

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro ES 479166
con los datos que figuran en la presente descripción y según el tenor de la Memoria adjunta.

479166
FECHA DE PRESENTACION 31 marzo 1.979

AI

DIVISIONAL I

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO 68699/1977 90772/1977 10772/1978		52 FECHA 10 junio 1.977 28 julio 1.977 e febrero 1.978	53 PAIS Japón Japón Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/36/A61K 31/545	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 470.689 del 9.6.1978	
54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 7 α -METOXI-7 β -(4-METILEN SUSTITUIDO-1,3-DITIETAN-2-IL)CARBOXAMIDO-3-HETEROCICLO-TIOMETIL- Δ^3 -CEFEM-4-CARBOXILICO.			
71 SOLICITANTE (ES) YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE No. 15, Nihonbashi-Honcho 2-chome - Chuo-ku, Tokyo - JAPON.			
72 INVENTOR (ES) Masaru Iwanami; Tetsuya Maeda; Yoshinobu Nagano; Masahura Fujimoto; Noriaki Nagano y Atsuki Yamazaki.			
73 TITULAR (ES) El mismo solicitante.			
74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.			

1 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una nueva serie de compuestos de cefalosporina con actividad antibacteriana. Que nosotros sepamos, los compuestos de esta invención aquí descritos son nuevos.

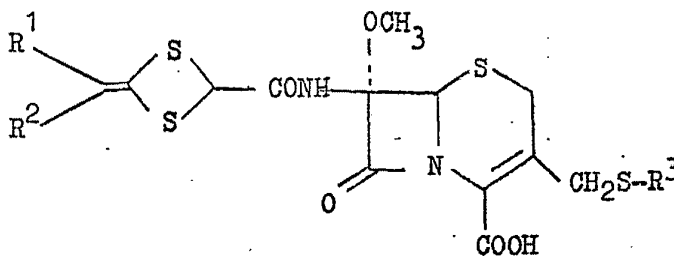
10 DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

15 En las últimas décadas se han investigado diversos antibióticos y se han utilizado para el tratamiento de varias enfermedades infecciosas de los animales, incluido el hombre, pero como en muchos casos aparecen bacterias resistentes, existen algunas enfermedades infecciosas que no han sido tratadas por antibióticos conocidos. Además, constantemente se están buscando nuevos antibióticos para complementar y ampliar el arsenal de los médicos, especialmente para el tratamiento de las infecciones que implican agentes patógenos que se han vuelto resistentes a los agentes quimioterápicos actualmente en uso.

20 Se conocen diversas cefalosporinas y varias descripciones, como la patente alemana publicada n° 2.356.388 se refieren a una variedad de cefalosporinas o grupos acílicos heterocíclicos en sentido muy general pero ninguna de ellas especifica los compuestos de esta invención.

25 COMPENDIO DE LA INVENCION

De acuerdo con esta invención, se proporcionan las nuevas cefalosporinas representadas por la fórmula I



(I)

1 donde R^1 representa un grupo carboxilo o un resto derivado
funcional del mismo; R^2 representa un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un gru
5 po alcanofilo inferior, un grupo $R^4S(O)_n$ (donde R^4 representa
un grupo alquilo inferior y n representa 0, 1 o 2), un grupo
arilo, un grupo aroilo, un grupo carboxilo, un grupo derivado
funcional de un grupo carboxilo, un grupo alqueno inferior,
un grupo sulfamofilo o un resto heterocíclico y R^3 representa
10 un grupo alquil(inferior)tetrazolilo o un grupo alquil(infe-
rior)tiadiazolilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de cefalosporina de esta invención ejer
cen una excelente actividad antibacteriana, especialmente
contra las bacterias gram negativas.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

15 El término "resto de un derivado funcional" de un gru
po carboxilo representado por R^1 o R^2 de fórmula general I
significa, por ejemplo, un resto de un éster alquílico infe-
rior de un ácido carboxílico, un resto de un éster aralquí-
lico de un ácido carboxílico, un grupo carbamofilo, un grupo
20 carbazofilo (NH_2NHCO-), un grupo ciano, etc. Asimismo, el gru
po alquilo inferior en la fórmula general es un grupo alqui
lo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, tal como
un grupo metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, etc.

25 Son ejemplos del grupo arilo los grupos fenilo, nafti-
lo, etc. Son ejemplos del grupo aroilo los grupos benzofilo,
naftofilo, etc.

30 En la fórmula general I, R^3 representa, como se ha in-
dicado, un grupo alquil(inferior)tetrazolilo o un grupo
alquil(inferior)tiadiazolilo y son ejemplos del grupo tetra-
zolilo los 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, etc, y

1 ejemplos del grupo tiadiazolilo los grupos 1,3,4-tiadiazolilo,
lo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, etc.

