



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO 477.221	⑬ A1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION 26 Enero 1.979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido al Registro de acuerdo con las leyes que figuran en la presente disposición y según el contenido de la Memoria adjunta.

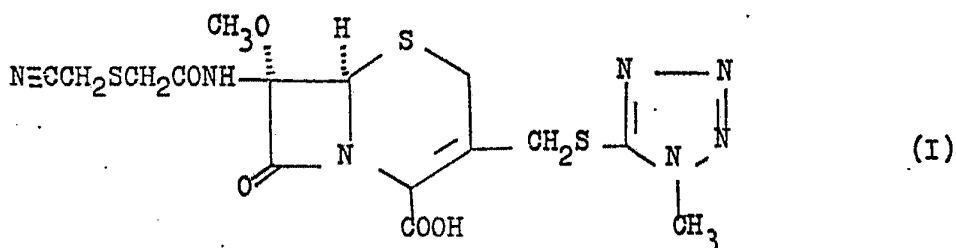
⑭ PRIORIDADES:		
⑮ NUMERO 7999/1978	⑯ FECHA 27 Enero 1.978	⑰ PAIS JAPON
⑳ FECHA DE PUBLICIDAD	㉑ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	㉒ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
㉓ TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 7- 6 -METOXI-CEFALOSPORINA".		
㉔ SOLICITANTE (S) SANKYO COMPANY LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho - Chuo-ku, Tokyo - JAPON.		
㉕ INVENTOR (ES) Tetsuo Hirakoa; Masao Shiozaki; Kimio Iino y Noboru Ishida, todos de nacionalidad japonesa.		
㉖ TITULAR (ES) El mismo solicitante.		
㉗ REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de ácido 7β-cianometiltioacetamido-7α-
metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Este compuesto pertenece a una clase de derivados
de 7α-metoxi-cefalosporina que han resultado de excelente
actividad antibacteriana y, por lo tanto, útiles como pro-
ductos farmacéuticos. Sin embargo, la preparación de 7β-me-
toxicefalosporinas puede ser bastante difícil y, hasta la
10 fecha, solamente se conoce un método para sustituir por otro
grupo el grupo acilo, que forma parte de la cadena lateral
de la posición 7α de la cefamicina C, manteniendo al mismo
tiempo la misma configuración estérica [Journal of the Ame-
rican Chemical Society, 94, 1410 (1972); Tetrahedron Letters
15 3979 (1975)].

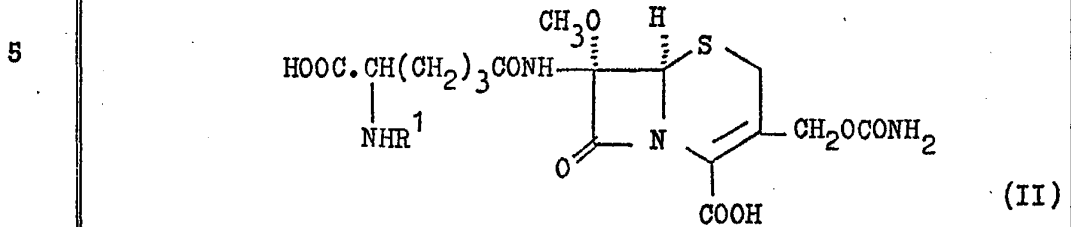
Ahora hemos descubierto un nuevo método para susti-
tuir el grupo acilo de la posición 7β de la cefamicina C,
que es considerablemente mejor que el método conocido y que
permite preparar el compuesto deseado, a saber: ácido 7β-
20 cianometiltioacetamido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Por lo tanto, esta invención consiste en un procedi-
miento para la preparación de un derivado de 7α-metoxicefa-
25 losporina de fórmula (I):

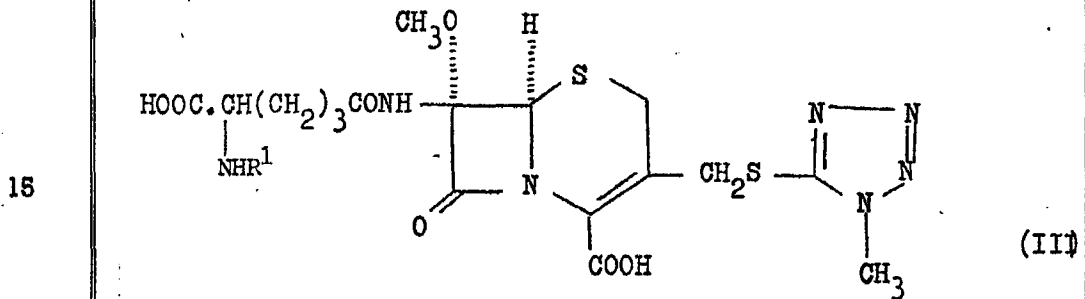


1 o una sal del mismo, cuyo procedimiento comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



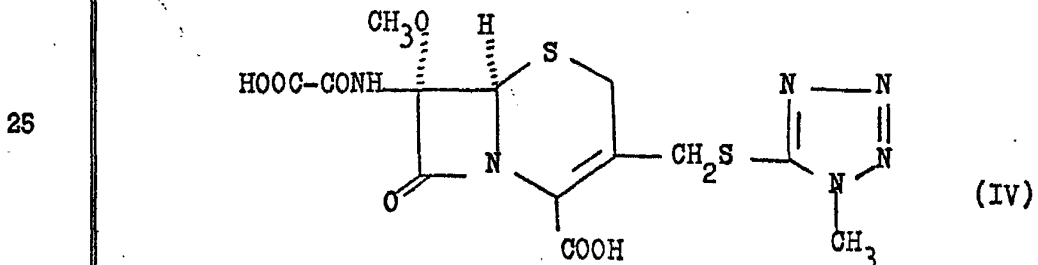
(donde R¹ representa un grupo protector del amino) con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol para dar un compuesto de fórmula (III):



(donde R¹ es el definido anteriormente);

(b) hacer reaccionar dicho compuesto (III) con un haluro de oxalilo;

(c) opcionalmente tratar el producto de la etapa (b) con agua para producir un compuesto de fórmula (IV):

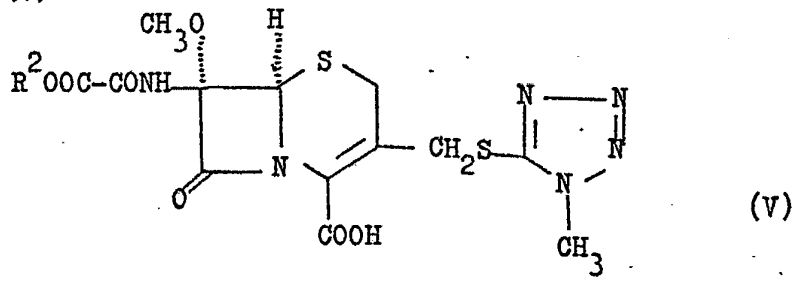


(d) hacer reaccionar el producto de las etapas (b) o (c) con un alcohol de fórmula R²OH (donde R² representa un grupo alquilo inferior) para producir un compuesto de fórmula

