

1er CERTIFICADO DE ADICION

Ref: 6259/142

357714

30 AGO. 1965



Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 296.521 concedida en 10 de julio de 1964, por "Procedimiento para la obtención de compuestos amínicos"

- - - - -

Solicitante:

CIBA SOCIETA ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, SUIZA.

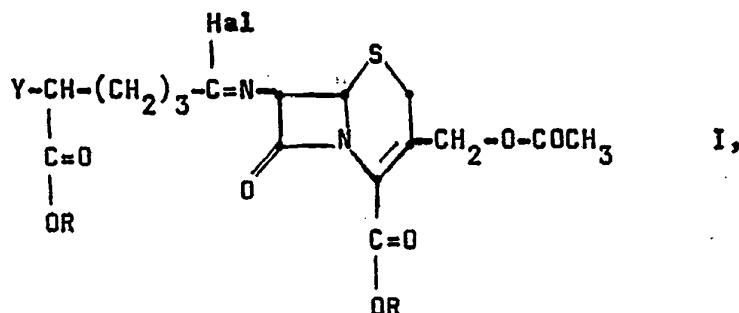
- - - - -

El objeto de la solicitud es un nuevo procedimiento para la obtención de ácido 7-amino-cefaloesporánico (7-ACA).

Por ejemplo, por la patente francesa nº 5. 1.394.820 se conoce la preparación del 7-ACA mediante



transformación de un haluro de imida de un diéster de cefalosporina C N-prottegida, de fórmula I



15. en la que Y significa un grupo amino protegido y OR son grupos éster dissociables en un iminoéster correspondiente, por ejemplo, alquiliminoéster inferior, hidrólisis del iminoéster y saponificación del éster 7-ACA obtenido al correspondiente ácido libre.

20. Se ha descubierto sorprendentemente que el 7-ACA se puede obtener en forma más sencilla si se parte de un haluro de imida de fórmula I en la que los grupos éster son grupos sililoxi o estanniloxi. Aquí ya no es necesaria una disociación especial del grupo éster protector ya que el grupo sililoxi o bien estanniloxi se disocia durante la transformación del haluro de imida en el iminoéster, mediante un alcohol (alcoholólisis). Según el presente procedimiento se obtiene el 7-ACA, por lo tanto, si en un compuesto de fórmula I, en la que OR significa un grupo sililoxi o estanniloxi, el grupo haluro de imida se transforma, mediante tratamiento con un alcohol, por ejemplo, un alcohol inferior, espe-



cialmente metanol, en un grupo iminoéster y el iminoéster se saponifica mediante tratamiento con agua, por ejemplo a un pH de aproximadamente 0 hasta 4, con preferencia aproximadamente 2.

5. Estas operaciones se pueden realizar en forma en si conocida, por ejemplo, como se ha descrito en la patente francesa 1.394.820. La formación del iminoéster se efectúa bajo ausencia de agua.

10. El nuevo procedimiento ofrece posibilidades extraordinariamente valiosas para una realización en gran escala industrial, Así, se puede proceder convenientemente formando el haluro de imida, a emplear como producto de partida, en el mismo medio de reacción en el que se efectúa también la formación del iminoéster y su hidrólisis al 7-ACA, De la solución cristaliza directamente el 7-ACA, preferentemente a un pH de 3-4. Es de tal pureza (unitario en el cromatograma de capa delgada) que se puede emplear directamente para la acilación del grupo 7-amino.

20. Como grupos N-protectores en el resto Y entran en consideración, por ejemplo, los mencionados en la patente francesa 1.394.820. La selección de los grupos protectores no es crítica ya que el grupo no necesita ser dissociado, si no que se separa con toda la cadena lateral durante la hidrólisis del iminoéster.

25. Por ejemplo, se puede bloquear el grupo amino mediante restos alquilo inferior, arilo o acilo, especialmente mediante restos que reduzcan la basicidad del grupo amino. Los restos arilo, ta-
- 30.

