

373176

PATENTE DE INVENCION

Case 6591/1-3

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>H-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

373176



Memoria Descriptiva

sobre:

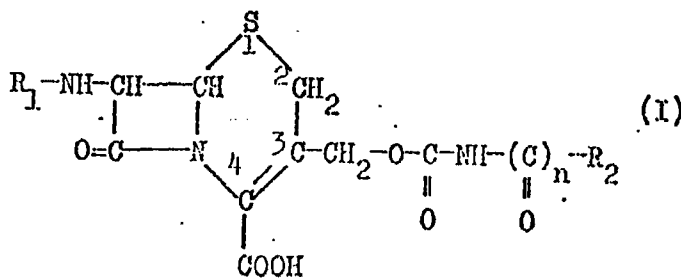
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO O-DESACETIL-
-7-N-ACILAMINO-CEFALOSPORICOS.

====

Solicitante CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

====

El objeto de la invención es la obtención de ácido
O-desacetil-7-N-acilamino-cefalosporicos de fórmula



375176



150000000

5. en la que R_1 significa el resto acilo de un ácido alcano inferior-carboxílico, cíclicamente sustituido, que lleva un grupo amino libre enlazado con un átomo de carbono de carácter alifático, R_2 significa un átomo de hidrógeno ó un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, y n representa 0 ó 1, así como, en caso dado, sus sales internas.

10. Un ácido alcano inferior-carboxílico, cíclicamente sustituido, de fórmula R_1-OH , es, por ejemplo, un ácido fórmico, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, metiletilacético, trimetilacético ó caprónico correspondiente, preferentemente el ácido acético.

15. El sustituyente cíclico del ácido alcano inferior-carboxílico puede estar saturado ó sin saturar y tener propiedades cicloalifáticas ó aromáticas; aquí pueden estar los átomos de carbono de anillo de un sustituyente de anillo de éstos en caso dado sustituido por heteroátomos, tales como átomos de azufre, oxígeno ó nitrógeno.

20. Los sustituyentes cíclicos con propiedades cicloalifáticas son los restos de hidrocarburo cicloalifáticos, en caso dado sustituidos, que contienen 3 - 8, especialmente 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, tales como los grupos cicloalquilo, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo ó los grupos cicloalquenilo, por ejemplo los grupos 1-, 2- ó 3-ciclopentenilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo, 25. 1-, 2-, 3- ó 4-cicloheptenilo.

Los sustituyentes cíclicos con propiedades aromáticas . . .



373176

5 NOV 1969

son los restos mono-carbocíclicos ó -heterocíclicos, en caso dado sustituidos, de caracter aromático, tales como el fenilo, piridilo, tienilo ó furilo.

5. Sustituyentes de los restos cíclicos arriba mencionados son los restos de alquilo inferior, tales como los restos de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo ó terc.-butilo, los grupos alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos metoxi, etoxi, n-propiloxi ó isopropiloxi, los átomos de halógeno, por ejemplo, los átomos de fluor, cloro ó bromo ó el pseudohalógeno trifluormetilo y el grupo nitro.
- 10.

15. El grupo amino libre, enlazado con un átomo de carbono alifático del ácido alcano inferior-carboxílico cíclicamente sustituido, puede sustituir tanto un átomo de carbono del resto del ácido alcano inferior-carboxílico, como también aquel de un sustituyente cíclico con propiedades cicloalifáticas.

Un resto hidrocarburo R_2 , en caso dado sustituido, es un resto alquilo inferior sin sustituir ó halogeno-sustituido; el sustituyente se encuentra preferentemente en la posición β ó γ .

20. La letra n significa en primer lugar 0, pero puede significar también 1.

Los compuestos según la presente invención se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros, por ejemplo, como racematos, ó isómeros puros, por ejemplo, como antípodas.

25. Los nuevos compuestos muestran un efecto antibacterial de larga duración contra las bacterias gram-positivas, ante todo contra las bacterias gram-negativas, por ejemplo, contra Staphylococcus aureus (resistente a la penicilina) Escherichia coli, Klebsiella



373176

pneumoniae, Salmonella typhosa, Pseudomonas y Bacterium proteus, como se puede demostrar, por ejemplo, a base de ensayos con animales, por ejemplo, en ratones. En éstos últimos tienen los compuestos de la presente invención una eficacia quimioterapéutica en

5. administración subcutánea, especialmente también en administración oral, según la clase de la infección bacteriana, en dosis de aproximadamente 0,001 g/kg hasta aproximadamente 0,3 g/kg. Aquí muestran los nuevos compuestos, también en aplicación oral, una eficacia destacada que se puede comparar con aquella de la administración subcutánea.
- 10.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear por lo tanto como medios antibacteriales para el tratamiento de las infecciones originadas por los microorganismos gram-positivos ó gram-negativos, especialmente por los arriba mencionados, además como aditivo a los piensos para los animales, para la conservación de los alimentos ó como desinfectante.

15.

La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa un resto de ácido aminoacético, cíclicamente sustituido y R_2 significa un resto alquilo inferior, en caso dado cloro-sustituido, y n representa 0, así como, en caso dado, sus sales internas; éstos compuestos muestran destacados efectos antibacteriales de la clase arriba mencionada. Estos compuestos, en primer lugar el ácido O-desacetil-O-(N- β -cloroetilcarbamoil)-7-N-(α -amino-fenilacetil)-amino-cefaloesporáico, así como el correspondiente compuestos O-desacetil-O-(N-metilcarbamoil)- y O-desacetil-O-(N-etilcarbamoil) y sus sales, en caso dado internas, muestran en el ensayo con animales, por ejemplo, en los ratones

20.

25.



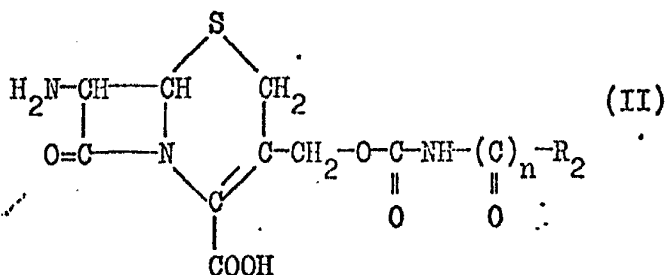
5 NOV. 1969

373176

en administración subcutánea y, especialmente oral, en dosis de aproximadamente 0,001 g/kg hasta aproximadamente 0,3 g/kg unos efectos antibacteriales excelentes de larga duración contra los microorganismos arriba mencionados, por ejemplo, los microorganismos gram-positivos y, especialmente, gram-negativos.

