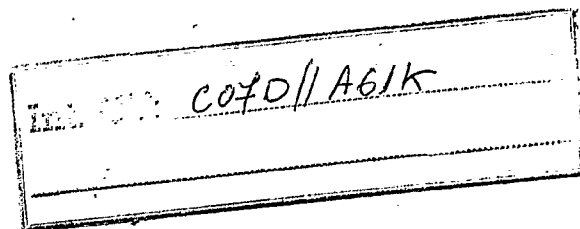


408973



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., Inc.

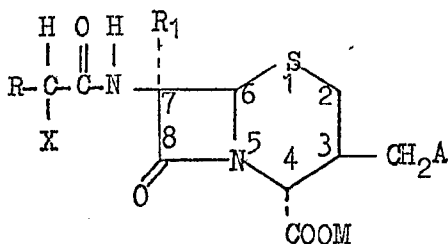
Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey 07065, Estados Unidos.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
CEFALOSPORINAS SUBSTITUIDAS".

Prioridad: de las solicitudes de patente estado-
unidense n.º. 203.057 y n.º. 277.464,
presentadas el 29 de noviembre de 1971
y 2 de agosto de 1972.

ES

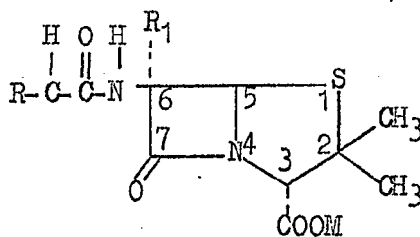
1



I

5

y



10

donde R_1 es metoxi, azido, ciano, cloro o flúor;

X es hidrógeno, amino o carboxilo;

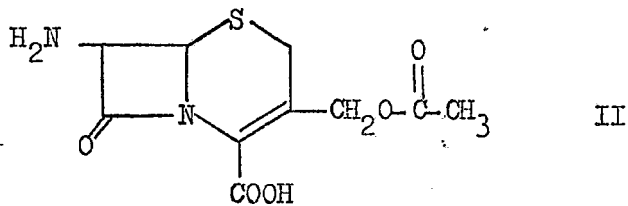
R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros
 15 conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azu-
 fre, oxígeno o nitrógeno; A es hidrógeno, alcanoil(infe-
 rior)oxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)-
 carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dial-
 quil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarba-
 20 moiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o amino-
 piridinio y

M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trimetil-
 sililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoilme-
 tilo o metoxibencilo.

25

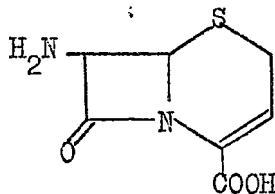
La nomenclatura utilizada en esta memoria se define

1 como sigue. El compuesto



se denomina ácido 7-aminocefalosporánico. La cadena lateral en la posición 3 se encuentra inherentemente contenida en el nombre. Por comparación, el esqueleto

10



15

es denominado ácido 7-aminodecefalosporánico. Los derivados de este compuesto que llevan sustituyentes en la posición 3 son denominados ácidos 7-amino-3-R-decefalosporánicos.

20

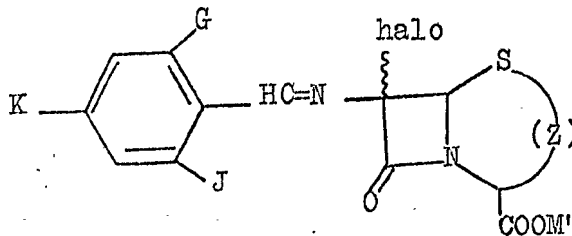
En las fórmulas estructurales anteriores, el Compuesto I es el ácido 7-acilamino-7-R₁-3-CH₂A-decefalosporánico y sus ésteres y el Compuesto II es el ácido 6-acilamino-6-R₁-penicilánico y sus ésteres.

25

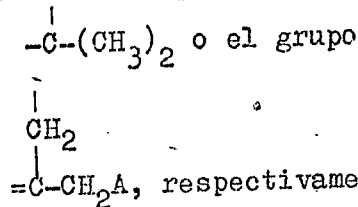
En resumen, esta invención proporciona una vía de sustitución del grupo R₁ deseado en la posición 7 (ó 6) de la cefalosporina (o penicilina) deseada.

Los materiales de partida útiles en este procedimiento

1 to son los siguientes:



5 donde J, G o K representan independientemente nitro, metil-
sulfonilo, halógeno, ciano o hidrógeno y M' es bencilo, ben-
zohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, ben-
zoilmetilo o metoxibencilo y "-Z-" se utiliza en la Fórmu-
10 la III para representar el grupo



15 las estructuras de la penicilina o de la cefalosporina. A
es el definido anteriormente. El uso de Z es apropiado ya
que un gran número de sustituyentes puede depender de esta
parte del anillo, tanto en la serie de la penicilina como
en la de la cefalosporina. El procedimiento de esta inven-
20 ción, al implicar al átomo de carbono adyacente al grupo
amino, no es afectado por el sustituyente en Z. Puede ver-
se fácilmente que los sustituyentes ilustrativos de esta
memoria son solamente ilustrativos de las realizaciones
preferidas y que pueden emplearse otros muchos sustituyen-
25 tes. El sustituyente "halo" es bromo o cloro. Puede uti-

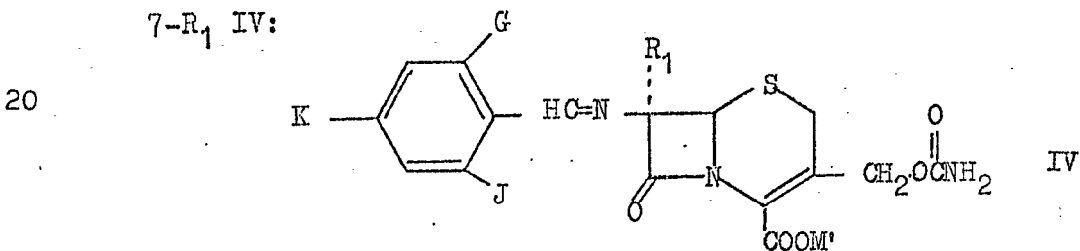
1 lizarse uno cualquiera de estos para preparar los compues-
 tos donde R₁ es flúor o el bromo puede utilizarse para pre-
 parar compuestos donde R₁ es cloro. En otras palabras, el
 cloro puede utilizarse como material de partida o puede
5 ser preparado a través de otro intermediario halogenado.

10 Este material de partida III se prepara a partir de
 un compuesto 7-imino o 6-imino que primeramente es activa-
 do mediante reacción con una base fuerte. La base fuerte
 es preferiblemente una base inorgánica, como hidruro sódi-
 co, fenil-litio, terc-butil-litio y similares. Todavía me-
 jor, se utiliza fenil-litio o terc-butil-litio o hidruro
15 sódico. La base se agrega a una solución del material de
 partida a temperatura baja (entre -100 y -60°C) y bajo
 atmósfera inerte. Se emplea un disolvente inerte, como te-
 trahidrofurano, acetonitrilo y similares. Se añade base su-
 ficiente (habitualmente un equivalente) y se produce un in-
 tenso cambio de color en la solución. El color constituye
20 un indicador de que se encuentra presente la forma de sal
 activada.