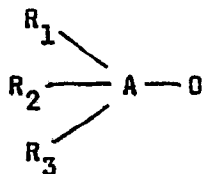
3230.



les como los restos fenilo o naftilo, estan sin sus
 tituir o sustituidos, por ejemplo, por átomos de ha
 lógeno, grupos ciano, sulfo, carbamilo, carbalcoxi
 y especialmente nitro; son de mencionar, por ejem-
 5. plo, los restos 4-cianofenilo, 4-carbometoxifenilo,
 2,4-dinitrofenilo y especialmente el resto 2,4,6-
 -trinitrofenilo. Como restos acilo entran en consi-
 deración, ante todo, los restos alcanilo inferior
 con 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo,
 10. propionilo, butirilo, además los restos arilo,
 tal como benzoilo, benzoilo sustituido por grupos ni
 tro, ciano, sulfo, átomos de halógeno, grupos alqui-
 lo inferior o alcoxi inferior, y preferentemente N,
 N-ftaloilo; además se pueden emplear los restos ari-
 15. lo-alcanilo inferior, tal como fenilacetilo, o el
 resto carbobenzoxi o terc-butiloxicarbonilo o tam-
 bién el resto benceno- o toluenosulfonilo para el
 bloqueo del grupo amino.

Como grupo amino-protector se puede em-
 20. plear, sin embargo, convenientemente tambien el res-
 to sililo o estannilo, que también está contenido
 en el grupo éster o protegen el grupo amino por pto
 tonación. El radical N-sililo o estannilo se puede
 introducir bajo las mismas condiciones como el co-
 25. rrespondiente grupo éster.

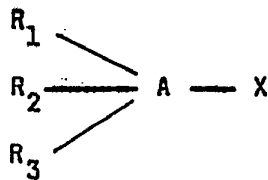
Los grupos éster son grupos de fórmula:





5. en la que A significa Si ó Sn y R₁, R₂ y R₃, que son iguales e distintos, significan alquilo, especialmente alquilo inferior, arilo, por ejemplo, fenilo, o aralquilo, por ejemplo, bencilo, preferentemente R₁, R₂ y R₃ son iguales y significan metilo o etilo.

10. Los productos de partida de fórmula I se pueden obtener según métodos en si conocidos. Así se puede, por ejemplo, introducir en la cefaloesporina C o en la cefaloesporina C protegida en el grupo amino, o en una de sus sales, por ejemplo, la sal monosódica o la sal de cinc, el grupo éster y en caso dado un grupo amino-protector o protonar el grupo amino y después transformar el compuesto en el haluro de imida. La introducción de los grupos éster y en caso dado de un grupo protector N-sililo ó N-estannilo se efectua, por ejemplo, con un compuesto de fórmula:



25. en la que A, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado de arriba y X representa un átomo de halógeno, especialmente cloro.

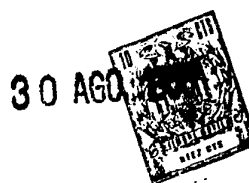
30. Por ejemplo se hace reaccionar la sal sódica de la cefaloesporina C ó una sal disódica de la cefaloesporina C protegida en el grupo amino,



- por ejemplo, la sal disódica de N,N-ftaloil- ó N-
-2,4,6-trinitrofenil-cefaloesporina C con clorotri-
metilsilano o cloruro tri-n-butyl-estannoso. Para
la introducción del grupo éster sililo se puede:
5. reaccionar también la cefaloesporina C con hexame-
tilsilazano ó N-trimetilsilildietilamina ó con bis-
-trimetilsililacetamida ó trimetilsilin-N-metilace-
tamida, mientras el resto estannilo se puede intro-
ducir también mediante el correspondiente hidróxido
10. estannílico u óxido diestannílico. Las reacciones se
efectúan bajo ausencia de agua y alcohol en un disol-
vente orgánico inerte, tales como hidrocarburos,
por ejemplo, benceno o tolueno, o hidrocarburos clo-
rados, tales como cloroformo o cloruro metilénico,
ó ésteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, e-
tilenglicoldimetiléter o nitrilos, tales como aceto-
nitrilo, preferentemente a temperatura ambiente o
temperatura ligeramente elevada (hasta 60°C).

- La transformación del compuesto protegido
20. en el haluro de imida, se efectúa según métodos co-
nocidos, por ejemplo, como se ha descrito en la pa-
tente francesa 1.394.820, mediante reacción con agen-
tes formadores de haluro de imida, tales como los
haluros de ácidos, especialmente los cloruros que se
25. derivan del fósforo, azufre, carbono o sus oxiácidos,
por ejemplo con oxiclорuro de fósforo, tricloruro de
fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno, cloruro de
oxalilo, tricloruro pirocatequilfosfórico, ante to-
do pentacloruro de fósforo.

