

408970

408970



Int. Cl.: C07D, C07F//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., Inc.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue. RAHWAY, New
Jersey 07065.- Estados Unidos.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense n.º. 203.053 del 29 de noviembre
de 1971.

408970

24 NOV 1974



1

RESUMEN DE LA INVENCION

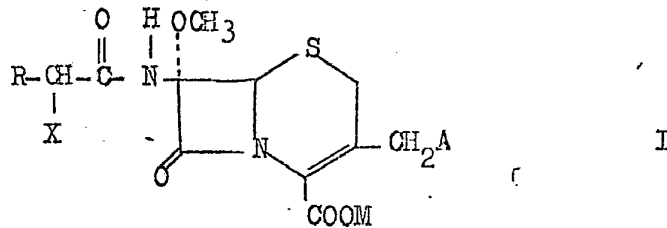
Se proporciona un procedimiento para la preparación de 7-acilamino-7-metoxicefalosporinas que consiste en metilar una 7-acilamino-7-hidroxicefalosporina. Los productos finales poseen actividad antibacteriana.

5

MEMORIA

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

10



15

donde X es hidrógeno, amino o carboxilo; R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno; A es hidrógeno, alcanoi(inferior)oxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio, o aminopiridinio; y M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo.

25

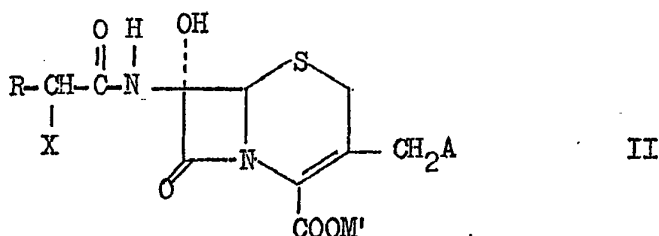
408970

24



1 En resumen, esta invención proporciona dos nuevas
vías para la metilación de un compuesto de fórmula:

5



10 donde R, X y A son los definidos anteriormente y M' es
bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo,
metoximetilo, benzoilmetilo o metoxibencilo. A continua-
ción se describirá independientemente cada vía de reac-
ción.

15 La primera vía utiliza un agente de metilación hiper-
reactivo en reacción con el Compuesto II. El término
"agente de metilación hiper-reactivo" se emplea para re-
ferirse a un agente de metilación que es activado por adi-
ción de un catalizador del tipo de ácido de Lewis. Por el
20 término "catalizador del tipo de ácido de Lewis" se entien-
de un compuesto químico que aceptará una pareja de elec-
trones y participará en la formación de un enlace covalen-
te coordinado. Esta definición es la aceptada ampliamente
por los expertos en la técnica. Dentro de esta definición
están incluidos, por ejemplo, el trifluoruro de boro, tri-
25 cloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de estaño

408970



1 (IV), cloruro de titanio (IV), tetrafluoruro de azufre y
otros de carácter similar. Los ácidos de Lewis adecuados
para esta invención son el ácido fluobórico, éterato de
trifluoruro de boro o cloruro de aluminio. Otros ácidos
5 de Lewis son conocidos por los expertos en la técnica. Se
preparan en solución inerte antes de su uso y después se
agregan al sustrato en el momento de la adición del agente
de metilación. Un agente de metilación adecuado es el
diazometano. Los tres componentes se mezclan a temperatu-
10 ras comprendidas entre -20°C y la temperatura ambiente y
preferiblemente alrededor de 0°C . Todas las tres sustan-
cias reaccionantes (el material de partida II, el ácido
de Lewis y el agente de metilación) se emplean en cantida-
des aproximadamente equimoleculares. La reacción transcurre
15 espontáneamente y es completa dentro de 1 a 10 horas.
El punto final exacto puede ser determinado utilizando
técnicas cromatográficas.

