



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 484.380	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 21 Septiembre 1.979	

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 116898/78	22-9-78	JAPON

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/38, 501/42	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA J61K 31/54S
------------------------	---	---

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO NO CATALITICO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFALOSPORINA

71 SOLICITANTE (S)

SANKYO COMPANY LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, TOKYO, Japon.

72 INVENTOR (ES)

JUNICHI NAKAZAWA, TERUO HASHIMOTO, MASANAO KANEKO y TAKEO MIYAOKA, todos de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1           Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento pa-  
ra la preparación de una serie de derivados de cefalospori-  
na por sustitución de un grupo carbamoiloximetilo de la po-  
sición 3 de un derivado de 7-acilaminocefalosporina por un  
5           grupo tiometilo sustituido y proporciona un nuevo derivado  
de cefalosporina preparable por este procedimiento.

          Se han preparado numerosos compuestos de 7-acilami-  
nocefalosporina y se sabe que muchos de ellos tienen acti-  
vidad bactericida. En especial, ciertas cefalosporinas que  
10           contienen un grupo tiometilo heterocíclico (por ejemplo un  
grupo tiazoliltiometilo o un grupo tetrazoliltiometilo) pre-  
sentan una actividad antibacteriana especialmente efectiva.

          Por consiguiente, se han propuesto muchos procedimien-  
tos para reemplazar los sustituyentes de la posición 3 de  
15           diversos compuestos de cefalosporina por grupos tiometilo  
heterocíclicos. Entre las técnicas que se han propuesto  
se encuentran las siguientes:

          1. Hacer reaccionar un compuesto de cefalosporina  
que contiene un grupo acetoximetilo en su posición 3 con  
20           un tiol heterocíclico, como se describe en "Cephalosporins  
and Penicillins - Chemistry and Biology", editado por Edwin  
H. Flynn, págs. 158-159; patentes japonesas publicadas nums.  
39-17936 y 49-45880 y solicitud de patente japonesa número  
50-154287.

          2. Hacer reaccionar un compuesto de cefalosporina que  
25           contiene un grupo carbamoiloximetilo en su posición 3 con  
un tiol heterocíclico, como se describe en la solicitud de  
patente japonesa n° 50-83383.

          En los dos métodos descritos, las reacciones se llevan  
30           a cabo en agua o en un disolvente orgánico acuoso a un pH de

1 6-7, siendo generalmente la cantidad de agua utilizada en estas propuestas de 10 a 30 veces el peso del material de partida.

5 Más recientemente, se han puesto a punto compuestos de cefalosporina con un grupo metoxi en la posición 7 y se ha indicado que algunos de ellos ejercen una potente actividad antibacteriana contra una amplia gama de bacterias. Muchos de estos compuestos contienen un grupo tiometilo sustituido en la posición 3 del núcleo cefem y la mayoría son  
10 inicialmente preparados a partir de cefamicina C. Como la cefamicina C contiene un grupo carbamoiloximetilo en su posición 3, este grupo tiene que ser reemplazado por un grupo tiometilo sustituido. Los métodos conocidos para efectuar este reemplazamiento, como los descritos antes, producen bajos rendimientos y no tienen interés comercial.

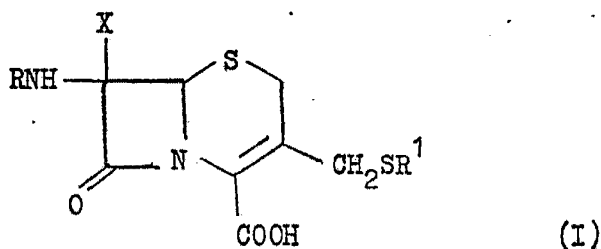
15 Recientemente se ha publicado, en la solicitud de patente japonesa n° 53-98987, una propuesta para reemplazar el grupo carbamoiloximetilo de la posición 3 de los compuestos de cefalosporina por un grupo tiometilo sustituido, por reacción del compuesto de cefalosporina con un tiol adecuado en presencia de trifluoruro de boro o de un complejo del mismo, en un disolvente orgánico, sin utilizar agua ni un disolvente orgánico acuoso. Sin embargo, los compuestos de 7 $\alpha$ -metoxicefalosporina son descompuestos por el trifluoruro de boro y, por lo tanto, este método no puede ser utilizado con estos compuestos.

25 Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento que sea capaz de reemplazar el grupo carbamoiloximetilo de la posición 3 de un compuesto de cefalosporina (contenga o no un grupo 7-metoxi) sin descomponer el compuesto y formar  
30

1 el producto deseado con un alto rendimiento.

Sorprendentemente hemos hallado que la sustitución del grupo carbamoiloximetilo de la posición 3 de los compuestos de cefalosporina por un grupo tiometilo sustituido puede ser  
5 realizada haciendo reaccionar el compuesto de cefalosporina con un tiol, no catalíticamente, ya sea en ausencia total de agua o, cuando hay agua presente, en una cantidad de agua no superior a cinco veces el peso del compuesto de cefalosporina.