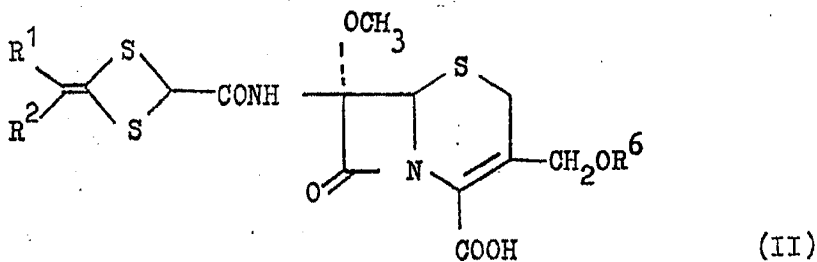
Además, los grupos y restos representados por R^1 y
 R^2 , de fórmula general I, pueden haber sido sustituidos cuan-
do pueden contener sustituyentes. Por ejemplo, son ejemplos
de los grupos o restos sustituidos un grupo N-monoalquilcar-
bamoilo, N-dialquilcarbamoilo y alcoxicarbonilamino para R^1 ;
un grupo hidroxialquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, aril-
alquilo, hidroxifenilo y alcoxifenilo para R^2 .

10 Los compuestos de esta invención pertenecen a los de-
rivados de 7-metoxicefalosporina descritos por la fórmula
general I y la característica más específica de estos com-
puestos es que el grupo acilo de la posición 7 β se origina
en el ácido 4-metilen sustituido-1,3-ditioetan-2-carboxílico.
15 La acilación por un ácido carboxílico cíclico de cuatro
miembros no se conocía antes de ahora en el campo de la quí-
mica de la cefalosporina y, en especial, el ácido 1,3-di-
tietan-carboxílico utilizado en uno de los procedimientos pa-
ra la preparación de los compuestos de esta invención, des-
crito más adelante, es un compuesto nuevo que no ha sido des-
crito anteriormente en ninguna literatura.

Los compuestos de esta invención se preparan por el si-
guiente procedimiento:

25 En este procedimiento, el compuesto de fórmula general
I se prepara por reacción del ácido 3-acetoximetil o 3-car-
bamoiloximetil-7 β -(1,3-ditietan-carboxamido 4-sustituido)-
7 α -metoxi- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, representado por la fórmu-
la general II:

30



5 donde R^1 y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula general I y R^6 representa un grupo acetilo o un grupo carbamoilo, con el tíol heterocíclico representado por la fórmula general III

10



10 donde R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula general I o un derivado metálico alcalino del mismo en el átomo de hidrógeno del grupo mercapto.

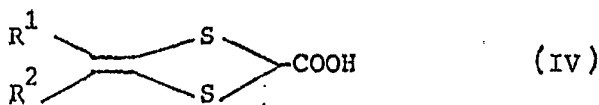
15

15 La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o calentando, habitualmente en un disolvente inerte. Son ejemplos de disolventes inertes la acetona, dimetilformamida, metanol, etanol, agua y un tampón de fosfato y, si es necesario, se utiliza una mezcla de ellos. Cuando el compuesto de fórmula general III se utiliza en estado libre, es preferible efectuar la reacción en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un hidrógeno-carbonato de metal alcalino, una trialquilamina, piridina, dimetilanilina, etc. Una vez terminada la reacción, el compuesto de fórmula I formado se aísla acidulando la mezcla de reacción y recuperando el precipitado así formado o sometiendo la mezcla de reacción a extracción con disolvente.

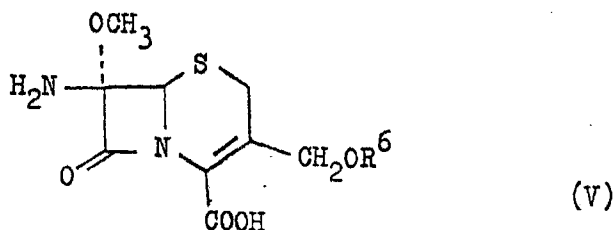
25

30

30 Además, el compuesto de fórmula II utilizado en el procedimiento puede obtenerse por reacción del compuesto de fórmula general IV:



5 donde R^1 y R^2 tienen el mismo significado anterior y ácido 7 β -amino-7 α -metoxicefalosporánico (R^6 en la fórmula es un grupo acetilo) o ácido 7 β -amino-3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi- Δ^3 -cefem-4-carboxílico (R^6 en la fórmula es $-\text{CONH}_2$), representado por la fórmula general V:



15 donde R^6 tiene el mismo significado que en la fórmula general II.

20 La reacción del compuesto de fórmula general IV y el compuesto de fórmula general V se lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte calentando o enfriando, pero a fin de evitar la epimerización del grupo metoxi en la posición 7 α durante la reacción, es preferible realizar la reacción a baja temperatura, particularmente a temperaturas inferiores a -20°C .

