



13
409590

Int. Cl.: C07D, C07F//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue.- RAHWAY.-

NEW JERSEY .- ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
COMPUESTOS DE CEPALOSPORINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 208.942 del 16-12-71

RJ.

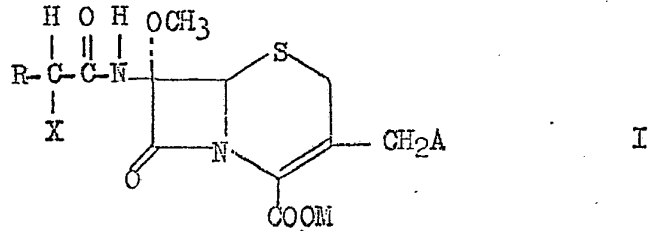


409590

1

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

5



10

donde X es hidrógeno, amino o carboxilo; R es fenilo o un anillo heterocíclico de cinco miembros conteniendo uno o dos heteroátomos siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno;

15

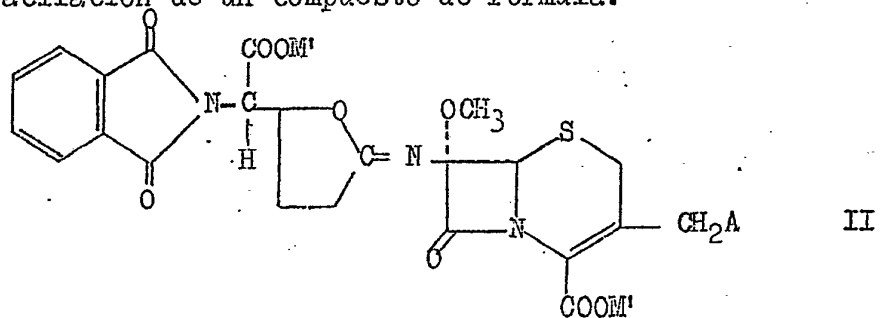
A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o aminopiridino y

20

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

En resumen, esta invención proporciona una vía para la acilación de un compuesto de fórmula:

25



30

donde los radicales M' pueden ser iguales o diferentes y representan benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, terobutilo, metoximetilo, benzoilmetilo, metoxibencilo o bencilo. Además, pueden emplearse cualquiera de los ésteres conocidos en la técnica que pueden ser separados para dar el ácido li-



409590

bre en 4.

El reactivo de acilación es un haluro, anhídrido o anhídrido mixto de ácido acético sustituido y todavía mejor es un cloruro de ácido acético sustituido de fórmula:



donde R y X son los definidos en la Fórmula I.

Las condiciones de la reacción de acilación pueden variar dentro de los siguientes parámetros específicos. En el caso más conveniente, las dos sustancias reaccionantes, en proporciones aproximadamente equimoleculares, se mezclan entre sí en un disolvente inerte como cloruro de metileno, a la temperatura ambiente. La reacción tiene lugar espontáneamente y solo puede ser aconsejable una ligera agitación para garantizar una mezcla de reacción homogénea. Al cabo de 1 a 10 horas, la reacción se termina agregando la mezcla sobre un volumen relativamente grande de agua o añadiendo ácido. Estos últimos reactivos sirven para separar la cadena lateral de iminolactona de la molécula, dejando en su lugar la cadena lateral acídica. El agua puede contener opcionalmente de 2 a 5 % de ácido fosfórico adicional, para formar un medio de hidrólisis ácido. Después de la hidrólisis, el producto final I puede ser separado y purificado utilizando técnicas habituales.