10 Así, esta invención proporciona un procedimiento no catalítico para la preparación de un derivado de cefalosporina de fórmula (I):



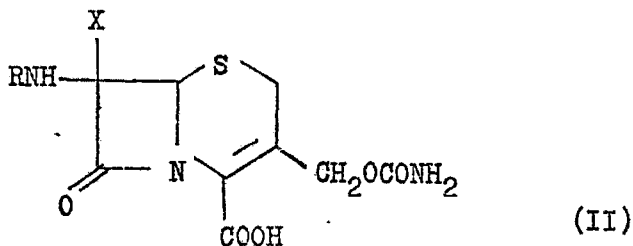
(donde

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo;

20 R<sup>1</sup> representa un grupo heterocíclico sustituido o no

sustituido o el grupo  $\begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{C} \\ \text{NH}_2 \end{array}$  Y

25 X representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi) o un carboxil-derivado del mismo, cuyo procedimiento consiste en calentar un compuesto de cefalosporina de fórmula (II):



1 (donde R y X son los definidos anteriormente) o un carbo-  
xil-derivado del mismo, con un tiol de fórmula (III):



5 (donde R<sup>1</sup> es el definido anteriormente), bajo condiciones ta-  
les que el agua, si está presente, no pasa de cinco veces el  
peso de dicho compuesto (II).

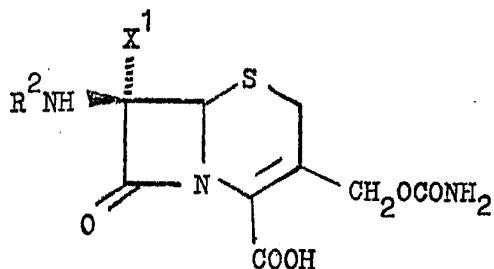
10 El procedimiento de la invención, en el que la reacción  
se lleva a cabo en condiciones de mínimo contenido de agua,  
permite obtener rendimientos considerablemente mayores y  
utilizar unos tiempos de reacción muy reducidos, en compa-  
ración con los procedimientos de la técnica anterior. Por  
ejemplo, si se hace reaccionar la cefamicina C (que es un  
derivado de cefalosporina que contiene un grupo 7 $\alpha$ -metoxi)  
15 o un derivado de cefamicina C conteniendo un grupo 7 $\beta$ -amino  
protegido con un tiol en las condiciones de la técnica ante-  
rior (es decir, en presencia de agua en una proporción de  
10 a 30 veces el peso de la cefamicina C o derivado de la  
misma de partida, a una temperatura de 50-60°C), se obtie-  
ne el producto deseado con un rendimiento del 25-30 % del  
20 teórico solamente y la reacción dura de 4 a 6 horas; además,  
se observa que tanto el material de partida como el produc-  
to deseado se descomponen. Por otra parte, si la misma reac-  
ción se realiza utilizando agua en una proporción inferior  
a cinco veces el peso de la cefamicina C de partida o en  
25 ausencia total de agua, los rendimientos aumentan netamente  
y el producto puede obtenerse con rendimientos del 80 % o  
incluso más. El tiempo requerido para la reacción también  
disminuye considerablemente y normalmente la reacción es  
completa en un tiempo de 5 a 15 minutos.

30 Los compuestos preferidos de fórmula (II) utilizados

1 como materiales de partida en el procedimiento de esta in-  
vención son los ácidos  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -alcoxi-3-carbamoiloxime-  
til-3-cefem-4-carboxílicos, ácidos  $7\beta$ -amino-3-carbamoiloxi-  
metil-3-cefem-4-carboxílicos, ácido  $7\beta$ -acilamino- $7\alpha$ -alcoxi-  
5 3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílicos y ácido  $7\beta$ -acil-  
amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílicos así como  
sus carboxil-derivados. Como el grupo acilo del grupo amino  
de la posición  $7\beta$  de estos compuestos no participa en la  
reacción, puede haber presente cualquier tipo de grupo aci-  
10 lo y los expertos en este campo conocen una amplia variedad  
de los mismos. Por ejemplo, puede ser un grupo acetilo sus-  
tituído, un grupo valerilo sustituído o un grupo benzóilo  
sustituído o cualquiera de estos grupos sin sustituyentes.  
Cuando es un grupo acetilo sustituído, los sustituyentes  
15 pueden ser uno o más de los siguientes: grupos amino, grupos  
amino sustituídos, grupos carboxilo, átomos de halógeno, gru-  
pos sulfonilo, grupos hidroxilo, grupos heterocíclicos, gru-  
pos heterociclotio, grupos heterociclooxi, grupos alquiltio  
sustituídos o no sustituídos o grupos alquiniltio. Cuando  
20 el grupo acilo es un grupo valerilo sustituído, los sustit-  
yentes pueden ser uno o más de los siguientes: grupos nitro,  
grupos amino o grupos carboxilo. Cuando el grupo acilo es  
un grupo benzóilo sustituído, los sustituyentes pueden ser  
uno o más de los siguientes: grupos amino, grupos hidroxilo  
25 y grupos sulfo.