25 Y los compuestos pueden hacerse reaccionar directamente entre sí en presencia de un agente condensante tal como N,N' -díciclohexilcarbodiimida, etc, pero es adecuado emplear el compuesto de fórmula IV posteriormente a la introducción de grupos protectores conocidos en R^1 y R^2 según las propiedades de R^1 y R^2 y también el compuesto de fórmula V posteriormente a la introducción de un grupo protector conocido del grupo carboxilo en la posición 4. Por ejemplo, cuando R^1 y/o R^2 del compuesto de fórmula IV es un grupo carboxilo, el grupo carboxilo del compuesto y también el grupo carbo-

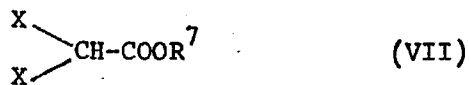
30

1 xilo en la posición 4 del compuesto de fórmula V están pre-
viamente protegidos por un grupo trifenilmetilo, un grupo
t-butilo, un grupo benzhidrilo, etc, y además el ácido car-
boxílico en la posición 2 del compuesto de fórmula general
5 IV o el grupo amino en la posición 7 β del compuesto de fór-
mula V se convierten en derivados reactivos previamente a
que se lleve a cabo la reacción. Ejemplos preferidos del de-
rivado reactivo del ácido carboxílico son un haluro de áci-
do, un anhídrido de ácido combinado, un éster activo, una
10 amida activa, un anhídrido de ácido, una azida de ácido, etc.

Los compuestos de fórmula general IV son compuestos nue-
vos y se obtienen haciendo reaccionar el 2,2'-di-etilen sus-
tituído-1,1-ditíol representado por la fórmula general VI



donde R^1 y R^2 tienen el mismo significado anterior, con un
ácido dihalogenoacético o el éster alquílico inferior del mis-
mo representado por la fórmula general VII

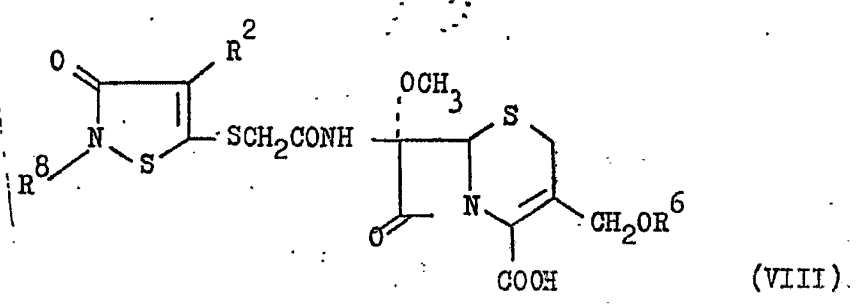


donde X representa un átomo de halógeno y R^7 representa un
átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y, posterior-
mente, cuando el compuesto de fórmula general VII es el éster
25 alquílico inferior, liberar el grupo alquilo o convertirlo en
un derivado reactivo.

Además, algunos compuestos de fórmula general II pue-
den obtenerse tratando el compuesto de fórmula general VIII

1

5

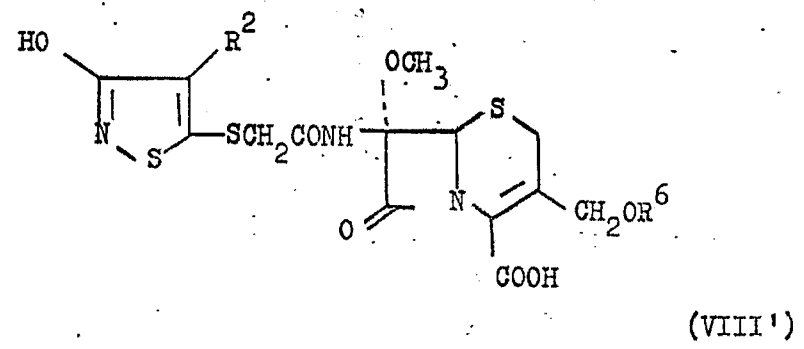


10

15

donde R^2 y R^6 tienen el mismo significado anterior, R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, bajo una base tal como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, etc, en agua o en un disolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, etc, solos o en combinación con los mismos, a temperatura ambiente o calentando. Cuando R^8 , de la fórmula general VIII, es un átomo de hidrógeno, el derivado de la fórmula incluye el tautómero de la fórmula VIII' siguiente:

20



25

30

donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado anterior.