La segunda vía implica, en primer lugar, el trata-
miento del Compuesto II intermedio con una base fuerte
20 para preparar una sal hidroximetálica activada, seguido
de reacción con un agente de metilación. La base fuerte
es preferiblemente una base inorgánica, como hidruro sódico,
hidróxido sódico, hidróxido potásico, fenil-litio,
terc-butil-litio o similares. Todavía mejor, se utiliza
25 fenil-litio, terc-butil-litio o hidruro sódico, preparando,

408970



1 respectivamente, las sales de litio o de sodio. La sal ac-
 tivada intermedia no es aislada sino que el agente de meti-
 lación se agrega directamente a la mezcla de reacción. Los
 agentes de metilación adecuados son sulfato de metilo, ha-
5 luro de metilo, como yoduro de metilo, bromuro de metilo o
 cloruro de metilo, trifluormetilsulfonato de metilo, tri-
 nitrobenzosulfonato de trimetiloxonio, tetrafluorborato de
 mesitildimetoxicarbonio, tetrafluorborato de tetrametoxi-
 fosfonio, hexafluorantimoniato de dimetilyodonio, hexafluor-
10 antimoniato de dimetilcloronio o hexafluorantimoniato de
 dimetilbromonio.

 Las tres sustancias reaccionantes (el material de
 partida II, el ácido de Lewis y el agente de metilación)
 se emplean en cantidades aproximadamente equimoleculares.
15 La reacción se lleva a cabo a temperaturas bajas, preferi-
 blemente comprendidas entre -80°C y $+10^{\circ}\text{C}$ y todavía mejor
 alrededor de -20°C a 0°C . Por razones de seguridad, la
 reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte, como ni-
 trógeno gaseoso.

20 La reacción se completa en 30 minutos a 10 horas y
 el punto final exacto se determina utilizando técnicas
 cromatográficas.

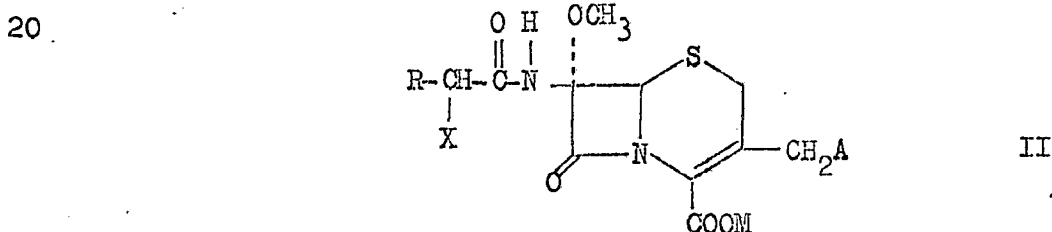
 El material de partida, un éster de ácido 7β -acilami-
 no- 7α -hidroxi-3-metil(sustituído)decefalosporánico, puede
25 ser preparado utilizando diversos métodos; una vía adecua-



1 da parte de una 7-aminocefalosporina seguido de reacción
al hidroxilato y después acilación utilizando un haluro
de acetilo sustituido adecuado. La vía preparativa exacta
se describe más adelante en la memoria.

5 Los productos finales, ésteres de ácido 7 β -acilami-
no-7 α -metoxi-3-metil sustituido-decefalosporánico o el
ácido libre, son útiles como agentes antibacterianos con-
tra bacterias gram-positivas y gram-negativas. Además, se
ha demostrado la resistencia a las β -lactamasas. El espec-
tro de actividad incluye la eficacia contra muchas bacte-
10 rias, tales como Proteus morganii in vivo y, además, con-
tra E. coli, P. vulgaris, P. mirabilis, S. schottmuelleri,
K. pneumoniae AD, K. pneumoniae B, y P. arizoniae.