30. La reacción se efectúa preferentemente en



los disolventes orgánicos inertes arriba mencionados en presencia de aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, piridina, dimetilanilina.

5. La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Para la cromatografía de capa delgada (en gel de sílice) se emplean los siguientes sistemas:

10. Sistema 52A : n-butanol-ácido acético glacial-agua (67:10:23)
- Sistema 101B : n-butanol-piridina-ácido acético glacial-agua (40:24:6:30)
15. Sistema 110 : éster acético-n-butanol-piridina-ácido acético glacial-agua (42:21:21:6:10).

EJEMPLO 1

20. 2,66 g (4,51 mMoles) de la sal disódica de N₆-ftaloil-cefaloesporina C (pureza 66 %) se mezclan en un matraz de sulfatación, bajo exclusión de humedad y enjuagando con nitrógeno, con 120 cc de cloruro metilénico absoluto y se agregan 1,39 cc (1,195 g, 11 mMoles) de trimetilclorosilano. La mezcla de reacción se agita a 40^o durante 15 horas en un vibromezclador formándose una fina suspensión

25. de cloruro sódico en una solución amarilla.

Esta suspensión se enfría enjuagando con nitrógeno seco a unos -15^o y se mezcla con 4,91 cc de piridina absoluta. Inmediatamente a continuación se agregan 31,25 cc de una solución al 10 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico absoluto

30.



(3,125 g = 15 mmoles) de manera que la temperatura no sobrepase -10° . La solución turbia se sigue agitando a -10 hasta -12° durante 30 minutos con lo cual se tinte progresivamente de marrón oscuro.

5. Después de enfriar la mezcla de reacción a menos de -20° se agregan rápidamente 70 cc de metanol absoluto. Se agita durante 30 minutos a -10° y después aún durante una hora a $+ 20^{\circ}$.

- Seguidamente se agregan 10 cc de ácido fórmico al 50 % y 5 cc de agua destilada. El pH se ajusta mediante adición de trietilamina (aproximadamente 1,2 cc) a 2,0, se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente (con lo que ya se precipita ácido 7-amino-cefaloesporánico) y se agrega más trietilamina (unos 6 cc) hasta obtener un pH de 3,5. La mezcla de reacción se deja reposar enfriando durante $1\frac{1}{2}$ horas. La cantidad principal de 7-ACA se obtiene como precipitado muy fino. Este se separa por filtración, se lava a fondo con metanol y cloro metilénico y se seca. El producto ligeramente de color crema no se diferencia en el cromatograma de capa delgada sobre placas de gel de sílice después de revelar con tres distintos sistemas de disolventes (52A, 1018 y 110) del ácido 7-aminocefaloesporánico auténtico. El producto es, sin ulterior limpieza, adecuado para una acilación según métodos conocidos.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

El filtrado concentrado por evaporación contiene ulteriores cantidades de 7-ACA.

- 30.



EJEMPLO 2

5,50 g de N,N-ftaloil-cefaloesporina C al 72 % (0,0072 Moles) se suspenden en 150 cc de cloruro metilénico absoluto y, bajo agitación y exclusión de humedad, se mezclan con 4,1 g de bis-trimethylsilylacetamida (0,02 Moles). Se presenta una rápida disolución del material suspendido y después de agitar 15 minutos a 30-35⁰ se obtiene una solución clara amarillo oro. Después de enfriar a -20⁰ se le agregan a la solución 16,14 cc de piridina (15,84 g, 0,20 Moles) y después, en porciones, 104,2 cc de una solución al 10 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico absoluto (10,42 g, 0,05 Moles). Se cuida de que la temperatura interior no suba más de -10⁰. La solución se agita durante 40 minutos a -10 hasta -13⁰ con lo que se tinte a marrón oscuro.