Los compuestos obtenidos mediante esta invención presentan excelente actividad antibacteriana, especialmente contra las bacterias gram-negativas, como se indica a continuación:

TABLA (C.M.I.) (Y/ml)

Ej. n°	Escherichia coli, NIHJ	Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	Proteus vulgaris OXK US	Proteus morgani Kono	Serratia marcescens
1	0,09	0,20	0,78		
5	0,09	0,09	0,78	1,56	0,78
	0,09	0,09	0,39	0,78	0,39
	0,78	0,39	0,78	6,25	6,25
	0,09	0,09	0,39	0,39	0,39
10	0,19		0,39	0,78	0,78
	0,19	0,19	1,56	0,39	0,39
	0,78	0,39	0,78		
	0,19	0,19	1,56	1,56	0,78
	0,19	0,19	1,56	3,13	0,78
15	0,39	0,39	0,78	6,25	6,25
	0,39	0,39	0,78	0,39	12,5
	0,78	0,78	3,13		
	0,19	0,09	0,78	0,39	1,56
	0,78	0,39	0,78	3,13	3,13
20	1,56	1,56	1,56	6,25	6,25
	0,39	0,39	0,78	3,13	0,78
	0,19	0,09	0,78	0,39	0,39
	0,78	0,39	1,56	1,56	0,78
	0,78	0,78	1,56	6,25	1,56
25	≤ 0,20	0,20	0,78	0,78	0,39

Los compuestos de fórmula I obtenidos en esta invención pueden convertirse fácilmente en sus sales no tóxicas o eficaces, farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen las de metales alcalinos como sodio o potasio (por ejemplo empleando 2-etilhexanoato sódico o potásico), las sales

1 amónicas y las sales de aminas orgánicas como las formadas
con procaína o etanolamina, que pueden ser preparadas por los
expertos en este campo por métodos conocidos.

5 Además, también son objeto de esta invención las com-
posiciones farmacéuticas con actividad antibacteriana, cons-
tituidas por un vehículo farmacéutico y una cantidad activa
peró no tóxica del compuesto de fórmula I, así como los mé-
todos de combatir las infecciones bacterianas por administra-
ción de dichas composiciones farmacéuticas a un huésped ani-
10 mal o humano infectado, en una cantidad no tóxica suficien-
te para combatir dichas infecciones.

Los compuestos de esta invención pueden ser administra-
dos por vía oral, rectal o por inyección, por ejemplo subcu-
tánea, intramuscular o intravenosamente.

15 La inyección de soluciones o suspensiones estériles
adecuadamente preparadas que contienen una cantidad efectiva
pero no tóxica del compuesto de cefalosporina de esta inven-
ción constituye la vía preferida de administración.

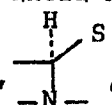
20 Las dosis del compuesto de cefalosporina de esta inven-
ción son habitualmente de 250 a 3000 mg al día para un adulto
y pueden ser modificadas diversamente de acuerdo con la gra-
vedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado del pa-
ciente.


EJEMPLO DE REFERENCIA


25 En 8 ml de una solución acuosa de hidrógeno-carbonato
sódico al 5 % se disuelven 200 mg de ácido 7 β -(4-carboxi-3-
hidroxi-isotiazol-5-il)tioacetamido-7 α -metoxicefalosporánico.
La solución se agita durante 2 horas a la temperatura ambien-
te. Una vez terminada la reacción, la mezcla obtenida se ajusta
30 a pH 1 con ácido clorhídrico 2N y después se extrae dos


1 veces con una mezcla 1:1 en volumen de n-butanol y acetato
de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa
saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico
anhidro y el disolvente se separa por destilación para dar
5 180 mg (rendimiento 90 %) de ácido 7 β -{4-[(carbamoil) (carbo-
xi)metilen]-1,3-ditioetan-2-il}carboxamido-7 α -metoxi- Δ^3 -ce-
falosporánico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

10 δ (ppm): 5,20 (1H, , s),

5,12 (1H, , s),

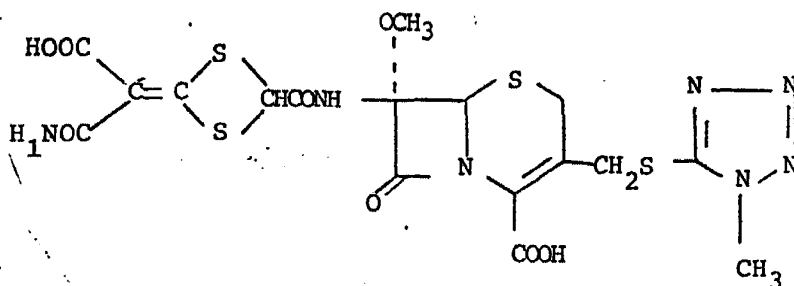
4,82 (2H, , q),

15 3,48 (2H, , q),

3,44 (3H, -OCH₃, s),

2,04 (3H, -OCOCH₃, s).

