

368820

P.- 42.017

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
Clase <u>C 07</u>
Subclase <u>D</u>

AF/HF/RB/4554

Nº 1265 E

26 JUN 1969



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 bd. des Invalides, París, Francia,

por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA CEFALOSPORINA" (Clase internacional CO7d)

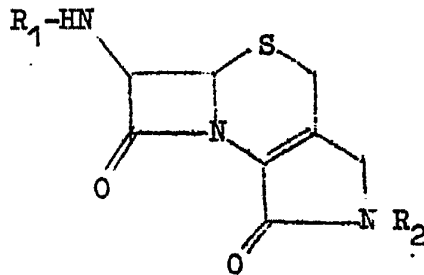
=====

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de derivados de la cefalosporina.

Más particularmente, el invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de derivados de la cefalosporina de fórmula general I:

5

21.6.69.



5

I

en la cual R_1 representa un radical acilo sustituido o no
y R_2 representa hidrógeno, un radical alcoholo o un radi-
cal arilo, pudiendo estar estos radicales sustituidos o
no.

10

Estos compuestos constituyen el objeto de la
solicitud de patente holandesa publicada número 6800751,
la cual describe especialmente la gamma-lactama del ácido
L(+)
6H,7H-cis 7-(2'-tienil acetamido)-3-aminometil-cef-3-
em 4-carboxílico (designado en la solicitud de manera abre-
viada por gamma-lactama del ácido L-7-(2'-tienil-acetami-
do)-3-aminometil-cef-3-em 4-carboxílico).

15

Según esta solicitud, se preparaban los com-
puestos anteriores por vía de semisíntesis, es decir par-
tiendo del antibiótico cefalosporina obtenido a su vez por
vía microbiológica.

20

Según el presente invento, se procede por el
contrario por vía de síntesis total. La materia prima es-
tá constituida por un amino-ácido simple y barato. El in-
vinto permite también la preparación de derivados que tie-
nen un acceso difícil o imposible por el antiguo procedi-
miento, tales como por ejemplo los productos que presen-
tan sustituyentes diversos sobre el átomo de nitrógeno de
la amina primaria, sustituyentes distintos de los que son
impuestos necesariamente por el derivado cefalosporánico

30

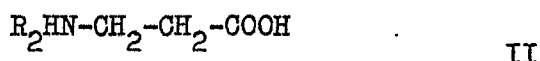
21.6.69.



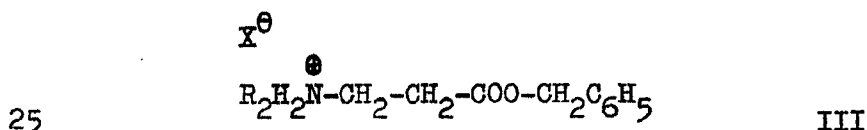
empleado en el antiguo procedimiento semisintético. Otras ventajas más resultarán evidentes a los especialistas de la técnica por la lectura de lo que sigue.

Se observará más especialmente la particularidad de la aminoalcoholación siguiente, que permitirá pasar del derivado IV al V. Necesariamente, hay descarboxilación de la (5H) pirrolina, IV, y en el caso particular en que $R_2 = H$ se sabe que la simple eliminación del grupo carboxílico útil para la creación de un metileno activado (por lo tanto alcoholable) en posición 4 no se había podido efectuar hasta ahora sin romper el encadenamiento heterocíclico [véase SOUTHWICK y colaboradores J. Org. 21 1086 (1956)].

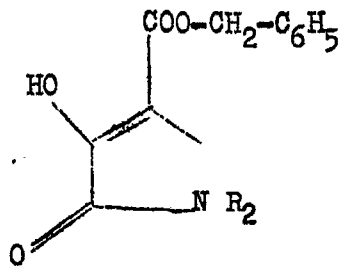
El nuevo procedimiento, del que el esquema anexo muestra la sucesión de reacciones, está caracterizado esencialmente porque se hace reaccionar un aminoácido de fórmula II



con el alcohol bencílico en presencia de un agente ácido, de fórmula XH, siendo X un anión halógeno o sulfónico, se obtiene una éster-sal de fórmula III

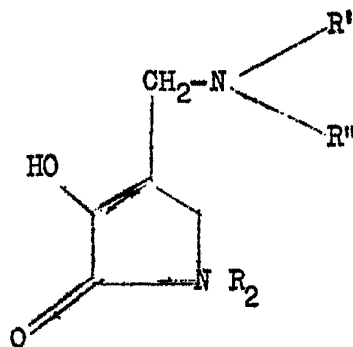


que se condensa con un oxalato de alcohol o de aralcoholo, se obtiene un 2,3-dioxo-pirrolidino-4-carboxilato de bencilo de fórmula IV.



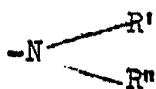
IV

el cual por hidrogenólisis, seguida de aminometilación según la reacción de Mannich, conduce a una 2,3-dioxo-4-(R',R'')-aminometil pirrolidina, de fórmula V:



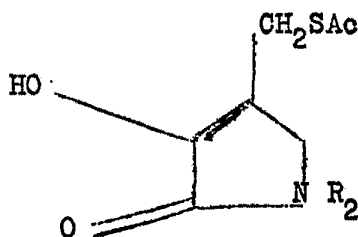
V

en la cual R' y R'' representan radicales alcoholo o aralcoholo o forman conjuntamente el radical de un heterociclo, se desplaza en este compuesto el grupo amina sustituida - - -



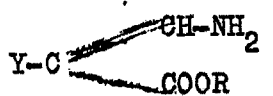
por un grupo tioacilo, se obtiene una 2,3 dioxo

4-acil-tiometil-pirrolidina de fórmula VI



VI

en la cual Ac representa el radical acilo, se libera la función tiol por una alcoholólisis ácida, después se condensa el mercaptano resultante con una enamina de fórmula VII

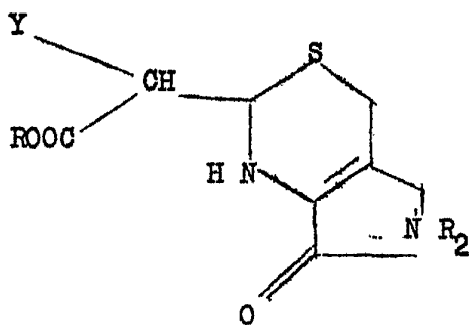


VII



en la cual Y representa un grupo acilamino y especialmente el grupo ftalimido, se obtiene una gamma-lactama del ácido 2-(alfa-R-oxi carbonil-alfa-Y-metil) 5-aminometil 2,3-dihidro-1,3-tiazino-4-carboxílico, de fórmula VIII

5

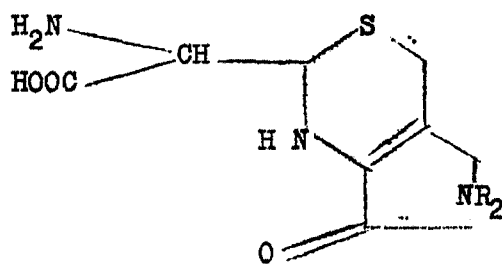


10

VIII

de la cual se escinde el grupo amida, después se libera el carboxilo, se obtiene una gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-aminometil) 5-aminometil-2,3-dihidro-1,3-tiazino-4-carboxílico, de fórmula IX

15

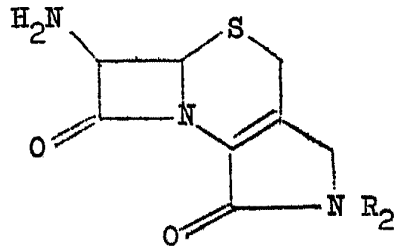
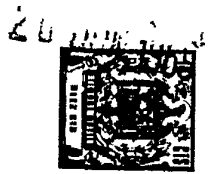


20

IX

que se trata con un agente de tritilación, se obtiene una gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi-alfa-tritilaminometil)-5-aminometil-2,3-dihidro-1,3-tiazino-4-carboxílico bajo forma de una mezcla de isómeros treo y eritro, se aísla el isómero treo, se convierte el isómero eritro por tratamiento con un agente alcalino moderado en isómero treo, se somete éste a cierre de ciclo, se efectúa la destritilación del producto con ciclo cerrado, se obtiene la gamma-lactama del ácido DL 6H,7H-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico de fórmula X

30



5

X

que se desdobra llegado el caso, y cuyo tratamiento con el agente de acilación escogido proporciona el producto de fórmula I deseado.