Después se agregan rápidamente 100 cc de metanol absoluto enfriado con hielo. Se sigue agitando durante 30 minutos a -10⁰, la solución ahora clara marrón rójizo se calienta al baño María a temperatura ambiente y se deja terminar de reaccionar durante 45 minutos. Después se agregan 12 cc de agua y el pH de la solución se ajusta a 2,0 con trietilamina. Después de agitar 1/2 horas a temperatura ambiente se ajusta el pH con trietilamina a 3,4 hasta 3,5, la solución turbia se enfría en el baño de hielo durante 30 minutos y se filtra. Para retirar las sales piridínicas y trietilamónicas se lava el precipitado ligeramente amarillento con metanol y



cloruro metilénico. Sobre el filtro queda, en buen tendimiento, el 7-ACA puro según el cromatograma de capa delgada, que se seca en vacío a temperatura ambiente.

5. EJEMPLO 3

- 8,31 g de cefaloesporina C (ácido libre) al 86 % en 700 cc de cloruro metilénico absoluto se hacen reaccionar con 9,67 cc (0,12 Moles) de piridina absoluta y 18,45 cc (0,146 Moles) de trimetilclorosilano. En el plazo de pocos minutos se forma una solución clara amarillo claro que, después de 2 horas a 30^o se hace reaccionar en forma análoga al ejemplo 1, con 21,74 cc (0,27 Moles) de piridina absoluta y 14,2 (68 mmoles) de pentacloruro de fósforo. Enfriando bien se vierten cuidadosamente 250 cc de metanol absoluto. La solución de reacción se deja reposar durante 30 minutos a -10^o y durante 30 minutos a 25^o y después se mezcla con 40 cc de ácido fórmico acuoso al 25 %. El pH de la mezcla de reacción se aumenta inmediatamente con trietilamina a 2,0 con lo que se inicia la separación de un precipitado fino. Después de 45 minutos a temperatura ambiente se ajusta el pH mediante nueva adición de trietilamina (40,3 cc) a 3,3. Después de 90 minutos enfriando en el baño de hielo se filtra primeramente la solución sobrenadante casi clara. El precipitado lodoso residual y teñido de marrón se puede filtrar a continuación en vacío. Después de lavar varias veces con metanol, después con cloruro metilénico y éter, se obtiene un producto debilmente de
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



color crema que se seca durante 2 horas en alto vacío:
3,90 g. De las soluciones de lavado metaánódicas se
obtienen ulteriores cantidades de 7-ACA casi inco-
loro.

5. EJEMPLO 4

- 3,28 g de N'-ftalil-cefaloesporina C se suspenden en 200 cc de cloruro metilénico absoluto y se mezcla con 1,59 cc de piridina absoluta. La masa primeramente pegajosa se disuelve al agitar con el vibromezclador en el plazo de unos 10 minutos bajo formación de una solución clara amarillo claro. A esta se agregan 2,59 cc de trimetilclorosilano y la solución de reacción se deja reposar durante la noche (15 horas) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después se agregan 6,04 cc de piridina absoluta y 39,3 cc de solución al 10 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico absoluto a -20° y se deja reaccionar durante 40 minutos a -12 hasta -13° . Después de enfriar nuevamente a menos de -20° , se agregan 115 cc de metanol absoluto y se deja durante 30 minutos a -10° y se termina de reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente, con lo que se obtiene una solución amarillo oro. Se agregan ahora 10 cc de ácido fórmico acuoso al 50 % y mediante 3,1 cc de trietilamina se ajusta el pH de 0,5 a 2,0 con lo cual empieza a precipitar material fino. Se sigue agitando durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después se ajusta el pH mediante adición de unos 11 cc de trietilamina a 3,35 con lo que se forma un fuerte precipitado finamente distribuido.



Después de agitar 1¹/₂ horas bajo enfriamiento con hielo se filtra a través de un filtro de vacío de cristal G4 y el precipitado muy debilmente de color crema sobre el filtro se lava con cloruro metilénico y con éter y se seca brevemente en el secador de vacío. El 7-ACA así obtenido muestra en el espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ m } \mu$ ($\epsilon = 8 \text{ 350}$) en NaHCO_3 0,1 N; con un standard de 8 500 corresponde esto a una pureza del 98,3 %. El rendimiento asciende a 1,354 g de producto al 98,3 % (88 % de la teoría).