Además del producto final específico definido en la
15 fórmula estructural I, también pueden prepararse utilizan-
do el procedimiento aquí descrito otros compuestos que son
agentes antibacterianos activos. Los compuestos que pueden
ser preparados responden a la siguiente fórmula estructu-
ral:



25 Se observa que los compuestos análogos Δ^2 también

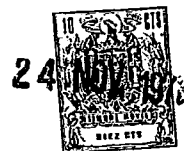
408970



1 pueden ser preparados utilizando los procedimientos aquí
descritos; estos son valiosos compuestos intermedios de-
bido a su mayor estabilidad frente a los ácidos y pueden
ser convertidos en los compuestos Δ^3 fácilmente. Un gru-
5 po preferido de sustituyentes es el siguiente: cuando X es
hidrógeno, halógeno, amino, guanidino, fosfono, hidroxilo,
tetrazolilo, carboxilo, sulfó o sulfamino;

10 R es fenilo, fenilo sustituido, un anillo hetero-
cíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o
más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo,
heterociclos sustituidos, feniltio, grupos tio heterocí-
clicos o heterocíclicos sustituidos o ciano; siendo los
sustituyentes sobre el grupo R halógeno, carboximetilo,
guanidino, guanidinometilo, carboxamidometilo, aminometi-
15 lo, nitro, metoxi o metilo;

A es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, mercapto, ciano,
alcanoiloxi, alcanoiltilio, aroiloxi, aroiltio, heteroaril-
oxi o heteroariltio, teniendo el heteroanillo 5 ó 6 miem-
bros y conteniendo de 1 a 3 heteroátomos, siendo éstos
20 oxígeno, azufre o nitrógeno o combinaciones de los mismos,
azido, amino, carbamoiloxi, alcoxi, alquiltio, carbamoil-
tio, tiocarbamoiloxi, benzoiloxi, (p-clorobenzoil)oxi,
(p-metilbenzoil)oxi, pivaloiloxi, (1-adamantil)carboxi,
amino sustituido como alquilamino, dialquilamino, alca-
noilamino, carbamoilamino, N-(2-cloroetilamino), 5-ciano-



1 triazol-1-ilo, 4-metoxi-carbonil-triazol-1-ilo o amonio
 cuaternario como piridinio, 3-metilpiridinio, 4-metilpi-
 ridinio, 3-cloropiridinio, 3-bromopiridinio, 3-yodopiridi-
 5 nio, 4-carbamoilpiridinio, 4-(N-hidroxi metilcarbamoil)pi-
 ridinio, 4-(N-carbometoxicarbamoil)piridinio, 4-(N-ciano-
 carbamoil)piridinio, 4-(carboximetil)piridinio, 4-(hidro-
 ximetil)piridinio, 4-(trifluormetil)piridinio, quinolinio,
 picolinio o lutidinio; N-alquil(inferior)carbamoiloxi,
 N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, alcanoilcarbamoil-
 10 oxi, hidroxifenilo, sulfamoiloxi, alquilsulfoniloxi o
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfono; y

15 M es un metal alcalino, bencilo, alcanoiloximetilo,
 alquilsililo, fenalcanoilo, benzohidrilo, alcoxialquilo,
 alquenilo, tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o me-
 toxibencilo.

Preferiblemente, X es carboxilo, amino o hidrógeno;

R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miem-
 bros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos
 azufre, oxígeno o nitrógeno;

20 A es hidrógeno, halógeno, azido, ciano, hidroxi,
 alcoxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)-
 carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil-
 (inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarpa-
 moiloxi, alcanoiloxi, aroiloxi, mercapto, alquiltio, amino,
 25 alquilamino, alcanoilamino, hidroxifenilo, sulfamoiloxi,

408970



1 amonio cuaternario, alquilsulfoniloxi o (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfono; y

M es un metal alcalino, bencilo, alquilsililo, fe-
nalcanoilo, alcoxialquilo, pivaloiloximetilo, alquenilo,
5 tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo.

Todavía mejor, X es hidrógeno, amino o carboxilo;
R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros con-
teniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre,
oxígeno o nitrógeno;

10 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, heteroaril-
tio, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)-
carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dial-
quil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocar-
bamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o
aminopiridinio; y

15 M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trimetil-
sililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoil-
metilo o metoxibencilo.