10

El presente invento tiene como finalidad muy particularmente la última etapa del procedimiento anterior, a saber la acilación de la gamma-lactama del ácido 6H,7H.-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico, bajo forma racémica u ópticamente activa, abriendo esta acilación el camino para la preparación de numerosos derivados con actividad antibiótica interesante.

15

20

Tal como se ha indicado más arriba, se utilizará como materia prima del procedimiento anterior la beta-alanina o también - si se desea obtener un compuesto final sustituido en el nitrógeno del heterociclo pentagonal (R₂ distinto de hidrógeno) - una beta-alanina que lleve el sustituyente deseado en el nitrógeno. Es igualmente posible proceder a esta sustitución una vez acabada la síntesis, es decir al nivel de la estructura final de fórmula I.

25

Un modo preferido, pero no limitativo, de la ejecución del procedimiento del invento puede estar caracterizado en particular por los puntos siguientes:

30

21.6.69.

La reacción del alcohol bencílico con el producto de partida de fórmula II se efectúa en presencia de un



ácido sulfónico y especialmente en presencia de ácido para-toluen-sulfónico.

5 - La condensación de la éster-sal de fórmula - - III con un oxalato de alcohol o de aralcohol se efectúa en presencia de un agente alcalino, tal como un alcoholato alcalino y más particularmente el ter-butolato de potasio.

Como oxalato se utiliza ventajosamente el oxalato de bencilo. El oxalato de etilo procura igualmente buenos resultados.

10 - La hidrogenólisis del 2,3-dioxo pirrolidino-4- - carboxilato de bencilo de fórmula IV se conduce en presencia de un catalizador de hidrogenación a base de paladio o de platino.

15 - La aminometilación del producto de hidrogenólisis se realiza por acción del formaldehído y de clorhidrato de la amina escogida, trabajando en medio clorhídrico. Como ejemplos de aminas, se citarán la morfolina, la pirrolidina, la dimetilamina, la dietilamina, etc.

20 - El desplazamiento del grupo amina del producto resultante de la aminometilación se obtiene con facilidad por acción de ácido tioacético, lo cual conduce a la 2,3-dioxo-4-acetil tiometil pirrolidina (fórmula VI con $Ac = COCH_3$). Se trabaja en presencia de bicarbonato de sodio y de fosfato monosódico.

25 - La función tiol de la 2,3-dioxo 4-acetiltiometil pirrolidina es liberada por metanólisis efectuada en presencia de un agente ácido tal como el ácido para-toluen-sulfónico.

El mercaptano resultante es condensado en el - - -

30

26 JULY



mismo medio de la metanólisis con una enamina de fórmula VII. Como enamina, se utiliza ventajosamente la enamina de ftalimido malonaldehidato de ter-butilo; y se obtiene así la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-terbutoxi carbonil

5 alfa-ftalimido) metil 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico (fórmula VIII con R = terbutilo e Y = ftalimido).

La condensación del mercaptano con la enamina se efectúa en presencia de amoníaco o de una sal de amonio,

10 por ejemplo el acetato de amonio, y se conduce la reacción a baja temperatura. Con el compuesto VIII comienza una serie de productos intermedios con estructura tiazínica que se presentan bajo forma de una mezcla de isómeros treo y eritro. Su separación parece particularmente interesante

15 al nivel de derivados de fórmula IX tritilados en el nitrógeno de la amina primaria; siendo ventajosa de efectuar en este momento la conversión del isómero eritro en isómero treo - ésta será descrita de manera detallada más tarde. Es el isómero treo el que conduce a la estructura cis deseada del producto final.

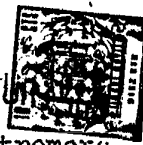
20

La eliminación del grupo ftaloilo de la gamma-lactama del ácido 2-(ter-butoxi carbonil alfa-ftalimido) metil 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico se obtiene por hidrazinólisis, realizada en disolvente po

25 lar y especialmente en dimetilformamida, y es seguida por un tratamiento con ácido clorhídrico acuoso.

La liberación del carboxilo de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-terbutoxi carbonil clorhidrato de aminometil) 5-aminometil 2,3-dihidro-1-3-tiazino-4-carboxílico se obtiene con ácido clorhídrico gaseoso trabajando en

30 21.6.69.



un medio anhidro - en un disolvente, tal como nitrometano.

La tritilación de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-aminometil)-5-aminometil 2,3-dihidro 1-3-tiazino 4-carboxílico se efectúa por acción de cloruro de tritilo y trabajando en presencia de un agente alcalino, tal como por ejemplo trietilamina.

La conversión de la forma eritro de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-tritilamino metil)-5-aminometil 2,3-dihidro 1-3-tiazino 4-carboxílico en la forma treo se realiza por acción de un agente alcalino tal como el óxido de litio; se trabaja en medio metamólico.

El cierre de ciclo de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-tritilaminometil) 5-aminometil 2,3-dihidro 1-3-tiazino 4-carboxílico se obtiene por acción de un agente, tal como dicitclohexilcarbodiimida y trabajando por ejemplo en una mezcla de disolventes constituida por nitrometano, piridina y cloruro de metileno; la reacción se conduce a la temperatura ambiente.

La destritilación de la gamma-lactama del ácido DL 6H.7H-cis 7-tritil-amino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico se obtiene por acción del ácido clorhídrico gaseoso trabajando en nitrometano. El desdoblamiento de la gamma-lactama del ácido DL-6H.7H.-cis 7-amino 3-amino metil cef-3-em 4-carboxílico se efectúa con la ayuda de ácido D (-)-tartárico trabajando en metanol. El tartrato, diastereoisómero del enantiómero L(+) es aislado y descompuesto después por acción de una base y especialmente de una base orgánica tal como la trietilamina.

30
21.6.69.



La acilación puede efectuarse según los métodos clásicos descritos en la bibliografía y permite la introducción, por ejemplo, de los radicales siguientes:

- 2-tienil acetilo; fenil acetilo; 2-carboxi fenil acetilo; para-amino fenil acetilo; alfa-amino fenil acetilo; alfa-(3'-carboxi propionil amino)fenil acetilo; para-(3'-carboxi propionil amino)-fenil acetilo; alfa-ter-butoxi carbonil amino fenil acetilo; para-sulfo fenilacetilo (sal de sodio), etc.

Los productos de fórmula I obtenidos por el procedimiento anterior se presentan, bien entendido, bajo forma racémica, pero es evidente que estos productos o, por ejemplo, los productos intermedios de fórmula X, pueden ser desdoblados empleando los métodos clásicos de separación en enantiómeros ópticamente activos y en particular por transformación en sal con un ácido activo tal como por ejemplo el ácido D-(-)-tartárico.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1: Preparación de la gamma-lactama del ácido DL 6H.7H-cis-7-amino-3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico, I con $R_1 = R_2 = H$.

Etapas A: para-toluen sulfonato beta-alaninato de bencilo, III con $R_2 = H$ y X = para-toluen sulfonilo.

En un aparato provisto de un sistema separador del agua formada en la reacción y arrastrada azeotrópicamente por el disolvente, se calienta a reflujo durante 5 horas la mezcla siguiente:

beta-alanina	89 g
ácido paratoluensulfónico monohidratado	210 g

21.6.69.

alcohol bencílico 450 cm³
tetracloruro de carbono 500 cm³

5 Durante este tiempo se han separado aproximadamente 45 cm³ de agua. El líquido de reacción es reducido a continuación a pequeño volumen por destilación bajo vacío. Se enfría y cristaliza el producto formado, en éter. Se enfría con hielo, se filtra con succión, se seca y se recogen 350 g (o sea un rendimiento cuantitativo) de cristales, p. de f. 142°C.

