

357409

P.-39.214

3.87-253

"Cephalosporine 98"

Memoria descriptiva



para solicitar

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de

GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad / ~~nacionalidad~~ británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ACIDO
7BETA-ACILAMIDO-3-HIDROXIMETILCEF ETERIFICADO-3-
EM-4-CARBOXILICO" (Clase Internacional G07d)

3.10.68

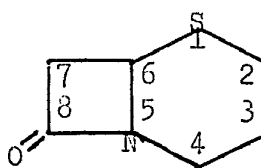
- 1 -

**POOR
QUALITY**



Esta invención está relacionada con compuestos de cefalosporina que poseen actividad antibacteriana y productos intermedios para uso en la preparación de tales compuestos.

5 Los compuestos a que se refiere esta Memoria descriptiva se nombran generalmente con referencia al cefam que tiene la estructura



(véase J.A.C.S., 1962, 84, 3400).

10 Los antibióticos de la cefalosporina son de gran interés por el hecho de que varios de ellos tienen valor en el tratamiento de infecciones causadas por una diversidad de bacterias patógenas gram-positivas y gram-negativas. Además, estos antibióticos tienen valor por el hecho de que pueden administrarse a pacientes hipersensibles
15 a la penicilina. Hasta la fecha, la mayoría de los antibióticos de cefalosporina que tienen actividad antibacteriana importante han de administrarse por inyección. Estos antibióticos tienen usualmente un sustituyente en la posición 3, el cual es un grupo acetoximetilo o un grupo
20 piridinometilo.

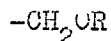
Los autores de la invención han descubierto ahora que antibióticos de cefalosporina que tienen un grupo hidroximetilo eterificado en la posición 3 presentan una absorción apreciable después de la administración oral, lo



que se evidencia por el nivel de recuperación del antibiótico en la orina después de la administración por vía oral a ratas. Por otra parte, los grupos 3-hidroximetilo eterificados parecen poseer mayor estabilidad in vivo, como se
5 demuestra por ensayos en animales, que los grupos 3-acetoximetilo. Los antibióticos de cefalosporina que tienen grupos 3-piridinometilo no se absorben bien en general por administración oral.

Así pues, la presente invención puede resumirse
10 como la obtención de un antibiótico de cefalosporina con un grupo hidroximetilo 3-eterificado en lugar del sustituyente existente en la posición 3 para mejorar su absorción en la administración oral. Estos nuevos antibióticos de cefalosporina pueden definirse como ácidos 7beta-acilamino-
15 3-hidroximetil eterificado-cef-3-em-4-carboxílicos y derivados no-tóxicos de los mismos, por ejemplo, sales de una base, y sales de adición de ácido. Por el término "no-tóxicos", tal como se aplica a los derivados, se quiere dar a entender aquellos derivados que son fisiológicamente aceptables en las dosis a que se administran.
20

El grupo 3-hidroximetilo eterificado puede representarse por la fórmula:



en la que R puede ser alcoholo inferior (p. ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, etc.);
25 alquenilo inferior (p. ej. vinilo, alilo, isopropenilo, etc.); alquinilo inferior (p. ej. etinilo, propinilo, etc.); cicloalcoholo inferior (p. ej. ciclopentilo, ciclohexilo, etc.); cicloalcoholo inferior-alcoholo inferior (p. ej. ciclopentil-metilo, ciclohexiletilo, etc.); arilo (p. ej.
30



fenilo o naftilo); arilo-alcoholo inferior (p. ej. bencilo) heterocíclico; heterocíclico-alcoholo inferior (p. ej. furfurilo) o cualquiera de estos grupos sustituidos, por ejemplo, por uno o más de entre los grupos alcoxi inferior (metoxi, etoxi, etc.), alcoholitio inferior (metiltio, etiltio, etc.), halógeno (cloro, bromo, yodo o flúor), alcoholo inferior (metilo, etilo, etc.), nitro, hidroxilo, aciloxi, carboxi, carbalcoxi, alcoholcarbonilo inferior, alcoholisulfonilo inferior, alcoholisulfonilo inferior, alcoholisulfonilo inferior, amino, alcoholamino inferior o acilamino inferior.

Son particularmente preferibles aquellos compuestos en los que R es un grupo alcoholo inferior, particularmente cuando R es un grupo metilo. Estos ácidos 7beta-acilamino-3-alcoximetil inferior cef-3-em-4-carboxílicos han exhibido interesantes propiedades como antibióticos administrables por vía oral.

GRUPOS ACILO

Si bien R puede representar un grupo acilo en términos generales, pueden utilizarse radicales acilo específicos como se definen en las fórmulas generales siguientes, pero debería observarse, no obstante, que no se trata de que la siguiente sea exhaustiva y contenga todos los posibles grupos N-acilo que pueden estar presentes.

(i) $R^u C_n H_{2n} CO$ - donde R^u es un grupo arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalcoholo, arilo sustituido, cicloalcoholo sustituido, o heterocíclico no-aromático, y n es un número entero comprendido entre 1 y 4. Ejemplos de este grupo comprenden fenilacetilo, fenilacetilo sus-



tituido, p. ej. fluorofenilacetilo, nitrofenilacetilo, acetoxifenilacetilo,alconoilfenilacetilo, o hidroxifenilacetilo, tienil-2- y -3-acetilo, 4-isoxazolil- y 4-isoxazolilacetilo y piridilacetilo sustituidos. El grupo 4-isoxazolil sustituido puede ser un grupo 3-aril-5-metil-isoxazol-4-ilo, siendo el grupo arilo, por ejemplo, fenilo o halofenilo, tal como cloro- o bromo-fenilo. Un grupo acilo de este tipo es 3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-acetilo.

10 (ii) $C_n H_{2n+1} CO$ - donde n es un número entero desde 1 a 7. El grupo alcoholilo puede ser recto o ramificado, y si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o sustituido por un grupo ciano, por ejemplo. Ejemplos de tales grupos comprenden hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, butiltioacetilo, y cianoacetilo.

15 (iii) $C_n H_{2n-1} CO$ - donde n es un número entero desde 2 a 7. El grupo alquenoilo puede ser recto o ramificado y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre. Un ejemplo de un tal grupo es aliltioacetilo.

20 (iv) $R^u.O.CH_2.CO$ - donde R^u tiene el significado definido en (i). Un ejemplo de tal grupo es fenoxiacetilo.

25 (v) $R^u.S.CH_2.CO$ - donde R^u tiene el significado arriba definido. Ejemplos de tales tio-grupos comprenden S-feniltioacetilo, S-clorofeniltioacetilo y S-bromofeniltioacetilo.

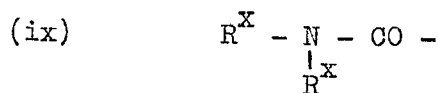
30 (vi) $R^u(CH_2)_n Z(CH_2)_m.CO$ - donde R^u tiene el significado definido arriba, n es un número entero comprendido entre 1 y 4, m es un número entero comprendido entre 1 y



5, y Z es un átomo de oxígeno o de azufre. Ejemplos de tales grupos comprenden S-benciltioacetilo, S-benciltiopropionilo y S-fenetiltioacetilo.

(vii) R^uCO - donde R^u tiene el significado definido arriba. Ejemplos de tales grupos incluyen benzóilo, benzoílo sustituido (p. ej. aminobenzoílo), 4-isoxazolil y 4-isoxazolil sustituido-carbonilo, y ciclopentanocarbonilo. Cuando el grupo benzoílo está sustituido, los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, alcoholo o alcoxi y pueden estar en las posiciones 2- o 2- y 6-; un ejemplo de tal grupo es el 2,6- dimetoxibenzoilo. En los casos en que el grupo R^u representa un grupo 4-isoxazolil sustituido, los sustituyentes pueden ser los que se han indicado en (i) arriba. Un grupo acilo de este tipo es el 3-o-clo-
15 rofenil-5-metil-isoxazol-4-ílo-carbonilo.

(viii) Amino acilo, por ejemplo $R^wCH(NH_2).(CH_2)_nCO$ donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10 ó $NH_2.Ar(CH_2)_mCO$, donde m es cero o un número entero comprendido entre 1 y 10, R^w es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, aralcoholo o carboxilo, o un grupo como los definidos para R^u arriba, y Ar es un grupo arileno, p. ej., p-fenileno ó 1,4-naftileno. Ejemplos de tales grupos se describen en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Número 1.054.806. Un grupo de este tipo es el grupo
20 p-aminofenilacetilo. Otros grupos acilo de este tipo comprenden los derivados de amino ácidos existentes en la naturaleza, p. ej., el grupo δ -aminoadipoílo.



donde los grupos R^x , que pueden ser iguales o diferentes,



son átomos de hidrógeno o grupos orgánicos monovalentes, por ejemplo, alcoholo inferior, o alcoholo inferior sustituido por halógeno.

(x) Grupos glioxililo y glioxililo sustituido, de la fórmula $R^Y \cdot \overset{\alpha}{C}O \cdot CO$ - donde R^Y es un grupo alifático o aromático, por ejemplo, un grupo aromático que tenga una suma de pesos atómicos superior a 78, p. ej., un grupo tienilo o un grupo fenilo mono-, di- ó tri-sustituido, siendo los sustituyentes, por ejemplo, uno o más átomos de halógeno (F, Cl, Br, ó I), grupos metoxi, grupos metilo o grupos amino, o un anillo bencénico condensado. Incluidos en este grupo se encuentran también los alfa-carbonil derivados de los grupos glioxililo y glioxililo sustituido anteriores, formados, por ejemplo, con hidrozilamina, semicarbacida, tiosemicarbacida, isoniacida o hidracina.

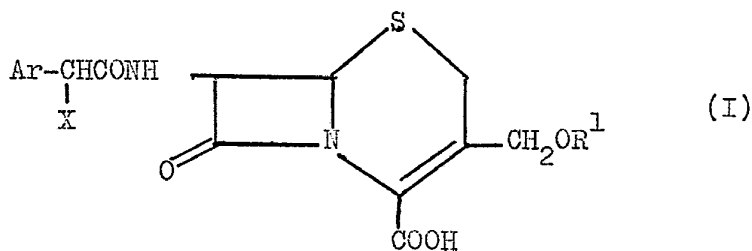
(xi) Grupos acilo de ácidos carboxílicos alfa-sustituídos, donde el alfa-sustituyente es un grupo amino, amino sustituido [p. ej. acilamido o un grupo obtenido por reacción entre el grupo amino y/o grupo(s) acilamido con un aldehído o cetona, p. ej., acetona o metil etil cetona], hidroxí, carboxí, carboxí esterificado, ciano, halógeno, aciloxi (p. ej., formiloxi o alcanoiloxi inferior) o hidroxí eterificado. El ácido carboxílico puede ser alifático, p. ej., un ácido parafínico alfa-sustituido, o aralifático, p. ej., un ácido fenilacético alfa-sustituido. Grupos acilo de este carácter comprenden el grupo $Ar \cdot CH(X)CO$ donde Ar y X tienen los significados que se definen más adelante.

Las sales que se pueden formar a partir de los



compuestos de acuerdo con la invención comprenden (a) sales de una base inorgánica tales como metales alcalinos, p. ej., sodio y potasio, de metales alcalino-térreos, p. ej., calcio, y sales de una base orgánica, p. ej., sales de procaína y de dibenciletileno diamina, y (b) sales de adición de ácido, p. ej., con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, tolueno-p-sulfónico y metano sulfónico. Las sales pueden encontrarse también en forma de resinatos, formados, p. ej., con una resina de poliestireno que contiene grupos amino, amino cuaternario, o grupos de ácido sulfónico, o con una resina que contiene grupos carboxilo, p. ej., una resina de ácido poliacrílico. La resina puede, si se desea, poseer reticulación, p. ej., puede ser un copolímero de estireno y divinilbenceno que contenga los grupos apropiados.

Compuestos de acuerdo con la invención que son particularmente interesantes como antibióticos son los de la fórmula

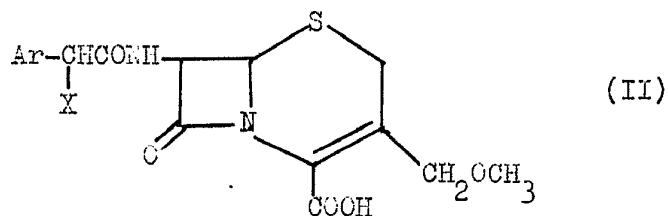


donde Ar es un grupo aromático, p. ej., fenilo o fenilo



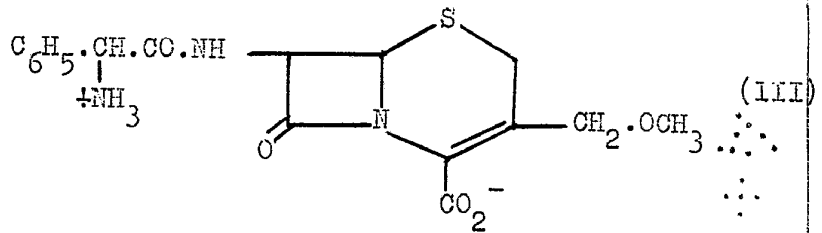
sustituído con un grupo halo, hidroxilo, alcoholo inferior, nitro, amino, alcanóilo inferior, alcoxi inferior o alcoholo mercapto inferior, o un grupo heterocíclico, p. ej., tien-2-ilo ó tien-3-ilo, X es amino, amino sustituido [p. ej., acilamido o un grupo obtenido por reacción del grupo amino y/o grupo(s) acilamido con un aldehido o cetona, p. ej., acetona o metil etil cetona], hidroxilo, formiloxi o alcanóiloxi inferior, y R¹ es un grupo alcoholo inferior, y los derivados no-tóxicos de los mismos. De interés particular son los compuestos de la fórmula (I) en los que el ácido ArCH(X)COOH es de la serie D.

Una serie importante de compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos que tiene la fórmula general



donde Ar y X tienen los significados definidos arriba, y los derivados no-tóxicos de los mismos.

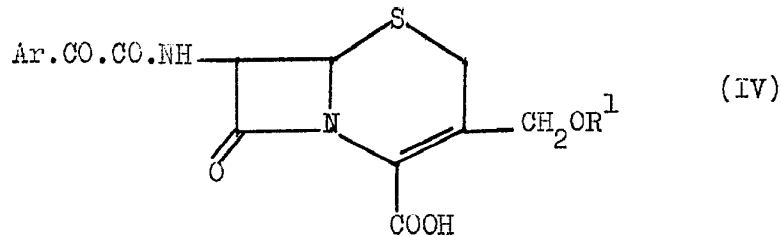
Un compuesto preferido de acuerdo con la invención es el ácido 7beta-(alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico, que tiene la estructura:



5 Este compuesto, o una sal del mismo, puede emplearse como mezcla de diaestereoisómeros o como una de las formas diaestereoisoméricas puras. Son especialmente preferidos el derivado de D(-)fenilglicina y las sales de dicho derivado.

10 El ácido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico es un antibiótico de amplio espectro que posee actividad contra organismos gram-positivos y gram-negativos como se demuestra por ensayos in vitro y ensayos con animales. Es prácticamente resistente a la degradación in vivo como se demuestra por ensayos con animales. Una propiedad particularmente importante de este compuesto es que, cuando se administra por la vía oral, se absorbe bien y da niveles en sangre satisfactorios. Posee un nivel de actividad apreciable en la administración oral. Se comprenderá que la propiedad de absorción por el paciente después de la administración oral es altamente deseable.

20 Otros compuestos importantes de acuerdo con la invención son los de la fórmula:



y las sales de los mismos con una base, donde Ar y R¹ tienen los significados definidos arriba.

La invención proporciona también nuevos derivados útiles en la preparación de los antibióticos de cefalosporina de acuerdo con la invención. Tales derivados comprenden los 4-ésteres de los ácidos 7beta-acilamido-3-hidroxi-metilcef eterificado-3-em-4-carboxílicos y los ácidos 7beta-amino-3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílicos y 4-ésteres de los mismos. Una clase importante de 4-ésteres son los que poseen un grupo esterificante que se pueda introducir y separar fácilmente, p. ej., los grupos difenilmetilo, *t*-butilo, beta,beta,beta-tricloroetilo, sililo y estannilo. Una serie particularmente importante de productos intermedios son los que poseen, como sustituyente en la posición 3, el grupo metoximetilo.

La invención proporciona también un procedimiento para la preparación de un ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico o un derivado del mismo, en el cual se hace reaccionar un ácido 7beta-acilamido-3-PCH₂-cef-3-em-4-carboxílico o un derivado del mismo, siendo P un grupo reemplazable por un grupo éter, con un agente eterificante, después de lo cual, si se de-



5 sea, el ácido resultante 7beta-acilamido-3-hidroximetilcef
eterificado-3-em-4-carboxílico se somete a N-desacilación
para obtener un 7beta-amino compuesto y el grupo 7beta-
amino se acila nuevamente con el agente acilante de elec-
ción, obteniéndose así el ácido 7beta-acilamido-3-hidroxi
metilcef eterificado-3-em-4-carboxílico deseado.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pue-
den prepararse así por acilación de un ácido 7beta-amino-
3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico o deriva-
do del mismo, o alternativamente por conversión (directa
o indirecta) de un ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetil
(ó 3-acetoximetil)-cef-3-em-4-carboxílico o derivado del
mismo en un compuesto 3-hidroximetil eterificado. Ambos
15 métodos presentan ventajas y se describirán a continuación
con más detalle.

ACILACION DE ACIDOS 7BETA-AMINO-3-HIDROXIMETIL
ETERIFICADO-CEF-3-EM-4-CARBOXILICOS Y SUS ESTE-
RES

20 La acilación puede efectuarse con cualquier a-
gente de acilación conveniente tal como, por ejemplo, un
haluro de ácido (p. ej., cloruro o bromuro), un anhídrido
o anhídrido mixto, p. ej., con ácido piválico o formado
con un haloformato, p. eje., un alcoholhaloformato inferior,
o un éster o acida activos; alternativamente, puede utili-
zarse el propio ácido, junto con un agente esterificante,
25 p. ej., carbonildiimidazol o una carbodiimida tal como
N,N'-dietil-, dipropil-, o -diisopropilcarbodiimida, o pre-
feriblemente N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

El compuesto de cefalosporina puede emplearse



como el compuesto 4-COOH libre, o en forma de un éster con un alcohol o fenol que pueda separarse fácilmente, p. ej. por hidrólisis o reducción, en una etapa posterior de la reacción, o en forma de una sal de adición de ácido, p. ej. con ácido nítrico o con un ácido hidrocarbilo sulfónico o el compuesto 4-COOH libre o éster del mismo. Ejemplos de ácidos hidrocarbilo sulfónicos incluyen ácidos alcoholbenceno sulfónicos, p. ej. ácido p-tolueno sulfónico, y ácidos alcano sulfónicos inferiores, p. ej. ácido metano sulfónico.