20 Todavía más preferiblemente, X es hidrógeno o car-
boxilo;

R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros
conteniendo un heteroátomo de oxígeno o azufre;

25 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi,
N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)car-
bamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o ami-

408970



1 nopyridinio; y

M es sodio, potasio, benzohidrilo, metoximetilo o hidrógeno.

En el caso más preferido, X es hidrógeno o carboxi-
5 lo;

R es fenilo, tienilo o furilo;

A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi o piridinio; y

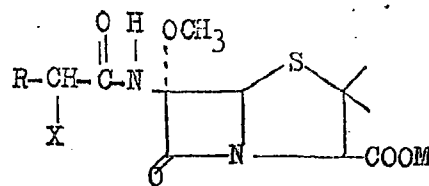
M es sodio, potasio, benzohidrilo, metoximetilo o
10 hidrógeno.

Además, los compuestos de Fórmula III anterior, donde la sulfuración se encuentra presente en forma de sulfóxido,



15 pueden ser preparados mediante la reacción de este invento.

También resultará evidente para los expertos en la técnica que la reacción del invento de esta solicitud puede ser utilizada para preparar compuestos análogos en la
20 serie de la penicilina, a saber:



IV

25

408970

24



1 donde R, X y M son los definidos en la Fórmula III.

5 Los compuestos de Fórmula III pueden ser prepara-
dos en general a partir de 7-ACA o derivados conocidos
del mismo, utilizando el procedimiento general indicado
en los ejemplos preparativos. Utilizando los procedimien-
tos aquí descritos, se prepara en primer lugar el inter-
mediario 7 α -hidroxi y después se sustituye el grupo 7 α -
metoxi deseado, prosiguiendo con los procedimientos del
invento.

10 El grupo de bloqueo de la funcionalidad ácida en la
posición 4 del anillo de cefalosporina puede ser separado
siguiendo cualquiera de las reacciones de este invento.
La separación puede realizarse utilizando métodos conoci-
dos por los expertos.

15 Las penicilinas de Fórmula IV pueden ser preparadas
a partir de 6-APA o de derivados conocidos del mismo, uti-
lizando procedimientos análogos a los descritos para las
cefalosporinas.

20 Otros materiales de partida útiles en la aplicación
de estas reacciones del invento para preparar los compues-
tos finales aquí descritos pueden ser obtenidos por méto-
dos conocidos como, por ejemplo, los de la patente belga
650.444 o de la patente estadounidense 3.117.126 o utili-
zando las siguientes preparaciones.

25 El término "alquilo inferior" significa una cadena



1 carbonada conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono; cuando
aparece más de un grupo, pueden ser iguales o diferentes.
El término "alquilo" significa 1 a 10 átomos de carbono
y el término "alcanoilo inferior" significa 1 a 6 átomos
5 de carbono.

PREPARACION 1.

Acido 3-hidroximetil-7-aminodecefalosporánico

10 El ácido 3-hidroximetil-7-aminodecefalosporánico se
obtiene en forma de lactona por hidrólisis ácida de la ce-
falosporina C, de acuerdo con procedimientos conocidos en
la técnica.

PREPARACION 2

Acido 3-piridinometil-7-aminodecefalosporánico

15 Este compuesto se prepara tratando la cefalosporina C
con piridina, seguido de hidrólisis ácida como se describe
en la patente estadounidense 3.117.126.

PREPARACION 3

Acido 3-metil-7-aminodecefalosporánico

20 Este compuesto se prepara a partir de cefalosporina C
por reducción catalítica, seguido de separación hidrolíti-
ca de la cadena lateral de 5-aminoadipoilo como se descri-
be en la patente estadounidense 3.129.224.

PREPARACION 4

Acido 3-clorometil-7-aminodecefalosporánico

25 Este compuesto se prepara a partir del compuesto 3-
metílico por reacción con cloro gaseoso. Los derivados bro-

408970

24



1 mometilico o yodometilico pueden ser preparados a partir
del compuesto 3-hidroximetilico por reacción con tribro-
muro de fósforo o con triyoduro de fósforo, respectivamen-
te.