5.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Así se obtienen, por ejemplo, sí en los compuestos de fórmula



se introduce el resto acilo R_1 en el grupo 7-amino.

10.

La reacción de arriba se puede efectuar en forma en sí conocida, especialmente en la manera adecuada para la acilización de grupos amino débilmente básicos mediante aminoácidos, por ejemplo, haciendo reaccionar el producto de partida de fórmula II con una sal de adición de ácido, especialmente con la sal de un hidrácido halogenado, por ejemplo, del ácido clorhídrico, de un haluro de ácido, en primer lugar el cloruro, de un ácido de fórmula R_1 -OH.

15.

Además se puede lograr asimismo el compuesto de fórmula I deseado, mediante tratamiento de un producto de partida de fórmula II con un anhídrido N-carboxi (anhídrido de Leuchs), de un ácido de fórmula R_1 -OH, especialmente de uno en el cual el grupo amino libre

20.

373176



- restos de fenilo, así como restos de bifenililo, por ejemplo, el resto 4-bifenililo, ó grupos heterocíclicos de caracter aromático, por ejemplo, restos 2-furilo, especialmente el resto carbo-terc.-butiloxi, así como el resto carbo-terc.-pentiloxi, el resto
5. carbo-difenilmetoxi, el resto carbo-2-(4-bifenilil)-2-propiloxi, el resto carbo-1,1-difeniletoxi ó el resto carbo-2-furfuriloxi, así como los restos carbo-cicloalcoxi en los cuales cicloalquilo significa preferentemente un grupo cicloalquilo policíclico, especialmente el resto carboadamantiloxi.
10. Los restos acilo de semiésteres del ácido carbónico que se pueden disociar reductivamente, por ejemplo, al tratar con hidrógeno catalíticamente activado, tal como activado con metal, por ejemplo, los catalizadores de níquel ó paladio, ó con hidrógeno nascente, que se puede obtener, por ejemplo, por reacción de metales, por
15. ejemplo, cinc ó aleaciones, amalgamas ó sales de metales, tales como el acetato de cobalto-II, sobre medios cededores de hidrógeno adecuados, tales como ácidos, especialmente los ácidos alcano inferior-carboxílicos en primer el ácido acético, ó alcoholes, tales como alcanoles inferiores, son, por ejemplo, los restos carbo-alcoxi inferior, en los cuales el alquilo inferior en la posición α está
20. sustituido por grupos aromáticos, especialmente restos fenilo, ó en la posición β por átomos de halógeno, especialmente átomos de cloro, especialmente el resto carbo-2,2,2-tricloroetoxi, así como el resto carbo-2-yodoetoxi ó carbo-benciloxi.
25. Los grupos carbo-alcoxi inferior, en los cuales el resto alquilo inferior en la posición α contiene un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, fenilos metoxi-sustituido, en primer lugar un grupo m-alcoxi inferior, por ejemplo, m-metoxifenilo, preferentemente el



373.176

grupo 3,5-dimetoxi-fenilo, se pueden disociar también fotolíticamente en forma en sí conocida, por ejemplo, al iluminar con luz ultravioleta, producida preferentemente por una lámpara de vapor de mercurio de alta presión.

5. Otros grupos protectores de amino son, por ejemplo, los grupos poliarilmetilo, donde aril significa preferentemente un grupo fenilo, en caso dado sustituido, especialmente el grupo tritilo. Tales grupos se pueden disociar en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con medios ácidos adecuados, tales como un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ó un ácido orgánico, por ejemplo, el ácido fórmico ó acético.

10. Además, los grupos azido, así como nitro se pueden transformar en forma reductiva y en sí conocida en el grupo amino libre, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, tal como por un catalizador de paladio, así como nascente.

15. Un grupo 4-carboxilo protegido es, por ejemplo, un grupo carboxilo esterificado transformable fácilmente, en primer lugar, en forma reductiva, ó bajo condiciones ácidas ó neutras ó alcalinas benignas en el grupo carboxilo, así como el grupo aciloxi carboxilo.

20. En forma reductiva, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno nascente, se pueden transformar en el grupo carboxilo libre, por ejemplo, ciertos grupos carboxi esterificados, especialmente los grupos carbo-alcoxi inferior en los cuales el alquilo inferior en la posición β contiene átomos de halógeno, especialmente átomos de cloro, y en especial el grupo carbo-2,2,2-tricloroetoxi así como carbo-2-yodoetoxi. Estos se pueden transformar en
- 25.

373176 5 NOV. 1969



el grupo carboxilo libre en forma en sí conocida, preferentemente al tratar con hidrógeno nascente, bajo condiciones ácidas ó neutras, por ejemplo, con cinc en presencia de un ácido alcano inferior-carboxílico adecuado, tal como ácido acético, especialmente ácido acético debilmente diluido, por ejemplo, al 90 %, ó con una sal metálica fuertemente reductora, tal como acetato de cobalto-II en presencia de agentes acuosos.

5. Un grupo carbo-alcoxi inferior, en el cual el alquilo inferior en la posición α está poliramificado y/ó en la posición α contiene restos de caracter aromático, tales como grupos de hidrocarburo aromático, en caso dado sustituidos, por ejemplo, restos fenilo, ó grupos heterocíclicos de caracter aromático, tal como el grupo 2-furilo, por ejemplo, el grupo carbo-terc.-butiloxi, así como el grupo carbo-terc.-pentiloxi, ó el grupo carbo-difenilmetoxi ó carbo-2-furfuriloxi, así como un grupo carbo-cicloalcoxi, donde cicloalquilo representa un resto policíclico, tal como el grupo carbo-adamantiloxi, se pueden transformar en el grupo carboxilo libre mediante tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico orgánico fuerte, preferentemente un ácido alcano inferior-carboxílico halogenado, en primer lugar el ácido trifluoracético.
- 10.
- 15.
- 20.