25 El intermediario activado no es aislado y el siguien-
 te reactivo se agrega directamente a la reacción. Este
 reactivo es un agente de bromación o cloración selecciona-
 do entre diversos productos químicos adecuados. La N-bromo
 succinimida y la N-bromoacetamida son adecuadas, así como
 el bromo molecular. Además, son igualmente útiles el hipoclorito
25 de sodio y el hipoclorito de calcio.

1 clorito de *terc*-butilo o el hipoclorito de perclorometilo.
 El reactivo halogenante se agrega en una cantidad aproxi-
 madamente equivalente a los moles de compuesto intermedia-
 rio activado. La reacción transcurre inmediatamente, como
 5 evidencia el cambio de color. Después la mezcla de reac-
 ción se deja calentar hasta 0°C o hasta la temperatura am-
 biente. El producto de reacción es un compuesto halogenado
 intermedio III. El Compuesto III es relativamente estable
 pero es preferible no aislarlo en forma pura, ya que tiene
 10 valor fundamentalmente como intermediario. Por lo tanto,
 para los fines de la práctica de esta invención, se mantie-
 ne en solución concentrada. Se observa que el compuesto in-
 termedio III y el procedimiento para su preparación no for-
 man parte de esta invención sino que han sido reivindica-
 15 dos en una solicitud copendiente a nombre de Firestone,
 Johnston y Christensen.

El halointermediario III se hace reaccionar con un
 reactivo nucleofílico adecuado para formar un compuesto
 7-R₁ IV:



25 La reacción para preparar el Compuesto IV consiste

1 fundamentalmente en una simple mezcla de la solución con-
centrada de Compuesto IV y el reactivo.

5 La identidad específica del reactivo depende eviden-
temente del grupo R_1 deseado. Cuando R_1 es metoxi, el reac-
tivo empleado es metanol; cuando R_1 es azido, ciano o ha-
lógeno, el reactivo es una sal de amina terciaria contenien-
do la respectiva azida, cianuro, cloruro o fluoruro en for-
ma aniónica. Los cationes de aminas terciarias adecuados
son los trialquil(inferior)amonios, como trietilamonio y
10 piridinio. Como ejemplos típicos de sales útiles citaremos
la azida de trietilamonio, el cianuro de piridinio, el clo-
ruro de trietilamonio y similares. Las sales de aminas ter-
ciarias pueden ser preparadas fácilmente y utilizadas en
la reacción descrita más adelante. Asimismo, pueden utili-
zarse las sales de plata de los grupos entrantes, v.g.
15 AgF , $AgCN$, en presencia de un disolvente polar inerte como
acetonitrilo.

Opcionalmente, la mezcla de reacción también puede
contener un tercer componente, que puede funcionar como
20 aceptor del bromuro de hidrógeno desprendido durante la
reacción. Se ha determinado que el aceptor óptimo es el
óxido de plata, debido al hecho de que los haluros de pla-
ta son sales insolubles en el medio de reacción. Sin embar-
go, también pueden utilizarse en la reacción muchos materia-
25 les básicos, como óxido bórico, óxido cálcico, óxido cupro-

1 so o trietilamina. El uso de óxido de plata es necesario
cuando se emplea metanol; el óxido de plata es opcional
cuando se utilizan los otros reactivos, ya que el catión
de la sal funciona como aceptor.

5 La cantidad de los tres componentes puede variar en
la reacción. Sin embargo, es preferible emplear el reacti-
vo nucleofílico en exceso molar sobre el intermediario bro-
mado III y un exceso molar similar del óxido de plata op-
cional. Al final de la reacción, que transcurre rápidamen-
10 te a la temperatura ambiente, puede aislarse el producto
crudo IV.

15 El Compuesto IV puede ser después acilado directa-
mente a los compuestos deseados 7-acilamino-7-metoxi I o II,
por reacción con un exceso molar de un haluro de acilo o
de un anhídrido de acilo. Los haluros de acilo pueden ser,
por ejemplo, cloruro de fenilacetilo, cloruro de furilace-
tilo, cloruro de tienilacetilo, cloruro de fenil(α -carboxi-
acetilo), cloruro de tienil(α -carboxiacetilo) y similares.
Cuando se encuentran grupos carboxi en el haluro de acilo,
20 como en el cloruro de fenil(α -carboxiacetilo), estos gru-
pos α -carboxilo son bloqueados utilizando, por ejemplo,
un sustituyente bencilo o benzohidrilo que puede ser sepa-
rado más tarde fácilmente. La reacción se lleva a cabo en
un disolvente inerte en presencia de un catalizador metáli-
co opcional y a una temperatura preferiblemente alrededor
25

1 de 0-15°C, aunque la temperatura de reacción puede osci-
lar entre unos -20°C y 20°C. El producto final se aísla
por procedimientos corrientes, más adecuadamente por cro-
matografía preparativa en capa delgada o por cromatografía
5 en columna.

En la reacción de acilación, hemos encontrado que
el procedimiento opcional utiliza un catalizador metálico.
El procedimiento transcurre mejor cuando se lleva a cabo
en dos etapas. La primera etapa utiliza el catalizador en
un disolvente. La base de Schiff se disuelve en un disol-
10 vente polar inerte, como tetrahidrofurano, dimetilsulfóxi-
do, dioxano, dimetilformamida, metanol, etanol, cloruro de
metileno o cloroformo. Después se añade una pequeña canti-
dad adicional de agua; el volumen es tal que la relación
en volumen de disolvente a agua es alrededor 5-6:1. Después
15 se agrega el catalizador metálico. Este catalizador puede
ser descrito como ML_n , donde M es un metal como paladio,
platino, níquel, rutenio, rodio, cobalto o hierro y L es
un ligando como halógeno; carbonilo (-CO-); ciclopentadie-
nilo ($\eta^5C_5H_5$); fenilciano (Ph-C≡N); y n es un número entero
20 tal que se satisfagan los requisitos de valencia. Más pre-
feriblemente, el metal es paladio o platino y L es halóge-
no, preferiblemente cloruro. El catalizador más preferido
es el cloruro de paladio ($PdCl_2$). La cantidad de cataliza-
dor necesaria es de 0,5 a 1 equivalente molar de la canti-
25

1 dad de base de Schiff en la reacción, aunque también pue-
de utilizarse un pequeño exceso.