EJEMPLO 1

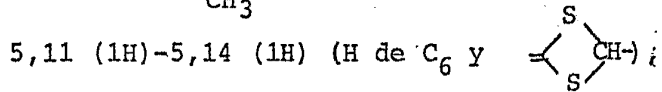
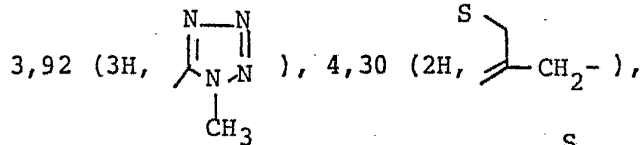


25 A 6 ml de agua se agregan 300 mg de ácido 7 β -{4-(car-
bamoil) (carboxi)metilen-1,3-ditietan-2-il}carboxamido-7 α -me-
toxi-cefalosporánico, 67,2 mg de 5-mercapto-1-metiltetrazol
y 146 mg de hidrógeno-carbonato sódico, agitando después
durante 16 horas a 60-62°C. La mezcla de reacción se ajusta
a pH 1 con ácido clorhídrico 2N mientras se enfría con hie-
lo y el precipitado formado se recupera por filtración y
30 se seca sobre pentóxido de fósforo a presión reducida para

1 dar 75 mg de ácido 7β-{4-(carbamoil)(carboxi)metilen-1,3-di-
tietan-2-il}carboxamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-
tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

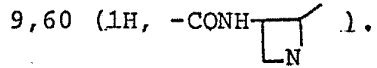
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

5 δ (ppm): 3,40 (3H, CH₃O- de C₇), 3,61 (2H, -CH₂- de C₂),



10

6,00 (1H, -COOH), 7,50 (2H, -CONH₂),



15

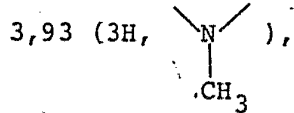
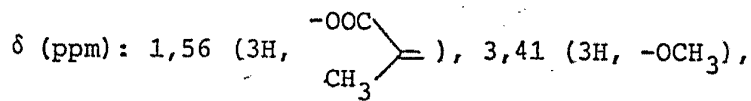
Siguiendo un procedimiento similar, al del Ejemplo 1,
se obtienen los siguientes compuestos.

EJEMPLO 2

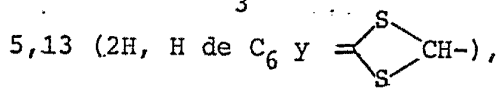
Acido 7β-{4-(1-carboxietiliden)-1,3-ditietan-2-il}carboxami-
do-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-
carboxílico

20

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):



25



9,57 (1H, -CONH-).

Espectro infrarrojo (KBr) (cm⁻¹):

1870 (lactama).

30

1

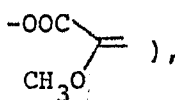
EJEMPLO 3

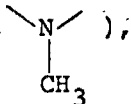
Acido 7 β -{4- {(carboxi) (metoxi)metilen}-1,3-ditietan-2-il}-
carboxamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

5

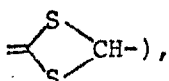
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ (ppm): 3,42 (3H, -OCH₃ de C₇),

3,55 (3H, ) ,

3,85 (3H, ) ,

10

5,16 (2H, H de C₆ y ) ,

9,59 (1H, -CONH-).

EJEMPLO 4

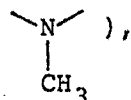
15

Acido 7 β -{4- {(benzoil) (carboxi)metilen}-1,3-ditietan-2-il}-
carboxamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ (ppm): 3,46 (3H, -OCH₃),

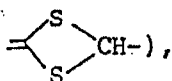
20

3,95 (3H, ) ,

4,32 (2H, -CH₂- de C₂),

5,19 (1H, H de C₆),

25

5,41 (1H, ) ,

7,48 (5H, C₆H₅-OC-),

9,72 (1H, -CONH-).

30

1

EJEMPLO 5

Acido 7 β -{4-[(carboxi) (metiltio)metilen]-1,3-ditietan-2-il}-
carboxamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

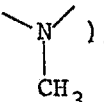
5

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ (ppm): 1,16 (3H, CH₃S-),

3,43 (3H, -OCH₃),

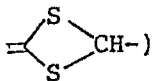
3,62 (2H, -CH₂- de C₂),

3,94 (3H, ) ,

10

4,30 (-CH₂S- de C₃),

5,09 (1H, H de C₆),

5,16 (1H, ) ,

15

9,65 (1H, -CONH-).