EJEMPLO 5

2,57 g (4,1 mmoles) de trinitrofenil-cefaloesporina C (aproximadamente al 80 %) se suspenden en 200 cc de cloruro metilénico absoluto y se mezcla con 3,3 cc de piridina absoluta y 5,44 cc de trimetilclorosilano. La solución clara teñida de naranja oscuro se deja terminar de reaccionar durante 2 hora a 30°. Después de agregar 4,47 cc de piridina absoluta se enfría a menos de -20° y se vierten 29,1 cc de una solución al 10 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico absoluto. Se deja reaccionar durante 40 minutos a unos -12° agitando debilmente. La solución fuertemente teñida se volvió a enfriar entonces a -20° y en porciones se mezcla con 65 cc de metanol absoluto, con lo que la temperatura sube a -10°. Se deja terminar de reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Para la hidrólisis se agregan 8 cc de ácido fórmico acuoso al 50 % y después inmediatamente 2,4 cc de trietil-



amina para aumentar el pH de 0,4 a 2,0. Después de 45 minutos se ajusta el pH de la suspensión fuertemente turbia mediante goteado de 10,7 cc de trietilmina a 3,35. La mezcla de reacción se enfría durante 90 minutos en baño de hielo. El precipitado se separa por filtración en un filtro de vacío de cristal G4, se lava con cloruro metilénico y éter y se seca en el secador. Se obtienen 0,675 g de 7-ACA de una pureza del 98,2 %. En el espectro ultravioleta en

10. NaHCO_3 0,1 N es $\lambda_{\text{max.}} = 264 \text{ m } \mu$ ($\epsilon = 8 \text{ 150}$);
 $\lambda_{\text{min}} = 223 \text{ m } \mu$ ($\epsilon = 4 \text{ 700}$); Rf 52 A = 0,10;
Rf 101 B = 0,033; Rf 110 = 0,18.

EJEMPLO 6

Una suspensión de 8,31 g de cefaloesporina C al 86,5 % en 700 cc de cloruro metilénico absoluto se mezcla con 9,67 cc de piridina absoluta y 18,45 cc de trimetilclorosilano. En el plazo de pocos minutos se obtiene una solución clara amarillo claro que bajo exclusión de humedad se deja terminar de reaccionar durante 2 horas a 30°. La transformación en el cloruro de imida se efectúa mediante adición de 21,74 cc de piridina absoluta y, después de enfriar a menos de -20°, 142 cc de una solución al 10 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico absoluto. Se deja reaccionar durante 40 minutos a unos -12°. La solución amarillo dorado del cloruro de imida se enfría nuevamente a menos de -20°. Se vierte cuidadosamente 250 cc de metanol absoluto y se deja reaccionar durante 30 minutos a -10° y durante otros 30 minutos a temperatura am-

- biente, después de lo cual se agregan 40 cc de ácido fórmico acuoso al 25 %. El pH de la mezcla de reacción se aumenta inmediatamente mediante adición de unos 18 cc de trietilamina a 2,0. Inmediatamente se inicia la separación de un precipitado de 7-ACA. La suspensión se sigue agitando durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después se ajusta mediante adición de 40,3 cc de trietilamina un pH de 3,3 y se enfría durante 90 minutos en el baño de hielo.
5. El precipitado denso se separa lentamente. El precipitado se lava en la placa del filtro de cristal varias veces con metanol hasta que se obtenga una solución de enjuagado incolora. El precipitado aún debilmente de color crema se lava a fondo con cloruro metilénico y éter y se seca durante 2 horas en alto vacío (3,99 g). El 7-ACA obtenido es según el espectro ultravioleta de un 90 %: $\lambda_{\max} = 264 \text{ m } \mu$ ($\epsilon = 7\ 450$); $\lambda_{\min} = 226 \text{ m } \mu$ ($\epsilon' = 5\ 000$).

EJEMPLO 7

20. 4,375 g de sal sódica de cefaloesporina C, anhidra, (10,0 mmoles) se suspenden en 300 cc de cloruro metilénico absoluto y se mezcla con 4,02 cc de piridina absoluta y 9,25 cc de trimetilclorosilano. La suspensión se deja reaccionar, enjuagando con nitrógeno seco y bajo intensa agitación, durante 2 horas a 30°.

