



385395

SECCION TECNICA
GRUPO DE CLASIFICACION
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>B</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN METODO MEJORADO PARA LA ESCISION
DEL GRUPO 7-CARBOXAMIDO DE UNA CEFA-
LOSPORINA".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 876.597 del 13-11-69

MJ/S

-1-

BAD ORIGINAL

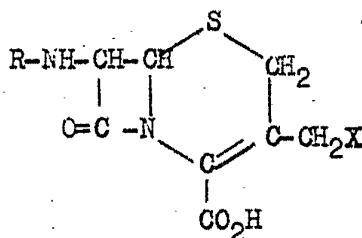
385395

10 NOV. 1970

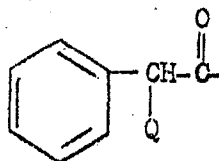
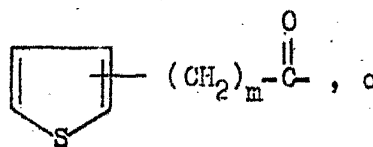
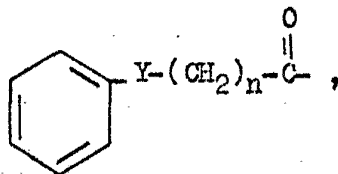


1 El presente invento proporciona un método mejorado para la escisión del grupo 7-carboxamido de una cefalosporina de fórmula:

385395



5 donde R es aminoadipilo,
10 alcanoilo C₂-C₈,



15
20
25
30

X es alcooiloxi C₂-C₆
 tioalcooiloxi C₂-C₆
 tioaroiloxi C₂-C₁₂
 hidroxio
 mercapto
 hidrógeno
 alcoxi C₁-C₆ o
 alquiltio C₁-C₆;

385395 10 NOV 1970

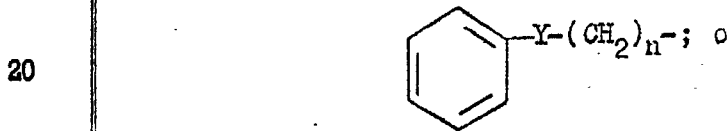


- 1 Y es oxígeno, azufre o un enlace carbono-carbono;
- n es un número entero de 0 a 3 y vale por lo menos 1 cuando Y es oxígeno o azufre;
- m es un número entero de 1 a 3; y
- 5 Q es amino o hidroxil;

mediante las etapas de bloquear los grupos carboxilo, amino, hidroxil y mercapto en la molécula, tratar la cefalosporina bloqueada con un agente halogenante para convertir el grupo 7-carboxiamido en un iminohaluro, tratar el iminohaluro con un alcohol inferior o alcohol bencílico para formar un iminoéter e hidrolizar el iminoéter para formar un grupo 7-amino, en cuyo método la mejora está caracterizada por bloquear los grupos carboxilo convirtiéndolos en un anhídrido mixto derivado de un ácido de fórmula:



donde R' es alquilo, alquenilo o alquinilo C₁-C₃; haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo C₁-C₃;



- Y es oxígeno, azufre o un enlace carbono-carbono;
- n es un número entero de 0 a 3 y vale por lo menos 1 cuando Y es oxígeno o azufre;
- Z es oxígeno, azufre o >N-H; y
- 30 m es un número entero de 1 a 3.

385395 10



1 Las cefalosporinas son una conocida familia de anti-
tibióticos ampliamente utilizados en el tratamiento de las
enfermedades. En la modificación química de los miembros
de esta familia, con frecuencia es deseable escindir el
5 grupo 7-carboxamido para obtener un grupo amino libre en
la posición 7. Esta reacción es de especial importancia
en la separación de la cadena lateral de aminoácido de
la cefalosporina C para dar ácido 7-aminocefalosporánico
(7-ACA).

10 Un método de escindir un grupo amido para obtener
la amina libre es el descrito por Lander, J. Chem. Soc.
83, 320 (1903). De acuerdo con el método de Lander, la
amida es tratada con un agente halogenante para convertir
el grupo amido en un iminohaluro, seguido de tratamiento
15 del iminohaluro con un alcohol para obtener el iminoéter,
que después es hidrolizado a la amina libre. La aplicación
de este método a la escisión de la cefalosporina C a 7-ACA
está descrita en la patente canadiense nº 770.125 y en la
patente inglesa nº 1.041.985.

