

PATENTE DE INVENCION

SIA-31142

386599

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE 07 061
SUBCLASE D K

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO

7-ISOCIANATO-CEFALOSPORANICO.

Solicitante: KON. NED. GIST- & SPIRITUSFABRIEK N.V., entidad holandesa, residente en Wateringseweg 1, Delft, Holanda.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados del ácido cefalosporánico.

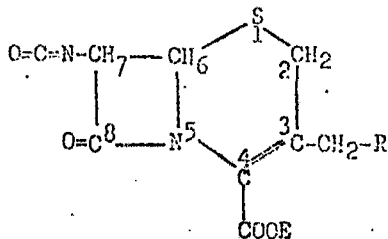
Como resultado de la investigación y experimentación, se ha descubierto que los derivados

5.

386599

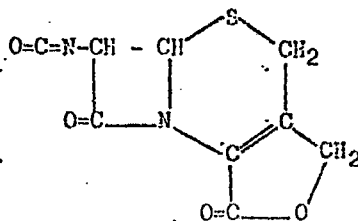


del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula:



(I)

5. en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil protegido o un grupo aciloxi (con preferencia un grupo acetoxi) y E representa un grupo éster protector fácilmente separable y reemplazable por hidrógeno, mediante la formación de un grupo carboxilo libre, o la lactoma según la fórmula:



(II)

10. es decir, la desacetillactona del ácido 7-isocianato-cefalosporánico, los cuales son nuevos compuestos, constituyen unos materiales de partida extremadamente útiles para la preparación, mediante un nuevo procedimiento, de una gran variedad de derivados del ácido cephalosporánico
15. ya que el grupo isocianato de la posición 7 puede convertirse fácilmente en un grupo amino sustituido.

E representa un grupo éster, el cual ha de satisfacer, en términos generales, las siguientes

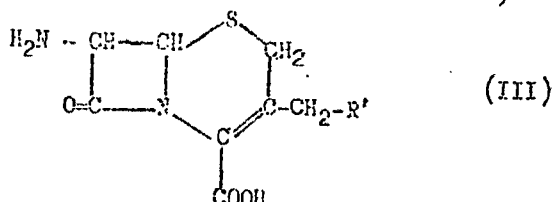
386599



26 MAYO 1971

condiciones:

- (a) deberá ser capaz de introducirse suavemente en el grupo carboxilo de los compuestos del ácido 7-amino-cefalosporánico de fórmula:



5.

en la que R' significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil o un grupo aciloxil, con el fin de que no tengan lugar conversiones indeseadas, tal como la abertura del anillo β-lactama del núcleo bicíclico.

10.

- (b) deberá ser fácilmente separable, para permitir el restablecimiento de la función carboxilica sin afectar al núcleo bicíclico.

15.

- (c) deberá dar el compuesto que tienen el grupo E por sí mismo, o cuando se disuelve en un disolvente orgánico inerte, deberá proporcionar una suficiente estabilidad, en especial para las finalidades de almacenamiento.

20.

Como grupos adecuados representados por E, tal como se ha definido anteriormente, pueden mencionarse, por ejemplo:

25.

- (1) grupos sililo, tales como los de fórmula general (R₁)₃Si- en la que R₁ representa un radical hidrocarburo, tal como alquilo inferior.

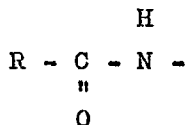
POOR QUALITY

386599



5. arilo (preferiblemente fenilo) o aralquilo (preferiblemente fenil-alquilo inferior). El término "inferior", tal como se aplica en la presente Memoria a los grupos alquilo, quiere dar a entender que el grupo alquilo contiene como máximo 6 átomos de carbono.

10. Deberá apreciarse que tales ésteres silícicos de acuerdo con la fórmula I son los preferidos ya que son fácil y llanamente hidrolizados y, en particular, los ésteres en los que E es un grupo trialkilsililo y especialmente el grupo trimetilsililo. El grupo éster silílico puede hidrolizarse fácilmente por adición de alcoholes o agua formando el grupo carboxilo libre, después de la primera reacción del grupo isocianato al grupo:



15. además, el grupo sililo es inafectado cuando están implicadas las reacciones que involucran la función isocianato. En el caso de emplear alcoholes, se prefiere un exceso de alcohol.

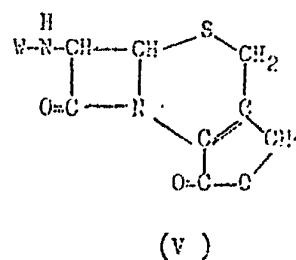
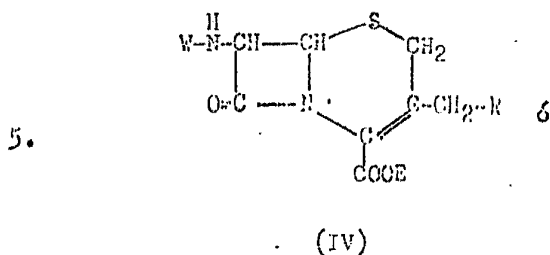
20. (2) un grupo fenacilo opcionalmente sustituido en el anillo bencénico (con preferencia en la posición para) por halógeno, por ejemplo, p-bromofenacilo.

25. (3) un grupo bencilo o benzhidrilo, separable por suave hidrogenación.

De acuerdo con la presente invención, los derivados del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de



fórmula general I, o la lactona de fórmula II, se preparan por el procedimiento que comprende hacer reaccionar fosgeno con un derivado del ácido cefalosporánico de fórmula general:



10. en donde W representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente separable, por ejemplo, un grupo silylo y E se define como anteriormente, en un disolvente orgánico inerte, para convertir la agrupación W-NH- en el grupo isocianato sin afectar al resto de la molécula. Deberán tomarse las debidas precauciones para mantener bajo control la reacción con fosgeno, la cual llega a ser violenta a veces. Con preferencia se utiliza un exceso de fosgeno, dependiendo la cantidad en exceso de la pureza del material de partida del derivado del ácido cefalosporánico;

15. para los compuestos más puros se requiere un exceso más pequeño.

20. Los materiales de partida del ácido cefalosporánico de fórmula IV, en la que W representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente separable, con preferencia un grupo silylo y que es capaz de reaccionar con fosgeno, pueden prepararse mediante esterificación de compuestos de ácido 7-aminocefalosporánico de fórmula III con un alcohol de fórmula E-OH, o un compuesto de fórmula

386599



- mula E-Hal, en la que Hal representa un átomo de halógeno (con preferencia, cloro) y E se define como anteriormente, por ejemplo, un trialkuilhalogenosilano. Con preferencia, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un agente aceptor de ácido. Son muy adecuados los disolventes tales como hidrocarburos aromáticos, en especial tolueno, y el diclorometano; como agente aceptor de ácido se utiliza preferiblemente una base orgánica, tal como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina. El material de partida del ácido cefalosporánico de fórmula V, en la que W representa un átomo de hidrógeno puede prepararse por métodos conocidos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- El grupo W en los materiales de partida de fórmula IV puede introducirse en el grupo amino de los derivados del ácido 7-aminocefalosporánico de fórmula III concurrentemente con la esterificación del grupo carboxilo, o más adelante. Preferiblemente el grupo W es un grupo sililo de fórmula $(R_1)_3Si-$, en la que R_1 se define como anteriormente y dicho grupo, por ejemplo, un grupo tri(alquilo inferior)sililo (con preferencia, un grupo trimetilsililo), se introduce ventajosamente en el compuesto del ácido 7-aminocefalosporánico concurrentemente con la etapa de esterificación, seleccionandose las condiciones de reacción de tal modo que se consiga y por lo tanto se obtenga un compuesto cefalosporánico de fórmula IV en la que tanto E como W representan el mismo grupo. Cuando W en el material de partida de fórmula IV es un grupo fácilmente separable, tal como trialkuilsililo, la reacción de tales compuestos con fosgeno

386599



se desarrolla mucho más llanamente bajo las mismas condiciones de reacción, que en el caso cuando W representa un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, cuando se emplea un trialquilhalogenosilano como agente esterificante y R en el reactante del ácido 7-aminocefalosporánico de fórmula III, es un grupo hidroxilo, es también sililado el sustituyente hidroximetilo en las posiciones 3, por ejemplo cuando se utiliza un exceso del reactante silano.

Podrá apreciarse que los compuestos de fórmula V en los que W representa un grupo fácilmente separable, con preferencia un grupo trialquilsililo, pueden prepararse similarmente a partir de los compuestos de fórmula V, en la que W representa hidrógeno, por reacción con reactantes adecuados, por ejemplo, los del tipo haluro de trialquilsililo, como se han definido anteriormente.

