por mol del compuesto representado por la fórmula general (II).

15 96. Un procedimiento según la Reivindicación 47, donde el disolvente orgánico es un complejo de un éter o un ácido alifático con trifluoruro de boro.

97. Un procedimiento según la Reivindicación 87, donde el disolvente orgánico es un complejo de un éter o un ácido alifático con trifluoruro de boro.

20 98. Un procedimiento según la Reivindicación 38, donde R^8 es 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-etil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-sulfometil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carboximetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[2-(2-carbamoietil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-sulfamoietil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-N,N-dietilaminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-(1-metoxicarbonilmetil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-carbamoietil-1,2,3,4-tetrazolilo), 5-[1-(2-aminoetil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrazolilo], 5-(1-fenil-

25
30



1 1,2,3,4-tetrazolilo), 5-(1-vinil-1,2,3,4-tetrazolilo), 2-
(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-
5 etil-1,3,4-tiadiazolilo), 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolilo),
2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-(3-metil-1,2,4-tiadiazolilo),
2-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-triazolilo),
2-(1-metil-1,3,4-triazolilo), 2-(5-metil-1,3,4-triazolilo),
2-(1,5-dimetil-1,3,4-triazolilo), 4-(5-etoxicarbonil-1,2,3-triazolilo),
4-(5-carboxil-1,2,3-triazolilo), 2-(5-etoxicarbonil-1,3,4-triazolilo), benzoxazolilo, 2-(benzimidazolilo),
10 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolilo), 2-(5-metil-1,3-tiazolilo), 2-(5-metil-1,3-oxazolilo), 2-(1,3-tiazolilo),
5-(1,2,3,4-tiatriazolilo) o 2-(imidazolilo).

15 99. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ACIDO 7-AMINO (SUSTITUIDO)-TIOMETIL-CEFEM-CARBOXILICO 3-SUSTITUIDO.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Febrero de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.p.



25

30