25. La solución de reacción casó blanca se enfría, después de agregar 10,1 cc de piridina absoluta a menos de -20° y en porciones se mezcla con 30. 65,6 cc de solución al 10 % de pentacloruro de fós-



foro en cloruro metilénico, no debiendo subir la temperatura interior a más de -10° . La solución lechosa se agita durante 40 minutos a unos -12° . Después de volver a enfriar a -20° se agregan en porciones 120 cc de metanol absoluto con lo que la temperatura interior sube a -10° . Se deja durante 30 minutos a esta temperatura y se termina de reaccionar durante otros 30 minutos a $+25^{\circ}$.

Para la hidrólisis se agregan 15 cc de ácido fórmico al 50 % y el pH de la suspensión se aumenta mediante adición de trietilamina (9 cc) de 0,2 a 2,0. Se agita aún durante 45 minutos a temperatura ambiente con lo que se forma un precipitado intenso de un material fino, casi blanco. Mediante adición de 19,6 cc de trietilamina se ajusta el pH a 3,35. La mezcla de reacción se deja reposar durante 90 minutos en el baño de hielo con lo que sedimenta el material fino precipitado. El precipitado se filtra en vacío y se lava con cloruro metilénico. El producto en bruto se lava varias veces en el filtro de vacío con agua, después con metanol y finalmente con éter y se seca en el secador de vacío (1,98 g). El 7-ACA muestra una pureza del 90,5 % ($\lambda_{\max} = 263$ [$\epsilon = 7\ 500$]).

25. EJEMPLO 8

6,0 g de una precipitación en bruto de máximo un 38 % de sal trietilamónica de cefalosporina C (Ultravioleta: $\lambda_{\max} = 257$ m μ ($\epsilon = 3\ 300$) en NaHCO_3 1 N) se suspenden en 700 cc de cloruro metilénico absoluto y después de agregar 9,35 cc de

30 AGO 1968

- piridina absoluta y 17,1 cc de trimetilclorosilano se deja reaccionar durante 2 horas a 30°C. Después de enfriar a unos -20° se agregan 15,8 cc de piridina absoluta y 103 cc de una solución al 10 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico absoluto.
5. La solución clara, amarillo oscura se deja reposar durante 40 minutos a -12°. Después de enfriar nuevamente a -20° se vierten 162 cc de metanol absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a
10. -10° y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se mezcla a continuación con 30 cc de ácido fórmico acuoso al 25 % y el pH se ajusta mediante 16 cc de trietilamina a 2,0. El pH de la suspensión se aumenta después de agitar 45 minutos a temperatura ambiente con 33 cc de trietilamina a 3,3. Después de enfriar 90 minutos en el baño de hielo se filtra el precipitado, se lava consecutivamente con agua/metanol, cloruro metilénico y éter y se seca en alto vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtiene el ácido
15. 7-aminocefaloesporánico casi incoloro que, según la extinción ultravioleta muestra una pureza del 74 % Las sales inorgánicas contenidas en este producto como impurezas se retiran suspendiendo el 7-ACA en bruto en poca agua, filtrando en vacío, lavando primeramente con poca agua, después con metanol y secando en vacío. El producto así obtenido muestra en el espectro ultravioleta en NaHCO₃ 0,1 N, $\lambda_{\max} = 264 \text{ m } \mu (\epsilon = 7\ 900)$; $\lambda_{\min} = 233 \text{ m } \mu (\epsilon = 4\ 650)$.
- 20.
- 25.
- 30.