En un método alternativo para la obtención de los derivados del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula I, en la que E es el grupo fenacilo, bencilo o bencildrilo, los derivados del ácido 7-aminocefalosporánico de fórmula III pueden hacerse reaccionar con un haluro de fenacilo para dar un éster de fenacilo del ácido, o hacerse reaccionar con fenildiazometano o difenildiazometano para dar los ésteres de bencilo y bencildrilo del ácido, respectivamente, y posteriormente con fenocono, bajo las condiciones mencionadas anteriormente.

En el proceso de la invención para la preparación de los ésteres de los derivados del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula I o la lactona de fórmula II deberá prestarse una especial atención a las



condiciones de reacción a la vista de la sensibilidad del núcleo bicíclico con respecto a varias influencias (por ejemplo, un medio ácido o alcalino, y elevada temperatura) y la reactividad del grupo isocianato resultante; en consecuencia, la reacción con fosgeno se lleva a cabo en un medio disolvente orgánico, inerte y seco.

5. Para esta finalidad, son particularmente adecuados el diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano, o mezclas de estos, (con preferencia diclorometano y tolueno).

10. Los métodos corrientemente empleados para la preparación de isocianatos, utilizan temperaturas elevadas para llevar a cabo la formación del grupo isocianato $-N=C=O$; sin embargo, tales procesos no son adecuados en el procedimiento de la invención ya que ellos podrían conducir a la descomposición de la molécula del ácido cefalosporánico. Sin embargo, se ha encontrado que los ésteres de los derivados del ácido 7-aminocefalosporánico de fórmula IV, en especial aquellos en los que E y W representan grupos trialkilsililo, o compuestos de fórmula V, pueden convertirse en los correspondientes compuestos de ácido 7-isocianatocefalosporánico, mediante reacción con fosgeno a bajas temperaturas; convenientemente, se emplean temperaturas del orden de 15. -20°C o inferiores, con preferencia de -40°C . Con ello, se evita completamente o prácticamente de forma completa la destrucción del núcleo bicíclico. Con el fin de ligar el cloruro de hidrógeno formado en la reacción con fosgeno, se prefiere realizar la reacción en presencia de 20. un agente aceptor de ácido, preferiblemente una base or- 25. 30.



gánica, tal como una amina terciaria y una que forme un hidrocioruro sustancialmenté insoluble en el disolvente utilizado de tal forma que el hidrocioruro amínico pueda separarse por filtración de la mezcla de reacción a ba-

5. jas temperaturas, por ejemplo a -40°C aproximadamente, al objeto de evitar las conversiones indeseadas del compuesto cefalosporánico formado. Como agentes aceptores de ácido se prefieren en especial las aminas alifáticas terciarias de bajo punto de ebullición. Cuando los ésteres silílicos de fórmula IV se hacen reaccionar con fosgeno, la trietilamina es particularmenté adecuada como agente aceptor de ácido; las aminas terciarias aromáticas son menos satisfactorias debido a su basicidad más baja.
- 10.

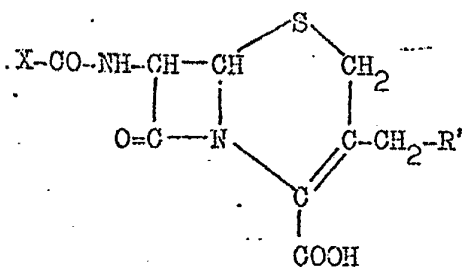
15. A partir de los ésteres del ácido 7-isocianatocefalosporánico de fórmula I y del compuesto de fórmula II, pueden prepararse una gran variedad de derivados del ácido cefalosporánico empleando la reactividad bien conocida del grupo isocianato. Por ejemplo, este grupo puede entrar en reacción con alcoholes, tioles, ácidos carboxílicos, aminas, agua, compuestos organometálicos, tales como reactivos de Grignard y compuesto de organolitio.
- 20.

25. Así, de acuerdo con otra característica de la invención, los derivados del ácido 7-sustituido-aminocefalosporánico se preparan mediante un nuevo proceso que comprende convertir el radical isocianato de un éster del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula I, o una lactona desacetilada del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula II, en un grupo amino sustituido mediante métodos conocidos per se que no afecten
- 30.

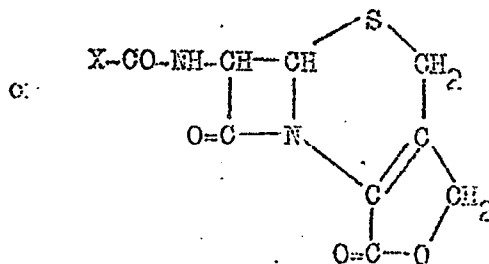


al resto de la molécula, y separar opcionalmente el grupo E por métodos conocidos per se a partir de un éster de un derivado del ácido 7-sustituido-aminocefalosporánico así producido y, si se desea, convertir el ácido resultante en una sal, por ejemplo, una sal de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o una sal amínica. Por el término "métodos conocidos per se" se quiere dar a entender métodos utilizados hasta el presente o descritos en la literatura química.

10. Entre las cefalosporinas que pueden ser obtenidas según la invención, son de especial interés las de fórmulas generales:

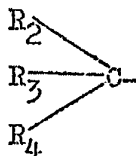


(VI.)



(VII.)

15. En estas fórmulas el símbolo X puede representar un grupo



(VIII.)

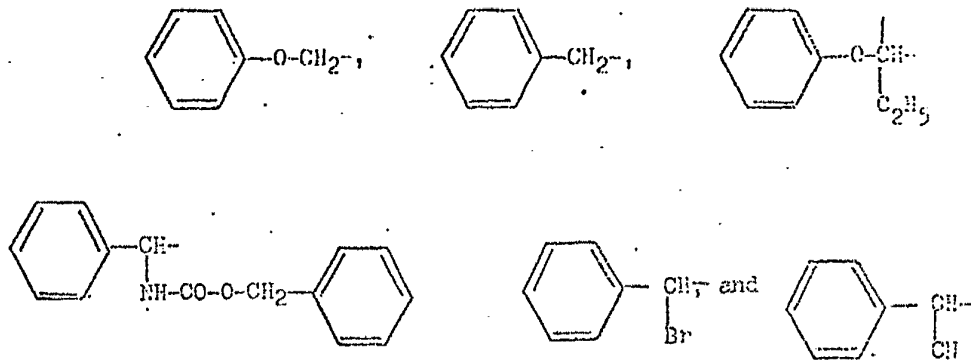
en donde R₂ representa un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, por ejemplo, (1) un grupo alquilo, (2)



- un grupo arilo, tal como fenilo, o un grupo halofenilo, alcoxifenilo, naftilo o alcoxinaftilo, o (3) un grupo aralquilo, tal como el grupo bencilo, o un grupo fenoxi, R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo ciano o un grupo $-NH-COOY$, $-OY$, ó $COOY$, ó

5. $\begin{matrix} O \\ || \\ C-NH-Y' \end{matrix}$, en donde Y representa un grupo alquilo inferior o arilo (con preferencia un grupo fenilo) o un grupo aralquilo, o un grupo que pueda reemplazarse por hidrógeno después de la reacción y en donde Y' es un grupo alquilo, arilo, sulfonilo-Y y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o fenilo.
- 10.

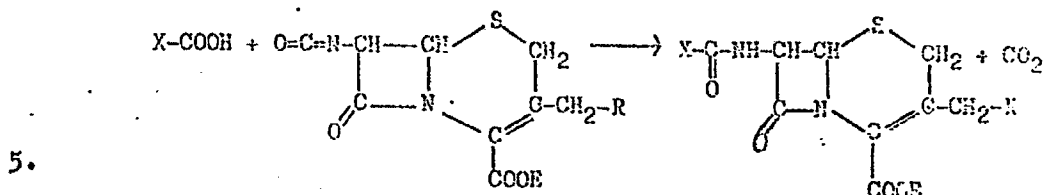
Ejemplos de tales grupos $R_2R_3R_4C-$ son:



- La conversión del radical isocianato de un éster del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula I, o el compuesto lactónico de fórmula II, en un grupo $X-CO-NH-$ puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el éster o la lactona con un ácido $X-CO-OH$, en donde X se define como anteriormente. Con preferencia, la reacción se lleva a cabo en un medio disolvente orgánico inerte, tal como tolueno. Como catalizador puede servir
- 15.
- 20.



una pequeña cantidad de una base orgánica, por ejemplo, piridina. La reacción se desarrolla, cuando se utiliza un éster de fórmula I, de acuerdo con el siguiente esquema:



10. tras lo cual el grupo esterificante E se separa del producto éster intermediario mediante hidrólisis. Por ejemplo, el reactante ácido puede ser: ácido fenoxiacético, ácido α -fenoxibutírico, ácido fenilacético, ácido α -bromofenilacético ó ácido α -cianofenilacético, o α -fenil-N-benciloxicarbonil-glicina.