El material de partida utilizado en este procedimiento, el compuesto de Fórmula II, puede ser sintetizado a partir de una cefalosporina con cadenas laterales 7-[5-amino-5-(carboxi)valeramido]-7-metoxi. Las cadenas laterales



409590

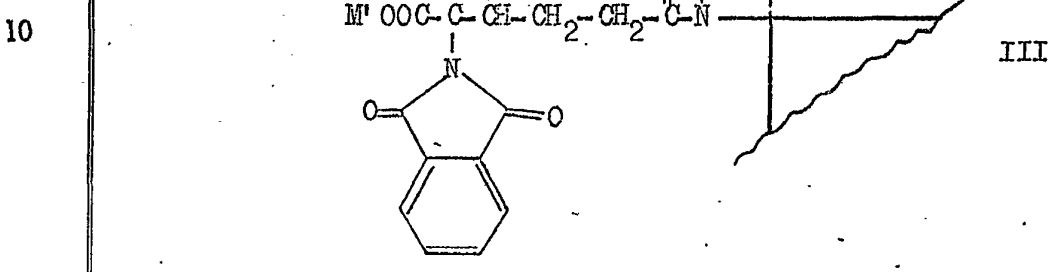
1 en posición 7 de estos compuestos son producidas por fermen-
tación, utilizando organismos tales como varias especies de
Streptomyces, especialmente S. lactamdurans NRRL 3802 o
5 S. clavuligerus NRRL 3585. El grupo amino libre en la posi-
ción 5 de la cadena lateral se hace reaccionar con un gru-
po ftaloilo bloqueante, adecuadamente N-carboetoxiftalimi-
da, lo que da lugar a la formación de un grupo ftalimido en
la posición 5 de la cadena lateral. Este último grupo blo-
queante es preferible a otros grupos de bloqueo debido al
10 hecho de que ambos hidrógenos amínicos disponibles son efi-
cazmente eliminados de otras reacciones. Sin embargo, las
últimas etapas de la reacción pueden llevarse a cabo toda-
vía utilizando otro grupo de bloqueo conocido en la técnica.
Después de esta etapa, los grupos ácido carboxílico de la
15 posición 4 del núcleo de cefalosporina y de la posición 5
de la cadena lateral valerámico son bloqueados, adecuadamen-
te, por ejemplo, con un grupo benzohidrilo, tricloroetilo o
trimetilsililo. Los grupos de bloqueo utilizados sobre estas
dos funciones ácido carboxílico pueden ser iguales o dife-
20 rentes. Además, el grupo amino sobre la cadena lateral 3-car-
bamiloximetílica puede ser bloqueado si se desea, aunque
esto no es necesario.

25 El compuesto bloqueado es después halogenado sobre
el átomo de nitrógeno del grupo 7-amino. Esto puede hacerse
utilizando uno cualquiera de los diversos agentes halogenan-
tes conocidos. Preferiblemente, se emplea un agente de brom-
ción o de cloración. Los reactivos adecuados son N-bromosuc-
cinamida, N-bromoacetamida, hipobromito de terc-butilo, hi-
poclorito de terc-butilo y similares. El reactivo halogenan-
30 te se agrega al sustrato, en un disolvente inerte, como el

409590



1 tetracloruro de carbono o cloruro de metileno. La reacción
transcurre rápidamente y se mantiene en la oscuridad duran-
te su transcurso. Después de la halogenación, la mezcla de
reacción se expone a la luz ultravioleta durante 15 minutos
5 a una hora. La presencia de radiación ultravioleta produce
la migración del sustituyente halógeno desde el átomo de
nitrógeno al cuarto átomo de carbono a partir del mismo, es
decir, forma una cadena lateral con la siguiente configura-
ción:



15 Este último compuesto puede ser recuperado del sistema disolvente y purificado, aunque esto no es necesario antes de la etapa siguiente.

20 Después de la preparación de la cefalosporina con la cadena lateral en III, este compuesto se trata en solución con una solución de tetrafluoroborato de plata. Este último se emplea en ligero exceso molecular. Al cabo de aproximadamente una hora a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata por extracción con soluciones diluidas de bicarbonato sódico y cloruro sódico. Después la mezcla se
25 filtra y el producto, el compuesto de Fórmula II anterior, puede ser purificado por cromatografía.