30 AGO. 1968

EJEMPLO 9

- 4,04 g de ftalil-cefaloesporina C aproximadamente al 91,5 % se suspenden en cloruro metilénico absoluto y se mezcla con 3,94 cc de piridina absoluta y 3,12 cc de dimetilclorosilano ($n = 1,404$).
5. Después de 2 horas agitando a 30° se enfría la solución clara amarillo limón a menos de -20° y se agregan 8,16 cc de piridina absoluta, después se agregan 65,5 cc de una solución al 8 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico absoluto.
10. Después de 40 minutos a -12° se enfría la solución nuevamente a unos -20° . Después se vierten 90 cc de metanol absoluto no dejando que la temperatura interior suba a más de -10° . La solución amarillo oro se sigue agitando durante 30 minutos a -10° y durante 30 minutos a temperatura ambiente.
15. Después se agregan 20 cc de ácido fórmico acuoso al 25 % y el pH se ajusta mediante adición de 3,4 cc de trietilamina de 1,35 a 2,0. Se presenta así un fuerte enturbiamiento.
20. La suspensión se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente y el pH se aumenta a 3,35 para lo cual se necesitan 15,7 cc de trietilamina. Después de enfriar 90 minutos en el baño de hielo se filtra en vacío el precipitado fino y en la placa del filtro se lava con cloruro metilénico, metanol y éter.
25. Después de secar en el secador de vacío se obtienen 1,442 g de un producto blanco que, según la extinción ultravioleta en $263 \text{ m } \mu$ tiene una pureza del 99,5 % (Ultravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ m } \mu$ ($\epsilon = 8 \text{ 250}$);
30. $\lambda_{\text{min}} = 223 \text{ m } \mu$ ($\epsilon = 4 \text{ 800}$) en NaHCO_3 0,1 N.



EJEMPLO 10

- 2,40 g de sal de cinc de la cefalosporina C al 73 % se suspenden en 250 cc de cloruro metilénico absoluto. Después de agregar 2,42 cc de piridina absoluta y 5,28 cc de trimetilclorosilano se agita durante 2 horas a 30° con lo que se obtiene una solución incolora, casi clara. Esta se mezcla con 5,44 cc de piridina absoluta. Después de enfriar la solución a menos de -20° se vierten 44,4 cc de una solución al 8 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico y se agita durante 40 minutos a 912° Después de volver a enfriar a menos de -20° se gotean 56 cc de metanol absoluto. Se deja terminar de reaccionar durante 30 minutos a -10° y durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. La solución turbia se filtra, después de agregar 12 cc de ácido fórmico acuoso al 25 % y el pH se aumenta de 1,3 a 2,0 para lo que se necesitan 5,6 cc de trietilamina. La suspensión formada se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después se ajusta con trietilamina (8,5 cc) a un pH de 3,25. La mezcla de reacción se filtra después de enfriar 90 minutos en el baño de hielo. El residuo se lava bien con metanol. El precipitado casi incoloro se lava ulteriormente con cloruro metilénico y éter y se seca en vacío. Se obtienen 0,75 cc de 7-ACA de una pureza del 94 %. En el espectro ultravioleta (en NaHCO₃ 0,1 N) es $\lambda_{\max} = 264 \text{ m } \mu (\epsilon = 8 \text{ 000})$; $\lambda_{\min} = 222 (\epsilon = 4 \text{ 300})$.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 11

- 2,75 g de ftalil-cefaloesporina C de máxi
mo 91,5 % [Ultravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ m } / \mu$ ($\epsilon =$
 $\approx 7\ 600$) en etanol al 95 %] se suspenden en 150 cc
5. de cloroformo y mediante breve agitación con 1,26
cc de piridina absoluta se disuelven. Después de
agregar 4,42 cc de cloruro tri-n-butilestannoso se
deja reposar la solución debilmente teñida de amari
llo durante la noche á temperatura ambiente.
10. Después se enfría a menos de -20° y se
mezcla con 5,43 cc de piridina absoluta, después con
44,3 cc de una solución al 8 % de pentacloruro de
fósforo en cloruro metilénico absoluto. Se agita du
rante 40 minutos a -12° . Después de volver a enfriar
15. a menos de -20° se vierten en el plazo de algunos
minutos 60,6 cc de metanol absoluto. Después de 30
minutos a -10° y otros 30 minutos de reacción a tem
peratura ambiente se obtiene una solución clara ama
rillo oro.
20. Para la hidrólisis se agregan 10 cc de áci
do fórmico acuoso al 25 % y mediante adición de 1,4
cc de trietilamina se aumenta el pH de 1,6 a 2,0.
Después de agitar durante unos 20 minutos a tempera
tura ambiente comienza a separarse un precipitado
25. fino. Después de $2\frac{1}{2}$ horas se aumenta el pH de la
suspensión a 3,3 mediante adición de otros 9 cc de
trietilamina y se deja reposar durante 30 minutos
en el baño de hielo. El precipitado se separa por
filtración y se lava con metanol, cloruro metilénico
30. y éter y se seca en alto vacío. El 7-ACA incoloro

obtenido, que en ultravioleta (en NaHCO_3 0,1 N) muestra una extinción en 263 m μ de 8 450 no se puede diferenciar en el cromatograma de capa delgada del 7-ACA auténtico.