15. Alternativamente, la conversión del radical isocianato de un éster del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula I, o la lactona de fórmula II, en un grupo X-CO-NH-, puede efectuarse haciendo reaccionar el éster o la lactona con un compuesto organometálico de fórmula: A-Me^I, A-Me^{II}-Hal ó A-Me^{III}A, en las que Me representa un átomo metálico, indicando el número I ó II su valencia, Hal representa un átomo de halógeno,

20. y el grupo A significa el grupo anteriormente definido X, excepto aquellos que portan sustituyentes que pueden reaccionar con el átomo de metal activo, o un núcleo arilo opcionalmente sustituido (con preferencia fenilo o naftilo, por ejemplo sustituido con un alquilo inferior,

25. un alcoxi inferior) directamente unido al átomo de metal.



Con preferencia, A representa: un gru-
po arilo (por ejemplo, fenilo, 1- ó 2- naftilo, bifenilo)
opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi inferior,
ariloxi, alquilo inferior o aralquilo; un grupo bencilo
5. o un grupo naftil-metilo, opcionalmente α -sustituido con
un halógeno, un grupo $C\equiv N$, CO_2Y , OY , en donde Y represen-
ta un alquilo, arilo, o aralquilo o un grupo que puede es-
tar reemplazado por hidrógeno, después de la reacción.

La reacción se lleva a cabo en un me-
10. dio disolvente orgánico anhidro, bajo circunstancias que
favorecen una reacción del tipo Grignard, Reformatzky o
similar. El reactante organometálico puede derivarse
de, por ejemplo, 1-bromo-2-etoxinaftaleno, bromobenceno,
4-metoxi-fenilbromuro, ácido α -bromofenilacético o sales
15. o ésteres de los mismos, ácido fenilacético o sales o é-
steres del mismo, o cianuro de bencilo. Pueden utilizarse
varios compuestos organometálicos, tales como compuestos
que tienen un enlace C-Li, C-Na, ó C-Mg.

Especialmente, para la preparación de
20. los derivados del ácido 7-arylcarbonamido-cefalosporáni-
co a partir de los isocianatos de la invención y compues-
tos aril-Grignard, proporciona buenos resultados el si-
guiente método. Este método consiste en la adición de un
isocianato según la invención, disuelto en un disolvente
25. adecuado (con preferencia tolueno) a una solución muy
fría del reactivo aril-Grignard en un disolvente tal co-
mo tetrahidrofurano, diglima(2,2'-dimetoxi-dietiléter),
o 1,2-dimetoxi-etano, y una cantidad predeterminada de un
disolvente aprótico altamente dipolar, tal como tetraiso-
30. tilurea, N-metilpirrolidona, o especialmente hexametil-

**POOR
QUALITY**

386599



fosfontriamida.

Sorprendentemente, la selectividad del método es tan elevada que cualquier grupo éster alquílico presente, por ejemplo, el grupo acetoxi en el esqueleto cefalosporánico, sustancialmente no es descompuesto. El método puede también aplicarse con respecto a varios compuestos hetero-aril-Grignard sustituidos o no sustituidos, en especial cuando estos pueden prepararse fácilmente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

5.

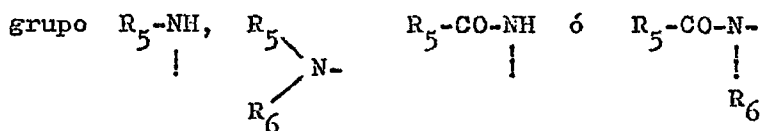
10.

15.

20.

Generalmente, se utiliza un exceso del reactivo de Grignard para la reacción con un isocianato según la invención, dependiendo el grado del exceso de la reacción particular, por ejemplo, con el bromuro de 2-etoxinaftaleno-1-magnesio, se obtienen buenos resultados con un exceso del 100 % aproximadamente del reactivo de Grignard, mientras que para el bromuro de fenilmagnesio y bromuro de 4-metoxifenilmagnesio, solamente es necesario un pequeño exceso del reactivo de Grignard.

Otros derivados del ácido cefalosporánico de fórmula VI ó VII, obtenibles a partir de los ésteres del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula I, o la lactona de fórmula II, mediante reacción con una amina o amida, son aquellos en los que X representa un

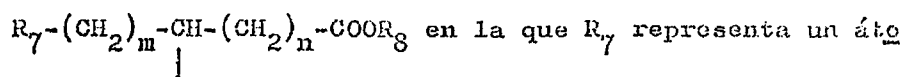


25.

en donde R_5 representa un grupo alquilo inferior, un grupo isocíclico con no más de 8 átomos de carbono, un grupo arilo, en especial fenilo o naftilo, que puede llevar uno o más sustituyentes elegidos entre grupos alcoxi, hi



droxi, halógeno y carboxi, o un grupo de fórmula:



- mo de hidrógeno o un grupo arilo, (con preferencia, fenilo) n y m representan cada uno 0 o un entero de 1 a 4, y R_8 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo cefalosporanilo o un grupo penicilano, y R_6 significa un grupo alquilo inferior, o alternativamente, R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un núcleo heterocíclico, por ejemplo un grupo bencimidazolilo o piperidilo. Con los reactivos amídicos, normalmente es necesario una activación por medio de un metal, tal como sodio o litio, con el fin de obtener una velocidad de reacción suficiente. Con preferencia, la reacción se lleva a cabo en un medio
5. disolvente orgánico inerte, por ejemplo, diclorometano o tolueno, bajo condiciones anhidras, convenientemente en presencia de una cantidad catalítica de una base orgánica tal como piridina. Los productos resultantes de la reacción y después de la desesterificación, por ejemplo, mediante hidrólisis, son derivados de ácido ureido-cefalosporánico cuando se utiliza una amina como reactivo, o de derivados de ácido acilureido-cefalosporánico, cuando el reactivo es una amida. Como reactivos adecuados que pueden emplearse se pueden mencionar: 1- ó 2-naftilamina,
10. anilina, N-metil-anilina, o-metoxianilina, ácido p-amino-salicílico, ácido antranílico, D-fenilglicina, glicinato de etilo, butilamina, ciclohexilamina, ácido 7-amino-cefalosporánico y ésteres del mismo y bencimidazol.
15. Otros tipos de derivados del ácido ce

Otros tipos de derivados del ácido ce



- falosporánico de fórmula VI ó VII, obtenibles a partir de los ésteres del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula I, o la lactona de fórmula II, por reacción con reactivos hidroxílicos, son aquellos en los que X representa un grupo Z-O- , en el cual Z representa un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquilo, arilo, arilo halosustituido o aralquilo. Com-
5. puestos representativos de reactivos hidroxílicos adecuados Z-OH- que pueden utilizarse, son por ejemplo, alcohol bencílico, etanol, fenol, p-metoxifenol y p-bromofenol. Los productos obtenidos son semejantes a la clase de 7-cefalosporaniluretanos. La reacción puede efectuarse sin el empleo de un disolvente en aquellos casos en los que el reactivo Z-OH- tiene por si mismo buenas propiedades disolventes con respecto al éster del ácido
10. isocianato-cefalosporánico o la lactona de fórmula II. Cuando Z-OH es un fenol, se utiliza con preferencia un disolvente orgánico, anhidro, inerte, por ejemplo, tolueno. La reacción puede facilitarse por la adición de un
15. catalizador, tal como diacetato de dialquil-estánnico.

Las cefalosporinas obtenidas a partir de los ésteres del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmula I, pueden aislarse como tales a partir de la mezcla de reacción en la cual se han formado, o en forma de
25. una sal, por ejemplo, la sal sódica, potásica, cálcica, cialohexilamínica o N-etilpiperidínica.

Los nuevos derivados del ácido cefalosporánico, conforme a las fórmulas generales VI y VII, poseen propiedades antibióticas que los hacen potencialmente útiles como medicamentos para personas y animales,
30.