30 El haluro o anhídrido de ácido acético sustituido se agrega después en proporciones aproximadamente equivalentes a una solución de la iminolactona (Fórmula II). La acilación transcurre espontáneamente. La cadena lateral de ini-



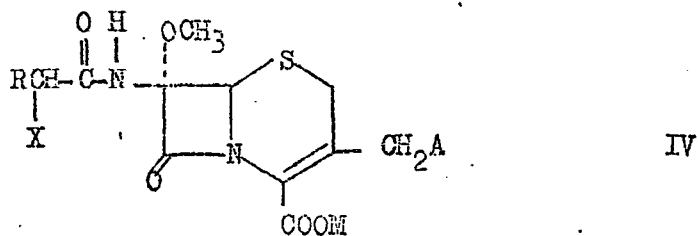
409590

1 nolactona es después separada por hidrólisis ácida suave.

El grupo de bloqueo de la función ácido 4-carbo-
xílico es después separado utilizando, por ejemplo, hidró-
lisis, hidrogenación, etc. La vía exacta depende de la iden-
5 tidad del grupo M', pero esta elección se encuentra al al-
cance de los expertos en la técnica.

Los productos finales de Fórmula I, generalmente
denominados 7-acilamino-7-metoxi-cefalosporinas, son útiles
como agentes antibacterianos contra bacterias Gram-positi-
vas y Gram-negativas. Además, se ha demostrado la resisten-
10 cia a las β-lactamasas. El espectro de actividad comprende
eficacia contra muchas bacterias, incluido in vivo sobre
Proteus morganii, y además contra E. coli, P. vulgaris,
P. mirabilis, S. schottmuelleri, K. pneumoniae AD, K.
15 pneumoniae B y P. arizoniae. Los compuestos finales pueden
ser utilizados para controlar y/o curar las enfermedades
bacterianas en los seres humanos y animales, por administra-
ción mediante técnicas admitidas, a los niveles de dosifi-
cación habitualmente empleados para los derivados de cefa-
20 losporina.

Además del producto final específico definido por
la fórmula estructural I, también pueden prepararse utiliza-
do el procedimiento aquí descrito otros compuestos que son
antibacterianos activos. Los compuestos que pueden ser pre-
25 parados tienen la siguiente fórmula estructural:



30



1 Además, también pueden prepararse las Δ^2 -cefalos-
porinas análogas utilizando los procedimientos de esta reac-
ción; los compuestos Δ^2 son valiosos intermedios debido a
su mayor estabilidad a los ácidos y los compuestos Δ^3 pueden
5 ser preparados fácilmente a partir de los compuestos Δ^2 . Los
diversos sutituyentes tienen los siguientes significados:

 X es hidrógeno, halógeno, amino, guanidino, fos-
fona, hidroxilo, tetrazolilo, carboxilo, sulfo o sulfamino;

10 R es fenilo, fenilo sustituido, un anillo monocí-
clico heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o más
átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, hetero-
ciclos sustituidos, feniltio, grupos tio heterocíclico o
tio heterocíclico sustituido o ciano; los sustituyentes so-
bre el grupo R son halógeno, carboximetilo, guanidino, gua-
15 nidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, nitro, metoxi
o metilo;

 A es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, mercapto, cian-
no, alcanoiloxi, alcanoiltilio, aroiloxi, aroiltio, hetero-
ariloxi o heteroariltio, teniendo el heteroanillo 5 o 6
20 miembros y 1 a 3 heteroátomos, siendo estos últimos oxíge-
no, azufre o nitrógeno o combinaciones de los mismos; azido,
amino, carbamoiloxi, alcoxi, alquiltio, carbamoiltio, tio-
carbamoiloxi, benzoiloxi, (p-clorobenzoil)oxi, (p-metilben-
zoil)oxi, pivaloiloxi, (1-adamantil)carboxi, amino sustitui-
25 do como alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, carba-
moilamino, N-(2-cloroetilamino), 5-ciano-triazol-1-ilo, 4-
metoxicarbonil-triazol-1-ilo o amonio cuaternario como pi-
ridinio, 3-metilpiridinio, 4-metilpiridinio, 3-cloropiridi-
nio, 3-bromopiridinio, 3-yodopiridinio, 4-carbamoilpiridi-
nio, 4-(N-hidroximetilcarbamoil)piridinio, 4-(N-carbometo-

30

409590



1 xicarbamoil)piridinio, 4-(N-cianocarbamoil)piridinio, 4-(car
boximetil)piridinio, 4-(hidroximetil)piridinio, 4-(trifluor
metil)piridinio, quinolinio, picolinio o lutidinio; N-al-
5 quil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarpa-
moiloxi, alcanoilcarbamoiloxi, hidroxifenilo, sulfamoiloxi,
alquilsulfoniloxi o (cis-1,2-epoxipropil)fosfeno; y

M es un metal alcalino, bencilo, alcanoiloximeti-
lo, alquilsililo, fenalcanoilo, benzohidrilo, alcoxialqui-
lo, alquenilo, tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o
10 metoxibencilo.