10 El producto obtenido es idéntico al descrito por Nobuo Yzumiya y colaboradores, Nippon Kagaku Zasshi 78, 662 (1957).

Etapa B: 2,3-dioxo pirrolidino 4-carboxilato de bencilo, IV con R₂ = H.

15 Se introducen 225 g de ter-butilato de potasio en 900 cm³ de benceno anhidro, se añaden 500 cm³ de alcohol bencílico, se enfría la mezcla con un baño de hielo y metanol y, sin pasar de 30°C, se incorporan 351 g de para-toluensulfonato de beta-alaninato de bencilo.

20 Se disuelven, por otra parte, 300 g de oxalato de bencilo en 600 cm³ de benceno caliente, se deja volver a la temperatura ambiente y se neutraliza la ligera acidez de la solución por adición de 0,4 cm³ de trietilamina. Esta solución es añadida a la mezcla más arriba formada y mantenida siempre en el baño refrigerante. Se vuelve a calentar a la temperatura ambiente y se calienta a continuación a reflujo durante 5 horas.

25 Se expulsa el benceno bajo vacío, se añaden, sucesivamente, en primer lugar 2 litros de agua que contienen 15 cm³ de ácido acético, y después 1,5 litros de
30
21.6.69.



éter isopropílico, y finalmente 110 cm³ de ácido clorhídrico concentrado (hasta la obtención de pH = 1). Se enfría con hielo agitando durante 2,5 horas. Se filtra con succión, se lava con agua, con éter isopropílico y se recristaliza por disolución en dimetilformamida y precipitación con agua. Se obtienen 130,5 g (o sea 56%) de producto, p. de f. 186°C, soluble en los alcoholes, en éter y en acetona, insoluble en benceno y en agua.

Análisis : C₁₂H₁₁O₄N = 233,24

10 Calculado : C% 61,8 H% 4,76 N% 6,01

Encontrado: 62 5,1 6,3

Espectro I.R: dos máximos en la región carbonilo 1729 cm⁻¹ y 1693 cm⁻¹. Absorción en la región OH/NH asociados.

Presencia de un compuesto aromático monosustituído.

15 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa C: Acido 2,3-dioxo pirrolidino-4-carboxílico.

20 a) Preparación del catalizador de hidrogenación.

Se agita bajo atmósfera de hidrógeno una suspensión de 0,8 g de negro animal en 4 cm³ de una solución acuosa al 2% de cloruro de paladio. Después de saturación del catalizador, se filtra con succión al abrigo del aire y se enjuaga varias veces con dimetilformamida anhidra.

25 b) Hidrogenación:

Se disuelven 9,32 g de 2,3-dioxo pirrolidino 4-carboxilato de bencilo en 50 cm³ de dimetilformamida anhidra, y se añade el catalizador más arriba preparado. Se coloca el conjunto bajo atmósfera de hidrógeno y después

30
21.6.69.

2b



se agita al mismo tiempo que se enfría de tiempo en tiempo con el fin de evitar cualquier elevación sensible de la temperatura. Se filtra, se añaden al filtrado 500 cm³ de éter isopropílico, se filtra con succión, y se seca.

5 Se obtienen 4,618 g (o sea 96%) de producto que se utiliza tal como está para la continuación de la síntesis. Para el análisis, se vuelven a disolver en 6 volúmenes de dimetilsulfóxido y 4 volúmenes de metanol. Se filtra y se añaden de nuevo 4 volúmenes de metanol. Se forma un precipitado blanco que se filtra con succión y se seca. Rendimiento de purificación: 60%.

15 El producto se presenta bajo forma de cristales blancos, poco estables a causa de la descarboxilación. Es soluble en dimetilsulfóxido y en dimetilformamida, insoluble en éter isopropílico y en agua.

Espectro I.R. (en la mezcla nujol).

Absorción en la región OH/NH asociados.

Absorción compleja e intensa en la región carboxilo: meseta 1708 cm⁻¹ máximo 1677 cm⁻¹.

20 Análisis : C₅H₅O₄N
Calculado : C% 41,96 H% 3,52 N% 9,79
Encontrado: 41,7 3,8 9,9

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Etapas D: Clorhidrato de 2,3-dioxo-4-morfolino metilpirrolidina, V, con R' + R'' = CH₂CH₂-O-CH₂-CH₂ y R₂ = H.

30 Se añaden 2 gotas de ácido clorhídrico N a 10 cm³ de una solución de clorhidrato de morfolina preparada por neutralización de 8,71 g de morfolina con ácido clorhídrico.

21.6.69.



drico concentrado y por adición de 50 cm³ de agua. Se añaden 2 cm³ de formaldehído al 30% y después se introducen 2,83 g de ácido 2,3-dioxo-pirrolidino 4-carboxílico. La mezcla de reacción es calentada a 60-65°C bajo agitación durante 30 horas. Se evapora hasta sequedad y se recristaliza el residuo en etanol. Se obtienen 2,986 g de producto utilizable directamente para la continuación de la síntesis.

Para el análisis, se disuelve el producto en un volumen de agua caliente y se añaden 3 volúmenes de etanol. Se enfría con hielo, se filtra con succión y se obtiene, con un rendimiento de 80%, un producto que se presenta bajo forma de cristales blancos, poco solubles en etanol y en éter, solubles en agua.

Análisis : C₉H₁₅O₃N₂Cl = 234,7
 Calculado : C% 46,06 H% 6,44 N% 11,94 Cl% 15,11
 Encontrado: 45,8 6,4 11,8 15,2

Espectro I. R. (en la mezcla nujol).

Bandas de absorción a 3210 cm⁻¹ y de 3,6 a 4,1 μ.

Triplete en la región del carbonilo: 1711 cm⁻¹
 1691 cm⁻¹
 1664 cm⁻¹

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El clorhidrato de 2,3-dioxo 4-morfolino metil pirrolidina puede obtenerse a partir del 2,3-dioxo pirrolidino-4-carboxilato de bencilo sin aislamiento del ácido libre intermedio, de la manera siguiente:

Se introducen 30,33 g de 2,3-dioxo pirrolidino 4-carboxilato de bencilo en 300 cm³ de dioxano con 10%

30
21.6.69.

17 SEP



de agua, se calienta ligeramente para disolver el producto, se añaden 3 g de negro animal y 1 cm³ de una solución acuosa de cloruro de paladio al 20 %, se pone bajo atmósfera de hidrógeno y se agita muy enérgicamente. En 1 hora y 40 minutos se han absorbido 2700 cm³ de hidrógeno (volumen previsto por la teoría 2912 cm³). Se enfría, se purga con nitrógeno, y después se introducen 130 cm³ de la mezcla así compuesta:

	Morfolina	43,5 g
	Agua	100 cm ³
10	Acido clorhídrico concentrado	40 cm ³
	Acido clorhídrico 1 N	15 cm ³
	Formaldehido	50 cm ³
	Agua c.s.	para 500 cm ³

Se calienta la mezcla de reacción hasta 50° C y se recogen, en 1 hora, 2325 cm³ de gas carbónico. La teoría prevé un desprendimiento de gas carbónico igual al del hidrógeno inicialmente absorbido en la reacción. Por lo tanto se puede esperar aquí, en el mejor de los casos, la liberación de 2700 cm³ de gas carbónico. Se agita ligeramente durante algunos minutos, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío. El residuo puede ser utilizado tal como está para la continuación de la síntesis.

Para el análisis, se empasta el producto obtenido con etanol, se enjuaga con éter, se seca y se obtiene, con un rendimiento de 63,5 %, un producto idéntico al descrito más arriba en la etapa D.

Etapa E. 2,3-dioxo-4-acetil tiometil pirrolidina, VI, con Ao = acetilo y R₂ = H.

En un recipiente enfriado en baño de hielo y - -



metanol, se introducen 140 cm³ de agua, 24 g de fosfato monosódico, 60 cm³ de ácido tioacético y 67,2 g de bicarbonato de sodio, se agita durante 5 minutos, y después se añaden 46,8 g de clorhidrato de 2,3-dioxo 4-morfolino metil pirrolidina. La mezcla de reacción es agitada a la temperatura ambiente durante 3,5 horas, con adición de un poco de éter al cabo de media hora con el fin de suprimir las espumas que se forman. Se acidifica después a pH = 1 por adición de 80 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y se expulsa el ácido tio-acético en exceso por evaporación bajo vacío.