30

1 mula (V):

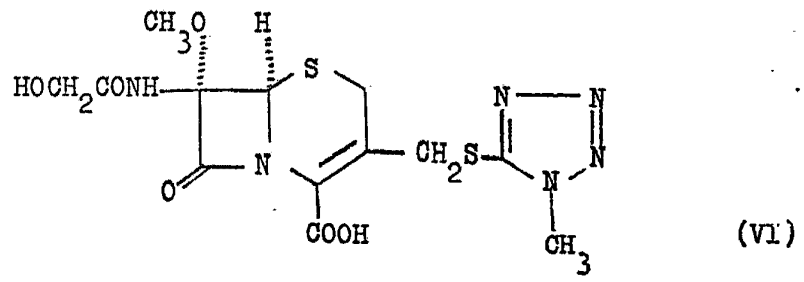
5



(donde R² es el definido anteriormente);

(e) reducir el compuesto (V) con un agente reductor para dar un compuesto de fórmula (VI):

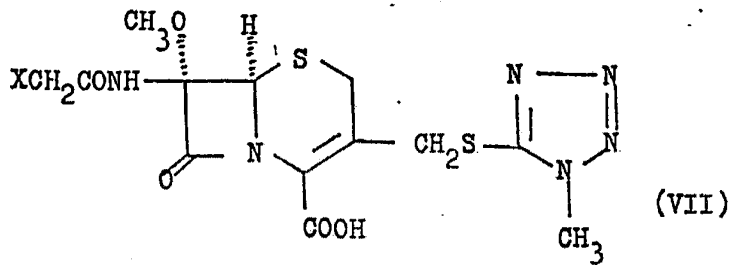
10



15

(f) hacer reaccionar el compuesto (VI) con un agente halogenante o un agente sulfonilante para dar un compuesto de fórmula (VII):

20



25

(donde X representa un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxi orgánico, v.g. un grupo alquilsulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi);

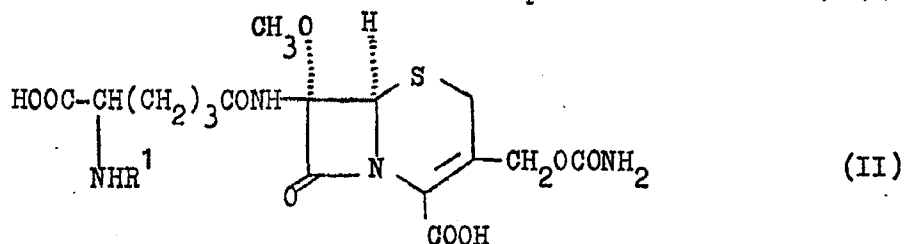
(g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula N≡CCH₂SH o N≡CCH₂SM (donde M representa un metal alcalino) para dar el compuesto (I) y

30

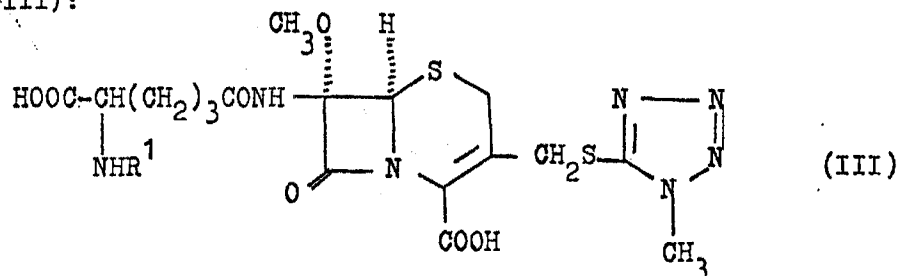
(h) opcionalmente salificar el compuesto (I) para producir una sal del mismo.

1 Normalmente, las etapas (b) y (c) se realizan sin
ningún aislamiento intermedio del producto de la etapa (b);
por consiguiente, estas dos etapas pueden considerarse como
una sola fase del procedimiento. Análogamente, si se omite la
5 etapa (c), entonces las etapas (b) y (d) se llevan a cabo
normalmente sin ningún aislamiento intermedio del producto de
la etapa (b) y, de nuevo, estas dos etapas pueden considerarse
se como una sola fase del procedimiento de la invención. Por
lo tanto, el procedimiento para la preparación del compuesto
10 deseado de fórmula (I) tiene lugar en cinco [omitiendo la
etapa (c)] o seis [(incluyendo la etapa (c))] pasos. La pro-
ducción opcional de una sal constituye un paso final.

El primer paso en el procedimiento de esta invención
15 consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (II):



20 (donde R¹ representa un grupo protector del amino) con 5-mer-
capto-1-metil-1H-tetrazol, para dar un compuesto de fórmula
(III):

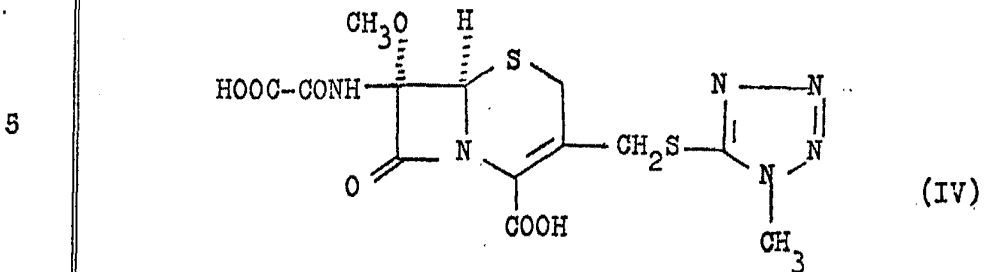


25 (donde R¹ es el definido anteriormente). Los grupos protecto-
res del amino más comúnmente utilizados son los grupos aci-
lo o sulfonilo y estos son los preferidos en el procedimien-
30

1 to de esta invención. Son ejemplos de estos grupos que pue-
den ser representados por R¹ los siguientes: grupos benzóilo
o benzóilo sustituido, como benzóilo, p-nitrobenzóilo, m-ni-
trobenzóilo, p-metilbenzóilo o p-clorobenzóilo; grupos aci-
5 lo alifáticos, como acetilo, propionilo o butirilo; grupos
alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tri-
cloroetoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo o isobutoxicarboni-
lo; y grupos sulfonilo orgánicos, como metanosulfonilo, eta-
nosulfonilo, bencenosulfonilo o p-toluensulfonilo. La reac-
10 ción puede llevarse a cabo por métodos muy conocidos por
los expertos en el campo de este tipo de reacciones. En ge-
neral, el compuesto (II) se hace reaccionar con 1 a 2 equi-
valentes de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol, en solución
acuosa a un pH de 4 a 8; no obstante, no son críticas las
15 condiciones exactas de reacción. La temperatura de reacción
estará comprendida normalmente entre 25 y 100°C y, de acuer-
do con la temperatura y otras condiciones de la reacción,
esta última será normalmente completa dentro de un periodo
de 10 minutos a 10 horas. El producto de reacción de fórmu-
20 la (III) así obtenido puede ser recuperado de la mezcla de
reacción por medios convencionales. Un método adecuado con-
siste en acidular la mezcla de reacción, adecuadamente a un
pH de 2,0 a 2,5, extraer la mezcla con un disolvente orgáni-
co, secar el extracto orgánico sobre sulfato sódico anhi-
25 dro, concentrar el extracto seco por evaporación a presión
reducida y después purificar el residuo, por ejemplo por
recristalización, reprecipitación o purificación en forma
de una sal.