Residuos de alcohol y de fenol que pueden separarse fácilmente incluyen los que contienen sustituyentes que atraen electrones, por ejemplo, grupos sulfo y grupos carboxilo esterificados. Estos grupos pueden ser separados por reactivos alcalinos pero debe tenerse cuidado al utilizar dichos reactivos, a fin de no ocasionar isomerizaciones $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$. Los grupos de éster bencílico en la posición 4 se pueden separar por hidrogenólisis, aunque esto puede llevar consigo envenenamiento del catalizador. Un método preferido implica la hidrólisis ácida, y entre los grupos que se pueden separar por hidrólisis ácida se encuentran el grupo adamantilo y el resto del alcohol butílico terciario, alcoholes que contienen donadores de electrones en la posición beta tal como los radicales aciloxi, alcoxi, halógeno, alcoholitio, fenilo, alcoxifenilo, aromático heterocíclico o butilo terciario. Estos radicales pueden derivarse de alcoholes tales como alcohol p-metoxibencílico, alcohol furfurílico, di-p-metoxifenilmetanol y difenilmetanol o un derivado reactivo de los mismos, p. ej. el bromuro o el diazo-derivado. Los auto



res de la invención prefieren particularmente emplear com-
puestos que tengan entre otros un grupo difenilmetoxicar-
bonilo, un grupo beta,beta,beta-tricloroetoxicarbonilo o
un grupo t-butoxicarbonilo en la posición 4, porque los
5 ésteres de este tipo no parecen experimentar una isomeri-
zación $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$ apreciable en las condiciones de reac-
ción. Un residuo de alcohol que puede separarse por la ac-
ción de un agente reductor es el del beta,beta,beta-triclo-
roetanol, que puede ser separado por Zn/ácido acético.

10 En los casos en que el grupo éster de la posi-
ción 4 se separa por hidrólisis ácida, esto puede efectuar-
se utilizando ácido trifluoroacético, preferiblemente en
conjunción con anisol o, si se prefiere, empleando ácido
clorhídrico en mezcla con ácido acético.

15 Otros grupos éster en la posición 4 que se pue-
den separar fácilmente incluyen los ésteres de sililo y
de estannilo.

Los ésteres de estannilo se forman con componen-
tes de estaño tetravalente, y el agente de estannilación
20 tiene, convenientemente, la fórmula $R^9_3SnOSnR^9_3$, R^9_3SnOH ,
 $R^9_3SnOCOR^9$, $R^9_3SnOR^9$, SnR^9_4 , ó $Sn(OR^9)_4$, donde R^9 repre-
senta un grupo hidrocarbonado, p. ej. un grupo inferior
alcohilo, arilo, o aralcohilo. Se prefiere particularmen-
te el óxido de tri-n-butiliestaño debido a su fácil dis-
25 ponibilidad y baja toxicidad; también es particularmente
útil el hidróxido de trietilestaño. Los haluros de trial-
cohil-inferior-estaño, p. ej. el cloruro de tributilesta-
ño, pueden hacerse reaccionar con una sal de un metal al-
calino, p. ej. sodio, de un ácido cefalosporánico para ob-
30 tener el éster de estannilo requerido.



Los ésteres de sililo se forman con componentes de silicio tetravalente y el agente de sililación es, convenientemente, un silazano de la fórmula $R^4_3Si.NR^4$, $R^4_3Si.NH.SiR^4_3$, $R^4_3Si.NH.COR^4$, $R^4_3Si.NHCO.NH.SiR^4_3$, $R^4NH.CO.NR^4.SiR^4_3$, ó $R^4_3C(OSiR^4_3).NSiR^4_3$, donde los diversos grupos R^4 , que pueden ser iguales o diferentes representan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo, arilo, o aralcohilo. Algunos de estos compuestos pueden no ser particularmente estables en las condiciones de reacción en el caso de que R^4 sea H para todos los grupos R^4 . Generalmente se prefiere que los grupos R^4 del silazano sean grupos hidrocarbonados y, preferiblemente, el grupo hidrocarbonado debe ser metilo o fenilo, como por ejemplo, en el hexametildisilazano, $(Me_3Si)_2NH$. Cuando se preparan los ésteres en escala comercial, puede ser ventajoso emplear cloruros de sililo, tales como, por ejemplo, Me_3SiCl , en conjunción con una base débil tal como, por ejemplo, Et_2NH , para dar sililaminas, por ejemplo, $Me_3Si.NEt_2$. Puede seguirse el curso de la reacción midiendo la cantidad de amina volátil o de amoníaco producidas si tales compuestos son productos de la descomposición. Se prefieren los silazanos que dan lugar a amoníaco o a aminas volátiles debido a que la base se volatiliza en las condiciones de la reacción, evitándose de ese modo la isomerización Δ^2 que podría producirse en caso contrario. Es conveniente que se haga pasar un gas inerte a través de la mezcla de reacción a fin de arrastrar los productos volátiles y de evitar la penetración de humedad.

Silanos tales como R^4_3SiH , donde R^4 tiene el significado arriba indicado, no son particularmente adecuados



en este proceso, debido a que, en general son demasiado reactivos. En los casos en que el agente de sililación es haluro, por ejemplo, Me_3SiCl , que ocasiona la formación de haluro de hidrógeno durante la sililación, es deseable utilizar una base débil, por ejemplo piridina, como aceptor de ácido. Las bases fuertes pueden provocar la isomerización del derivado de cefalosporina al compuesto Δ^2 correspondiente.

Se utiliza como mínimo 1 mol del compuesto de organosilicio, y se emplea un exceso que puede ser hasta de 3 moles, para llevar a cabo la sililación. Pueden emplearse compuestos de organosilicio sin diluir, como medio de reacción para la sililación, o bien se puede emplear un diluyente inerte tal como un hidrocarburo, por ejemplo, benceno, tolueno o un xileno, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloroformo o cloruro de metileno.

El grupo éster de sililo o de estannilo se separa fácilmente exponiendo el derivado a un exceso de un compuesto o compuestos que contenga(n) hidrógeno activo, por ejemplo, agua, agua acidificada o alcalinizada, alcoholes o fenoles.

La acilación puede llevarse a cabo en un medio acuoso, con un haluro de ácido, por ejemplo, en una solución acuosa de una cetona miscible con el agua, tal como la acetona, o en una solución acuosa de tetrahidrofurano, preferiblemente también en presencia de un agente capaz de fijar ácido, por ejemplo, bicarbonato sódico. El pH se mantiene preferiblemente entre 5 y 7 durante la reacción la cual se puede verificar a temperaturas comprendidas entre 0 y 25°C. Puede llevarse también a cabo la aci-



lación en un medio disolvente orgánico tal como el acetato de etilo, por ejemplo, mediante simple reflujo.

Alternativamente, la acilación puede efectuarse con un haluro de ácido o un anhídrido mixto en condiciones
5 prácticamente anhidras en la fase líquida de una base inerte de Lewis (preferiblemente, una que posea un átomo de nitrógeno terciario) que tenga una constante dieléctrica superior a 15 y, preferiblemente, superior a 30, y que contenga un aceptor de haluros de hidrógeno. Es ven-
10 tajoso que la constante dieléctrica de la base esté comprendida dentro del intervalo de 30 a 40, y la base es, preferiblemente, N,N-dimetilacetamida ó N,N-dimetilformamida. La reacción puede llevarse a cabo en el compuesto 4-COOH libre, en un éster del mismo o en una sal de
15 adición de ácido, por ejemplo, el p-tolueno sulfonato de hidrógeno del compuesto 4-COOH o éster del mismo. Se puede emplear una sal de adición de ácido de dicho éster en las condiciones anhidras mencionadas ya que este derivado puede obtenerse con alto rendimiento de la etapa de
20 N,desacilación. Después de ello, si se desea, se separa el grupo éster. El haluro de ácido es, preferiblemente, el cloruro o bromuro.

Métodos de efectuar la acilación en condiciones prácticamente anhidras se describen con mayor detalle en
25 la memoria descriptiva de la patente británica número 1.104.937.



PREPARACION DE ACIDOS 7BETA-AMINO-3-HIDROXIMETIL ETERIFICADO-CEF-3-EM-4-CARBOXILICOS (A) Y DE ACIDOS 7BETA-ACILAMIDO-3-HIDROXIMETIL ETERIFICADO-CEF-3-EM-4-CARBOXILICOS (B)

5 Se requieren compuestos (A) como materias de partida en la etapa de acilación descrita arriba, y en esta preparación se describe convenientemente junto con la de los compuestos (B).

10 Los compuestos 3-hidroximetil eterifivados pueden preperarse a partir de los correspondientes compuestos 3-hidroximetilo y 3-acetoximetilo.

15 Métodos generales para la preparación de éteres han sido presentados por Meerwein en "Methoden der Organischen Chemie" editado por Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, Vol. 6(3), páginas 7-137 y en "The Chemistry of the Ether Linkage", editado por Patai, Interscience, Londres, 1967, especialmente en páginas 445-498, en que se examinan métodos que implican la acción de H^+ , OH^- , reactivos de Grignard y perácidos. Otros métodos
20 que implican el empleo de isoureas han sido estudiados por Dabritz, Angew.Chem., 1966, 5, 470 y Vowinkel, Chem. Ber., 1967, 100, 16; y métodos que llevan consigo el empleo de fosfitos de alcoholo han sido expuestos por Chopard, H.C.A; 1967, 50, 1021 y Harvey, Tetrahedron, 1966
25 22, 2561. Cualquiera que sea el método empleado, debe recordarse que el uso de altas concentraciones ácidas puede conducir a la formación de lactonas, mientras que el uso de altas concentraciones básicas puede dar por resultado fragmentaciones o isomerizaciones de la molécula.



de cefalosporina.

a) Desplazamiento directo del grupo acetoxi en el 3-acetoxi-metilo por un grupo alcohólico o fenólico.

5 Un método para preparar los compuestos según la invención comprende hacer reaccionar el correspondiente compuesto 3-acetoxi-metilo en un medio polar con el alcohol o fenol apropiado a fin de desplazar el grupo acetoxi y recuperar después el compuesto 3-hidroximetilo esterificado deseado.

10 La reacción se puede efectuar convenientemente, manteniendo los reactivos en solución a una temperatura tal como, por ejemplo, 15-100°C hasta que se obtiene el derivado deseado con rendimiento óptimo. Es ventajoso emplear los reactivos en una relación de aproximadamente 1
15 equivalente molar del compuesto 3-acetoximetilo para 1-10 equivalentes molares del alcohol o fenol. Es ventajoso mantener el valor del pH de la solución de reacción entre los límites de 5,0 y 8, preferiblemente 6-7.

20 Dado que la reacción parece transcurrir según un mecanismo polar o iónico, es necesario emplear un medio polar para que la reacción tenga lugar a una velocidad medible. Si bien puede emplearse agua con medio polar, puede actuar como un nucleófilo en competencia, por lo que los autores de la invención prefieren emplear el propio alcohol o fenol como el disolvente, a fin de evitar
25 que se produzcan reacciones en competencia. Si el alcohol o fenol no es líquido a la temperatura de reacción, puede emplearse en asociación con un disolvente polar a fin de disolverlo.



Son alcoholes preferidos los alcanoles inferiores y un alcohol inferior particularmente preferido es el metanol.

5 El producto de reacción puede separarse de la mezcla de reacción, la cual puede contener, por ejemplo, cefalosporina inalterada y otras sustancias, por una diversidad de procedimientos que comprenden cristalización, ionoforesis, cromatografía sobre papel o por cromatografía con resinas de cambio de ión.

10

b) Reacción del grupo 3-hidroximetilo con agentes eterificantes.

Estos compuestos pueden prepararse también por reacción del compuesto 3-hidroximetilo apropiado con un diazo-compuesto, por ejemplo, un diazo-alcano inferior tal como, por ejemplo, diazo-metano, habiendo protegido primeramente el grupo 4-carboxilo. Con los diazo-compuestos, es deseable emplear condiciones moderadas. La velocidad de reacción del diazo-compuesto es acelerada por la adición de un ácido de Lewis, por ejemplo, trifluoruro de boro o tricloruro de aluminio, especialmente cuando la reacción se efectúa en solución en etanol. (véase "Organische Chemie", por Müller, Kessler y Zeeh, Springer-Verlag-Berlin, 1966, 7, pag. 128-134). Cuando se emplean diazo-compuestos, los autores de la invención prefieren proteger el grupo 4-carboxi, por ejemplo, con un grupo difenilmetilo y separar éste más tarde con ácido trifluoroacético, preferiblemente en conjunción con anisol, a la temperatura ambiente. La reacción con diazo-compuestos puede efectuarse en hidrocarburos halogenados, por ejemplo,

30



diclorometano o tetracloruro de carbono o un éter, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, o fracciones ligeras de petróleo, y la reacción se puede efectuar entre -15° y $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a unos 50°C ,
5 tomando precauciones para asegurarse de que el diazo-compuesto no se adicione a ambos lados del doble enlace 3(4). Tal adición puede determinarse averiguando la disminución de la absorción a 260 nm.

Un método todavía ulterior de preparar los éte-
10 res de la invención directamente a partir del compuesto 3-hidroximetilo comprende hacer reaccionar un 4-éster (por ejemplo, éster difenilmetílico) del compuesto 3-hidroximetilo con un ortoéster, por ejemplo, $\text{MC}(\text{OR})_3$, donde M es hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o el grupo OR,
15 y el grupo R tiene el significado definido arriba, preferiblemente en presencia de un catalizador ácido de Lewis, por ejemplo, ácido perclórico, trifluoruro de boro o tricloruro de aluminio.

Este método permite preparar un número relativa-
20 mente grande de éteres.

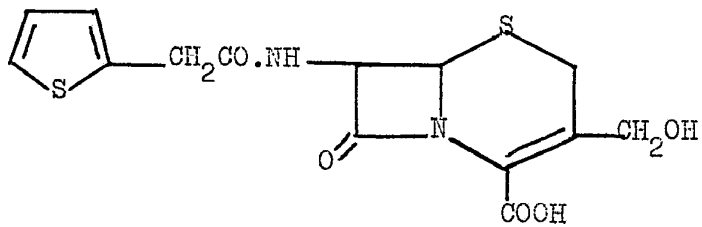
c) Preparación indirecta de éteres.

Alternativamente, la eterificación puede efectuarse indirectamente, convirtiendo primero el compuesto 3-hidroximetilo en un compuesto que tenga en la posición
25 3 el grupo $-\text{CH}_2\text{X}$ tal que el ácido HX tenga un valor pKa no mayor de 4,0, y preferiblemente no mayor de 3,5 (medido en agua a 25°C), y haciendo reaccionar el ácido (o éster) 3- XCH_2 -CEF-3-em-4-carboxílico resultante con un alcohol o fenol a fin de que el residuo del alcohol o fenol



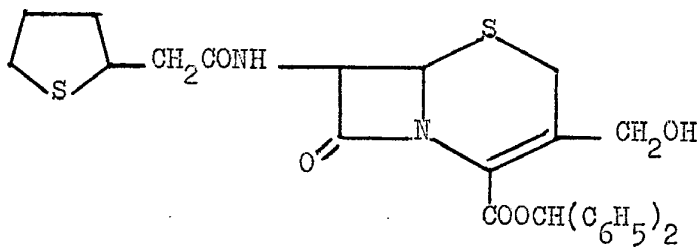
reemplace al grupo X y se obtenga el compuesto deseado 3-hidroximetil eterificado o su éster.

Esta reacción indirecta puede representarse como sigue, tomando para fines ilustrativos solamente la
5 preparación de ácido 3-metoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico a partir del compuesto conocido ácido 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico:



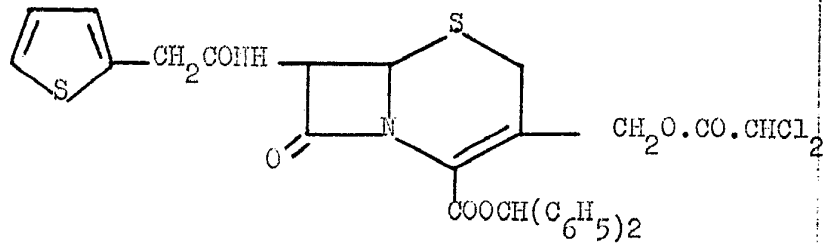
I

Esterificación en 4-COOH con un grupo fácilmente desplazable

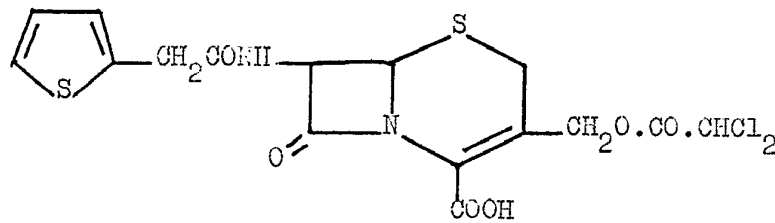


II

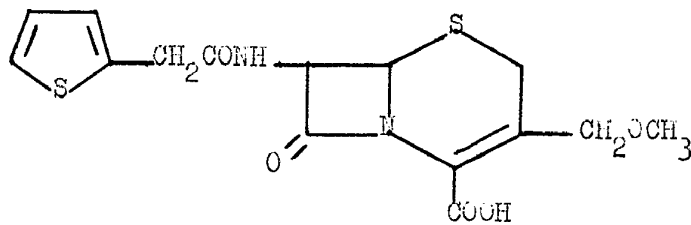
Esterificación en 3-CH₂OH con un ácido que tenga pKa ≤ 4



III ↓ Desplazamiento del grupo éster
en 4-COOH



IV ↓ Sustitución del grupo éster
en 3-CH₂OH con un grupo éter





En la etapa (I) el compuesto ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico se esterifica en primer lugar con un grupo que se pueda desplazar fácilmente cuando se desee. Esto puede efectuarse convenientemente por reacción con difenildiazometano. Debe observarse cuando se sustituyen algunos grupos X por un grupo éter, que es esencial un grupo 4-éster en dicha etapa, pero que cuando se sustituyen otros grupos X por un grupo éter, la presencia de un grupo 4-éster es indeseable en dicha etapa: esto se explica con mayor detalle más adelante.

En la etapa II, el éster del ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico resultante se acila con ácido dicloroacético para producir el éster de ácido 7beta-acilamido-3-CH₂O.CO.CHCl₂-cef-3-em-4-carboxílico deseado.

Después de la separación del grupo éster de la posición 4-COOH, p.ejemplo, en el caso del difenilmetilo por el ácido trifluoroacético en conjunción con anisol en la etapa III, el grupo 3-CH₂O.CO.CHCl₂ se hace reaccionar en la etapa IV con el alcohol o fenol elegido en un medio polar para producir un compuesto 3-hidroximetil eterificado. Si en esta etapa, el grupo 7beta-acilamido no es el grupo de elección, puede separarse éste, por ejemplo, como se describe más adelante, y reaccionarse el 7beta-amino compuesto resultante. Alcoholes preferidos son los alcanoles inferiores, y un alcanol inferior particularmente preferido es el metanol.

El grupo X es, preferiblemente, uno de los cuatro tipos principales, dependiendo de que esté unido directamente al grupo 3-metileno un átomo de halógeno, átomo



de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno; conside-
rándose estos cuatro tipos de grupos sucesivamente bajo
los respectivos encabezamientos: halógenos; grupos que
deben ceder oxígeno, grupos que ceden azufre; y grupos
5 que ceden nitrógeno. El ácido HX seleccionado debe elegir-
se de tal manera que tenga un valor pKa no mayor de 4,0.

HALOGENOS (X = Cl, Br, ó I)

Cuando X representa un átomo de halógeno, los
autores de la invención han encontrado que el grupo 4-car-
10 boxi puede estar esterificado o no estarlo. Como los éste-
res no poseen generalmente una actividad antibiótica sus-
tancial, y por otra parte como los ácidos cef-2-em-4-car-
boxílicos isómeros correspondientes no poseen tampoco ge-
neralmente una actividad antibiótica sustancial, es desea-
15 ble utilizar como grupo esterificante un grupo que se pue-
da introducir y desplazar fácilmente sin isomerización
 $\Delta^3 \longrightarrow \Delta^2$ apreciable (la cual se sabe que puede produ-
cirse verosimilmente en tales reacciones). Grupos esterifi-
cantes preferidos comprenden los grupos difenilmetilo,
20 beta, beta, beta-tricloroetilo y t-butilo; el grupo dife-
nilmetilo puede introducirse fácilmente por medio de dife-
nildiazometano, y desplazarse por medio de una mezcla de
ácido trifluoroacético y anisol a la temperatura ambien-
te, mientras que el grupo beta, beta, beta-tricloroetilo
25 puede desplazarse por medio de zinc y ácido acético.