Se filtra y se conserva el filtrado. El producto filtrado con succión es lavado con agua, y después se disuelve en 150 cm³ de cloroformo caliente, se decanta el agua contenida en el producto y se extrae la fase acuosa con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y evaporadas hasta sequedad bajo vacío. El residuo es empastado con éter y proporciona 25 g (o sea 67%) de producto de P. de f. 1362.

Se extrae, por otra parte, el filtrado más arriba obtenido, con cloroformo, se secan los extractos sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío. El residuo es disuelto en una mezcla de 10 cm³ de acetato de etilo y de 10 cm³ de éter. Se abandona durante una noche en nevera, se filtra con succión y se obtienen 2,5 g de producto, idéntico al de la primera tanda. Rendimiento global: 72,5%.

El producto es utilizable sin otra purificación para la continuación de la síntesis.

Para el análisis, se recristaliza en acetato

21.6.69.



do etilo, el punto de fusión permanece constante. Se presenta bajo forma de cristales blancos, solubles en agua, poco solubles en éter y en acetato de etilo.

Análisis: $C_7H_9O_3NS = 187,21$

5 Calculado: C% 44,91 H% 4,85 N% 7,49 S% 17,13
Encontrado: 44,7 4,9 7,6 17,1

Espectro U.V. a) en etanol-ácido clorhídrico 0,1 N.

Máximo: 225 m μ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 666$

10 Máximo 251 m μ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 564$ b) en etanol - sosa 0,1 N.

Espectro: I.R. (en cloroformo)

Absorción de carbonilo - máximo 1689 cm^{-1}

NH banda fina a 3460 cm^{-1}

OH máximo hacia 3.210 cm^{-1} .

15

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa F: Gamma-lactama del ácido 2- α -terbutoxi-carbonil alfa-ftalimido metil-5-aminometil 2,3-dihidro - 1,3-tiazino 4-carboxílico, VIII con R = ter-butilo, R₂ = H o Y = ftalimido.

20

Se disuelven 18,72 g de 2,3-dioxo-4-acetil - tiamotil pirrolidina en 300 cm³ de una solución metanólica de ácido para-toluensulfónico al 5 % y se calienta a reflujo durante 2,5 horas. Se deja volver a continuación la mezcla formada a la temperatura ambiente, se enfría a -50°C y se añaden gota a gota 39,5 cm³ de una solución de acetato de amonio 2 N en metanol. Se añaden a continuación trabajando bajo atmósfera de nitrógeno, 30 g de enamina de ftalamido malonaldehidato de ter-butilo y se abandona bajo agitación durante algunos minu-

25

30



tos a la temperatura ambiente. Se evaporan los disolvente
 por destilación bajo vacío, se seca por arrastre azeotrópico
 con benceno, se recoge el residuo con 200 cm³ de metanol, y
 se filtran con succión los cristales. Se purifica por empasta
 5 dos sucesivos con agua, con metanol, con éter, por disolución
 en dimetilformamida y por adición de metanol.

Se obtienen 16,6 g (o sea 40%) de producto, p. de
 f. 250°C, que se presenta bajo forma de cristales blancos so
 lubles en la mezcla de metanol-cloroformo, poco solubles en
 10 metanol puro, insolubles en benceno y en éter.

Análisis: C₂₀H₂₁O₅N₃S = 415,47

Calculado: C% 57,8 H% 5,10 N% 10,11 S% 7,72

Encontrado: 57,7 5,4 9,9 7,9

Por lo que se sabe, este compuesto no está descri
 15 to en la bibliografía.

Etapa G: gamma-lactama del ácido 2- α -ter-bu-
 toxicarbonil, clorhidrato de alfa-aminometil/ 5-aminometil
 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico.

Se introducen 16,6 g de gamma-lactama del ácido 2-
 20 (alfa-ter-butoxi carbonil, alfa-ftalimido metil) 5-aminometil
 2,3-dihidro 1,3-tiazino-4-carboxílico en 32 cm³ de dimetilfor
 mamida, y después se añaden muy lentamente, trabajando bajo agi
 tación y atmósfera de nitrógeno, 22 cm³ de una solución 2M de
 hidrato de hidrazina en dimetilformamida y se agita durante 30
 25 minutos a la temperatura ambiente. Se añaden a continuación, en
 el espacio de 30 minutos, 44 cm³ de ácido clorhídrico 1N, se ag
 ta durante 30 min., después se enfría con hielo y se filtra. El

11.12.69.



5 filtrado es evaporado hasta sequedad bajo vacío y el residuo, disuelto en 30 cm³ de agua, es tratado con negro animal. Se filtra, se evapora hasta sequedad y se cristaliza este producto obtenido en metanol. Se lava con éter y se obtienen 12,5 g (o sea 97%) de producto, el cual aunque formado por una mezcla de isómeros treo y eritro, es utilizable no obstante tal como está para la continuación de la síntesis.

10 En caso de necesidad se pueden separar los constituyentes de la mezcla por cristalización fraccionada en metanol con 20% de agua, en que el isómero eritro es el menos soluble. Los dos clorhidratos estereoisómeros treo y eritro apenas pueden ser distinguidos por sus características espectrales I.R. o U.V., pero en cromatografía en capa delgada, la forma eritro aparece como la más móvil (soporte tierra de diatomeas G.F. 254 3/10 mm, eluyente, mezcla de acetato de etilo 60%, etanol 20% y agua 20%).

20 De cada clorhidrato estereoisómero puro (o de su mezcla) la disolución en el mínimo de una solución acuosa de bicarbonato de sodio libera la base libre (o la mezcla de bases libres) que se puede extraer con acetato de etilo.

25 Por lo que se sabe, estos compuestos no están descritos en la bibliografía.

Etapa H: Gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-tritilamino) metil 5-aminometil 2,3-dihidro 1-3-tiazino 4-carboxílico.

19.- Liberación del carboxilo.

30 Se introducen 12,88 g de la mezcla de isómeros
21.6.69.



10 DIC

5 treo y eritro que corresponde a la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-ter-butoxicarbonil, clorhidrato de alfa-aminometil) 5-aminometil 2,3-dihidro 1-3-tiazino-4-carboxílico en 320 cm³ de nitrometano, saturados con ácido clorhídrico gaseoso y enfriados con una mezcla de hielo-metanol. Se hace pasar por la suspensión formada una corriente de ácido clorhídrico gaseoso durante 50 minutos, y después se expulsa el ácido clorhídrico bajo vacío.

10 Por lo que se sabe, el compuesto formado no está descrito en la bibliografía.

2º) Tritilación:

15 Se pone la mezcla obtenida anteriormente bajo atmósfera de nitrógeno, se enfría con un baño de agua helada y se introducen 28 cm³ de trietilamina y 24 g de cloruro de tritilo en 80 cm³ de cloruro de metileno. Se abandona a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante una noche y se evapora hasta sequedad bajo vacío. Se disuelve el residuo en una mezcla de 200 cm³ de metanol y de 200 cm³ de cloruro de metileno y se añaden 16 cm³ de ácido acético. Se concentra hasta volumen mitad, se agita durante 0,5 horas a la temperatura ambiente, se filtra con succión, se seca y se recogen 7,161 g (o sea 38%) de producto tritilado, forma treo, prácticamente pura.

3º. Aislamiento del isómero eritro.

25 Se trata la solución madre obtenida anteriormente con negro animal, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío en baño maría. Se disuelve el aceite residual en 200 cm³ de éter, se añaden gota a gota 20 cm³ de agua y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se filtra con succión, se
30
11.12.69.



lava con éter y después con agua, y se obtienen 8,368 g de producto tritilado, forma eritro, que contiene un poco de isómero treo.

5 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

4º) Isomerización de la forma eritro a la forma treo.