20 Con objeto de aplicar con éxito esta secuencia de
reacciones a las cefalosporinas, es necesario proteger en
primer lugar los grupos carboxilo de la molécula. Es espe-
cialmente importante proteger el grupo carboxilo de la po-
sición 4 del núcleo de cefalosporina. Hasta ahora, estos
25 grupos carboxilo han sido protegidos generalmente convir-
tiéndolos en ésteres. A excepción de los ésteres silícicos,
estos ésteres son generalmente estables frente a las con-
diciones de reacción y el éster producido debe ser sometido
a un nuevo tratamiento para obtener el ácido libre.
30 Este tratamiento implica una hidrólisis ácida o básica más

385395

10



1 rigurosa o, en algunos casos, una hidrogenolisis. Estas
etapas adicionales dan lugar a nuevos costes de procesado
y, en el caso de una hidrólisis ácida más rigurosa, se pro-
duce cierta hidrólisis del grupo acetoxi en el metilo C_3
5 a desacetil-cefalosporinas y en el caso de una hidrólisis
básica, existe el peligro de isomerización del doble enla-
ce en el anillo.

Además, numerosos procedimientos para la preparación
de ésteres carbonados conducen a la isomerización del do-
ble enlace en el núcleo de forma que se obtiene un produc-
to Δ^2 (isoceralosporina). Los ésteres silícicos son más
10 sensibles a las trazas de humedad y, por lo tanto, son me-
nos estables que los ésteres carbonados durante la reacción.
De hecho, en algunos casos se separan con excesiva facili-
dad. Además, los reactivos utilizados en la preparación de
15 los ésteres silícicos son costosos y no siempre fácilmente
asequibles en cantidades comerciales.

Este invento constituye una mejora en los procedi-
mientos de la técnica anterior para la escisión de los gru-
pos 7-carboxamido de las cefalosporinas. En un método para
20 la escisión de un grupo 7-carboxamido de una 7-carboxamido-
cefalosporina por bloqueo de los grupos carboxilo y otros
grupos sensibles, tratamiento de la cefalosporina bloquea-
da con un agente halogenante para convertir el grupo amido
25 en un iminohaluro, tratamiento del iminohaluro con un al-
cohol para obtener un iminoéter e hidrólisis del imino-
éter para dar un grupo 7-amino libre, este invento es la me-
jora que consiste en bloquear los grupos carboxilo convir-
tiéndolos en anhídridos mixtos. Así, en este procedimiento
30 mejorado, todas las etapas son iguales a las de la técnica

385395



1 anterior, excepto la etapa de bloqueo de los grupos carboxilo. El procedimiento puede ser utilizado virtualmente con cualquier cefalosporina sustituida en la posición 7 con un grupo carboxamido. Cuando R en la fórmula anterior
5 es un grupo 5-aminoalquilo y X es acetoxi, la cefalosporina es cefalosporina C. R puede ser otros grupos como acetilo, butirilo, heptanoilo, fenilacetilo, fenoxiacetilo, feniltioacetilo, tienilacetilo, fenilglicilo o mandelilo.

Además de ser acetoxi, X en la fórmula anterior puede ser hidrógeno, hidroxilo, propionoxi, metoxi, etoxi,
10 hexoxi, metiltio, propiltio, tioacetilo, tiobutirilo, tiobenzoilo o p-metiltiobenzoilo.

Debe entenderse que cuando la cefalosporina contiene un grupo amino, hidroxilo o mercapto, este grupo es bloqueado antes de la reacción de escisión. Los grupos bloqueantes de amino, hidroxilo y mercapto son conocidos por los expertos en la técnica. Si el grupo se encuentra en la cadena lateral 7 de forma que se pierde en la reacción de escisión, no importa si el grupo bloqueante puede ser separado fácilmente o no. El grupo protector del grupo amino puede ser alcanoilo, arilo, alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo y estos mismos grupos con un sustituyente halógeno, nitro o alcoxi. Son ejemplos específicos de los grupos protectores del grupo amino el acetilo, formilo, cloroacetilo, benzoilo, p-nitrobenzoilo, italoilo, p-tosilo, 2,4-dinitrofenilo, terc-butiloxicarbonilo y benciloxicarbonilo.
15 Los grupos hidroxilo son comúnmente protegidos por formación de ésteres y especialmente por formación de ésteres formílicos. Los grupos mercapto son protegidos por conversión a sulfuros tales como los sulfuros de bencilo, benzo-