Los compuestos 3-CH₂X, donde X representa Cl ó
Br, se pueden preparar a partir de los correspondientes
compuestos 3-CH₂OH (estándo esterificado el grupo 4-COOH)
por métodos normalizados para la sustitución de -OH por

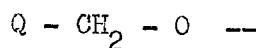


Cl ó Br. Por ejemplo, los compuestos 3-CH₂Cl se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos 3-CH₂OH por reacción con cloruro de tionilo, cloruros de ácidos tales como N,N-dialcohol ó N,N-diaril-cloro-sulfina-
5 midas, por ejemplo, N,N-dimetilclorosulfina-
alcohol-clorosulfitos. Los compuestos 3-CH₂Br se pueden preparar análogamente por reacción de los bromo-compuestos correspondientes con los compuestos 3-CH₂OH ó por
reacción de los últimos con PBr₃ y piridina. Los compues-
10 tos 3-CH₂I se pueden preparar a partir de los cloruros y bromuros correspondientes, por ejemplo, por reacción con un yoduro de un metal alcalino.

Los compuestos 3-CH₂OH se pueden preparar, por ejemplo, por hidrólisis de los compuestos 3-CH₂.O.COCH₃ correspondientes. La hidrólisis se efectúa preferiblemente por procedimientos enzimáticos, empleando, por ejemplo, esterasa de germen de trigo o una esterasa del género Rhizobium, como se describe en la memoria descriptiva de la Patente Belga número 671.692, o una esterasa derivada
15 de la cáscara de naranja, como se describe en la memoria descriptiva de la Patente Británica número 966.222.

GRUPOS QUE CEDEN OXIGENO

Otra clase de materiales de partida útiles en el procedimiento según la invención posee la fórmula parcial
25



(donde Q es el resto de la molécula de cefalosporina).



Esta clase incluye ésteres de derivados del ácido acético que tienen al menos un sustituyente separador de electrones en el átomo de carbono en alfa, y ésteres de ácidos benzóicos sustituidos en el núcleo, siendo también el sustituyente en el núcleo del tipo separador de electrones. Así, pues, el ácido HX puede ser cualquiera de los diversos ácidos haloacéticos (siendo particularmente preferido el ácido dicloroacético), ácido metoxi-, alcohilitio- ó ciano-acético, ácido glioxílico, ácido fenilpropiónico, un semi-éster de ácido malónico u oxálico, ácido fenilglioxílico, o un ácido fenilglioxílico sustituido, siendo el (o los) sustituyente(s), por ejemplo, uno o más átomos de halógeno (F, Cl., Br ó I) grupos metoxi o grupos metilo. Cuando el ácido HX es un ácido benzóico sustituido., la elección del sustituyente en el anillo de benceno vendrá influenciada en cierta proporción por una consideración de la estereoquímica del ácido benzóico HX. En general, los autores de la invención prefieren que el grupo fenilo esté sustituido en las posiciones 3 ó 4 mejor que en la posición 2, debido a que la sustitución en la posición 2 da lugar al máximo impedimento estérico. Así, los sustituyentes posibles incluyen, por ejemplo, 4-metilo, 3-cloro ó bromo, 3- ó 4-nitro ó 3,5-dinitro, 3- ó 4-trifluorometilo, 4-carbamilo, 3- ó 4-(carboxilo esterificado), ó 3- ó 4-ciano.

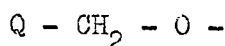
El ácido HX puede ser también ácido fórmico.

Cuando el grupo X contiene un centro reactivo, por ejemplo, un átomo de cloro activo como en el grupo dicloroacetoxi, el nucleófilo que entre en juego puede atacar también este centro. En tales circunstancias, es



deseable emplear un exceso correspondiente del nucleófilo que entra en juego, por ejemplo, un exceso de dos equivalentes, con lo cual se desplaza el dicloroacetoxi.

5 Los materiales de partida que poseen la fórmula parcial



(donde Q es como se ha significado anteriormente), se preparan convenientemente por acilación de un derivado de ácido cefalosporánico que tenga un grupo 3-hidroximetilo. El agente de acilación es preferiblemente un derivado
10 reactivo de un ácido tal como una cetona (en el caso de que exista ésta), un haluro de ácido, por ejemplo, un cloruro o un bromuro, un anhídrido o anhídrido mixto, por ejemplo, con ácido píválico o formado con un haloformato o un éter o azida activos; alternativamente, puede emplearse
15 se el propio ácido junto con un agente esterificadnte, por ejemplo, carbonildiimidazol o una carbodiimida tal como N,N'-dietil-, dipropil-, o diisopropil-carbodiimida, o preferiblemente N,N'-d ciclohexil-carbodiimida.

La acilación de tales condiciones debe efectuar
20 se para que se eviten prácticamente tanto la formación de lactonas como la isomerización $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$. La formación de lactonas puede reducirse por esterificación del grupo 4-carboxi antes de la acilación. Conviene que el grupo esterificante sea fácilmente introducible y desplazable sin
25 que ello conduzca a isomerizaciones $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$. Como se ha indicado arriba, grupos protectores preferidos son el grupo difenilmetilo y el grupo beta, beta, beta-tricloro-

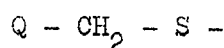


etilo, los cuales pueden introducirse y desplazarse fácilmente (después de acilación del grupo 3-CH₂OH) someramente sin isomerización $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$ prácticamente importante.

5 El grupo esterificante se separa preferiblemente antes de hacer reaccionar el derivado del ácido cefalosporánico con el nucleófilo que entra en juego.

GRUPOS QUE CEDEN AZUFRE

10 Todavía otro grupo de materiales de partida preferidos puede representarse por la fórmula parcial



(donde Q es como se ha definido anteriormente). El ácido HX se deriva preferiblemente de una tiourea (siendo generalmente el valor pKa de una tiourea protonizada alrededor de -1). El ácido HX puede ser también un ácido tiocarboxílico, especialmente un ácido aromático o heterocíclico
15 tiocarboxílico, un ácido ditiocarbámico, o una tioamida alifática o aromática. La preparación de estos materiales de partida se describe en las Memorias descriptivas Británicas números 1.012.943 y 1.059.562, y en la Memoria
20 descriptiva Belga número 650.444.

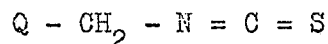
GRUPOS QUE CEDEN NITRÓGENO

Una clase ulterior de materiales de partida útiles en el proceso según la invención tiene la fórmula parcial





(donde Q es como se ha definido anteriormente), siendo un grupo preferido de compuestos de este tipo los isotiocianatos, que tienen la fórmula



5 Es deseable que el grupo 4-carboxi no esté esterificado sino que se encuentre como COO^- ó $COOH$ cuando X representa un grupo que cede oxígeno, nitrógeno o azufre.

CONDICIONES DE REACCION PARA LA SUSTITUCION DE X POR UN GRUPO ETER.

10 La reacción puede efectuarse convenientemente manteniendo los reactivos en solución a una temperatura moderada, por ejemplo, 0-120°C, preferiblemente 35-75°C, y ventajosamente a unos 50°C. Las reacciones se completan por lo general (en disolventes acuosos) en unos 15 minutos a 50°C, y en tiempos correspondientemente más largos a temperaturas inferiores o correspondientemente más cortos a temperaturas superiores. La reacción se efectúa ventajosamente utilizando de un equivalente molar a diez equivalentes molares del nucleófilo que entra en juego. El valor del pH de la solución de reacción en condiciones 15 acuosas se mantiene ventajosamente entre los límites 5 - 20 8, preferiblemente 6 - 7. Si es necesario, puede ajustarse el pH de la solución al valor deseado por adición de un agente tampón tal como acetato sódico. Cuando se trabaja en condiciones no acuosas, el medio de reacción no 25 debe ser ni extremadamente básico ni extremadamente ácido.



Como la reacción parece transcurrir por un mecanismo polar o iónico, es deseable emplear un medio polar para que tenga lugar la reacción. El medio más generalmente adecuado es el agua, pero pueden emplearse disolventes orgánicos tales como formamida, dimetilformamida o acetona. Los disolventes orgánicos pueden utilizarse en presencia o ausencia de agua.

Cuando se emplean condiciones esencialmente no acuosas, puede utilizarse el propio alcohol o fenol como el medio de reacción, siendo esto ventajoso por el hecho de que la ausencia de agua del medio de reacción impide que tenga lugar una reacción en competencia entre las moléculas de agua y de cefalosporina. Pueden utilizarse también solventes no polares, en cuyos casos, la adición de cantidades de agua tan pequeñas como 0,5% proporcionará frecuentemente el nivel de polaridad deseado.

Entre los medios orgánicos que pueden utilizarse se incluyen los nitrilos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo, acetonitrilo o propionitrilo; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, cloroformo, dicloruro de etileno o percloroetileno; nitroalcanos inferiores, por ejemplo, nitrometano; compuestos nitro-aromáticos, por ejemplo, nitrobenzeno; éteres cíclicos, por ejemplo dioxano o tetrahidrofurano; amidas de la fórmula general $R^5.CO.NR^6.R^7$, donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R^6 y R^7 , que pueden ser iguales o diferentes son, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o bien, alternativamente, R^6 y R^7 juntos for-



man un grupo alifético divalente que, junto con el átomo de nitrógeno adyacente forma un anillo heterocíclico.

Ejemplos de amidas de este tipo son N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, formamida y
5 N,metilformamida. Otros disolventes que pueden utilizarse comprenden N-alcohol inferior - pirrolidonas, por ejemplo, N-metilpirrolidona, y sulfóxidos de di-alcoholo inferior, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo.

No es preciso que el medio de reacción sea lí-
10 quido a la temperatura ambiente. Pueden emplearse sólidos por ejemplo, acetamida, siempre que sean líquidos a la temperatura de reacción.

El producto de la reacción se puede separar de la mezcla de reacción, la cual, puede contener, por ejem-
15 plo, cefalosporina inalterada y otras sustancias, por una diversidad de procedimientos que comprenden recristalización, ionoforesis, cromatografía sobre papel o por cromatografía sobre resinas cambiadoras de ión.

Cuando el ácido HX tiene un valor pKa comprendido entre 1 y 4 (especialmente cuando X es el residuo de un nucleófilo que contiene azufre), la sustitución de X por el alcohol o fenol que entra en juego puede requerir la ayuda de una sal de mercurio, plata u oro, preferiblemente mercurio. Las condiciones de reacción son general-
20 mente las indicadas en la Memoria descriptiva de la Patente británica número. 1.101.424.

d) Reacción del grupo 3-hidroximetilo con compuestos insaturados.

Pueden formarse también éteres a partir de un



14 DO

compuesto 3-hidroximetilo por adición a compuestos insaturados activados por grupos donantes de electrones o atrayentes de electrones. En el caso de los compuestos insaturados que contienen grupos donantes de electrones, tiene lugar una adición gemela, viéndose esto favorecido por catalizadores ácidos. Por el contrario, con compuestos insaturados que contienen grupos atrayentes de electrones, se produce una adición no-gemela, viéndose esto favorecido por catalizadores básicos.

Cuando el producto final es un compuesto 7beta-acilamido que no tiene el grupo acilo deseado, el compuesto 7beta-acilamido se puede N-desacilar para obtener el correspondiente compuesto 7beta-amino y acilarse el último con un reactivo de acilación adecuado.

Se conocen métodos para la N-desacilación de derivados de la cefalosporina C que tengan grupos 7beta-acilamido, y un método conveniente comprende tratar un éster de un ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico con un componente formador de imido-haluro, convertir el imido-haluro así obtenido en el imino-éter e hidrolizar el último, Si se desea, el grupo éster puede escindirse por hidrólisis o hidrogenólisis para obtener el ácido 4-carboxílico. Grupos éster convenientes, de fácil separación, se describen arriba.

Componentes formadores de imido-haluro adecuados incluyen haluros de ácido derivados de los ácidos del fósforo, siendo los compuestos preferidos los cloruros tales como, por ejemplo, oxiclo-ruro de fósforo o pentaclo-ruro de fósforo.

La reacción con el compuesto formador de imido-



haluro puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica,; Bases orgánicas adecuadas comprenden aminas terciarias tales como, por ejemplo, trietilamina, piridina, o dimetilnilina, mientras que el carbonato cálcico es un ejemplo de una base inorgánica adecuada. El carbonato cálcico es una base útil para esta reacción por el hecho de que no promueve la isomerización $\Delta^3 \longrightarrow \Delta^2$.

El componente formador de imido-haluro puede, si se desea, adicionarse al ácido 7beta-acilamido-3-hidroxi-2-metil-6-eterificado-3-em-4-carboxílico o al 4-éster del mismo en la forma de solución. Preferiblemente, la solución debería ser en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo clorado, por ejemplo, cloruro de metileno.

El imido-haluro puede convertirse en el imino-éter por reacción con un alcohol, preferiblemente un alcohol inferior, en presencia de una amina terciaria como se describe arriba, y el imino éter puede descomponerse empleando agua o un alcohol inferior, por ejemplo metanol en presencia de un catalizador básico o ácido. Catalizadores ácidos que pueden utilizarse comprenden ácidos minerales y orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido paratoluenosulfónico. Catalizadores básicos adecuados comprenden amoníaco y sales de ácidos débiles con un metal alcalino o alcalinotérreo.

Este método de N-desacilación se describe con mayor detalle en la solicitud pendiente número 357.408, presentada en igual fecha.

La N-desacilación de un ácido 7beta-acilamido-3-



hidroximetil-cef-eterificado-3-em-4-carboxílico o de un derivado del mismo puede efectuarse también por hidrólisis ácida directa, por ejemplo, con ácido clorhídrico 0,1 N a N.

5 Cuando el sustituyente en el grupo 7beta-amino es un grupo delta-aminoadipilo, la N,desalición puede efectuarse por la acción de cloruro de nitrosilo, como se describe en la Memoria descriptiva de la Patente británica número 1.017.530.

10 Cuando el compuesto de partida es un 7beta-amino compuesto, puede ser necesario proteger el grupo 7beta-NH² durante las diversas etapas de la reacción. Esto puede hacerse, como se describe arriba, por acilación o, si se prefiere por medio de otro grupo fácilmente separable que puede desplazarse en un momento conveniente.

15 Los ácidos 7beta-amino-3-hidroximetilcef eterificados-3-em-4-carboxílico y las sales de adición de ácido, por ejemplo, sales con ácidos fuertes, sales de una base y 4-ésteres de los mismos, son nuevos como se indica arriba. Las sales de adición de ácido con ácidos hidrocárbilsulfónicos, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico y ácido metano sulfónico y ácido nítrico pueden acilarse fácilmente como se describe en la Memoria descriptiva de la Patente británica 1.104.937.

25 El compuesto 7beta-amino resultante, por ejemplo, en forma de una sal de adición de ácido, puede re-acilarse, por ejemplo, como se describe arriba.

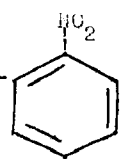
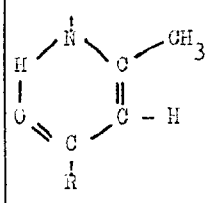
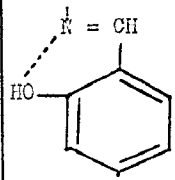
30 Cuando el grupo 7beta-acilamido contiene un grupo amino, será necesario proteger éste durante las diversas etapas de la reacción. El grupo protector es, conve-



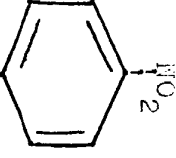
nientemente, un grupo que pueda ser separado por hidrólisis sin afectar al resto de la molécula, especialmente los enlaces de lactama y 7beta-amido. El mismo grupo protector, o uno distinto, puede emplearse también para proteger el grupo 4-COOH, y ambos grupos pueden separarse simultáneamente en un momento deseado. Un procedimiento ventajoso consiste en separar ambos grupos en la última etapa de la secuencia. Tipos preferidos de grupos protectores son de las clases uretano, arilmetilo, /por ejemplo, trifenilmetilo/, arilmetilo, sulfenilo, o enamino; tales grupos pueden, en general, separarse por uno o más reactivos seleccionados de entre ácidos minerales diluidos, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, ácidos orgánicos concentrados, por ejemplo ácido acético concentrado, ácido trifluoroacético, y bromuro de hidrógeno líquido a temperaturas muy bajas, por ejemplo, -80°C . Un grupo protector conveniente es el grupo butoxicarbonilo terciario, el cual se separa fácilmente por hidrólisis con ácido mineral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, o preferiblemente con un ácido débil acuoso, por ejemplo, un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético u otro ácido alifático, por ejemplo a una temperatura de $0 - 40^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a la temperatura ambiente ($15 - 25^{\circ}\text{C}$). Un agente hidrolizante de elección alternativa es el ácido trifluoroacético. El grupo NH_2 puede protegerse también en forma de NH_3^+ empleando el haluro de aminoácido en forma de su halogen-hidrato en condiciones en las que el grupo amino permanece protonizado.