5 Después la mezcla de reacción se agita a la tempera-
tura ambiente durante 1-5 horas. A continuación se separa
el disolvente a presión reducida. Después de triturar con
éter de petróleo o con un disolvente inerte similar, se re-
cupera un residuo cristalizabile que es un complejo del me-
tal y la amino-cefalosporina (o penicilina). Este residuo
se disuelve entonces en un disolvente polar, como cloruro
10 de metileno, cloroformo, acetato de etilo o éter dietílico
y se enfría a unos 0-15°C. Después se añade un exceso de
una base orgánica, como piridina, trietilamina, tri-isopro-
pilamina o similar, seguido de la adición de una cantidad
aproximadamente equimolecular del haluro de acilo o del
15 anhídrido de acilo deseados. La mezcla de reacción se agi-
ta a baja temperatura durante otros 10-20 minutos y des-
pués se deja calentar a la temperatura ambiente. Entonces
se aísla el producto de reacción por purificación utili-
zando técnicas sustancialmente iguales a las descritas.

20 La reacción anterior también puede ser llevada a ca-
bo en una sola etapa, si se desea. En lugar de separar el
disolvente de la Etapa 1 anterior, se enfría la mezcla y
se añade la base y el haluro de acilo. Sin embargo, cuan-
do la reacción se lleva a cabo en dos etapas, transcurre
25 con mayor rendimiento y es más fácil de purificar el pro-

1 ducto final.

Los otros materiales de partida, 7-(bencilidenamino
sustituído)cefalosporanatos, también pueden ser preparados
fácilmente. Aquí se describe un procedimiento para la pre-
paración de estos compuestos; el procedimiento no forma
5 parte de esta invención pero se encuentra en una solicitud
de patente copendiente a nombre de Christensen, Firestone
y Johnston, colaboradores en el laboratorio de este soli-
citante.

10 Específicamente, el material de partida se prepara
a partir de ácido 6-aminopenicilánico o de ácido 7-amino-
cefalosporánico. El procedimiento de esta invención, al im-
plicar al carbono adyacente al grupo amino, no es afectado
por el sustituyente en la posición 3 del núcleo de cefalos-
15 porina. Puede verse fácilmente que los sustituyentes ilus-
trativos de esta solicitud solamente ilustran las reali-
zaciones preferidas y que pueden emplearse otros muchos
sustituyentes.

La sustancia reaccionante empleada en esta reacción
20 es un aldehído aromático. Preferiblemente, se emplea ben-
zaldehído, donde J, G o H son todos ellos hidrógeno. Otros
reactivos adecuados pueden tener por lo menos un sustitui-
yente electronegativo en posición orto o para. Por ejemplo,
por lo menos uno de los radicales J, G y H es un sustitui-
25 yente seleccionado entre el grupo formado por halógeno,

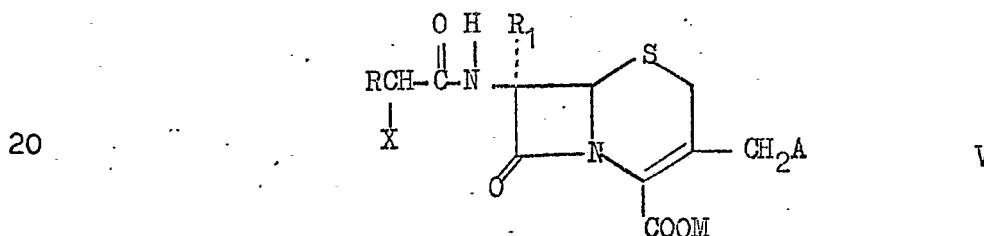
1 nitro, metilsulfonilo, derivados carboxílicos como ésteres o amidas, ciano y similares. Los otros dos radicales J, G y H pueden ser uno de los sustituyentes electronegativos citados o hidrógeno. Un reactivo utilizable es el p-nitrobenzaldehido, donde J = nitro y G y H = hidrógeno. 5 Otros compuestos carbonílicos, v.g. aldehidos y cetonas como acetona, hexafluoracetona o cloral, que forman derivados imínicos estables, también son utilizables en esta invención.

10 El material de partida y el aldehido aromático se mezclan entre sí en cantidades aproximadamente equimoleculares, en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son dioxano, alcohol etílico, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno y similares. Si se desea, el aldehido puede emplearse en exceso molar. 15 La reacción transcurre rápidamente a temperaturas comprendidas entre la ambiente y la de reflujo del disolvente. Como esta condensación es una reacción de equilibrio y como uno de los productos de la reacción es el agua, esta última se separa de la participación activa en reacciones 20 posteriores mediante uno cualquiera de los métodos habituales, tales como destilación azeotrópica, tamices moleculares, K_2CO_3 o ésteres bóricos. El método particular depende de los parámetros exactos de la reacción. La reacción se termina por separación del agua. El imino-derivado se recupera 25

1 ra después y se utiliza en la forma aquí descrita.

Los productos finales, como 7 β -tienilacetamido-7 α -
metoxi-3-carbamoiloximetildecefalosporanato sódico o po-
tásico, o los ácidos libres o ésteres, son útiles como
5 agentes antibacterianos contra bacterias gram-positivas
y gram-negativas. Además, se ha demostrado la resistencia
a las β -lactamasas. El espectro de actividad de todos los
compuestos comprende la eficacia contra muchas bacterias,
incluido sobre Proteus morgani, in vivo y además contra
10 E. coli, P. vulgaris, P. mirabilis, S. schottmuelleri,
K. pneumoniae AD, K. pneumoniae B. y P. arizoniae.

Además de los productos finales específicos defini-
dos por las fórmulas estructurales I y II, otros compues-
tos que también son agentes antibacterianos activos pue-
den ser también preparados utilizando los procedimientos
15 aquí descritos. Los compuestos que pueden ser preparados
responden a la siguiente fórmula estructural:



Se observa que los compuestos análogos Δ^2 que tam-
bién pueden ser preparados utilizando los procedimientos
25 aquí descritos son valiosos compuestos intermedios debido

1 a su mayor estabilidad frente a los ácidos y pueden ser
convertidos fácilmente en los compuestos Δ^3 . Los diver-
sos sustituyentes tienen los siguientes significados:

5 X es hidrógeno, halógeno, amino, guanidino, fosfono,
hidroxi, tetrazolilo, carboxilo, sulfo o sulfamino;

10 R es fenilo, fenilo sustituido, un anillo monocíclico
heterocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más
átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, hetero-
ciclos sustituidos, feniltio, grupos tiorheterocíclicos o
heterocíclicos sustituidos o ciano; los sustituyentes so-
bre el grupo R son halógeno, carboximetilo, guanidino, gua-
nidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, nitro, meto-
xi o metilo;

15 A es hidrógeno, hidróxi, halógeno, mercapto, ciano,
alcanciloxi, alcanciltio, aroiloxi, aroiltio, heteroaril-
oxi o heteroariltio, teniendo el heteroanillo de 5 a 6
miembros y conteniendo de 1 a 3 heteroátomos que son oxí-
geno, azufre o nitrógeno o combinaciones de los mismos,
azido, amino, carbamoiloxi, alcoxi, alquiltio, carbamoil-
20 tio, tiocarbamoiloxi, benzoiloxi, (p-clorobenzoil)oxi,
(p-metilbenzoil)oxi, pivaloiloxi, (1-adamantil)carboxi,
amino sustituido como alquilamino, dialquilamino, alcancil-
amino, carbamoilamino, N-(2-cloroetilamino), 5-ciano-tria-
zol-1-ilo, 4-metoxicarbonil-triazol-1-ilo o amonio cua-
25 ternario como piridinio, 3-metilpiridinio, 4-metilpiridi-