- Grupos carboxilo esterificados asimismo transformables con facilidad y bajo condiciones benignas en el grupo carboxilo libre son los grupos carboxilo sililizados así como estannilizados.
25. Estos son grupos que se pueden formar al tratar los compuestos con grupo carboxilo libre, así como las sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas del mismo, con

373176



- un agente de sililización adecuado, tal como un haluro tri-alquilo-inferior-silílico, por ejemplo, cloruro trimetilsilílico, ó una N-(tri-alquilo inferior-silil)-N-R_a-N-R_b-amina, donde R_a significa un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo inferior y R_b un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior ó un grupo tri-alquilo inferior-sililo (vease, por ejemplo, la patente británica Nr. 1.073.530) ó
5. con un agente de estannilización adecuado, tal como un bis-(tri-alquilo inferior-estaño)-óxido, por ejemplo, óxido bis-(tri-n-butil-estannoso, un hidróxido tri-alquilo inferior-estannoso, por
10. ejemplo, el hidróxido tri-etil-estannoso, un compuesto tri-alquilo-inferior-alcoxi inferior-estannoso, tetra-alcoxi inferior-estannoso ó tetra-alquilo inferior-estannoso, así como un haluro tri-alquilo-inferior-estannoso, por ejemplo, el cloruro tri-n-butyl-estannoso (vease, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente holandesa 67/17107). Los productos de partida arriba mencionados con
15. grupos carboxilo sililizados ó estannilizados se pueden transformar en los compuestos deseados con grupo carboxilo libre, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente cederor de hidrógeno, preferentemente neutro, especialmente agua ó alcohol, tal como un alcanol inferior, por ejemplo, el etanol.
- 20.

En un grupo aciloxi-carbonilo, significa acilo el resto de un ácido carboxílico, preferentemente un ácido carboxílico alifático, por ejemplo, un resto alcanolo inferior y, especialmente, el resto acetilo. Un-grupo aciloxi carbonilo se puede transformar

25. hidrolíticamente en el grupo carboxilo libre, en caso dado bajo condiciones alcalinas benignas, por ejemplo, una solución tampón adecuada, tal como una solución de tampón de fosfato débilmente

373176



básica.

- En forma en sí conocida se puede transformar una sal que se obtiene según el presente procedimiento en el compuesto libre, un compuesto libre obtenible según el presente procedimiento en
5. una sal. Las sales son, en primer lugar, las sales de aplicación farmacéutica, así como las sales que son adecuadas para fines de aislamiento, purificación y/o caracterización, por ejemplo, las sales con bases ó con ácidos, así como las sales internas. Las sales con bases son, en primer lugar, las sales de metal, especialmente
 10. las sales de metal alcalino, por ejemplo las sales sódicas ó potásicas ó las sales de metal alcalino-terreo, por ejemplo, las sales del magnesio ó del calcio, así como las sales amónicas, incluyendo las sales amónicas con bases orgánicas, tales como las tri-alquilo inferior-aminas, por ejemplo, la trimetilamina ó la tri-
 15. etilamina, ó los N-alquilo inferior-azacicloalcanos, por ejemplo, la 1-metil-pirrolidina ó la 1-etil-piperidina, así como la dibencil-etilendiamina ó la procaina. Estas se pueden obtener, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos libres ó de las sales internas con compuestos básicos, en caso dado con ayuda de intercamb-
 20. biadores de iones.

- Las sales de adición de ácido son, en primer lugar, aquellas con ácidos inorgánicos fuertes, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico ó sulfúrico ó con ácidos orgánicos fuertes, tales como los ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, por ejemplo, el ácido
25. metansulfónico, 2-hidroxietansulfónico ó p-toluenosulfónico, así como con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, por ejemplo, el ácido trifluoracético. Se pueden obtener, por ejemplo, mediante



373176

5 NOV. 1968

tratamiento de los compuestos libres con los correspondientes ácidos fuertes, si se desea, con ayuda de intercambiadores de iones.

5. Las sales internas que se presentan como Zwitterión se pueden obtener, por ejemplo, mediante tratamiento de una sal de adición de ácido con un intercambiador de iones débilmente básico, adecuado, ó mediante titración con una base, hasta el punto isoeléctrico, ó de una sal con una base mediante tratamiento con un ácido.

10. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán, en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres y las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales ó bien los compuestos libres.

15. Las mezclas de isómeros que se obtienen según el presente procedimiento, así como los racematos, se pueden separar, en forma en sí conocida, en los distintos isómeros, tales como antípodas (éstos últimos, por ejemplo, empleando mezclas de sales diastereo-isómeras).

20. La preparación de los compuestos según la presente invención se realiza en presencia ó bajo ausencia de diluyentes ó disolventes ó mezclas de los mismos, en caso dado en presencia de agentes de condensación y/ó catalizadores, si es necesario, bajo enfriamiento ó calentamiento y/ó en un recipiente cerrado bajo presión y/ó en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno.

25. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto

373176



- intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, además en aquellas en las que los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción ó los componentes de reacción se emplean, en caso dado, en forma de derivados, tales como sales.
- 5.

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

10. Los productos de partida a emplear según el presente procedimiento se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se obtienen los compuestos de partida de fórmula II, tratando, por ejemplo, un ácido 7-N-acil-amino-cefaloesporáico, en el cual el grupo acilo representa un resto acilo fácilmente dissociable, tal como uno de los
15. restos arriba mencionados, por ejemplo, el grupo carbo-terc.-butiloxi, ó preferentemente una sal, por ejemplo, una sal de metal alcalino ó amónica del mismo, con una solución de acetil esterasa acuoso (obtenida, por ejemplo, por fermentación de *Bacillus subtilis*, separación del material celulósico, eliminación de éste último en
20. una solución salina adecuada y purificación de la solución enzimática en un agente de adsorción adecuado) a un pH de aproximadamente 7,3, el compuesto del ácido O-desacetil-7-N-acil-amino-cefaloesporáico obtenido se trata con un derivado adecuado de un ácido carbámico, en caso dado N-sustituido, especialmente con un anhídrido interno, es decir, un isocianato, ó una sal del mismo, y en un compues-
25. to del ácido O-desacetil-O-carbamoil-7-N-acil-amino-cefaloesporáico así obtenible se disocia el grupo acilo fácilmente eliminable, un

373176



grupo carbo-terc.-butiloxi, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido trifluoracético.

5. Un producto de partida de fórmula I, con grupo amino protegido, se puede obtener por acilización de un producto de partida de fórmula II con un ácido amino-protegido de fórmula R_1-OH ó un derivado del mismo, según el método arriba descrito, además por acilización del ácido 7-amino-cefaloesporáico ó de un derivado adecuado, tal como un producto de sililización ó estannilización del mismo, con un ácido de éstos ó un derivado, disociar enzimáticamente el grupo acetilo con ayuda de acetilésterasa según el método de arriba y
10. tratamiento del compuesto obtenido con un derivado del ácido carbámico adecuado, tal como un isocianato, en caso dado después de transformar un producto sililizado ó estannilizado en el ácido libre.
15. Un producto de partida de fórmula I con grupo 4-carboxilo protegido y grupo amino en caso dado protegido, se puede formar, por ejemplo, sí ó bién en un derivado de ácido correspondiente, especialmente en un éster transformable reductivamente ó bajo condiciones ácidas ó neutras ó debilmente alcalinas en el ácido libre,
20. así como anhídrido, del ácido O-desacetil-O-carbamoil-7-amino-cefaloesporáico, el grupo amino se acila, por ejemplo, según el procedimiento arriba descrito con un ácido, en caso dado amino protegido, de fórmula R_1-OH ó un derivado del mismo, ó en un derivado de ácido correspondiente de un ácido 7-N- R_1 -aminocefaloesporáico,
25. en caso dado amino protegido, el grupo acetilo se disocia enzimáticamente y en la forma indicada se sustituye por un grupo carbamoilo y, sí se desea, se disocia un grupo amino protector.