Grupos protectores típicos y sus métodos de separación se ilustran en la tabla siguiente:

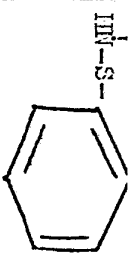
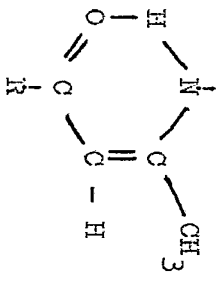
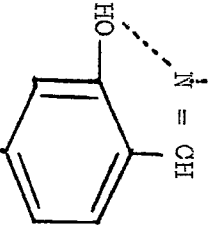

37

Tipo	Ejemplo	Nombre Usual y Análogos, etc	Método usual de separación
Uretano	NHCOCH_2Ph C	Benciloxicarbonilo, p-metoxi	HBr/AcOH (Limpio) CF_3COOH (Limpio) HBr líq. a -80°C
Uretano	$\text{NHCO}(\text{CH}_3)_3$ C	t-Butoxicarbonilo	Acido dil. (HCl) CF_3COOH (Limpio)
Uretano	NHCOCHPh_2 C	Difenilmetoxicarbonilo	CF_3COOH (Limpio) HCl. dil., etc.
Uretano	$\text{NHCO}-(1\text{-adaman-tilo})$ C	1-Adamantiloxicarbonilo	HCl dil.
Arilmetilo	HNCPH_3	Trifenilmetilo	AcOH + H_2O HCl dil.
Sulfenilo	NH-S- 	o-nitrofenilsulfenilo, p-nitro-	HCl dil., NaI ó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, pH 2-4
Enamino		beta-dicarbonilo R=OEt Acetoacetato de etilo R=CH ₃ Acetilacetona R=Ph Benzilacetona R=OMe Acetoacetato de metilo R=C ₂ H ₅ Propionilacetona y muchas otras beta-Dicetona-s.	Acido lábil en grado variable AcOH dil. ó HCl, etc.
Arilmetileno		Anilo (similar a beta-dicarbonilo) a partir de aldehido salicílico 5-clorosalicilaldehido 3,5-diclorosalicilaldehido 2-hidroxi-1-naftaldehido 3-hidroxi-piridina-4-aldehido	HCl dil. Acido fórmico
"Cnio"	NH_3^+		Base
Uretano	$\text{NH.CO.OCH}_2\text{CCl}_3$	beta,beta,beta-tricloroetoxi carbonilo	Agentes reductores, por ejemplo, Zn/ácido acético

37-174

Tipo	Ejemplo	Nombre Usual y Análogos, etc	Método usual de separación
Uretano	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \text{N} \text{C} \text{O} \text{C} \text{H}_2 \text{Ph} \\ \\ \text{O} \end{array}$	Benziloxycarbonilo, p-metoxi	HBr/AcOH (Limpio) CF_3COOH (Limpio) HBr 14g. u -80°C
Uretano	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \text{N} \text{C} \text{O} \text{C} (\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	t-Butoxycarbonilo	Acido dil. (HCl) CF_3COOH (Limpio)
Uretano	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \text{N} \text{C} \text{O} \text{C} \text{HPh}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	Difenilmetoxycarbonilo	CF_3COOH (Limpio) HCl. dil., etc.
Uretano	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \text{N} \text{C} \text{O} \text{C} - (1\text{-adamantan-} \\ \\ \text{O} \end{array}$ tilo	1-Adamantil oxycarbonilo	HCl dil.
Arlmetilo	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \text{N} \text{C} \text{H} \text{Ph}_3 \end{array}$	Trifenilmetilo	AcOH + H ₂ O HCl dil.
Sulfenilo		o-nitrofenilsulfenilo, p-nitro-	HCl dil., NaI ó Na ₂ S ₂ O ₃ , pH 2-4

27- B4

		p-nitro-	NaI ó Na ₂ S ₂ O ₃ , pH 2-4
Imamino		beta-dicarbonylo R=OMe Acetoacetato de etilo R=CH ₃ Acetilacetona R=Phen ₃ Benzilacetona R=OMe Acetoacetato de metilo R=C ₂ H ₅ Propionilacetona y muchas otras beta-Dicetonas.	Acido lábil en grado variable AcOH dil. ó HCl, etc.
Arimetileno		Anilo (similar a beta-dicarbonylo) a partir de aldehido salicílico 5-clorosalicilaldehido 3,5-diclorosalicilaldehido 2-hidroxi-1-naftaldehido 3-hidroxi-piridina-4-aldehido	HCl dil. Acido fórmico
"Onio"	NH ₃ ⁺		Base
Uretano		beta,beta,beta-tricloroetoxi carbonilo	Agentes reductores, por ejemplo, Zn/ácido acético



Los compuestos según la invención pueden formularse para su administración en cualquier forma conveniente, por analogía con otros antibióticos, y la invención incluye por tanto dentro de su objeto una composición farmacéutica que comprende un ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico o un derivado no-tóxico, por ejemplo una sal del mismo (como se define aquí) adaptada para uso en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones se pueden presentar para uso de modo convencional con ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios.

Así pues, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico o una sal no-tóxica del mismo (como se define aquí) en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico. Las composiciones se presentan preferiblemente en una forma adecuada para absorción por el tracto gastrointestinal. Tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación constituida por dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol oglicina; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilén glicol, sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata o agentes humectantes aceptables tales como sulfato de laurilo y sodio. Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones lí-



quidas orales pueden estar en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc., acuosos o aceitosos, o bien pueden presentarse como producto seco, para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su empleo. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe glucosa/azúcar, gelatina, hidroetilcelulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsificantes, por ejemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitan o acacia; vehículos no-acuosos que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendra, aceite de nuez de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol, o alcohol etílico; agentes preservadores o de conservación, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Los supositorios pueden contener bases, por ejemplo, manteca de cacao u otro glicérido.

Las composiciones para inyecciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, o en recipientes para dosis múltiples con la adición de un agente preservador. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua esterilizada y exenta de pirógenos, antes de su empleo.

Las composiciones pueden prepararse también en



formas adecuadas para su absorción a través de las membranas mucosas de la nariz y de los tejidos de la garganta o de los bronquios, y pueden tomar convenientemente la forma de pulverizaciones o inhalaciones en polvo o líquidas, tabletas, tinturas para la garganta, etc. Para medicación de los ojos o de los oídos, las preparaciones se pueden presentar como cápsulas individuales, en forma líquida o semisólida, o bien se pueden emplear en forma de gotas, etc. Pueden formularse aplicaciones para uso local en base hidrofóbicas o hidrofílicas como ungüentos, cremas, lociones, tinturas, polvos, etc.

Para medicina veterinaria la composición puede formularse, por ejemplo, como preparación intramamaria en bases de acción prolongada o bases de liberación rápida.

Las composiciones pueden contener desde 0,1% en adelante, por ejemplo 10-99%, preferiblemente desde 10 a 60% del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad deberá contener preferiblemente 50-500 mg. del ingrediente activo. La dosificación empleada para tratamiento de las personas adultas estará comprendida preferiblemente entre 100 y 3000 mg. , por ejemplo 1500 mg por día, dependiendo de la forma y frecuencia de administración.

Los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antibióticos, por ejemplo otras cefalosporinas, las penicilinas o tetraciclinas.

Con objeto de que la invención pueda comprender-



se perfectamente, se dan los siguientes ejemplos, sólo a modo de ilustración. En los ejemplos:

El sistema A es descendente, n-propanol:agua = 7:3 sobre papel Whatman Número 1 a la temperatura ambiente.

5 El sistema B es n-butanol:etanol:agua = 4:1:5, equilibrado a la temperatura ambiente; de modo descendente con la fase superior como revelador en equilibrio con la fase inferior. Papel Whatman Núm. 3MM, tamponado a pH 6,0 con fosfato sódico dihidrógeno 0,05M.

10 El sistema C es acetato de etilo:n-butanol:acetato sódico 0,1M (pH 5,0), equilibrado a 38°; de modo descendente con la fase superior como revelador en equilibrio con la fase inferior y vertido a 38°. Papel Whatman Núm. 1 tamponado a pH 5,0 con acetato sódico 0,1 M.

15 R_T representa el valor R_F dividido por el del ácido 3-acetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico.

R_P representa el valor R_F dividido por el del ácido 3-acetoximetil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxílico.

20 Las condiciones para la electroforesis son las descritas por Cocker y otros, J. Chem. Soc., 1.965, 5015.

Ejemplo 1

25 La reacción entre el ácido 3-acetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico y el n-propanol

Una solución de ácido 3-acetoximetil 7beta-(2'-



tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (0,5 g.) en n-propanol (20 ml.) se calentó bajo reflujo. Se tomaron muestras (10 μ l) a intervalos de una hora y se pusieron junto a ácido 3-n-propoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-
5 -em-4-carboxílico auténtico sobre papel Whatman Núm. 1 que se había tamponado previamente a pH 5 con solución 0,1 M de acetato sódico. Se introdujo el cromatograma en el sistema C. La luz untravioleta reveló tres manchas en el cromatograma completo, R_f 0,27, 0,56 y 0,90. La primera
10 era material de partida sin reaccionar y la segunda correspondía al ácido 3-n-propoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico. Esta mancha se separó por cortado y se eluyó con etanol que contenía un 20% de agua, y se determinó la concentración a partir de la absorbancia a 260 nm. ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ de material auténtico = 220, véase el Ejemplo 11. El rendimiento máximo (10%) de producto se
15 alcanzó al cabo de dos horas.

Ejemplo 2

Preparación de ácido 3-metoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico
20

Se preparó el compuesto del título mediante el siguiente esquema de reacción (las etapas se describen con más detalle abajo).

Acido 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-
25 cef-3-em-4-carboxílico



↓ (a)

3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

↓ (b)

3-metoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

↓ (c)

5 Acido 3-metoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato.

a) 3-hidroximetil-7beta(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

10 Se disolvió ácido 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (500 mg.) en tetrahidrofurano seco y se trató con una solución de difenildiazometano (300 mg.; 1,1 equiv.) en gasolina. Se desprendió lentamente nitrógeno, y después de 2 horas y media se evaporó la solución, se disolvió el residuo en acetato de etilo, y se lavó la solución de bicarbonato, re-evaporándose a continuación. Así se obtuvo una goma que solidificó por mezclado íntimo con éter (0,5 g.). Se recristalizó una muestra a partir de metanol, p.f. 164°, $[\alpha]_D^{23} = + 25^\circ$

15



(c, 1,0, dioxano), + 22° (c 1,0 tetrahidrofurano). $\alpha\alpha$ máx. 1%
etanol 234 nm. $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 255$, (épsilon = 13.300. 259 nm. $E_{1\%}^{1\text{cm}}$
= 151 (épsilon 7.850). ν máx (bromoforno) 3420 (OH). 3280
(NH). 1750 (beta-lactama). 1722 cm^{-1} (COOR), (encontrado,
5 C. 62,2; H. 4,5; N. 5,4; S. 12,1, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ requiere
C. 62,3; H. 4,7; N. 5,4; S. 12,3%) $R_F = 0,83$ (Placas de
Kieselgel G; acetato de etilo:benceno = 1:2).

b) 3-metoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-
carboxilato de difenilmetilo.

10 Se disolvió el 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienil-
acetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (20 g;
38,4 mmoles) en cloruro de metileno seco (1500 ml) y se
trató con eterato de trifluoruro de boro (0,3 ml, 2 mmoles)
Se añadió a 0° una solución de diazometano (obtenido a
15 partir de 40 g de nitrosometilurea) en éter (1500 ml).
La solución se mantuvo a la temperatura ambiente durante
1 hora, después de lo cual se filtró a través de un disco
de ácido silícico, el cual se lavó por último cuidadosa-
mente con acetato de etilo; se avaporó el disolvente y se
20 disolvió la espuma resultante en etanol (100 ml), del que
se separó el compuesto del título en forma de un sólido
blanco cristalino (14,3 g, 68%), p.f. 146-148° $[\alpha]_D^{25} =$
15,6° (c 1. tetrahidrofurano), $\alpha\alpha$ máx. (etanol) 235 y 260 nm.
(épsilon 14,800 y 9.100 resp.) (ambos puntos de inflexión),
25 ν máx. (Fujol) 3295 (-NH), 1786 (beta-lactama), 1725, 1230
(-COOR), 1668 y 1646 (-CONH-) cm^{-1} . (encontrado: C, 63,1;
H, 4,9; N, 5,1; S, 11,5; $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ requiere: C, 62,9;
H, 4,9; N, 5,2; S, 12,0%), N.M.R. (CDCl_3) 5,76 (CH_2OHC),
6,80 Tau ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$).



Una reacción paralela utilizando tricloruro de aluminio anhidro al 5% en éter (5,3 ml. 2 mmoles.), en lugar del eterato de trifluoruro de boro, dió aproximadamente el mismo rendimiento.

5 c) Acido 3-metoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico

Una solución del éster de finenilmetilo del Ejemplo 2(b) (2 g., 3,8 mmoles) en anisol (2 ml.) y ácido trifluoroacético (8 ml.) se mantuvo durante 5 minutos a la temperatura ambiente, y seguidamente se expulsaron los reactivos volátiles por evaporación a temperatura inferior a 30°. Una solución de la goma residual en acetato de etilo se vertió en gasolina ligera para dar un sólido blanco, que se disolvió en acetato de etilo (4 ml.), y se añadió éter (20 ml.). Se desechó el precipitado. El filtrado claro se vertió sobre un volumen grande de éter de petróleo, dando un sólido blanco (1,0 g., 71%) constituido por el compuesto del título, que cristalizó en el seno de acetato de etilo en forma de agujas incoloras, p.f. 153-7° (descomp.), $[\alpha]_D^{23} + 82^\circ$ (c 1,0, tetrahydrofurano), $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 237 nm. (ϵ 13.700), inflexión 260 nm (ϵ 7.700); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1782 (beta-lactama), 1725 (CO₂H), 1670 y 1540 (amida); τ (D₂O con NaHCO₃) 6,7, 6,73, 6,38, 6,1, 5,8, 4,88, 4,38 y 2,62 a 2,95; R_F 0,25 (sistema B), 0,22 (sistema C). (Encontrado: C, 49,2; H, 4,6; N, 7,5; S, 17,0 C₁₅H₁₆N₂O₅S₂ requiere C, 48,9; H, 4,4; N, 7,6; S, 17,4% .

Ejemplo 3

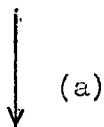
Preparación del 7beta-(2',2'-dimetil-5'-oxo-4'-



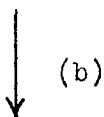
fenil-1'-imidazolidinil)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxi-
lato sódico

5 Se preparó en compuesto del título a través del
esquema de reacción siguiente (las etapas se describen
con mayor detalle abajo).

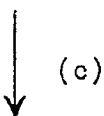
3-metoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-
3-em-4-carboxilato de difenilmetilo



7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato
de difenilmetilo-p-toluenosulfonato de hidrógeno



10 Acido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-
3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico



7beta-(2',2'-dimetil-5'-oxo-4'-fenil-1'-imidazoli-
dinil)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato sódico.

a) 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de dife-
nilmetilo, p-toluenosulfonato de hidrógeno

15 Una solución de 3-metoximetil-7beta-(2'-tienil-
acetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (4,0 g.



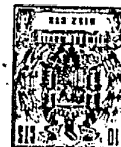
7,65 mmoles.) en cloruro de metileno (60 ml.) se enfrió a -10° y se trató con piridina (7,5 ml., 95 mmoles.). Se añadió una solución de pentacloruro de fósforo (4,7 g., 22,6 mmoles.) en cloruro de metileno (70 ml.) con agitación durante 5 minutos, manteniéndose la temperatura a -10° . Se continuó la agitación durante otros 30 minutos. Se agregó entonces metanol frío (75 ml.) a tal ritmo que la temperatura no se elevó por encima de -10° . Se continuó la agitación durante 2 horas y media a la temperatura ambiente. Se agregó después ácido clorhídrico N (105 ml.) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante una hora. Se separó la capa orgánica, se lavó con bicarbonato sódico acuoso y agua, y se evaporó posteriormente. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml.) y se añadió una solución de ácido p-toluenosulfónico (1,45 g., 7,65 mmoles.) en acetato de etilo. Se separó el compuesto del título como sólido blanco cristalino que se filtró, lavó con acetato de etilo, y secó (3,0 g., 67%). Este material pudo recrystalizarse a partir de cloroformo-acetato de etilo, p.f. 150° , $[\alpha]_D^{25} = -8,3^{\circ}$ (c 1, cloroformo), $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 262 nm. (épsilon 7.750), $\nu_{\text{máx}_1}$ (Nujol) 1788 (beta-lactama), 1732 y 1230 ($-\text{COOR}$) cm. (Encontrado: C, 58,7; H, 5,0; N, 4,6; S, 10,6). $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ requiere: C, 58,9; H, 5,3; N, 4,7; S, 10,8%). N.M.R. (CDCl_3) 5,50 y 5,83 (cuartete; $J = 15$ c/s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 6,86 τ ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$).

b) Acido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

Se disolvió N-(tert-butoxicarbonil)-D-fenilglic



na (1,85 g., 7,72 mmoles.) en tetrahydrofurano seco (20 ml.) y se enfrió la solución a -6° . Se añadió trietilamina (1,09 ml., 7,72 mmoles.) seguida por una solución de cloroformiato de isobutilo (1,06 g., 7,72 mmoles.) en tetrahydrofurano seco (4 ml.) a tal ritmo que la temperatura permaneció por debajo de -6° . Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se separó por filtración el cloruro de trietilamonio. Se añadió el filtrado a una solución de 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo-p-toluenosulfonato de hidrógeno (3,0 g., 5,1 mmoles.) en acetonitrilo (15 ml.) y N,N-dimetilacetamida (5 ml.). Después de 30 minutos se expulsaron los disolventes bajo presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La solución se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado y con agua, secándose después y evaporándose el disolvente. Se disolvió la goma en una mezcla de anisol (3 ml.) y ácido trifluoroacético (12 ml.), y después de 5 minutos se evaporó la solución bajo un vacío elevado. Se disolvió el aceite en acetato de etilo y la solución se vertió en un volumen grande de gasolina ligera $60-80^{\circ}$. El producto se filtró, secó y puso en suspensión en agua (200 ml.). La suspensión se trató con "Amberlite" LA1 (AcO^{-}) (20% v/v en éter, 50 ml.) y se agitó bien; la emulsión que se formó se separó por centrifugación. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 40 ml.) y se liofilizó. El sólido blanco liofilizado (1,4 g., 72%) se cristalizó a partir de propanol acuoso, p.f. $248-260^{\circ}$ (d) $\alpha_D = +100^{\circ}$ (c 1, agua), $\lambda_{\text{máx.}}$ (agua) 260 nm. (ϵ 8,100), $\lambda_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1756 (beta-lactama, 1512 y 1692 (-CONH-),



1587 ($-\text{COO}^-$) cm.^{-1} , (Encontrado: C, 52,9; H, 5,1; N, 10,5; S, 8,1, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ requiere: C, 52,8; H, 5,2; N, 10,9; S, 8,2%). N.M.R. (D_2O) 2,41 (fenil), 5,71, 6,68 τ ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), $R_f = 0,09$ (sistema B); esta sustancia se desplazó hacia el ánodo en la electroforesis a pH 1,9.

c) 7beta-(2',2'-dimetil-5'-oxo-4'-fenil-1'-imidazolidinil)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato sódico

Una suspensión de ácido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metoximetil-cef-3-em-4-carboxílico (1 g., 2,65 mmoles.) en trietilamina al 1% en acetona (37 ml., 2,65 mmoles. de trietilamina) se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió 2-etilhexanoato sódico al 10% en acetona (4,5 ml.) y el precipitado se filtró y lavó con acetona y éter (0,65 g., 59%), $\lambda_{\text{máx.}}$ (agua) 257 nm (épsilon 7,700), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1760 (beta-lactama), 1690 ($-\text{CONH}-$), 1610 ($-\text{COO}^-$) cm.^{-1} ; N.M.R. (D_2O) 8,44 ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 5,78, 6,69 τ ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$). Encontrado: C, 51,8; H, 5,1; N, 9,2; S, 6,5, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{NaO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 51,5; H, 5,4; N, 9,0; S, 6,9%.

20 Ejemplo 4

Acido 7beta-(p-Fluorofenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico.

Se preparó por acilación del 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilc p-toluenosulfonato de hidrógeno (1,1 g., 1,89 mmoles.) por el procedimiento general ya descrito en el Ejemplo 3(b) (con cloruro



de p-fluorofenilacetilo (0,35 g., 2,0 mmoles.); rendimiento (0,60 g., 92%). El producto se cristalizó a partir de etanol acuoso en forma de agujas incoloras, p.f. 182-183°, $\alpha_D^{25} = 93^\circ$ (c 1, tetrahidrofurano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264, 271 nm. (épsilon 7.450, 6.850 resp.), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 3250 (-NH-), 1766 (beta-lactama), 1730 y 1250 (-OCOCH₃), 1705 (-COOH), 1655, 1545 (-CONH-) cm.⁻¹ (Encontrado: C, 48,5; H, 4,8; N, 6,7; S, 7,9. C₁₇H₁₇N₂O₅S.2¹/4H₂O requiere: C, 48,5; H, 5,1; N, 6,7; S, 7,6%), N.M.R. (D₂O con NaHCO₃) 5,8, 6,7 τ (-CH₂OCH₃), R_f 0,36 (Sistema B), 0,46 (Sistema C).