El procedimiento de la invención es especialmente útil  
para reemplazar el grupo carbamoiloximetilo de la posición 3  
de los compuestos de  $7\alpha$ -alcoxicefalosporina por grupos tio-  
metilo sustituídos y, por consiguiente, los materiales de  
30 partida preferidos son los ácidos  $7\beta$ -acilamino- $7\alpha$ -alcoxi-3-

1 carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílicos, es decir, compues-  
tos de fórmula (IV):



(donde R<sup>2</sup> representa un grupo acilo y X<sup>1</sup> representa un gru-  
10 po alcoxi), así como carboxil-derivados de los mismos.

Son ejemplos específicos de los compuestos de fórmu-  
la (II) que pueden ser utilizados como materiales de partida  
en el procedimiento de esta invención los siguientes:

cefamicina C,

15 ácido 7β-(D-5-p-nitrobenzoilamino-5-carboxivaleramido)-7α-  
metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7β-(D-5-isobutoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-  
7α-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7β-(imidazol-2-il)tioacetamido-7α-metoxi-3-carbamoil-  
oximetil-3-cefem-4-carboxílico,

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

ácido 7β-(isoxazol-3-il-oxi)acetamido-7α-metoxi-3-carbamoil-  
oximetil-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7β-propargiltioacetamido-7α-metoxi-3-carbamoiloximetil-  
3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7β-cianometiltioacetamido-7α-metoxi-3-carbamoiloxime-  
til-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7β-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiomacetamido-7α-me-  
toxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y

1 ácido 7 $\beta$ -(4H-1,2,4-triazol-3-il)tioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico,  
así como los carboxil-derivados de los mismos.

5 El término "carboxil-derivado" significa un compuesto  
en el que el grupo hidroxilo del grupo carboxilo de la posi-  
ción 4 del núcleo cefem ha sido reemplazado por otro grupo.  
Como el grupo carboxilo no toma parte en la reacción, puede  
emplearse una amplia variedad de carboxil-derivados y estos  
derivados son muy conocidos por los expertos en este campo.  
10 Podemos citar como ejemplos los siguientes:

- (a) cualquier éster que no afecte a la reacción, por ejemplo  
ésteres alquílicos sustituidos o no sustituidos (tales  
como ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico,  
butílico, ter-butílico, metoximetílico, etoximetílico,  
15 fenoximetílico, metiltiomético, feniltiomético, di-  
metilaminoetílico, dietilaminoetílico, fenacílico, p-bro-  
mofenacílico, acetoximetílico, pivaloiloximetílico, ben-  
zoiloximetílico, 1,1-diacetilalquílico, metanosulfonil-  
etílico, toluensulfoniletílico, tricloroetílico, ciano-  
20 etílico o ftalimidometílico), ésteres cicloalquílicos,  
ésteres cicloalquénílicos y ésteres trimetilsilílicos;
- (b) cualquier amida que no afecte a la reacción;
- (c) excepto cuando la reacción se lleva a cabo en presencia  
de agua, cualquier anhídrido de ácido, por ejemplo un  
25 anhídrido mixto con un ácido orgánico o inorgánico o un  
anhídrido formado por reacción del grupo carboxilo con  
un compuesto como hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida  
o una dialquilhidroxilamina.

30 Los tioles de fórmula (III) que son los otros reacti-  
vos utilizados en el procedimiento de la invención son tio-

1 ureas o tioles heterocíclicos sustituidos o no sustituidos.  
En el caso de los tioles heterocíclicos, el grupo heterocí-  
clico puede ser cualquiera de estos grupos que comúnmente  
5 forma parte de un grupo heterociclotiométilo en los deriva-  
dos de cefalosporina conocidos. Los grupos heterocíclicos  
preferidos contienen 5 o 6 átomos en el anillo incluidos:  
de 1 a 4 átomos de nitrógeno; un átomo de oxígeno y uno o  
dos átomos de nitrógeno o un átomo de azufre y uno o dos  
átomos de nitrógeno. Estos grupos heterocíclicos pueden ser  
10 no sustituidos o contener de 1 a 3 sustituyentes alquílicos.  
Son ejemplos representativos de los tioles que contienen es-  
tos grupos heterocíclicos el 1-metil-5-mercaptotetrazol,  
5-metil-2-mercapto-1,3,4-tiadiazol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

15 La reacción entre el tiol (III) y el compuesto de ce-  
falosporina (II) o un carboxil-derivado del mismo transcurre  
simplemente mezclando y calentando los dos reactivos en con-  
diciones anhidras o en presencia de una pequeña cantidad de  
agua. Cuando se emplea agua, la cantidad utilizada es pre-  
feriblemente la mínima requerida para permitir la agitación  
20 mecánica de la mezcla y, en cualquier caso, es inferior a  
cinco veces el peso del compuesto de fórmula (II). Una canti-  
dad preferida de agua es de 0,1 a 2 veces el peso del com-  
puesto de fórmula (II). Pueden emplearse disolventes orgáni-  
cos, especialmente cuando la reacción se lleva a cabo en con-  
25 diciones anhidras; en este caso, los disolventes preferidos  
son tolueno, xileno o hidrocarburos derivados del petróleo.