373176



- Además se pueden obtener los productos de partida protegidos sí un ácido O-desacetil-7-N-acil-amino-isocefaloespórico, donde acilo representa el resto amino-protégido de fórmula R_1 ó un resto acilo fácilmente dissociable, por ejemplo el resto carbonato-butiloxi, ó preferentemente un derivado de ácido del mismo, se trata con un ácido carbámico de fórmula $HO-C(=O)-NH-[C(=O)]_n-R_2$, preferentemente un derivado capaz de reacción del mismo, tal como un isocianato correspondiente, y secuencia arbitraria, en un compuesto así obtenido, un grupo acilo distinto al grupo acilo R_1 se
5. transforma en forma conocida en éste y un grupo carboxilo libre se protege, por ejemplo, por esterificación, y el derivado del ácido O-desacetil-O-carbamoil-7-N-acil-amino-cefaloespórico así
10. obtenido se isomeriza. La etapa de isomerización se puede realizar en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con medios débilmente básicos, por ejemplo, bases orgánicas, nitrogenosas,
15. especialmente bases heterocíclicas terciarias de carácter aromático, en primer lugar bases del tipo piridina, tales como la misma piridina, así como las picolinas, colidinas ó lutidinas, además bases aromáticas terciarias, por ejemplo, aquellas del tipo anilina, tales como la dimetilnilina ó dietilnilina ó bases alifáticas
20. azacicloalifáticas ó aralifáticas terciarias, tales como la trietilamina, diisopropiletilamina, N-metil-piperidina ó bencildimetilamina. Además se pueden emplear también sales inorgánicas ú orgánicas de bases, especialmente de bases semi-fuertes hasta fuertes,
25. con ácido débiles, tales como acetato sódico, acetato trietilamónico ó acetato N-metil-piperidínico, así como otras bases análogas.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos



373176

5 NOV. 1963

- por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los compuestos en mezcla con un material excipiente farmacéutico orgánico ó inorgánico, sólido ó líquido, adecuado para aplicación enteral, topical ó parenteral. Para la formación de los mismos
5. entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, gelatina, azucar, tal como lactosa ó glucosa, fécula, tal como la fécula del maiz, del trigo, del arroz ó de la maranta, alcohol estearílico, ácido esteárico ó las sales del mismo, tales como el estearato del calcio
10. ó del magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicol, polialquilenglicol, vaselina ú otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas ó supositorios, ó en forma líquida, por ejemplo, como
15. soluciones, suspensiones ó emulsiones, así como ungüentos ó cremas. En caso dado estarán esterilizados y/ó contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación ó emulsión, facilitadores de la solución ó sales para variar la presión osmótica ó tampones. Los preparados, que también pueden contener
- 20 otras sustancias terapéuticamente valiosas, se obtienen según métodos conocidos.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria ó en forma de piensos para los animales ó aditivos a los piensos para los animales, que contienen los medios de

25. carga y alimentación usuales.

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

373176



Ejemplo 1

- A 5° se disuelven, mezclando bien, 0,57 g (1 mMol) de ácido O-desacetil-O-(N-β-cloroetil-carbamoil)-7-N- \overline{D} -(-)-α-fenilglicil]-amino-cefaloespórico en 1,91 cc (125 mMol) de ácido trifluoracético. Terminado el desarrollo de gas (es decir, después de un tiempo de reacción de unos 3 minutos) se vierte sobre 30 cc de éter enfriado y el precipitado amorfo, voluminoso, se separa por centrifugación, se lava 4 veces con éter fresco y se seca en alto vacío. Se obtiene así el trifluoracetato del ácido O-desacetil-O-
- 5.
10. (N-β-cloroetil-carbamoil)-7-N- \overline{D} -(-)-α-fenilglicil]-amino-cefaloespórico, que en el cromatograma de capa delgada en gel de sílice (revelado con vapor de yodo) en el sistema acetato de etilo: piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11) muestra un valor R_f de 0,08 y en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua
15. (67:10:23) un valor R_f de 0,24.

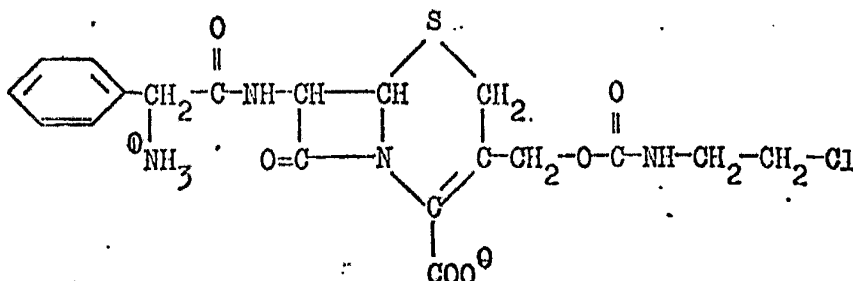
- Una solución de 0,1 g (0,173 mMol) de trifluoracetato del ácido O-desacetil-O-(N-β-cloroetil-carbamoil)-7-N- \overline{D} -(-)-α-fenilglicil]-amino-cefaloespórico en 0,4 cc (0,2 mMol) de ácido clorhídrico acuoso 0,5-N se lava tres veces, cada una con 1 cc de acetato de etilo y las soluciones orgánicas se vuelven a lavar una vez con 1 cc de agua y se desechan. Las soluciones acuosas reunidas se ajustan con una solución acuosa 2-N de bicarbonato sódico a un pH de 4,6 (punto isoeléctrico) y el material cristalino suspendido en la solución se separa por filtración y se lava
- 20.
25. con muy poca agua. El ácido O-desacetil-O-(N-β-cloroetil-carbamoil)-7-N- \overline{D} -(-)-α-fenilglicil]-amino-cefaloespórico se obtiene

373176



como sal interna de fórmula

5 NOV. 1969



- En el cromatograma de capa delgada (gel de sílice) muestra el Zwitterión un valor Rf de 0,08 en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11) y un valor Rf de 0,24 en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-N de bicarbonato sódico): λ_{max} 258 m: ($\epsilon = 8050$); espectro de absorción infrarrojo (en Nujol): bandas características en 3,13, μ , 5,62, μ , 5,69, μ , 5,85, μ , 5,91, μ , 6,20, μ , 6,45, μ , 6,60, μ , 7,40, μ , 7,78, μ , 7,98, μ , 8,42, μ , 8,78, μ , 9,35, μ , 9,67, μ , 10,30, μ , 12,27, μ , 12,97, μ y 14,43, μ .