Preferiblemente, en los compuestos de Fórmula IV,
X es hidrógeno, amino o carboxilo;

R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6
miembros conteniendo uno o dos heteroátomos, siendo estos
15 últimos azufre, oxígeno o nitrógeno;

A es hidrógeno, halógeno, azido, ciano, hidroxil,
alcoxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)-
carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil-
(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarpa-
20 moiloxi, alcanoiloxi, aroiloxi, mercapto, alquiltio, amino,
alquilamino, alcanoilamino, hidroxifenilo, sulfamoiloxi,
amonio cuaternario, alquilsulfoniloxi o (cis-1,2-epoxiprop-
pil)fosfeno y

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

Todavía mejor, X es hidrógeno, amino o carboxilo;
R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conte-
niendo uno o dos heteroátomos, siendo estos últimos oxígeno
30 azufre o nitrógeno;

409590 13



1 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, heteroaril-
tio, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)car-
bamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil-
(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoil-
5 oxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o aminopiri-
dinio y

M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, tri-
metilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, ben-
zoilmetilo o metoxibencilo.

10 Todavía más preferiblemente, X es hidrógeno o
carboxilo;

R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miem-
bros conteniendo un heteroátomo de oxígeno o de azufre;

15 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi, N-al-
quil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoil
oxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o aminopiri-
dinio; y

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

20 En el caso más preferido, X es hidrógeno o carbo-
xilo;

R es fenilo, tienilo o furilo;

A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoil-
oxi o piridinio y

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

30 En las preparaciones de los compuestos de la fór-
mula anterior, solamente los compuestos donde A es acetoxi
o carbamoiloxi pueden ser preparados utilizando los proce-
dimientos aquí descritos. Esta restricción es necesaria de-

409590



1972

1 bido al hecho de que solamente se conocen estas cadenas la-
terales que pueden ser preparadas por técnicas de fermenta-
ción, utilizando los organismos aquí descritos. Sin embar-
go, las otras cadenas laterales pueden ser preparadas por
5 intercambio de cadena o por manipulaciones en la posición
3, que se encuentran dentro del alcance del experto. Además,
algunos de los sustituyentes descritos para A evidentemen-
te tendrán que ser protegidos durante las reacciones de la
invención aquí descritas, utilizando métodos conocidos.

10 El grupo de bloqueo de la función ácido de la po-
sición 4 del anillo de cefalosporina puede ser separado por
cualquiera de las reacciones de esta invención. La separa-
ción puede realizarse utilizando métodos asequibles a los
expertos en la técnica.

15 El término "alquilo inferior" se emplea para re-
ferirse 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. El
20 término "alquilo" significa 1 a 10 átomos de carbono; "al-
canoilo inferior" significa 1 a 6 átomos de carbono.

PREPARACION 1

(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-meto-
xi-decefalosporanato monosódico

25 Procedimiento de fermentación modificado

Etapa 1: Tubos inclinados

30 Un tubo liofilizado de cultivo de Streptomyces
lactamdurans (MA-2908) se abre asépticamente y el organis-
mo se transfiere a un medio de la siguiente composición:

409590

13



1

Medio XI

1 % de melazas de azúcar negro

1 % de levadura National Brewer

2,5 % de ágar Difco a pH 7,0

5

Agua hasta el volumen necesario

Los tubos inclinados son incubados durante 7 días a 28°C. Cuando se mantienen en frío, los tubos son estables durante más de 13 semanas.