30 La temperatura de reacción es preferiblemente de 50 a  
150°C y todavía mejor de 65 a 90°C, aunque la temperatura  
exacta elegida depende de los reactivos y de la presencia  
o ausencia de agua.

1 El tiempo requerido para la reacción depende de la  
naturaleza de los reactivos y de la temperatura de reacción;  
normalmente la reacción requiere desde varios segundos a va-  
5 rias decenas de minutos, aunque en la mayoría de los casos  
la reacción es completa dentro de un periodo de 15 minutos.  
Es mejor permitir que la reacción prosiga durante un periodo  
de 5 a 15 minutos.

Una vez terminado el tiempo dedicado a la reacción,  
el producto deseado puede ser recuperado de la mezcla de  
10 reacción por medios convencionales. Por ejemplo, cuando la  
reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de agua,  
se emplea preferiblemente la siguiente secuencia: Se agre-  
gan a la mezcla de reacción agua y un disolvente orgánico  
no miscible con agua (como acetato de etilo); después se aci-  
15 dula la fase acuosa y se extrae con un disolvente orgánico;  
después el disolvente se separa por destilación del extrac-  
to a presión reducida para dar el producto deseado. Cuando  
la reacción se lleva a cabo en ausencia de agua, se dispone  
de otra secuencia de recuperación alternativa: el producto  
20 deseado puede obtenerse simplemente disolviendo la mezcla  
de reacción en un disolvente para separar la materia insolu-  
ble y después evaporando la solución a sequedad para dar el  
compuesto deseado. Cualquiera que sea el método empleado pa-  
ra recuperar el compuesto deseado, este último puede ser,  
25 y preferiblemente es, posteriormente purificado por medios  
convencionales como cromatografía.

Cuando se emplea un carboxil-derivado del compuesto  
de fórmula (II), el producto es un carboxil-derivado del com-  
puesto de fórmula (I). Si se desea, este derivado puede con-  
30 vertirse en el compuesto (I) por métodos conocidos en este

1 campo, v.g. desesterificación o hidrólisis.

Si se desea, el compuesto obtenido por el procedimiento de la invención puede convertirse en una sal del mismo por medios convencionales; esta salificación puede tener  
5 lugar antes o después de aislar el compuesto de la mezcla de reacción. Las sales adecuadas son las sales inorgánicas (v.g. sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o amonio) o las sales amónicas orgánicas (v.g. sales de ciclohexilamonio, diisopropilamonio o trietilamonio), aunque se  
10 prefieren las sales sódicas y potásicas.

Entre los compuestos preparados por el procedimiento de esta invención, se sabe que los siguientes tienen actividad antibacteriana:

- 15 1. ácido 7 $\beta$ -(imidazol-2-il)tioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico,
2. ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -(1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
3. ácido 7 $\beta$ -(isoxazol-5-il-oxi)acetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 4. ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -propargiltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
5. ácido 7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico,
- 25 6. ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico.

Los siguientes compuestos, que pueden ser preparados por el procedimiento de la invención, son útiles como intermedios en la síntesis de otros agentes antibacterianos:

- 30 7. ácido 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-

- 1 metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico,
8. ácido 7 $\beta$ -(D-5-isobutoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-  
7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-  
carboxílico,
- 5 9. ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-7 $\beta$ -  
(D-5-p-nitrobenzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-  
carboxílico.

10 Entre los compuestos citados, el Compuesto n° 9 es  
un compuesto nuevo y él, sus sales y ésteres, también forman  
parte de esta invención.

El procedimiento de la invención es ilustrado median-  
te los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

15 A 1,0 g (1,83 milimoles) de ácido 7 $\beta$ -(D-5-isobutoxi-  
carbonilamino-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-carbamiloxi-  
metil-3-cefem-4-carboxílico (pureza 83 %) se agregan 0,5 g  
de 1-metil-5-mercaptotetrazol y 20 ml de acetona y después  
el disolvente se separa por destilación a presión reducida.  
El residuo oleoso resultante se calienta en un baño de acei-  
20 te a una temperatura del baño de 120°C y una temperatura in-  
terna de 85-90°C durante 5 minutos, después de lo cual se  
agrega a la mezcla de reacción éter diisopropílico frío. La  
mezcla se agita bien, se filtra y el precipitado se lava su-  
cesivamente con éter diisopropílico y éter dietílico. El pol-  
25 vo así obtenido se disuelve en 10 ml de acetona y se agregan  
a la solución resultante 2,5 ml de una solución de 2-etilhe-  
xanoato sódico en acetato de etilo (1 milimol/ml). El polvo  
cristalino que precipita se recoge por filtración, se lava  
con acetona y se seca para dar 1,1 g (rendimiento 82 %) de  
30 7 $\beta$ -(D-5-isobutoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -meto-

1 xi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato  
disódico de pureza 73,1 %.