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

- Se disuelven 10 g (40 mMol) de N-carbo-terc.-butiloxi-D-(-)- α -fenilglicina bajo adición de 5,6 cc (40 mMol) de trietilamina en 100 cc de cloruro metilénico absoluto, se enfria a -10° y se mezcla con 3,84 cc (40 mMol) de cloroformiato de etilo. La temperatura se aumenta en el plazo de 15 minutos a 0° , se mantiene durante 30 minutos y después se enfría a -50° . Se mezcla gota a gota, en el plazo de 20 minutos, con una solución de 10,9 g

373476



15 NOV. 1969

- (40 mMol) de ácido 7-amino-cefaloesporáico y 16,8 cc (120 mMol) de trietilamina en 100 cc de cloruro metilénico absoluto y se mantiene durante otra hora a -50° y durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de 100 cc de una solución acuosa al 10 % de fosfato dipotásico y 100 cc de una solución al 10 % de fosfato monopotásico. El cloruro metilénico se retira bajo presión reducida; se agrega acetato de etilo y la fase acuosa se ajusta con ácido fosfórico acuoso al 20 % a un pH de 2,6. Se extrae tres veces, cada una con 200 cc de acetato de etilo;
5. el extracto orgánico se lava tres veces, cada una con 20 cc de agua y una vez con 50 cc de una solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se extrae con una mezcla de 500 cc de éter y 1000 cc de éter de petróleo; se retira así el exceso de la N-carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicina. El residuo se disuelve en 10 cc de acetato de etilo y 40 cc de benceno y se cromatografía en 250 g de gel de sílice. La columna (5,1 cm de diámetro) se prepara en una mezcla 8:2 de benceno y acetato de etilo y se lava con una mezcla 7:3 de los mismos disolventes. El ácido 7-N- \overline{N} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico, así obtenido, muestra en el cromatograma de capa delgada valores Rf de 0,59; sistema: acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11); y 0,47; sistema: n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23).
- 10.
- 15.
- 20.

- Una suspensión de 1 g (2 mMol) de ácido 7-N- \overline{N} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico en 80 cc de agua destilada, se disuelve mediante adición de 20 cc (2 mMol) de hidróxido sódico acuoso 0,1-N. La solución se mezcla con 0,05 g
- 25.

373 176, L5N



- de acetilesterasa de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (vease patente inglesa Nr. 1080 904) y manteniendo constante el pH de 7,3 se agita durante 2 horas a 37°. El ácido acético que se libera durante la disociación enzimática se neutraliza con 20 cc de solución acuosa
5. 0,1-N de hidróxido sódico, la solución se filtra después de terminada la saponificación a través de un preparado de tierra de diatomeas y el filtrado se liofiliza. La sal sódica así obtenida del ácido 0-desacetil-7-N- \overline{N} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil- \overline{L} -amino-cefaloesporáico muestra en el cromatograma de capa delgada
10. en gel de sílice (revelado con vapor de yodo) valores Rf de 0,37; sistema: acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11); y 0,38; sistema: n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23).

- Una solución de 2,27 g (4 mMol) del liofilizado en bruto
15. que contiene el acetato sódico de la sal sódica del ácido 0-desacetil-7-N- \overline{N} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil- \overline{L} -amino-cefaloesporáico en 20 cc de dimetilformamida absoluta y desgasificada, conteniendo 5,6 cc (40 mMol) de trietilamina absoluta se mezcla con 3,36 cc (40 mMol) de β -cloroetil-isocianato. Después de
20. agitar durante 30 minutos a 25° se evapora la solución bajo alto vacío hasta sequedad y el residuo se digiere tres veces, cada una con 100 cc de éter. La parte insoluble en éter se recoge en 50 cc de un tampón de fosfato acuoso al 10 % (pH 6,7), bajo adición de acetato de etilo se ajusta a un pH de 2,5 y se extrae tres veces
25. cada una con 200 cc de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lava con agua y solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 30 veces su cantidad de



373176

5.194.1000

- gel de sílice (granulometría 0,05-0,2 mm). Se eluye con una mezcla 6:4 de benceno y acetato de etilo y se obtiene así el ácido O-desacetil-O-(N-β-cloroetil-carbamoil)-7-N- \bar{N} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico puro que en el cromatograma de capa delgada en gel de sílice muestra valores Rf de 0,63; sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11); y 0,50; sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23).

Ejemplo 2

10. Se disuelven a 5° y mezclando bien 0,50 g de ácido O-desacetil-O-(N-metil-carbamoil)-7-N- \bar{N} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico en 2,0 cc de ácido trifluoracético. Terminado el desarrollo de gas (es decir, después de un tiempo de reacción de unos 3 minutos) se vierte sobre 30 cc de éter enfriado y el precipitado amorfo voluminoso se separa por centrifugación, se lava cuatro veces con éter fresco y se seca en alto vacío. Se obtiene así el trifluoracetato del ácido O-desacetil-O-(N-metil-carbamoil)-7-N- \bar{D} (-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico, que en el cromatograma de capa delgada en gel de sílice (revelado con vapor de yodo) en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11) muestra un valor Rf de 0,05 y en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23) un valor Rf de 0,13.

