

374-980
Cephalosporin 60/68/69

302082

14 OCT. 1964



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 14 de julio de 1.964, con el número 302.082

en

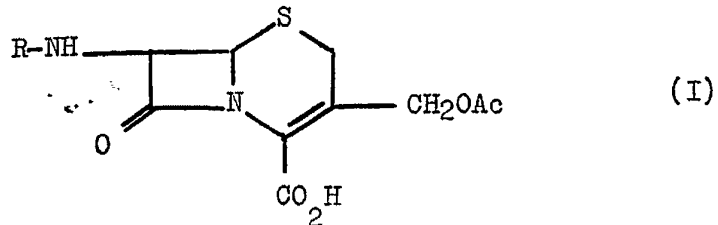
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED, entidad británica,
establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra, por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
CETALOSPORINA"

Esta invención se refiere a mejoras en o rela-
cionadas con los antibióticos y, en particular, se refie-
re a derivados de la cefalosporina C antibiótica que tie-
ne la estructura:

5



10

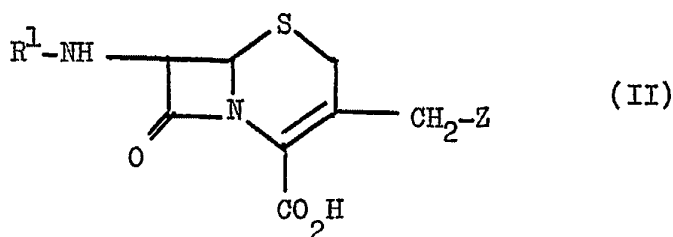
en la que R es el grupo $\text{HOOC} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3\text{CO}$, es decir el

14 OCT. 1962



grupo alfa-amino-adipoilo.

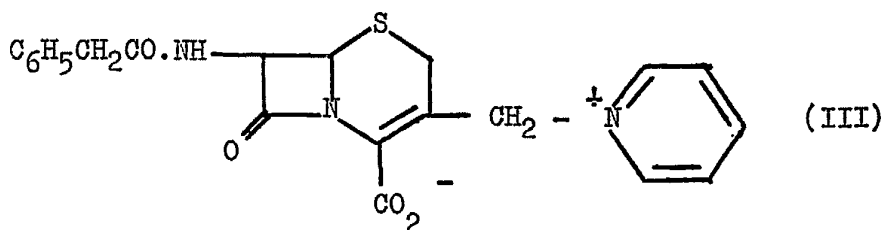
La cefalosporina C ha sido convertida en ácido 7-amino cefalosporánico (7-ACA) y la amina resultante ha sido acilada con diversos agentes de acilación, para formar 7-acilamido análogos a la cefalosporina C, de actividad mejorada o modificada. Por ejemplo, el ácido 7-fenilacetamido-cefalosporánico (7-PAC), obtenido por reacción de 7-ACA con un halogenuro de fenilacetilo, posee una actividad contra ciertos organismos mucho más grande que la cefalosporina C. Se pueden preparar, así, compuestos de la fórmula (I) en la que R es un grupo acilo diferente del alfa-aminoadipoilo. La actividad de los compuestos de la fórmula (I), en la que R es un grupo acilo, alfa-aminoadipoilo o diferente, puede ser modificada adicionalmente por reacción con un nucleófilo que reemplace el grupo acetato en el metileno exocíclico. Se puede demostrar que los compuestos de este tipo tienen la fórmula:



en la que R¹ es un grupo acilo y

Z es el residuo del nucleófilo.

25 Por ejemplo, Z puede ser el grupo piridinio y R¹ fenacetilo, a saber, el compuesto de la fórmula:



302632



siendo obtenido este compuesto, por ejemplo, por reacción de piridina con 7-PAC en un medio acuoso.

Z puede ser, también, el residuo de un nucleófilo como se describe en la patente belga número 617.687, es decir uno seleccionado entre los siguientes:

- a) tiourea y tioureas sustituidas.
- b) tioamidas aromáticas y alifáticas.
- c) tiofenol y tiofenoles sustituidos.
- d) tioles y tioles sustituidos.

Los compuestos de la fórmula (II) en la que Z es piridinio o piridinio sustituido, poseen una interesante actividad antibiótica pero los métodos existentes para su preparación conducen solamente a bajos rendimientos del producto final deseado. Así, en nuestras manos, la reacción de 7-PAC con piridina en medios acuosos de acuerdo con el método de Hale, Newton y Abraham, Biochem. J., 1961, 79, 403. ha conducido a rendimientos de solamente 22%, aproximadamente.

Por otra parte, la reacción de los ácidos 7-acilamidocefalosporánicos con nucleófilos que contienen azufre puede conducir a rendimientos más elevados, pero los compuestos resultantes pueden poseer la desventaja de una baja solubilidad en agua que disminuye su utilidad como antibióticos para fines prácticos. Los intentos de reemplazar en estos compuestos el residuo nucleofílico que contiene azufre con un nucleófilo del tipo de la piridina, han encontrado poco éxito.

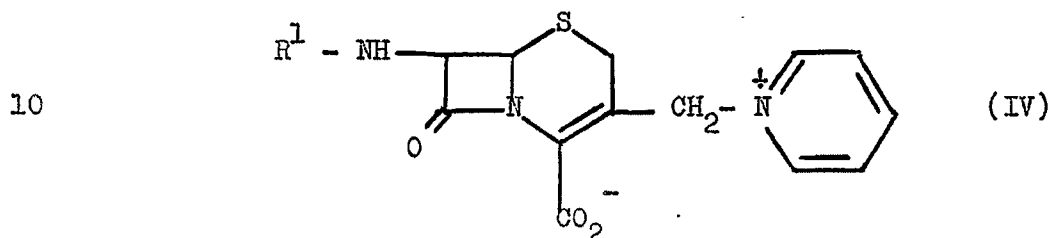
Se ha descubierto, ahora, que este reemplazamiento puede ser facilitado mediante el uso de ciertas sales metálicas. Los derivados resultantes de piridinio o

302682

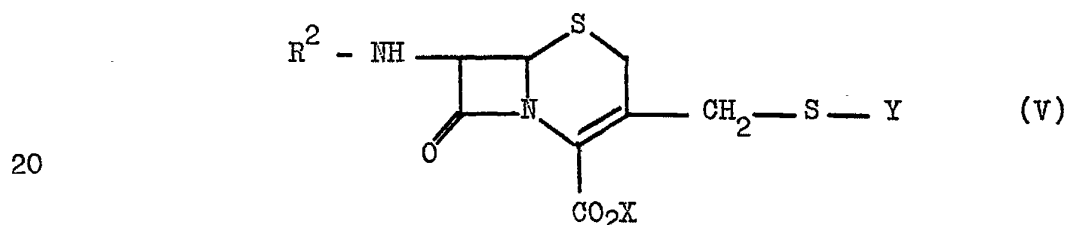


de piridinio substituído de la cefalosporina pueden ser obtenidos con rendimientos comparables por lo menos con los obtenidos por reacción directa y, posiblemente, mejores.

5 De acuerdo con la invención se proporciona, por lo tanto, un procedimiento para la preparación de derivados de cefalosporina de la fórmula general:



15 en cuya fórmula R^1 es un grupo acilo, o de derivados análogos en los que el núcleo de piridina está substituído por uno o más átomos o grupos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de azufre de la fórmula general:



25 en cuya fórmula R^2 es un grupo acilo o un átomo de hidrógeno; la parte $-S-Y$ es el residuo de un nucleófilo, y X es un catión, con piridina o con una piridina substituída en el núcleo (el "reactivo de piridina") en un medio de reacción que contiene disuelto en él una sal de mercurio, de plata o de oro, siendo capaz dicha sal de formar complejo con la parte ión $-S-Y$ y de ionizarse en agua, siendo acilado después el compuesto resultante, en el que R^2
30 representa hidrógeno.

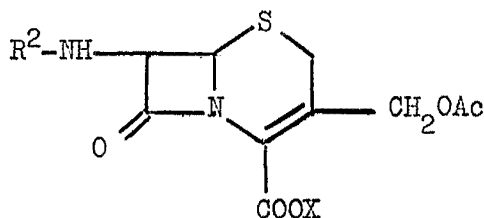


X puede ser hidrógeno, un metal alcalino, amonio o amonio cuaternario.

Es de señalar que los grupos R¹ y R² son relativamente sin importancia en el procedimiento de acuerdo con la invención, teniendo lugar la reacción sobre el grupo metileno exocíclico.

COMPUESTOS DE AZUFRE

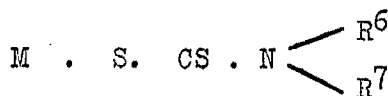
El compuesto de la fórmula (V) puede ser obtenido por reacción de un compuesto de la fórmula:

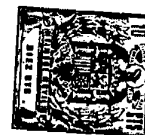


15

en la que R² y X tienen los significados definidos arriba, con un nucleófilo que contiene azufre (YSH o una sal del mismo) o a partir de un precursor de cefalosporina apropiadamente substituído, por ejemplo, utilizando el método de la patente belga N^o. 621.452. Los nucleófilos que contienen azufre que pueden ser utilizados, incluyen los descritos en la patente belga N^o. 617.687, es decir tiosulfatos, tioles, tioureas, tioamidas o tiofenoles. De éstos, se han obtenido buenos resultados utilizando 2-mercapto-
25 pirimidinas, por ejemplo, la 2-mercapto-4-metilpirimidina y tiosulfatos de metales alcalinos. Se utilizan, también, los ditiocarbamatos descritos en la patente belga N^o. 637.547 es decir los de la fórmula general

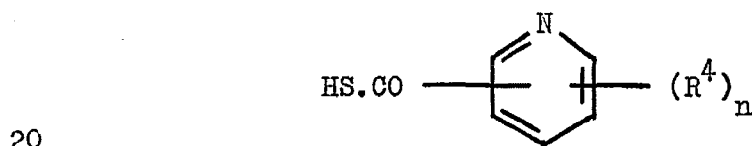
30



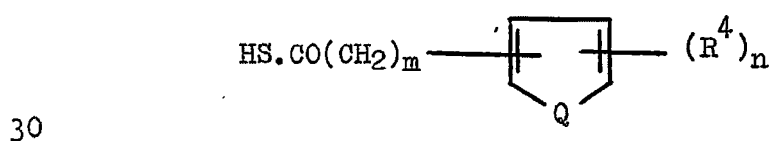


(en la cual M es un metal alcalino o un grupo amónico y R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, aralifático o arílico, y R^7 es un grupo alifático, aralifático o arílico, o R^6 y R^7 forman juntos un grupo divalente), o
5 los compuestos de la fórmula $R^3 \cdot CZ \cdot H$ o $R^3 \cdot SO_2 \cdot SH$, siendo Z azufre u oxígeno y siendo R^3 un grupo alifático, arilo, aralifático, heterocíclico o alifático substituído por heterocíclico, o sales solubles de los mismos. Alternativa-
10 mente, se pueden utilizar compuestos de la fórmula $Alc \cdot O \cdot COSH$ o sus sales solubles, siendo Alc un grupo alcoholo.

Se han obtenido resultados particularmente buenos con nucleófilos de este último tipo y, especialmente, con el ácido tiobenzóico y con sus sales de metales alcalinos, por ejemplo tiobenzóato sódico; compuestos de la
15 fórmula:



en la que el grupo $HS \cdot CO-$ está unido en posición alfa, beta o gamma, preferiblemente alfa o gamma; R^4 es un grupo alcoholo $C_1 - C_4$ o un anillo de benceno condensado, y n es 0, 1 ó 2, y sus sales de metales alcalinos, por ejemplo, ácido tiopicolínico y tiopicolinato sódico; y com-
25 puestos de la fórmula:





en la que m es 0 ó 1 y Q es oxígeno, azufre, NH ó N-alco-
hilo ($C_1 - C_4$) y R_4 y n tienen los significados definidos
arriba, y sus sales de metales alcalinos, por ejemplo,
2-tiolcarboximetiltiofeno y su sal de sodio. Cuando Q =
5 NH, puede ser necesario proteger el átomo de hidrógeno du-
rante la preparación del tioácido. En nuestras manos, es-
tos nucleófilos han conducido a elevados rendimientos de
compuesto de la fórmula (V).

10 Los compuestos de la fórmula (V) se pueden pre-
parar por los métodos generales descritos en las patentes
belgas Nº. 617.687 y 637.547.

GRUPOS ACILO

15 Mientras que R^1 puede representar un grupo aci-
lo en términos generales, se pueden utilizar derivados a-
cíclicos específicos representativos de alcanóilo, alque-
noílo, alcanóilo substituído, por ejemplo aralcanóilo, ari-
loxialcanóilo, S-ariltioalcanóilo y S-aralcohiltioalcanói-
lo, etc. Estos derivados acíclicos incluyen los que tienen
20 las fórmulas generales:

(i) $R'(CH_2)_nCO$ - en la que R' es fenilo, cicloalcoholo,
fenilo substituído, cicloalcoholo substituído o grupos O,
N ó S, en particular heterocíclicos monocíclicos de 5 ó 6
miembros, y n es un entero de 1 a 4. Ejemplos de este gru-
25 po incluyen fenacetilo, nitrofenilacetilo, fenilpropionilo,
ciclopentil acetilo, tienil-2-acetilo tienil-3-acetilo y
ciclohexilacetilo, y los de las solicitudes españolas nú-
meros 298.060 y 298.061.

30 (ii) $C_nH_{2n+1}CO$ - donde n es un entero de 2 a 7. El grupo
alcoholo puede ser recto o ramificado y, si se desea, pue

Handwritten signature or initials in the bottom right corner.



de estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre, o sustituido por uno o más átomos de halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen hexanoílo, heptanoílo, octanoílo y butiltioacetilo.