30 El segundo paso del procedimiento de la invención
implica la reacción del compuesto de fórmula (III) con un

1 haluro de oxalilo, seguido de tratamiento con agua para formar un compuesto de fórmula (IV):



10 En esta reacción, el compuesto de fórmula (III) es preferiblemente disuelto o suspendido en un disolvente inerte, normalmente orgánico, como dioxano, tetrahydrofurano, benceno, cloroformo o cloruro de metileno y después se hace reaccionar con el haluro de oxalilo. Aunque no es crítico, el haluro de oxalilo más conveniente es el cloruro de oxalilo. Aunque la reacción puede llevarse a cabo dentro de amplios límites de temperatura (v.g. desde -20° hasta +100°C), normalmente preferimos utilizar una temperatura de 0° a

15 30°C. Algunas veces también se obtienen buenos resultados incorporando una base al sistema reaccionante. Las bases adecuadas son los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico. Esta reacción normalmente es completa en un periodo de 1 a 30 horas, de acuerdo con la temperatura de reacción y otras condiciones. Transcurrido este tiempo, se agrega agua o una solución acuosa

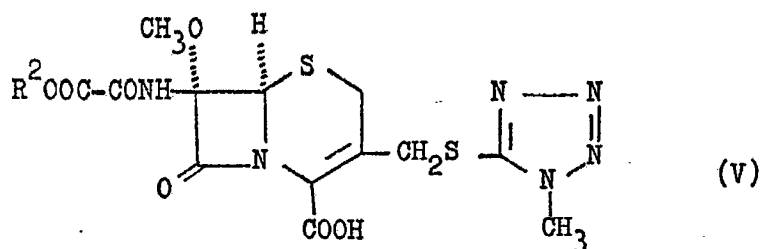
20 tampón a la mezcla de reacción y después la mezcla se agita a una temperatura adecuada (por ejemplo entre -40° y +30°C) para dar el compuesto deseado de fórmula (IV); normalmente esto dura de 5 minutos a 24 horas. Este compuesto puede ser recuperado de la mezcla de reacción por métodos convencionales para la recuperación de este tipo de compuesto, por

25

30

1 ejemplo: acidular la mezcla de reacción, por ejemplo a un
pH de 2 aproximadamente, extraer con un disolvente orgánico
el compuesto deseado de la mezcla de reacción acidulada, se-
5 car el extracto orgánico sobre sulfato sódico anhidro, sepa-
rar el disolvente por destilación y purificar de nuevo el
residuo, por ejemplo por recristalización o reprecipitación.

El tercer paso del procedimiento de esta invención
implica la reacción del compuesto de fórmula (IV) con un
alcohol de fórmula R^2OH (donde R^2 representa un grupo alqui-
10 lo inferior) para dar un compuesto de fórmula (V):



15

(donde R^2 es el definido anteriormente).

20

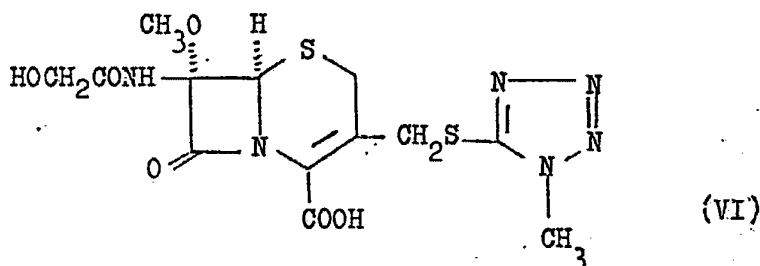
La mejor forma de llevar a cabo esta reacción con-
siste en disolver el compuesto de fórmula (IV) en un alcohol
inferior de fórmula R^2OH (donde R^2 representa un grupo alqui-
lo inferior) y agregar una cantidad catalítica de un ácido
mineral o un ácido de Lewis. La temperatura puede variar den-
tro de amplios límites, generalmente entre -20° y $+100^\circ C$ y
preferiblemente entre 10° y $30^\circ C$. Normalmente la reacción
es completa dentro de un periodo de 30 minutos a 24 horas.
25 Entre los ácidos minerales adecuados se encuentran el ácido
clorhídrico concentrado y el ácido sulfúrico. Los ácidos de
Lewis preferidos son el tricloruro de boro, trifluoruro de
boro, complejos de eterato-trifluoruro de boro, tetracloru-
ro de titanio, tetracloruro de estaño y cloruro de cinc. Si
30 se desea, la mezcla de reacción puede diluirse por adición

30

1 de un disolvente inerte. Los disolventes inertes preferidos
son los hidrocarburos halogenados como cloroformo, cloruro
de metileno o dicloroetano; los éteres como tetrahidrofurano,
éter dietílico o dioxano o los hidrocarburos como benceno,
5 tolueno, ciclohexano, pentano o hexano. Los alcoholes infe-
riores preferidos son metanol, etanol, propanol, isopropanol
o los butanoles. El producto deseado de fórmula (V) puede
ser recuperado de la mezcla de reacción una vez completada
la reacción por medios convencionales. Un método de recupe-
10 ración adecuado consiste en separar parte del alcohol no
utilizado por destilación a presión reducida, diluir la so-
lución residual en un disolvente orgánico no miscible con
agua, lavar la solución orgánica diluida con una solución
acuosa saturada de sal, secar la solución orgánica lavada
15 sobre sulfato sódico anhidro, separar el disolvente por des-
tilación de la solución orgánica seca y después purificar
el residuo, por ejemplo por recristalización, reprecipita-
ción o cromatografía de gases.

20 Como ya se ha explicado, si se desea, la reacción
con agua del producto de reacción del compuesto (III) con
un haluro de oxalilo puede ser omitida. En este caso, el
compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro
de oxalilo, exactamente como se ha descrito antes, y des-
pués el producto de reacción de esta etapa se hace reaccio-
25 nar con un alcohol inferior de fórmula R^2OH , exactamente de
la forma descrita anteriormente para la reacción con agua,
pero sustituyendo el agua o la solución acuosa tampón por
el alcohol. El compuesto resultante de fórmula (V) puede
30 ser recuperado después de la mezcla de reacción como se ha
descrito antes para el compuesto (IV).