EJEMPLO 6

Acido 7 β -{4-[(carboxi) (etiltio)metilen]-1,3-ditietan-2-il}-
carboxamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

20

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

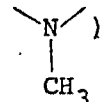
δ (ppm): 1,14 (3H, CH₃CH₂S-),

2,62 (2H, CH₃CH₂S-),

3,43 (3H, -OCH₃),

3,61 (2H, -CH₂- de C₂),

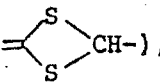
25

3,94 (3H, ) ,

4,28 (2H, -CH₂S- de C₃),

5,08 (1H, H de C₆),

30

5,14 (1H, ) ,

1

9,64 (1H, -CONH-).

EJEMPLO 7

5

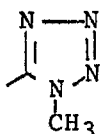
Acido 7β- [4- [bis (metoxicarbonil) metilen] -1,3-ditietan-2-il] -
carboxamido-7α-metoxi-3- (1-metiltetrazol-5-il) tiometil-Δ³-
cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ (ppm): 3,44 (3H, CH₃O- de C₇),

3,70 (6H, -COOCH₃),

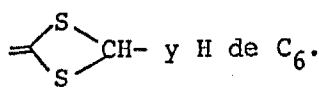
10

3,93 (3H, ) ,

4,29 (2H, -CH₂S- de C₃),

5,08 (1H)

5,16 (1H)



15

EJEMPLO 8

Acido 7β- [4- (dicarboximetilen)-1,3-ditietan-2-il] -carboxami-
do-7α-metoxi-3- (1-metiltetrazol-5-il) tiometil-Δ³-cefem-4-car-
boxílico.

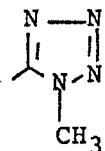
20

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ (ppm): 3,44 (3H, CH₃O- de C₇),

3,64 (2H, -CH₂- de C₂),

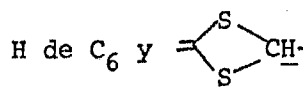
25

3,93 (3H, ) ,

4,30 (2H, -CH₂-S- de C₃),

5,16 (1H)

5,24 (1H)

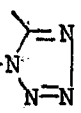



30

EJEMPLO 9

Acido 7 β -{4-[(carbamoyl) (ciano)metilen]-1,3-ditietan-2-il}-
carboxamido}-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

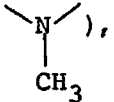

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

- δ (ppm): 3,44 (3H, CH₃O-),
- 3,84 (2H, -CH₂- de C₂),
- 3,95 (3H, CH₃-N ),
- 4,32 (2H, -CH₂- de C₃),
- 5,17 (1H, H de C₆),
- 5,51 (1H, =C  -CHCO-).

EJEMPLO 10

Acido 7 β -{4-(dicianometilen)-1,3-ditietan-2-il}carboxamido-
7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

- δ (ppm): 3,44 (3H, -OCH₃),
- 3,64 (2H, -CH₂- de C₂),
- 3,94 (3H, ),
- 4,30 (2H, -CH₂S- de C₃),
- 5,18 (1H, H de C₆),
- 5,62 (1H, =C  -CH-).

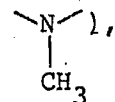
EJEMPLO 11

Acido 7 β -{4-(carboximetilen)-1,3-ditietan-2-il}carboxamido-
7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico.

1

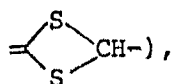
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

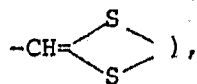
δ (ppm): 3,43 (3H, -OCH₃),

3,94 (3H, ) ,

5

5,17 (1H, H de C₆),

5,33 (1H, ) ,

5,84 (1H, ) ,

10

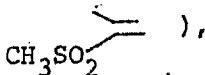
9,63 (1H, -CONH-).

EJEMPLO 12

Acido 7β-{4-{(carboxi)(metilsulfonyl)metileno}-1,3-ditietan-2-il}-carboxamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

15

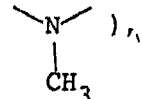
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ (ppm): 3,20 (3H, ) ,

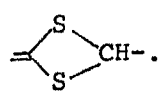
3,45 (3H, -OCH₃),

3,62 (2H, -CH₂- de C₂),

20

3,94 (3H, ) ,

4,30 (2H, -CH₂- de C₃),

5,13 (1H) } H de C₆ y  ,

5,17 (1H) }

25

EJEMPLO 13

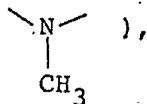
Acido 7β-{4-(α-carboxi-4-hidroxibencilideno)-1,3-ditietan-2-il}-carboxamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

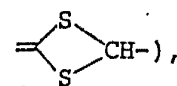
30

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

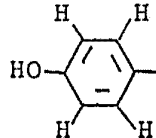
δ (ppm): 3,42 (3H, -OCH₃),

1

3,94 (3H, ) ,

5,15 (2H, H de C₆ y ) ,

5

6,74 (2H) } 
7,03 (2H) }

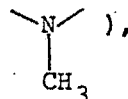
EJEMPLO 14

Acido 7β - { 4 - (α - carboxibenciliden) - 1,3 - ditiolan - 2 - il } carboxa -
mido - 7α - metoxi - 3 - (1 - metiltetrazol - 5 - il) tiometil - Δ³ - cefem - 4 -
carboxílico .