5 (iii) $C_nH_{2n-1}CO-$ donde n es un entero de 2 a 7. El grupo alquenoílo puede ser recto o ramificado y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre. Ejemplos de tales grupos incluyen acrílo, crotonílo y aliltioacetilo.

10 (iv) $R'O CR''R'''.CO-$ donde R' tiene el significado definido en (i) o es un grupo alcoholilo, y R'' y R''' son iguales o diferentes y es cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo, arilo o heterocíclico. Un ejemplo de tal grupo es el fenoxiacetilo.

15 (v) $R'SCR''R'''.CO-$ donde R', R'' y R''' son como se han definido arriba. Ejemplos de tales grupos incluyen S-feniltioacetilo, S-clorofeniltioacetilo y S-bromofeniltioacetilo.

20 (vi) $R'(CH_2)_mS(CH_2)_nCR''R'''.CO-$ donde R', R'' y R''' son como se han definido arriba, m es un entero de 1 a 4 y n es 0 ó un entero de 1 a 4. Ejemplos de este grupo incluyen beta-benciltioacetilo, benciltiopropionilo y beta-fenetiltioacetilo.

25 (vii) $R'CO-$ donde R' tiene el significado definido arriba. Ejemplo de tales grupos incluyen benzoílo, benzoílo sustituido y ciclopentanoílo.

En general, se prefiere que R^1 sea seleccionado de los grupos acilo de la sección (i).

30 Debe señalarse que, si se desea, R^1 puede ser alfa-amino-adipoílo, es decir, el grupo acilo de cefalos-



porina C o cualquier otro grupo acilo que contenga un grupo amino, por ejemplo, los descritos en la patente belga número 635137.

REACTIVOS DE PIRIDINA

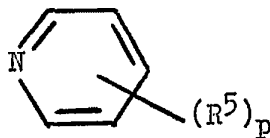
5

En el procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden usar piridinas sustituidas en el núcleo, en lugar de la piridina, y ejemplos de tales piridinas sustituidas incluyen alfa-, beta- y gamma-picolina, luti-
10 dinas, nicotinamida, isonicotinamida, ácido nicotínico y ácido isonicotínico y sus esterés. Preferiblemente, el reactivo de piridina no debe contener azufre. Si el grupo R^1 contiene un átomo de azufre o de halógeno, el reactivo de piridina puede atacar, también, al grupo R^1 .

15

La naturaleza precisa del reactivo de piridina dependerá de la naturaleza del producto final y de sus propiedades antibacterianas concurrentes. Por ejemplo, el reactivo de piridina puede ser piridina misma o uno que tenga la fórmula:

20



25

en la que R^5 es alcoholo inferior, carbamoilo, N-monoalco-
hilo inferior-carbamoilo, N,N-dialcoholo inferior-carba-
moilo, alcoxi inferior-carbonilo, hidroxialcoholo infe-
rior, N-(hidroxi-alcoholo inferior)-carbamoilo o alcoholo
inferior-carbamoilo, y p es 1, 2 ó 3. Los términos "alco-
30 hilo inferior" y "alcoxi inferior" indican grupos que con



tienen de 1 a 6 y, preferiblemente, de 1 a 2 átomos de carbono. La molécula de piridina puede estar sustituida con dos o más especies diferentes del grupo R^5 .

SALES METALICAS

5

Se pueden utilizar sales de plata, mercurio u oro. Se prefiere utilizar, en particular, sales mercúricas (Hg^{++}). La eficacia de la reacción depende, también, de otros factores incluidos la naturaleza del anión de la sal, el tipo de cationes que ésta produce en solución acuosa, y la solubilidad de la sal en agua.

10

La sal metálica es, ventajosamente, una de la fórmula HgD_2 o HgD , que proporciona cationes Hg^{++} y/o HgD^+ , preferiblemente el primero, en solución acuosa, siendo D^- un anión débilmente nucleofílico; una sal de acción semejante Hg_nE_2 de mercurio con un anión divalente o polivalente, en la que E es un anión n-valente, siendo n 2 ó mayor, o una sal de la fórmula Ag_mF , donde F es un anión m-valente de una naturaleza débilmente nucleofílica, y m es 1 ó mayor.

15

20

El anión de la sal debe ser sustancialmente no oxidante para el compuesto (V) y, especialmente, para la parte -S-Y, en las condiciones de la reacción y, preferiblemente, debe ser un anión de un ácido fuerte, es decir, un ácido que tiene un valor pKa en solución acuosa inferior a 2, para facilitar la formación de los cationes deseados.

25

Las propiedades nucleofílicas del anión pueden competir con las del nucleófilo elegido; por lo tanto, es conveniente que el anión tenga una constante nucleofílica

30

107032

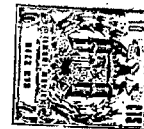


inferior a la del ión acetato para el desplazamiento nucleofílico habitual en una operación en medios acuosos en un centro de carbono tetraédrico (véase, por ejemplo, la "Physical Organic Chemistry" de Hine, de McGraw-Hill, 1962, páginas 159-161). Las sales mercúricas con aniones de constante nucleofílica inferior a la del acetato favorecen, generalmente, las reacciones rápidas del tipo requerido. La solubilidad de la sal en agua es, también, un factor importante: el sulfato mercúrico da aniones en agua con una constante nucleofílica ligeramente inferior a la del acetato, pero es menos soluble en agua que el acetato mercúrico, y se ha descubierto que es inferior como activador en el desplazamiento de la parte de tiobenzóilo. Las sales mercúricas y de plata con los atributos descritos arriba incluyen perclorato, nitrato, trifluoroacetato y tetrafluoroborato. El perclorato mercurioso posee, también, las propiedades deseadas.

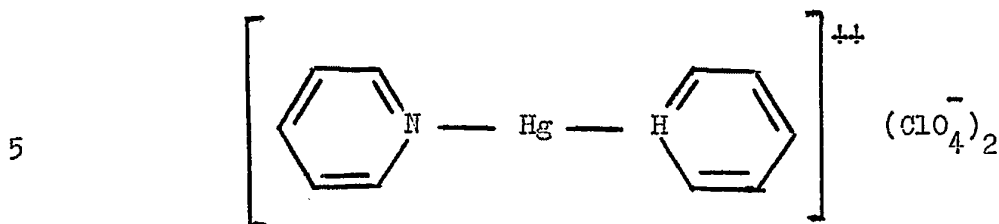
La sal metálica debe ser utilizada en una cantidad equivalente por lo menos al compuesto de la fórmula (V), y, convenientemente, se utiliza en un exceso de varias veces, por ejemplo, de 2 a 5 equivalentes.

En lugar de utilizar la sal metálica y el compuesto de la fórmula (V), se puede utilizar una sal de un metal apropiado con el compuesto de la fórmula (V), por ejemplo, la sal de plata, y ésta puede ser preformada o formada in situ en la mezcla de reacción.

Como los reactivos de piridina reaccionan con las sales metálicas para formar complejos bien definidos, estos complejos pueden ser utilizados en lugar de las sales metálicas simples. Por ejemplo, la piridina y el per-



clorato mercúrico reaccionan en agua para formar un compuesto que tiene probablemente la estructura:



El uso de tales complejos puede ser ventajoso en lugar de sales metálicas simples, cuando estas últimas son aptas para descomponerse en solución acuosa, permitiendo así controlar la concentración de ión metálico con más exactitud.

10

CONDICIONES DE REACCION

(i) EN MEDIO ACUOSO

En general, se prefiere utilizar agua como medio de reacción aunque el agua puede entrar en reacción y competir como nucleófilo con el reactivo de piridina. Aunque la reacción puede ser conducida en condiciones no acuosas con un éxito razonable, los rendimientos totales mejores, siendo constantes otros factores, parecen ser obtenidos cuando se utiliza agua como medio de reacción, presumiblemente porque esto facilita la formación de los cationes deseados de las sales metálicas, los cuales a su vez parecen ser esenciales para el éxito de la reacción. El agua puede ser añadida a los otros reaccionantes bien sea en el contenido de una solución acuosa del reactivo de piridina o de la sal metálica. Si el reactivo de piridina es de baja solubilidad en agua, se pueden usar disolventes orgánicos miscibles con agua para mejorar la solubilidad. La reacción se efectúa, preferiblemente, a una temperatura en el margen de 20 a 100°C, siendo parti-

15

20

25

30



14 00

5 cularmente eficaz el margen de 35 a 70°C. La reacción puede ser efectuada, en general, en un tiempo más corto del que es posible en el reemplazamiento directo del grupo acetato. Esto reduce el efecto destructivo del reactivo de piridina sobre el producto requerido.

10 El curso de la reacción puede ser seguido mediante electroforesis sobre papel. Los compuestos de la fórmula (IV) son, normalmente, betainas. Sin embargo, se comportan como bases débiles durante la adición de un próton a pH 1,9, de tal manera que pueden ser separados de las mezclas crudas por electroforesis sobre papel. Las fracciones se detectan como manchas oscuras cuando se examina el papel bajo la luz ultravioleta; la zona puede ser separada, irrigada con agua, y determinada la cantidad de betaina por absorción ultravioleta de la solución acuosa. Por ejemplo, si R¹ en la fórmula (IV) es tienilacetilo, entonces la relación de la densidad óptica a 240 milimicras con respecto a la densidad óptica a 255 milimicras es una guía de la pureza de la fracción: para esta betaina particular la relación debe ser de 1,09:1 y la $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 384 a 240 milimicras y 351 a 255 milimicras.

20 Completada la reacción, el producto contiene una sal del resto de la parte -S-Y que puede ser separada por filtración. Cualesquiera iones metálicos remanentes pueden ser eliminados por precipitación (por ejemplo como sulfuros, por medio de H₂S). Los productos finales deseados son solubles en agua y pueden ser liberados de impurezas ácidas por percolación a través de una resina cambiadora de aniones. Los eluatos acuosos pueden ser concentrados seguidamente por secado por congelación, y el

25

30



residuo purificado por cristalización.

(ii) EN MEDIO NO ACUOSO

5 En vista del hecho de que las sales de mercurio,
de plata o de oro son necesarias para el éxito de la reac-
ción y, también, porque estas sales parecen funcionar
iónicamente, es sorprendente encontrar que la reacción
puede ser efectuada en medios orgánicos substancialmente
no acuosos, independientemente del grado de polaridad de
10 estos últimos, siendo en general las condiciones de la
reacción y los reactivos diferentes de los descritos arri-
ba. La reacción puede ser efectuada, sin embargo, a cual-
quier temperatura hasta el punto de ebullición de la mezcla
de reacción, compatible con la estabilidad de los reacti-
vos. El curso de la reacción puede ser seguido, también,
15 electroforéticamente como se ha descrito arriba.

Los medios que pueden ser utilizados incluyen
nitrilos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo ace-
tonitrilo o propionitrilo; hidrocarburos halogenados, por
20 ejemplo cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, clo-
roformo, dicloruro de etileno o percloroetileno; nitroal-
canos inferiores, por ejemplo nitrometano; compuestos ni-
troaromáticos, por ejemplo nitrobenceno; éteres cíclicos,
por ejemplo dioxano o tetrahidrofurano; amidas de la fór-
mula general $R^6.CO.NR^7.R^8$, donde R^6 es un átomo de hidró-
25 geno o un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de
carbono y R^7 y R^8 , que pueden ser iguales o diferentes,
son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo
alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o, al-
ternativamente, R^7 y R^8 formen juntos un grupo alifático
30



divalente que, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forma un anillo heterocíclico. Ejemplos de amidas de este tipo son la N,N-dimetilformamida, la N,N-dietilformamida, la N,N-dimetilacetamida, la formamida y la N-metilformamida. Otros disolventes que pueden ser utilizados incluyen N-alcoholo inferior-pirrolidonas, por ejemplo la N-metilpirrolidona, y sulfóxidos de di-alcoholo inferior, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo (aunque este último forma mezclas explosivas con el perclorato mercuríco).

10 Los reactivos de piridina en sí, pueden ser utilizados como medio de reacción siempre que sean líquidos a la temperatura de la reacción.

15 El medio de reacción no necesita ser líquido a la temperatura ambiente. Se pueden utilizar sólidos, por ejemplo la formamida, en tanto sean líquidos a la temperatura de reacción.

20 Los complejos de reactivos de piridina y sales metálicas pueden ser utilizados con ventaja en los medios no acuosos, debido a su solubilidad en ellos generalmente mejorada.

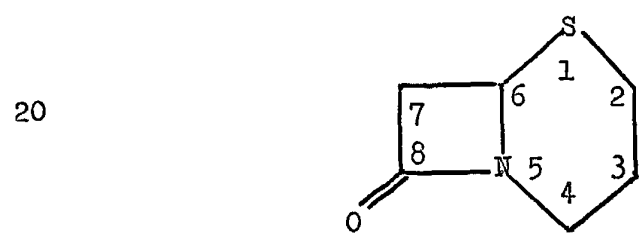
25 En la práctica, el compuesto (V) puede ser disuelto o suspendido en el medio elegido que contiene reactivo de piridina, preferiblemente en exceso para la reacción: generalmente, es satisfactoria una mezcla 1:1 de reactivo de piridina y del medio elegido. Se añade una sal (por ejemplo perclorato mercuríco); una relación de dos equivalentes moleculares para uno del compuesto (II) es satisfactoria y, generalmente, es aconsejable mantener esta relación por debajo de 6:1. La reacción puede ser realizada a unos 50°.