1 nio, 3-cloropiridinio, 3-bromopiridinio, 3-yodopiridinio,
4-carbamoilpiridinio, 4-(N-hidroximetilcarbamoil)piridinio,
4-(N-carbometoxicarbamoil)piridinio, 4-(N-cianocarbamoil)-
piridinio, 4-(carboximetil)piridinio, 4-(hidroximetil)pi-
5 ridinio, 4-(trifluormetil)piridinio, quinolinio, picolinio
o lutidinio; N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil-
(inferior)tiocarbamoiloxi, alcanoilcarbamoiloxi, hidroxii-
fenilo, sulfamoiloxi, alquilsulfoniloxi o (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfono; y

10 M es un metal alcalino, bencilo, alcanoiloximetilo,
alquilsililo, fenalcanoilo, benzohidrilo, alcoxialquilo,
alquenilo, tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o meto-
xibencilo.

15 Preferiblemente, R es fenilo o un anillo heterocí-
clico de 5 ó 6 miembros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos,
siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno;

X es hidrógeno, amino o carboxilo;

20 A es hidrógeno, halógeno, azido, ciano, hidroxii,
alcoxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)-
carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil-
(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocar-
bamoiloxi, alcanoiloxi, aroiloxi, mercapto, alquiltio, ami-
no, alquilamino, alcanoilamino, hidroxifenilo, sulfamoil-
oxi, amonio cuaternario, alquilsulfoniloxi o (cis-1,2-epo-
25 xipropil)fosfono; y

1 M es un metal alcalino, bencilo, alquilsililo, fenalcanoilo, alcoxialquilo, pivaloiloximetilo, alquenilo, tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo.

Todavía mejor, X es hidrógeno, amino o carboxilo;

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

10 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, heteroariltio, 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

15 M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo.

Todavía más preferiblemente, X es hidrógeno o carboxilo;

20 R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 1 heteroátomo de oxígeno o de azufre;

A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o aminopiridinio; y

25 M es sodio, potasio, benzohidrilo, metoximetilo o

1 El grupo de bloqueo sobre la funcionalidad ácida de
la posición 4 del anillo de cefalosporina o de la posi-
ción 3 del anillo de penicilina puede ser separado siguien-
do cualquiera de las reacciones de esta invención. La sepa-
5 ración puede realizarse utilizando métodos asequibles a
los expertos en la técnica.

Las penicilinas de Fórmula V pueden ser preparadas
a partir de 6-APA y derivados conocidos del mismo, utili-
zando procedimientos análogos a los descritos para las ce-
falosporinas.

10 Además, muchos de los materiales de partida útiles
en la aplicación de estas reacciones del invento pueden
ser preparados por métodos conocidos; véase, por ejemplo,
la patente belga 650.444 o la patente estadounidense
15 3.117.126 o utilizando las siguientes preparaciones.

El término "alquilo inferior" se emplea para refe-
rirse a una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono;
cuando aparece más de un grupo alquilo inferior en un sus-
tituyente, los grupos pueden ser iguales o diferentes.

PREPARACION 1

Acido 3-hidroximetil-7-aminodecefalosporánico

20 El ácido 3-hidroximetil-7-aminodecefalosporánico se
obtiene en forma de lactona por hidrólisis ácida de cefa-
losporina C de acuerdo con procedimientos conocidos en la
25 técnica.

1

PREPARACION 2

Acido 3-piridinometil-7-aminodecefalosporánico

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

5

PREPARACION 3

Acido 3-metil-7-aminodecefalosporánico

Este compuesto se prepara a partir de cefalosporina C por reducción catalítica, seguido de separación hidrolítica de la cadena lateral de 5-aminoadipilo, como se describe en la patente estadounidense 3.129.224.

10

PREPARACION 4

Acido 3-clorometil-7-aminodecefalosporánico

Este compuesto se prepara a partir del compuesto 3-metílico por reacción con cloro gaseoso. Los derivados bromometílico o yodometílico pueden prepararse a partir del compuesto 3-hidroximetílico por reacción con tribromuro de fósforo o con triyoduro de fósforo, respectivamente.

15

Los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de Fórmula I pueden ser obtenidos de la siguiente forma:

20

PREPARACION 5

Acido 3-carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporánico

El ácido 7-aminocefalosporánico se trata con 5-butoxicarbonilazida para producir el derivado 7 β -(terc-butoxi-

25

1 carbonílico) por métodos conocidos. Este derivado se pone
después en íntimo contacto con acetilesterasa cítrica en
solución acuosa reguladora de fosfato a pH 6,5-7, durante
15 horas y de la mezcla de reacción resultante se recupera
5 el ácido 3-hidroxiometil-7 β -(terc-butoxicarbonil)aminodece-
falosporánico.

A 0,2 g de ácido 3-hidroxiometil-7 β -(terc-butoxicar-
bonil)aminodecefalosporánico, suspendidos en 5 ml de aceto-
nitrilo, enfriados a 0°C y mantenidos en atmósfera de ni-
10 trógeno, se añaden 0,15 ml de isocianato de clorosulfonilo.
La mezcla de reacción se agita durante 70 minutos y des-
pués se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resi-
duo resultante se recoge en 10 ml de acetato de etilo y
10 ml de solución reguladora de fosfato 0,1 N. El pH de la
15 capa 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 fase acuosa. La fase or-
gánica se extrae de nuevo con 10 ml de solución reguladora
20 de fosfato a pH 8. Las fases acuosas 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 se-
can sobre sulfato sódico y se evaporan a presión reducida
para dar 0,055 g de residuo. Este residuo se lava con éter
25 para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7 β -(terc-butoxicarbo-

1 nil)aminodecefalosporánico, que se recupera en forma de
sólido amarillo.

5 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 minu-
tos. La mezcla de reacción resultante se evapora a presión
reducida para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-aminodecefa-
losporánico, que se purifica de nuevo por cristalización en
agua a pH 3.

10

PREPARACION 6

3-Carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporanato de trimetil- sililo

15

Se agita durante la noche a la temperatura de reflu-
jo, protegida de la humedad, una mezcla de 0,5 mg de ácido
3-carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporánico, 2 ml de hexa
metildisilazano y 8 ml de cloroformo. El disolvente y el
exceso de hexametildisilazano se separan a presión reducida,
quedando un residuo que contiene 3-carbamoiloximetil-7-ami-
nodecefalosporanato de trimetilsililo.