Ejemplo 5

Acido 7beta-(p-acetoxifenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico

Se preparó por acilación de 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-tolueno sulfonato de hidrógeno (1,05 g., 1,8 mmoles.) con cloruro de p-acetoxifenilacetilo [preparado a partir del ácido correspondiente (1 g., 4,8 mmoles.) y cloruro de oxalilo] por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3(b). Rendimiento (1,0 g., 92%). Este producto cristalizó a partir de etanol acuoso en forma de agujas incoloras p.f. 150-152°, $\alpha_D^{25} = 84,3^\circ$ (c 1, tetrahidrofurano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 261 nm. (épsilon 7.300), $\lambda_{\text{máx.}}$ (Nujol) 3250 (-NH-), 1775 (beta-lactama), 1730, 1242 (-OCOCH₃), 1708 (-COOH), 1650 y 1550 (-CONH-) cm.⁻¹ (Encontrado: C, 52,4; H, 4,6; N, 6,5; S, 7,0. C₁₉H₂₀N₂O₇S.3/4H₂ requiere: C,



52,6; H, 5,0; N, 6,5; S, 7,4%), N.M.R. (D_2O , con $NaHCO_3$) 7,63 (\underline{CH}_3COO), 5,79, 6,70 γ ($-\underline{CH}_2O\underline{CH}_3$) R_f 0,30 (Sistema B), 0,27 (Sistema C).

Ejemplo 6

5 Acido 7beta-(p-clorofenilglioxamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico

Se preparó por acilación de 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno (2,5 g., 4,3 mmoles.) con el anhídrido mixto de ácido p-clorofenilglioxílico (1,15 g., 6,4 mmoles) y cloruro de pivaloilo, por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3(b). Rendimiento (1,5 g., 85%), p.f. 154-156°, $\alpha_D^{25} = 98,5^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (etanol) 264 nm. (épsilon 21.200), $\nu_{m\acute{a}x.}$ (Nujol) 1780 (beta-lactama), 1674, 1520 ($-\underline{CONH}-$), 1690 ($-\underline{COOH}$), 1720 ($\underline{PhCOCO}-$) cm^{-1} (Encontrado: C, 49,1; H, 3,9; N, 6,5; S, 8,0. $C_{17}H_{15}ClN_2O_6S \cdot \frac{1}{4}H_2O$ requiere: C, 49,2; H, 3,8; N, 6,7; S, 7,7%), N.M.R. ($CDCl_3$) 2,54, 1,70 (fenil), 5,57, 6,63 γ ($-\underline{CH}_2O\underline{CH}_3$) R_f 0,43 (Sistema B), 0,65 (Sistema C).

Ejemplo 7

7beta-amino-3-etoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno

Se disolvió 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (10 g.,



19,2 mmoles.) en cloruro de metileno seco (1000 ml.) y se trató con eterato de trifluoruro de boro (0,2 ml., 1,33 mmoles). Se añadió a la temperatura ambiente una solución de diazoetano (obtenido a partir de 100 g. de nitrosiletilurea) en gasolina ligera 60-80° (1000 ml.). Después de 30 minutos se filtró la solución a través de sílice y se lavó la sílice con acetato de etilo (3 x 50 ml.). Se evaporaron los disolventes y la goma residual se cromatografió en una columna de ácido silícico (6,5 x 25 cm.) en acetato de etilo:benceno = 1:9. Las fracciones que contenían el constituyente principal de la goma ($R_f \sim 0,7$ en acetato de etilo:benceno = 1:5 sobre gel de sílice G) se reunieron y evaporaron para dar una goma (4,1 g., 39%) que era el 3-etoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo. Se separó la cadena lateral de la posición 7 por el método general descrito en el Ejemplo 3(a). Rendimiento del compuesto del título (1,42 g., 12,5% basado en el compuesto de hidroximetilo), p.f. 154°, $[\alpha]_D^{25} = -7,1^\circ$ (c 1, CHCl₃) máx. (etanol) 262 nm. (épsilon 7.400), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1782 (beta-lactama), 1220, 1712 (-COOR), 1175 (SO₃⁻) cm⁻¹ (Encontrado: C, 59,6; H, 5,3; N, 4,5; S, 10,0. C₃₀H₃₂N₂O₇S₂ · $\frac{1}{2}$ H₂O requiere: C, 59,5; H, 5,5; N, 4,6; S, 10,6%). N.M.R. (CDCl₃) 5,44 y 5,83 (cuartete: J = 16 c/s, -CH₂OCH₂CH₃), 6,78, 8,95 τ (-CH₂-OCH₂CH₃).

b) Acido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-etoximetilcef-3-em-4-carboxílico

Se preparó por acilación de ácido difenilmetil 7beta-amino-3-etoximetilcef-3-em-4-carboxílico--p-tolueno



5 sulfonato de hidrógeno (2,0 g., 3,34 mmole.) con el anhídrido mixto de N-(tert-butoxicarbonil)-D-fenilglicina (1,21 g., 4,8 mmoles.) y cloroformiato de isobutilo, por el método general descrito en el Ejemplo 3(b). Rendimiento (1,1 g., 84%) p.f. 150-155° (d) $[\alpha]_D^{22} = 74,8^\circ$ (c 1 H₂O), $\lambda_{\text{máx.}}$ (agua) 260 nm (épsilon 7.350), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1775 (beta-lactama), 1698, 1560 (-CONH-), 1630 (COO⁻) cm.⁻¹ N.M.R. (D₂O) 2,45 (fenil), 5,80, 6,50, 8,85 τ (-CH₂OCH₂CH₃), R_f 0,66 (Sistema A), 0,13 (Sistema B).

10 Ejemplo 8

a) 3-clorometil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (5,2 g., 10 mmoles.) y piridina (4 ml., 40 mmoles.) en tetrahidrofurano seco (75 ml.) se añadieron gota a gota a 20° a una solución de cloruro de tionilo (2,38 g., 1,45 ml., 20 mmoles.) en tetrahidrofurano seco (25 ml.) durante una hora. Pasados 15 minutos, se vertió la mezcla sobre sal-muera y se extrajo el producto en acetato de etilo; el extracto orgánico se secó y concentró. El concentrado se añadió gota a gota a éter de petróleo (p. eb. 40-60°) y se recogió el producto sólido (3,9 g., 73%). Se cristalizó una muestra a partir de etanol, p.f. 125-133° (descomp.) $[\alpha]_D^{23} = 6,5^\circ$ (c = 1,0, tetrahidrofurano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 235 nm. (épsilon 13.200), 266 nm. (épsilon 8.00), $\nu_{\text{máx.}}$ (bromoformo) 3390 (NH), 1785 (beta-lactama), 1725 (COOR),



1682 y 1510 cm^{-1} (CONH); τ (CDCl_3) 5,63, simplete de grupo 3-metileno. (Encontrado: C, 60,7; H, 4,7; N, 4,7; S, 11,7; Cl, 6,2 $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$ requiere, C, 60,2; H, 4,3; N, 5,2; S, 11,9; Cl, 6,6%), $R_f = 0,47$ (Placas de sílice
5 benceno:acetato de etilo = 5:1).

b) 7beta-amino-3-n-propoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno

Una solución de 3-clorometil-7beta-(2'-tienil-acetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1,5
10 g., 2,8 mmoles.) en acetona (80 ml.) se trató con una solución de yoduro sódico (0,45 g., 3,0 mmoles.) en acetona (15 ml.). Se dejó reposar la solución en la oscuridad durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se filtró la solución y se vertió sobre agua. Se extrajola mezcla con
15 éter (3 x 15 ml.) y los extractos etereos se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron. Se disolvió la goma en n-propanol (50 ml.) y se trató con una solución al 1% de nitrato mercúrico en acetonitrilo (45ml., 2,8 mmoles) a la temperatura ambiente. Pasados diez minutos se
20 vertió la solución sobre agua (300 ml.) y se extrajo la solución con benceno (3 x 50 ml.). Los extractos bencénicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. La goma resultante se cromatografió en una columna de ácido silícico (4,5 x 25 cm.) en benceno: acetato de etilo = 9:1.
25 Las fracciones que contenían el compuesto de n-propoximetilo (R_f aprox. 0,7, acetato de etilo:benceno = 1:5, sobre gel de sílice G) se reunieron y evaporaron (0,6 g., rendimiento aprox. 38%). Se separó la cadena lateral de



la posición 7 por el método general descrito en el Ejemplo 3(a). Rendimiento del compuesto del título: 85 mg. (5% a partir del compuesto de 3-clorometilo). Este material cristalizó en forma de agujas incoloras a partir de cloroformo-acetato de etilo, p.f. 155-159° (descomp.)

5 $\alpha_D^{25} = -7^\circ$, (c 1, CHCl₃), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 263 nm. (épsilon), $\gamma_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1788 (beta-lactama), 1710 (-COOR) 1185 (SO₃⁻) cm.⁻¹, N.M.R. (CDCl₃) 5,42 y 5,79 (CH₂OCH₂CH₂CH₃), 6,80, 8,58, 9,18 τ (-CH₂OCH₂CH₂CH₃). Encontrado:

10 C, 60,9; H, 5,7; N, 4,2; S, 10,1. C₃₁H₃₄N₂O₇S₂ requiere C, 61,0; H, 5,6; N, 4,6; S, 10,5%.

Ejemplo 9

Acido 2-etoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico

15 Se disolvió 3-clorometil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difonilmetilo (10,3 g.) en etanol (250 ml.) y se mantuvo a 60° durante 4 horas y media. La mezcla se evaporó para dar un sólido esponjoso (11,6 g.), que se disolvió en anisol (20 ml.) y se trató

20 con ácido trifluoroacético (70 ml.) durante 6 minutos. El disolvente se separó a 40°/1 mm. La goma residual se mezcló íntimamente con acetato de etilo; el sólido así obtenido se desechó. La solución en acetato de etilo se extrajo con solución de bicarbonato sódico, y la capa

25 acuosa se separó, se acidificó a pH 2,5 con ácido fosfórico, y se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Tras secado y evaporación se obtuvo una goma que se tomó en la cantidad mínima de acetato de etilo, añadiéndose luego



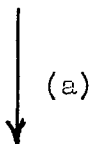
un volumen cuatro veces mayor de éter. Seddesechó el precipitado y se evaporó el filtrado para dar una goma (2,0 g.) que se cristalizó a partir de acetato de etilo (140 mg.) para dar el compuesto del título. Se concentraron y enfriaron las aguas madres para obtener una segunda cantidad de producto impuro (729 mg.). El producto tenía los mismos valores R_f que el compuesto del título.

Ejemplo 10

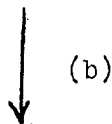
10 Preparación del ácido 3-etoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título a través del siguiente esquema de reacción (las etapas se describen con más detalle a continuación).

15 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo



3-Dicloroacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo



Acido 3-dicloroacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-3-em-4-carboxílico



↓ (c)

Acido 3-etoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-
cef-3-em-4-carboxílico.

a) 3-Dicloroacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

5 Se disolvieron 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienil-
acetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2,08
g., 4 mmoles.) y piridina (1,58 ml; 20 mmoles) en tetra-
hidrofurano seco (100 ml.) y se enfrió la solución a -20° .
Se añadió gota a gota cloruro de dicloroacetilo (2,95 g.,
10 1,96 ml; 20 mmoles.) en tetrahidrofurano seco (5 ml.).
15 minutos después de la adición, se filtró la mezcla,
se evaporó y se repartió el residuo entre acetato de etilo
y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se
lavó con salmuera, se secó y se llevó a un volumen peque-
15 ño; esta solución se añadió después gota a gota sobre
gasolina para dar un sólido blanco (2,1 g.; 85%), p.f.
 $> 60^{\circ}$ (con reblandecimiento) $[\alpha]_D^{23} = +17,5^{\circ}$ (1,14,
dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 236 nm (épsilon = 13.300),
259 nm (épsilon = 7.600), $\nu_{\text{máx.}}$ (CHRR₃) 1783 (beta-lacta-
20 ma), 1760 (CO₂CHCl₂), 1725 (COOR), 1680 y 1510 cm⁻¹ (CONH)
Espectro N.M.R. (CDCl₃)-COCHCl₂ 4.13 tau. R_f = 0,37 (Pla-
ca de Kieselgel G. Benceno:acetato de etilo = 5:1).

b) Acido 3-dicloroacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico.

25 Se disolvió 3-dicloroacetoximetil-7beta-(2'-



tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (6,8 g) en anisol (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (15 ml). Pasados 4 minutos se expulsó el disolvente a 30°C. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se avaporó nuevamente; la goma se redisolvió en acetato de etilo (10 ml) y se agregó gota a gota, con agitación, a éter de petróleo (400 ml). Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo p.f. > 60° (Con reblandecimiento; descomp. a 99°) ((4,92 g; 95%) $[\alpha]_D^{27} = + 56^\circ$ (c, 0,7); dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 237 nm (épsilon = 12.500), $\nu_{\text{máx.}}$ (CHBr₃) 3390 (NH), 1788 (beta-lactama), 1760 (COOR), 1685 y 1518 (CONH), 1735 y 1715 cm⁻¹ (COCH). Espectro N.M.R. (CDCl₃)-CH₂OCHCl₂ 4,0 tau.

La sal de dicitclohexilamina se cristalizó a partir de acetona, P.f. > 100° (con reblandecimiento; descomp. a 210°), $[\alpha]_D^{25} = + 36^\circ$ (c 1,0, cloroformo), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 235 nm (épsilon = 13.600), 265 nm (épsilon = 6.950), $\nu_{\text{máx.}}$ (CHBr₃) 1774 (beta-lactama), 1765 /COCR), 1635 (COO⁻), 1680 y 1518 (CONH), 812 cm⁻¹ (CHCl₂) Espectro N.M.R. (CDCl₃) - CH₂.O.COCHCl₂ 3,91 tau. Encontrado: C, 52,0; H, 5,7; N, 6,3; Cl, 14,2; C₁₆H₁₄Cl₂NO₂S₂. (C₆H₁₁)₂NH requiere C, 52,0; H, 5,8; N, 6,5; Cl, 14,8%).

c) Acido 3-etoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico.

Acido 3-dicloroacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (4,74 g) se mantuvo a reflujo en etanol (175 ml) durante 60 minutos; la mezcla se filtró y se evaporó el filtrado para dar un aceite. La mezcla íntima con acetato de etilo dió un sólido



(354 mg), que se desechó. La solución en acetato de etilo se extrajo con solución de bicarbonato sódico; la capa acuosa se acidificó entonces y se extrajo con acetato de etilo; por secado y evaporación esta solución dió una goma (3,34 g), que se redisolvió en acetato de etilo caliente. La adición de 4 veces su volumen de éter dió un sólido que se desechó. El fiktrado se concentró y se puso aparte a 0°; cristalizó un sólido blanco (548 mg), p.f. 160-165° (descomp.), $[\alpha]_D^{25} = 157^\circ$ (c 0,7, tetrahidrofurano) $\wedge \wedge_{\text{máx.}}$ (solución de NaHCO₃) 237 nm (épsilon = 12.800), 260 nm (épsilon 8.000), $\vee_{\text{máx.}}$ (CHBr₃) 1770 (beta-lactama), 1720 (COOH), 1659 y 1678 cm⁻¹ (CONH). Espectro N.M.R. (D₂O, con bicarbonato sódico) sistemas OCHCH₂₋₃ centrados a 6,5 y 8,83 tau. Encontrado: C, 50,6; H, 4,8; N, 7,1; S, 16,3. C₁₆H₁₈N₂O₅S₂ requiere: C, 50,2; H, 4,7; N, 7,4; S, 16,8%. R_T = 1,5 (sistema C), 1,35 (sistema B).

Ejemplo 11

Acido 3-n-propoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico.

Se mantuvo a reflujo ácido 3-dicloroacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (5 g, 12,9 mmoles) en n-propanol (50 ml) durante 20 minutos; la solución se enfrió y el sólido pardo precipitado se filtró y desechó. El filtrado se trató con agua (300 ml) y el pH se ajustó a 8,5 con bicarbonato sódico acuoso. Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se desecharon los extractos. La fase acuosa se acificó



a pH 1,5 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Después de secar se separó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), añadiéndose éter (100 ml). El sólido pardo precipitado se separó por filtración y se desechó, y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó dos veces a partir de etanol acuoso para dar el compuesto del título en forma de agujas incoloras (500 mg, 11,7%), p.f. 152-154° (d), $[\alpha]_D^{25} = 79,8^\circ$ (c 1,0, tetrahidrofurano, $\lambda_{\text{máx.}}$ (tampón de fosfato para pH 6) 236 nm. (épsilon 13.600), 260 nm. (épsilon 8.700) (inflexión), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 3310 (-NH-), 1772 (beta-lactama), 1724 (-COOH), 1665 y 1535 (-CONH-) cm^{-1} . Encontrado: C, 51,3; H, 5,1; N, 6,9; S, 15,9; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_5$ requiere: C, 51,5; H, 5,1; N, 7,1; S, 16,2%. N.M.R. ($\text{D}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3$) 5,78, 6,60, 8,52, 19,13 tau ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), R_f 0,48 (sistema B); 0,54 (sistema C).

Ejemplo 12

La reacción entre el ácido 3-dicloroacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico y diversos
alcoholes.

Una solución del compuesto del título (0,25 g) en el alcohol apropiado (10 ml) se mantuvo a reflujo durante 20 minutos. Se tomaron muestras de 10 μl y se cromatografiaron en los sistemas B y C. Se examinaron los papeles bajo luz ultravioleta (254 nm). Los valores R_f de los compuestos de 3-alcoximetilo producidos serán a continuación:



Alcohol	R _f Sistema B	R _f Sistema C
CH ₃ OH	0,26	0,29
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	0,46	0,50

Ejemplo 13

Acido 3-isopropoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-
3-em-4-carboxílico.

Se mantuvo a reflujo ácido 3-dicloroacetoximetil-
5 7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (12,0 g,
25,8 mmoles) en isopropanol (100 ml) durante 45 minutos.
Después de filtración a través de un taco de Kieselguhr,
la solución de isopropanol se vertió sobre agua (1000 ml)
y el pH se ajustó a 8,5. La solución se extrajo con ace-
10 tato de etilo (2 x 100 ml) y se desecharon los extractos.
La solución se acidificó entonces a pH 1,5 con ácido clor-
hídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml.)
Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfa-
to magnésico y se avaporaron. El residuo (8,5 g) se di-
15 solvió en un mínimo de etanol caliente, a partir del cual
se separó el compuesto del título por enfriamiento (1,5
g, 15%). Este material se recrystalizó a partir de etanol.



5 en forma de prismas incoloros, p.f. 169-171° (d), α -
 fa $\gamma_D^{20} + 87^\circ$ (c 1,0, tetrahidrofurano). $\lambda_{\text{máx}}$. (etanol)
 237 nm (épsilon 14.500), 260 nm (épsilon 7.900), $\nu_{\text{máx}}$.
 (Kujol) 1775 (beta-lactama), 1728 (COOH), 1668 y 1535
 10 cm^{-1} (CONH), N.M.R. (D_2O , con bicarbonato sódico) 5,64 y
 5,95 (cuartete: $J = 16 \text{ Hz} - \text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$) 6,31, 8,87 tau
 ($-\text{CH}_2-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ respectivamente). (Encontrado: C, 51,6;
 H, 5,1; N, 6,7; S, 16,3. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ requiere: C, 51,5;
 H, 5,1; N, 6,1; S, 16,2%). R_f 0,32 (sistema B), 0,65
 (sistema C).

Ejemplo 14

La reacción del ácido 3-dicloroacetoximetil-7beta-(2'-
 tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico con diversos al-
 coholes.