Etapa 2: Fases de siembra: sistema en dos fases

10

Primera siembra: La primera siembra es inoculada directamente del tubo inclinado de la Etapa 1 en 40 ml de levadura primaria seca N.F. al 1 %, pH 7,0 (obtenida de la Yeast Product Corporation) en un matraz Erlenmeyer de 250ml, provisto de tabiques. Después los matraces se sacuden en un sacudidor rotatorio a 220 rpm, con un recorrido de 2" (5cm) a 28°C, durante un periodo de 2 a 3 días.

15

Segunda siembra: Un inoculum al 2,5 % procedente de la primera fase de siembra se agrega a un matraz que contiene un autolizado de levadura Fleischmann S-150 al 2 %, pH 7,0. El crecimiento en esta fase es característicamente ligero y la incubación, realizada como en la primera fase, no se prolonga más de 48 horas.

20

Etapa 3: Medio de producción

25

El medio de producción contiene, por litro de agua destilada: 30 g de solubles de destilería; 7,5 g de levadura seca primaria N.F. 0,25 % en volumen de antiespumante Mobilpar-S. El medio se ajusta a pH 7,0 con una pequeña cantidad de solución concentrada de hidróxido sódico, se dispensa en Erlenmeyers y se trata en autoclave durante 15-20

30

409590



1 minutos a 121°C. Después de enfriar, el medio recibe un inoculum al 2,5 % de la siembra obtenida en la Etapa 2. El tiempo de incubación puede variar entre unas 50 horas y 100 horas, pero se prefiere un periodo de incubación de unas 72
5 horas. El volumen de medio en cada matraz puede variar entre 30 y 50 ml, pero rutinariamente se emplean 40 ml. El nivel de inoculum puede variar entre 1 % y 5 % pero, en la práctica, generalmente se emplea un nivel del 2,5 %.

Etapa 4: Determinación

10 Cuando la fermentación es completa, las células se separan por centrifugación y el caldo se diluye con solución reguladora de fosfato a pH 7,0. La concentración de ácido 7β-(D-5-amino-5-carboxivalerámico)-3-(carbamoiloximetil)-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en el caldo de fermentación se determina por el método de ensayo de disco biológico normal. El organismo de ensayo empleado es Vibrio percolans (ATCC 8461). En los caldos diluidos se sumergen unos discos de papel de filtro y se colocan sobre la superficie de unas placas Petri que contienen ágar, que han sido inoculadas con el organismo de ensayo Vibrio percolans (ATCC 8461). También se colocan sobre estas placas Petri unos discos que han sido sumergidos previamente en soluciones patrón que contienen concentraciones conocidas de ácido 7β-(D-5-amino-5-carboxivalerámico)-(3-carbamoiloximetil)-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico. Los discos son incubados durante la noche a 28°C y los diámetros de las zonas de inhibición son registrados. La concentración de producto en el caldo fermentado se calcula por interpolación a partir de la curva patrón, que relaciona el diámetro de la zona con
20
25
30

409590



1 las concentraciones conocidas de las soluciones patrón del
producto. Por este procedimiento se calcula que el Strep-
tomyces lactamdurans MB-2908 produce 78,6 µg/ml de ácido
7-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoyloximetil-7-me-
5 toxidecefalosporánico en el proceso de fermentación modi-
ficado.

Etapa 5: Aislamiento

10 El caldo filtrado se ajusta a pH 7,0 con ácido
clorhídrico diluido y se hacen pasar 2900 ml por una colum-
na que contiene 100 g de una resina cambiadora de anión
fuertemente básica con una matriz de estireno-divinilbence-
no (resina Dowex 1 x 2, en el ciclo de cloruro), a 10 ml/mi-
nuto. El disolvente gastado es recogido en fracciones de
15 500 ml. La columna de resina se lava con agua y se eluye
con cloruro amónico al 3 % en metanol al 90 %. El eluato se
recoge en fracciones de 100 ml. Las fracciones gastadas se
combinan, se ajusta el pH a 7,2-8,0 con hidróxido sódico di-
luído y se adsorben sobre 100 g de una resina cambiadora de
anión fuertemente básica, con una matriz de estireno-divi-
20 nilbenceno (resina Dowex 1 x 2, en el ciclo de cloruro), a
14 ml/minuto. La columna se lava con agua y se eluye con so-
lución acuosa de cloruro sódico al 5 %. El eluato se reco-
ge en fracciones de 50 ml y se concentra. El concentrado se
diluye a 500 ml, se ajusta desde pH 8,8 a pH 2,0 con ácido
25 clorhídrico diluido y se adsorbe sobre 25 ml de una resina
cambiadora de catión fuertemente ácida, del tipo de sulfona-
to, con una matriz de estireno-divinilbenceno (resina Dowex
50 x 2, en el ciclo de hidrógeno), a 2,5 ml/minuto. La colum-
na se lava con 25 ml de agua y se eluye después con piridina
30 al 2 % hasta que el pH del efluente de la columna asciende