386599-8



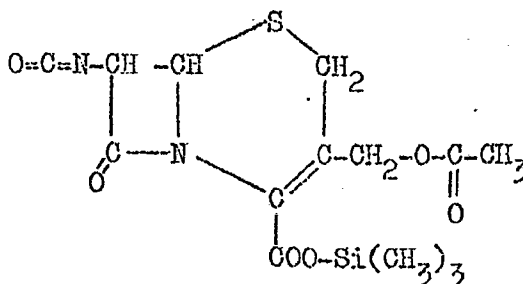
- y como aditivos en alimentos para animales. Los compuestos de fórmula VI se emplean preferiblemente para fines terapéuticos, en forma de una sal no tóxica, tal como la sal sódica, potásica o cálcica. Otras sales que pueden emplearse en los preparados farmacéuticos, incluyen a las sales no tóxicas adecuadamente cristalizantes, con bases orgánicas, tales como aminas, por ejemplo, trietilamina, ciclohexilamina, procaina, dibencilamina y N-alquilpiperidina.
- 5.
10. Cuando se utilizan con fines farmacéuticos las nuevas cefalosporinas según la fórmula VI o VII o las sales no tóxicas de las mismas, pueden utilizarse como tales en forma de un preparado farmacéutico normalmente empleado para la administración de sustancias terapéuticamente activas, en especial, antibióticos. La invención incluye dentro de su alcance preparados farmacéuticos que comprenden, como ingrediente activo, una de las nuevas cefalosporinas de la invención, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser sólido o líquido. Las cefalosporinas como tales, o en mezcla con un diluyente sólido o líquido, pueden incluirse en cápsulas hechas de material absorbible, tal como gelatina. Las cefalosporinas pueden unirse a una sustancia vehículo, e incorporarse en esta, de tal modo que la sustancia activa se libere después de un período de tiempo prolongado después de la ingestión. Los preparados líquidos pueden estar en forma de soluciones adecuadas para su administración parenteral.
- 15.
- 20.
- 25.
30. La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.



EJEMPLO 1

=====

Preparación del éster de trimetilsililo del ácido 7-isocianato cefalosporánico:



5. En un matraz de 3 cuellos, de 250 ml, dotado con agitador, un embudo de goteo, un tubo de P_2O_5 y un tubo para la entrada de gases, a través del cual se introdujo nitrógeno, se colocaron 70 ml de diclorometano y 5,54 g (20,35 mmoles) de ácido 7-aminocefalosporánico.
10. La pureza del ácido 7-aminocefalosporánico fué del 90 al 95 % aproximadamente. La suspensión se enfrió a $0^{\circ}C$ y se añadieron 7,3 ml (52,4 mmoles) de trietilamina. A la suspensión agitada y exteriormente enfriada, se añadieron, gota a gota, 7,2 ml (57 mmoles) de trimetilclorosilano,
15. a tal régimen que la temperatura de reacción se mantuvo en $0^{\circ}C$ aproximadamente (5 minutos aproximadamente de duración). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a $0^{\circ}C$ y a continuación durante 30 minutos sin enfriamiento, de tal modo que la temperatura se elevó gradualmente a $20^{\circ}C$ aproximadamente.
- 20.

Se añadieron 45 ml de tolueno y la mezcla de reacción se enfrió a $-65^{\circ}C$ mediante enfriamiento



- to externo. Se añadieron 2,7 ml (19,4 mmoles) de trietilamina y 2,9 ml (46 mmoles aproximadamente) de fosgeno líquido, enfriado a -70°C aproximadamente, lo que provocó que la temperatura de la reacción subiera a -50°C aproximadamente. La mezcla se agitó durante 4 horas a -50°C . Se formó un precipitado el cual se filtró en 3 minutos aproximadamente bajo una atmósfera de nitrógeno a -40°C , lavándose dos veces con 30 ml de tolueno pre-enfriado. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporó in vacuo a una presión comprendida entre 0,5 y 1,5 mm de Hg absolutos, aproximadamente, de tal forma que se separaron los residuos de diclorometano, fosgeno en exceso, trimetilclorosilano y trietilamina. Durante la evaporación, la temperatura, la cual era de -45°C al comienzo, se elevó lentamente a la temperatura ambiente. El volumen final del isocianato disuelto en el tolueno fué de 46 ml.

- La solución ligeramente coloreada se almacenó varios días a -3°C , formándose otra pequeña cantidad de precipitado, el cual se derivaba de las impurezas presentes en el material de partida del ácido 7-aminocefalosporánico. Se determinó la concentración del isocianato en la solución, por ejemplo, por medio del espectro RPM, añadiendo 1 ml de la solución a una cantidad pesada de benzoato de metilo anhidro y purificado. La concentración fué de 0,361 mmoles/ml, de modo que el rendimiento fué de 16,61 ml del compuesto final, ó $82 \pm 5\%$.

- Análisis parcial del espectro IR del producto final disuelto en tolueno (concentración, 10 mg/ml aproximadamente; valores en cm^{-1})

386599



	2268	N=C=O
	1785	C=O β-lactama
	1746	C=O acetoxi
	1709	C=O éster silílico
5.	1250	Si(CH ₃) ₃
	1220	C-O-C éster acetílico
	849	Si(CH ₃) ₃

10. Análisis del espectro RPM del producto final (60 Mc, valores δ en ppm, tetrametilsilano como testigo interno).

		(1) disuelto de tolueno	(2) disuelto en CDCl ₃
	Si(CH ₃) ₃	0,35	0,37
	O=C-CH ₃	1,74	2,09
15.	S-CH ₂	2,67, 2,98, 3,03 3,35, AB-cuadruplete, J = 18,3 ± 0,3 cps	aprox. 3,53, aprox. 3,56 AB-cuadruplete con líneas exteriores muy débiles
20.	C ₆ -H+C ₇ -H	4,06, 4,14, 4,29, 4,38, AB-cuadruplete, J = 5,0 ± 0,2 cps	4,90, 4,99, 5,17, 5,25 AB-cuadruplete, J = 5,0 ± 0,2 cps
25.	O-CH ₂	4,52, 4,75, 5,10, 5,33, AB-cuadruplete, J = 13,7 ± 0,2 cps	4,76, 4,99, 5,10, 5,33, AB-cuadruplete, J = 13,7 ± 0,2 cps
30.			

386599



(1) solución en un ml de tolueno + 0,363 mmoles de bencato de metilo, concentración: 0,363 mmoles/ml.

(2) concentración, 0,4 mmoles/ml

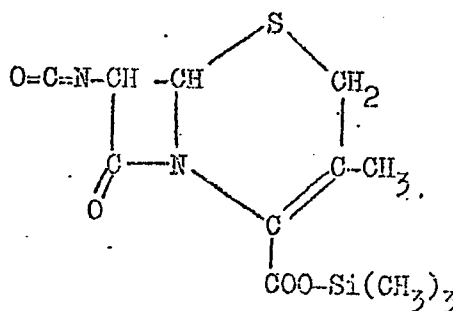
5. aproximadamente; la solución se obtuvo mediante evaporación de una solución en tolueno en todo lo que fué posible y disolución del residuo parcialmente cristalizado en CDCl₃. Por consiguiente, en la solución se encontraba presente una pequeña cantidad de tolueno.

10.

EJEMPLO II

=====

Preparación del éster de trimetilsililo del ácido 7-isocianato-desacetoxicefalosporánico.



15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo anterior, se convirtieron 5,7 g de ácido 7-amino-desacetoxicefalosporánico de una pureza del 90 % aproximadamente, en el compuesto isocianato.

20. Las cantidades de reactantes utilizados fueron: 94 ml de diclorometano, 9,8 ml de trietilamina, 9,6 ml de trimetilclorosilano, 47 ml de tolueno, 3,6 ml de trietilamina, 3,9 ml de fosgeno y, finalmente,



60 ml aproximadamente de tolueno. El volumen de la solución final fué de 43 ml aproximadamente. La solución contenía 0,464 mmoles/ml del compuesto antes indicado. Rendimiento: 19,95 mmoles (75 ± 5 %).

5. Análisis parcial del espectro IR del producto final disuelto en tolueno (concentración, 10 mg/ml aproximadamente, valores en cm⁻¹:

	2265	N=C=O
	1778	C=O, β-lactama
10.	1706	C=O éster sililo
	1245,845	Si(CH ₃) ₃

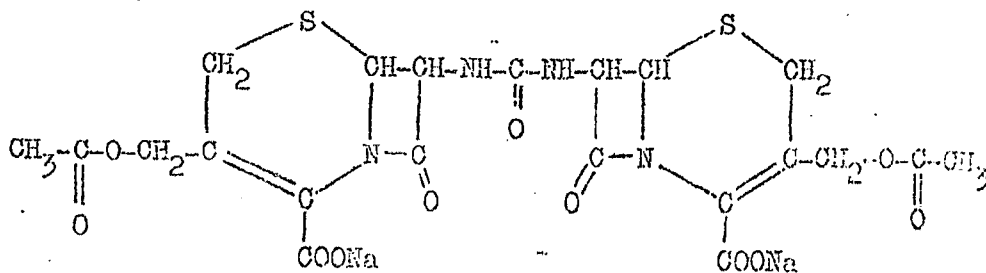
15. Análisis del espectro RPM de una solución de 0,464 mmoles el producto final en un ml de tolueno + 0,73 mmoles de benzoato de metilo (para la determinación de la concentración) (60 Mc, testigo interno: tetrametilsilano, valores δ en ppm):