5 Espectro de resonancia magnética nuclear ( $D_2O$ )  $\delta$  ppm:  
0,92, 1,03 (doblete, 6H),  
1,7-2,78 (multiplete, 7H),  
3,66 (singlete, 3H),  
4,18 (singlete, 3H),  
5,3 (singlete, 1H).

EJEMPLO 2

10 A 1,0 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -  
(D-5-metoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-car-  
boxílico (pureza 80 %) se agregan 0,5 g de 1-metil-5-mercap-  
totetrazol y 20 ml de acetona. Después la mezcla se trata  
15 como se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar 1,16 g de áci-  
do 7 $\beta$ -(D-5-metoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -meto-  
xi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-  
lico. La pureza del producto es 65 %, determinado por cro-  
matografía de líquidos a gran velocidad a través de una  
20 columna que contiene Bondapack C-18 (nombre comercial de  
un polímero de silicona para rellenar columnas de la Waters  
Co. Limited, U.S.A.), empleando como disolvente una solución  
acuosa al 18 % en volumen/volumen de acetonitrilo que contie-  
ne 2 ml/litro de Pic A (nombre comercial de una calidad de  
25 fosfato de tetrabutilamonio adecuada para la cromatografía  
de ion emparejado, de la Waters Co. Limited, U.S.A.). El  
producto contiene pequeñas cantidades de 1-metil-5-mercapto-  
tetrazol y se obtiene con un rendimiento del 84,9 %.

30 Espectro de resonancia magnética nuclear ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:  
1,53-2,66 (multiplete, 7H),  
3,56 (singlete, 3H),

1            3,7 (singlete, 3H),  
             4,07 (singlete, 3H),  
             5,15 (singlete, 1H).

EJEMPLO 3

5            A 2,0 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\beta$ -cianometiltio-  
acetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico se agregan 1,5 g  
de 1-metil-5-mercaptotetrazol y 20 ml de acetona y después  
la mezcla se evapora a sequedad a presión reducida. El re-  
siduo oleoso se calienta hasta que borbotea sobre un baño  
10 de aceite a una temperatura del baño de 120°C y una tempera-  
tura interna de 85-90°C, durante unos 10 minutos, después  
de lo cual la mezcla de reacción se enfría y se disuelve en  
una cantidad muy pequeña de acetona. Se agregan a la solu-  
ción 50 ml de éter diisopropílico y la mezcla se agita bien  
15 para solidificar la sustancia oleosa. El sólido resultante  
se recoge por filtración y se disuelve en 20 ml de acetona.  
A la solución se agregan 1,0 g de diciclohexilamina y des-  
pués el disolvente se separa por destilación a presión re-  
ducida. Se agrega éter diisopropílico al residuo oleoso pa-  
20 ra solidificar el aceite. Se agrega una pequeña cantidad de  
etanol al sólido y la mezcla se deja en reposo para que cris-  
talice. Los cristales se recogen por filtración, se lavan  
con una pequeña cantidad de etanol y se secan para dar  
25 7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de diciclohexilamonio  
con un rendimiento del 70,2%; p.f. 155°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD  
1:1 en volumen)  $\delta$  ppm:

30            1,03-2,31 (multiplete, 22H),  
             3,53 (singlete, 2H),

1           3,58 (singlete, 3H),  
          3,7 (singlete, 2H),  
          4,0 (singlete, 3H),  
5           5,09 (singlete, 1H).

EJEMPLO 4

Se agrega 1,0 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol a 1,0 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -tienilacetamido-3-cefem-4-carboxílico, se agita bien la mezcla y después se calienta en un baño de aceite a 120°C y a una temperatura interna de 85-90°C durante 5 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, se disuelve en acetona y después la acetona se separa por destilación hasta que la mezcla se vuelve siruposa. Se agrega éter diisopropílico al residuo y después la mezcla se agita bien para que solidifique la sustancia oleosa. Este sólido se recoge por filtración, se lava sucesivamente con éter diisopropílico y éter dietílico y después se seca para dar 0,97 g (rendimiento 85,9 %) de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -tienilacetamido-3-cefem-4-carboxílico.

20           Espectro de resonancia magnética nuclear (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:  
          3,48 (singlete, 3H),  
          3,98 (singlete, 2H),  
          4,0 (singlete, 3H),  
          4,22-4,73 (cuartete, 2H, J = 14 Hz),  
25           5,11 (singlete, 1H),  
          6,91-7,5 (multiplete, 3H).