20
25
30

385395 10 NOV 1970



1 hidrilo, tritilo o terc-butilo, por formación de disulfuros,
por formación de tioésteres o como el grupo tiocarbanilo o
S-acetamido-metilo. Los expertos en la técnica observarán
5 que esta lista de grupos bloqueantes es meramente ilustra-
tiva y que existen otros muchos grupos protectores de los
grupos amino, hidroxilo y mercapto que pueden ser utilizados.

De acuerdo con este invento, los grupos carboxilo
de la molécula de cefalosporina son protegidos por conver-
sión en anhídridos mixtos. Son ejemplos específicos de an-
10 hídridos mixtos adecuados los derivados de ácido acético,
ácido cloroacético, ácido propiónico, ácido valérico, áci-
do crotonico, ácido propiólico, ácido 3-cloro-2-pentenoico,
ácido 4-bromo-2-butinoico, ácido fenilacético, ácido feno-
xiacético, ácido benzoico, ácido furilacético y ácido tie-
15 nilacético. Los anhídridos acético y propiónico mixtos son
preferidos por su sencillez y facilidad de preparación. Los
expertos en la técnica observarán que existen otros anhí-
dridos mixtos que realizan la misma función bloqueante que
los citados y que son equivalentes en el procedimiento.

20 Los métodos de preparación de anhídridos mixtos son
conocidos por los expertos en la técnica y puede elegirse
cualquier método. La manera particular de formación del an-
hídrido carece de importancia en este proceso. Se han con-
seguido resultados especialmente buenos tratando la cefalos-
25 porina con un haluro de ácido, especialmente cloruros de
ácido, en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno
tal como una amina terciaria. El anhídrido acético mixto
también ha sido preparado por tratamiento de una cefalos-
porina con ceteno. La preparación del anhídrido mixto será
30 ilustrada en los ejemplos.

- 8 -
385395



1 Esta cefalosporina bloqueada se trata ahora con un
agente halogenante como se ha descrito en la técnica ante-
rior para convertir el grupo 7-amido en un iminohaluro.
5 Los agentes de halogenación adecuados para uso en esta eta-
pa están descritos en la técnica anterior y comprenden com-
puestos tales como pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de
fósforo, tricloruro de fósforo y cloruro de tionilo. Se
prefiere el pentacloruro de fósforo. De preferencia, la
reacción se efectúa en presencia de una amina terciaria
10 como quinoleína, piridina, dimetilánilina o dietilánilina.

 En general, para la reacción de halogenación se pre-
fieren las temperaturas bajas. Tanto el tiempo como la tem-
peratura dependen del agente halogenante empleado. Normal-
mente se utilizan temperaturas inferiores a unos 30°C. Por
15 ejemplo, el pentacloruro de fósforo reacciona muy rápidamen-
te de forma que se prefiere una temperatura inferior a unos
0°C. El oxiclорuro de fósforo reacciona más lentamente de
forma que puede emplearse una temperatura algo más alta.

 El iminocloruro es convertido después en un imino-
20 éter por reacción con un alcohol o fenol. También esta
reacción se efectúa preferiblemente a temperaturas inferior-
es a unos 30°C, en presencia de una amina terciaria para
combinar el haluro de hidrógeno que se desprende. Las tem-
peraturas inferiores a unos 0°C son las mejores. Los alco-
25 holes preferidos son los alcoholes inferiores que contie-
nen hasta unos 6 átomos de carbono o el alcohol bencílico.
Son especialmente preferidos el metanol, etanol y n-propa-
nol. También pueden utilizarse los fenoles pero no son tan
satisfactorios como los alcoholes inferiores. También se
30 han utilizado con éxito los compuestos sulfhidrúlicos.