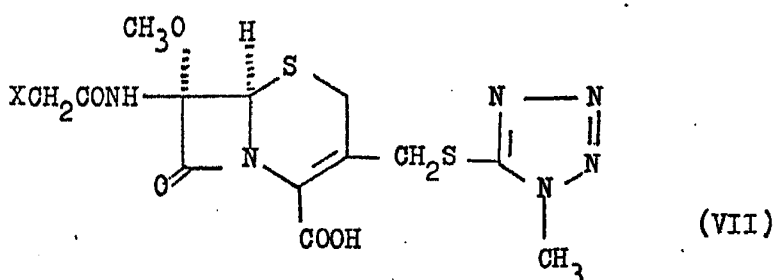
1 En el cuarto paso del procedimiento de la invención,
el compuesto de fórmula (V) obtenido como se ha descrito
antes se reduce para dar un compuesto de fórmula (VI):



10 Un agente reductor preferido para este paso es un
hidruro metálico. La reacción puede llevarse a cabo hacien-
do reaccionar el compuesto (V) con el hidruro metálico en
un disolvente orgánico, como metanol, etanol, tetrahidrofu-
rano o dioxano. Los hidruros metálicos adecuados son el
borohidruro sódico, borohidruro potásico, borohidruro de
15 litio, borohidruro de tetrametilamonio, borohidruro de te-
traetilamonio o cianoborohidruro sódico. Algunas veces es
posible conseguir resultados especialmente buenos convir-
tiendo el grupo ácido carboxílico de la posición 4 del
compuesto de fórmula (V) en la correspondiente sal de metal
20 alcalino y agregando agua a uno de los disolventes orgáni-
cos antes mencionados. Preferiblemente, la reacción se lle-
va a cabo a una temperatura de -30° a +50°C y, cuando se
realiza a una temperatura comprendida dentro de estos lími-
tes, normalmente es completa en unos 5 minutos a 12 horas.
25 El compuesto de fórmula (VI) así obtenido puede ser recupe-
rado de la mezcla de reacción por medios convencionales.
Uno de estos procesos consiste en descomponer el exceso de
hidruro metálico por adición de un ácido, por ejemplo áci-
do acético o ácido clorhídrico; ajustar el pH de la mezcla
30 resultante, por ejemplo a un pH de 2 aproximadamente; ex-

1 traer la mezcla acidulada con un disolvente orgánico, se-
car el extracto orgánico sobre sulfato sódico anhidro, sepa-
rar el disolvente por destilación del extracto orgánico y
después purificar el residuo, por ejemplo por recristaliza-
5 ción o reprecipitación.

En el quinto paso del procedimiento de esta inven-
ción, el compuesto de fórmula (VI) obtenido en el paso ante-
rior se convierte en un compuesto de fórmula (VII):



15 (donde X representa un átomo de halógeno o un grupo sulfo-
niloxi orgánico, como alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi),
por reacción con un agente halogenante o un agente sulfoni-
lante.

Es preferible llevar a cabo este paso de la reacción
20 disolviendo el compuesto (VI) en un disolvente inerte, pre-
feriblemente orgánico, como cloroformo, cloruro de metileno,
dicloroetano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano o
benceno y después haciendo reaccionar la solución con el
agente halogenante o el agente sulfonilante. Son ejemplos
25 de agentes halogenantes adecuados el cloruro de tionilo,
bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de
fósforo, pentacloruro de fósforo u oxicloriguro de fósforo.
Son ejemplos de agentes sulfonilantes adecuados el cloruro
de metanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de
30 bencenosulfonilo y cloruro de p-toluensulfonilo. Preferible-
mente la reacción se lleva a cabo a una temperatura compren

1 dida entre -50°C y $+100^{\circ}\text{C}$ y todavía mejor entre 0°C y 30°C .
De acuerdo con la temperatura y otras condiciones de la
reacción, ésta normalmente es completa dentro de un perio-
do de 30 minutos a 24 horas. Cuando se lleva a cabo esta
5 reacción, hemos encontrado que algunas veces se obtienen re-
sultados especialmente buenos incorporando una base al siste-
ma reaccionante. La base puede ser orgánica o inorgánica y
entre los ejemplos de bases adecuadas podemos citar los car-
bonatos de metales alcalinos y alcalino-térreos, como car-
bonato potásico, carbonato sódico, carbonato bórico o carbo-
nato de litio; los bicarbonatos de metales alcalinos y alca-
lino-térreos, como bicarbonato potásico o bicarbonato sódi-
co y las aminas orgánicas, especialmente las aminas tercia-
rias, como piridina, quinolina, dimetilanilina, dietilani-
lina o trietilamina.
10

15 También hemos hallado que pueden conseguirse resul-
tados ventajosos en la etapa de halogenación o sulfonila-
ción por conversión del radical ácido carboxílico de la po-
sición 4 del sistema cefémico en su correspondiente éster
tri(alquil inferior)silílico; el éster tri(alquil inferior)
20 silílico resultante se hace reaccionar después con el agen-
te halogenante o el agente sulfonilante, exactamente de la
misma manera y bajo las mismas condiciones descritas ante-
riormente. La síntesis preliminar del éster trialquilsilí-
lico puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (VI)
25 con un haluro de tri(alquil inferior)sililo en un disolven-
te inerte, preferiblemente orgánico, tal como cloroformo,
cloruro de metileno, dicloroetano, tetrahidrofurano o dioxo-
no, y en presencia de una base amínica terciaria orgánica.
30 Son ejemplos de haluros de tri(alquil inferior)sililo ade-

1 cuados el cloruro de trimetilsililo y el cloruro de trietil-
sililo. Son ejemplos de bases orgánicas adecuadas la trietil-
amina, piridina, dimetilanilina, dietilanilina y diazaciclo-
5 octano. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una
temperatura comprendida entre -30° y $+50^{\circ}\text{C}$ y, a una tempe-
ratura dentro de estos límites, normalmente es completa den-
tro de un periodo de 5 minutos a 2 horas. La reacción con
el agente halogenante o el agente sulfonilante se lleva a
cabo después como se ha descrito anteriormente.

10 El compuesto deseado de fórmula (VII) puede ser re-
cuperado de la mezcla de reacción una vez completada ésta,
empleando técnicas convencionales. Un método de recupera-
ción adecuado consiste en verter la mezcla de reacción en
15 agua, separar la capa acuosa y acidularla, preferiblemente
a un pH de 2 a 2,5, extraer la capa acuosa acidulada con
un disolvente orgánico, lavar el extracto orgánico con agua,
secar el extracto lavado sobre sulfato sódico anhidro, se-
parar el disolvente por destilación a presión reducida y
purificar el residuo por técnicas como recristalización,
20 reprecipitación y cromatografía de gases.