Se suspenden 8,368 g de derivado tritilado, forma eritro, en 170 cm³ de metanol, se enfría a 10°C, se añaden 11,8 cm³ de óxido de litio acuoso 3,4 N, y se mantiene durante 3 minutos a la temperatura ambiente. Se añade a continuación ácido acético (aproximadamente 2,5 cm³) hasta la obtención de un pH ligeramente ácido y después se calienta con un baño a 60°C durante 10 minutos. Se filtra con succión, se lava con metanol y se recogen 4,728 g de derivado tritilado, forma treo.

15 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La solución madre es tratada por otra parte con negro animal, se filtra, se lava la parte insoluble en metanol, que se reúne con el filtrado y se evapora hasta sequedad bajo vacío. El residuo es disuelto en 10 cm³ de éter, se añaden 1 cm³ de ácido acético y 1 cm³ de agua. Se abandona durante 2 horas a la temperatura ambiente, se filtra con succión y se obtienen 1,673 g de derivado tritilado forma eritro que se isomeriza tal como se describe anteriormente para obtener, de esta manera, 0,887 g de derivado de la forma treo.

5º) Purificación del isómero treo.

30 Se reúnen las diferentes cantidades del producto
21.6.69.



to forma treo, o sea 12,77 g, se añaden 10 cm³ de metanol y se calienta a reflujo. Se filtra, se seca después de lavar con éter y se obtienen 12,13 g (o sea 95%) de producto utilizable para la continuación de la síntesis.

5 El producto se presenta bajo forma de cristales incoloros, que funden con descomposición hacia 240°C (mientras que el isómero eritro funde con descomposición hacia 220°C).

10 Es soluble en alcohol acuoso, poco soluble en dimetilformamida y dimetilsulfóxido, insoluble en los disolventes orgánicos hidrófobos.

Análisis : C₂₇H₂₅N₃SO₃ = 471,55

Calculado : C% 68,77 N% 8,91 S% 6,80 H% 5,35

Encontrado: 69 8,6 7,1 5,3

15 Etapa I: Gamma-lactama del ácido DL 6H,7H.-cis 7-tritilamino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico.

Se ponen en suspensión 14,15 g de gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-tritilamino)-metil 5-metil 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico, forma treo, en 140 cm³ de piridina anhidra puesta bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 10,2 g de dicitclohexil carbodiimida, se agita durante 5 minutos, y se introducen 300 cm³ de cloruro de metileno anhidro, y después 300 cm³ de nitrometano anhidro. La suspensión blanca resultante es abandonada al abrigo de la luz a la temperatura ambiente durante 65 horas; se filtra con succión la dicitclohexilurea que ha cristalizado, se enjuagan los cristales con cloruro de metileno, se concentran el filtrado y los líquidos de lavado bajo vacío hasta 1/4 del volumen, se trata con negro animal, se filtra y se evapora hasta sequer

21.6.69.

17 SEP. 1969



dad bajo vacio. Se cristaliza el residuo triturando en éter, se filtra con succión y se conservan las aguas madres de lavado.

5 El producto cristalino es disuelto en 30cm³ de acetato de etilo, se precipita por adición de 2 cm³ de agua, se diluye con 35 cm³ de éter y se filtran con succión 9,3 g de cristales incoloros, solvatados con media molécula de agua, que funden a aproximadamente 200°C (con descomposición).

10 Por adición de agua a la solución etérea más arriba obtenida, se recuperan todavía 0,18 g más de producto idéntico al de la primera tanda.

El producto obtenido es utilizable para la continuación de la síntesis.

15 Para el análisis, se recristaliza en acetato de metilo y se obtiene una muestra anhidra, p. de f. aproximadamente 240°C con descomposición. Análisis del producto solvatado con 1/2 molcs de agua $C_{27}H_{23}O_2N_3S \cdot 1/2 H_2O = 462,5$.

Calculado: C% 70,16 H% 5,23 N% 9,08 S% 6,93

20 Encontrado: 69,9 5,5 9,1 6,8

Espectro I.R. en cloroformo.

NH libre 3.440 cm⁻¹ + NH asociado

beta-lactama 1777 cm⁻¹

gamma-lactama 1698 cm⁻¹

25 C=O 1663 cm⁻¹

30



17 S

Espectro U.V. 1^a) en etanol

- Inflexión hacia 226 m μ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 424$
- 254 m μ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 125$
- 5 259-260 m μ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 121$

2^a) En etanol con ácido clorhídrico 0,1 N.

- Inflexión hacia: 225-6 m μ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 425$
- 10 253-4 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 127$
- 259-60 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 123$

3^a) En etanol con sosa 0,1 N.

- máx 260 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 78$
- 15

Resonancia magnética nuclear 60 Mhz en CDCl₃.

La constante de acoplamiento entre los dos protones del ciclo beta-lactama es de 5 Hz, lo cual confirma la configuración cis de dos hidrógenos.

- 20 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa J: Gamma-lactama del ácido DL 6H.7H-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-on 4-carboxílico, X con R₂ = H.

- 25 Se introducen 6 g de gamma-lactama del ácido DL.6H.7H-cis 7-tritilamino 3-aminometil cef-3-on 4-carboxílico en 42 cm³ de nitrometano saturado con ácido clorhídrico gaseoso, a la temperatura de 20 C. Se agita a la temperatura ambiente durante 10 minutos, después se expulsa el ácido clorhídrico bajo vacío, se añaden 60 cm³ de éter,

30

17 SEP 1969



se filtra con succión, se lava con éter y se seca. El clor- -
 hidrato así obtenido es introducido en 30 cm³ de etanol bajo -
 atmósfera de nitrógeno, se añaden rápidamente, agitando, 2,3 -
 cm³ de trietilamina y se prosigue la agitación durante 10 mi-
 5 nutos. Se enfría con hielo, se filtra con succión, se lava --
 con etanol y después con éter, y se recogen 2,6 g (o sea 93%)
 de producto utilizable sin otra purificación para la formación
 de derivados de acilación o para el desdoblamiento.

Para el análisis, se recristaliza el producto en
 10 agua bajo forma de clorhidrato y se libera la base por adición
 de trietilamina.

El producto es soluble en agua, dimetilsulfóxido
 y dimetilformamida, poco soluble en etanol o insoluble en - -
 éter.

15 Análisis: C₈H₉O₂N₃S = 211,24
 Calculado: C% 45,49 H% 4,30 N% 19,90 S% 15,18
 Encontrado: 45,7 4,5 20,0 14,9

Espectro I.R. en la mezcla nujol.

beta-lactama a 1754 cm⁻¹
 20 gamma-lactama a 1684 cm⁻¹
 Doble enlace C=C 1647 cm⁻¹
 y varias otras absorciones en las regiones de OH y NH.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descri-
 to en la bibliografía.

25 Ejemplo 2.- Preparación de la gamma-lactama del
ácido DL-6H.7H-cis 7-orto-ftalimido 3-aminometil cef-3-en 4-
carboxílico.

Se introducen 106 mg de gamma-lactama del -
 ácido DL-6H.7H-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-en 4-carboxíli-



lico en 1 cm³ de dimetilformamida, se añaden 125 mg de anhídrido homoftálico y se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, se añaden 10 cm³ de agua, se agita durante 5 minutos, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se purifica el producto por di-
 5 solución en 1 cm³ de dimetilsulfóxido. Se filtra, se añaden al filtrado 1 cm³ de metanol y después 1 cm³ de agua. Se filtra con succión, se lava el producto con metanol acuoso y con éter y se obtienen 120 mg (o sea 70%) de pro-
 10 ducto que funde por encima de 260°C. Se presenta bajo forma de cristales incoloros, solubles en dimetilformamida y dimetilsulfóxido así como en los álcalis acuosos, poco so-
 lubles en los disolventes orgánicos habituales.

Análisis : C₁₇H₁₅O₅N₃S = 373,37

15 Calculado : C% 54,68 H% 4,05 N% 11,26 S% 8,58

Encontrado: 54,9 4,2 11,0 8,7

Espectro I.R. en la mezcla nujol.

Bandas a 1767 cm⁻¹ beta-lactama

1678 cm⁻¹ 1.704-1.658 cm⁻¹ gamma-lactama + amida + ácido.