30



Con la relación de 2:1 mencionada arriba, se precipita la mayor parte del mercurio, pudiéndose evitar las etapas adicionales (por ejemplo el paso de sulfuro de hidrógeno) para su eliminación. Se puede extraer con agua el derivado de piridinio en un estado bastante puro, y el exceso de reactivo de piridina se elimina mediante una nueva extracción, por ejemplo con dicloruro de metileno. Las impurezas iónicas pueden ser eliminadas de la fase acuosa con cambiadores adecuados; la evaporación deja entonces la betaina como residuo, o bien se puede precipitar ésta en forma de sal mediante la adición de un ácido, por ejemplo ácido nítrico o perclórico, como se describe en la solicitud británica Nº. 43.441/63.

Con el fin de que pueda ser bien entendida la invención, se dan los siguientes ejemplos a título de ilustración únicamente. En los ejemplos, los compuestos son nombrados con referencia a la substancia cefam, a saber:



Preparaciones 1-11a

25 Preparación de tioácidos y de sus sales sódicas

Método A A partir de los cloruros de ácido por el método descrito para el ácido tiobenzóico (Organic Synthesis, 1952, 32, 101); ácido tioanísico (Block y Bergmann, Ber. 1920, 53, 975); ácido para-nitrotiobenzóico (Khaletskii y Yanovitskaya, J. Gen. Chem. USSR., 1949, 19, 1193; C. A.

300000



1950, 44, 2952); ácido 2-tiofuroico (Patton, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 3571) ácido tionicotínico (Bohm y Michaloki, Roczniki Chem., 1954, 28, 501).

5 Método B A partir del anhídrido mixto con cloroformiato de etilo como se describe por Cronyn y Jui. (J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4726).

Las propiedades de los tioácidos o de sus sales se resumen en la Tabla I.



TABLE I

Prep. No.	Fórmula	Método	P.F.	λ max. m/μ	ε	Encontrado			Reconiere				
						C	H	N	S	C	H	N	S
1	<chem>p-CH3O.C6H4.COSNa</chem>	A	-	261 293	9,930 11,500	50.4	3.9	-	16.4	50.5	3.7	-	16.
2	<chem>p-CN.C6H4.COSH</chem>	A	-	245 290-1	17,200 6,460	59.2	3.2	8.9	19.1	58.9	3.1	8.6	19.
3	<chem>p-CN.C6H4.COSNa</chem>	A	-	243 290	17,350 6,750	47.2	2.3	7.3	16.3	47.3	3.0	6.9	15.
4	<chem>p-NO2.C6H4.COSNa</chem>	A	90-1	249	13,070	39.5	2.4	7.0	14.8	39.25	2.35	6.5	15.
5	<chem>p-CH3O.C6H4.COSNa</chem>	A	174-5	259	6,350	49.4	4.0	-	16.3	49.4	3.9	-	16.
6	<chem>p-CH3S.C6H4.COSNa</chem>	A	-	258-9	9,800	47.0	3.5	-	30.8	46.6	3.4	-	31.
7	<chem>p-N.C6H4.COSH</chem>	B	130-1	263-4 311-3	6,180 4,000	51.8	3.9	10.4	22.9	51.8	3.6	10.1	23.
8	<chem>p-S.C6H4.COSNa</chem>	A	-	258 308	9,750 8,300	34.5	2.3	-	34.5	34.3	2.3	-	36.
9	<chem>p-O.C6H4.COSNa</chem>	A	-	260-1 300	8,080 11,600	38.3	2.8	-	18.1	37.7	2.5	-	20.
10	<chem>p-N.C10H7.COSH</chem>	B	162	239-40 281-2	31,600 7,100	53.0	4.0	7.8	16.4	63.4	3.7	7.4	16.
11	<chem>p-S.C6H5.COSNa</chem>	A	-	239	14,200	-	-	-	-	-	-	-	-
11a	<chem>p-N.C6H5.COSH</chem>	B	160	271-3 305inf	5,000 3,060	51.8	3.7	9.8	22.6	51.8	3.6	10.1	23.

- 18 - 1301



Preparación 12

Acido 3-picolinoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-
-em-4-oico

(a) Se disolvió ácido tiopicolínico (13,9 g, 100 milimoles) en agua (250 ml) que contenía bicarbonato sódico (8,4 g, 100 milimoles) y la solución resultante se añadió a 7-2'-tienilacetamidocefalosporanato de sodio (20,9 g) en agua (250 ml). La solución fue calentada a 50° durante 29 horas bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió y el sólido grisáceo se recogió por filtración y se secó para dar la sal de sodio cruda (11,6 g, 46,7%). Este material fue agitado en una mezcla de acetona (290 ml) y agua (290 ml) con acetato de etilo (500 ml) y acidificado con ácido clorhídrico 2N (12,5 ml). La capa acuosa (pH aproximado 2) se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos reunidos fueron lavados sucesivamente con cloruro sódico al 10% (250 ml) y agua (2 x 250 ml), y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación hasta 50 ml aproximadamente dio un sólido cristalino blanco (10,44 g, 43,9%), $[\alpha]_D^{28} - 78,6^\circ$ (c 0,85 en dioxano), $\lambda_{\text{max.}} (\text{H}_2\text{O})$ 274-276 m μ (ϵ 17.500) y 232 m μ (21.700). (Encontrado: C, 50,8; H, 3,65. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$ requiere C, 50,5; H, 3,6%). Este material proporcionó espectros satisfactorios infrarrojo y de resonancia magnética de protones presentó solamente una mancha cuando se sometió a cromatografía sobre papel con un sistema de acetato de etilo: n-butanol : acetato sódico 0,1M (ph 5,0) (8:1:8), con papel Whatman Nº 1 tamponado con acetato sódico 0,1M a pH 5,0.

Se obtuvieron rendimientos de 59 a 63% realizando la reacción a un pH más bajo, por ejemplo de 4,5 a 5.



En estos ejemplos se añadió ácido fosfórico lentamente a la mezcla de reacción (que contenía fosfato disódico) hasta que se alcanzó el pH requerido.

5 Se pueden obtener rendimientos todavía más elevados operando a una temperatura más alta y durante un tiempo más corto que anteriormente y, también, operando a un pH de 3,6 a 4,6, siendo el pH natural obtenido utilizando una solución de ácido tiopicolínico con 7-(2'-tienilacetamido)-cefalosporanato sódico. Esto se demuestra en la preparación 12(b).

10 (b) Se disolvió ácido tiopicolínico (6,8 g) en agua (150 ml) a 75°, con agitación. Se añadió 7-(2'-tienilacetamido)-cefalosporanato sódico (9,93 g) y se agitó la mezcla (pH = 3,6) a 75° durante dos horas. La suspensión espesa (pH = 4,6) fue enfriada, agitada a 5° durante una hora y, seguidamente, filtrada. El sólido húmedo fue disuelto en una mezcla de acetona (240 ml) y agua (80 ml) a 40°, y se añadió ácido clorhídrico concentrado (8,5 ml).

15 Se añadió lentamente agua (400 ml) y se enfrió la mezcla hasta 5°, se agitó durante dos horas, y se filtró. La torta de filtración fue lavada con agua (25 ml) y secada a 40° durante la noche, bajo vacío. El rendimiento de ácido 3-picolinoil-tiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oico fue del 83,5% de la teoría (9,42 g),

20 $[\alpha]_D - 79,8^\circ$ (c, 0,8 en dioxano).

25 Los resultados de la preparación 12(a) y de las preparaciones posteriores de los compuestos de la fórmula (V) ($R^1 = \text{tienil-2-acetilo}$) efectuadas de manera similar, se resumen en la Tabla IIa y IIb.



TABLE IIa

Preparación No.	S.V. = (Fórmula V)	X = (Fórmula V)	Temperatura °C	tiempo (horas)	Aislamiento to	$\Delta \log \frac{1}{D}$	$\lambda_{\text{max.}}^{\text{pr.}}$	ϵ	$\lambda_{\text{max.}}^{\text{pr.}}$	ϵ
12(a)	-SCO-	H	50	29	A, B	-79 ^a	274-6	17,500	232	21,700
13	-SCO-	H	50	32	A	-114 ^a	289	26,100	239	16,200
14	-SCO-	H	46	15.5	A	-140 ^a	268-9	21,400	242-3	19,100
15	-SCO-	H	37	140	A	-147 ^a	276-7	20,600	243-4	30,600
16	¹⁰ O ₂ -SCO-	Na H	50	42.5	A	-24 ^a -147 ^a	266 266	18,600 19,800	232-5 232-5	21,000 22,500
17	^{CH3} S -SCO-	H	50	30	A	-201 ^a	234-5	31,300	273-4	17,500
18	^{CH3} O -S-CO-	H	50	30	A	-48 ^a	271-3	13,600	238-9	19,000
19	-SCO-	H	50	26	A	-150 ^a	295-7	16,700	241-3	17,500
20	-SCO-	H	50	26	A	-103 ^a	292	22,700	232-8	15,600
21	-SCO-	H	50	29	A	-22.5 ^a	269-74	16,700	243-4	51,200
22	-SCOCH ₂ -	⁺ H H ₃ N-	50	31	C	-	263 (Sh)	12,900	236	24,100
23	-SCO-	Na H	50	21.5	A	-274 ^a -333 ^a	298-301 296-302	16,600 15,300	229-232 229-232	19,400 18,700
24	-SSO ₂ -	H	52	23	D	-18 ^a	270	11,700	227-8	20,200



TABLE IIa (Continuation)


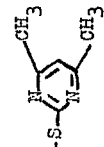



Preparation No.	S, Y= (Formula V)	X= (Formula V)	Temperature °C	Time (hours)	Isolation to	$\Delta \epsilon_{\text{max}}^{\text{D}}$	$\lambda_{\text{max}}^{\text{D}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	$\lambda_{\text{max.}}$	ϵ
25	-S.CO.(CH ₂) ₂ CH ₃	K	50	1.6	B	+3 ^a	260-263	10,500	236-7	16,000
26	-S- 	H	100	25 min.	E	-86 ^a	266(SH)	18,400	240	22,400
27	-S- 	H	100	25 min.	E	-72 ^a	262(SH)	18,100	240-1	21,200
28	-S- 	H	100	25 min.	E	-114 ^a	260(SH)	17,800	241-2	21,600
29	-S.CO- 	H	50	29	A, B	-87	273	17,800	231	21,000
30	-S.CO- 	H	60	15.5	A	-82	273-4	16,400	-	-

TABLA IIB

Preparación	Encontrado P				Fórmula	Requiere			
	C	H	N	S		C	H	N	S
	12(a)	51.45	3.8	-		-	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_3$	50.5	3.6
13	53.6	4.85	4.9	17.1	$C_{22}H_{20}N_2O_6S_3 \cdot C_3H_7OH$ (cristalizado en propanol)	53.2	5.0	5.0	17.0
14	48.6	3.6	8.2	18.6	$C_{21}H_{17}N_3O_7S_3$	48.5	3.3	8.1	18.5
15	53.7	3.6	8.2	19.3	$C_{22}H_{17}N_3O_5S_3$	52.9	3.4	8.4	19.3
16	47.7	3.7	7.9	17.7	$C_{21}H_{16}N_3O_7S_3Na$	46.6	3.0	7.8	17.8
	47.6	3.5	8.4	17.8	$C_{21}H_{17}N_3O_7S_3 \cdot H_2O$	47.75	3.4	8.0	18.2
17	49.7	4.2	5.2	24.2	$C_{22}H_{20}N_2O_5S_4$	49.9	4.0	5.3	24.2
18	51.9	4.1	5.8	18.7	$C_{22}H_{20}N_2O_6S_3$	52.4	4.0	5.55	19.1
19	47.75	3.7	5.7	26.0	$C_{19}H_{16}N_2O_5S_4$	47.5	3.4	5.8	26.7
20	48.8	3.9	5.7	20.0	$C_{19}H_{16}N_2O_6S_3$	49.1	3.5	6.0	20.7
21	55.7	3.9	7.8	18.0	$C_{24}H_{19}N_3O_5S_3$	54.9	3.6	8.0	18.3

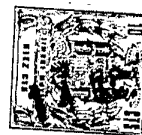


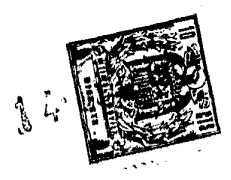
02600

TABLA IIb (Continuación)

Prepe- ración nº	Encontrado P				Fórmula	Requiere			
	C	H	N	S		C	H	N	S
22	52.4	5.4	6.8	21.0	$C_{26}H_{31}N_3O_5S_4$	52.6	5.3	7.1	21.6
23	48.1	3.6	5.7	27.8	$C_{21}H_{17}N_2O_4S_4Na$	49.2	3.3	5.5	25.0
24	47.2	3.9	5.75	23.5	$C_{21}H_{20}N_2O_6S_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	47.3	3.9	5.3	24.0
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	49.6	4.3	11.9	20.7	$C_{19}H_{18}N_4S_3O_4$	49.4	3.9	12.1	20.8
27	49.3	4.5	12.0	19.8	$C_{20}H_{20}N_4S_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	49.5	4.3	11.5	19.8
28	49.6	3.9	11.5	20.1	$C_{18}H_{16}N_4S_3O_4 \cdot \frac{1}{2}C_4H_8O_2$ (cristalizado en dioxano acuoso)	48.9	3.9	11.4	19.5
29	51.1	3.6	8.5	19.7	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_3, 1/3C_3H_6O$ ^{MM}	51.0	3.9	8.5	19.4
30	50.8	3.8	8.6	19.7	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_3$	50.5	3.6	8.8	20.2

^{MM} cristalizado en acetona acuosa





NOTAS SOBRE LAS TABLAS IIA y IIB

α Métodos de aislamiento:

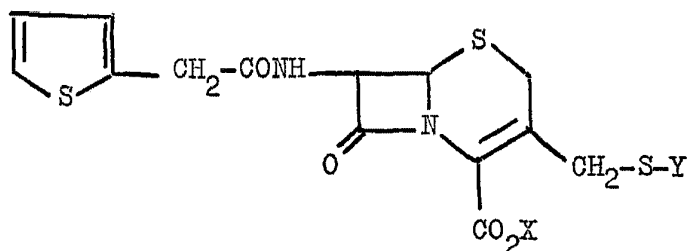
- 5 A Sales de sodio insolubles formadas y purificadas como tales o convertidas en el ácido libre como en el ejemplo.
- B Mejores rendimientos obtenidos realizando el desplazamiento nucleofílico a pH 5,0.
- C Purificado por la vía de la sal de ciclohexilamina.
- 10 D Mezcla de reacción cruda acidificada y purificada como ácido libre.
- E Aproximadamente un 50% del producto aislado fue precipitado durante la reacción o por enfriamiento hasta 0° al final de la reacción. El resto fue aislado por acidificación de las aguas madres, y purificado por reprecipitación con ácido desde solución neutra y, finalmente, en disolventes orgánicos mediante la adición de agua.
- 15 ≠ Las rotaciones ópticas son para dioxano (c, 1%), a excepción de para la sal sódica 16, la cual fue determinada en EtOH-H₂O (2:1), la sal de sodio 23 y los ácidos 18, 24, 29 y 30 determinadas en sulfóxido de dimetilo, y la sal de potasio 25, determinada en acetona-agua (1:1).
- 20 ≠ Las absorciones ultravioleta son para las soluciones en tampón de fosfato 0,1 molar ajustadas a pH 6,0, a excepción de para el compuesto 12, que fue determinada en agua y para los compuestos 18 y 21 que fueron determinadas en etanol.
- 25 P Los espectros infrarrojos (en nujol) y los espectros de resonancia magnética de protones (en piridina)
- 30



de cada uno de los compuestos, fueron concordantes con la estructura indicada.