5.

N O T A

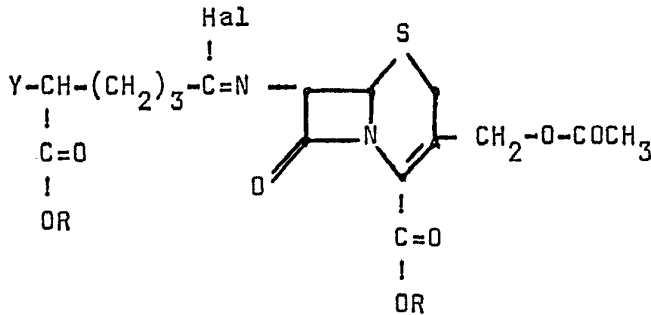
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de ler. Certificado de Adición presentada en Suiza con fechas y números siguientes: 1 de Septiembre de 1967, nº 12329/67 y 14 de Junio de 1968, 8832/68; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita ler. Certificado de Adición sobre: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 296.521 concedida en 10 de julio de 1964, por "Procedimiento para la obtención de compuestos amínicos"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 296.521 concedida en 10 de julio de 1964, por Procedimiento para la obtención de compuestos amínicos, mediante transformación de un haluro de imida de un diéster de cefaloesporina C N-protegida, de fórmula I:

30.



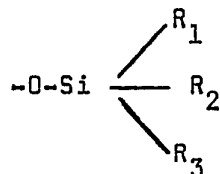
30 AGO. 1966



10. en la que Y significa un grupo amino protegido y OR son grupos éster dissociables, en un iminoéter correspondiente, hidrólisis de iminoéter y saponificación del grupo éster del éster del 7-ACA obtenido, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que OR significa un radical sililoxi o estanniloxi.
- 15.

2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se parte con preferencia de un compuesto de fórmula I en la que OR es un radical sililoxi.

20. 3ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que el grupo éster OR tiene la fórmula:



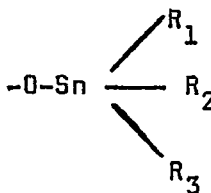
30. en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o distintos y sig-



nifican alquilo, aralquilo o arilo.

4ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que el radical éster OR tiene la fórmula:

5.



en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o distintos y significan alquilo, aralquilo o arilo.

5ª.- Mejoras según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se parte con preferencia de un compuesto de fórmula I en la que R₁, R₂ y R₃ significan alquilo inferior.

18.

6ª.- Mejoras según la reivindicación 2ª, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que OR significa el radical trimetilsililoxi.

20.

7ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que OR significa el radical tri-(n-butyl)-estanniloxi.

25.

8ª.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 6ª ó 7ª, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que Y significa un radical N,N-ftaloilamino.

30.

9ª.- Mejoras según una o varias de las rei



vindicaciones 1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 6^a ó 7^a, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que Y significa el radical N-2,4,6-trinitrofenilamino.

5. 10^a.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones 2^a, 3^a ó 5^a, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que Y significa un radical N-sililamino.

10. 11^a.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones 1^a a 7^a, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que Y significa un radical amino protonado.

15. 12^a.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque el compuesto de fórmula I se prepara a partir de un complejo de metal pesado de la cefaloesporina C.

20. 13^a.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones 1^a a 11^a, caracterizadas porque el compuesto de fórmula I se prepara a partir de un complejo de cinc de la cefaloesporina C.

14^a.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se parte de un compuesto de fórmula I en la que Hal significa cloro.

25. 15^a.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque como alcohol se emplea un alcohol inferior.

30. 16^a.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones 1^a a 14^a, caracterizadas porque como alcohol se emplea metanol.



30 AGO. 1966

17ª.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque el iminoéter se saponifica con agua a un pH de aproximadamente 0 hasta 4.

5. 18ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 296.521 concedida en 10 de julio de 1964, por "Procedimiento para la obtención de compuestos amínicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

30 AGO. 1966

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MUDET

Firmado: F. Hernández Ruiz