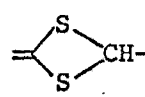
10

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆ - DMSO) :

δ (ppm) : 3,41 (3H, -OCH₃) ,

3,92 (3H, ) ,

15

5,16 (1H) } 
5,19 (1H) } H de C₆ y

7,28 (5H, C₆H₅-) .

EJEMPLO 15

Acido 7β - { (4 - carboxi - N,N - dimetilcarbamoilmetilen) - 1,3 - ditiolan -
2 - il - carboxamido } - 7α - metoxi - 3 - (1 - metiltetrazol - 5 - il) -
tiometil - Δ³ - cefem - 4 - carboxílico .


20

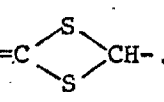
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆ - DMSO) :

δ (ppm) : 2,87 (6H, (CH₃)₂NCO -) ,

3,43 (3H, CH₃O -) ,

25

3,94 (3H, ) ,

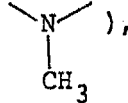
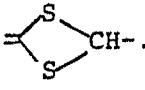
5,16 (1H) } 
5,25 (1H) } H de C₆ y =C

30

EJEMPLO 16

Acido 7β-[4-{(acetil)(carboxi)metilen}-1,3-ditiètan-2-il]-
carboxamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-
cefem-4-carboxílico.

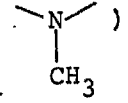
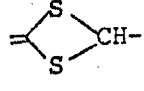
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

- δ (ppm): 2,38 (3H, CH₃OC-),
- 3,43 (3H, -OCH₃),
- 3,94 (3H, ) ,
- 4,32 (2H, -CH₂S- de C₃),
- 5,16 (1H) } H de C₆ y 
- 5,30 (1H) }

EJEMPLO 17

Acido 7β-[4-{(carboxi)(5-metiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)me-
tilen}-1,3-ditiètan-2-il]-carboxamido-7α-metoxi-3-(1-metil-
tetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

- δ (ppm): 2,75 (3H, CH₃S-),
- 3,45 (3H, -OCH₃),
- 3,94 (3H, ) ,
- 4,30 (2H, -CH₂S- de C₃),
- 5,19 (1H) } H de C₆ y 
- 5,35 (1H) }

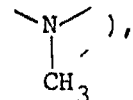
EJEMPLO 18

Acido 7β-[4-{(carboxi)(sulfamoil)metilen}-1,3-ditiètan-2-
il]-carboxamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-
Δ³-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

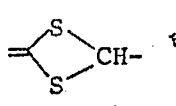
1

δ (ppm): 3,42 (3H, -OCH₃),

3,94 (3H, ) ,

4,30 (2H, -CH₂- de C₃),

5

5,12 (1H) } H de C₆ y 

5,17 (1H)

9,66 (1H, -NHCO-).

EJEMPLO 19

Acido 7β-[[4-(carboxi)(3-piridil)metilen]-1,3-dietan-2-il]-
11]-carboxamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-
Δ³-cefem-4-carboxílico.

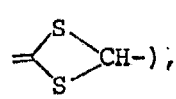
10

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

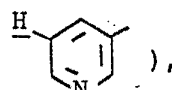
δ (ppm): ~3,41 (3H, CH₃O-),

3,93 (3H, CH₃H<),

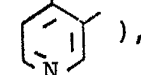
15

5,15 (1H) } H de C₆ y 

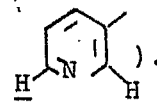
5,24 (1H)

7,39 (1H, ) ,

20

7,67 (1H, ) ,

25

8,44 (2H, ) .

EJEMPLO 20

Acido 7β-[[4-(acetil)(carbamoil)metilen]-1,3-dietan-2-il]-
carboxamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-
cefem-4-carboxílico.

30

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

1

δ (ppm): 2,32 (3H, $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$),
 3,42 (3H, $\text{CH}_3\text{O}'$ de C_7),

5

3,93 (3H, $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{N} - \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$),

4,30 (2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$ de C_3),

5,17 (1H) } H de C_6 y $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}- \end{array}$.
 5,26 (1H) }

10

EJEMPLO 21

Acido 7β -{4-(1-carboxipropilidin)-1,3-ditietan-2-il} carboxamido- 7α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

15

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMOS):

δ (ppm): 0,96 (3H, $-\text{CH}_3$, t),
 2,00 (2H, $-\text{CH}_2-$, q),
 3,41 (3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$, s),
 3,92 (3H, $>\text{N}-\text{CH}_3$, s),

20

5,10 y 5,16 (H de C_6 y $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}- \end{array}$),

9,60 (1H, $-\text{NHCO}-$).