En el sexto paso del procedimiento de la invención,
el compuesto de fórmula (VII) obtenido antes se convierte en
el cianometiltio-derivado. Este paso se realiza haciendo
reaccionar el compuesto (VII) con un compuesto de fórmula
25 $\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{SH}$ o $\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{SM}$ (donde M representa un metal alcalino).

El compuesto de fórmula $\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{SM}$ puede prepararse
haciendo reaccionar un hidrohaluro de S-cianometiltiurea
de fórmula $\text{NCCH}_2\text{SC}(\text{NH}_2)=\text{NHHX}$ (donde X representa un átomo
de halógeno) con un hidróxido metálico alcalino disuelto
30 en agua o en un disolvente acuoso orgánico o con un alcóxi-

1 do metálico alcalino disuelto en un alcohol inferior. La
reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura
inferior a la temperatura ambiente y todavía mejor por deba-
jo de 0°C. La preparación del compuesto de fórmula $N\equiv CCH_2SH$ o
5 $N\equiv CCH_2SM$ puede llevarse a cabo como etapa preliminar y des-
pués el compuesto resultante puede hacerse reaccionar con el
compuesto de fórmula (VII) o bien la reacción para producir
el compuesto de fórmula $N\equiv CCH_2SH$ o $N\equiv CCH_2SM$ puede realizarse
10 in situ. En este último caso, la reacción se lleva a ca-
bo preferiblemente disolviendo el compuesto (VII) y el hidro-
haluro de S-cianometiltiurea en un disolvente orgánico (co-
mo etanol, metanol, dimetilformamida, acetonitrilo, tetra-
hidrofurano, cloroformo o diclorometano o una mezcla de los
mismos) o en agua o en una mezcla de agua con uno o más di-
15 solventes orgánicos y después agregando el hidróxido metáli-
co alcalino disuelto en agua o en un disolvente orgánico
acuoso o agregando el alcóxido metálico alcalino disuelto en
un alcohol inferior. Cuando el compuesto de fórmula $N\equiv CCH_2SH$
o $N\equiv CCH_2SM$ se prepara en una etapa preliminar, es preferi-
20 ble agregarlo a una solución del compuesto de fórmula (VII)
en un disolvente orgánico (como etanol, metanol, dimetil-
formamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, di-
clorometano o una mezcla de dos o más de los mismos), agua
o una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos.

25 Son ejemplos de alcoholes inferiores adecuados el
metanol, etanol, isopropanol y n-propanol. Entre los alcó-
xidos metálicos alcalinos adecuados se encuentran el etóxi-
do sódico, metóxido sódico, metóxido de litio, etóxido de
litio y propóxido sódico. Entre los hidróxidos metálicos
30 alcalinos adecuados se encuentran el hidróxido sódico, hi-

1 dróxido potásico e hidróxido de litio. La reacción con el
compuesto (VII) se efectúa preferiblemente a una temperatu-
ra comprendida entre -50°C y la ambiente y, a esta tempera-
5 ras, de acuerdo con las otras condiciones de reacción. El
producto deseado de fórmula (I) puede ser recuperado de la
mezcla de reacción por técnicas convencionales, por ejemplo:
se vierte la mezcla de reacción en agua, la mezcla resultant-
te se acidula para ajustar su pH a un valor de, por ejemplo,
10 2-2,5, la mezcla acidulada se extrae con un disolvente orgá-
nico, el extracto orgánico se seca y finalmente el disolvente
se evapora del extracto orgánico para dar el compuesto de-
seado de fórmula (I).

15 Si se desea, este compuesto puede convertirse en
una sal para su administración; esto es especialmente pre-
ferido si la vía de administración es por inyección. La sal
puede prepararse por cualquier método conocido por los ex-
pertos en este campo, por ejemplo puede obtenerse una sal
20 metálica alcalina del compuesto de fórmula (I) por adición
de una cantidad equivalente de un álcali a una solución de
compuesto (I) y después evaporando la solución a sequedad.

25 Es una característica de lo más sorprendente y ven-
tajosa del procedimiento de esta invención que las reaccio-
nes de los pasos 2, 3 y 4 tienen lugar preferentemente so-
bre el grupo COOH o COOR^2 de la cadena 7β . No es necesaria
ninguna precaución específica para evitar la reacción del
grupo COOH de la posición 4 del sistema cefem.

30 El ácido 7β -cianometiltioacetamido- 7α -metoxi-3-(1-
metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico [el
compuesto de fórmula (I)] producido por el procedimiento de

1 esta invención presenta excelente actividad antibacteriana
contra una amplia variedad de bacterias. La actividad anti-
bacteriana es ilustrada por los resultados dados en la si-
5 guiente tabla, que muestra las concentraciones mínimas de
inhibición (CMI) del compuesto frente a varias bacterias.

TABLA

<u>Bacterias</u>	<u>CMI, mcg/ml</u>
<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,2
<u>Staphylococcus aureus</u> (resistente a 10 CP y PC)	0,8
<u>Escherichia coli</u> NIHJ	0,8
<u>Escherichia coli</u> 609 (resistente a CER)	0,8
<u>Flexneri dysenteri</u> bacillus, cepa komagome	0,8
<u>Klebsiella pneumoniae</u> 806	0,8
15 <u>Klebsiella pneumoniae</u> 846 (resistente a CER)	>200
<u>Proteus vulgaris</u>	1,5
<u>Salmonella enteritidis</u> Gaertner	0,2

Abreviaturas:

20 CP = cefalosporina
PC = penicilina
CER = cefaloridina.

25 El compuesto de la invención puede administrarse
por vía oral o parenteral en diversas formas convencionales,
por ejemplo como cápsulas, tabletas o inyecciones. Normal-
mente, la forma más adecuada es la inyección. La dosis va-
riará con la edad, síntomas y peso corporal del paciente,
pero normalmente preferimos administrar de 100 a 3000 mg
del compuesto al día a un adulto, en dosis fraccionadas,
normalmente 3 o 4 dosis al día. Sin embargo, si es neces-
30 rio pueden administrarse dosis mayores que éstas.

1 El procedimiento de la invención es ilustrado me-
diante el siguiente ejemplo no limitativo.

EJEMPLO

5 (i) Acido 7 β -(5-carboxi-5-isobutoxicarbonilaminovaleramido)-
7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-
4-carboxílico.