20

PREPARACION 7

7-Bencilidenamino-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo

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

25

Se suspenden durante 5 minutos, a 25°C, 272 mg de

1 ácido 7-amino-3-carbamoiloximetildecefalosporánico 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
y se añade dos veces dioxano y se evapora a vacío. Se añaden
5 8 ml de dioxano y después 290 mg de difenildiazometano.
Cuando cesa el desprendimiento de nitrógeno, se destila
el disolvente a vacío y el residuo se agita con 10 ml de
cloruro de metileno y 10 ml de agua conteniendo K₂HPO₄ su-
ficiente para llevar el pH a 8. Se separan las capas y la
10 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,
éster benzohidrílico de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-
15 decefalosporánico.

De forma similar, pueden prepararse los ésteres ben-
zohidrílico y otros del ácido 3-metil-7-aminodecefalosporá-
nico, del ácido 3-clorometil-7-aminodecefalosporánico y
del ácido 7-aminocefalosporánico.

20 B. Ester benzohidrílico de ácido 7-(bencilidenamino)-3-
carbamoiloximetildecefalosporánico

Se calientan a reflujo durante 1 hora 439 mg del és-
ter benzohidrílico de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-
decefalosporánico, preparado en la Etapa A, en 50 ml de
25 benceno con 106 mg de benzaldehido, en un aparato de seca-

1 do azeotrópico. El disolvente se destila a vacío, dejando
527 mg de producto que se utiliza en la siguiente etapa
sin nueva purificación. Las muestras identificadas indican
que la estructura es la del éster benzohidrílico del ácido
5 7-(bencilidenamino)-3-carbamoiloximetildecefalosporánico.

Los otros ésteres preparados en la Etapa A también
pueden reaccionar para formar los derivados imínicos del
procedimiento anterior.

EJEMPLO 1

10 3-Carbamoiloximetil-7-bencilidenamino-7-metoxidecefalospo-
ranato de benzohidrilo

A. 3-Carbamoiloximetil-7-bromo-7-bencilidenaminodecefalos-
poranato de benzohidrilo

15 Se disuelven 527 mg de 7-(bencilidenamino)-3-carba-
moiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml de
tetrahydrofurano seco. Se añaden 0,435 ml de fenil-litio
2,3 M a -78°C . La mezcla de reacción se agita a -78°C du-
rante 5 minutos. Después se añaden 0,2 g de N-bromosuccini-
20 mida en 3 ml de tetrahydrofurano anhidro. Se retira el ba-
ño de refrigeración y la mezcla de reacción se deja calen-
tar hasta 0°C . Se separa el disolvente a presión reducida
y el residuo se recoge en 30 ml de cloruro de metileno y
se lava con solución reguladora de fosfato a pH 7 y des-
pués con agua, se seca y evapora hasta un volumen de unos
25 12 ml. Esta solución de 3-carbamoiloximetil-7-bromo-7-ben-

1 cilidenamino-decefalosporanato de benzohidrilo no es ca-
racterizada sino utilizada directamente en la siguiente
etapa.

5 B. 3-Carbamoiloximetil-7-bencilidenamino-7-metoxi-decefa-
losporano de benzohidrilo

10 Se suspenden 0,200 g de óxido de plata en 20 ml de
metanol. La solución del derivado 7-bromo-7-benciliden-
amino obtenido en la Etapa A se añade gota a gota a lo lar-
go de 10 minutos a la suspensión de óxido de plata. La mez-
cla de reacción se agita durante otros 15 minutos. Las sa-
les de plata se separan por filtración, se evapora el fil-
trado y el residuo se recoge en benceno y se lava dos ve-
ces con solución reguladora de fosfato a pH 7 y después se
seca y evapora para dar 3-carbamoiloximetil-7-benciliden-
15 amino-7-metoxi-decefalosporanato de benzohidrilo en forma
de aceite.

EJEMPLO 2

3-Carbamoiloximetil-7-bencilidenamino-7-azido-decefalospo-
ranato de benzohidrilo

20 Se prepara una solución de 3-carbamoiloximetil-7-bro-
mo-7-bencilidenamino-decefalosporanato de benzohidrilo como
en el Ejemplo 1. Se añade una solución de 0,08 ml de azida
de hidrógeno y 0,3 ml de trietilamina en 4 ml de tetrahi-
drofurano. Al cabo de 10 minutos de agitación, la mezcla
de reacción se trata como antes. Por cromatografía se obtie-
25

1 ne el producto, 3-carbamoiloximetil-7-bencilidenamino-7-
azido-decefalosporanato de benzohidrilo.

5 Los compuestos 3-carbamoiloximetil-7-bencilidenami-
no-7-ciano-decefalosporanato de benzohidrilo y 3-carbamoil-
oximetil-7-bencilidenamino-7-cloro-decefalosporanato de
benzohidrilo se preparan análogamente utilizando cianuro
de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, respectivamente, en
lugar de azida de hidrógeno.

EJEMPLO 3

10 3-Carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-decefa-
losporanato de benzohidrilo

15 Se disuelven 50 mg de 3-carbamoiloximetil-7-bencilidenamino-7-metoxi-decefalosporanato de benzohidrilo en
4 ml de cloruro de metileno, se enfría a 0°C y se añaden
0,08 ml de cloruro de tienilacetilo. A esta mezcla se añaden
0,4 ml de una solución al 1 % de agua en tetrahidrofuran
y la mezcla se agita a 0°C durante 2 minutos. Después
se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 0,2 ml
de piridina. La mezcla de reacción se lava después con so-
20 lución reguladora de fosfato a pH 2 seguido de solución
reguladora a pH 7 y a continuación se seca y evapora para
dar el producto deseado, después de purificación utilizando
do cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de
sílice utilizando como eluyente metanol al 2 %/cloroformo,
25 para dar el 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-7-

1 metoxi-decefalosporanato de benzohidrilo.

EJEMPLO 4

Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)de-
cefalosporánico

5 Se hacen reaccionar durante 15 minutos, a 10°C, 300 mg
de 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-dece-
falosporanato 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 resi-
10 duo se disuelve en cloruro de metileno y se extrae con solu-
ción 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. Se seca la solución orgánica y se evapora
para dar el ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienil-
15 acetamido)decefalosporánico puro, p.f. 165-167°C. El análi-
sis ultravioleta y RMN proporciona datos que concuerdan con
la estructura atribuída.

EJEMPLO 5

3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefa-
losporanato sódico

20 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 4, a excepción
de que el pH se ajusta a 8,0 con hidróxido sódico diluído
y se concentra a vacío para separar los disolventes. Se
recupera la sal monosódica del ácido 3-carbamoiloximetil-
25 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico.

1

EJEMPLO 6

3-Metil-7-bencilidenamino-decefalosporanato de benzohidrilo

Se disuelven 0,687 g de 3-metil-7-aminodecefalosporanato de benzohidrilo en 50 ml de benceno, se añaden 0,250 g de benzaldehído y la mezcla se deja en reposo sobre sulfato magnésico durante 1,5 horas. El sulfato magnésico se separa por filtración y se evapora el filtrado. El aceite residual se tritura con éter de petróleo y este último se separa. El residuo se recoge en una pequeña cantidad de éter y se evapora para dar 0,865 g de 3-metil-7-bencilidenamino-decefalosporanato de benzohidrilo, con unos picos IR y RMN que concuerdan con la estructura: IR: 5,62 μ (β -lactama), 5,79 μ (éster), 6,1 μ (C=N); RMN (τ): 1,36 d (C=N); 3,07 s [(C₆H₅)₂CH-]; 4,64, d de d (C₇H); 4,86, d ^H (C₆H); 6,7 q (C₂H); 7,9 h, s (C₃-CH₃).