15 Soluciones del ácido (40 mg) en cada alcohol
 (0,5 ml) se calentaron a 80° durante media hora. Se pu-
 sieron muestras (5 μl) sobre papeles que se revelaron
 con el sistema disolvente C hasta aproximadamente 30 cm.
 Los papeles se sometieron a una bioautografía contra
 20 Staph. Aureus C864 y E.coli 573. Las actividades bioló-
 gicas (estimadas como el cociente entre el área de la
 zona biológicamente activa y el área de la zona absorben-
 te de UV) de las nuevas manchas (distintas del material)
 que queda en la línea base o que se desplaza en el fren-
 25 te del disolvente) se resumen en la Tabla que sigue al
 Ejemplo 15.



Ejemplo 15

La reacción entre el ácido 3-dicloroacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico y el fenol:

Una mezcla del ácido (0,5 g, 1,08 mmoles) y fenol (0,8 g, 5,3 mmoles) se calentó a 80° durante 8 minutos. La masa fundida se enfrió y disolvió en acetato de etilo (10 ml). El material insoluble se filtró y desechó, y el filtrado se lavó con agua (2 x 10 ml). Se pusieron muestras (5 μ l) sobre papeles que se revelaron con el sistema disolvente C hasta aproximadamente 30 cm. Los papeles se sometieron a una bioautografía contra Staph. Aureus C864 y E. Coli 573. Los resultados se evaluaron del mismo modo que el Ejemplo 14 y se presentan en la Tabla siguiente:

Alcohol	R _f	Staph.Aureus	E. Coli
a) Ciclohexanol	0,57	+ + +	+
b) Alcohol bencílico	0,47	+ + +	+
c) Alcohol fenil- etinílico	0,56	+ + +	trazas
d) Alcohol furfurílico, mancha 1	0,25	+ + +	+ +
Alcohol furfurílico, mancha 2	0,53	+ + +	trazas
e) 2-Cloroetanol	0,41	+ + +	"
f) Fenol	0,70	+ + +	+



14 DE

Ejemplo 16

Acido 7beta-(D-alfa-acetoxi-alfa-fenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico.

Se preparó por acilación de 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno (2,4 g, 4 mmoles) por el procedimiento general ya descrito en el Ejemplo 3 (b) con cloruro de D(-)-alfa-acetoxi-alfa-fenilacetilo (0,94 g, 4,4 mmoles); rendimiento 1,57 g (93%). El producto se recristalizó a partir de etanol-éter de petróleo (1:1; 20 ml) para dar agujas incoloras, p.f. 108-110° (descomp.) ($[\alpha]_D^{25} + 11^\circ$ (c 0,9. dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (tampón de fosfato de PH 6) 259 nm. (épsilon 7.750), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 3500 (H₂O) 3272 (-NH-), 1778 (beta-lactama), 1738 y 1240 (-OCOCH₃), 1676 y 1552 (-CONH-), 1102 cm.⁻¹ (-C-O-C-); N.M.R. (D₂O con NaHCO₃) 3,93 (PhCH(OAc)CONH-), 5,82, 6,70 (CH₂OCH₃), 6,30, 8,78 tau (0,4 moles de etanol). (Encontrado: C, 51,1; H, 5,0; N, 6,05; S, 6,5%. C₁₉H₂₀N₂O₇S.0,4 C₂H₅OH, 1,5 H₂O requiere, C, 51,2; H, 5,5; N, 6,0; S, 6,9%), R_f 0,12 (sistema C).

Ejemplo 17

Acido 3-metoximetil-7beta-metiltioacetamidocef-3-em-4-carboxílico.

Se preparó por acilación de 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-tolueno



sulfonato de hidrógeno (2,40 g., 4 mmoles) por el procedimiento general ya descrito en el Ejemplo 3(b) con cloruro de metiltioacetilo (0,55 g., 4,4 mmoles.); rendimiento 1,16 g. (87%). El producto se recristalizó a partir...
 5 de acetona-éter de petróleo para dar agujas incoloras, p.f. 147-152° $[\alpha]_D^{25} + 98,5^\circ$ (c 1; dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (tampón de fosfato de pH6) 258 nm. (épsilon 8.100), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1780-1770 (beta-lactama), 1733 (-CO₂H), 1630 y 1555 cm.⁻¹ (-CONH-), N.M.R. (D₂O con NaHCO₃) 6,67, 7,81 (-COCH₂SCH₃),
 10 5,78, 6,70 tau (CH₂OCH₃), R_F 0,02 (sistema C).

Ejemplo 18

7beta-(D-alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-metoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico

(a) Acido D(-)-alfa-formiloxi-alfa-fenilacético

15 Una mezcla de ácido D(-)-mandélico (5,0 g., 33 mmoles), $[\alpha]_D = 145^\circ$ (c 1; agua), ácido p-toluenosulfónico (0,72 g., 3,8 mmoles.), benceno (125 ml.) y ácido fórmico del 98% (25 ml.) se calentó bajo reflujo durante
 20 6 hr. utilizando un aparato de Dean y Stark, cuando la mayor parte del ácido fórmico había sido eliminada por destilación lenta. La mezcla de reacción fría se lavó con salmuera (2 x 100 ml.), se secó y se evaporó hasta convertirse en un líquido viscoso (5,2 g.) que se cristalizó
 25 a partir de benceno-éter de petróleo (p.eb. 60-80°) para dar el producto en forma de prismas (3,47 g., 58%), p.f. 58-60°, $[\alpha]_D - 168^\circ$ (c 1; etanol), $\nu_{\text{máx.}}$ (CHBr₃) 3470 1760, 1720 (-CO₂H), 1730 cm.⁻¹ (-OCHO) F.M.R. (CDCl₃) 1,81



(-OCHO), 3,90 tau ($\text{PhCH}(\text{OCHO})\text{CO}_2\text{H}$).

(b) Cloruro de D(-)-alfa-formiloxi-alfa-fenilacetilo

Una solución de ácido D(-)-alfa-formiloxi-alfa-fenilacético (9 g., 50 mmoles), cloruro de tionilo (9 ml. 2,5 equiv.) y benceno seco (30 ml.) se calentó bajo reflujo durante 1 hora. El benceno y el exceso de cloruro de tionilo se separaron bajo vacío; se agregó más benceno seco (20 ml.) y se separó del mismo modo para dar el cloruro de ácido en forma de un aceite amarillo (9,8 g., 99%), $[\alpha]_D^{27} - 227,5^\circ$ (c 1,1; tolueno), $\nu_{\text{máx.}} (\text{CHBr}_3)$ 1800 cm.^{-1} (-COCl.)

(c) 7beta-(D-alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato sódico

Se preparó por acilación de 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-tolueno-sulfonato de hidrógeno (2,66 g., 4,4 mmoles.) por el procedimiento general ya descrito en el Ejemplo 3(b) con cloruro de D(-)-alfa-formiloxi-alfa-fenilacetilo (1,1 g., 6,1 mmoles); rendimiento de ácido crudo (1,27 g., 71%). El producto, disuelto en acetona, se trató con una solución al 10% de 2-etilhexanoato sódico en acetona (4,5 ml) para dar la sal sódica, $[\alpha]_D^{27} + 61^\circ$ (c 1; sulfóxido de dimetilo), $\lambda_{\text{máx.}}$ (agua) 258 nm, $(E_{1\text{cm.}}^{1\%})_{258} 146$, $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 3400 (H_2O), 1760 (beta-lactama), 1722 (-OCHO), 1682, 1550 cm.^{-1} (-CONH-), N.M.R. (D_2O) 1,62 (-OCHO), 3,76 ($\text{PhCH}(\text{OCHO})\text{CCNH-}$), 5,80, 6,72 tau ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), R_{FAC} 0,96 (Sistema C) con algo de descomposición a ácido 7beta-(D-alfa-hidroxi-alfa-fenilacetamido)-3-metoximetil-cef-3-em-



4-carboxílico, R_{PAC} 0,29.

Ejemplo 19

Esterificación con ortoformiato de metilo

Una suspensión de 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (520 mg., 1 mmol) en ortoformiato de metilo (5 ml.) a -20° se trató con ácido perclórico (densidad relativa 1,54; 0,12 ml., 1,1 mmoles), y se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos. La filtración dió un sólido (200 mg.), que era el material de partida. El filtrado se vertió inmediatamente sobre bicarbonato sódico 2N. La extracción con acetato de etilo dió una goma, purificada por cromatografía sobre una capa fina de Kieselgel G, con benceno:acetato de etilo = 5:1 como disolvente. La elución de una de la fracciones con acetato de etilo y la precipitación con gasolina ligera dieron un sólido (20 mg.) identificado por cromatografía y espectroscopía infrarroja con el 3-metoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

20 Ejemplo 20

Acido 7beta-cianoacetamido-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico

La acilación del 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato

174 Oct. 1960



de hidrógeno (2 g., mmoles) con cloruro de cianoacetilo
 [preparado a partir de ácido cianoacético (0,7 g., 8,2
 mmoles.) y cloruro de oxalilo], por el procedimiento ge-
 neral ya descrito en el Ejemplo 3(b), produjo el compues-
 5 to del título (0,96 g., 90%). El producto cristalizó en
 forma de agujas incoloras a partir de etanol, p.f. 19C-
 192° (descomp.), $[\alpha]_D^{23} + 113^\circ$ (c 1, tetrahidrofurano),
 $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 260-263 nm (épsilon 7.100) $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol)
 2264 (CN), 1772 (beta-lactama), 1720 (-COOH), y 1660 y
 10 1538 cm.^{-1} (CONH), N.M.R. (D_2O , con NaHCO_3) 5,78 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$)
 6,70 ($-\text{O}-\text{CH}_3$) y 4,32 y 4,80 (protones en las posiciones
 6 y 7). (Encontrado: C, 46,1; H, 4,2; N, 13,4; S, 10,0.
 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ requiere C, 46,3; H, 4,2; N, 13,5; S, 10,3%),
 R_f 0,10 (Sistema C).

15 Ejemplo 21

Acido 3-metoximetil-7beta-tricloroacetamidocef-3-em-4-
carboxílico

La acilación del 7beta-amino-3-metoximetilcef-
 3-em-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de
 20 hidrógeno (1,5 g., 2,66 mmoles), por el procedimiento
 general ya descrito en el Ejemplo 3(b), con cloruro de
 tricloroacetilo (0,33 ml., 2,92 mmoles), produjo el
compuesto del título (0,95 g., 95%). El producto era de
 aspecto esponjoso; una parte de él se convirtió, en el
 25 seno de acetato de etilo:éter = 1:1, en la sal de dicitlo-
 hexilamina cristalina, p.f. 195-200° (descomp.), $[\alpha]_D^{23}$
 $+ 71^\circ$ (c 1, tetrahidrofurano) $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 262 nm



(épsilon 6.200) $\nu_{\text{máx.}}$ (bromoforno) 3425 (NH), 1774 (beta-lactama), 1722 y 1518 (CONH), y 1632 cm.^{-1} (COO^-), N.M.R. (CDCl_3) 5,58 (CH_2OCH_3) 5,53 (CH_2OCH_3) y 6,65 tau (CH_2OCH_3).

(Encontrado: C, 48,8; H, 5,7; N, 7,2; S, 6,6; Cl, 18,0.
5 $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ requiere C, 48,4; H, 6,0; N, 7,4; S, 5,6; Cl, 18,6%), R_f 0,43 (Sistema C).

Ejemplo 22

Acido 3-metoximetil-7beta-(2',2',2'-tricloroetoxicarbonil-amino)-cef-3-em-4-carboxílico

10 La acilación del 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno (1,5 g., 2,66 mmoles), por el procedimiento general ya descrito en el Ejemplo 3(b), con cloroformiato de tricloroetilo (0,35 ml., 2,92 mmoles) dió el compuesto
15 del título (1,0 g., 96%). El producto era de aspecto esponjoso; una parte de él se convirtió, en el seno de acetato de etilo-éter = 1:1, en la sal de dicitclohexilamina cristalina, p.f. 171-174° (descomp.), $[\alpha]_D^{23} + 69^\circ$ (c 1, tetrahidrofurano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 263 nm (épsilon
20 7.400), $\nu_{\text{máx.}}$ (bromoforno) 1776 (beta-lactama), 1522 y 1746 ($\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 1590 y 1636 (COO^-), y 3445 cm.^{-1} (NH), N.M.R. (CDCl_3) 5,17 ($\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5,57 ($\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), y 6,64 (CH_2OCH_3). (Encontrado: C, 48,2; H, 5,8; N, 6,9; S, 5,3; Cl, 17,0. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ requiere C, 48,0; H, 6,0;
25 N, 6,9; S, 5,3; Cl, 17,7%), R_f 0,51 (Sistema C).



Ejemplo 23

Acido 7beta-S-benciltioacetamido-3-metoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

La acilación del 7beta-amino-3-metoximetilcef-
5 3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato
de hidrógeno (2 g., 3,43 mmoles.) por el procedimiento
general ya descrito en el Ejemplo 3(b), con cloruro de
S-benciltioacetilo (0,78 g., 3,8 mmoles), dió por resul-
tado el compuesto del título (1,13 g., 80,5%), p.f. 101-
10 106°, $[\alpha]_D^{23} + 128^\circ$ (c 1,0, etanol), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol)
255-258 nm (épsilon 7.300), $\nu_{\text{máx.}}$ (CHBr₃) 1790 (beta-lac-
tama), 1742 (COOH), y 1684 y 1518 cm.⁻¹ (CONH), N.M.R.
(CDCl₃), 5,59 (-CH₂-O-CH₃), 6,21 (PhCH₂-S-), y 6,64 tau
(-O-CH₃).

15 Ejemplo 24

Acido 7beta-bromoacetamido-3-metoximetilcef-3-em-4-carbo-
xílico

La acilación del 7beta-amino-3-metoximetilcef-
3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato
20 de hidrógeno (2 g., 3,43 mmoles), por el procedimiento
general ya descrito en el Ejemplo 3(b), con bromuro de
bromoacetilo (1,39 g, 0,605 ml., 6,87 mmoles) dió un pro-
ducto que cristalizó a partir de acetato de etilo durante
la elaboración (0,791 g., 63,5%); se obtuvo una segunda
25 cantidad a partir del filtrado por concentración (0,092 g,



7,3%), p.f. 154° (descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 95^\circ$ (dioxano, c 1,01 $\lambda_{\text{máx.}}$ (fosfato de pH 6,0) 258 nm (épsilon 9.050), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1775 (beta-lactama), 1725 (-CO₂H), y 1655 y 1550 (CONH), N.M.R. (D₂O, con NaHCO₃) 5,82 (-CH₂-O-CH₃), 5 6,01 (Br-CH₂-CO-NH), 6,71 (-O-CH₃), y 8,82 y 6,35 (0,5 moles de etanol) (Encontrado: C, 37,5; H, 4,2; Br, 19,9; N, 6,6; S, 8,1. C₁₁H₁₃BrN₂O₅·0,5 C₂H₅OH requiere C, 37,1; H, 4,15; Br, 20,6; N, 7,2; S, 8,3), R_F 0,26 (Sistema B).

Ejemplo 25

10 Acido 7beta-(p-fluorofenoxiacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico

Se disolvió 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno (3,43 g., 0,0059 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) y N,N-dimetilacetamida (6 ml), y se añadió durante 2 minutos 15 cloruro de p-fluorofenilacetilo (1,23 g., 0,0065 moles). La solución se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 minutos, después de lo cual se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en acetato de etilo 20 (30 ml), se lavó la solución con carbonato de hidrógeno y sodio al 30% (3 x 30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), se secó (sulfonato magnésico) y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en anisol (3 ml) y ácido trifluoroacético (12 ml). Pasados 5 minutos se evaporaron 25 los reactivos volátiles bajo vacío, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se añadió éter de petróleo (p. eb. 40-60°), precipitando un sólido incoloro que se reco-



gió por filtración, dando el producto crudo en forma de polvo (1,26 g). Este se cristalizó a partir de acetona-agua dando ácido 7beta-(fluorofenoxiacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico en forma de prismas incoloros (0,86 g.), p.f. 146-148^o, $[\alpha]_D^{25} + 65,9^o$ (c 1,00, dioxano), $\lambda_{máx.}$ (tampon de pH6) 262 nm (épsilon 9.740), $\nu_{máx.}$ (bromoforno) 1780 (beta-lactama), 1736 (ácido carboxílico), y 1692 y 1520 cm^{-1} (CONH) (Encontrado: C, 52,0; H, 4,3; N, 7,2; S, 8,4; F, 4,6. $C_{17}H_{17}N_2O_6FS$ (396) requiere C, 51,5; 4,3; N, 7,1; S, 8,1; F, 4,8%).

Ejemplo 26

Acido 7beta-(2',5'-diclorofenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico

Una solución de 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno (2,22 g, 3,8 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (4 ml) y acetonitrilo (16 ml) se trató con cloruro de 2,5-diclorofenilacetilo (850 mg, 3,8 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos y se eliminó el disolvente, para dar un aceite residual que se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución de carbonato de hidrógeno y sodio al 10% (2 x 30 ml) y salmuera (100 ml), secándose después ($MgSO_4$). La eliminación del disolvente dió un producto esponjoso amarillo que se disolvió en una mezcla de anisol (2 ml) y ácido trifluoroacético (8 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 minutos. Se eliminó el ma-



terial volátil para obtener una goma que dió un polvo blanco por tratamiento con éter de petróleo (1,8 g, 79%), p.f. 114-125° (desc.), R_p (disolvente A), R_p 2,44 (disolvente C), $\int_{\alpha}^{\beta} \frac{21}{D} + 123^{\circ}$ (Me₂SO, Cl₂CO), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 262 nm (épsilon 6.800) y 225 nm (épsilon 14.300), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 3220 cm.⁻¹ (NH), 1778 cm.⁻¹ (beta-lactama) 1710 cm.⁻¹ (CO₂H), y 1660 y 1550 cm.⁻¹ (CONH), tau (en $\int_{D_3C_7_2}^{SO}$) 2,4 - 2,7 (protones 3-aromáticos), 4,28 (doblete de protón-1, J 8,5 y 5 Hz, 7-H), 4,86 (doblete de protón-1, J 5 Hz, 6H), 5,77; (simplete de protón-3, 3-CH₂), 6,24 (simplete de protón-2, metileno bencílico), 6,43 (simplete de protón-2, 2-CH₂), 6,76 (simplete de protón-3, OCH₃) (Encontrado: C, 46,9; H, 3,7; N, 6,4; S, 7,6; Cl, 15,5. C₁₇H₁₆N₂SO₅Cl₂ requiere C, 47,3; H, 3,7; N, 6,4; S, 7,4; Cl, 16,4%).

Ejemplo 27

Acido 7beta-(4-aminofenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico

Se añadió 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno (1,37 g, 2,4 mmoles) por porciones a una mezcla agitada de carbonato de hidrógeno y sodio (0,201 g, 2,4 mmoles), agua (5 ml), y dicloruro de metileno (5 ml). Se separó la fase orgánica y la solución acuosa se extrajo con dicloruro de metileno (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La solución de cloruro de metileno se trató con diciclohe-



xilcarbodiimida (0,494 g, 2,4 mmoles) y después por porciones con una solución de ácido p-N-trifenilmetilaminofenilacético (0,943 g, 2,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y se separó la dicitclohexil urea precipitada. Se tuvo en reposo el filtrado a 0° durante una noche, y se eliminó el material volátil. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se filtró, y se lavó el filtrado con solución de carbonato de hidrógeno y sodio al 3% (3 x 10 ml) y salmuera, y se secó (MgSO₄) y evaporó para dar 7beta-(4'-N-trifenilmetilaminofenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en forma de un polvo blanquecino (1,2 g., 65%), $[\alpha]_D^{20} + 5^\circ$ (C 1,00, dioxano), p.f. 90-105° (desc.), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 252 nm (épsilon 18.200), $\nu_{\text{máx.}}$ (CHBr₃) 3390 cm⁻¹ (NH), 1782 cm⁻¹ (beta-lactama), 1722 cm⁻¹ (éster), 1685 y 1512 cm⁻¹ (CONH), 802 cm⁻¹ (fenil, p-disustituído), y 748 cm⁻¹ (fenil monosustituído), tau(CDCl₃) 2,5 - 2,9 (2,5 protones, aromáticos), 3,19 y 3,67 [dos dobletes de protón-2 (ramas de un cuartete), J 8 Hz, aromáticos], 3,04 (simplete de protón-1, metenilo), 5,73 (simplete de protón-3, 3-CH₂), 6,53 y 6,60 (dos simpletes de protón-2, 2-CH₂ bencílico).