Compuestos del tipo

5



10

de las Tablas IIa y IIb fueron sometidos a reacción favorecida por compuestos mercúricos en un medio de agua-piridina (1:1 en volumen) a 50° conforme a las líneas generales descritas en el Ejemplo 23. Los resultados se indican en la Tabla III.

302082

TABLA III


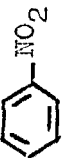





Ejem plo Nº.	Grupo - S.Y	Favorecedor	Moles de fa- vorecedor/ moles de substrato	Tiempo para un rendimiento má- ximo	Rendimiento, %	Relación U.V.
1	-S.CO- 	Hg(OAc) ₂	2.0	1.5 hora	47	1.11
2	-S.CO- 	Hg(OAc) ₂	2.0	6-7 hora	28	-
3	-S.CO- 	Hg(NO ₃) ₂	2.5	5 min.	70	1.08
4	-S.CO-  ≠	Hg(ClO ₄) ₂	2.5	30 min.	86	1.02
5	-S.CO- 	"	2.5	45 min.	74	1.10
6	-S.CO- 	"	2.5	45 min.	50	1.10
7	-S.OS- 	"	2.5	1 hora ≠	>52	1.11



TABLA III (Continuación)




Ejem- plo Nº.	Grupo - S.Y.	Favorecedor	Moles de favo- recedor/moles de sustrato	Tiempo para un rendimiento mg ximo	Rendimiento, %	Relación U.V.
8	-S.CO- 	Hg(ClO ₄) ₂	2.5	1 hora	> 67.5	1.06
9	-S.C ₂ H ₅	Hg(NO ₃) ₂	2.5	1 hora	44.0	1.10
10	-S.SO ₂ - 	"	2.5	1 hora	63	1.10
11	-S.C 	Hg(ClO ₄) ₂	2.5	30 min.	55.4	1.09 ^M
12	-S.SO ₃ ⁻	Hg(SCH) ₂	3.0	120 min.	57	1.11
12	"	Hg(OAc) ₂	3.0	60 min.	55	1.11
12	"	Hg(NO ₃) ₂	3.0	30 min.	64	1.10
12	"	Hg(ClO ₄) ₂	2.5	10 min.	73	1.08



TABLA III (Continuación)



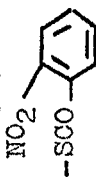
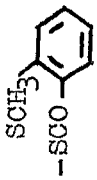


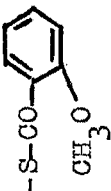



Ejem plo Nº.	Grupo - S.Y.	Favorecedor	Moles de favo- recedor/moles de sustrato	Tiempo para un rendimiento má- ximo	Rendimiento, %	Relación U.V.
13	-S.COCH ₂ CH ₂ CH ₃	Hg(ClO ₄) ₂	3.0	15 min.	60	1.07
14		Hg(NO ₃) ₂	2.5	35 min.	63	1.04
15	-SCO- 	Hg(ClO ₄) ₂	2.5	4 hora	55	1.11
16	 -SCO-	"	2.5	4 hora	30	1.07
17	 -SCO-	"	2.5	2. hora	51.5	1.10
18	"	"	3.5	2.75 hora	60	1.10
19	 -SCO-	"	2.5	>1 hora	70	



TABLA III (Continuación)

Ejem- plo Nº.	Grupo - S.Y.	Favorecedor	Moles de favo- recedor/moles de sustrato	Tiempo para un rendimiento má- ximo	Rendimiento, %	Relación U.V.
20	-SCOCH ₂ 	Hg(ClO ₄) ₂	2.5	10 min.	63	1.15
21	-S-CO- CH ₃ 	"	2.5	1 hora	66	1.09
22	-S-CO- 	AgNO ₃	2.5	2 hora	54	-
22a	-S-CO- 	Hg(ClO ₄) ₂	2.5	1 hora	20	-
22b	-S-CO- 	"	2.5	45 min.	73	-

≠ Este experimento transcurrió a 25°C.

≠ Las cifras de ensayo aumentan todavía en una hora

≠ El experimento transcurrió a 35°C.





Ejemplo 23

N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato a partir de ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oico, utilizando perclorato mercúrico.

5

Se disolvió el tiobenzoato (9,492 g) en piridina (100 ml) a 51°, y se añadieron sucesivamente agua (25 ml), solución de perclorato mercúrico (50 ml) [preparada suspendiendo óxido mercúrico amarillo (0,25 moles) en agua (100 ml) y añadiendo ácido perclórico (0,52 moles), agitando y filtrando, y completando hasta 250 ml con agua] (25 ml), agitando (se empezó a formar un precipitado negro en el espacio de unos minutos). La reacción continuó durante 25 minutos y entonces se trasladó el matraz a un evaporador rotatorio y se evaporó la mezcla (a la trompa de agua) a 50-53° durante 20 minutos. Se añadió agua (150 ml) y se hizo pasar sulfuro de hidrógeno por la suspensión durante 20 minutos. La suspensión negra fue transferida a la parte alta de una columna (diámetro interior 5,4 cm) que contenía una mezcla íntima de Dowex-1 (OAc⁻) (150 ml) y Deacidite FF (OAc⁻) (150 ml) sobre Zeo-karb 226 SRC 47 (H⁺) (50 ml) (todas las resinas de una abertura de malla de 149-74 micras). La elución con agua dio 1560 ml que fueron secados por congelación para dar un sólido crema. La elución adicional con agua dio 220 ml, que fueron filtrados y concentrados hasta 25 ml por evaporación rotatoria a 30° y, seguidamente, utilizados para disolver el material secado por congelación. La solución resultante fue filtrada y tratada con ácido nítrico (peso específico 1,42; 1,0 ml) con agitación. Al cabo de 2 horas

10

15

20

25

30

3082



a 5º se recogió el precipitado de color ante por filtra-
 ción y se secó sobre P₂O₅ a la temperatura ambiente y a
 0,5 mm de presión para obtener la sal de ácido nítrico
 (5.902 g, 61,6%), λ max. (H₂O) 240 m/ μ (E₁^{1%}_{cm} 329) y 255
 5 m/ μ (E₁^{1%}_{cm} 300). La evaporación del filtrado hasta 5 ml
 aproximadamente, dio una segunda tanda (0,052 g, 0,6%),
 λ max. (H₂O) 240 (E₁^{1%}_{cm} 309) y 255 m/ μ (E₁^{1%}_{cm} 283).

La sal de ácido nítrico (5,742 g, 12 milimoles)
 fue suspendida en agua (20 ml) y tratada, gota a gota,
 10 con amoníaco (peso específico 0,88) con agitación hasta
 que se disolvió justamente el sólido (pH 4,0). La solución
 parda resultante fue diluída hasta 45 ml con agua y se hi-
 zo pasar hacia abajo por una columna (diámetro interior
 2,1 cm) que contenía una mezcla íntira de Dowex-1 (OAc⁻)
 15 (15 ml) y Deacidite FF (OAc⁻) (15 ml) sobre Zeo-Karb 226
 SRC 47 (H⁺) (30 ml) sobre Deacidite FF (OAc⁻) (15 ml). La
 elución con agua dió 568 ml cuando la rotación del eluato
 era despreciable. Este fue secado por congelación para
 dar un sólido blanco que fue triturado con metanol seco
 20 (45 ml) para dar el derivado de piridinio (4,436 g, 89,3%
 recuperado), α /D + 47,8º (c, 1.125 en H₂O), λ max.
 (H₂O) 240 (E₁^{1%}_{cm} 380) y λ inf. 255 m/ μ (E₁^{1%}_{cm} 348).

La Tabla IV muestra rendimientos de N-(7-2'-
 tienil-acetamido-cef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxila-
 25 to a partir de ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilaceta-
 mido)cef-3-em-4-oico a 50º en piridina acuosa al 50% (vo-
 lumen/volumen) en presencia de diversas sales metálicas.

1032

TABLA IV

Sal utilizada	Moles de catalizador/ moles de tiobenzato	Tiempo para un rendimien- to máximo	Rendimiento, %	Relación U.V.
HgBr ₂	2.0	4 horas	13.9	1.07
Hg(SCN) ₂	2.0	1-4 "	31.4	1.11
Hg(ClO ₄) ₂	2.0	0.75 "	58	1.10
Hg(ClO ₄) ₂	2.5	25 min.	74.0	1.11
Hg(OCCF ₃) ₂	2.0	2.5-3 horas	60	1.13
Hg ₃ (PO ₄) ₂	2.0	Ninguno	formado	-
Hg(OCC ₆ H ₅) ₂	2.0	3-5 horas	~25	1.09



1964



Ejemplo 24

Preparación de N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato a partir de 2''-(7-2'-tienil-acetamido-4-carboxiocef-3-em-3-ilmetiltio)4''-metilpirimidina.

5 El derivado de mercapto pirimidina (4,98 g) fue disuelto en piridina (40 ml) a 51^o; se añadió rápidamente una solución de acetato mercúrico (7,70 g, 2,25 equiv.) en piridina acuosa (25 ml + 10 ml) y se redujo por lavado con agua (25 ml). La solución se oscureció rápidamente y, 10 eventualmente, empezó una precipitación de un sólido negro y fino.

La mezcla fue agitada vigorosamente durante una hora, y entonces se trasladó el matraz a un evaporador rotatorio y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida a 50^o, durante 25 minutos. Se añadió agua (10 ml) y se volvió a evaporar durante otros 10 minutos. 15

El residuo fue puesto en suspensión con agua (50 ml) y se trató con sulfuro de hidrógeno durante 15 a 20 minutos. La suspensión negra fue trasladada cuidadosamente hasta la parte alta de una columna de resina cambiadora de iones de lechos múltiples, que comprendía lechos de Zeo-Karb 226 SRC 47 (H⁺) (25 ml), Dowex-1 (OAc⁻) (50 ml) y Deacidite FF (OAc⁻) (50 ml) (todas de una abertura de malla de 149-74 micras) rellena en húmedo en este orden con cada uno de los lechos separado por papel de filtro. La elución con agua dió un eluato amarillo que fue 20 secado por congelación hasta un sólido amarillo.

Por tratamiento con agua (20 ml aproximadamente) este sólido fue disuelto sólo parcialmente, dejando un residuo amarillo pálido (0,8 g) (que subsiguientemente se 25 30



demostró que era 2-mercapto-4-metilpirimidina por electroforesis, cromatografía, y espectros U.V. e I.R.). Este fue eliminado por filtración y la solución de color naranja fue tratada con ácido nítrico concentrado (0,8 ml, peso específico 1,42), con agitación. Después de ser enfriado a 0° se recogió por filtración el nitrato de piridinio precipitado y se secó sobre P₂O₅ a vacío (2,73 g, 53,3%), λ max. (H₂O) 240 m/ μ (E₁^{1%} cm 315), 255 m/ μ (E₁^{1%} cm 282).

El nitrato (1,0 g) fue suspendido en acetona acuosa (25 ml) y neutralizado con solución de amoníaco 2N. Se eliminó por filtración un residuo amarillo sucio y la solución amarillo pálido resultante fue aplicada a una columna (10 ml) de Dowex-1 (OAc⁻) (abertura de malla 149-74 micras) y eluida con agua. Los eluatos casi incoloros fueron recogidos y secados por congelación en tandas. La trituración de los sólidos secados por congelación con metanol dio unos polvos blancos (siendo retenido por el metanol una pequeña cantidad de color amarillo) (0,75 g, 87% de recuperación; rendimiento total 46,4%). Los datos U.V. sobre la muestra menos pura (primera fracción): λ max. (H₂O) 240 (E₁^{1%} cm 365) y λ (inflexión) 255 m/ μ (E₁^{1%} cm 333).

La Tabla V contiene los resultados de experimentos similares en los cuales se ha convertido 2"-(7-2'-tienilacetamido-4-carboxi-cef-3-em-3-ilmetiltio)-4"-metilpirimidina en N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato en presencia de diversas sales mercuricas.