385395



1970

1 La unión imino del iminoéter es escindida fácilmente por hidrólisis ácida o básica suave o por alcoholisis. Si la adición del reactante ácido es controlada adecuadamente en las etapas anteriores, la mezcla de reacción será
5 suficientemente ácida en este punto para que la hidrólisis se produzca simplemente por adición de agua. La hidrólisis también puede efectuarse en condiciones alcalinas suaves, por ejemplo en presencia de una sal de metal alcalino de un ácido débil. El proceso de hidrólisis o alcoholisis de
10 los iminoéteres es conocido por los expertos en química orgánica.

 La ventaja de esta mejora de la protección del carboxilo a través de la formación de un anhídrido mixto es que la isomerización del doble enlace no es un problema como ocurre en muchos ésteres y el grupo bloqueante del carboxilo será separado durante la etapa de hidrólisis del
15 iminoéter. De esta forma, el producto de la hidrólisis en el procedimiento mejorado es un ácido libre de la 7-aminocefalosporina. No es necesario ninguna etapa adicional de desbloqueo del grupo carboxilo.

20 Los siguientes ejemplos ilustrarán la mejora en el procedimiento de escisión.

EJEMPLO 1

25 A una suspensión de 3,6 g (4,9 milimoles, pureza 87,5 %) de la sal de monoquinoleína del monohidrato de N-cloroacetyl-cefalosporina C en 38 ml de cloroformo recién destilado, se añaden 2,08 g (17,1 milimoles) de N,N-dimetilanilina, 1,72 g (22 milimoles) de cloruro de acetilo y 4 gotas de dimetilformamida. La mezcla se agita a la
30 temperatura ambiente durante 45 minutos. El material de



1970

385395

1 partida pasa a solución en un periodo de 20 minutos y la
solución tiene un color amarillo intenso. La mezcla se
enfria en un baño de tetracloruro de carbono-hielo seco
5 durante 10 minutos aproximadamente y se añaden 2,08 g
(17,1 milimoles) adicionales de N,N-dimetilanilina y 2,4 g
(11,6 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se
agita en frío durante 2 horas, después de lo cual se ana-
den alrededor de 12 ml de n-propanol. La mezcla se agita
10 en frío durante otras 2 horas. Se añaden 20 ml de agua y
la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente
durante un periodo de 30 minutos aproximadamente. Se sepa-
ran las fases de cloroformo y agua y el cloroformo se lava
con dos porciones de 5 ml de agua. La fase acuosa y las
15 aguas de lavado se combinan y se lavan primero con cloro-
formo y después con acetato de etilo. El pH de la fase
acuosa se ajusta a 3,6 con hidróxido amónico concentrado
y la mezcla se refrigera durante la noche. El 7-ACA que
ha cristalizado se recoge por filtración y se seca duran-
te 24 horas a vacío. El rendimiento de 7-ACA es de 1,075 g.
20 El filtrado contiene 7-ACA adicional, como se observa por
cromatografía en capa fina.

EJEMPLO 2

25 Se repite el Ejemplo 1 a excepción de que se añaden
2,2 g de quinoleína en lugar de dimetilanilina con el pen-
tacloruro de fósforo y que se utiliza solución de hidróxi-
do sódico al 25 % en lugar de hidróxido amónico para ajus-
tar el pH de la fase acuosa una vez terminada la reacción.
El rendimiento de 7-ACA es de 1,14 g.



IV. 1970

385395

EJEMPLO 3

1
5
10
15
20
25
30

A una suspensión de 3,3 g (4,9 milimoles, pureza 94,7 %) de la sal de monoquinoleína del monohidrato de N-cloroacetil-cefalosporina en 38 ml de cloroformo bides-tilado, se añaden 2,55 g (17,1 milimoles) de N,N-dietil-anilina, 1,72 g (22 milimoles) de cloruro de acetilo y 4 gotas de dimetilformamida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 45 minutos y después se enfría en un baño de hielo y sal entre -5° y -10°C . A la mezcla fría se añaden 2,55 g (17,1 milimoles) de dietilanilina y 2,4 g (11,6 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita en frío durante 30 minutos, se añaden 12 ml de metanol frío y se continúa agitando durante 30 minutos más. Se añaden 20 ml de agua fría, se retira el baño refrigerante y se mantiene una intensa agitación durante 10 minutos. Se separa la capa acuosa, se lava con cloroformo y el pH se ajusta a 3,6 en frío mediante la adición de solución saturada de bicarbonato amónico. El 7-ACA precipitado se filtra al cabo de 30 minutos, se lava con acetona fría y después se seca en un desecador de vacío a 50°C . El rendimiento de 7-ACA es de 1,12 g.