Se añadió el 7beta-(4'-N-trifenilmetil-aminofenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1,05 g.) por porciones a una mezcla de ácido trifluoroacético (5 ml.) y anisol (0,5 ml.) a 0°, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. El material volátil se separó, y el residuo se empastó con éter para dar el compuesto del título en for-



ma de un polvo blanco (500 mg., 88%), p.f. 180° (desc.),
R_p 0,79 (disolvente A), R_p 0,15 (disolvente C), R_f 0,3
(electroforesis, pH 1,9, 500 v, 75 mins.). $\alpha_D^{20} + 66^\circ$
(C 1,00, N,N-dimetilformamida), $\lambda_{\text{máx.}}$ (tampón de pH 6)
239,5 nm (épsilon 12.000), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 3260 cm⁻¹ (NH),
1765 cm⁻¹ (beta-lactama), 1462 y 1510 cm⁻¹ (CONH), 1534
cm⁻¹ (CO₂⁻), tau(D₂O) con NaHCO₃) 2,81 y 3,16 [dos doble-
tes de protón-2 (ramas de un cuartete), J 8 Hz, protones
aromáticos], 4,38 (dobletes de protón-1, J 4,5 Hz, 7-H),
4,92 (doblete de protón-1, J 4,5 Hz, 6-H), 5,78 (simple-
te de protón-2, 3-CH₂), 6,36 y 6,73 [dos dobletes de pro-
tón-1 (ramas de un cuartete), J 18 Hz, 2-CH₂], 6,44 (sim-
plete de protón-2, -CH₂ bencílico), 6,70 (simplete de
protón-3, OCH₃).

15 Ejemplo 28

Acido 7beta-(4'-N-formilaminofenilacetamido)-3-metoxime-
tilcef-3-em-4-carboxílico

Se añadió 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-
carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hi-
drógeno (4,37 g., 7,5 mmoles), por porciones y con agita-
ción, a una solución de carbonato de hidrógeno y sodio
(0,63 g., 7,5 mmoles) en agua (15 ml.) y dicloruro de me-
tileno (15 ml.). Se separó la fase orgánica y se extrajo
la solución acuosa con dicloruro de metileno (15 ml.).

25 Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmue-
ra y se secaron. Se añadió a esta solución de cloruro de
metileno dicitclohexilcarbodiimida (1,56 g., 7,5 mmoles),



efectuándose seguidamente una adición por porciones de ácido p-N-formilaminofenilacético (1,34 g., 7,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml.). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró, y se dejó en reposo a 0° durante 12 horas, eliminándose luego el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se filtró, y el filtrado se lavó con ácido clorhídrico diluido, carbonato de hidrógeno y sodio diluido, agua y salmuera, secándose y evaporándose después para dar 7beta-(4'-N-formilaminofenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en forma de un polvo blanco (2,9 g, 67%), p.f. 160-168° (desc.) $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 251 nm (épsilon 21.000), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1780 cm^{-1} (beta-lactama), 1730 cm^{-1} (éster), 1682 y 1530 cm^{-1} (CONH), 1668 y 1548 cm^{-1} (CONH), y 702 cm^{-1} (fenil), tau $\int_{\text{en}} (\text{CD}_3)_2\text{SO} \int -0,15$ (simplete de protón-1, 4'-NH), 0,87 (simplete de protón-1, J 8,5 Hz, 7-NH), 1,72 (doblete de protón-1, J 1,5 Hz CHO), 2,60 (protones-14, complejo, aromático), 3,02 (simplete de protón-1, metenilo), 4,22 (doblete de protón-1, J 8,5 y 4,5 Hz, 7-H), 4,83 (doblete de protón-1, J 8 Hz, 6-H), 5,92 (protones-2, simplete, 3-CH₂), 6,42 y 6,48 (dos simpletes de protón-2, 2-CH₂ bencílico), 6,91 (simplete de protón-3, OCH₃).

Se añadió 7beta-4'-N-formilamino-fenilacetamido-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (500 mg.) a una mezcla de ácido trifluoroacético (2,5 ml) y anisol (0,2 ml) a 0°. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 10 minutos, se eliminó el material volátil y la goma residual se empastó con éter para producir el compuesto del título en forma de un polvo blanco



(200 mg., 60%). R_p 0,73 (disolvente A), R_p 0,29 (disolvente C), $\alpha_D^{20} + 120^\circ$ (NaHCO₃ saturado, C 1,00);
 $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (tampón de pH 6) 246 nm (épsilon 23.000), $\nu_{m\acute{a}x.}$ (Nujol) 3306 y 3246 cm⁻¹ (NH), 2600 y 1706 cm⁻¹ (CO₂H),
5 1776 cm⁻¹ (beta-lactama), 1646 y 1532 cm⁻¹ (CONH), y 802 cm⁻¹ (fenil)tau (en (CD₃)₂SO -0,20 (simplete de protón-1, 4'-NH), 1,62 (simplete amplio de protón-1, CHO), 0,83 (doblete de protón-1, J 8 Hz, 7-NH), 4,30 y 4,84 (protones-4, simplete amplio 2-CH₂ y -CH₂ bencílico), 6,72 (simplete de protón-3, OCH₃) (Encontrado: C, 53,5; H, 4,9; N, 10,2; S, 7,9; C₁₈H₁₉H₃SO₆ requiere C, 53,3; H, 4,7; N, 10,3; S, 7,9%).

Ejemplo 29

15 a) 7beta-amino-3-isopropoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, p-toluenosulfonato de hidrógeno

Se mantuvo a reflujo ácido 3-dicloacetoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (14 g, 30,1mmoles) en isopropanol (110 ml) durante 45 minutos. Después de filtrar a través de un taco de Kieselguhr, la solución de isopropanol se vertió en agua (1000 ml) y se ajustó el pH a 8,5. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se desecharon los extractos. Se acidificó entonces la solución a pH 1,5 con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml).
25 Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron. Se disolvió la goma en acetato de etilo (40 ml), y se agregó éter (60 ml). Se fil-



tró el precipitado y se evaporó el filtrado para dar una goma anaranjada (5,9 g).

Una solución de la goma anaranjada anterior (5,9 g) en tetrahidrofurano (65 ml) se trató con un exceso de difenildiazometano (preparado a partir de 4,5 g de benzofenona hidrazona) en éter (80 ml). Pasada una hora se trató la solución con ácido acético glacial (2 ml), y se evaporó. La goma resultante se cromatografió en una columna de ácido silícico (4 x 15 cm) con (a) benceno y (b) benceno:acetato de etilo = 9:1. Aquellas fracciones que contenían una sustancia R_f aprox. 0,7 por cromatografía de capa fina (gel de sílice GF 254, con benceno:acetato de etilo = 5:1) se combinaron y evaporaron para dar una goma de color amarillo pálido (1,73 g), que era 3-isopropoximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo. La cadena lateral-7 se eliminó por el método general descrito en el Ejemplo 3 (a), produciendo el compuesto del título (600 mg, 3,3% basado en el compuesto de dicloroacetoximetilo), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 263 nm (épsilon 6.600), $\nu_{\text{máx.}}$ 1792 (beta-lactama), 1728 (COOR) y 1130 (SO_3^-) cm^{-1} . (Encontrado: C, 61,1; H, 6,0; N, 4,3; S, 10,3. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ requiere C, 61,0; H, 5,6; N, 4,6; S, 10,5%), N.M.R. (CDCl_3) 5,41 y 5,83 (cuartete, $J = 16 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 6,62, 8,99 tau ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ respectivamente).

Otro experimento condujo a la obtención de 7-beta-amino-3-isopropoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en una condición cristalina, p.f. 157-161° (d), $[\alpha]_{\text{D}}^{28} - 3^\circ$ (C 1,0; etanol), antes de la formación de la sal del ácido p-toluenosulfónico.



b) ácido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-isopropoximetilcef-3-em-4-carboxílico.

La acilación del ácido difenilmetil 7beta-amino-3-isopropoximetilcef-3-em-4-carboxílico--p-toluenosulfonato de hidrógeno (0,94 g, 1,47 mmoles) con el anhídrido mixto obtenido a partir de N-(t-butoxi-carbonil)-D-fenilglicina (0,77 g, 3,06 mmoles) y cloroformiato de isobutilo, por el método general descrito en el Ejemplo 3 (b), dió el compuesto del título (0,46 g, 74%), $[\alpha]_D^{28} + 45^\circ$ (C 1, H₂O), $\nu_{\text{máx.}}$ (agua) 260 nm (épsilon 6.900), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1766 (beta-lactama (y 1695 (COO⁻) cm⁻¹, N.M.R. (D₂O) 5,26, 6,02, 8,67 tau (-CH₂OCH (CH₃)₂ respectivamente) R_F 0,76 (sistema A), 0,18 (sistema B). Este material estaba contaminado con impurezas que no se revelaron en los cromatogramas bajo luz ultra-violeta; la principal impureza es probablemente alfa-fenilglicina (aprox. 30%) (Encontrado: S:N = 1:4,1. Calculado para C₁₉H₂₃N₃O₅: S:N = 1:3).

Ejemplo 30

20 Acido 7beta-but-3-enamido-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico.

Una solución de 7beta-amino-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno (1,5 g, 2,58 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 ml) y acetonitrilo (10 ml) se trató con cloruro de vinilacetilo (1 g, 9,6 mmoles). La solución se dejó en re-



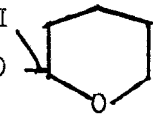
poso durante 15 minutos a la temperatura ambiente, evaporándose después bajo presión reducida. El aceite resultante de disolvió en acetato de etilo y la solución se extrajo con carbonato de hidrógeno y sodio disuelto en agua. Después de evaporar la solución, el sólido cristalino se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) y anisol (3 ml). Al cabo de 8 minutos, los reactivos se separaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (3 ml), separándose a partir de esta solución el compuesto del título en forma de prismas incoloros (300 mg, 37%), P.F. 157-161° (descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 95^\circ$ (C 1, tetrahidrofurano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 261 nm (épsilon 6.600), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1773 (beta-lactama), 1662 y 1540 /-CONH-) y 1700 (COOH) cm.^{-1} , N.M.R. ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$) 4,75 ($\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2-$), 3,8 - 4,27 ($\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2-$), 6,87 ($\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2-$) 5,80 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) y 6,71 tau ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo 31

Acido 7beta-fenilacetamido-3-2'-tetrahidropiraniloximetil- cef-3-em-4-carboxílico.

Una solución de ácido 3-hidroximetil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxílico (500 mg, 1,4 mmoles), 2,3-dihidropirano (370 mg, 4,2 mmoles) y ácido p-tolueno-sulfónico (10 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se tuvo en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó entonces el disolvente y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución diluida de bicarbonato sódico, se acidificó la capa acuosa y se extrajo el pro-



ducto en acetato de etilo. Se secó y evaporó esta solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (250 mg) que se lavó con éter y se secó, $\lambda_{\text{máx.}}$ (tampón de fosfato para pH 6) 258-260 nm (épsilon 8700),
5 $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 3250 (NH), 1780 (beta-lactama), 2600 y 1720 (-COOH), y 1570 y 1660 cm^{-1} (CONH), N.M.R. (D_2O con NaHCO_3), 6,31 (simplete de protón-2; PhCH_2CO), 4,38 (doblete de protón-1; $\text{C}_7\text{-H}$), 4,92 (doblete de protón-1; $\text{C}_6\text{-H}$)
10 5,62 (triplete de protón-1; H ) ,

10

y 8,35 tau (multiplete de protón-6; tetrahydropiranyl metilenos en C'_3 , C'_4 , y C'_5). (Encontrado: C, 58,6; H, 5,8; N, 6,4; S, 7,3. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ requiere C, 58,3; H, 5,6; N, 6,5; S, 7,4%), R_f 0,67 (sistema C).

15

Ejemplo 32

3-(1'-etoxi)etoxi 7metil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Se disolvieron 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (5,42 g, 10 mmoles) y éter de etil-vinilo (1,44 g, 20 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml), y se añadió ácido p-toluenosulfónico (100 mg). Después de permanecer en reposo a la temperatura ambiente durante 45 minutos, se evaporó la solución y se repartió el residuo entre acetato de etilo y carbonato de hidrógeno y sodio diluido. La capa orgánica se secó, concentró y añadió a un volumen gran-

25



de de gasolina (p.eb. 40-60°), con agitación energética para dar un sólido (4,1 g). Se cromatografió este sólido sobre Kiesel 0,05 - 0,2 (E.Merck AG, Darmstadt, Alemania Occidental) y se reunieron las fracciones eluidas con

5 benceno:acetato de etilo = 5:1. La evaporación de los eluatos combinados dió una goma que se solidificó por mezcla íntima con etanol frío (850 mg); por evaporación, el etanol dió una goma (1,2 g) que resultó idéntica en TLC al sólido, p.f. 122°, \angle alfa \angle D + 11° (c, 1,0; tetrahydro-

10' furano, \angle máx. (etanol) 235 nm (épsilon 14.000) y 260 nm (épsilon 7.500), ν máx. (bromoformo) 3380 (NH), 1774 (beta-lactama), 1712 (CO₂CHPh₂), 1672 y 1505 cm⁻¹ (-CONH), N.M. R. (CDCl₃) 8,90 triplete de protón-3, J 7 Hz, -CH₂CH₃, 8,87 (doble de protón-3, J 5,5 Hz; CH-CH₃), 6,53 (multiplete de protón; C₂-metileno y -OCH₂CH₃) y 5,62 tau (simplete de protón-2; C₃-CH₂). (Encontrado: C, 63,3; H, 5,4; N, 4,5; S, 10,8. C₃₁H₃₂N₂O₆S₂ (592,6) requiere C, 62,8; H, 5,5; N, 4,7; S, 10,8%). R_F 0,375 (Placas de Kieselgel H, acetato de etilo:benceno = 1:5).

20' Ejemplo 33

3- \angle (1'-etoxi)etoxi \angle metil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato sódico.

Se puso en suspensión ácido 3-hidroximetil-7beta-(2'-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (354 mg, 1 mmol)

25 en acetona seca (17 ml) que contenía éter etil-vinílico (216 mg, 2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (5 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 mi-



74 651

5 minutos, durante cuyo período de tiempo se disolvió el ácido. Se agregó entonces 2-etilhexanoato sódico al 10% en acetona (1,7 ml, 1 mmol) y se enfrió la mezcla a 0° durante 1 hora. Se separó por filtración el compuesto del título (180 mg) se lavó con éter y se secó, $\left[\alpha \right]_D^{23} + 115^\circ$ (c 1,0; agua), $\lambda_{\text{máx.}}$ (tampón de fosfato de pH 6) 237 nm (épsilon 13.500 y 260 nm épsilon 8.500), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1.760 (beta-lactama), 1.670 y 1.540 (-CONH), y 1.590 cm^{-1} (COO^-). N.M.R. (D_2O) 8,64 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 8,78 (CH_3/CH_2), y 5,64 ($\text{CH}_2\text{-O-C}$). (Encontrado: C, 45,9; H, 4,6; N, 5,8; S, 13,2. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (448) requiere C, 46,3; H, 4,9; N, 6,0; S, 13,7%). R_f 0,60 (sistema C).

10

Ejemplo 34

15 (a) 3-(2'-oxociclohexil)metil-7beta-(2"-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Una solución de 3-yodometil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (8 g, 12,7 mmoles) en benceno seco se trató con N-ciclohex-1-enil)-pirrolidona (4 g, 26,2 mmoles) y se mantuvo a reflujo durante 5 minutos. Se enfrió luego la solución y se le añadió una mezcla de ácido clorhídrico 2N (20 ml) y acetona (80 ml). Se agitó intensamente la suspensión hasta que todo el aceite se hubo disuelto y se añadieron entonces acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Después de agitar, se separó y desechó la capa acuosa y se lavó la capa orgánica con (a) tiosulfato sódico acuoso, (B) bicarbonato sódico acuoso, y (c) agua, y finalmente se

20

25



secó y evaporó. Se disolvió el sólido esponjoso obtenido en acetato de etilo (25 ml) y pasados 15 minutos se separó por filtración el compuesto del título, se lavó con etanol y se secó (4,5 g, 59%). Este material cristalizó a partir de etanol en forma de prismas incoloros, p.f. 167-170°, $[\alpha]_D^{23} + 8,5^\circ$ (C 1, tetrahidrofurano), $\lambda_{inf.}$ (etanol) 260 nm (épsilon 7.500), $\nu_{máx.}$ (CHBr₃) 1780 (beta-lactama), 1720 (COOR), 1702 ($>=O$), y 1682 y 1512 (-CONH-) cm^{-1} , N.M.R. (CDCl₃) 7,3- 9,0 tau (protones en anillo de ciclohexanona). (Encontrado: C, 65,4; H, 5,4; N, 4,5; S, 10,7. C₃₃H₃₂N₂O₅S₂ · 1/4H₂O requiere C, 65,6; H, 5,4; N, 4,6; S, 10,6%).

b) 7beta-amino-3-(2'-oxociclohexil)metilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno.

15 Una solución de 3-(2'-oxociclohexil-metil-7beta-(2'-tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo(2,25 g, 3,75 mmoles) y piridina (3,75 ml, 4,75 mmoles) en cloruro de metileno (30 ml) se enfrió a -10° y se trató con una solución de pentacloruro de fósforo (2,35 g, 11,3 mmoles) en dicloruro de metileno (35 ml) durante 5 minutos. Se agitó la solución a -10° durante 30 minutos. Se agregó metanol (37,5 ml) a tal ritmo que la temperatura no se elevó por encima de -10°, y cuando se hubo agregado la totalidad, se dejó que la temperatura aumentase hasta alcanzar el valor de la temperatura ambiente. Después de 5 horas de reposo, se enfrió la solución a -10° y se trató con agua (50 ml) con agitación enérgica. Se continuó la agitación a la temperatura ambiente durante 30 mi-



nutos. Se separó la capa orgánica y se lavó sucesivamente con ácido acético diluido, bicarbonato sódico acuoso y agua, y luego se secó y evaporó. Se disolvió la goma en acetato de etilo (20 ml) y éter (50 ml) y se trató con
5 ácido p-toluenosulfónico (0,73 g, 7,7 mmoles) en acetato de etilo (30 ml). Se separó el compuesto del título en forma de prismas incoloros (0,80 g, 33%). Pudo recristalizarse este material a partir de cloroformo/acetato de etilo, p.f. 162-166° (d), $[\alpha]_D^{25} - 0,9^{\circ}$ C_1 , cloruro de metileno:metanol = 4:1 (v/v), $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (EtOH) 259 nm (épsilon 6.900), $\nu_{m\acute{a}x.}$ (Nujol) 1780 (beta-lactama), 1718 (COOR), y 1700 ($>=O$) cm^{-1} , N.M.R. [en $(CD_3)_2SO$], 7,30 (protones en anillo de ciclohexanona) 7,5 - 8,9 tau (protones en anillo de ciclohexanona). (Encontrado: C, 62,3; H, 5,7;
15 N, 3,9; S, 9,4. $C_{34}H_{36}N_2O_7S_2 \cdot 1/2H_2O$ requiere C, 62,1; H, 5,7; N, 4,3; S, 9,7%).