302082

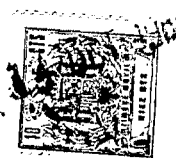
TABLE V

Sal utilizada	Temperatura, °C	Proporción de piridina: agua	Tiempo para un rendimiento óptimo, min.	Rendimiento óptimo, %
HgBr ₂	50	50:50	360	25 ^a
Hg(O.COCH ₃) ₂	50	50:50	60	50
Hg(NO ₃) ₂	50	50:50	15	68
"	50	50:50	45	61 ^b
Hg(ClO ₄) ₂	50	50:50	10	70
"	35	50:50	75	75
"	19	50:50	210	75
"	35	25:75	160	82
"	35	10:90	90	42 ^a

NOTAS AL PIE

a Los rendimientos óptimos no se alcanzaron dentro del tiempo de la reacción, pero las curvas rendimiento-tiempo están niveladas en esta etapa.

b Se utilizaron 1,25 equivalentes de nitrato mercurico.



002082



Ejemplo 25

N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato, por vía de S-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)tiosulfato, a partir de 7-(2'-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio.

5

Se disolvió 7-(2'-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio (4,18 g: 10 milimoles) en agua (28 ml) y dio una solución transparente, pH 5,8. A ésta se añadió tiosulfato sódico pentahidrato (2,73 g : 11 milimoles) en agua (7 ml) y la mezcla se ajustó hasta 60 ml antes de ser trasladada a un recipiente a 90°. Se puede utilizar tiosulfato amónico en lugar de la sal de sodio. La reacción fue realizada a esta temperatura durante 30 minutos, con agitación vigorosa, bajo nitrógeno; o bien la reacción puede ser realizada a 37° durante 64 horas, o a 50° durante 40 horas. La solución fue enfriada seguidamente hasta 27° y se añadió piridina (80 ml); se añadió gota a gota, con agitación, solución de perclorato mercúrico (22 ml de solución M : 22 milimoles) (o se puede utilizar una solución 4M) de tal manera que la temperatura no excedió de los 25°. La adición requirió 7 minutos y la mezcla fue agitada durante 53 minutos más a 25°; en otras reacciones esta etapa fue realizada en 25 minutos a 50°.

10

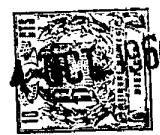
15

20

25

30

La solución verde fue enfriada hasta ~10° en hielo y se trató con sulfuro de hidrógeno durante 7 minutos. El sulfuro mercúrico precipitado fue separado sobre un lecho de tierra de diatomeas y se lavó a fondo con agua; el filtrado fue extraído con Amberlite LA-1 (40 ml) en benceno (100 ml), Amberlite LA-1 (20 ml) en benceno (50 ml) y con cloruro de metileno (2 x 100 ml) (LA repre-



5 presenta cambiador de aniones líquido). Los extractos orgánicos fueron extraídos de nuevo con agua (50 ml). Las soluciones acuosas reunidas fueron evaporadas en evaporador rotatorio a 30° durante media hora para eliminar los disolventes orgánicos disueltos, antes de ser trasladadas a una columna consistente en alúmina ácida de Woelm (25 ml) sobre Dowex-1 (forma de acetato) (50 ml), sobre Zeo-Karb 226 (forma de hidrógeno) (10 ml). La elución con agua se realizó hasta que la rotación (tubo de 1 dm) fue inferior a 0,02°; el eluato total fue secado entonces por congelación.

15 El residuo fue disuelto en agua (40 ml) y tratado con ácido nítrico (ácido nítrico concentrado : agua en proporción 1:1) hasta que el pH disminuyó hasta 1,5. La mezcla fue enfriada hasta 0° durante 1 hora, después de lo cual se separó el nitruhidrato por filtración, y se lavó con agua. El producto fue secado a vacío sobre P₂O₅. Se obtuvo una segunda tanda de producto a partir de las aguas madres. Rendimiento: 2,12 g (4,5%), λ (inflexión) 238-240 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 320), λ max. 255 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 289), $[\alpha]_D^{23} + 40^\circ$. (tampón de fosfato de pH 6 : C=0,98). Este producto puede ser aislado también por el método descrito en el Ejemplo 23 para el tiobenzoato.

25 Una muestra del nitruhidrato anterior (1 g) fue suspendida en agua (10 ml) y llevada a solución elevando el pH hasta 5,0 con solución de amoníaco 7,5 N. La mezcla fue eluída desde una columna (15 ml) Dowex-1 (ciclo de acetato), hasta que la rotación del eluato fue < 0,02° (tubo 1 dm). El eluato fue secado por congelación y el residuo precipitado en metanol (20 ml) para dar un sólido



blanco (0,775 g : 90% a partir del nitrhidrato), λ (inflexión) 240 m/ μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 372), λ max. 255 m/ μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 341), $[\alpha]_D^{23} = + 47,5^{\circ}$ (agua, $C=0,965$). Rendimiento total = 40%.

5

Ejemplo 26

(a) Acido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-oico.

10 Se calentaron juntos a 90°, con agitación, durante 1 hora, 7-(2'-tienilacetamido)cefalosporanato de sodio (4,27 kg), solución de tiobenzoato sódico (40% peso/volumen; 5,35 litros), ortofosfato de dihidrógeno y sodio dihidrato (1,88 kg), ácido ortofosfórico (7,27 ml) y agua (27,8 litros). El pH controlado de la mezcla de reacción fue de 4,5 al principio, subiendo hasta 5,2 al final de la reacción. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 10° durante 30 minutos y el 3-(benzoiltiometil)-7-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-oato de sodio cristalino fue separado por filtración.

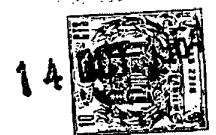
15

20

25

30

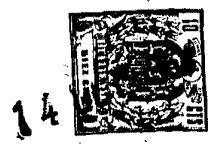
El producto crudo fue disuelto en una mezcla de acetona (125 litros) y agua (125 litros) a 35°, y se agitó mientras se añadía lentamente ácido clorhídrico concentrado (3,5 litros) y la mezcla se enfrió hasta -5° durante la noche. El material cristalino fue separado por filtración, lavado con agua y secado a 40° durante la noche a vacío, para dar ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-oico (4,047 kg, 83,5%), $[\alpha]_D - 131^{\circ}$ (c, 1 en dioxano), λ max. 237-238, 272-275 m/ μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 481 y 372 respectivamente), identificado por su espectro infrarrojo.



(b) N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato.

5 El tiobenzoato (23,73 g) fue disuelto en piridina (125 ml) y la solución resultante fue calentada hasta 51°. Se añadió solución de perclorato mercúrico (125 ml) [preparada por suspensión de óxido mercúrico amarillo (54,15 g, 0,25 moles) en agua (100 ml), añadiendo ácido perclórico (Peso específico 1,54; 55,5 ml; 0,52 moles), agitando, filtrando y completando hasta 250 ml con agua] 7
10 y la mezcla se agitó hasta 51° durante 50 minutos. La mezcla fue enfriada hasta 0°, se añadió ácido tiobenzoico (50 ml), y se continuó la agitación durante 10 minutos. La solución fue filtrada a través de un lecho de tierra de diatomeas, y extraída sucesivamente con benceno (300 ml), con una solución de cambiador de aniones Amberlite LA 2 (150 ml) en benceno (300 ml), con una solución de LA 2 (50 ml) en benceno (100 ml) y con benceno (100 ml). El precipitado fue lavado con agua (2 x 100 ml) y los lavados se utilizaron para extraer de nuevo las capas orgánicas por dos veces.
15
20

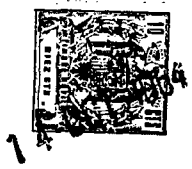
La solución y los nuevos extractos fueron trasladados sucesivamente a la parte alta de una columna (diámetro interior 6,5 cm) que contenía alúmina (ácido de Woelm. actividad 1, 150 ml) sobre Zeo-Karb 226 SRC 43 (H⁺) (25 ml) (abertura de malla 149-74 micras) sobre alúmina (ácido de Woelm, actividad 1, 150 ml), sobre Sephadex CM C-25 (medio) (H⁺) (25 ml). La elución con agua hasta que el efluente tenía alfa = 0,08° (tubo 1 dm) dio 950 ml, que fueron tratados con ácido nítrico 4 N (125 ml),
25
30 manteniéndolos seguidamente a 0° durante 2 horas. El pre-



cipitado cristalino fue separado por filtración, lavado
 con agua (25 ml) y acetona (300 ml) y secado a vacío a 40°
 durante 3 horas para dar la sal nitrhidrato (15,63 g,
 (15,63 g, 65,4%), $[\alpha]_D$ (tampón de fosfato pH 7) +
 5 42,3° (c, 1,20), λ_{max} . (tampón pH 7) 239 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 321),
 λ_{inf} . 255 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 294), agua (Karl Fischer) 2,7%, con
 tenido de mercurio < 10 partes por millón.

La sal nitrhidrato (9,561 g, 20 milimoles) fue
 suspendida en agua (66,0 ml) y agitada con una solución de
 10 Amberlite LA 2 (10,0 ml) en éter de petróleo (punto de ebu
 llición 40-60°; 60 ml). La capa acuosa fue extraída exclu
 sivamente con LA 2 (2 ml) en éter de petróleo (25 ml),
 con LA 2 (2 ml) en éter de petróleo (25 ml) y con éter de
 petróleo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas fueron extraídas
 15 de nuevo sucesivamente con agua (20 ml y 10 ml) y la so
 lución y los extractos se hicieron descender por una co
 lumna de resina Dowex-1 (forma OAc; 18 ml, abertura de ma
 lla 149-74 micras), sobre Sephadex CM C-25 (medio) (18 ml).
 La elución con agua dio 170 ml cuando la rotación del
 20 eluato era despreciable. Esta solución fue secada por con
 gelación para dar un sólido blanco, que fue triturado con
 metanol seco (90 ml), manteniéndolo seguidamente a 0° du
 rante dos horas. El sólido fue separado por filtración, la
 vado con metanol (40 ml) y secado a vacío durante la no
 25 che a la temperatura ambiente para dar el derivado de pi
 ridinio (7'304 g, 88'0% de rendimiento), $[\alpha]_D$ + 48'1°
 (c, 1'03 H₂O), $\lambda_{m\acute{a}x}$. (H₂O) 239 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 383), λ_{inf} .
 255 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 352), humedad (Karl Fischer), 0'7%, conte
 nido de mercurio < 10 p.p.m., color Lovibond (solución al
 30 10%, celda de 2 cm) 0'8Y, 0'2R.

302033



Ejemplo 27(a)

Acido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4
-oico

5 Se disolvieron en agua (125 ml) ácido 7-tienila
 cetamidocefalosporánico (4,975 g, 12,5 milimoles), bicar-
 bonato de sodio (1.05 g, 12,5 milimoles) y tiobenzoato de
 sodio (4,0 g, 25 milimoles). La solución fue filtrada y
 el filtrado se calentó a 50° durante 18 horas, en una co-
 rriente de nitrógeno. El precipitado cristalino fue reco-
 10 gido, lavado con agua y secado a vacío sobre P₂O₅ para dar
 3-benzoiltiometil-7(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oato de
 sodio (4,39 g, 70,6%), ν max. (Nujol) 1758 (beta-lactama),
 1660 (-S-CO-), 1648, 1530 (CONH) y 1625 cm⁻¹ (CO₂⁻).

15 La sal de sodio fue suspendida en acetona acuo-
 sa al 50% (50 ml) y cubierta con acetato de etilo (100 ml)
 mientras se añadía ácido clorhídrico 2N. La mezcla fue a-
 gitada hasta que se disolvió casi todo el sólido. La ace-
 tona fue separada a vacío y las capas fueron separadas.
 La capa acuosa fue extraída con más acetato de etilo (50
 20 ml), los extractos se reunieron, se lavaron con agua y se
 secaron (MgSO₄). La evaporación dio un sólido blanco (4,2
 g) que fue cristalizado en agua-acetona 2:1 en ebullición
 (180 ml) para dar el compuesto del título (1,6 g, 25,8%),
 $[\alpha]_D^{26} - 138^\circ$ (dioxano), λ max. (tampón de fosfato de
 25 pH 6) 238-239 m μ (ϵ 23.500), 273-274 m μ (21.050), ν máx.
 (nujol) 1770 (beta-lactama), 1722, 1700 (COOH), 1682
 (-SCOPh), 1643, 1538 cm⁻¹ (CONH) (Encontrado: C, 53,4;
 H, 4,1; N, 6,1; S, 20,0. C₂₁H₁₈N₂O₅S₃ requiere C, 53,1; H,
 3,8; N, 5,9; S, 20,3%). Una segunda tanda (2,337 g) llevó
 30 el rendimiento total hasta 63,5%.

Handwritten mark or signature in the bottom right corner.



Ejemplo 27(b)

3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oato
de plata

5 El ácido (2,32 g, 4,7 milimoles) en dioxano
(135 ml) fue tratado con solución de nitrato de plata
0,2N. Se añadió agua (110 ml) y la solución amarillo tur-
bio fue agitada vigorosamente y tratada con hidróxido só-
dico 0,1N (aproximadamente 50 ml) para llevar el pH a
7,0. El precipitado pardo fue recogido por filtración, la
10 vado a fondo con agua y secado a vacío para dar la sal de
plata (2,54 g) (Encontrado: Ag, 19,5%, $C_{21}H_{17}N_2O_5S_3Ag$ re-
quiere Ag, 18,6%).

Ejemplo 27(c)

15 Reacción de 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienil-acetamido)-cef-
-3-em-4-oato de plata con piridina acuosa

La sal de plata (0,58 g, 1 milimol) en piridina
(8 ml) y agua (8 ml) fue calentada a 46° durante 17 horas.
La mezcla fue diluída con agua (25 ml), filtrada a través
20 de tierra de diatomeas y lavada tres veces con cloruro de
metileno. La capa acuosa fue secada por congelación, el
residuo pardo fue triturado con agua (10 ml), filtrado y
el filtrado fue secado de nuevo por congelación para dar
un sólido pardo claro (0,115 g). La electroforesis a ten-
25 sión elevada indicó la presencia del derivado de piridina
del ácido 7-(2'-tienilacetamido)cefalosporánico.