20 1532 cm⁻¹ segunda amida.

absorción en la región OH/NH asociados y OH ácido aromático.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Ejemplo 3. Preparación de la gamma-lactama del ácido DL-6H.7H-cis 7-parasulfonil fenilacetanido 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico.

Se ponen en suspensión, agitando, 106 mg de gamma-lactama del ácido DL-6H.7H-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico en 1 cm³ de dimetilformamida, se

30
21.6.69.

26 JUN 1969



añaden 277 mg de sal de sodio del ácido para-sulfonilfenil acético y 115 mg de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas, se filtra con succión la dicitclohexilurea, se añaden 3 cm³ de dioxano y se filtra con succión el producto formado. Se recristaliza en una mezcla de agua-dioxano.

Se obtienen 162 mg (o sea 70%) teniendo en cuenta el hecho de que el producto está solvatado con 2 moléculas de dioxano. Pierde 18,6% de su peso a 100°C bajo vacío. Los valores del microanálisis siguiente han sido calculados para una solvatación con 1/2 molécula de dioxano.

Análisis : C₁₈H₁₈O₇N₃S₂Na = 475,46

Calculado :	C% 45,44	H% 3,82	N% 8,84	S% 13,48
Encontrado:	45,1	4,0	8,8	13,2

Espectro I.R. en la mezcla nujol

Bandas a 1781 cm⁻¹ beta-lactama

1698 y 1655 cm⁻¹ C=O de amida

1560 cm⁻¹ segunda amida

absorción en la región OH/NH asociados.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 4: Preparación de la gamma-lactama del ácido DL 6H.7H-cis 7-para-amino fenilacetamido 3-amino-metil cef-3-em 4-carboxílico.

Se prepara en primer lugar el anhídrido del ácido para-aminofenil acético protegiendo previamente la función amina por tritilación.

Se introducen 755 mg de ácido para-aminofenila



cético en 13,5 cm³ de una solución acuosa 1 N de dietilamina, se añaden 2,25 g de cloruro de tritilo y se agita durante 0,5 horas. Se decanta, se añaden 10 cm³ de acetato de etilo y 5 cm³ de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con éter. Se evaporan los extractos hasta sequedad bajo vacío, se seca y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se añade dietilamina y se ceba la cristalización por rascado. Se añade éter, se filtra con succión, se introduce el residuo en una mezcla de éter-agua, se añade ácido acético hasta disolución del producto, se lava con agua, se seca, se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad bajo vacío. El producto cristaliza en éter de petróleo y se obtienen 1,15 g (o sea 60%) del ácido para-tritilaminofenil acético.

Se introducen 786 mg de ácido para-tritilaminofenil acético en 8 cm³ de cloruro de metileno anhidro puesto bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 250 mg de carbodiimida y se agita enfriando a 10°C durante 1 hora. Se filtra con succión la urea, se concentra el filtrado hasta sequedad y se disuelve el residuo que está constituido por el anhídrido del ácido para-tritilamino fenil acético en 4 cm³ de dimetilformamida.

A la solución anterior se añaden 106 mg de gamma-lactama del ácido DL 6H.7H-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico y se agita a la temperatura ambiente durante una noche.

Se añade a continuación cloruro de metileno, se lava con agua, se extraen las aguas de lavado con éter, se reúnen las fases orgánicas, se seca y se reduce a pequeño volumen bajo vacío, sin calentar. Se precipita con

21.6.69.



éter, se filtra con succión, se lava con éter y se obtienen 233 mg de gamma-lactama del ácido DL-6H.7H-cis 7-para-tri-tilamino fenilacetamido 3-aminometil cef-3-en 4-carboxíli-
co.

5 Se saturan 10 cm³ de nitrometano con ácido clorhídrico gaseoso, se enfría con hielo y se introducen los 1,045 g de derivado tritilado anterior. Se agita durante 5 minutos a la temperatura ambiente, se expulsa el exceso del ácido clorhídrico, se filtra con succión, y
10 se obtienen 570 mg de producto que funde por encima de 250°C. Se purifican 210 mg de este producto de la manera siguiente, se introducen en una solución acuosa diluída de ácido clorhídrico, se neutraliza por adición de trieti-
15 lamina, se filtra con succión, se lava con metanol y después con éter. Se obtienen 150 mg de gamma-lactama del ácido DL 6H.7H-cis 7-para-aminofenilacetamido 3-aminometil cef-3-en 4-carboxílico. El producto funde por encima de 250°C, se presenta bajo forma de cristales color anari-
llo paja.

20 Análisis : C₁₆H₁₆O₃N₄S = 344,39
Calculado : C% 55,8 H% 4,7 N% 16,26 S% 9,3
Encontrado: 55,5 4,9 16,1 9,1

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Ejemplo 5: Desdoblamiento de la gamma-lactama del ácido DL-6H.7H-cis 7-amino-3-aminometil cef-3-en 4-carboxílico.

30 Se disuelven 3 g de ácido D(-) tartárico puro en 15 cm³ de agua, se introducen 3,17 g de la gamma-lactama del ácido DL 6H.7H-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-en
21.6.69.

17 SEP.



4-carboxílico, después se añaden 15 cm³ de metanol. Cris-
tali-
za el tartrato. Se vuelven a añadir 15 cm³ de metanol, se agi-
ta durante 5 minutos, se filtra con succión, se lava con metan-
ol y después con éter. Se obtienen 2,16 g (o sea 80%) de la
5 sal diastereoisómera, $[\alpha]_D^{20} = + 77^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1\%$, en - -
agua).

Se tritura el tartrato antes obtenido durante --
5 minutos en 17 cm³ de etanol y después se añaden gota a gota
1,9 cm³ de trietilamina. Se agita a la temperatura ambiente -
10 durante 15 minutos, se filtra con succión, se lava con etanol
y con éter, y se obtienen 1,2 g de gamma-lactama del ácido L -
(+)-6H.7H-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico $[\alpha]_D^{20} = + 226^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1\%$, en agua).

Por lo que se sabe, este compuesto no está des--
15 crito en la bibliografía.

A partir de la solución madre del tartrato anto-
rior se puede obtener el otro isómero.

Se procede de la siguiente manera: a la solu- -
ción madre se añade trietilamina hasta la obtención de un pH -
20 ligeramente alcalino, se concentra sobre baño maría a 35° C, -
bajo vacío, se introduce el residuo en 20 cm³ de etanol, se --
filtra con succión, se lava con etanol y con éter. Se obtie--
non 1,48 g de gamma-lactama del ácido D(-) 6H.7H-cis 7-amino-3
-aminometil cef-3-em 4-carboxílico.

25 Por lo que se sabe, este compuesto no está descri-
to en la bibliografía.

Ejemplo 6: Preparación de la gamma-lactama del
ácido L-(+)-6H.7H-cis-7-(2'-tienilacetanido) 3-aminometil cef-
3-em 4-carboxílico.

30 Se ponen en suspensión 50 mg de gamma-lactama

17 SEP. 1969



dcl ácido L-(+)-6H.7H-cis 7-amino 3-aminometil cof-3-en 4-carboxílico en 4 cm³ de agua enfriada con hielo, se añaden 0,5 cm³ de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %, y después 5 gotas de cloruro de tienil acetilo. Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos a la temperatura ambiente, se vuelve a añadir la misma cantidad de la solución del bicarbonato, y se prosigue la agitación durante 15 minutos más.

Se filtra con succión, se lava con agua, se extrae con metanol y después con éter. Se obtienen 57 mg (o sea 75 %) de producto cuya pureza es confirmada por cromatografía en capa delgada, Rf 0,62, idéntico al producto obtenido por semisíntesis.

El producto funde por encima de 260°C, $\alpha_D^{20} = +145,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1% en dimetilformamida).

El espectro I.R. en la mezcla nujol es susceptible de superponerse con el del producto semisintético.

De manera análoga, trabajando según el ejemplo 4, se obtiene la gamma-lactama del ácido L-(+) 6H.7H-cis 7-paraaminofonilacetamido 3-aminometil cof-3-en 4-carboxílico, $\alpha_D^{20} = +147^\circ \pm 3,5^\circ$ (c = 0,7 %, dimetilformamida).