25. 1,66 g (3,1 mmol) de trifluoracetato del ácido O-desacetil-O-(N-metil-carbamoil)-7-N- \bar{D} (-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico

373176 - 5 NOV 1961



- se disuelven en cada vez 40 cc de metanol y agua y se ajusta con lejía sódica metanólica al 50 % 0,1-N a un pH de 4,5. Bajo adición de etanol se evapora la solución hasta sequedad. El residuo se digiere diez veces con 5 cc de alcohol, se recoge en 40 cc de metanol
5. y 40 cc de agua y se trata con 400 mg de norita SX-LF. Después de filtrar a través de "Hyflo" y retirar el metanol en alto vacío se liofiliza la solución acuosa. El ácido O-desacetil-O-(N-metil-carbamoil)-7-N-[D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico se obtiene como sal interna como en el ejemplo 1. En el cromatograma de
10. capa delgada (gel de sílice) muestra el Zwitterión un valor Rf de 0,05 en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial: agua (62:21:6:11) y un valor Rf de 0,13 en el sistema n-butanol: ácido acético glacial:agua (67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en agua): λ_{\max} 260 m μ ($\epsilon = 7'900$); espectro de absorción
15. infrarrojo (en Nujol): bandas características en 3.08, 5.65, 5.91, 6.24, 6.42, 7.93, 8.85, 9.36, 9.72, 10.33, 12.26 μ .

El ácido O-desacetil-O-(N-metil-carbamoil)-7-N-[N-carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico, empleado como producto de partida, se puede preparar como sigue:

20. Una solución de 11,3 g (20 mMol) del liofilizado en bruto que contiene el acetato sódico de la sal sódica del ácido O-desacetil-7-N/[N-carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico (vease el ejemplo 1) en 200 cc de dimetilformamida absoluta y desgasificada, conteniendo 28 cc (200 mMol) de trietilamina absoluta, se mezcla con 11,8 cc (200 mMol) de metil-isocianato. Después de agitar durante 30 minutos a 25^o se evapora la
25. solución bajo alto vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en

373176



- 600 cc de un tampón de fosfato acuoso al 10 % (pH 6,7), bajo adición de acetato de etilo se ajusta a un pH de 2,5 y se extrae tres veces con 300 cc de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y solución acuosa saturada de sal común,
5. se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 30 veces su cantidad de gel de sílice (granulometría 0,05-0,2 mm). Se eluye con una mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo y se obtiene así el ácido O-desacetil-
10. O-(N-metil-carbamoil)-7-N- \sqrt{N} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloespórico puro, que en el cromatograma de capa delgada en gel de sílice muestra valores Rf de 0,50 en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11) y 0,50 en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23).
15. Ejemplo 3
- A 5° y mezclando bien, se disuelven 0,50 g de ácido O-desacetil-O-(N-etil-carbamoil)-7-N- \sqrt{N} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloespórico en 2,0 cc de ácido trifluoroacético. Terminado el desarrollo de gas (es decir, después de un tiempo de reacción
20. de unos 3 minutos) se vierte sobre 30 cc de éter enfriado y el precipitado amorfo, voluminoso se separa por centrifugación, se lava cuatro veces con éter fresco y se seca en alto vacío. Se obtiene así el trifluoroacetato del ácido O-desacetil-O-(N-etil-carbamoil)-7-N- \sqrt{D} (-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloespórico que, en el cromatograma de capa delgada en gel de sílice (revelado con vapor
- 25.

373176



de yodo) en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11), muestra un valor Rf de 0,07 y en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23) un valor Rf de 0,18.

5. 3,10 g (5,6 mMol) de trifluoracetato del ácido O-desacetil-O-(N-etil-carbamoil)-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil-7-amino-cefaloesporáico se disuelven cada vez en 80 cc de metanol y agua y se ajusta con lejía sódica metanólica al 50 % 0,1-N a un pH de 4,3. La solución se libera en alto vacío del metanol y se liofiliza. El residuo se digiere cuatro veces con 30 cc de éster acético y ocho veces con 15 cc de alcohol, se recoge en 30 cc de metanol y 30 cc de agua, se trata con 400 mg de Norita SX-LF. Después de filtrar a través de "Hyflo" y retirar el metanol se liofiliza la solución acuosa.
10. El ácido O-desacetil-O-(N-etil-carbamoil)-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil-7-amino-cefaloesporáico se obtiene como sal interna como en el ejemplo 1. En el cromatograma de capa delgada (gel de sílice) muestra el Zwitterión un valor Rf de 0,07 en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11) y un valor Rf de 0,18 en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en agua): λ_{\max} 261 m μ (ϵ = 7800); espectro de absorción infrarrojo (en Nujol): bandas características en 3.10, 5.63, 5.90, 6.23, 7.98, 9.00, 9.32, 9.68, 12,25 y 14.4 μ .
15. El ácido O-desacetil-O-(N-etil-carbamoil)-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil-7-amino-cefaloesporáico se obtiene como sal interna como en el ejemplo 1. En el cromatograma de capa delgada (gel de sílice) muestra el Zwitterión un valor Rf de 0,07 en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11) y un valor Rf de 0,18 en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en agua): λ_{\max} 261 m μ (ϵ = 7800); espectro de absorción infrarrojo (en Nujol): bandas características en 3.10, 5.63, 5.90, 6.23, 7.98, 9.00, 9.32, 9.68, 12,25 y 14.4 μ .
20. El ácido O-desacetil-O-(N-etil-carbamoil)-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil-7-amino-cefaloesporáico se obtiene como sal interna como en el ejemplo 1. En el cromatograma de capa delgada (gel de sílice) muestra el Zwitterión un valor Rf de 0,07 en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11) y un valor Rf de 0,18 en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en agua): λ_{\max} 261 m μ (ϵ = 7800); espectro de absorción infrarrojo (en Nujol): bandas características en 3.10, 5.63, 5.90, 6.23, 7.98, 9.00, 9.32, 9.68, 12,25 y 14.4 μ .

25. El ácido O-desacetil-O-(N-etil-carbamoil)-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil-7-amino-cefaloesporáico empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

Una solución de 19,8 g (35 mMol) del liofilizado en bruto



373176

5 NOV. 1955

- conteniendo el acetato sódico de la sal sódica del ácido O-desacetil-7-N-[N-carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico en 300 cc de dimetilformamida absoluta y desgasificada, conteniendo 49 cc (350 mMol) de trietilamina absoluta, se mezcla
5. con 27,7 cc (350 mMol) de etil-isocianato. Después de agitar durante 30 minutos a 25° se evapora la solución bajo alto vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en 600 cc de un tampón de fosfato acuoso al 10 % (pH 6,7), bajo adición de acetato de etilo se ajusta a un pH de 2,5 y se extrae tres veces, cada una con 300 cc de acetato
10. de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 30 veces su cantidad de gel de sílice (granulometría 0,05-0,2 mm). Se eluye con una mezcla 6:4 de benceno y acetato de etilo y se obtiene así el ácido O-desacetil-O-(N-etil-carbamoil)-7-N-[N-carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico puro
15. que en el cromatograma de capa delgada en gel de sílice muestra los valores Rf de 0,55 en el sistema acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua (62:21:6:11) y 0,52 en el sistema n-butanol:ácido acético glacial:agua (67:10:23).
- 20.