Este material en agua fue hecho descender por
una columna de cambio de iones de Dowex-1 (forma OAc^-
aproximadamente 10 ml) y los eluatos fueron recogidos has-
30 ta que presentaron rotaciones ópticas despreciables. Los



eluatos combinados fueron secados por congelación para dar una muestra cruda de metil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oato de 3-piridinio. La electroforesis mostró una mancha intensa correspondiente a la mostrada por una muestra pura del compuesto de piridinio.

Un ensayo en blanco con ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienil)acetamido)-cef-3-em-4-oico (0,479 g, 1 milimol) calentado en piridina (8 ml) y agua (8 ml) durante 16 horas a 46° y tratada como anteriormente, no presentó ningún signo de formación de metil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oato de 3-piridinio.

Ejemplo 28

Metil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oato de 3-piridinio a partir de ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oico, utilizando nitrato de plata

Se disolvió ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-oico (4,275 g, 9,0 milimoles) en piridina (45 ml) y se trató a 50° con nitrato de plata (3,06 g, 18 milimoles) en agua (45 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 50° durante 5 horas. Se tomó una parte alícuota al cabo de este tiempo y se analizó por electroforesis y absorción ultravioleta, demostrándose la presencia de un 24% del compuesto de piridinio. La solución enfriada fue diluida con agua (50 ml), extraída con cloruro de metileno (50 ml) y filtrada. El residuo fue lavado con agua, el extracto orgánico fue lavado con agua, y las aguas de lavado reunidas y la capa acuosa fueron hechas pasar a través de una columna de Dowex I (forma OAc⁻, 100 ml). La elución fue continuada hasta que el alfa_D des



cendió por debajo de $+ 0,025^{\circ}$. El volumen de los eluatos reunidos fue reducido hasta 50 ml por evaporación rotatoria a $< 35^{\circ}$. Esta solución fue hecha pasar a través de una columna de Dowex I (forma OAc^{-} , 40 ml).

5 Los eluatos fueron secados por congelación para dar una goma parda (0,86 g) que fue triturada con metanol para proporcionar el compuesto de piridinio como un sólido de color de ante (0,43 g), λ máx. (H_2O) 240 m/μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 342) y 255 m/μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 309). Se logró una purificación adicional por cambio de iones y por trituración en metanol para dar el compuesto de piridinio en forma de cristales de color crema muy claro (0,215 g) $[\alpha]_D^{25} + 47,6^{\circ}$ (C 1,04 en H_2O), λ máx. (H_2O) 240 m/μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 358) y λ inf. 255 m/μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 329), relación 1,09. Los espectros infrarrojo y de r. m. n. confirmaron la identidad de este producto.

10

15

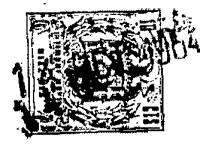
Ejemplo 29

20 Meti-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oato de 3-piridinio a partir de ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-oico, utilizando cloruro mercúrico.

Se calentó ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oico (4,745 g, 10 milimoles) en piridina (25 ml) en un baño termostático a 50° , se agitó y se trató con una solución de cloruro mercúrico (5,43 g, 20 milimoles) en agua (75 ml). Al cabo de 3 horas se tomó una muestra de 10 microlitros, se sometió a electroforesis: la mancha de producto fue eluída y determinada por su absorción ultravioleta a 240 y 255 milimicras (relación 1,11). Este análisis demostró que había presente el 30% del pro-

25

30



ducto requerido.

El sólido gris fue recogido por filtración y lavado con agua (25 ml). El filtrado combinado y las aguas de lavado fueron extraídas con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y filtradas. La capa acuosa fue hecha pasar a través de una columna de Dowex-1 (forma OAc⁻, aproximadamente 130 ml) hasta que el eluato tenía $\alpha_D + 0,02^\circ$. Un secado por congelación dio una goma parda que fue disuelta en agua y cromatografiada sobre una columna de Deacidite FF (forma OAc⁻, aproximadamente 50 ml). Se recogieron dos fracciones y se demostró que contenían 96% y 88% del producto requerido, respectivamente. El tratamiento de estas fracciones con metanol dio cristales de color ante (1,2 g, 29% de rendimiento) del compuesto de piridinio, $\lambda_{\text{max.}} (\text{H}_2\text{O})$ 240 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 367) y 255 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 333). Este fue purificado nuevamente por cromatografía sobre Deacidite FF (forma OAc⁻, 100 ml) y se desechó la primera fracción de color pardo (0,37 g). Las fracciones subsiguientes fueron reunidas y cristalizadas en metanol para dar el derivado de piridinio (0,52 g, 12%) [α_D + 46 $^\circ$, $\lambda_{\text{max.}} (\text{H}_2\text{O})$ 240 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 356) y $\lambda_{\text{inflexión}}$ 255 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 324), relación 1,10; los espectros infrarrojo y de r. m. n. confirmaron la identidad del producto.

Los extractos en cloruro de metileno fueron secados, evaporados y el producto fue triturado con acetona para obtener ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oico recuperado (1,38 g, 29%) de pureza > 90%.

La siguiente tabla resume los rendimientos máximos de metil-7-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oato de

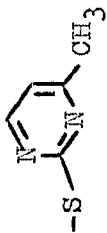
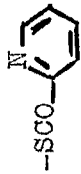


3-piridinio obtenidos por calentamiento de diversos ácidos
3-Y-S-metil-7(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-oico a 50° en
piridina acuosa al 50% volumen/volumen, en presencia de
diversas sales metálicas. Las cifras fueron obtenidas en-
5 sayando la mezcla de reacción de la manera siguiente:
muestras de 10 microlitros fueron sometidas a electrofore-
sis, las manchas que correspondían al compuesto de piridi-
nio requerido fueron separadas, eluidas con agua en matra-
ces de 10 ml y se midió su absorción ultravioleta a 240 y
10 250 m/μ. La relación de densidades ópticas a estas longi-
tudes de onda (1,10 para el material puro) fue utilizada
como otro criterio de pureza.

Ej.	Sal utilizada	Moles de catalizador/moles de sustrato	-SY	Tiempo para un rendimiento max.	Rendimiento %	Relación
	Ninguna	-	-SCOC ₆ H ₅	-	no se formó nada	-
30	AgNO ₃	1	"	> 5 h.	12	1.18
31	"	2	"	4 h.	26.5	1.11
32	"	3	"	4.5	31.5	1.12
33	AgClO ₄	3	"	4.5	39	1.11
34	Ag(OOCCH ₃) ₂	3	"	4.5	38	1.11
35	Hg(CH ₃) ₂	2	"	-	< 5%	-
36	HgCl ₂	2	"	4.5	30	1.11
37	HgSO ₄	2	"	4.5	26.5	1.13
38	Hg(OOCCH ₃) ₂	2	"	2-3	55	1.10
39	Hg(NO ₃) ₂	2	"	2.5	53	1.11
40	AgNO ₃	3	-SSO ₃ ⁻ Na ⁺	5	25	Se realizó sobre el derivado 7-fenilacetamido



(Continuación)

Ej.	Sal utilizada	Moles de catalizador/moles de sustrato	-SY	Tiempo para rendimiento máx.	Rendimiento %	Relación
41	AgNO ₃	3	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{--S--C=NH} \end{array}$	no determinado	aprox. 25	Realizado sobre el derivado 7-fenilacetamido
42	Hg(O.COCH ₃) ₂	2.25		~ 1	51	1.09
43	AgNO ₃	3	"	2	28	1.13
44	NaAuCl ₄	2.5	-SCOC ₆ H ₅	3.2	30	1.09
45	"	2.5		1.5	38	Rendimiento rectificado por presencia de ácido tiopicolínico

El Ejemplo 43 se repitió también con el compuesto análogo 7-fenilacetamido.



62 62 62 62



Ejemplo 46

(a) Conversión de ácido 3-benzoilthiometil-7-(2'-tienila-
acetamido)-cef-3-em-4-oico en N-(-2'-tienilacetamidocef
-3-em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato utilizando
5 nitrate mercúrico en medios anhidros.

Se obtuvieron los siguientes resultados disol-
viendo el tiobenzoato (0,237 g, 0,5 milimoles) en piridi-
na (2,5 ml) y añadiendo una mezcla de nitrato mercúrico
anhidro (0,406 g, 1,25 milimoles) secado varios días so-
10 bre P_2O_5 a vacío) en el segundo disolvente (2,5 ml). Se
calentaron las mezclas a 50° durante 5 horas, se separaron
partes alícuotas a intervalos adecuados, y se ensayaron
por electroforesis con elución de la mancha correspondien-
te al compuesto de piridinio y medida de su absorción ul-
travioleta a 240 y 255 m μ . Los resultados siguientes re-
15 presentan el tiempo que se tarda en lograr el resultado
máximo y el rendimiento de compuesto de piridinio en este
momento para mezcla de piridina con cada uno de los disol-
ventes mencionados:

20	Disolvente	Tiempo para resul- tado máximo	Rendimiento
	Acetonitrilo	3,0 horas	27%
	Acetona	2,5 - 3,0 horas	12%
	Dioxano	3,0 horas	7%
	Dicloruro de metileno ⁽⁻⁾ ≠/	-	6%
25	N,N-dimetilformamida ⁽⁻⁾ ≠	17 horas	11%

(-) El agente electrofílico era nitrato de plata

≠/ La solución era piridina: dicloruro de metileno =
2:98 (en volumen)

30 ≠ No se demostró que este tiempo de reacción fuera el
mejor.

202084



14 OCT. 1964

(b) Conversión de ácido 3-benzoiltiometil-7-(2'-tienilamido)-cef-3-em-4-oico en N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato utilizando perclorato mercúrico en medios anhidros.

5 Se obtuvieron los siguientes resultados disolviendo el tiobenzoato (0,238 g, 0,5 milimoles) en piridina (2,5 ml) y añadiendo una mezcla de perclorato mercúrico anhidro (1,25 milimoles) (preparado por secado por congelación de 1,25 ml de una solución 1M en agua, y secando el producto sobre P₂O₅ a vacío durante varios días) en el
10 segundo disolvente (2,5 ml). Las mezclas (calentamiento inicial hasta 35° aproximadamente) se dejaron a 25-30° durante 4 horas y se separon partes alícuotas a intervalos adecuados para ensayarlas a la luz ultravioleta como se
15 ha descrito en el Ejemplo 1.

<u>Disolvente</u>	<u>Tiempo para resultado máximo</u>	<u>Rendimiento</u>
Acetonitrilo	2 horas aproximadamente	67%
N-metilpirrolidona	< 0,5 horas	72%

20

Ejemplo 47

Preparación de N-7-(2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato a partir de 2-(4'-carboxi-7'-2"-tienilacetamidocef-3'-em-3'-ilmetiltio)-4-metilpirimidina

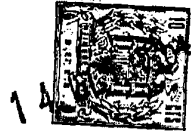
25

A una solución agitada con turbulencia de 2-(4'-carboxi-7'-2"-tienilacetamidocef-3'-ilmetiltio)-4-metilpirimidina (4,6 g, 10 milimoles) en piridina (50 ml) se añadió una solución de perclorato mercúrico secado por congelación (8 g, 20 milimoles) en acetonitrilo (50 ml). La
30



mezcla fue agitada con turbulencia a 50° durante 20 minutos y, seguidamente, se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio a $\leq 40^\circ$ durante 35 minutos. El residuo fue suspendido en agua (100 ml) y se hizo pasar una corriente de sulfuro de hidrógeno a través de la suspensión durante 15 minutos. Se separó cualquier exceso de sulfuro de hidrógeno lavando con nitrógeno durante 20 minutos antes de separar por filtración a través de tierra de diatomeas el sulfuro mercúrico precipitado. El filtrado se hizo pasar, seguidamente, en dirección descendente por una columna (de 3 cm de diámetro) que contenía secciones de Zeo-Karb 226 en el ciclo de hidrógeno (20 ml), De-acidite TF en el ciclo de acetato (60 ml), Zeo-Karb 226 en el ciclo de hidrógeno (20 ml), y Dowex-1 en el ciclo de acetato (60 ml). La elución de la columna fue continuada utilizando aguas de lavado procedentes del relleno de tierra de diatomeas, hasta que se hubieron recogido 1,5 litros; los eluatos se reunieron seguidamente, y se secaron por congelación. El sólido secado por congelación (3,54 g) fue suspendido en agua (15 ml aproximadamente) y la suspensión (a pH 3,5) fue ajustada a pH 4,5 mediante la adición de amoníaco. Después de filtración para eliminar una pequeña cantidad de material insoluble, se ajustó el filtrado a pH 1,2 mediante adición de ácido nítrico. La sal nitrato del derivado de piridinio separada como un sólido cristalino de color amarillo pálido (2,9 g, 60%) λ_{max} . 237-239 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 314), λ (inflexión) 255 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 286), $\angle \alpha_D^{20} + 43^\circ$ (C, 1,1 en tampón de fosfato de pH 7).