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 27 de junio de 1.968, bajo el número FV 156.898, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30

21.6.69

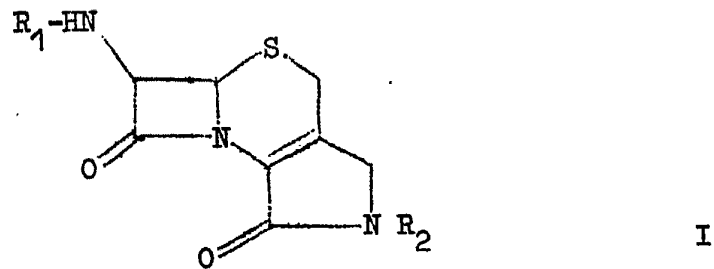
- 31 -



REIVINDICACIONES

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:

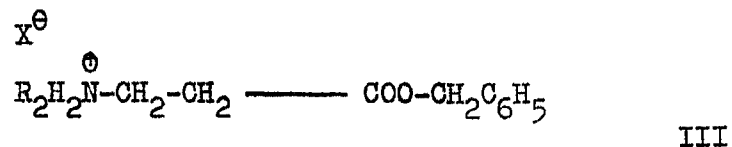
- 5 1.- Un procedimiento de preparación de derivados de la cefalosporina de fórmula general I



10 en la cual R₁ representa un radical acilo sustituido o no, y R₂ representa hidrógeno, un radical alcoholo o un radical arilo, pudiendo estar estos radicales sustituidos o no, estando caracterizado este procedimiento porque se hace reaccionar un amino ácido de fórmula II

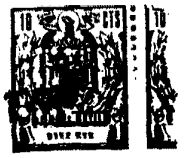


con el alcohol bencílico en presencia de un agente ácido, de fórmula XH, siendo X un anión halógeno o sulfónico, se obtiene una éster-sal de fórmula III



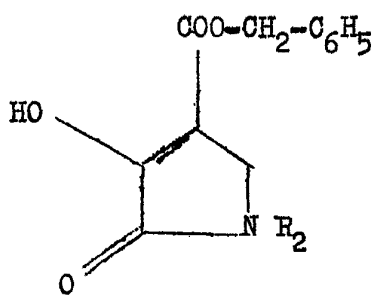
21.6.69.

07 SEP



que se condensa con un oxalato de alcohol o de aralcohol, se obtiene un 2,3-dioxo pirrolidino 4-carboxilato de bencilo de fórmula IV

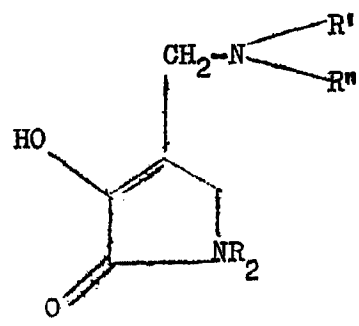
5



10

el cual por hidrogenólisis, seguida de aminometilación según la reacción de Mannich, conduce a una 2,3-dioxo 4-(R', R'')-aminometil pirrolidina, de fórmula V

15



20

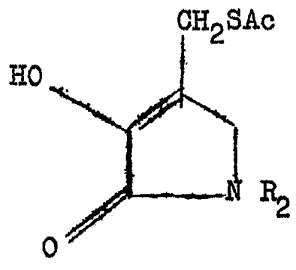
en la cual R' y R'' representan radicales alcohol, o aralcohol, o forman conjuntamente el radical de un heterociclo, se desplaza en este compuesto el grupo amina sustituida - - -



por un grupo tioacilo, se obtiene una 2,3-dioxo -

4-acil tiometil pirrolidina de fórmula VI

25



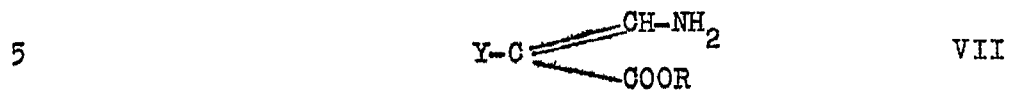
VI

30

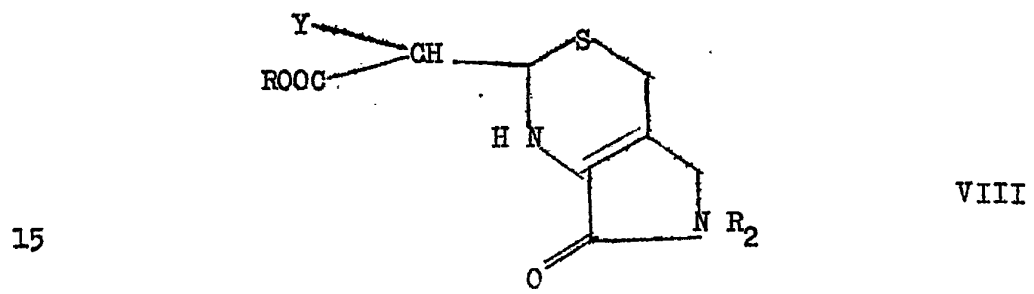
21.6.69

17 SEP. 1968

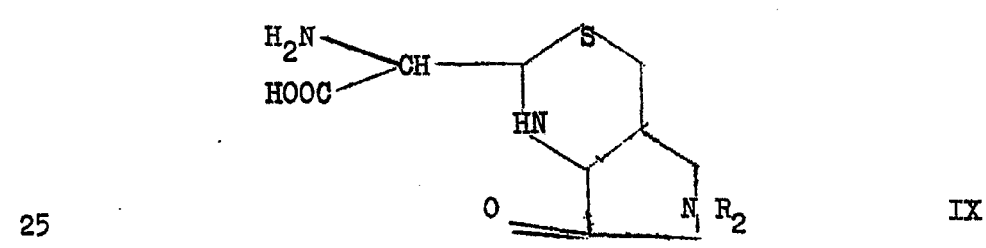
en la cual Ac representa el radical acilo, se libera la función tiol por una alcoholisis ácida, después se condensa el mercaptano resultante con una enamina de fórmula VII



en la cual Y representa un grupo acilamino y especialmente el grupo ftalimido, se obtiene una gamma-lactama del ácido 2-(alfa-R-oxi carbonil-alfa-Y-metil) 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico, de fórmula VIII



de la que se escinde el grupo amida, después se libera el carboxilo, se obtiene una gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-aminometil) 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico de fórmula IX



que se trata con un agente de tritilación, se obtiene una gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-tritilamino) -

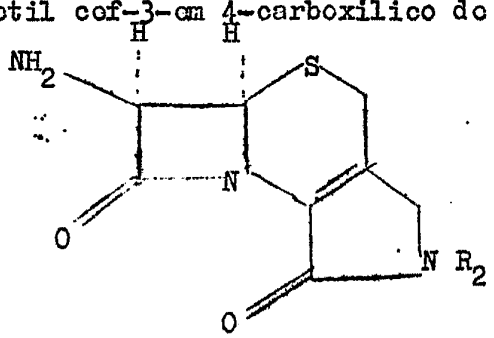
30

17 SEP.



metil 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico bajo
 forma de una mezcla de isómeros treo y critro, se aísla el isó-
 mero treo, se convierte el isómero critro por tratamiento con
 un agente alcalino en isómero treo, se somete éste a cierre de
 5 ciclo, se efectúa la destitilación del producto con ciclo ce-
 rrado, se obtiene la gamma-lactama del ácido DL 6H,7H-cis 7-
 amino 3-aminometil cof-3-on 4-carboxílico de fórmula X:

10



X

que se desdobra, llegado el caso, y cuyo tratamiento con el --
 15 agente de acilación escogido proporciona el producto de fórmula
 la I deseado.

2.- Un procedimiento según la reivindicación -
 1, caracterizado porque el agente ácido en cuya presencia se -
 hace reaccionar el alcohol bencílico con el producto de parti-
 20 da, es un ácido sulfónico y especialmente el ácido para-toluen
 sulfónico.

3.- Un procedimiento según la reivindicación -
 1, caracterizado porque la condensación de la éster sal de fór-
 mula III con un oxalato de alcohol o de aralcohol se efectúa
 25 en presencia de un agente alcalino y especialmente de un alco-
 holato alcalino tal como el ter-butolato de potasio.