	Si(CH ₃) ₃	0,36
	CH ₃	1,87
	S-CH ₂	aprox. 2,37, 2,68, 2,78 aprox. 3,08,
20.		AB-cuadruplete, J = 18 ± 1 cps
	C ₆ -H+C ₇ -H	4,18, 4,27, 4,34, 4,42
		AB-cuadruplete, J = 5,0 ± 0,2 cps

EJEMPLO III
=====

25. Preparación de 1,3-bis-(ácido 7-cefalosporánico)-urea, sal disódica.

386599⁹ FEB 9 1952



- Se añadió una pequeña cantidad de una solución del éster de trimetilsililo del ácido γ -isocianato-cefalosporánico a hielo-agua fuertemente agitado.
5. Se formó un precipitado sólido. Después de agitar unos cuantos minutos, se ajustó el pH de la suspensión a 6,0 por medio de hidróxido sódico diluido. A la mezcla se añadió una pequeña cantidad de dietiléter y se separaron las capas formadas. La capa acuosa se extractó dos veces con dietiléter y se añadió acetato de etilo. Añadiendo ácido clorhídrico diluido a la mezcla agitada, se ajustó el pH en 1,5. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó dos veces con una pequeña cantidad de hielo-agua. La capa de acetato de etilo se concentró in vacuo.
 15. A la mezcla agitada se adicionó una solución de etilcapronato de sodio en propanol para obtener un pH de 7,0 aproximadamente. Se formó un precipitado el cual se filtró, se lavó con acetato de etilo y acetona y se secó in vacuo, siendo el producto final así obtenido
 20. (rendimiento, 40 % aproximadamente) un compuesto con la fórmula antes indicada. El compuesto es nuevo y posee una actividad antibiótica.

386599

Análisis parcial del espectro IR (dis

co de KBr, valores en cm^{-1}):

- | | | |
|----|-------------|----------------------|
| | 3310 | N-H |
| | 1760 | C=O β -lactama |
| 5. | 1739 | CO, éster |
| | aprox. 1635 | C=O, amida |
| | aprox. 1615 | C=O ión carboxilato |
| | 1235 | C-O-C éster |

Análisis del espectro RPM del produc-

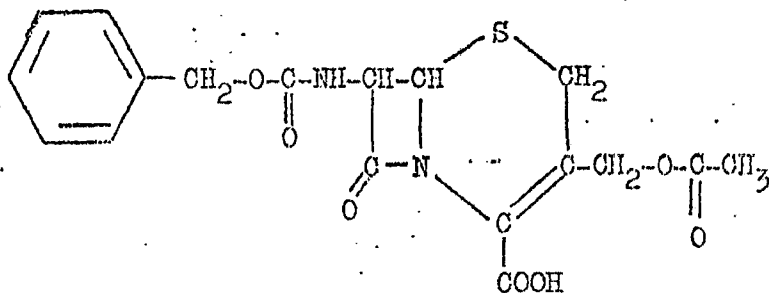
10. to final disuelto en D_2O (60 Mc, valores δ en ppm, tes-
tigo interno: 2,2 - dimetil-2-silapentano-5-sulfonato):

- | | | |
|-----|--------------------------------------|---|
| | CH_3 | 2,11 |
| | S- CH_2 | 3,50, 3,60 (absorciones centrales de
AB-cuadruplete) |
| 15. | O- CH_2 | 4,82, 4,86 (absorciones centrales de
AB-cuadruplete) |
| | C_6 -H y
C_7 -H | 5,10, 5,18, 5,57, 5,65 (AB-cuadruple-
te, $J = 4,7 \pm 0,2$ cps) |

EJEMPLO IV

=====

20. Preparación del ácido 7-(benciloxi-
carbonamido)-cefalosporánico.





- A una solución agitada de 2 moles del éster de trimetilsililo del ácido 7-isocianatocefalosporánico, en 12 ml de tolueno, se añadieron una gota de piridina y 2 ml de alcohol benéfico recién destilado,
5. mientras se burbujeaba nitrógeno a través de la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Un ensayo de cromatografía en capa delgada demostró que el isocianato se convirtió completamente en un solo compuesto conteniendo azufre. Después
10. de reposar, se formó gradualmente en la mezcla de reacción un precipitado cristalino.

- Después de 2 horas a 0°C, el precipitado se filtró, se lavó con tolueno y se secó in vacuo. Los ensayos de cromatografía de capa delgada y espectro
15. RPM demostraron que el producto era puro. La configuración se confirmó por el espectro RPM. Rendimiento, 450 mg (55 %). Puede recuperarse una cantidad adicional del producto por evaporación del licor madre, disolviendo
20. el aceite ligeramente coloreado formado en acetona y añadiendo la cantidad suficiente de dietiléter para comenzar la cristalización.

- Análisis del espectro RPM del producto final disuelto en D₂O con la adición de bicarbonato
25. sódico (60 Mc, valores δ en ppm, testigo interno: 2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato):

- | | |
|-----------------------|--|
| CH ₃ | 2,11 (3 protones) |
| S-CH ₂ | aprox. 3,14, 3,44, 3,55, aprox. 3,84
(AB-cuadruplete) J = 18 ± 1 cps)
(2 protones) |
| 30. O-CH ₂ | 4,93, 4,95 (lineas centrales de AB- |

FEB 9

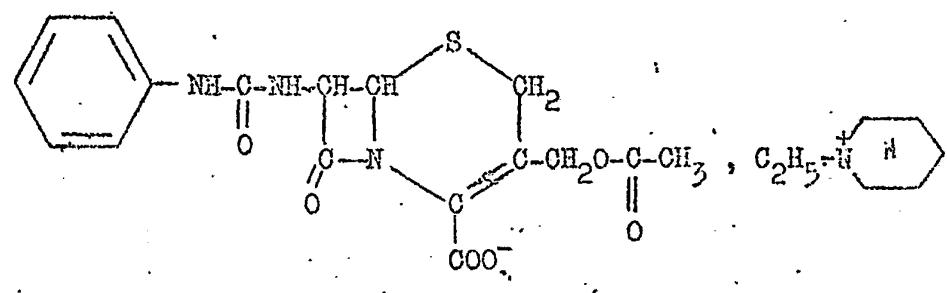


- cuadruplete, 2 protones)
- 5. $C_6H_5-CH_2$ 5,19 (2 protones)
- C_6-H, C_7-H 5,09, aprox. 5,19, 5,58, 5,65 (AB-
cuadruplete, $J = 4,5 \pm 0,2$ cps, 2 pro-
tones)
- C_6H_5 7,6 (5 protones)

EJEMPLO V
=====

Preparación del ácido 7-(N'-fenilurei-
do)cefalosporánico, sal de N-etilpiperidina.

10.



- 15. Una solución de 0,87 mmoles del éster de trimetilsililo del ácido 7-isocianato-cefalosporánico en 5 ml de tolueno, se añadió, gota a gota, en el transcurso de 10 minutos, a una solución magnéticamente agitada de 90 mg (0,97 mmoles) de anilina recién destilada en 5 ml de diclorometano, a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se formó espontáneamente un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Con el fin de
- 20. descomponer el éster de sililo, se añadió una cantidad calculada de alcohol etílico absoluto. La mezcla de reac



ción se evaporó in vacuo. El residuo se disolvió en 5 ml de acetato de etilo purificado, anhidro. El disolvente se evaporó in vacuo y al residuo se añadieron 20 ml de acetato de etilo. A la solución agitada se añadieron 97 mg. (1 equivalente) de N-etilpiperidina. Se formó espontáneamente un precipitado incoloro, el cual, después de agitar la mezcla durante unos momentos a 0°C, se filtró se lavó dos veces con acetato de etilo y cuatro veces con dietiléter, secándose luego in vacuo. Rendimiento, 296 mg (64 %).

La estructura del producto final se confirmó por los espectros IR y MPR. En el producto final se encontraba presente una pequeña cantidad de N-etilpiperidina.

15. Análisis parcial del espectro IR del producto final en KBr y en CHCl₃, concentración de 10 mg/ml aproximadamente (valores en cm⁻¹):

	En KBr	En CHCl ₃	
20.	aprox. 3300	aprox. 3335	} NH
		3210	
	aprox. 2675		} NH ⁺
aprox. 2530	aprox. 2460		
25.	aprox. 1783	1780	C=O β-lactama
	1734	1735	C=O éster
	1695	1691	C=O ureido
	1610	1605	C=O ión carboxilato
	1599		C=C nucleo aromático
	1550	1550	NH def

386599



1498

1498

C=C nucleo aromati-
co

1222

C-O-C éster

752 }
690 }

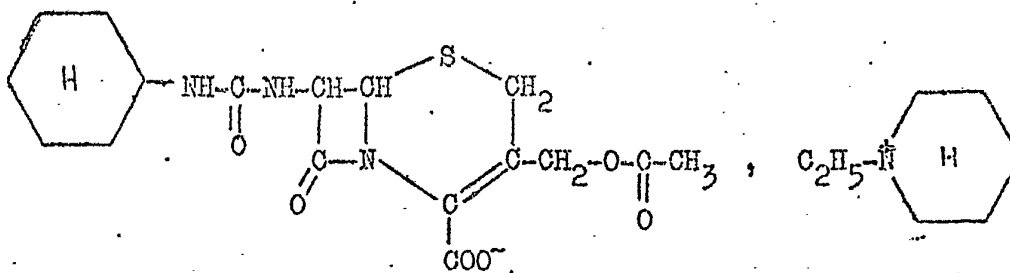
sustituyente aromá-
tico

5.