En un experimento similar, el uso de nitrato mer



cúrico seco (4 g, 12,4 milimoles) dio como resultado la formación del derivado de piridinio (0,68 g, 35%), λ_{max} . 240 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 369), λ (inflexión) 255 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 337) (relación 1,095), $[\alpha]_D + 43^\circ$ (c 1,0, en agua). El derivado de piridinio aislado en otro experimento utilizando nitrato mercúrico tenía λ_{max} . 240 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 363) λ (inflexión) 255 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 328) (relación 1,09) $[\alpha]_D + 47^\circ$ (c 1,0, en agua),

Los experimentos en tubo de ensayo con evaluación electroforética han demostrado que el derivado de piridinio se forma a partir del derivado de 4-metil-2-mercaptopirimidina cuando se mezclan los siguientes disolventes con piridina en volúmenes iguales, y se utiliza nitrato mercúrico como activador electrofílico. En cada caso, el derivado de piridinio fue reconocido por la relación de absorbencia (soluciones acuosas):

$$\frac{\text{densidad óptica a } 238 \text{ m}\mu}{\text{densidad óptica a } 255 \text{ m}\mu} = 1,1$$

1. Sulfóxido de dimetilo
2. Dimetilacetamida
3. Dimetilformamida
4. Acetonitrilo
5. Cloruro de metileno
6. Alcohol etílico absoluto
7. Nitrometano
8. N-metilpirrolidona
9. Dioxano

Las movilidades de los productos de reacción a pH 1,9 fueron comparadas con muestras de referencia normalizadas del derivado de piridinio, realizándose la detección bajo



14 001

una lámpara ultravioleta y por rociado con un reactivo de iodoplatinato potásico.

5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 47 se utilizaron otras sales mercurícas y disolventes con los mismos materiales de partida. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

	Sal mercuríca	Disolvente ¹	Rendimien- to máximo ^m (%)	Tiempo ² (minutos)
10	Acetato	Acetona	12	60
	Nitrato	Acetona	24	15
	Acetato	Acetonitrilo	10	60
	Nitrato	Acetonitrilo	59	40
	Acetato	Dioxano	12	>150 ³
15	Nitrato	Dioxano	55	>180 ³

1. 50% del disolvente especificado con piridina
 2. Tiempo (aproximado) hasta un rendimiento máximo
 3. No se alcanzó el rendimiento óptimo dentro del tiempo de reacción.
- 20

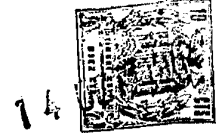
Ejemplo 48

25 Conversión de 2-(4'-carboxi-7'-2"-tienilacetamidocef-3'-em-3'-ilmetiltio)-4-metilpirimidina en N-7-(2'-tienilecetamidocef-3-em-3-ilmetil) piridinio-4-carboxilato con sales metálicas en disolventes anhídridos.

302082

Activador	Equivalentes	Disolvente	Rendimiento máximo %	Tiempo (minutos)
1. Hg(ClO ₄) ₂	2	Acetonitrilo	80	40
2. "	3	"	"	20
3. "	3	Nitrometano	73	40
4. "	3	Piridina	58	40
5. Hg(BF ₄) ₂	2	Acetonitrilo	60	50
6. Hg(CN) ₂	1-3	"	<10%	120
7. AgBF ₄	2	"	45	30





Las reacciones transcurrieron a 50° con el disolvente especificado más el mismo volumen de piridina.

Ejemplo 49

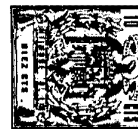
5 Conversión de 2-(4'-carboxi-7'-2"-tienilacetamidocef-3'-em-3'-ilmetiltio)-4-metilpirimidina (A) en compuestos C_A con perclorato mercurico

10 Al derivado de 2-mercapto-4-metilpirimidina en el disolvente apropiado se añadió el nucleófilo y el perclorato mercurico secado por congelación (2 equivalentes).

15 Las reacciones se examinaron al cabo de 15, 30 y 60 minutos por electroforesis sobre papel a pH 1,9, a 30 v/cm sobre papel Whatman 3MM durante 1½ - 3 horas. Los compuestos C_A emigraron hacia el cátodo y fueron localizados como manchas que absorbían la luz ultravioleta, así como por su aptitud para teñirse con el reactivo de iodo-platinato.

Los resultados se registran a continuación.

	A mg	Nucleófilo, mg	Disolvente, ml	Tempera- tura	Tiempo, minutos	Emigración en la electroforesis hacia el cátodo
i	20	Isonicotinamida 378	CH ₃ CN 2	35	0-60	1.2 cm
ii	46	Isonicotinamida 61	Me ₂ N.Ac 1	50	0-60	1.5 cm
iii	20	alfa-picolina 0,25 ml	CH ₃ CN 0.25	35	0-60	1.5 cm
iv	20	Nicotinamida 378	CH ₃ CN 2	35	0-60	1.1 cm





Ejemplo 50

N-7-(2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil-4"-carboxamido-
piridinio-4-carboxilato

5 Se realizó una reacción como en el Ejemplo 49(i)
a excepción de que las cantidades y los productos fueron
los siguientes:

2-(4'-carboxi-7'-2"-tienilacetamidocef-3'-em-3'-ilmetil-
tio)-4-metilpirimidina (23 mg), isonicotinamida (9,2 mg),
acetónitrilo (0,25 ml), agua (0,25 ml), a 50° durante 60
10 minutos; el producto se movió 1,5 cm hacia el cátodo.

Ejemplo 51

El perclorato mercúrico activó la reacción entre el ácido
3-benzoiltiometil-7-fenilacetamidocef-3-em-4-oico y el
15 nicotinato de etilo

Se trató ácido 3-benzoiltiometil-7-fenilacetami-
docef-3-em-4-oico (117 mg, 0,25 milimoles) en nicotinato
de etilo (1,25 ml) con solución de perclorato mercúrico
(0,625 ml) [preparada por suspensión de óxido mercúrico
20 amarillo (0,25 moles) en agua (100 ml) y adición de áci-
do perclórico (0,52 moles), agitación, filtración y ajus-
te del filtrado hasta 250 ml con agua] y, subsiguiente-
mente, se diluyó con acetónitrilo (0,625 ml). La mezcla
de reacción fue calentada durante una hora a 50°. La mez-
25 cla negra se trató con una corriente lenta de sulfuro de
hidrógeno durante 5 minutos, se filtró y el precipitado
se lavó con agua (10 ml). El filtrado y las aguas de la-
vado reunidos se extrajeron sucesivamente con Amberlite
LA 1 en benceno (2:1; 2 x 20 ml), benceno (10 ml) y cloru-
30 ro de metileno (10 ml). La capa acuosa se evaporó en eva-



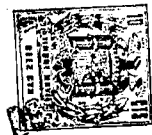
porador rotatorio para eliminar las trazas de disolventes orgánicos y, seguidamente, se hizo pasar por una pequeña columna de Dowex 1 (forma OAc⁻) (10 ml). La columna se eluyó con agua hasta que se recogió un volumen total de 76 ml. Este fue liofilizado para obtener un polvo amarillo pálido el cual por electroforesis a 75 voltios/cm durante 10 minutos, utilizando un tampón de pH 1,9, mostró una mancha única que se movió 0,7 cm hacia el cátodo y que dio un color gris-pardo cuando se roció con iodoplatinato potásico acuoso. Estas propiedades fueron mostradas también por el producto obtenido a partir de ácido 7-fenilacetamidocefalosporánico y nicotinato de etilo por el método de Hale, Newton y Abraham, Biochemical Journal, 1961, 79, 403.

15 Ejemplo 52

(a) 2-(7-D-5"-amino-5"-carboxipentanamido-4'-carboxicef-3'-em-3'-ilmetil)tio-4,6-dimetil pirimidina (sal de potasio).

20 La sal de potasio de la cefalosporina C (50'0 g) fue añadida a una solución caliente (80°) de 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina, preparada por disolución de clorhidrato de 4,6-dimetil-2-mercapto-pirimidina (23'4 g; 1,2 equivalentes) en agua (200 ml), y ajuste de la solución a pH 6,0 con solución de hidróxido sódico. La mezcla fue ca-
25 lentada a 80° bajo nitrógeno durante una hora, enfriada y mantenida en el refrigerador durante la noche. El compues-
to del título del ejemplo cristalizó (6,02 g, 10%) en una forma casi pura $\left[\alpha \right]_D^{20} - 41^{\circ}$ (c, 1,0 H₂O), $\lambda_{\text{máx}}$.
30 265 m μ (E_{1 cm}^{1%} 339, ϵ 18.100); Rf 0,24 con relación al áci

302.82



do 7-fenilacetamidocefalosporánico (n-PrOH-H₂O, 7:3); se movía como catión, 2,5 cm en 90 minutos a pH 1,9 y 16 voltios por cm.

5 Por reducción del volumen del filtrado por concentración a vacío se obtuvo una segunda tanda de producto (17,92 g; 30%) $\lambda_{\text{máx.}}$ 265-268 m/ μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 320). La precipitación final de los filtrados por adición de etanol proporcionó un producto muy crudo (18,91 g; 32%), $\lambda_{\text{máx.}}$ 262-266 m/ μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 254).

10 (b) N-(7-D-5'-amino-5'-carboxipentanamido-cef-3-em-3-ilmetil) piridinio-4-carboxilato.

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 24 pero utilizando 2-(7-D-5"-amino-5"-carboxipentanamido-4'-carboxicef-3'-em-3'-ilmetil)-tio-4,6-dimetilpirimidina, se
 15 obtuvo el compuesto mencionado en el título con un 63% de rendimiento; $[\alpha]_D^{20} + 14^{\circ}$ (c, 1,0 H₂O), R_F 0,062, con relación al ácido 7-fenilacetamidocefalosporánico (n-PrOH-H₂O, 7:3); que se movía como catión 3,1 cm en 70
 20 minutos a 16 voltios por cm en un tampón de pH 1,9. Este era idéntico al material obtenido por reemplazamiento directo del grupo acetoxi de cefalosporina C por piridina.

Ejemplo 53

25 (a) 2-(7'-amino-4'-carboxicef-3'-em-3'-ilmetil) tio-4,6-dimetilpirimidina

Por el procedimiento de preparación 12, el ácido 7-aminocefalosporánico y la 4,6-dimetil-2-mercaptopiridina dieron el compuesto del título con un rendimiento del 53%; $[\alpha]_D^{20} - 104^{\circ}$ (C, 1,0; 3%-NaHCO₃) $\lambda_{\text{máx.}}$
 30 266-268 m/ μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 430; ϵ 15.100); R_F 0,71 con relación

2082



al ácido 7-fenilacetamidocefalosporánico (n-PrOH-H₂O, 7:3); se movió (en tampón de pH 1,9) 3,5 cm en 90 minutos a 16 voltios por cm como catión.

(b) 7-aminocef-3-em-3-ilmetilpiridinio-4-carboxilato

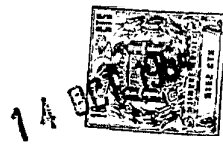
5 Por el método del Ejemplo 26b, pero con 2(7'-amino-4'-carboxicef-3'-em-3'-ilmetil) tio-4,6-dimetilpirimidina) se obtuvo una muestra cruda del compuesto del título contaminada con 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina. El compuesto del título, R_F 0,21 con relación al ácido 7-fenilacetamidocefalosporánico (n-PrOH-H₂O, 7:3), se movió
10 como catión por electroforesis a pH 1,9, 6,2 cm en 90 minutos a 16 voltios por cm. El compuesto dio un color amarillo con reactivo de ninhidrina.

El ejemplo 54 es un ejemplo del uso de un reactivo complejo de sal metálica-piridina.
15

Ejemplo 54

(i) Una solución acuosa de perclorato mercúrico (0,40M, 20 ml, preparada por disolución de óxido mercúrico amarillo en un ligero exceso de ácido perclórico) fue
20 añadida, a 0°C, a piridina (20 ml). El precipitado fue lavado con agua fría y recristalizado en agua caliente. Las agujas incoloras fueron secadas bajo vacío sobre P₂O₅ (3,75 g, 84%), P. F. 343°C (descomposición) (Encontrado: 25 C, 21,6; H, 2,1; Hg, 34,9; N, 5,3. C₁₀H₁₀Cl₂HgN₂O₈ requiere C, 21,6; H, 1,8; Hg, 36,0; N, 5,0%).

(ii) Se disolvió ácido 3-picolinoiltiometil-7-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-oico (1,19 g) en 10 ml de piridina. Se añadió agua (10 ml) y la solución se enfrió
30 hasta 23°C. Se añadió perclorato de dipiridinmercurio



(II) (3,35 g, 2,4 equivalentes, preparado como en (i)) en 20 ml de piridina acuosa (1:1 en volumen) a la solución agitada durante 2 minutos. Al cabo de 1 hora a 23°C, se hizo pasar por ella sulfuro de hidrógeno durante 5 minutos, y se separó por filtración el precipitado negro. El filtrado fue tratado como se ha descrito en el Ejemplo 26 para obtener la sal nitrhidrato. El nitrhidrato fue secado sobre P₂O₅ a 1 mm (0,74 g, 62%), λ max. (H₂O) 237-239 m/μ (E_{1 cm}^{1%} 354) y λ inflexión 255 m/μ (E_{1 cm}^{1%} 318). El nitrhidrato puede ser convertido en la betaína como se ha descrito en el Ejemplo 26.

Ejemplo 55

N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato a partir de sal de ciclohexilamina de S-(7-2'-tienilacetamido-4-carboxicef-3-em-3-ilmetil)N,N-dimetil-ditiocarbamato, utilizando perclorato mercúrico.

A una solución de la sal de ciclohexilamina del derivado de dimetilditiocarbamato (55 mg, 1 milimoles) en piridina (0,5 ml) y agua (0,25 ml) se añadió solución 1M de perclorato mercúrico (0,25 ml, 2,5 equivalentes). La mezcla fue calentada a 50° durante 45 minutos. Se retiraron partes alícuotas a intervalos adecuados y se estimó por cromatografía sobre papel la cantidad del compuesto de piridinio deseado que se había formado.