5 Los materiales de partida utilizados en la prepara-
ción de los compuestos de Fórmula I pueden ser obtenidos
de la siguiente forma:

PREPARACION 5

Acido 3-carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporánico

10 El ácido 7-aminocefalosporánico se trata con 5-buto-
xicarbonilazida para producir el derivado 7 β -(terc-butoxi-
carbonílico), por métodos conocidos. Este derivado se pone
después en íntimo contacto con acetilesterasa cítrica en
solución reguladora acuosa de fosfato a pH 6,5-7, durante
15 15 horas y el ácido 3-hidroximetil-7 β -(terc-butoxicarbo-
nil)aminodecefalosporánico se recupera de la mezcla de
reacción resultante.

20 A 0,2 g del ácido 3-hidroximetil-7 β -(terc-butoxi-
carbonil)aminodecefalosporánico, suspendidos en 5 ml de
acetonitrilo, enfriados a 0°C y mantenidos bajo atmósfera
de nitrógeno, se añaden 0,15 ml de isocianato de cloro-
sulfonilo. La mezcla de reacción se agita durante 70 mi-
nutos y después se evapora bajo presión reducida a seque-
dad. El residuo resultante se recoge en 10 ml de acetato
25 de etilo y 10 ml de solución reguladora de fosfato 0,1 N.

408970



1 El pH de la fase acuosa se ajusta a 1,6 aproximadamente
y la mezcla se agita durante 2,5 horas a la temperatura
ambiente. Después el pH se ajusta a 8 aproximadamente con
solución acuosa de fosfato tripotásico y se separa la fa-
5 se acuosa. La fase orgánica se extrae de nuevo con 10 ml
de solución reguladora de fosfato a pH 8. Las fases acu-
sas combinadas se ajustan a pH 2,1 con ácido clorhídrico
y se extraen dos veces con acetato de etilo. Los extractos
en acetato de etilo se secan sobre sulfato sódico y se eva-
10 poran bajo presión reducida para dar 0,055 g de residuo.
Este residuo se lava con éter para dar ácido 3-carbamoil-
oximetil-7 β -(terc-butoxicarbonil)aminodecefalosporánico,
que se recupera en forma de sólido amarillo.

15 Se agitan 0,5 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7 β -
(terc-butoxicarbonil)aminodecefalosporánico en 3,5 ml de
anisol con 2 ml de ácido trifluoracético a 0°C, durante
5 minutos. La mezcla de reacción resultante se evapora a
presión reducida para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-
aminodecefalosporánico, que se purifica después por cris-
20 talización en acetato de etilo.

PREPARACION 6

3-Carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporato de trimetil- sililo

25 Una mezcla de 0,5 mg de ácido 3-carbamoiloximetil-7-
aminodecefalosporánico, 2 ml de hexametildisilazano y 8 ml

408970



1 de cloroformo se agita durante la noche a la temperatura
de reflujo, protegida de la humedad. El disolvente y el
exceso de hexametildisilazano se separan a presión redu-
cida, dejando un residuo que contiene 3-carbamoiloximetil-
5 7-aminodecefalosporanato de trimetilsililo.

PREPARACION 7

7β-(2-Tienilacetamido)-7α-hidroxi-3-carbamoiloximetildece-
falosporanato de benzohidrilo

A. Ester benzohidrílico de ácido 7-amino-3-carbamoiloxime-
10 tildecefalosporánico

Se suspenden 272 mg de ácido 7-amino-3-carbamoiloxi-
metildecefalosporánico, durante 5 minutos a 25°C, en 7 ml
de dioxano con 170 mg de ácido p-toluensulfónico.H₂O. Se
añaden 2 ml de metanol, se separan los disolventes a vacío
15 y se agrega dos veces dioxano y se evapora a vacío. Se añaden
8 ml de dioxano y después 290 mg de difenildiazometano.
Cuando cesa el desprendimiento de nitrógeno, el disolvente
se destila a vacío y el residuo se agita con 10 ml de clo-
ruro de metileno y 10 ml de agua conteniendo K₂HPO₄ sufi-
20 ciente para llevar el pH a 8. Se separan las capas y la
fase acuosa se extrae dos veces más con CH₂Cl₂. Las capas
orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico, se fil-
tran y evaporan, dejando unos cristales oleosos. Lavando
con éter se obtiene un sólido seco que es el producto,
25 éster benzohidrílico de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-

408970



1 decefalosporánico.