EJEMPLO VI

=====

Preparación del ácido 7-(N'-ciclohe-
xilureido)cefalosporánico, sal de N-etilpiperidina



10.

Siguiendo el método del ejemplo V,
una solución del éster de trimetilsililo del ácido 7-iso
cianatocefalosporánico, en tolueno, se añadió, gota a
gota, a una solución de ciclohexilamina en diclorometano. La sal de N-etilpiperidina finalmente obtenida era
pura, de acuerdo con un ensayo de cromatografía en capa

15.

delgada. La estructura del producto final antes indica-
do se confirmó por los espectros IR y RPM que revelaron
que dicho producto contenía una pequeña cantidad de di-
etiléter y N-etilpiperidina como impurezas.

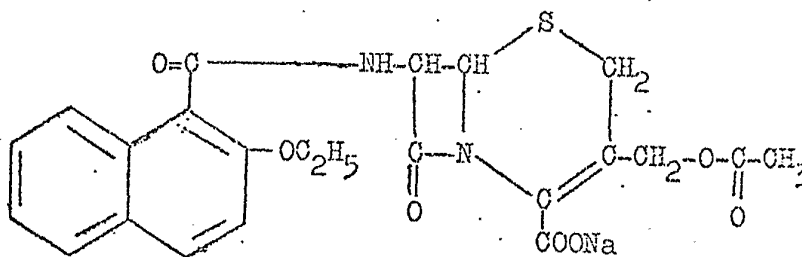
Análisis parcial del espectro IR del

producto final en un disco de KBr y disuelto en cloroformo, concentración de 10 mg/ml aproximadamente (valores en cm^{-1}):

	En KBr	En CHCl_3		
5.	aprox. 3340	aprox. 3440 aprox. 3375	NH	
	1770	1773	C=O	β -lactama
	aprox. 1735	1733	C=O	éster
	aprox. 1675	1675	C=O	ureido
10.	1605	1601	C=O	ión carboxilato
	aprox. 1550	1548	NH def.	
	aprox. 1224		C-O-C	éster

EJEMPLO VII
=====

15. Preparación del ácido 7-(2-etoxinaftil)carbonamidocefalosporánico, sal sódica.



Se añadieron 0,49 g (20 mmoles) de virutas de magnesio a una solución de 4,38 g (17,5 mmoles) de 1-bromo-2-etoxinaftaleno en 17,5 ml de tetrahi-



- drofurano anhidro. Tras un suave calentamiento, la reacción comenzó espontáneamente, tras lo cual la mezcla agitada se sometió a reflujo durante 30 minutos, mientras se pasaba nitrógeno sobre la mezcla. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C aproximadamente y se añadieron 5. 6,2 ml de hexametilfosfotriamida. La mezcla se enfrió adicionalmente a -60°C. Una solución de 8,71 moles del éster de trimetilsililo del ácido 7-isocianatocefalosporánico en 24 ml de tolueno, se añadió gota a gota a la 10. mezcla agitada (reactivo de Grignard) en tal proporción que la temperatura de la mezcla de reacción no superó los -40°C, mientras se pasaba nitrógeno sobre la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos a -40°C, y entonces se vertió en una mezcla 15. agitada de 155 ml de hielo-agua y 45 ml de acetato de etilo, manteniéndose el pH en 2,5 aproximadamente por la adición simultánea de HCl 1N. Una vez que el pH de la mezcla permaneció constante durante unos momentos, el pH se ajustó en 7 con hidróxido sódico diluido. El pre- 20. cipitado se filtró, se separó la capa orgánica de la capa acuosa y se lavó 2 veces con 20 ml de hielo-agua. La capa acuosa se combinó con los lavados y se añadieron 45 ml de acetato de etilo a la mezcla agitada, ajustándose el pH en 3,5 con ácido clorhídrico 1N. Se separaron las 25. capas y la capa acuosa se extractó con 45 ml de acetato de etilo. Un ensayo de cromatografía de capa delgada de las capas combinadas de acetato de etilo demostró que estas contenían una cantidad adicional del mismo compuesto que el precipitado antes indicado. Este sólido se mezcló 30. con una mezcla fría de 45 ml de acetato de etilo y



50 ml. de agua, añadiéndose suficiente ácido clorhídrico 1N para llevar el pH a 3,5. Se separaron las capas y la capa acuosa se extractó con una pequeña cantidad de acetato de etilo. La solución combinada de acetato de etilo se lavó dos veces con 20 ml de hielo-agua, se trató con una pequeña cantidad de carbón colorante y se concentró in vacuo a un volumen de 50 ml aproximadamente. Al residuo se añadió una solución de 8,2 mmoles de α -etilcaproato de sodio en 14 ml de propanol. Se formó un precipitado, el cual se filtró, se lavó con acetato de etilo y dióxido de etilo y se secó in vacuo a temperatura ambiente. Rendimiento, 3,3 g. El licor madre contenía una pequeña cantidad adicional del producto final.

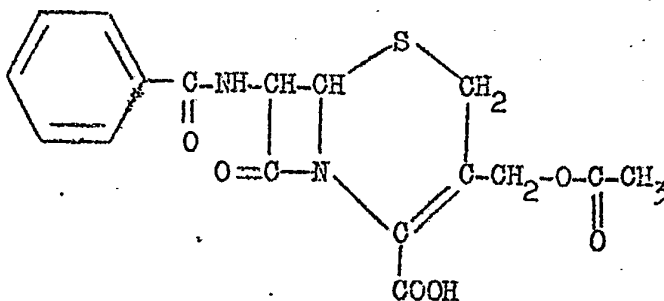
Los ensayos de cromatografía de capa delgada demostraron que el sólido consistía en un solo compuesto conteniendo azufre. Los espectros IR y RPM confirmaron la configuración del compuesto. La pureza del producto final fué del 90 % aproximadamente.

Análisis parcial del espectro IR del producto final (disco de KBr, valores en cm^{-1}):

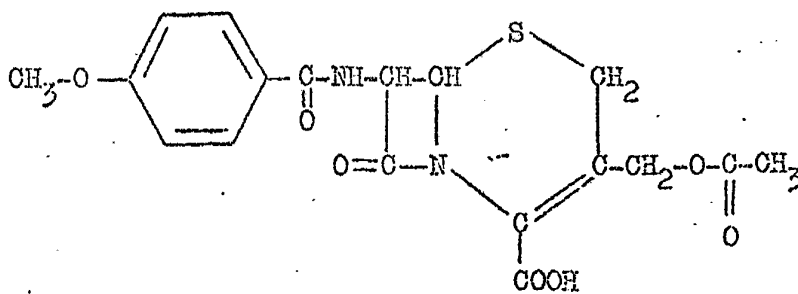
aprox. 3275	NH	
aprox. 3050	=C-H	
1760	C=O	β -lactama
1735	C=O	éster
1650	C=O	amida
1625	C=O	ión carboxilato
1598	C=C	nucleo aromático
1510-1530	NH	def.
1369	CH ₃	acetoxi
1238	C-O-C	éster



Pueden llevarse a cabo reacciones similares partiendo del éster de trimetilsililo del ácido 7-isocianatocefalosporánico y bromuro de fenilmagnesio, y bromuro de 4-metoxifenilmagnesio, obteniéndose ácido 7-benzamidocefalosporánico y ácido 7-(4-metoxibenzamido)cefalosporánico, respectivamente, que tienen las siguientes fórmulas:



y

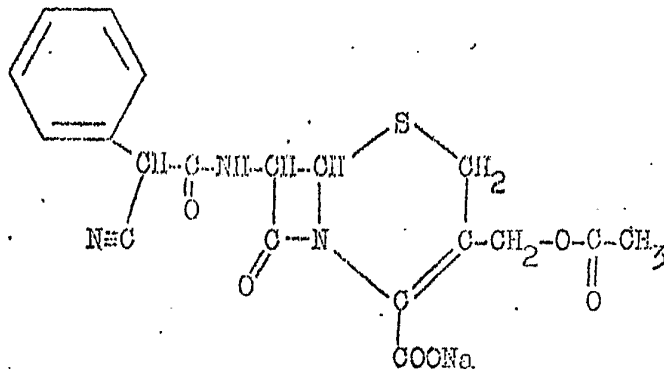


10.