Ejemplo 4

- A 5° y mezclando bien, se disuelven 0,50 g de ácido O-desacetil-O-(N-acetil-carbamoil)-7-N-[N-carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico en 2,0 cc de ácido trifluoroacético.
25. Terminado el desarrollo de gas (es decir, después de un tiempo de

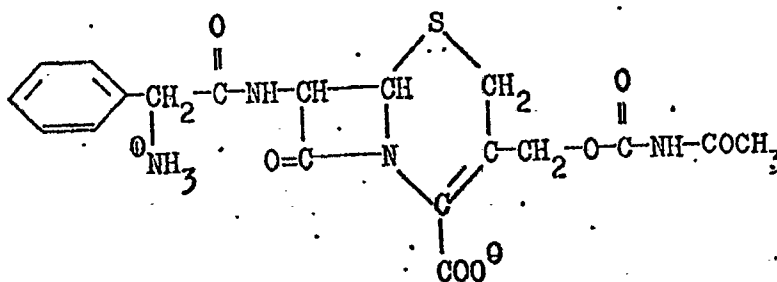
373176

15 NOV. 1989



reacción de unos 3 minutos) se vierte sobre 30 cc de éter enfriado y el precipitado amorfo, voluminoso, se separa por centrifugación, se lava cuatro veces con éter fresco y se seca en alto vacío. Se obtiene así el trifluoracetato del ácido O-desacetil-O-(N-acetil-carbamoyl)-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico.

5. 1,5 g de trifluoracetato del ácido O-desacetil-O-(N-acetil-carbamoyl)-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico se disuelven en cada vez 40 cc de metanol y agua y con lejía sódica metanólica al 50 % 0,1-N se ajusta a un pH de 4,5. Bajo adición
10. de etanol se evapora la solución hasta sequedad. El residuo se digiere 10 veces con 5 cc de alcohol, se recoge en 40 cc de metanol y 40 cc de agua y se trata con 400 mg de Norita SX-LF. Después de filtrar a través de "Hyflo" y retirar el metanol en alto vacío se liofiliza la solución acuosa. El ácido O-desacetil-O-(N-acetil-carbamoyl)-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico se obtiene como sal interior de fórmula
- 15.



El ácido O-desacetil-O-(N-acetil-carbamoyl)-7-N- \overline{D} -carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico obtenido como producto de partida se puede preparar como sigue:

20. Una solución de 11,3 g (20 mmol) del liofilizado en bruto conteniendo el acetato sódico de la sal sódica del ácido O-desacetil-

373176-5



- 7-N/[N-carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporái-
co (vease el ejemplo 1) en 200 cc de metilformamida absoluta des-
gasificada, conteniendo 28 cc (200 mMol) de trietilamina absoluta
se mezcla con 15,6 cc (200 mMol) de acetil-isocianato. Después de
5. agitar durante 30 minutos a 25^o se evapora la solución bajo alto
vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en 600 cc de un tampón
de fosfato acuoso al 10 % (pH 6,7), bajo adición de acetato de eti-
lo se ajusta a un pH de 2,5 y se extrae tres veces con 300 cc de
acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua
10. y solución acuosa saturada con sal común, se seca sobre sulfato
sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromato-
grafía en 30 veces su cantidad de gel de sílice (granulometría
0,05 - 0,2 mm). Se eluye con una mezcla 1:1 de benceno y acetato
de etilo y se obtiene así el ácido O-desacetil-O-(N-acetil-carbamoil)-
15. 7-N-[N-carbo-terc.-butiloxi-D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporái-
co puro.

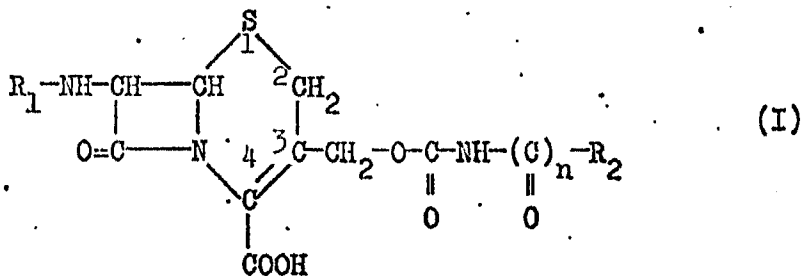
NOTA

- 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 mo-
20. dificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamen-
tal. También se hace constar que el invento corresponde a unas so-
licitudes de patentes presentadas en Suiza con los números y fechas
siguientes: 16591/68 de 7 de noviembre de 1968; 6362/69 de 26 de
abril de 1969 y 13512/69 de 5 septiembre de 1969, acogiéndose por
25. lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internaciona-
les en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido in-
vento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en
España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO O-DESACETIL-
-7-N-ACILAMINO-CEFALOSPORAIICOS, caracterizándose por lo siguiente:

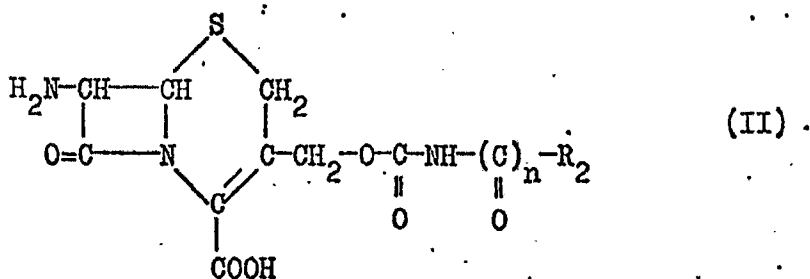


373176

1. Procedimiento para la obtención de ácido O-desacetil-7-N-acilamino-cefaloesporáicos de fórmula



5. en la que R₁ significa el resto acilo de un ácido alcano inferior carboxílico, cíclicamente sustituido, que muestra un grupo amino libre enlazado con un átomo de carbono de caracter alifático, R₂ significa un átomo de hidrógeno ó un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido y n significa 0 ó 1, así como en caso dado sus sales interiores, caracterizado porque en los compuestos de fórmula



10. se introduce el resto acilo R₁ en el grupo 7-amino ó en los compuestos de fórmula I, donde el grupo amino en R₁ y/ó en grupo 4-carboxilo están protegidos, se disocia el grupo protector (los grupos protectores) y, sí se desea, un compuesto libre obtenido se trans-