5

10

15

EJEMPLO 7

3-Metil-7 α -metoxi-7-bencilidenamino-decefalosporanato de benzohidrilo

En 6 ml de tetrahidrofurano se disuelven, bajo nitrógeno, 0,234 g de 3-metil-7-bencilidenamino-decefalosporanato de benzohidrilo. La solución se enfría a -78° y se añaden gota a gota, a lo largo de 0,5 minutos, 0,310 ml de una solución 2,3 M de fenil-litio en benceno/éter dietílico. La mezcla se agita durante 1 minuto y se trata con 0,132 g de N-bromosuccinimida en 4 ml de tetrahidrofurano.

20

25

1 La mezcla de reacción se continúa agitando a -78° du
rante 2 minutos y después se deja calentar a la temperatu-
ra ambiente. Se separa el disolvente sin calentar hasta
que el volumen es alrededor de 3 ml. El residuo se recoge
5 en 25 ml de cloruro de metileno y se lava dos veces con so-
lución reguladora a pH 7. La fase orgánica se seca y evapora
hasta 5 ml y se utiliza directamente en la siguiente eta-
pa.

10 A 0,250 g de óxido de plata suspendidos en 10 ml de
metanol se añaden los 5 ml anteriores de solución en clo-
ruro de metileno de la base de bromo-Schiff, a lo largo de
10 minutos. La mezcla de reacción se agita durante otros
40 minutos.

15 Las sales de plata se separan por filtración y el
filtrado se evapora. El residuo se recoge en cloruro de
metileno y se lava dos veces con solución reguladora a pH 7.
La fase orgánica se seca y evapora para dar un residuo del
que se obtienen 0,142 g de 3-metil-7 α -metoxi-7-benciliden-
amino-decefalosporanato de benzohidrilo por cromatografía
20 preparativa en capa delgada. El análisis indica lo siguien-
te: IR: 5,65 μ (β -lactama), 5,79 μ (éster); 6,1 μ (C=N);
RMN (τ): 1,30 s (C=N); 3,03, s [(C₆H₅)₂CH]; 4,90, s (C₆H);
6,39, s (OCH₃); 6,79, s (C₂H); 7,9 s (C₃CH₃).

25

EJEMPLO 8

3-Metil-7 α -metoxi-7-fenilacetamido-decefalosporanato de benzohidrilo

Se disuelven 0,140 g de 7 α -metoxi-7-bencilidenamino-3-metil-decefalosporanato de benzohidrilo en 6 ml de tetrahidrofurano, se añade 1 ml de agua y después 0,025 g de PdCl₂. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separa a presión reducida a la temperatura ambiente. El residuo se tritura con éter de petróleo y se despreja la materia soluble. El residuo se recoge en 25 ml de cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 0,152 g de residuo. Este se recoge en 4 ml de cloruro de metileno, se enfría a 0° y se trata con 0,142 g de piridina y después con 0,042 ml de cloruro de fenilacetilo. La mezcla de reacción se agita a 0° durante 15 minutos y después se deja calentar en los 15 minutos siguientes. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno y se lava una vez con solución reguladora a pH 2 y después con solución reguladora a pH 7. La fase orgánica se seca y evapora para dar 0,210 g de producto crudo del que se obtienen 0,057 g de 7 α -metoxi-7-fenilacetamido-3-metil-decefalosporanato de benzohidrilo por cromatografía en capa delgada. El análisis indica: IR: 3,02 μ (NH); 5,65 μ (β -lactama); 5,79 μ (éster); 5,95 μ (amida); RMN (τ): 2,65 (protones aromáticos); 3,13, s

1 $(-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2)$; 3,65 (NH); 5,0, s (C_6H); 6,36, s
($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$); 6,53, s (COCH_3); 6,91, s (C_2H); 7,83, s
(C_3-CH_3).

5 El grupo benzohidrílico de bloqueo puede ser separado para dar el ácido libre utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 9

6-Bromo-6-bencilidenamino-penicilاناتo de bencilo

A. 6-Bencilidenaminopenicilاناتo de bencilo

10 Se disuelven 3 g (0,01 moles) de ácido bencil-6-aminopenicilánico en 200 ml de benceno, se añaden 1,06 g (0,01 moles) de benzaldehído y el benceno se destila lentamente hasta que el volumen de la solución es de 50 ml. El disolvente residual se separa a presión reducida. El residuo se recoge en 30 ml de éter y la solución se deja
15 en reposo en el refrigerador durante la noche. Se separa una pequeña cantidad de impureza insoluble que se filtra. El filtrado se evapora para dar 3,5 g de 6-bencilidenaminopenicilاناتo de bencilo.

B. 6-Bromo-6-bencilidenaminopenicilاناتo de bencilo

20 Se disuelven 0,394 g de 6-bencilidenaminopenicilاناتo de bencilo en 15 ml de tetrahidrofurano anhídrido bajo nitrógeno y se enfría a -78°C . Se añaden gota a gota 0,5 ml de una solución 2,3 M de fenil-litio. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 5 minutos. Después se añaden
25

1 0,2 g de N-bromosuccinimida en 3 ml de tetrahidrofurano
anhidro. Se retira el baño de refrigeración y la mezcla
de reacción se deja calentar a 0°C. Se separa el disol-
5 vente a presión reducida y el residuo se recoge en 30 ml
de cloruro de metileno y se lava una vez con solución re-
guladora de fosfato a pH 7 y después con agua, se seca y
evapora hasta un volumen de unos 10 ml.

EJEMPLO 10

6-Metoxi-6-bencilidenaminopenicilano de bencilo

10 Se suspenden 0,200 g de óxido de plata en 20 ml de
metanol. La solución del compuesto bromobencilidenamino
obtenida en el Ejemplo 9 se añade gota a gota a lo largo
de 10 minutos a la suspensión de óxido de plata. La mez-
cla de reacción se agita durante otros 15 minutos. Las sa-
15 les de plata se separan por filtración, se evapora el fil-
trado y el residuo se recoge en benceno y se lava dos ve-
ces con solución reguladora de fosfato a pH 7 y después
se seca y evapora para dar 0,412 g del 6-metoxi-6-benci-
lidenaminopenicilano de bencilo en forma de aceite rojo
20 parduzco.

IR: 5,61 μ (β -lactama); 5,72 (éster); 6,09 (C=N).

RMN: 8,45 α ($\text{CH}=\text{N}$), 5,57 α (5H), 5,17 α ($\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$),
3,53 α (O- CH_3), 1,57 α y 1,39 α (gem-dimetilo).