EJEMPLO VIII

=====

Preparación del ácido 7-(α -cianofo-
nilacetamido)cefalosporánico, sal sódica.



- Se añadió una solución de 3 mmoles del éster de trimetilsililo del ácido 7-isocianatocefalosporánico, en 18 ml de tolueno, a una solución agitada de 483 mg (3 mmoles) de ácido α -cianofenilacético en 18 ml de diclorometano anhidro, purificado, a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, en presencia de una pequeña cantidad de piridina. Transcurridos 90 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y diluyó con acetona acuosa fría y se vertió en 100 ml de hielo-agua neutralizándose con hidróxido sódico diluido. Se separó la capa acuosa y la capa orgánica se lavó una vez con hielo-agua. A las capas acuosas combinadas se añadieron 30 ml de acetato de etilo, y se ajustó el pH en 3 con ácido clorhídrico 1N. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extractó con 30 ml de acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con una pequeña cantidad de hielo-agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. Al filtrado se añadió una solución de 498 mg (3 mmoles) de α -etilcapronato sódico en 5 ml de acetato de etilo, tras lo cual se formó un precipitado cristalino. La mezcla se dejó repo-

386599



20 FEB 1971

sar durante 2 horas a 0°C. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y dietiléter y se secó in vacuo. Un ensayo de cromatografía de capa delgada demostró una sola cresta (determinación de los compuestos que contienen azufre). La estructura propuesta fué confirmada por los espectros IR y RPM del compuesto.

5.

Análisis parcial del espectro IR del

producto final (disco de KBr, valores en cm^{-1}):

	3300	NH	
10.	2255	$\text{C}\equiv\text{N}$	
	aprox. 1750	$\text{C}=\text{O}$	β -lactama
	1735 (hombro)	$\text{C}=\text{O}$	éster
	1667	$\text{C}=\text{O}$	amida
	aprox. 1620	$\text{C}=\text{O}$	ión carboxilato
15.	1540	NH	def.
	1225	$\text{C}-\text{O}-\text{C}$	éster

Análisis del espectro RPM del produc-

to final disuelto en D_2O (60 Mc, valores δ en ppm, testigo interno: 2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato):

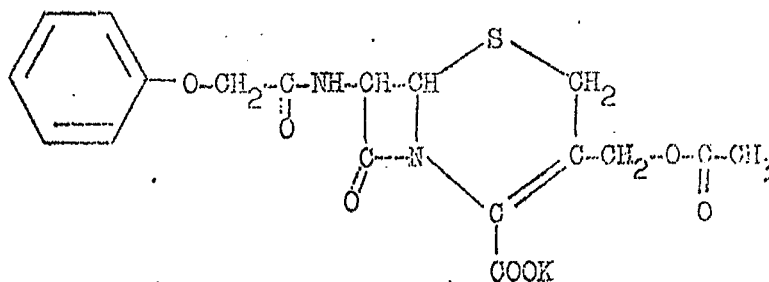
20.	CH_3	2,09; 2,13	(3 protones)
	$\text{S}-\text{CH}_2$	3,25---	3,5 (parte central; triplete irregular, 1,5 protones)
	$\text{H}_2\text{O} + \text{OCH}_2 +$		
	$\text{C}_6-\text{H} + \text{C} -\text{H}$	4,5 ----	5,3
25.	C_7-H	5,52; 5,60, 5,68, 5,76	(2 dobletes, $J \approx 4,7$ cps, 1 protón)
	C_6H_5	7,2 ----	7,8



EJEMPLO IX

=====

Preparación del ácido 7-(fenoximetil-carbonamido)cefalosporánico, sal potásica.



5. Mediante un procedimiento similar al del ejemplo VIII, el éster de trimetilsililo del ácido 7-isocianatocefalosporánico se trató con una cantidad equivalente de ácido fenoxiacético en una mezcla de tolueno y diclorometano, en presencia de piridina. Se produjo dióxido de carbono, acabando su producción después de 5 horas aproximadamente. El éster de trimetilsililo del ácido 7-(fenoximetilcarbonamido)cefalosporánico resultante se convirtió en la sal potásica, aislándose esta última. Los ensayos de cromatografía de capa delgada, espectro IR y espectro RPM, demostraron que el producto era idéntico al producto obtenido a partir del ácido 7-aminocefalosporánico y cloruro de fenoxiacetilo.

10.

15.

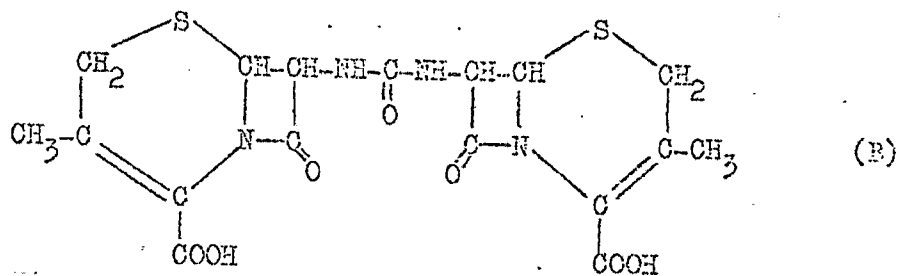
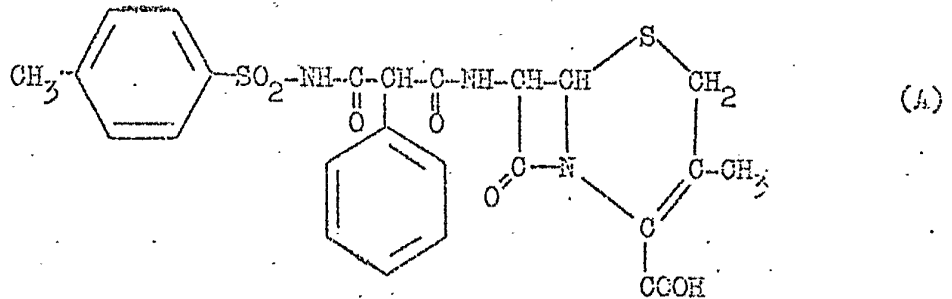
EJEMPLO X

=====

Preparación del ácido 7- α -(N-p-tolilsulfonilcambamoil)-bencilcarbonamido]-desacetoxicefalosporánico



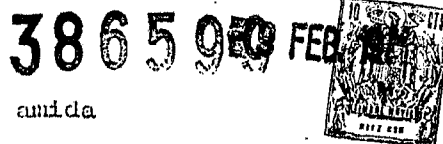
(sal sódica) y 1,3-bis-(ácido N-7-desaoetoxicefalosporánico)-urea.



5. De forma análoga a la descrita en los ejemplos VIII y IX se preparó el compuesto que tenía la fórmula A de este ejemplo; el compuesto de fórmula B se obtuvo como un subproducto. Se investigaron los espectros IR y RPM de ambos compuestos antes indicados,
10. obteniéndose lo siguiente:

Análisis parcial del espectro IR del producto (A) (disco de KBr, valores δ en cm^{-1}):

- | | |
|------------|----------------------|
| 3430 | NH |
| 3065, 3033 | =C-H |
| 1750 | C=O β -lactama |
- 15.



aprox. 1650	C=O	amida
(hombro)		
aprox. 1600	C=O	ión carboxilato + C=C
		nucleo aromático +
5.		C=O amida
1493	C=C	nucleo aromático
1350, 1135		SO ₂ probablemente
692, 660		sustituyente aromático

Análisis parcial del espectro RPM del

10. producto (A) (60 Mc, solución en B₂O, valores δ en ppm, referencia interna: 2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato):

	C ₃ -CH ₃	1,77
	p-tolil-CH ₃	2,32
15.	S-CH ₂	aprox. 3,25 (centro de AB-cuadruplete)
	Cα -H	4,61, 4,66
	C ₆ -H	aprox. 5,03 (centro de doblete)
	C ₇ -H	aprox. 5,63 (centro de doblete)
20.	C ₆ H ₅	aprox. 7,37
	C ₆ H ₄	7,0 --- 7,9 (multiplete)

Análisis parcial del espectro IR del

producto (B) (disco de KBr, valores δ en cm⁻¹):

	3310	NH
25.	1750	C=O β-lactama
	1730	C=O carboxilo
	1650	C=O ureido

Análisis parcial del espectro RPM del

30. producto (B) disuelto en hexadeuterio-dimetilsulfóxido (60 Mc, valores δ en ppm, referencia interna: tetrametil