B. 3-Carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)decefalospora-
nato de benzohidrilo

5 Se hacen reaccionar 452 mg de 7-amino-3-carbamoiloxi-
metildecefalosporanato de benzohidrilo con 161 mg de cloru-
ro de tienilacetilo en 25 ml de cloruro de metileno conte-
niendo 0,5 ml de piridina.

10 La mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 15-
60 minutos y después se lleva a la temperatura ambiente y
se mantiene a esta temperatura durante 15-60 minutos más.
Después la mezcla se lava con agua, ácido fosfórico diluí-
do (regulado a pH 2), agua y bicarbonato sódico diluído.
Después de secar sobre MgSO₄, la solución se filtra y eva-
15 pora. El sólido crudo se purifica por cromatografía sobre
gel de sílice y se eluye utilizando, por ejemplo, una mez-
cla 4:1 de cloroformo-acetato de etilo. El producto prepa-
rado es el 7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetildece-
falosporanato de benzohidrilo.

20 C. 7β-(2-Tienilacetamido)-7α-hidroxi-3-carbamoiloximetil-
decefalosporanato de benzohidrilo

25 Se enfrían a -78°C, bajo nitrógeno, 0,106 g de 7-(2-
tienilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de
benzohidrilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añade 1 equi-
valente (0,109 ml de solución 2,3 M) de fenil-litio, segui-
do de 0,060 ml de hipoclorito de terc-butilo. Al cabo de

24 NOV 1957

408970

1 1 minuto a -78°C , se añade una solución de 0,024 ml de alcohol terc-butílico y 0,109 ml de fenil-litio 2,3 M en
 2 ml de tetrahidrofurano. Después la mezcla de reacción
 se saca del baño de hielo, se agita y a continuación se
 5 añaden 40 ml de benceno conteniendo 0,1 ml de ácido acético. La solución se lava y purifica; el producto es identificado como 7 β -(2-tienilacetamido)-7 α -hidroxi-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo.

10 Esta invención es ilustrada además por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

3-Carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo

15 Se agitan 280 mg de 3-carbamoiloximetil-7-hidroxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml de CH_2Cl_2 . Se añaden 0,3 ml de una solución de catalizador (preparada de esta forma: a 19 ml de éter dietílico en un matraz volumétrico de 25 ml se añaden, a 0°C ,
 20 0,133 ml de ácido fluorbórico concentrado, seguido de cloruro de metileno hasta la marca), seguido de lenta adición de 3,9 ml de diazometano 0,45 M en cloruro de metileno. Después de 1 hora de agitación adicional, se añade una gota de solución adicional de catalizador. Se filtra la solución, se lava con bicarbonato acuoso y agua tres veces, se
 25 seca sobre MgSO_4 , se filtra y evapora, dando 3-carbamoil-

408970



1 oximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamida)decefalosporanato
de benzohidrilo.

Otros catalizadores que pueden ser utilizados para
esta reacción son el eterato de trifluoruro de boro o el
5 cloruro de aluminio, en lugar del ácido fluorbórico.

EJEMPLO 2

3-Carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)decefa-
losporanato de benzohidrilo

10 A. Se agitan 543 mg de 3-carbamoiloximetil-7-hidroxi-7-(2-
tienilacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml
de dicloruro de etileno a -40°C, bajo nitrógeno y se con-
vierte en su sal de litio mediante adición de 0,432 ml de
terc-butyl-litio 2,3 M. A esta solución se añade lentamen-
te, con agitación a 0°C, una solución de 280 mg de tetra-
15 fluorborato de mesitildimetoxicarbonio en 10 ml de dicloru-
ro de etileno, todo ello bajo nitrógeno. Transcurridos
otros 10 minutos de agitación, la solución se lava tres
veces con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora,
dando el producto crudo mezclado con mesitoato de metilo.
20 El producto, 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienil-
acetamido)decefalosporanato de benzohidrilo, es purifica-
do por cromatografía.