EJEMPLO 11

6-Metoxi-6-fenilacetamidopenicilano de bencilo

25 Se disuelven 0,059 g de 6-metoxi-6-bencilidenamino-

1 penicilinato de bencilo en 4 ml de CH_2Cl_2 , se enfría a
0°C y se añaden 0,066 ml de cloruro de fenilacetilo. A
esta mezcla se añaden 0,36 ml de una solución al 1 % de
agua en tetrahidrofurano y la mezcla se agita a 0°C du-
5 rante 2 minutos. Después se añaden gota a gota 0,2 ml de
piridina a lo largo de 30 segundos y la mezcla se agita
a 0°C durante 15 minutos. Después la mezcla de reacción
se lava con solución reguladora a pH 2, seguido de solu-
ción reguladora a pH 7 y a continuación se seca y evapora
10 para dar 0,101 g de producto crudo que se purifica por
cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de
sílice, utilizando como eluyente metanol al 2 % en cloro-
formo, para dar el 6-metoxi-6-fenilacetamidopenicilinato
de bencilo.

15 El éster bencilico puede ser separado en la forma
habitual por reducción sobre catalizador de paladio para
dar la 6-metoxi-6-fenilacetamido penicilina.

EJEMPLO 12

6 α -Metoxi-6 β fenilacetamidopenicilinato de bencilo

20 Se disuelven 0,165 g de 6 α -metoxi-6-bencilidenamino-
penicilinato de bencilo en 6 ml de tetrahidrofurano, se
añade 1 ml de agua y después 0,035 g de PdCl_2 . La mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. El di-
solvente se separa a presión reducida sin calentar por en-
cima de la temperatura ambiente. El residuo pardo rojizo
25

1 se tritura con éter de petróleo y la materia soluble en
éter de petróleo se desprecia. El residuo se recoge en
25 ml de cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magné-
sico y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en
5 4 ml de cloruro de metileno, se enfría a 0° y se trata
con 0,175 g de piridina y después con 0,058 g de cloruro
de fenilacetilo. La mezcla se continúa agitando a 0° du-
rante 15 minutos y después se deja calentar a la tempera-
tura ambiente durante los 15 minutos siguientes. La mez-
cla de reacción se diluye con cloruro de metileno, se la-
10 va una vez con solución reguladora de fosfato a pH 2 y
después con solución reguladora de fosfato a pH 7. La fa-
se orgánica se seca y evapora para dar 0,267 g de material
crudo del que se obtienen 0,067 g de 6 α -metoxi-6-fenilace-
tamidopenicilanoato de bencilo por cromatografía preparati-
15 va en capa delgada.

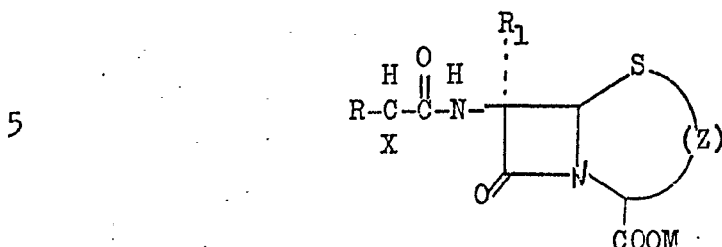
El análisis indica: IR: 3,06 μ (NH), 5,64 μ (β -lacta-
ma), 5,72 μ (éster), 5,95 μ (amida); RMN (τ): 2,65 y
2,68, 2 s, (C₆H₅); 3,45, s (NH); 4,42, s (5H); 4,8, s
20 (C₆H₅CH₂O); 5,6, s (3H); 6,36, s (C₆H₅CH₂CO); 6,6, s
(OCH₃), 8,65, s (gem-CH₃).

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

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento de preparación de cefalospori-

1 nas substituidas de fórmula:

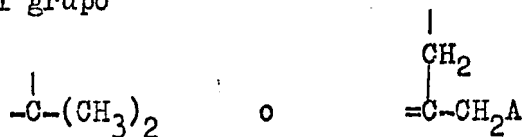


10 donde R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros
conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azu-
fre, oxígeno o nitrógeno;

X es hidrógeno, amino o carboxilo;

15 M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trime-
tilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoil-
metilo o metoxibencilo;

R₁ es metoxi, azido, ciano, cloro, bromo o flúor y
(Z) es el grupo

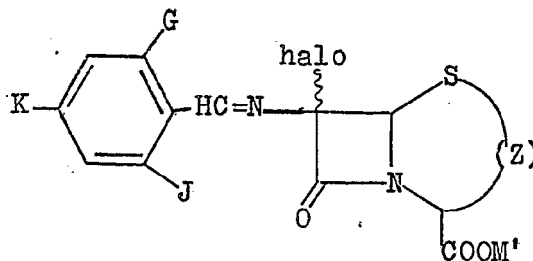


25 donde A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi,
tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-al-
quil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)car-
bamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridi-
nio, alquilpiridinio, halopiridinio o aminopiridinio; cuyo

1

procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

5



10

donde halo es bromo o cloro y donde G, K o J representan cada uno de ellos independientemente nitro, metilsulfonilo, ciano, o hidrógeno y M' es benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, benzoilmetilo o metoxibencilo, con un reactivo nucleofílico, seguido de reacción del compuesto imino sustituido con un cloruro de acetilo sustituido de fórmula:

15



20

donde R y X son los definidos anteriormente, opcionalmente en presencia de un catalizador metálico y después tratar con un reactivo de desesterificación cuando M es hidrógeno o con un reactivo de desesterificación seguido de tratamiento con hidróxido sódico o potásico cuando M es sodio o potasio.

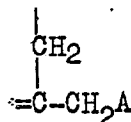
25

1 el que el catalizador metálico se emplea en una cantidad
equivalente a alrededor de 0,5 a 1 equivalente molar del
compuesto imino sustituido.

5 10. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en
el que el compuesto imino sustituido se hace reaccionar
con el catalizador metálico en un disolvente, seguido de
reacción del complejo de metal-amina resultante con el clo
ruro de acetilo sustituido.

10 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que R es tienilo o fenilo y X es hidrógeno o éster car
boxílico.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que (Z) es el grupo:



15 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, en
el que A es alcanoiloxi inferior, carbamoiloxi o piridinio.

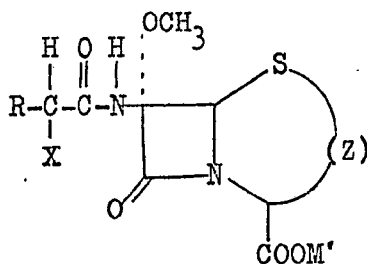
14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en
el que A es acetoxi o carbamoiloxi.

20 15. Un procedimiento según la Reivindicación 14, en
el que A es carbamoiloxi.

16. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
2 y 3 en el que el compuesto de fórmula:

25

1



5

donde R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros
conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azu-
fre, oxígeno o nitrógeno;

X es hidrógeno, amino o carboxilo;

10

M' es bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloro-
roetilo, metoximetilo, benzoilmetilo o metoxibencilo;

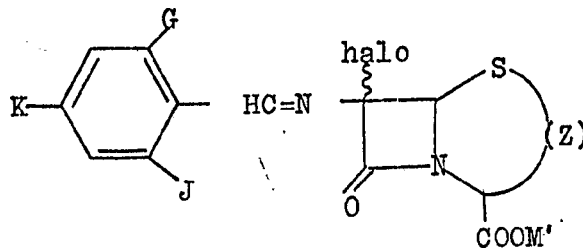
(Z) es el grupo



15

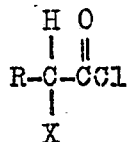
donde A es hidrógeno, alcanoi(inferior)oxi, carbamoiloxi,
tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil-
(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoil-
oxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, al-
quilpiridinio, halopiridinio o aminopiridinio, se prepara
mediante un procedimiento que consiste en tratar un com-
puesto halo-imino de fórmula:

20



25

1 con metanol para producir un compuesto metoxi-imino, seguido de la adición de un agente acilante,



5 en presencia opcional de un catalizador metálico.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 16, en el que la reacción con metanol tiene lugar en presencia opcional de óxido de plata.

10 18. Un procedimiento según la Reivindicación 16, en el que el catalizador metálico se emplea en la reacción del compuesto metoxi-imino con el agente acilante.

19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, en el que el catalizador metálico es un haluro de paladio o de platino.

15 20. Un procedimiento según la Reivindicación 19, en el que el catalizador es cloruro paladioso.

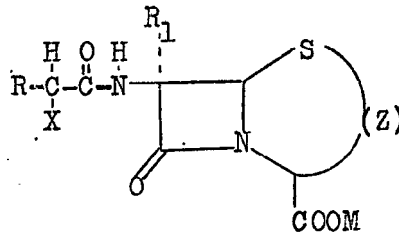
20 21. Un procedimiento según la Reivindicación 18, en el que el catalizador metálico se emplea en una cantidad equivalente a alrededor de 0,5 a 1 equivalente molar del compuesto metoxi-imino.

25 \times 22. Un procedimiento según la Reivindicación¹⁰ 18, en el que el compuesto metoxi-imino se hace reaccionar con el catalizador metálico en un disolvente, seguido de reacción del complejo de metal-amina resultante con el agente acilante.

1

23. Un procedimiento según la Reivindicación 1, de preparación de un compuesto de fórmula:

5



10

donde R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno;

X es hidrógeno, amino o carboxilo;

M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo;

15

R₁ es metoxi, azido, ciano, cloro o flúor; y

(Z) es el grupo

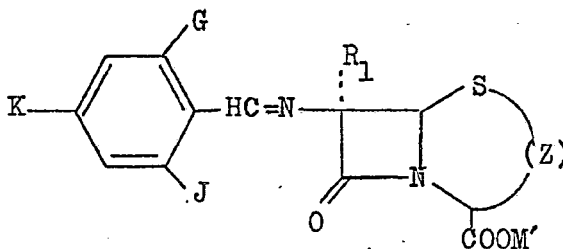


20

donde A es hidrógeno, alcanoil(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; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

25

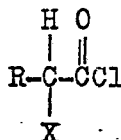
1



5

donde G, K o J representan cada uno de ellos independientemente nitro, metilsulfonilo, ciano o hidrógeno y M' es benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, benzoilmetilo o metoxibencilo, con un-cloruro de-acetilo sustituido de fórmula:

10



15

donde R y X son los definidos anteriormente, opcionalmente en presencia de un catalizador metálico y después tratar opcionalmente para separar el grupo éster M' cuando M es hidrógeno, sodio, o potasio.

20

24. Un procedimiento según la Reivindicación 23, en el que se emplea el catalizador metálico en la reacción del compuesto metoxi-imino con el agente acilante.

25. Un procedimiento según la Reivindicación 24, en el que el catalizador metálico es un haluro de paladio o de platino.

25

26. Un procedimiento según la Reivindicación 25, en el que el catalizador es cloruro paladioso.

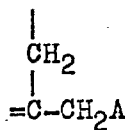
1 27. Un procedimiento según la Reivindicación 24,
en el que el catalizador metálico se emplea en una canti-
dad equivalente a alrededor de 0,5 a 1 equivalente molar
del compuesto metoxi-imino.

5 x 28. Un procedimiento según la Reivindicación 24,
en el que el compuesto metoxi-imino se hace reaccionar con
el catalizador metálico en un disolvente, seguido de reac-
ción del complejo de metal-amina resultante con el agente
acilante.

10 29. Un procedimiento según la Reivindicación 23,
en el que R es fenilo, furilo o tienilo y X es hidrógeno
o un éster carboxílico.

30. Un procedimiento según la Reivindicación 29, en
el que (Z) es el grupo

15



31. Un procedimiento según la Reivindicación 30, en
el que A es alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi o piridi-
nio.

20

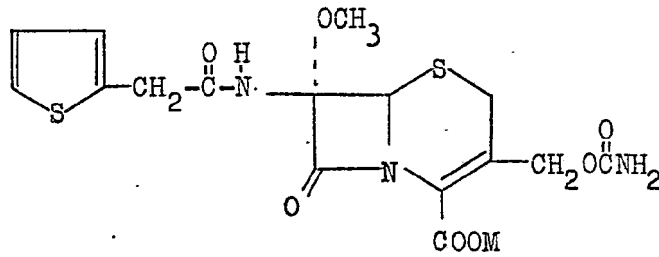
32. Un procedimiento según la Reivindicación 31, en
el que A es acetoxi o carbamoiloxi.

33. Un procedimiento según la Reivindicación 32, en
el que A es carbamoiloxi.

25

34. Un procedimiento según la Reivindicación 23, en
el que se prepara el compuesto de fórmula:

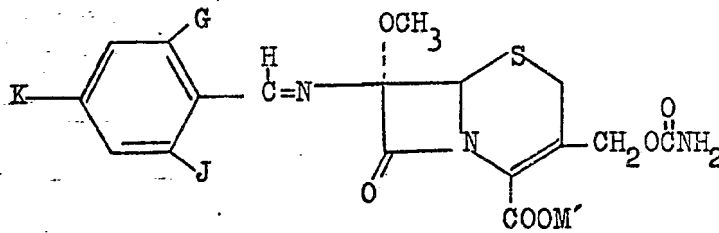
1



5

donde M es hidrógeno, benzohidrilo o un metal alcalino,
por reacción de un compuesto de fórmula:

10



15

donde M' es benzohidrilo, con cloruro de tienilacetilo
a 0-5°C, opcionalmente en presencia de cloruro de pala-
dio seguido de tratamiento opcional con ácido trifluor-
acético y opcionalmente un metal alcalino cuando M es hi-
drógeno o un metal alcalino, respectivamente.

20

35. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CEFALOSPORINAS
SUBSTITUIDAS".

25

1

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

Madrid, 24 de noviembre de 1972.

5

BERNARDO UNGRIA

P.P. 

10

15

20

25