EJEMPLO 22

Acido 7β -{4-(1,2-dicarboxietiliden)-1,3-ditietan-2-il} carboxamido- 7α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico

25


Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (ppm): 3,94 (3H, $>\text{N}-\text{CH}_3$),
 4,30 (2H, $-\text{CH}_2-$ de C_2),

30

5,16 y 5,20 (H de C_6 , $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}- \end{array}$),

1

HOOCCH_2  = superpuesto al pico de DMSO
 $-\text{OCH}_3$ superpuesto al pico del agua.

EJEMPLO 23

5

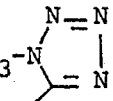
Acido 7 β -[4-[(carboxi)(N-metilcarbamoyl)metilen]-1,3-ditietan-2-il] carboxamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il) tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.


Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (ppm): 2,68 (3H, $\text{CH}_3\text{NHCO-}$),

3,42 (3H, $\text{CH}_3\text{O-}$),

10

3,94 (3H, CH_3 -),

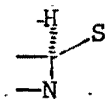
\sim 5,12 (2H, H de C_6 y ).

EJEMPLO 24

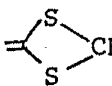
15


Acido 7 β -[4-[(carbamoyl)(carboxi)metilen]-1,3-ditietan-2-il] carboxamido-7 α -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

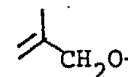
δ (ppm): 5,16 (1H, , s),

20

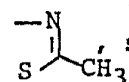
5,12 (1H, , s),

4,34 (2H, , q),

25

3,58 (2H, , q),

3,40 (3H, $-\text{OCH}_3$, s),

2,60 (3H, , s).

30

EJEMPLO 25

Acido 7 β -[4-[(carboxil) (ciano)metilen]-1,3-ditietan-2-il]-carboxamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

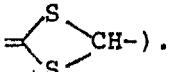
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ (ppm): 3,44 (3H, CH₃O- de C₇),

3,62 (2H, H de C₂),

4,30 (2H, -CH₂-S-),

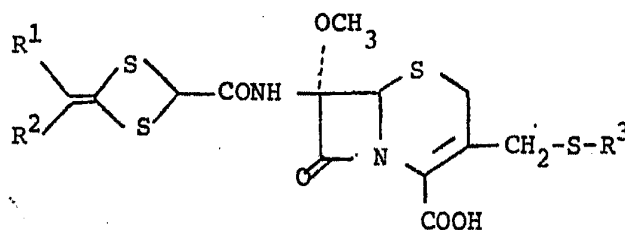
5,16 (1H, H de C₆),

5,52 (1H, ).

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

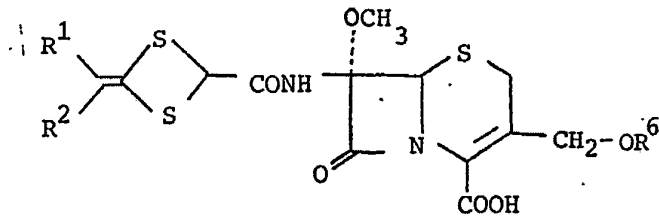
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácido 7 α -metoxi-7 β -(4-metilen sustituido-1,3-ditietan-2-il)carboxamido-3-heterociclo-tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico representado por la fórmula general:



donde R¹ es un grupo carboxilo o un resto derivado funcional del mismo; R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo R⁴S(O)_n (donde R⁴ es un grupo alquilo inferior y n representa 0, 1 o 2), un grupo arilo, un grupo arofilo, un grupo carboxilo, un grupo derivado funcional de un

1 grupo carboxilo, un grupo alqueno inferior, un grupo sulfa-
mofo o un resto heterocíclico y R^3 es un grupo (alquil infe-
rior) tetrazolilo o un grupo (alquil inferior) tiadiazolilo;
5 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el ácido 3-
acetoximetil (o 3-carbamoiloximetil)-7 α -metoxi-7 β -(4-metilen
sustituído-1,3-ditietan-2-il)carboxamido- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico representado por la fórmula general



15 donde R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente y R^6
representa un grupo acetilo o un grupo carbamóilo, con el
tiol heterocíclico representado por la fórmula general



donde R^3 tiene el significado dado anteriormente, en un di-
solvente orgánico, a la temperatura ambiente o calentando.

20 2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 7 α -METOXI-7 β
(4-METILEN SUSTITUIDO-1,3-DITIETAN-2-IL)CARBOXAMIDO-3-
HETEROCICLO-TIOMETIL- Δ^3 -CEFEM-4-CARBOXILICO.

25

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veinticinco pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 31 marzo 1.979

5 BERNARDO UNGRIA

P. P.



10

15

20

25

30