386599



silano):	
CH ₃	2,04
S-CH ₂	aprox. 3,18, aprox. 3,49, aprox. 3,56 aprox. 3,86 (AB-cuadruplete, 5. J ≈ 18,0 ± 0,5 cps)
C ₆ -H	5,05, 5,13 (doblete, J' = 4,7 ± 0,3 cps)
C ₇ -H	aprox. 5,52, aprox. 5,60, aprox. 5,68 aprox. 5,76 (cuadruplete, J' = 4,7 ± 10. 0,3 cps, J' ≈ 9,4 + 0,3 cps)
N-H	aprox. 7,04, aprox. 7,20 (doblete, J' = 0,3 cps)

El producto (B) puede prepararse tam-

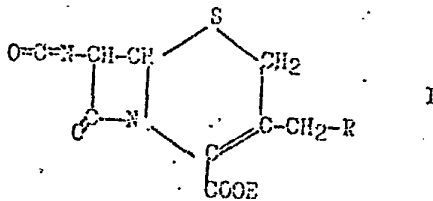
15. bién por adición de un éster de sililo del ácido 7-amino-desacetoxicefalosporánico a un éster de sililo de ácido 7-isocianato-desacetoxicefalosporánico. Un análisis elemental del producto (B) demostró la presencia de dos átomos de azufre por molécula mientras que la reacción en peso de S y N fué del orden de 1,14. La presencia de dos parte de ácido desacetoxicefalosporánico por
20. molécula se hizo evidente también a partir de las medidas de intensidad de absorciones RPM de una solución de una cantidad pesada del producto (B) en dimetilsulfóxido conteniendo una cantidad pesada de benzoato de metilo como referencia.
- 25.

386599

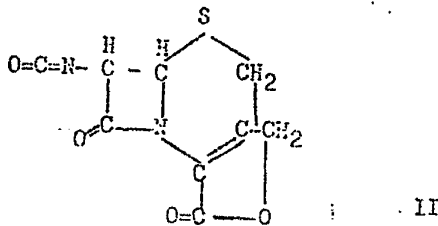


- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 61.842/69 de 18 de diciembre de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO 7-ISOCIANATO-CEFALOSPORANICO, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-isocianato-cefalosporánico de fórmulas generales:



20.



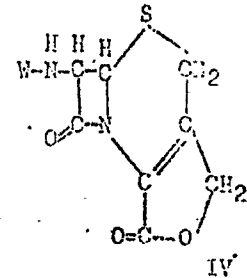
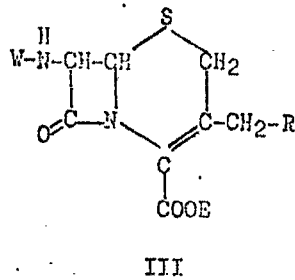
mce

POOR QUALITY



en las que E es un grupo éster fácilmente separable y R es hidrógeno, un grupo hidróxi protegido o un grupo aciloxi, caracterizado porque comprende reaccionar fosgeno con un derivado del ácido cefalosporánico elegido entre las fórmulas:

5.



en las que W es hidrógeno o un grupo fácilmente separable que sea capaz de reaccionar con fosgeno, tal como un grupo silylo.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, sustancialmente bajo condiciones anhidras.

15.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas en las cuales no es afectado el núcleo bicíclico.

20.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas muy bajas.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas inferiores a -40°C.

6.- Procedimiento según cualquiera

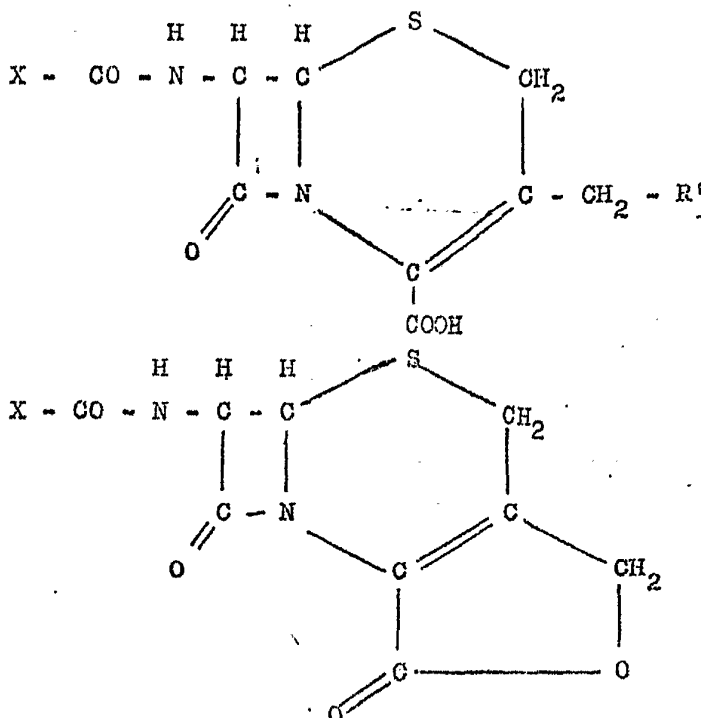
mce



de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente aceptor de ácido.

- 5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo isocianato de los compuestos resultantes de fórmulas I y II se convierte en un grupo amino sustituido, con lo cual el resto de la molécula no es afectado, se separa opcionalmente el grupo E y el grupo protector de un grupo hidroxil presente de los compuestos así obtenidos y, si se desea, se convierte el ácido resultante en una sal.
- 10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque los compuestos resultantes de fórmulas I, y II, se convierten a los compuestos de fórmulas:

15.

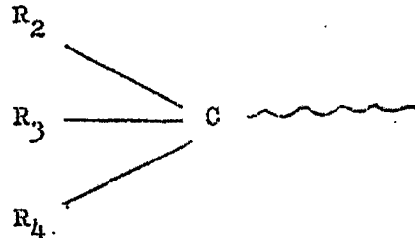


mE

386599



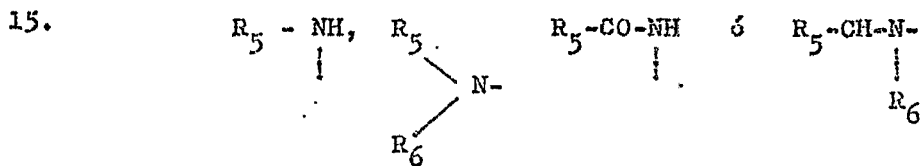
en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo aciloxi; y X representa a) un grupo,



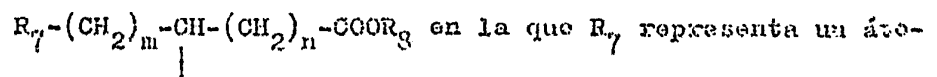
5. en donde R₂ representa un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquilo, arilo, aralquilo o ariloxi, R₃ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo C - NHY',

$$\begin{array}{c}
 \text{''} \\
 \text{O}
 \end{array}$$

10. NH-COY, COY o un grupo -OY, en los cuales Y representa un grupo alquilo inferior o un grupo arilo o un grupo aralquilo o un grupo que puede reemplazarse por un átomo de hidrógeno después de la reacción, e Y' es un grupo alquilo inferior, arilo o sulfonil-Y y R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o arilo; b) un grupo



20. en donde R₅ representa un grupo alquilo inferior, un grupo isocíclico con no más de 8 átomos de carbono, un grupo arilo, en especial fenilo o naftilo, que puede llevar uno o más sustituyentes elegidos entre grupos alcoxi, hidroxilo, halógeno y carboxi, o un grupo de fórmula:



ME



- mo de hidrógeno o un grupo arilo, n y m representan cada uno 0 ó un entero de 1 a 4, y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y R_6 significa un grupo alquilo inferior, o alternativamente, R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un núcleo heterocíclico, tal como un grupo bencimidazolilo o piperidilo; e) un grupo Z-O, en donde Z representa un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquilo, arilo, arilo halosustituido o aralquilo; d) un núcleo arilo opcionalmente sustituido especialmente fenilo o naftilo.
- 5.
- 10.

9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el grupo isocianato se hace reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula X-COOH.

15.

10.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el grupo isocianato se hace reaccionar con un grupo amino o amida.

11.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el grupo isocianato se hace reaccionar con un grupo -OH.

20.

12.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el grupo isocianato se hace reaccionar con un compuesto elegido entre: $X-Me^I$, $X-Me^{II}-Hal$ y $X-Me^{II}-X$, en donde X se define como anteriormente, Me representa un átomo metálico, indicando el número I ó II su valencia,

25.

13.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte.

30.

ME

386599 9 FEB 1971



liza piridina.

15.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque como catalizador se utiliza diacetato dialquilestánnico.

5.

16.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-isocianato-cefalosporánico tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

9 FEB. 1971

Kon. Ned. Gist- & Spiritusfabriek N.V.

A. GOMEZ ACEBO Y MODOY
D. n. Firmado: F. Hernández Ruiz

ME