B. Se agitan 543 mg de 3-carbamoiloximetil-7 α -hidroxi-7 β -
(2-tienilacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo en
25 10 ml de cloruro de metileno a -50°C, bajo nitrógeno y se



1 convierte en su sal de litio mediante la adición de 0,435
ml de terc-butil-litio 2,3 M. A esta solución agitada a
25°C y bajo nitrógeno se añade lentamente una solución de
5 242 mg de tetrafluorborato de tetrametoxifosfonio en 10 ml
de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se envejece
durante 1 hora, se lava tres veces con agua, se seca sobre
MgSO₄, se filtra, se evapora y se cromatografía para dar
3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)dece-
falosporanato de benzohidrilo puro.

10 C. Se agitan 543 mg de 3-carbamoiloximetil-7 α -hidroxi-7 β -
(2-tienilacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo en
10 ml de cloruro de metileno a -50°C, bajo nitrógeno y se
convierte en su sal de litio mediante la adición de 0,435 ml
de terc-butil-litio 2,3 M. Después la solución se enfría a
15 -78°C y, todavía bajo nitrógeno, se agregan 393 mg de hexa-
fluorantimoniato de dimetilyodonio, poco a poco. La tempe-
ratura de reacción se lleva lentamente a -20°C y después
la mezcla se bombea a 0,1 mm para separar el yoduro de me-
tilo. El residuo se recoge en 25 ml de benceno, se lava
20 tres veces con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y eva-
pora para dar el producto, 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-
7 β -(2-tienilacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo,
que puede ser purificado por cromatografía.

25 Las correspondientes sales de dimetilcloronio y di-
metilbromonio pueden ser utilizadas en lugar de la sal de

408970



1 dimetilyodonio en este procedimiento para dar el mismo pro-
ducto.

EJEMPLO 3

3-Carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)dece-
5 falosporanato de benzohidrilo

Se agitan 543 mg de 3-carbamoiloximetil-7 α -hidroxi-
7 β -(2-tienilacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo en
15 ml de DMSO seco. Se añaden 24 mg de hidruro sódico
(48 mg de una suspensión al 50 % de NaH en aceite mineral,
10 que ha sido lavada con hexano para eliminar el aceite).
Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, se agregan
126 mg de sulfato de dimetilo. La solución se agita duran-
te 1 hora a la temperatura ambiente, se diluye con 100 ml
de benceno y se lava seis veces con agua; el último lavado
15 se realiza a pH 8, si es necesario mediante la adición de
bicarbonato sódico. La solución se seca sobre MgSO₄, se
filtra y evapora, dejando 3-carbamoiloximetil-7 β -(2-tienil-
acetamido)-7 α -metoxidecefalosporanato de benzohidrilo, que
puede ser purificado si se desea por cromatografía sobre
20 gel de sílice, eluyendo con una mezcla 25:1 de clorofo-
mo-acetato de etilo..

En lugar del sulfato de metilo pueden utilizarse
otros agentes de metilación, por ejemplo una cantidad equi-
molecular de yoduro, bromuro o cloruro de metilo, emplean-
do las mismas condiciones o trifluormetilsulfonato de me-
25

408970

24



1 tilo o trinitrobenzosulfonato de trimetiloxonio. El disol-
 vente en estos dos últimos reactivos es éter dimetílico-
 HMPA 1:1, utilizando una temperatura de reacción de -20°C
 y calentando más tarde a 25°C . En cada caso, se obtiene el
5 3-carbamoiloximetil-7 β -(2-tienilacetamido)-7 α -metoxidece-
 falosporanato de benzohidrilo.