EJEMPLO 4

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 empleando 2,04 g de cloruro de propionilo en lugar del cloruro de acetilo. El rendimiento de 7-ACA es de 1,07 g.

EJEMPLO 5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, empleando 2,48 g de cloruro de cloroacetilo en lugar del cloruro de acetilo. El rendimiento de 7-ACA es de 700 mg.

385395 10



1

EJEMPLO 6

Se repite el Ejemplo 1, empleando cloruro de metileno como disolvente en lugar de cloroformo. El rendimiento de 7-ACA es de 1,01 g.

5

EJEMPLO 7

Se repite el Ejemplo 6, sustituyendo la dimetilformamida por N,N-dimetilbencilamina. El rendimiento de 7-ACA es de 1,02 g.

10

EJEMPLO 8

Se repite el Ejemplo 2, empleando 2,2 g de quinoína recién destilada en lugar de la N,N-dietilanilina en la preparación del anhídrido acético mixto. El rendimiento de 7-ACA es de 790 mg.

15

EJEMPLO 9

Se repite el Ejemplo 1, a excepción de que la N,N-dietilanilina se sustituye por piridina seca en cada una de las etapas. El rendimiento de 7-ACA es de 300 mg.

20

EJEMPLO 10

Se repite el Ejemplo 1, empleando 3,4 g de cloruro de fenilacetilo en lugar del cloruro de acetilo. El rendimiento de 7-ACA es de 584 mg.

25

EJEMPLO 11

Se repite el Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de acetilo por 3,0 g de cloruro de fenoxiacetilo. El rendimiento de 7-ACA es de 310 mg.

30

EJEMPLO 12

Se repite el Ejemplo 1, empleando 2,8 g de cloruro de tiofen-2-acetilo en lugar de cloruro de acetilo. El rendimiento de 7-ACA es de 210 mg.

385395



1970

1

EJEMPLO 13

Se repite el Ejemplo 1, partiendo de 2,4 g de N-p-toluensulfonilcefalosporina C en lugar del monohidrato de la sal de monoquinoleína de N-cloroacetil-cefalosporina. El rendimiento de 7-ACA es de 200 mg.

5

EJEMPLO 14

A una suspensión de 3,3 g (4,9 milimoles, pureza 94,7 %) de la sal de monoquinoleína del monohidrato de N-cloroacetil-cefalosporina C en 80 ml de cloroformo recién destilado, se añaden 8 gotas de dimetilacetamida. Se hace pasar cetena a través de la mezcla agitada a la temperatura ambiente, durante 35 minutos, al cabo de cuyo tiempo el material de partida está completamente disuelto. Después se pasa una corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción para expulsar el exceso de cetena. La mezcla se enfría a -20°C y se añaden 2,07 g (17,1 milimoles) de N,N-dimetilanilina y 2,4 g (11,5 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita a -20°C durante 2 horas, después se trata con 12 ml de n-propanol y se agita durante 2 horas más a -20°C . Se añaden 20 ml de agua, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante 15 minutos. Se separa la capa acuosa, se lava con cloroformo y se ajusta el pH a 3,6 en frío. El 7-ACA precipitado se recupera por filtración y se seca a vacío a 50°C . El rendimiento de 7-ACA es de 1,01 g.

10

15

20

25

EJEMPLO 15

Se repite el Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de acetilo por cloruro de heptanoilo. La presencia de 7-ACA en el extracto acuoso se detecta por cromatografía en capa

30



1970

385395

1 fina.

EJEMPLO 16

5 Se repite el Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de acetilo por cloruro de pivaloilo. La presencia de 7-ACA en el extracto acuoso se detecta por cromatografía en capa fina y bioautografía.