10 Se disuelven 5,6 g de ácido 3-carbamoiioximetil-7 β -
(5-carboxi-5-isobutoxicarbonilaminovaleramido)-7 α -metoxi-3-
cefem-4-carboxílico en 120 ml de agua. A la solución se
15 agregan 5,6 g de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol y el pH de
la solución resultante se ajusta a 6,0 mediante la adición
de amoniaco acuoso. Después la mezcla de reacción se agita
durante 5 horas a 70°C y a continuación se ajusta el pH a
2,0 mediante la adición de ácido clorhídrico diluído mien-
20 tras se enfría con hielo. Después la solución se satura con
cloruro sódico y se extrae con acetato de etilo. El extrac-
to se seca sobre sulfato sódico anhidro y después se separa
el disolvente por destilación a presión reducida. El aceite
resultante se agita con 500 ml de éter dietílico. El polvo
25 blanco que se forma se recoge por filtración y se purifica
por cromatografía en capa fina sobre gel de sílice, desarro-
llando con una mezcla 8:5:2:1 en volumen de cloroformo, eta-
nol, ácido acético y agua. Se obtienen 0,55 g de ácido 7 β -
(5-carboxi-5-isobutoxicarbonilaminovaleramido)-7 α -metoxi-
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.
Espectro de resonancia magnética nuclear (deuterioacetona)

δ ppm:

30 0,90 (6H, doblete $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH-} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$)

1

1,4-2,2 (4H, multiplete, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$)

2,2-2,7 (2H, multiplete, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$)

3,50 (3H, singlete, $-\text{CH}_3\text{O}$ en la posición 7 α)

3,72 (3H, singlete ancho, H_2 en la posición -2)

5

3,85 (2H, doblete $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$)

4,04 (3H, singlete, $\text{N}-\text{CH}_3$)

4,45 (2H, singlete ancho, CH_2S)

10

alrededor de 4,3 (1H, multiplete, $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{CH}$)

5,12 (1H, singlete, H en la posición 6)

6,44 (1H, doblete, $J = 8,5 \text{ Hz}$, $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{CH}$)

15

7,95 (2H, singlete ancho, COOH)

8,35 (1H, singlete, CH_2CONH)

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

20

Se disuelven 602 mg del ácido 7 β -(5-carboxi-5-isobutoxicarbonilaminovaleramido)-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico obtenido en la

25

etapa (i) en 10 ml de dioxano anhidro. A la solución resultante se agregan con agitación 636 mg (6 milimoles) de carbonato sódico y después 0,513 ml (6 milimoles) de cloruro de oxalilo. Después la mezcla se agita durante la noche a

la temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla con

hielo, se añaden 10 ml de agua y el pH se ajusta a 1,5-2,0

y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 30 mi-

nutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se

satura de cloruro sódico y se extrae con acetato de etilo.

30

La fase de acetato de etilo se lava con solución acuosa de

1 cloruro sódico y después se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro. El acetato de etilo se separa por destilación a pre-
sión reducida y el aceite residual se somete a cromatografía
5 sobre 10 g de gel de sílice eluyendo con benceno-acetato de
etilo. Se obtienen 310 mg del ácido β -carboxicarbonilamino-
 7α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico deseado.

Espectro de absorción infrarroja (Nujol - nombre registrado)
cm⁻¹:

10 3500-2500, 1775, 1710, 1630 (débil).

Espectro de resonancia magnética nuclear (deuterioacetona)

δ ppm:

3,60 (3H, singlete, OCH₃)

3,71 (2H, singlete ancho, H₂ en la posición 2)

15 4,02 (3H, singlete, N-CH₃)

4,37, 4,63 (2H, cuartete AB, J = 14 Hz, CH₂-S en
la posición 3)

5,17 (1H, singlete, H en la posición 6)

8,03 (2H, singlete ancho, COOH)

20 8,94 (1H, singlete ancho, NH).

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

Se disuelven 38 mg del ácido 7β -carboxicarbonilamí-
no- 7α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-
4-carboxílico obtenido en la etapa (ii) anterior en 2 ml de
25 metanol. Después se agregan a la solución 2 gotas de ácido
clorhídrico concentrado y se deja en reposo durante la no-
che. A continuación la solución se extrae con acetato de
etilo y el extracto se lava sucesivamente con agua y una
30 solución acuosa de cloruro sódico; después el extracto se

1 seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el acetato de etilo por destilación a presión reducida para dar 35 mg del ácido 7 α -metoxi-7 β -metoxicarbonilcarbonilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico deseado.

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (deuterioacetona)

δ ppm:

3,54 (3H, singlete, OCH₃)

3,69 (2H, singlete ancho, H₂ en la posición 2)

3,86 (3H, singlete, COOCH₃)

10 4,00 (3H, singlete, N-CH₃)

4,32, 4,60 (2H, cuartete AB, J = 14 Hz, CH₂-S en

la posición 3)

5,12 (1H, singlete, H en la posición 6)

8,86 (1H, singlete ancho, NH).

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

20 A 44 mg del ácido 7 α -metoxi-7 β -metoxicarbonilcarbonilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, obtenido como se ha descrito en la etapa (iii), se agregan 10 mg de bicarbonato sódico y después 1 ml de agua para formar una solución. A esta solución se añaden 4 ml de metanol y después se enfría a una temperatura comprendida entre -20°C y -15°C. A continuación se agregan

25 5 mg de borohidruro sódico a la solución y se agita la mezcla. Al cabo de 10 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a 2,0 mediante la adición de ácido clorhídrico diluído y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con una solución acuosa de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico, después de lo cual el acetato

30 de etilo se separa por destilación a presión reducida para

dar 40 mg de ácido 7 β -hidroxiacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol) cm^{-1} :

3220, 1775, 1700.

Espectro de resonancia magnética nuclear (deuterioacetona)

δ ppm:

3,50 (3H, singlete, OCH_3)

3,70 (2H, singlete ancho, H_2 en la posición 2)

4,00 (3H, singlete, N-CH_3)

4,12 (2H, singlete, COCH_2OH)

4,30, 4,57 (2H, cuartete AB, $J = 14$ Hz, CH_2S en la posición 3)

5,13 (1H, singlete, H en la posición 6)

5,30 (1H, singlete ancho, OH)

7,35, 7,95 (cada 1H, singlete ancho, COOH , NH)

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

A 42 mg del ácido 7 β -hidroxiacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, preparado como se ha descrito en la etapa (iv), disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano se agregan 10 mg de trietilamina y después 30 mg de cloruro de trimetilsililo a la temperatura ambiente; a continuación la mezcla resultante se agita durante 15 minutos. A esta mezcla se agregan con agitación 50 mg de carbonato potásico y 30 mg de cloruro de tionilo y después la mezcla se deja reaccionar durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua, se ajusta el pH a 2,0 por adición de ácido clorhídrico diluído y después la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lava con solución acuosa

1 saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico.
Por separación del acetato de etilo por destilación a presión reducida, se obtienen 40 mg del ácido 7β-cloroacetamido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico deseado.