373176

5 NOV. 1969



forma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal y/ó, si se desea, las mezclas de isómeros se separan en los distintos isómeros.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo amino libre se protege por acilización.
5. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo protector amino es un resto acilo de un semiester del ácido carbónico dissociable bajo condiciones ácidas, reductivas ó fotolíticas.
10. 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el resto acilo se disocia mediante tratamiento con un ácido carboxílico orgánico fuerte, especialmente el ácido trifluoroacético.
15. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque el grupo protector amino, es un resto carbo-alcoxi inferior, en el que el resto alquilo en la posición α está sustituido por grupos aromáticos ó en la posición β por átomos de halógeno.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el resto acilo se disocia mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado ó nascente.
20. 7. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque acilo significa un resto carbo-alcoxi inferior en el que el alquilo inferior en la posición α contiene un grupo fenilo alcoxi



373176

15 NOV. 1969

inferior-sustituido.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el resto acílico se disocia fotolíticamente mediante irradiación con luz ultravioleta.
5. 9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo protector amino es un grupo poliarimético.
10. 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque el grupo poliarimético se disocia mediante tratamiento con un ácido inorgánico ú orgánico fuerte.
10. 11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo amino protegido está presente como grupo azido ó nitro.
15. 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el grupo azido ó nitro se transforma en el grupo amino libre mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado ó nascente.
13. 13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo 4-carboxilo es un grupo carboxilo esterificado ó aciloxi-carbonilo transformable reductivamente ó bajo condiciones ácidas ó neutras ó débilmente básicas en el grupo carboxilo libre.
20. 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado

373176



porque un resto transformable en forma reductiva en el grupo carboxilo libre representa un grupo carbo-alcoxi inferior en el cual el alquilo inferior en la posición β contiene átomos de halógeno.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque se reduce con hidrógeno nascente bajo condiciones ácidas ó neutras.

16. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque un resto transformable bajo condiciones ácidas en el grupo carboxilo libre es un grupo carbo-alcoxi inferior en el cual el alquilo inferior en la posición α está poliramificado y/ó en la posición α contiene restos de caracter aromático ó es un grupo carbo-cicloalcoxi en el que el cicloalquilo representa un resto policíclico.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque se trata con un ácido carboxílico orgánico fuerte, tal como el ácido trifluoracético.

18. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque un resto transformable bajo condiciones neutras en el grupo carboxílico libre es un grupo carboxilo sililizado ó estannilizado.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque se trata con un medio neutro cededor de hidrógeno.

20. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado

373176

15 NOV. 1960



porque en un grupo aciloxi-carbonilo, acilo significa el resto de un ácido carboxílico alifático, por ejemplo, un resto alcanolio inferior, especialmente el resto acetilo.

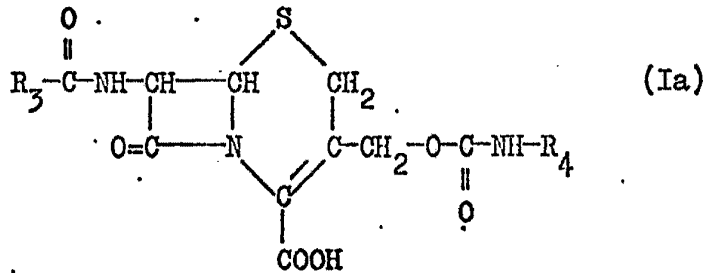
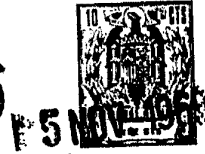
5. 21. Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque un grupo aciloxi-carbonilo se transforma hidrolíticamente en el grupo carboxilo.
10. 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-21, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
15. 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción ó los componentes de la reacción se emplean en caso dado en forma de derivados, tales como sales.
20. 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó las sales de los mismos en los cuales R_1 significa el resto acilo de un ácido alcano inferior carboxílico conteniendo un resto cicloalquílico monocíclico con 3-8 átomos de carbono, en caso dado sustituido por grupos de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, trifluorometilo ó grupos nitro ó átomos de halógeno y/ó mostrando un doble enlace, ó un resto fenilo, piridilo, tienilo ó furilo, en caso dado sustituido como el grupo



373 1765 NOV 1960

- cicloalquilo, que muestra un grupo amino libre enlazado con uno de sus átomos de carbono de la agrupación alcano inferior ó una agrupación cicloalquilo que se encuentra en la posición α ó β hacia el grupo carbonilo, R_2 significa un grupo alquilo inferior
5. conteniendo en caso dado halógeno y n representa 0.
25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó las sales de los mismos en los cuales R_1 significa el resto acilo de un ácido alcano inferior carboxílico
10. conteniendo un resto cicloalquílico monocíclico con 5-ó 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido por grupos de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, trifluormetilo ó grupo nitro ó átomos de halógeno y/ó mostrando un doble enlace, ó un resto fenilo, piridilo, tienilo ó furilo, en caso dado sustituido como el grupo cicloalquilo,
15. que muestra un grupo amino libre enlazado con uno de sus átomos de carbono de la agrupación alcano inferior ó una agrupación cicloalquilo que se encuentra en la posición α ó β hacia el grupo carbonilo, R_2 significa un grupo alquilo inferior conteniendo en caso dado átomos de cloro en la posición β ó γ y n significa 0.
20. 26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula

373 176



ó las sales de los mismos en la cual R₃ significa el resto α -amino-bencilo, β -amino-2-feniletilo, α -amino-2-tenilo ó α -amino-ciclohexilo y R₄ significa un grupo alquilo inferior conteniendo en caso dado un átomo de cloro en la posición .

5. 27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque se prepara el ácido 0-desacetil-0-(β -cloro-etil-carbamoil)-7-N-[D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico ó las sales del mismo.
28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque se prepara el ácido 0-desacetil-0-etil-carbamoil-7-N-[D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico ó las sales del mismo.
10. 29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque se prepara el ácido 0-desacetil-0-metilcarbamoil-7-N-[D(-)- α -fenilglicil]-amino-cefaloesporáico ó las sales del mismo.
15. 30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque se prepara el ácido 0-desacetil-0-acetilcar-

373176

5 NOV. 1969



bamoil-7-N- \overline{D} (-)- α -fenilglicil/-amino-cefaloesporaico 6 las sales del mismo.

31. Procedimiento para la obtención de ácido O-desacetil-7-N-acilamino-cefaloesporaicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 NOV. 1969

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACIBO Y MODEI
Firmado: A. GARCIA BRAVO