EJEMPLO 17

10 A una suspensión de 2,4 g (5 milimoles) de la sal de ácido monoacético de cefalosporina C en 38 ml de cloruro de metileno, se añaden 3,26 g (27 milimoles) de N,N-dimetilanilina, 1,73 g (22 milimoles) de cloruro de acetilo y 6 gotas de dimetilformamida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que se produce la disolución completa (alrededor de 2 horas). Después se enfría la solución
15 a -20°C y se trata con 2,07 g (17,1 milimoles) de N,N-dimetilanilina y 2,4 g (11,5 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita a -20°C durante 2 horas y se añaden 12 ml de n-propanol. Se continúa agitando y enfriando durante 2 horas más. Se añaden 10 ml de agua y la mezcla se agita durante 10 minutos aproximadamente. Se separa la capa acuosa, se lava con cloroformo y se ajusta el pH a 3,6 con hidróxido amónico concentrado, en frío. El
20 rendimiento de 7-ACA es de 500 mg.

EJEMPLO 18

25 Una suspensión de 2,4 g (5 milimoles) de la sal de ácido monoacético de cefalosporina C en 40 ml de cloroformo blanqueado se trata con una corriente de acetona durante 1 hora, a la temperatura ambiente. El exceso de acetona se elimina utilizando una corriente de nitrógeno seco.
30

385395



NOV. 1970

1 Después la mezcla de reacción se enfría a unos -20°C para
la adición de 2,07 g (17,1 milimoles) de N,N-dimetilanili-
na y 2,4 g (11,5 moles) de pentacloruro de fósforo. La mez-
cla se agita en frío durante 2 horas, se añaden 12 ml de
5 n-propanol y se continúa agitando durante 2 horas más. La
hidrólisis se efectúa mediante adición de 20 ml de agua y
dejando que la mezcla se caliente hasta la temperatura am-
biente. Se separa la fase acuosa, se lava con cloroformo y
se ajusta el pH a 3,6. El producto cristalino, 7-ACA, pesa
10 758 mg después de secar durante 3 horas a 50°C en vacío.

Los Ejemplos 17 y 18 presentan el bloqueo simultá-
neo de los grupos carboxilo y del grupo amino libre. En
ambos ejemplos, los grupos carboxilo son convertidos en
los anhídridos acéticos mixtos y el grupo amino es acetila-
15 do al mismo tiempo.

EJEMPLO 19

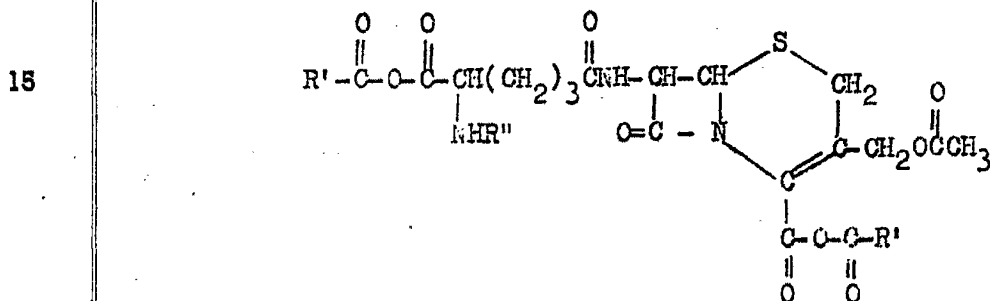
A una suspensión de 1,75 g (5 milimoles) de ácido
7-fenoxiacetamidodesacetoxicofalósperánico en 40 ml de
20 benceno seco se añaden 10 milimoles de N,N-dimetilanilina,
10 milimoles de cloruro de acetilo y 10 gotas de dimetil-
formamida. La mezcla se agita hasta que se produce la di-
solución completa (aproximadamente 75 minutos). La mezcla
se introduce en un baño de agua a 45°C y se añaden 7,5 mi-
25 limoles de N,N-dimetilanilina y 7,5 milimoles de pentaclo-
ruro de fósforo. Se continúa agitando a 45°C durante hora
y media. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura
ambiente para la adición de 20 ml de n-propanol y se con-
tinúa agitando a la temperatura ambiente durante 1 hora.
30 Se separa el disolvente a vacío y se añaden 40 ml de clo-



385395

1 roformo y 20 ml de agua. La hidrólisis es completa en 20
minutos. Se separa la fase acuosa, se lava con cloroformo
y se ajusta el pH a 3,5 en frío para cristalizar 100 mg de
5 ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico. El cromatograma
en capa fina y los espectros ultravioleta y de resonancia
magnética nuclear de la muestra se corresponden exactamen-
te con los de una muestra auténtica.