EJEMPLO 5

30           A 1,0 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\beta$ -(D-5-isobutoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico se agregan 1,0 g de 2-metil-5-mercapto-1,3,4-

1 tiadiazol y 3 ml de tolueno y después la mezcla se calienta  
en un baño de aceite a una temperatura del baño de 115-120°C  
y una temperatura interna de 85-90°C durante 10 minutos. Des-  
5 pués de enfriar la mezcla de reacción, se agita bien para  
producir un polvo que se recoge por filtración, se lava con  
éter dietílico y se seca para dar 1,0 g de ácido 7β-(D-5-  
isobutoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-7α-metoxi-3-(1-  
metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
con un rendimiento del 91 %.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,08, 1,18 (doblete, 6H),

1,6-2,6 (multiplete, 7H),

2,76 (singlete, 3H),

3,57 (singlete, 3H),

15 5,11 (singlete, 1H).

EJEMPLO 6

Se añaden 3,0 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol y 1 ml  
de agua a 3,0 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7β-(D-5-isobuto-  
20 xicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-7α-metoxi-3-cefem-4-  
carboxílico (pureza 75 %). La mezcla se agita en un baño de  
aceite a una temperatura interna de 70-90°C durante 5 minutos,  
después de lo cual se enfría rápidamente y se añaden 20 ml de  
agua y 30 ml de acetato de etilo. El pH de la fase acuosa  
se ajusta a 2 por adición de ácido clorhídrico diluído y des-  
25 pués la fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa  
se extrae dos veces con 30 ml cada vez de acetato de etilo.  
Se combinan los extractos y después se evapora el disolvente  
a presión reducida. Se añaden 30 ml de éter diisopropílico  
al residuo oleoso y la mezcla se agita para dar un polvo.  
30 Este polvo se recoge por filtración y se seca para dar 2,9 g

1 (rendimiento 80,7 %) de ácido 7 $\beta$ -(D-5-isobutoxicarbonilami-  
no-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (pureza 69 %).

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:  
0,83, 0,93 (doblete, 6H),  
1,52-2,77 (multiplete, 7H),  
3,51 (singlete, 3H),  
4,03 (singlete, 3H),  
5,15 (singlete, 1H).

10

EJEMPLO 7

15

20

25

30

Se añaden 1,4 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol y 0,9 ml de agua a 1,8 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico y después la mezcla se agita sobre un baño de aceite a una temperatura interna de 85-90°C durante 5 minutos. Los reactivos funden para formar un aceite; después de enfriar este aceite, se agregan 20 ml de agua y la mezcla se ajusta a pH 2,0 y se extrae tres veces con 30 ml cada vez de acetato de etilo. Se combinan los extractos y después el acetato de etilo se separa por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en 20 ml de acetona y se agregan a la solución resultante 4,5 ml de una solución de 2-etilhexanoato sódico en acetato de etilo (1 milimol/ml). Se evapora el disolvente y se agrega acetato de etilo al residuo. La mezcla se agita para dar un polvo que se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y después se seca para dar 1,7 g (rendimiento 79,7 %) de 7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm:  
3,25-3,90 (cuartete, 2H),

1           3,60 (singlete, 3H),  
          3,68 (singlete, 2H),  
          3,73 (singlete, 2H),  
          4,08 (singlete, 3H),  
5           5,2 (singlete, 1H).

EJEMPLO 8

          Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se hacen  
reaccionar 2,0 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -  
10       (D-5-metoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-  
          carboxílico (pureza 81 %) con 1,0 g de 1-metil-5-mercapto-  
          tetrazol en presencia de 0,5 ml de agua, durante 6 minutos,  
          a una temperatura interna de 75-90°C, para dar 1,8 g (ren-  
          dimiento 79 %) de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(D-5-metoxicarbonil-  
          amino-5-carboxivaleramido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tio-  
15       metil-3-cefem-4-carboxílico de pureza 79 %.

          Espectro de resonancia magnética nuclear (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)

$\delta$  ppm:

          1,35-2,68 (multiplete, 7H),  
          3,56 (singlete, 3H),  
20       3,70 (singlete, 3H),  
          4,07 (singlete, 3H),  
          5,15 (singlete, 1H).

EJEMPLO 9

          Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se hacen  
25       reaccionar 2,5 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\beta$ -(D-5-iso-  
          propoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-  
          4-carboxílico (pureza 78 %) con 1,3 g de 1-metil-5-mercapto-  
          tetrazol en presencia de 2,0 ml de agua, durante 7 minutos,  
          a una temperatura interna de 75-90°C, para dar 2,3 g (ren-  
30       dimiento 80 %) de ácido 7 $\beta$ -(D-5-isopropoxicarbonilamino-5-

1 carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tio-  
metil-3-cefem-4-carboxílico de pureza 74 %.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)

$\delta$  ppm:

5 1,12-1,22 (doblete, 6H),  
1,67-2,67 (multiplete, 7H),  
3,37-3,98 (cuartete, 2H),  
3,50 (singlete, 3H),  
4,0 (singlete, 3H),  
10 4,2-4,65 (cuartete, 2H),  
5,07 (singlete, 1H).