EJEMPLO 4

Acido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-
decefalosporánico

10 Se hacen reaccionar durante 15 minutos a 10°C , 300 mg
 de 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)decefalospora-
 nato de benzohidrilo en 0,5 ml de anisol y 2,5 ml de ácido
 trifluoracético. La mezcla resultante se evapora a presión
 reducida y se lava dos veces con anisol. El residuo se di-
15 suelve en cloruro de metileno y se extrae con solución de
 bicarbonato sódico al 5 %. La solución acuosa se ajusta a
 pH 1,8 con ácido fosfórico al 5 % y se extrae con acetato
 de etilo. La solución orgánica se seca y evapora para dar
 el ácido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilaceta-
20 mido)decefalosporánico puro, p.f. $165-167^{\circ}\text{C}$. El análisis
 ultravioleta y RMN proporcionan datos que concuerdan con
 la estructura atribuída.

25

408970



1

EJEMPLO 5

3-Carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)dece-
falosporanato sódico

5

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 4 a excepción de que el pH se ajusta a 8,0 con hidróxido sódico diluido y se concentra a vacío para separar los disolventes. Se recupera la sal monosódica de ácido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)decefalosporánico.

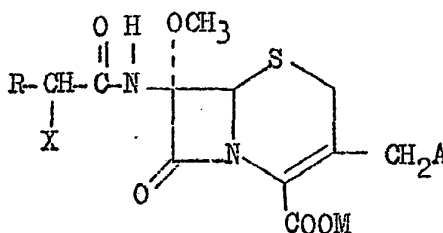
10

Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de compuestos de cefalosporina de fórmula:

15



20

donde X es hidrógeno, amino o carboxilo; R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno; A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(infe-

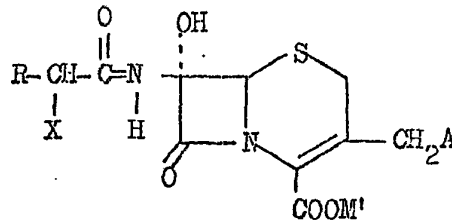
25

218



1 rior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi,
 N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, alquil-
 piridinio, halopiridinio, o aminopiridinio; M es sodio, po-
 5 tasio, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, meto-
 ximetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo; cuyo
 procedimiento consiste en metilar un compuesto de fórmula:

10



15

donde R, X y A son los definidos anteriormente y M' es ben-
 zohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo,
 benzoilmetilo o metoxibencilo; después tratar opcionalmente
 con un reactivo de desesterificación adecuado cuando M es
 hidrógeno o tratar con un reactivo de desesterificación ade-
 20 cuado seguido de adición de hidróxido sódico o potásico
 cuando M es sodio o potasio.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que
 la metilación utiliza:

- a) la reacción con un agente de metilación hiper-reactivo o
- b) la reacción con una base fuerte seguida de adición de
 un agente de metilación.

25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que

408970



1 el agente de metilación hiper-reactivo es diazometano en
combinación con un ácido de Lewis.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en
el que el ácido de Lewis es ácido fluobórico, eterato de
5 trifluoruro de boro o cloruro de aluminio.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en
el que la base fuerte es fenil-litio, terc-butil-litio o
hidruro sódico.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en
10 el que el agente de metilación es sulfato de metilo, he-
xafluorantimoniato de dimetilyodonio, tetrafluorborato
de metil-mesitil-dimetoxicarbonio o tetrafluorborato de
tetrametoxifosfonio.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
15 el que R es fenilo o tienilo; X es hidrógeno o carboxilo
y A es carbamoiloxi, alcanoil(inferior)oxi o piridinio.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en
el que A es carbamoil(inferior)oxi o acetoxi.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
20 el que R es tienilo; X es hidrógeno o carboxi y A es car-
bamoiloxi.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que R es fenilo; X es carboxi y A es acetoxi.

11. Se reivindica por último como objeto sobre el
25 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

408970



1 "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEFALOS
PORINA".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de veinti-
cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 24 de noviembre de 1972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25