30



17 SEP. 1969

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el oxalato de aralcohilo es oxalato de bencilo.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenolisis del 2,3-dioxo 4-carboxilato de bencilo de fórmula IV se efectúa en presencia de un catalizador de hidrogenación y especialmente en presencia de un catalizador a base de paladio.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la aminometilación se efectúa por acción de formaldehído y de clorhidrato de morfolina en medio clorhídrico y se obtiene el clorhidrato de una 2,3-dioxo 4-morfolino metil pirrolidina de fórmula V, con $R' + R'' = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2$.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se desplaza el grupo amina del producto de aminometilación por acción de ácido tioacético en presencia de bicarbonato de sodio y de fosfato monosódico y se obtiene una 2,3-dioxo 4-acetil tiometil pirrolidina de fórmula VI con $\text{Ac} = \text{COCH}_3$.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la función tiol de la 2,3-dioxo 4-acetil tiometil pirrolidina es liberada por metanólisis efectuada en presencia de ácido para-toluensulfónico.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el mercaptano resultante de la metanólisis según la reivindicación 8 es condensado en el mismo medio de la metanólisis con la enamina de ftalimido malonaldehidato de ter-butilo, y se obtiene una gamma-lac-

30



tama del ácido 2-(alfa-ter-butoxicarbonil ftalimido metil) 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico de fórmula VIII con R = ter-butilo e Y = ftalimido.

5 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación según la reivindicación 9 se efectúa en presencia de acetato de amonio trabajando a baja temperatura.

10 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la eliminación del grupo ftaloilo de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-ter-butoxicarbonil ftalimido metil)-5-aminometil 2,3-dihidro-1,3-tiazino 4-carboxílico se obtiene por hidrazinólisis en disolvente polar y especialmente en dimetilformamida, y está seguida por un tratamiento con ácido clorhídrico acuoso.

15 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la liberación del carboxilo de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-ter-butoxicarbonil clorhidrato de aminometil)5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico se obtiene con ácido clorhídrico gaseoso en medio anhidro, en un disolvente tal como nitrometano.

20 13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la tritilación de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-amino)-metil 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico se efectúa con cloruro de tritilo en presencia de un agente alcalino tal como la trietilamina.

25 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la conversión de la forma eritro de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-tritilamino)-metil 5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico se efectúa con cloruro de tritilo en presencia de un agente alcalino tal como la trietilamina.

30 21.6.69.



xílico a la forma tréo se efectúa con ayuda de hidróxido de litio y se trabaja en medio metanólico.

5 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el cierre de ciclo de la gamma-lactama del ácido 2-(alfa-carboxi alfa-tritilamino) metil-5-aminometil 2,3-dihidro 1,3-tiazino 4-carboxílico se obtiene por acción de dicitclohexilcarbodiimida, y se trabaja en una mezcla constituida por nitrometano, piridina y cloruro de metileno.

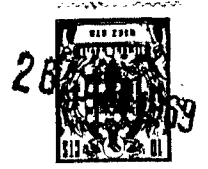
10 16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la destitilación de la gamma-lactama del ácido DL 6H,7H-cis 7-tritilamino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico se obtiene por acción de ácido clorhídrico gaseoso, y se trabaja en nitrometano.

15 17.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el desdoblamiento de la gamma-lactama del ácido DL 6H,7H-cis 7-amino 3-aminometil cef-3-em 4-carboxílico se efectúa con ayuda del ácido D (-)-tartárico trabajando en metanol acuoso, se aísla el tartrato diastereoisómero del enantiómero L(+) que se descompone por acción de una base y especialmente de una base orgánica tal como trietilamina.

20

18.- Un procedimiento de preparación de derivados de la cefalosporina.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dos dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.



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

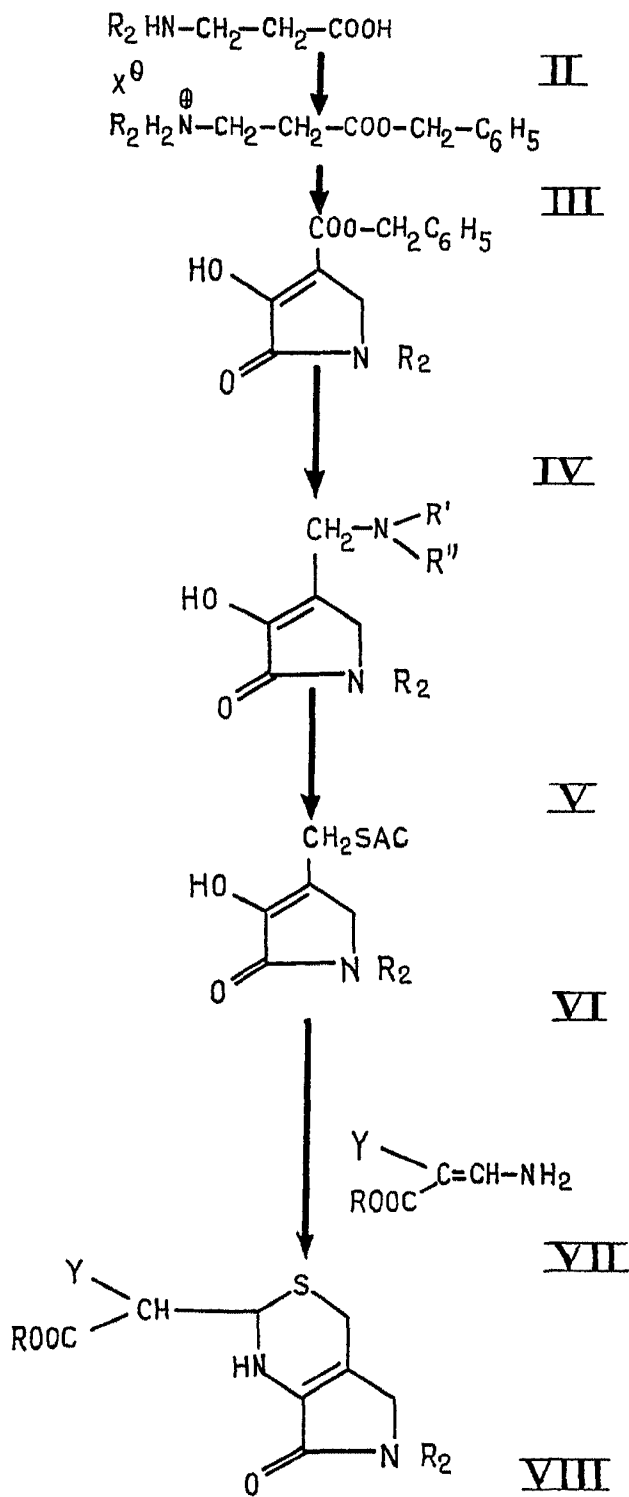
Madrid, 26 JUN 1969

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

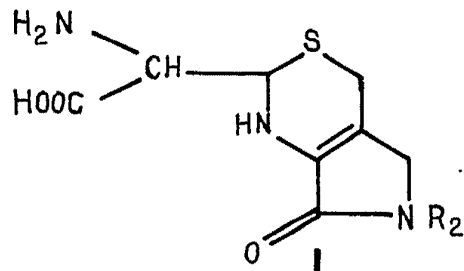
G.D.S.
21.6.69.

26

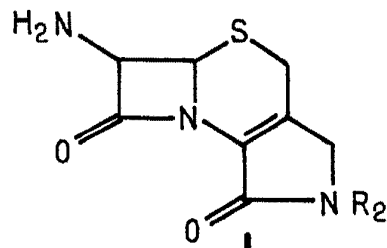


Handwritten signature or initials.

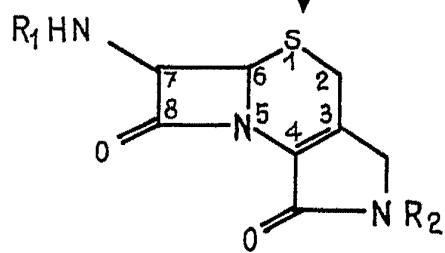
26 JUN



IX



X



I