5 Espectro de absorción infrarrojo (cloroformo) cm^{-1} :

1778, 1730

Espectro de resonancia magnética nuclear (deuterioacetona)

δ ppm:

10 3,52 (3H, singlete, OCH_3)
3,70 (2H, singlete ancho, H_2 en la posición 2)
4,00 (3H, singlete, N-CH_3)
4,25 (2H, singlete, CH_2Cl)
15 4,33, 4,58 (2H, cuartete AB, $J = 14 \text{ Hz}$, CH_2S en la posición 3)
5,11 (1H, singlete, H en la posición 6)
7,45 (1H, singlete ancho, NH o COOH)
8,50 (1H, singlete ancho, NH o COOH).

20 (vi) Cianometilmercapturo sódico

Se disuelven 228 mg de hidrocloreuro de cianometilisotiourea en 1 ml de dimetilformamida y se agregan 70 mg de sodio disueltos en 1,5 ml de etanol anhidro (dando una solución etanólica de etóxido sódico), mientras se enfría con hielo. Después la mezcla se agita durante 5 minutos.

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

30 En 2,5 ml de dimetilformamida se disuelven 337 mg del ácido 7β-cloroacetamido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, obtenido como se ha descrito en la etapa (v), y la solución resultante se

1 enfría a -20°C . Después se agregan a la solución 0,14 ml
de trietilamina.

5 La solución de cianometilmercapturo sódico [obtenida
en la etapa (vi)] se agrega después a la solución anterior
a una temperatura comprendida entre -15° y -20°C . La mezcla
de reacción se agita a -20°C durante una hora y después se
vierte en una mezcla de 15 ml de agua de hielo y 0,6 ml de
solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 %. Se añaden des-
10 pués 10 ml de una solución acuosa de tampón de fosfato (pH
7,8) y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo.
La fase acuosa se ajusta a pH 2,0 por adición de solución
acuosa de ácido clorhídrico al 10 %, se satura de cloruro
sódico y se extrae cinco veces con acetato de etilo. Los ex-
15 tractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se separa
el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo
se purifica por cromatografía en capa fina sobre gel de sí-
lice, desarrollando con una mezcla 4:1:1 en volumen de n-bu-
tanol, ácido acético y agua, para dar 183 mg del ácido 7 β -
20 cianometiltioacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico deseado.

Espectro de absorción ultravioleta (etanol) λ_{max} $\mu\mu$:
274 ($\epsilon = 9000$).

Espectro de resonancia magnética nuclear (deuterioacetona)

δ ppm:

25 3,50 (3H, singlete, OCH_3 en la posición 7)
3,60 (2H, singlete, NCCH_2S o $-\text{SCH}_2\text{CO}$)
alrededor de 3,5-3,7 (2H, cuartete, H_2 en la posi-
ción 2)
3,70 (2H, singlete, NCCH_2S o SCH_2CO)
30 3,98 (3H, singlete, N-CH_3)

1

4,3-4,6 (2H, cuartete, CH₂S en la posición 3)

5,10 (1H, singlete, H en la posición 6)

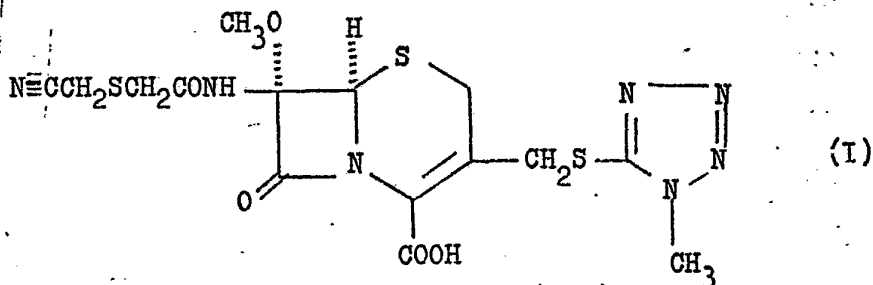
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de 7 α -metoxicefalosporina de fórmula (I):

10

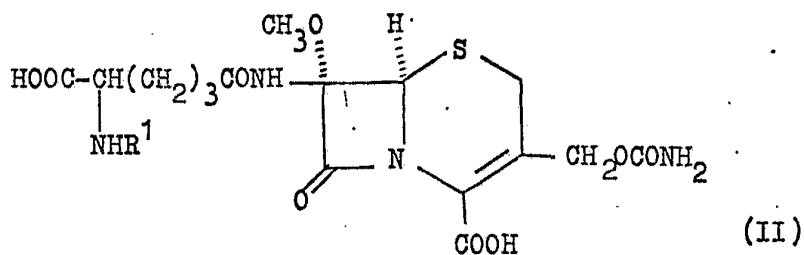


15

o una sal del mismo, cuyo procedimiento comprende las siguientes etapas:

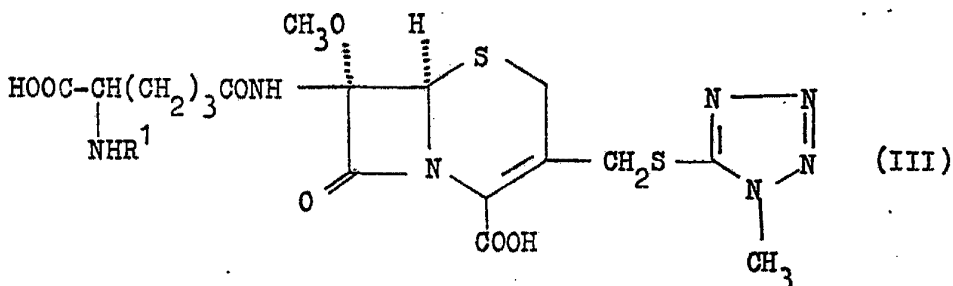
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

20



(donde R¹ representa un grupo protector del amino) con 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol para dar un compuesto de fórmula (III):

25



30

1

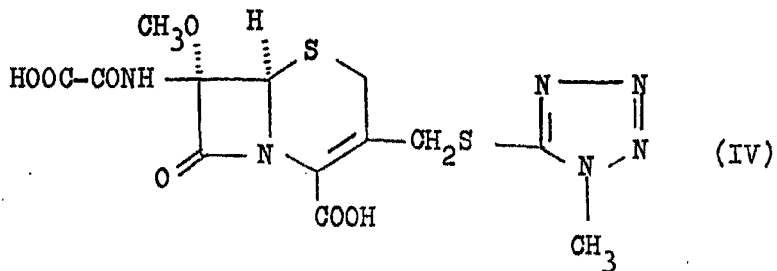
(donde R^1 es el definido anteriormente);

(b) hacer reaccionar dicho compuesto (III) con un haluro de oxalilo;

5

(c) opcionalmente tratar el producto de la etapa (b) con agua para producir un compuesto de fórmula (IV):