EJEMPLO 10

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6,  
se hacen reaccionar 2,5 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\beta$ -  
(D-5-isobutoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-  
3-cefem-4-carboxílico con 2,0 g de 2-metil-5-mercaptop-1,3,4-  
tiadiazol en presencia de 1,2 ml de agua, durante 6 minu-  
tos, a una temperatura interna de 75-90°C, para dar 2,4 g  
20 (rendimiento 87,4 %) de ácido 7 $\beta$ -(D-5-isobutoxicarbonilamino-  
5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1,3,4-tiadiazol-5-  
il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)

$\delta$  ppm:

25 1,08, 1,18 (doblete, 6H),  
1,6-2,6 (multiplete, 7H),  
2,76 (singlete, 3H),  
3,57 (singlete, 3H),  
5,11 (singlete, 1H).

30

1

EJEMPLO 11

5

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, se hacen reaccionar 3,0 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -tienilacetamido-3-cefem-4-carboxílico con 1,5 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol en presencia de 1,5 ml de agua, durante 6 minutos, a una temperatura interna de 75-90°C, para dar 2,9 g (rendimiento 85,6 %) de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -tienilacetamido-3-cefem-4-carboxílico.

10

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)

$\delta$  ppm:

15

3,48 (singlete, 3H),  
3,98 (singlete, 2H),  
4,0 (singlete, 3H),  
4,22-4,73 (cuartete, 2H),  
5,11 (singlete, 1H),  
6,91-7,50 (multiplete, 3H).

20

EJEMPLO 12

25

Se mezclan 10 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(D-5-p-nitrobenzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico (pureza 84,5 %) con 30 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol y 1 ml de agua y la mezcla se hace reaccionar en un baño de aceite calentado a 100°C, a una temperatura interna de 75-80°C, durante 10 minutos, con intensa agitación; durante ese tiempo, la mezcla de reacción se somete a presión reducida y se separa agua continuamente por destilación cuando la temperatura interna pasa de 75°C. A medida que la reacción se acerca al final, la mezcla de reacción comienza a solidificar y solidifica sustancialmente en unos 10 minutos. Una vez completada la reacción, se

30

1 agregan a la mezcla 100 ml de agua, 100 ml de acetato de  
etilo y 55 g de cloruro sódico y después la fase acuosa se  
ajusta a pH 1,8 por adición de ácido clorhídrico 6N. Se  
5 separa la fase de acetato de etilo y la fase acuosa se ex-  
trae tres veces con 80 ml cada vez de acetato de etilo. Se  
combinan la fase de acetato de etilo separada y los extrac-  
tos y la mezcla se concentra por evaporación a presión re-  
ducida. La sustancia oleosa residual se agita con 500 ml  
de éter diisopropílico para solidificarla y este sólido se  
10 recupera después por filtración y se lava con éter diisopro-  
pílico. Después el sólido se disuelve en 50 ml de acetona  
y la materia insoluble se separa por filtración. La acetona  
se destila a presión reducida y el aceite resultante se se-  
ca después para dar 13,8 g (rendimiento 93,1 %) de ácido  
15 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -(D-5-p-  
nitrobenzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxili-  
co (pureza 62,3 %) en forma de polvo.

Se disuelven 2 g del compuesto así obtenido en 4 ml  
de acetona y se agregan después a la solución 100 ml de  
20 acetato de etilo. La pequeña cantidad de materia insoluble  
se separa por filtración y después el filtrado se evapora a  
presión reducida hasta que comienza a volverse turbio. En es-  
te momento se deja en reposo durante la noche a la tempera-  
tura ambiente, separándose cristales columnares blancos.  
25 Estos cristales se recuperan por filtración, se lavan con  
acetato de etilo y después se secan para dar una muestra pu-  
ra del compuesto de la invención que contiene 1 mol de ace-  
tato de etilo de cristalización por mol de compuesto, p.f.  
30 160°C (con descomposición).

Análisis elemental para  $C_{24}H_{28}N_8O_{10}S_2 \cdot C_4H_8O_2$ :

1                   Calculado : C, 45,52; H, 4,64; N, 15,17; S, 8,68 %  
                  Encontrado: C, 45,65; H, 4,76; N, 15,03; S, 8,46 %  
                  Espectro de resonancia magnética nuclear (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)

δ ppm:

5                   1,12-1,35 (triplete, 3H),  
                  1,83-2,8 (multiplete, 7H),  
                  2,0 (singlete, 3H),  
                  3,57 (singlete, 3H),  
                  4,06 (singlete, 3H),  
10                  3,42-4,06 (cuartete, 2H, J = 18 Hz),  
                  4,23-4,77 (cuartete, 2H, J = 114 Hz),  
                  5,18 (singlete, 1H),  
                  8,2-8,63 (multiplete, 4H)..

EJEMPLO COMPARATIVO

15                  En este Ejemplo Comparativo se prepara el mismo compuesto que en el Ejemplo 12 y se emplean las mismas sustancias de partida; sin embargo, el procedimiento utilizado es un procedimiento de la técnica anterior en el que la reacción tiene lugar en presencia de una cantidad sustancial de agua.