10 Las cefalosporinas bloqueadas con anhídridos mix-
tos, obtenidas como productos intermedios en este procedi-
miento, son nuevos compuestos no registrados hasta ahora.
Por ejemplo, la cefalosporina C bloqueada con anhídrido
mixto responde a la fórmula:



20 donde R' tiene el valor dado anteriormente y R'' es un
grupo protector del grupo amino.

25 Como los anhídridos mixtos preferidos son los anhíd-
ridos acético y propiónico mixtos, los valores preferidos
de R' son metilo y etilo. El grupo protector particular del
grupo amino utilizado no es importante y no es la caracte-
rística nueva de estos compuestos. Los grupos protecto-
res del grupo amino son muy conocidos por los expertos en
la técnica y han sido descritos anteriormente. Un grupo

30

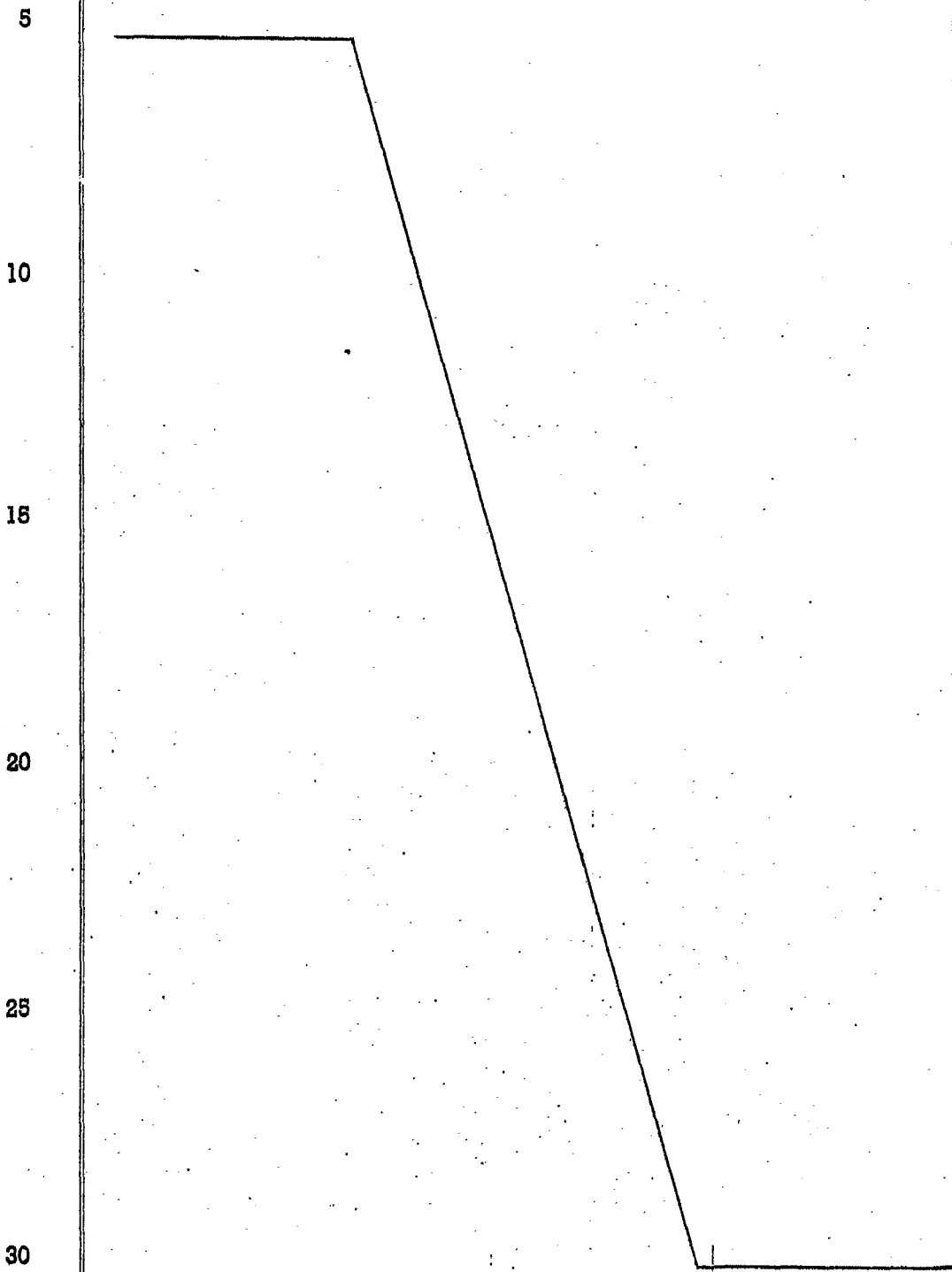
385395



1970

1 preferido para proteger el grupo amino es el cloroacetilo.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:





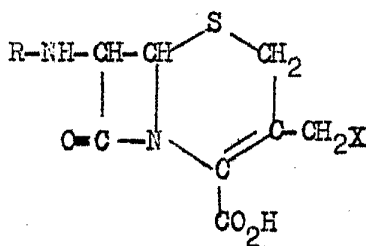
385395

REIVINDICACIONES

1

1. Un método mejorado para la escisión del grupo 7-carboxamido de una cefalosporina de fórmula:

5

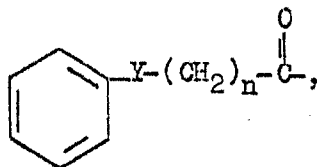


10

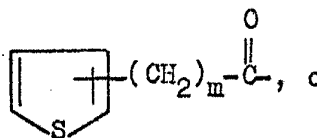
donde R es aminoadipilo,

alcanoilo C₂-C₈,

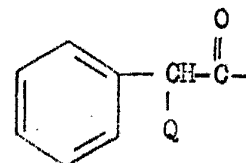
15



20



25



30

X es alcanoiloxi C₂-C₆,

tioalcanoiloxi C₂-C₆,

tioaroiloxi C₆-C₁₂,

hidroxi,

mercapto,

hidrógeno.

Handwritten signature or initials.



385395

1

alcoxi C₁-C₆, o

alquiltio C₁-C₆,

Y es oxígeno, azufre o un enlace carbono-carbono;

5

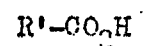
n es un número entero de 0 a 3 y vale por lo menos 1 cuando Y es oxígeno o azufre;

m es un número entero de 1 a 3; y

Q es amino o hidroxilo;

10

mediante las etapas de bloquear los grupos carboxilo, amino, hidroxilo y mercapto de la molécula, tratar la ceralosporina bloqueada con un agente halogenante para convertir el grupo 7-carboxamido en un iminohaluro, tratar el iminohaluro con un alcanoil inferior o alcohol bencílico para formar un iminoéter e hidrolizar el iminoéter para formar un grupo 7-amino, en cuyo método la mejora está caracterizada por bloquear los grupos carboxilo convirtiéndolos en un anhídrido mixto derivado de un ácido de fórmula



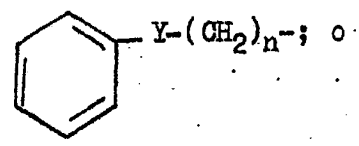
15

donde R' es alquilo, alquenoil o alquínilo C₁-C₈;

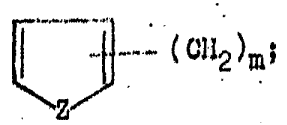
20

haloalquilo, haloalquenoil, o haloalquínilo C₁-C₈;

25



30



Handwritten signature or initials.

385395



1970

1

Y es oxígeno, azufre o un enlace carbono-carbono;
n es un número entero de 0 a 3 y vale por lo menos
1 cuando Y es oxígeno o azufre;

5

Z es oxígeno, azufre o $>N-H$; y

m es un número entero de 1 a 3.

2. Un método según la Reivindicación 1, caracteri-
zado porque el agente halogenante es pentacloruro de
fósforo y el alcohol inferior es metanol o n-propanol.

10

3. Un método según las Reivindicaciones 1 ó 2, ca-
racterizado porque R' es metilo o etilo.

4. Un método según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3,
caracterizado porque la cefalosporina es cefalosporina C.

15

5. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN METODO MEJORADO PARA LA ESCISION DEL GRUPO 7-CARBOXA-
MIDO DE UNA CEFALOSPORINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de veinte pági-
nas mecanografiadas.

20

Madrid, 10 Noviembre 1970

BERNARDO UNGRIA

P. P.

25

30