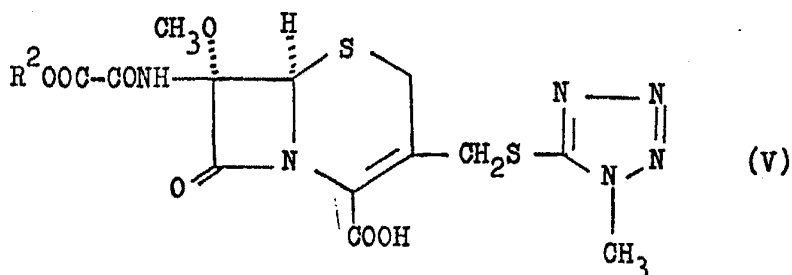
10



15

(d) hacer reaccionar el producto de las etapas (b) o (c) con un alcohol de fórmula R^2OH (donde R^2 representa un grupo alquilo inferior) para producir un compuesto de fórmula (V):

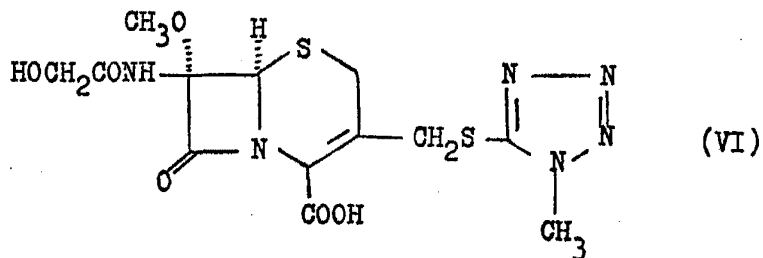
20



(donde R^2 es el definido anteriormente);

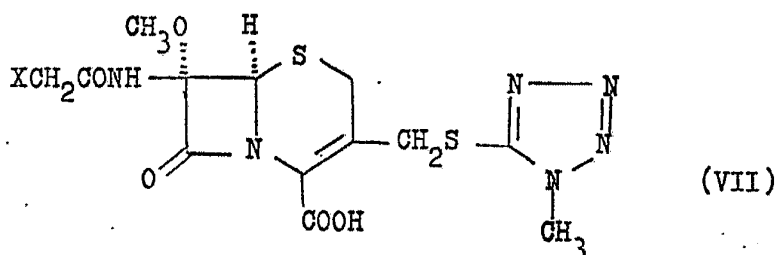
(e) reducir el compuesto (V) con un agente reductor para dar un compuesto de fórmula (VI):

25



30

(f) hacer reaccionar dicho compuesto (VI) con un agente halogenante o con un agente sulfonilante para dar un compuesto de fórmula (VII):



(donde X representa un átomo de halógeno o un grupo orgánico sulfoniloxi);

(g) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula $N\equiv CCH_2SH$ o $N\equiv CCH_2SM$ (donde M representa un metal alcalino) para dar el compuesto de fórmula (I) y

(h) opcionalmente salificar el compuesto de fórmula (I) para producir una sal del mismo.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde X representa un grupo alquilsulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, donde, en la etapa (g), se emplea un compuesto de fórmula $N\equiv CCH_2SM$ (donde M es el definido en la Reivindicación 1).

20 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 y 3, donde el compuesto de fórmula $N\equiv CCH_2SH$ o $N\equiv CCH_2SM$ (donde M es el definido en la Reivindicación 1) se prepara por reacción in situ de un hidrohaleuro de S-cianometiltiourea con un hidróxido o alcóxido de metal alcalino.

25 5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde el compuesto de fórmula $N\equiv CCH_2SH$ o $N\equiv CCH_2SM$ se agrega como tal a la mezcla de reacción en la etapa (g).

30 6. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde se emplean de 1 a 2 equivalentes de dicho 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol por equivalente

1 de compuesto de fórmula (II).

7. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de una base.

5 8. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde se omite la etapa (c).

9. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde el alcohol de fórmula R^2OH empleado en la etapa (d) es metanol o etanol.

10 10. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde la etapa (d) se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido mineral o un ácido de Lewis.

15 11. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde el agente reductor empleado en la etapa (e) es un hidruro metálico.

20 12. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde, en la etapa (e), el grupo ácido carboxílico de la posición 4 del compuesto de fórmula (V) se convierte primero en una sal metálica alcalina antes de la reducción y la reducción se lleva a cabo en presencia de agua.

25 13. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde la etapa (f) se realiza en presencia de una base.

30 14. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde el agente halogenante o el agente sulfonilante empleado en la etapa (f) está seleccionado entre cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentacloruro de fós-

1 foro, oxiclорuro de fósforo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo.

5 15. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde, en la etapa (f) antes de la reacción con el agente halogenante o el agente sulfonilante el grupo ácido carboxílico de la posición 4 del compuesto de fórmula (VI) se convierte en su éster tri(alquil inferior) silílico.

10 16. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es el ácido 7 β -cianometiltioacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico, en la etapa (a), el compuesto de fórmula (II) es el ácido-3-carbamoiloximetil-7 β -(5-carboxi-15 5-isobutoxicarbonilaminovaleramido)-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxílico y la reacción se lleva a cabo a un pH de 6,0 aproximadamente y una temperatura de unos 70°C; en la etapa (b), el compuesto de fórmula (III) es: el ácido 7 β -(5-carboxi-20 xi-5-isobutoxicarbonilaminovaleramido)-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico, el holo- ro de oxalilo es cloruro de oxalilo y la reacción se realiza en dioxano anhidro, a la temperatura ambiente y en presencia de una base; en la etapa (d), el producto de la etapa (b) es el ácido 7 β -carboxicarbonilamino-7 α -metoxi-3-(1-metil-25 1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico el alcohol es metanol y la reacción se efectúa en presencia de ácido clorídrico concentrado, en la etapa (e), el compuesto de fórmula (V) es el ácido 7 α -metoxi-7 β -metoxicarbonil-carbonilami- no-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxí-30 lico, el agente reductor es borohidruro sodico y la reacción

1 se realiza en metanol acuoso y en presencia de una base,
a una temperatura comprendida entre -20°C y -15°C ; en la
etapa (f), el compuesto de fórmula (VI) es el ácido 7B-hi-
droxiacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tio-
5 metil-3-cefem-4-carboxílico que previo tratamiento con cloru-
ro de trimetilsililo en tetrahidrofurano y en presencia de
una base orgánica, se hace reaccionar con cloruro de tionilo
como agente halojenante a la temperatura ambiente; en la eta-
pa (g), el compuesto de fórmula (VII) es el ácido 7B-cloroa-
10 cetamido-7 α -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-
3-cefem-4-carboxílico, el compuesto de fórmula $\text{N}=\text{CCH}_2\text{SH}$ es
carboxílico, cianometilmercapturo sódico en solución etanó-
lica y la reacción se realiza en solución en dimetilformami-
da, a una temperatura comprendida entre -15° y -20°C .

15 17. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de reaaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 7 α -
-METOXICEFALOSPORINA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintinueve pá-
ginas mecanografiadas y dibujos adjuntos

Madrid, 26 de Enero de 1979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30