20                  Se mezclan 3,0 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(D-5-p-nitrobenzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico (pureza 84,5 %) con 3,0 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol y 90 ml de agua y después la mezcla se ajusta a pH 5,0 por adición de amoniaco acuoso al 28 % en volumen. La  
25                  mezcla se agita a una temperatura interna de 65°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla con hielo, se ajusta el pH a 2,0 por adición de ácido clorhídrico 6N y la mezcla se extrae cinco veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo.  
30                  Los extractos combinados se concentran por evaporación a presión reducida y el aceite residual se agita bien con 80 ml de

1 éter diisopropílico para formar un sólido. Este sólido se  
recupera por filtración y se seca para dar 2,4 g (rendimien-  
to 24,7 %) de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
tiometil-7 $\beta$ -(D-5-p-nitrobenzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-  
5 cefem-4-carboxílico con una pureza del 28,5 %.

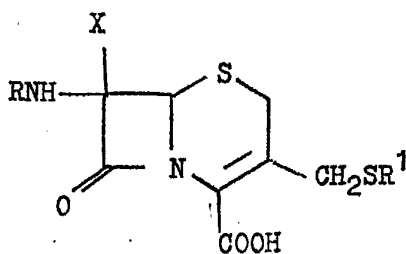
Cuando se repite el mismo procedimiento descrito pero  
efectuando la reacción a una temperatura interna de 75-80°C  
y durante un periodo de 20 minutos, se obtiene el mismo pro-  
ducto con un rendimiento del 18 %.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento no catalítico para la preparación  
de un derivado de cefalosporina de fórmula (I):

15



20

(donde

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo;

R<sup>1</sup> representa un grupo heterocíclico sustituido o no

sustituido o el grupo  $\begin{matrix} \text{NH} \\ \text{C} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$  Y

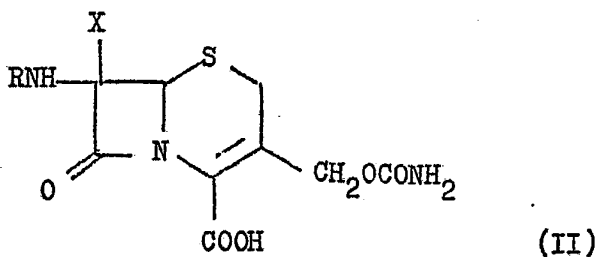
25

X representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi)  
o un carboxil-derivado del mismo, cuyo procedimiento consis-  
te en hacer reaccionar un compuesto de cefalosporina de fór-  
mula (II)

30

---

1



5

(donde R y X son los definidos anteriormente) o un carboxil-derivado del mismo, con un tiol de fórmula (III):



10

(donde  $R^1$  es el definido anteriormente), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en condiciones tales que el agua, caso de hallarse presente, no pasa de cinco veces el peso de dicho compuesto de fórmula (II).

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde el carboxil-derivado está seleccionado entre el grupo formado por anhídridos, ésteres y amidas.

20

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 2 o 3, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.

25

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua en una cantidad inferior a cinco veces el peso del compuesto de fórmula (II).

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde la cantidad de agua es de 0,1 a 2 veces el peso de dicho compuesto de fórmula (II).

30

7. Un procedimiento según las Reivindicaciones 5 o 6, donde el carboxil-derivado es un éster o una amida.

1 8. Un procedimiento según cualquiera de las preceden-  
tes reivindicaciones, donde la reacción se lleva a cabo a  
una temperatura de 50 a 150°C.

5 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde  
la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 65 a 90°C.

10 10. Un procedimiento según cualquiera de la preceden-  
tes reivindicaciones, donde los compuestos obtenidos son los  
siguientes:

ácido 7 $\beta$ -(imidazol-2-il) tioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-7 $\beta$ -(1,-  
3,4-tiadiazol-2-il) tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7 $\beta$ -(isoxazol-5-il-oxi) acetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico

15 ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-7 $\beta$ -pro-  
pargiltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-te-  
trazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico

20 ácido 7 $\beta$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-7 $\alpha$ -(5-  
metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tioacetamido-3-cefem-4-car-  
boxílico

ácido 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-me-  
til-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico

25 ácido 7 $\beta$ -(D-5-isobutoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-  
7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-  
4-carboxílico. y

30 ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-7 $\beta$ -  
(D-5-p-nitrobenzoilamino-5-carboxivaleramido)-3-cefem-  
4-carboxílico.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde

1 el compuesto obtenido es el ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -(D-5-p-nitrobenzoilamino-5-  
carboxivaleramido)-3-cefem-4-carboxílico y sus sales y  
ésteres.

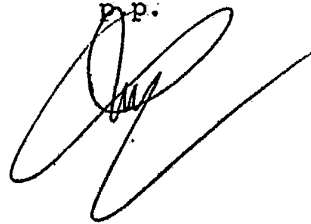
5 12. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO NO CATALITICO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS  
DE CEFALOSPORINA".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente Memoria descriptiva que consta de veintiseis páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 21 de Septiembre de 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15 

15

20

25

30