(c) 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-(2'-oxociclohexil)-metilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilc.

Una solución de N-(t-butoxicarbonil)-D-fenilglicina (0,92 g, 3,35 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10
20 ml) a -6° se trató con trietilamina (0,54 ml., 3,35 mmoles) y luego con una solución de cloroformiato de isobutilo (0,53 g., 3,36 mmoles) en tetrahidrofurano seco (4 ml), a tal ritmo que la temperatura no se elevó por encima de 6°. Después de 30 minutos de agitación a la temperatura ambiente se separó por filtración el cloruro de trietilamnio. Se añadió el filtrado a una solución de 7beta-amino-3-(2'-oxociclohexil)-metilcef-3-em-4-carboxilato de dife-
25



nilmetilo--p-toluenosulfonato de hidrógeno (1,5 g., 2,55 mmoles) en acetonitrilo (8 ml) y N, N-dimetilacetamida (4 ml). Pasados 60 minutos se separaron los disolventes bajo presión reducida. Una solución del residuo en acetato de etilo se lavó con bicarbonato sódico acuoso y agua, y finalmente se secó y se evaporó el disolvente. La goma se trató con anisol (3 ml.) y ácido trifluoroacético (12 ml.), y pasados 5 minutos se expulsaron los reactivos bajo vacío. El aceite se puso en suspensión en agua (100 ml.) y se trató con resina Amberlite LAL (CAc⁻) al 10% en éter (50 ml.). Después de agitar, se separó la capa acuosa y se lavó con acetato de etilo (4 x 50 ml.), secándose luego por liofilización para dar un sólido blanco (700 mg, 68%), p.f. 150-210°, $\lambda_{\text{máx.}}$ (H₂O) 261 nm. (épsilon 6.600), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1766 (beta-lactama), 1700 (>=O), 1580 y 1530 (-CONH-), y 1620 (-COO⁻) cm⁻¹, N.M.R. (en (CD₃)₂SO) 2,52 (fenil) 7,0 - 9,0 tau (protones en anillo de ciclohexano), R_F 0,17 (sistema B), 0,06 (sistema C). La electroforesis a pH 1,9 da dos manchas, dando ambas coloraciones con la ninhidrina. La más rápida, que no absorbe luz ultravioleta, se corresponde, de acuerdo con este comportamiento, con la alfa-fenilglicina. Las fracciones principales absorben luz U.V.

Ejemplo 35

25 3-(2'-oxociclohexil)-metil-7beta-(2''tienilacetamido)-cef-
3-em-4-carboxilato sódico

Se disolvió 3-(2'-oxociclohexil)metil-7beta-(2''-



tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1,5 g., 2,5 mmoles), en una mezcla de anisol (3 ml.) y ácido trifluoroacético (10 ml.). Pasados cinco minutos se expulsaron los reactivos bajo presión reducida y se precipitó el producto por solución en acetato de etilo y vertido sobre gasolina. El sólido blanco así obtenido se disolvió en acetona (80 ml.) y se trató con etilhexanoato sódico al 10% en acetona (12,5 ml., 7,5 mmoles), con lo que el compuesto del título se separó en forma de prismas incoloros (800 mg., 70%), $[\alpha]_D^{23} + 98,1$ (c 1, H₂O), $\lambda_{\text{máx.}}$ (H₂O) 236 nm (épsilon 13.100), $\lambda_{\text{inf.}}$ 260 nm (épsilon 5.900), $\nu_{\text{máx.}}$ (Nujol) 1738 (beta-lactama), 1690 ($>=O$), 1645 y 1532 (-CONH-) y 1600 (COO⁻) cm⁻¹, N.M.R. (D₂O) 7,0 - 9,0 tau (protones en anillo de ciclohexanona) (Encontrado: C, 51,4; H, 4,8; N, 5,6; S, 13,4.

15 $C_{20}H_{21}NaN_2O_5S_2 \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 51,6; H, 4,8; N, 6,0; S, 13,8%), R_f 0,48 (sistema B), 0,61 (sistema C).

Los resultados biológicos de los compuestos preparados en los Ejemplos se dan en la tabla siguiente:



-86- B

. 28 A-

Compuesto del Ejemplo N°m.	Ensayo de Dilución en Tubo (/ml.)										Protección del Ratón (DS ₅₀ /mg/kg/dosis)		ROUR en
	Gram Positivas					Gram Negativas					S. aureus 663 (S.C.)	S. aureus 11127 (S.C.)	
	Staph. aureus 604	Staph. aureus 663	Staph. aureus 3452	Staph. aureus 11092	Staph. aureus 11127	Strep. faecalis 850	E. coli 573	S. typhimurium 804	Pr. mirabilis 431	Es. pyocyanea 150			
2(c)	0,31	0,04	4	>2,5	62	125	250	125	125	125	~25	~25	1,6
3(b) / #	0,31 1,25	0,31 0,62	4,0 8,0	125 250	62 125	8 16	8 16	250 250	16 62	250 250	~50	~50	15,5
4	0,31	0,04	4	>2,5	62	250	250	250	250	125	<6	<6	4
5	0,62	0,04	31	>2,5	125	31	250	250	250	250	~50	~50	4
6	2,5	0,6	31	>2,5	250	250	250	250	250	125	>250	>250	32
10(c)	0,62	0,08	<0,5			250	>250	>250	>250	>250	<6	<6	4,25
11	1,25	0,16	16,0			125	125	125	125	62	<6	<6	5,45
13	0,16	0,02	8		16	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	0,4
16	1,25	0,3	8		125	62	125	125	250	125	<6	<6	5,5
17	0,62	0,31	16		>250	250	125	125	250	125	6	6	3
18	>2,5	0,62	4		62	31	16	16	16	>250	25	25	3
20	0,62	0,16	0,5		16	250	250	>250	>250	>250			4,9
21	2,5	1,25	4		>250	250	250	250	250	>250			11

88 A-

Compuesto del Ejemplo Núm.	Ensayo de Dilución en Tubo						(y/ml.)	
	Gram Positivas							
	Staph. aureus 604	Staph. aureus 663	Staph. aureus 3452	Staph. aureus 11092	Staph. aureus 11127	Strep. faecalis 850	E. coli 573	S. typh. mur. 80
2(c)	0,31	0,04	4	>2,5		62	125	250
3(b) / ≠	0,31 1,25	0,31 0,62	4,0 8,0	125 250		62 125	8 16	8 16
4	0,31	0,04	4	>2,5		62	250	250
5	0,62	0,04	31	>2,5		125	31	250
6	2,5	0,6	31	>2,5		250	250	250
10(c)	0,62	0,08	<0,5				250	>250
11	1,25	0,16	16,0				125	12
13	0,16	0,02	8		2	16	>250	>250
16	1,25	0,3	8		2	125	62	12
17	0,62	0,31	16		2	>250	250	12
18	>2,5	0,62	4		31	62	31	16
20	0,62	0,16	0,5		<0,5	16	250	250
21	2,5	1,25	4		8	>250	250	250



-86- B

(y/ml.)				Protección del Ratón (DE ₅₀ /mg/kg/dosis)		ROUR mm	
Gram Negativas				S. aureus 663 (S.C.) mm	S. aureus 11127 (S.C.) mm		
is	E. coli 573	S. typhi- murium 804	Pr. mira- bilis 431	Ps. pyocy- anea 150			
	125	250	125	125	~25	~25	1,6
	8 16	8 16	16 62	250 250	~50	~50	15,5
	250	250	250	125		<6	4
	31	250	250	250		~50	4
	250	250	250	125		>50	32
	250	>250	>250	>250	<6		4,25
	125	125	125	62	<6		5,45
	>250	>250	>250	>250		>50	0,4
	62	125	250	125		<6	9,5
	250	125	250	125		6	3
	31	16	16	>250		25	3
	250	250	>250	>250			4,9
	250	250	250	>250			11

22	2,5	2,5	4	4	>250	>250	250	>250	>250	>50	7
23	0,3	0,04	<0,5	0,5	>250	>250	250	>250	>250	12	5,9
24	0,6	0,3	<0,5	1	31	125	62	31	>250		
25	0,08	0,03	<0,5	0,5	>250	>250	>250	>250	>250	50	1,7
26	0,31	0,04	<0,5	0,5	>250	>250	>250	>250	>250	>50	<1
27	1,25	0,06	<0,5	2	31	250	>250	62	>250	>50	<1
28	0,31	0,16	2	2	125	125	62	62	250	30	1
29	2,5	1,25	8	8	>250	>250	>250	>250	>250	>50	3,1

88 D

/ 10 horas ≠ 21 horas x = subcutanea
 x RCUR = tanto por ciento de recuperación del antibiótico
 a partir de la orina de ratas hembras, después
 de la administración oral del antibiótico.



Ejemplos Farmacéuticos

A. Tableta

- | | | |
|---|---|---------|
| | a) Acido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)
-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico | 250 mg. |
| 5 | b) Manitol | 75 mg. |
| | c) Almidón de patata | 46 mg. |
| | d) Almidón de maíz | 25 mg. |
| | e) Estearato de magnesio | 4 mg. |

Los ingredientes secos (a), (b) y (c) se mezclaron juntos y se granularon con una pasta acuosa al 10% de (d). Se pasaron los gránulos a través de un tamiz de 1,405 mm de abertura (British Standard nº 12), se secaron hasta peso constante y se tamizaron utilizando un tamiz de 1,003 mm de abertura (british Standard nº 16). Se lubricaron después los gránulos por incorporación de (e), y se comprimieron a 400 mg por tableta en troqueles adecuados. Si se requiere pueden recubrirse las tabletas, por ejemplo con un recubrimiento de película convencional fácilmente soluble.

B. Cápsula

- | | | |
|--|--|---------|
| | Acido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)
-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico | 250 mg. |
| | * Aerosil compositum | 3 mg. |

Los polvos secos se mezclaron juntos homogéneamente y se distribuyeron en cápsulas de gelatina dura ade-



cuadamente llenadas, de tal modo que cada una contuviese 250 mg. del ingrediente activo.

5 * Una mezcla de dióxido de silicio/almidón, que puede adquirirse de Bush, Beach and Gent of Marlon House, Lloyd's Avenue, Londres, E.C.3.

C. Producto Veterinario - Preparación Intramamaria

Acido 7beta-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)
-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico (estéril) 100 mg.

10 Gel de estearato de aluminio (3% w/w) en parafina líquida, en cantidad suficiente para llevar a 3 g.

15 La base de gel se preparó de un modo convencional distribuyendo el estearato de aluminio en el aceite y calentando, con agitación, hasta que se produjo la gelificación. Se calentó ulteriormente a la base en condiciones de cierre hermético para producir la esterilización y después de ello se sometió a un enfriamiento rápido sin agitación, para producir un gel espeso. Se incorporó el
20 ingrediente activo en la cantidad requerida de base bajo condiciones asépticas, utilizándose procedimientos adecuados de agitación y refinado para asegurar un mezclado homogéneo. El producto se distribuyó en tubos esterilizados con boquillas de aplicación adecuadas para uso intramamario, tales que pudiera sacarse de cada tubo una cantidad de 3g.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 21 de Agosto de 1.967, bajo el número



38493/67 prov. y el 6 de Agosto de 1.968, completa, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

5 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:

10 1.- Un procedimiento para la preparación de un ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico o derivado del mismo, en el que un ácido 7beta-acilamido-3-PCH₂-cef-3-em-4-carboxílico o un derivado del mismo, siendo P un grupo reemplazable por un grupo éter, se hace reaccionar con un agente eterificante, después de lo cual, si se desea, el ácido 7beta-acilamido-3-
15 hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico resultante es N-desacilado a un compuesto 7beta-amino y el grupo 7beta-amino se acila nuevamente con el agente acilante de elección, recuperándose así el ácido 7beta-acilamido-3-
20 hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico deseado.

2.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1 en el que, si el grupo PCH₂- es un grupo acetoximetil, la eterificación se efectúa por reacción con un alcohol o fenol.



3.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 2, efectuado manteniendo los reactivos en solución a una temperatura comprendida entre 15 y 100°C.

5 4.- Un procedimiento como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en el que se hace reaccionar aproximadamente 1 equivalente molar del compuesto 3-acetoximetilo con una cantidad comprendida entre 1 y 10 equivalentes molares de dicho alcohol o fenol.

10 5.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la reacción se efectúa a un pH comprendido entre 5 y 8.

6.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 5, efectuado a un pH de 6 a 7.

15 7.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, verificado en un medio polar.

8.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 7, en el que dicho medio polar es dicho alcohol o fenol.

20 9.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que dicho alcohol es un alcohol inferior.

25 10.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 9, en el que dicho alcohol inferior es metanol.

11.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1 en el que, si el grupo PCH_2 - es un grupo hidroximetilo, la eterificación se efectúa por reacción con un diazo-compuesto después de haber protegido el grupo 4-carboxilo.



12.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 11, en el que dicho diazo-compuesto es un diazoalcano inferior.

5 13.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 12, en el que dicho diazoalcano inferior es diazometano.

14.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, verificado en presencia de un ácido de Lewis.

10 15.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 14, en el que dicho ácido de Lewis es trifluoruro de boro o tricloruro de aluminio.

16.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en el que dicho grupo 4-carboxilo se esterifica con un grupo difenilmetilo.

17.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, que tiene lugar en un hidrocarburo halogenado, un éter o una fracción ligera de petróleo.

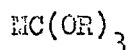
18.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, que tiene lugar a una temperatura comprendida entre -15 y $+50^{\circ}\text{C}$.

19.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 18, que tiene lugar aproximadamente a 5°C .

20.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1 en el que, si el grupo PCH_2- es un grupo hidroximetilo, la esterificación se efectúa por reacción con un ortoéster después de haber protegido el grupo 4-carboxilo.



21.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 20, en el que dicho ortoéster tiene la fórmula



donde M es hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o el grupo OR, y R es un grupo alcoholo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalcoholo inferior, cicloalcoholo inferior-alcoholo inferior, arilo, aril-alcoholo inferior, heterocíclico, heterocíclico-alcoholo inferior, o cualquiera de estos grupos sustituidos por uno o más de los grupos alcoxi inferior, alcoholitio inferior, halógeno, alcoholo inferior, nitro, hidroxilo, aciloxi, carboxi, carbalcoxi, alcoholcarbonilo inferior, alcoholulfonilo inferior, alcoholulfonilo inferior, alcoxisulfonilo inferior, amino, alcoholamino inferior y acilamino.

22.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 21, en el que dicho grupo R es un grupo alcoholo inferior.

23.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 22, en el que dicho grupo alcoholo inferior es un grupo metilo.

24.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, verificado en presencia de un catalizador ácido de Lewis.

25.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 24, en el que dicho catalizador ácido de Lewis es ácido perclórico, trifluoruro de boro, o tricloruro de aluminio.



26.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1 en el que, si el grupo POCH_2- es un grupo hidroximetilo, la eterificación se efectúa por reacción con un compuesto insaturado activado por un grupo donante de electrones o que atrae electrones.

27.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que dicho ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico deseado se prepara por acilación del ácido 7beta-amino-3-hidroximetilcef eterificado-3-em-4-carboxílico o derivado del mismo con un haluro de ácido, anhídrido o anhídrido mixto, un éster o azida activos, o un ácido junto con un agente esterificante.

28.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que el grupo 4-carboxilo del compuesto 7beta-amino se esterifica con un grupo esterificante fácilmente introducible y eliminable, antes de la etapa de acilación.

29.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 28, en el que dicho grupo esterificante es difenilmetilo, t-butilo o beta,beta,beta-tricloroetilo.

30.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 29, en el que dicho grupo difenilmetilo o dicho grupo t-butilo se elimina por medio de una mezcla de ácido trifluoroacético y anisol a la temperatura ambiente.

31.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 29, en el que dicho grupo beta,beta,beta-tricloroetilo se elimina mediante $\text{Zn}/\text{ácido acético}$.



32.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 29, en el que dicho grupo difenilmetilo se introduce por medio de difenildiazometano.

5 33.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en el que se acla una sal de adición de ácido de dicho compuesto 7beta-amino o derivado del mismo.

10 34.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 33, en el que dicha sal de adición de ácido es un hidrocarbilo-sulfonato de hidrógeno.

15 35.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 34, en el que dicho hidrocarbilo-sulfonato de hidrógeno es un sulfonato de alcoholbenceno o un sulfonato de un alcano inferior.

20 36.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 35, en el que dicho hidrocarbilo-sulfonato de hidrógeno es el p-tolueno-sulfonato de hidrógeno o el metano-sulfonato de hidrógeno.

25 37.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 28, en el que el éster es un éster de sililo o de estannilo.

30 38.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en el que la acilación se efectúa en un medio acuoso con un haluro de ácido.

35 39.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 38, en el que la acilación se efectúa en presencia de un agente de fijación de ácido.

40 40.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 39, en el que dicho agente de fijación



de ácido es bicarbonato sódico.

41.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 38-40, efectuado en una solución acuosa de una cetona miscible en agua o en
5 una solución acuosa de tetrahidrofurano.

42.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 41, en el que dicha cetona miscible en agua es la acetona.

43.- Un procedimiento como el reivindicado en
10 cualquiera de las reivindicaciones 1-42, efectuado a un pH comprendido entre 5 y 7.

44.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-43, efectuado a una temperatura comprendida entre 0 y 25°C.

15 45.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en el que la acilación se efectúa en un medio disolvente orgánico con un haluro de ácido.

20 46.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 45, en el que dicho medio disolvente orgánico es acetato de etilo.

25 47.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en el que la acilación se efectúa con un haluro de ácido o un anhídrido mixto bajo condiciones prácticamente anhidras en la fase líquida en una base de Lewis inerte que tiene una constante dieléctrica superior a 15 y que contiene un aceptor de haluros de hidrógeno.

30 48.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 47, en el que dicha base de Lewis tiene



un átomo de nitrógeno terciario.

49.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 48, en el que dicha base de Lewis es N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida.

5 50.- Un procedimiento como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 25 ó 26, en el que dicha base de Lewis tiene una constante dieléctrica superior a 30.

10 51.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 50, en el que dicha base de Lewis tiene una constante dieléctrica comprendida entre 30 y 40.

52.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en el que dicho haluro de ácido es el cloruro o bromuro.

15 53.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en el que el ácido 7beta-acilamido-3-hidroximetilcef eterificado-3-en-4-carboxílico se N-desacila haciendo reaccionar un 4-éster del mismo con un componente formador de imido-haluro, convirtiendo el imido-haluro así formado en un imino-éter e hidrolizando éste último.

20

54.- Un procedimiento como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-53 en el que, si el grupo 7beta-acilamido contiene un grupo amino, dicho grupo amino se protege durante las diversas etapas de la reacción.

25

55.- Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 54, en el que dicho grupo amino se protege con un grupo t-butoxicarbonilo o un grupo trifenilmetilo.

30 56.- Un procedimiento para la preparación de un



ácido 7beta-acilamido-3-hidroxiacetilcef 3-eterificado-4-carboxílico.

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

5 Esta Memoria consta de noventa y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 OCT 1968

P.A.

Alberto de Echeverría
Paseo de la Castellana 123

10.10.68
JJV.