302082



5

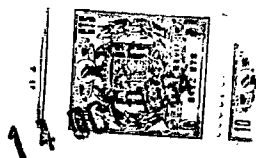
10

Tiempo (minutos)	Relación		Rendimiento %
	$\frac{1\%}{E}$ 1 cm	a 240 m/ μ	
	$\frac{1\%}{E}$ 1 cm	a 255 m/ μ	
1		1.02	27
5		1.1	29
7		1.07	30
10		1.1	34
15		1.09	36
30		1.1	35
45		1.1	34

15 Como disolvente se utilizó la fase superior de una mezcla de butanol, etanol, agua en proporción 4:1:5, y el depósito fue equilibrado con la fase inferior. Se utilizaron papeles Whatman Nº 3MM y los cromatogramas se realizaron durante la noche por desplazamiento descendente. El derivado fue localizado, aislado y estimado por métodos similares a los utilizados en el ensayo electroforético sobre papel descrito arriba, utilizando las características espectrales de una muestra pura del derivado de piridinio.

25 En el Ejemplo 56 se muestra que no es necesario utilizar medios acuosos tanto en la preparación del compuesto (V) como en la del compuesto (IV) y, además, que el primero no necesita ser separado antes de ser convertido en el último.

30 Ejemplo 56
Preparación de N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)



-piridinio-4-carboxilato a partir de ácido 7-(2'-tienila-
cetamido)-cefalosporánico en formamida por medio de tio-
sulfato sódico y perclorato mercúrico.

5 A una solución de tiosulfato sódico anhidro
 (0,88 g, 1,1 equivalentes) en formamida (25 ml) a 100°, se
 añadió 7-(2'-tienilacetamido)-cefalosporanato de sodio
 (2,09 g). La mezcla se calentó a 100° durante 20 minutos
 y, seguidamente, se enfrió. La cantidad de derivado de
 tiosulfato que se había formado, se estimó por cromatogra-
 10 fía sobre papel que era de aproximadamente un 57%, utili-
 zando métodos similares a los del ejemplo precedente.

Aparte de la mezcla de reacción (13,5 ml) en-
 friada a 40°, se añadió piridina (13,5 ml) y perclorato
 mercúrico secado por congelación (2,5 g, 2,5 equivalen-
 15 tes). Esta mezcla se agitó a 40° durante 35 minutos, mien-
 tras se separaban partes alícuotas a intervalos. La canti-
 dad que se había formado del compuesto de piridinio desea-
 do, fue estimada por el método electroforético sobre pa-
 pel descrito arriba.

20

Tiempo (minutos)	% de compuesto de piridinio
5	30.5
10	32.2
15	35
20	36.5
30	35
35	40

25

30

La presente solicitud que corresponde a la pre-
 sentada en Gran Bretaña, el 15 de julio de 1.963, bajo el
 número 27.990/63, 9 de abril de 1.964, número 14.747/64 y
 9 de abril de 1.964, número 14.748/64 provisionales y com-

302082



pleta el 25 de junio de 1.964, cognadas, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

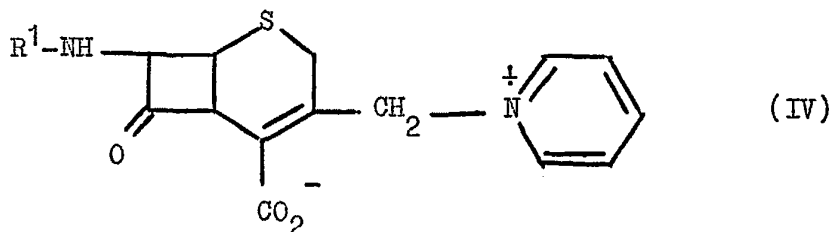
5

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de cefalosporina de la fórmula general:

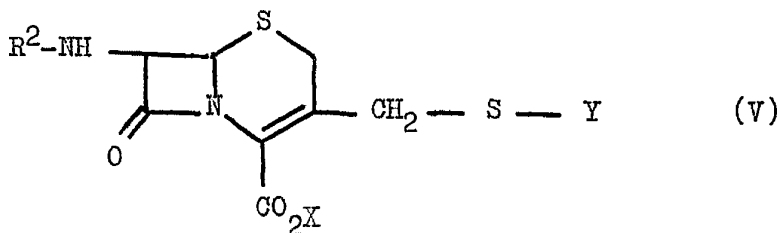
15



20

en la cual fórmula R¹ es un grupo acilo, o de derivados análogos en los que el núcleo de piridina está substituído por uno o más átomos o grupos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de azufre de la fórmula general:

25



30



en cuya fórmula R^2 es un grupo acilo o un átomo de hidrógeno; la parte $-S-Y$ es el residuo de un nucleófilo, y X es un catión, con piridina o con una piridina substituída en el núcleo (el "reactivo de piridina") en un medio de reacción que contiene disuelta en él una sal de mercurio, de plata o de oro, siendo capaz dicha sal de formar complejo con la parte $-S-Y$ y de ionizarse en agua, siendo acilado, después, el compuesto resultante en el que R^2 representa hidrógeno.

5

10

2.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 1, en el cual el grupo R^2 es un grupo acilo.

3.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 2, en el cual dicha sal es una sal mercúrica o una sal de plata.

15

4.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 2 o en el punto 3, en el cual la sal es utilizada en una cantidad de 2 a 5 equivalentes.

20

5.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 2 a 4, en el cual dicho medio de reacción es agua.

6.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 2 a 5, en el cual la reacción con el reactivo de piridina se efectúa a una temperatura de 20° a $100^{\circ}C$.

25

7.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 2 a 6, en el cual el grupo R^1 tiene la fórmula $R'(CH_2)_nCO$, en la que R' es un grupo fenilo, fenilo substituído, cicloalcohilo, cicloalcohilo substituído o heterocíclico, y n es un entero de 1 a 4.

30

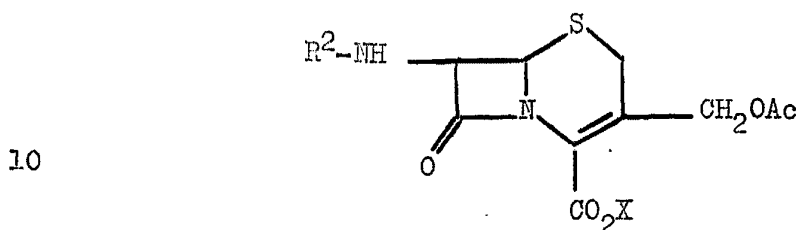
8.- Un procedimiento como se reivindica en el

302682



punto 7, en el cual el grupo R¹ es un grupo tienil-2-acetilo.

9.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 2 a 8, en el cual el compuesto de la fórmula (V) se obtiene por reacción directa del compuesto:



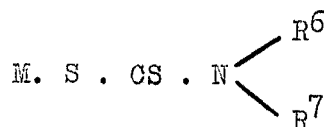
en la que R² y X tienen los significados definidos en el punto 1, con un nucleófilo que contiene azufre.

10.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 9, en el cual el nucleófilo es uno seleccionado entre los siguientes:

- a) tiourea y tioureas sustituidas.
- b) tioamidas aromáticas y alifáticas
- c) tiofenol y tiofenoles sustituidos
- d) tioles y tioles sustituidos.

11.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 10, en el cual el nucleófilo es 2-mercapto-4-metilpirimidina o tiosulfato sódico.

12.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 9, en el cual el nucleófilo es uno de la fórmula general



(en la cual M es un metal alcalino o un grupo amónico y

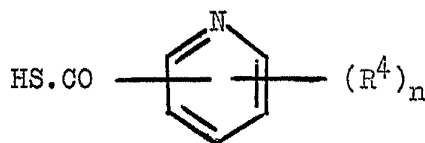


R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, aralifático o arílico, y R^7 es un grupo alifático, aralifático o arílico, o R^6 y R^7 forman juntos un grupo divalente).

5 13.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 9, en el cual el nucleófilo es uno que tiene la fórmula YSH, en la que Y es el grupo $R^3.CZ-$ ó $R^3.SO_2-$, siendo Z azufre u oxígeno y siendo R^3 un grupo alifático, arilo, aralifático, heterocíclico o alifático substituído por heterocíclico, a una sal soluble en agua del mismo.

10 14.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 13, en el cual el nucleófilo es ácido tiobenzoico o una sal de metal alcalino del mismo.

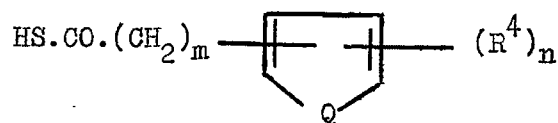
15 15.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 13, en el cual el nucleófilo es un compuesto de la fórmula:



20 en la que R^4 es un grupo alcoholo $C_1 - C_4$ o un anillo de benceno condensado, y n es 0, 1 ó 2, o una sal de metal alcalino del mismo.

25 16.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 15, en el cual el nucleófilo es ácido tiopicolínico o tiopicolinato sódico.

17.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 12, en el cual el nucleófilo es un compuesto de la fórmula:



5 en la que m es 0 ó 1, y Q es oxígeno, azufre, NH o N-alco
hilo ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) y R^4 y n tienen los significados definidos
en el punto 15, o una sal de metal alcalino del mismo.

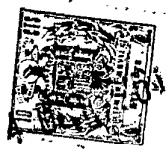
18.- Un procedimiento como se reivindica en el
punto 17, en el cual el nucleófilo es 2-tiolcarboximetil-
tiofeno o su sal de sodio.

10 19.- Un procedimiento como se reivindica en
cualquiera de los puntos 2 a 18, en el cual la sal metáli
ca es HgD_2 o HgD , siendo D un anión débilmente nucleófi
lico, y proporcionando la sal metálica cationes Hg^{++} y/o
15 HgD^+ en solución acuosa; una sal de acción semejante
 Hg_nE_2 de mercurio con un anión divalente o polivalente,
en la que E es un anión n-valente o Ag_mF en la que F es un
anión m-valente de naturaleza débilmente nucleofílica, y
m es 1 ó mayor.

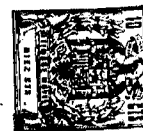
20 20.- Un procedimiento como se reivindica en el
punto 19, en el cual el anión es el de un ácido que tiene
un valor de pKa en solución acuosa inferior a 2.

25 21.- Un procedimiento como se reivindica en el
punto 19 o en el punto 20, en el cual el anión tiene una
constante nucleofílica menor que la del ión acetato para
el desplazamiento nucleofílico habitual en una operación
en medios acuosos.

30 22.- Un procedimiento como se reivindica en
cualquiera de los puntos 19 a 21, en el cual la sal metá
lica tiene una solubilidad en agua mayor que la del aceta
to correspondiente.



- 23.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 19 a 22, en el cual la sal metálica es una sal mercuríca o de plata de ácido perclórico o de nítrico.
- 5 24.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 23, en el cual la sal es perclorato mercuríco.
- 25.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 19 a 22, en el cual la sal es perclorato mercurioso.
- 10 26.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 19 a 22, en el cual la sal es trifluoroacetato mercuríco.
- 27.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos precedentes, en el cual la sal metálica y el reactivo de piridina se utilizan en forma de un complejo preformado.
- 15 28.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 4 y 6 a 27, en el cual la reacción se lleva a cabo en condiciones substancialmente anhidras, en un medio disolvente no acuoso.
- 20 29.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 28, en el cual el medio disolvente es un reactivo de piridina líquido.
- 30.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 28, en el cual el medio disolvente es un nitrilo de ácido alcanóico inferior.
- 25 31.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 30, en el cual el nitrilo es acetonitrilo o propionitrilo.
- 30 32.- Un procedimiento como se reivindica en el



punto 28, en el cual el medio disolvente es un hidrocarburo halogenado.

5 33.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 32, en el cual el hidrocarburo halogenado es tetracloruro de carbono, cloroformo, dicloruro de etileno, percloroetileno o cloruro de metileno.

34.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 28, en el cual el medio disolvente es un nitroalcano inferior o un compuesto nitroaromático.

10 35.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 34, en el cual el nitroalcano es nitrometano.

36.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 28, en el cual el medio disolvente es un éter cíclico.

15 37.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 36, en el cual el éter cíclico es dioxano o tetrahidrofurano.

20 38.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 28, en el cual el medio disolvente es una amida de la fórmula general $R^3.CO.NR^4.R^5$, donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o,
25 alternativamente, R^4 y R^5 juntos forman un grupo alifático divalente el cual, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forma un anillo heterocíclico.

30 39.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 38, en el cual la amida se selecciona de N,N-dimetilformamida, N,N-diethylformamida, N,N-formamida, N-metil

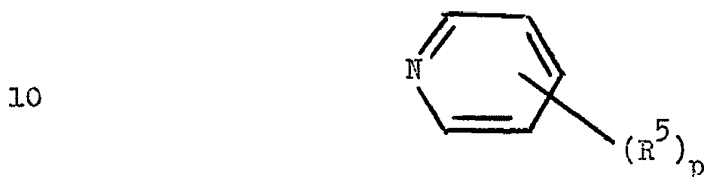
302082



formamida o N,N-dimetilacetamida.

40.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos precedentes, en el cual el reactivo de piridina es piridina.

5 41.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 39, en el cual el reactivo de piridina es uno que tiene la fórmula:



15 en la que R⁵ es un grupo alcoholo inferior, carbamoilo, N-monoalcoholo inferior-carbamoilo, N,N-dialcoholo inferior-carbamoilo, alcoxi inferior-carbonilo, hidroxialcoholo inferior, N-(hidroxialcoholo inferior)-carbamoilo o carbamoilo-alcoholo inferior, y p es 1, 2 ó 3.

20 42.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 26 y 28 a 41, en el cual se utiliza una sal del metal con el compuesto de la fórmula (V).

43.- Un procedimiento para la preparación de derivados de cefalosporina.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

302082



Esta Memoria consta de setenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 OCT. 1964

Alberto de Blas
P.º de la
Alberto de Blas