409590



1 a 7 (54 ml). El eluato así obtenido se ajusta a pH 8,0 con hidróxido sódico diluido y se concentra a vacío para separar la piridina y dar (D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxidecefalosporanato monosódico.

5 Análisis elemental para $C_{16}H_{21}N_4SO_9Na$:
Calculado: C, 41,0; H, 4,5; N, 12,0; S, 6,8
Encontrado: C, 39,31; H, 4,76; N, 11,16; S, 6,46 %

EJEMPLO 1

10 Acido 7-(D-5-N-ftaloilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoi-
loximetil-7-metoxi-decefalosporánico

Se prepara una solución de 5,1 g de 7-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-decefalosporanato sódico en 65 ml. de agua, 6 g de fosfato potásico hidrógeno y 26 ml de acetona. Se añade hidróxido sódico suficiente para alcanzar un pH de 9,1. A esta solución se añaden 3,6 g de N-carboetoxiftalimida en 15 ml de acetona. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, mientras se mantiene el pH a 9,1 por adición de NaOH, si es necesario. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfría en hielo y se acidula con HCl a pH 2. La mezcla se extrae con acetato de etilo para dar el producto, ácido 7-(D-5-N-ftaloilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-decefalosporánico.

EJEMPLO 2

25 7-[D-5-N-ftaloilamino-5-(carboxilato de benzohidrilo)valera-
mido]-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-decefalosporanato de ben-
zohidrilo

30 Se prepara una solución de 7,5 g de ácido 7-(D-5-N-ftaloilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-

409590



1 metoxi-decefalosporánico en acetato de etilo y metanol. A
ésta se añade una solución de difenildiazometano en acetato
de etilo, en cantidad suficiente para mantener el color púr-
pura; es necesario un ligero exceso. El compuesto, 7-[D-5-
5 N-ftaloilamino-5-(carboxilato de benzohidrilo)valeramido]-3-
carbamoiloximetil-7-metoxi-decefalosporanato de benzohidri-
lo, se purifica por cromatografía.

EJEMPLO 3

7-[D-5-N-ftaloilamino-5-(carboxilato de benzohidrilo)valera-
10 mido]-3-N,N-bis-trimetilsilil-carbamoiloximetil-7-metoxi-de-
cefalosporanato de benzohidrilo

Se tratan 900 mg del producto del Ejemplo 2, 7-[D-
5-N-ftaloilamino-5-(carboxilato de benzohidrilo)valeramido]-
3-carbamoiloxime til-7-metoxi-decefalosporanato de benzo-
15 hidrilo en 10 ml de acetonitrilo con 2,5 equivalentes de bis-
trimetilsililtrifluoracetamida. La solución se evapora a se-
quedad y la espuma resultante se bombea hasta peso constan-
te en alto vacío. El producto es 7-[D-5-N-ftaloilamino-5-
20 (carboxilato de benzohidrilo)valeramido]-3-N,N-bis-trimetil-
silil-carbamoiloximetil-7-metoxi-decefalosporanato de benzo-
hidrilo.

EJEMPLO 4

7-[D-5-N-ftaloilamino-5-(carboxilato de benzohidrilo)-4-bro-
25 movaleramido]-3-N,N-bis-trimetilsilil-carbamoiloximetil-7-me-
toxi-decefalosporanato de benzohidrilo

A una solución de 9 milimoles del producto del
Ejemplo 3, 7-[D-5-N-ftaloilamino-5-(carboxilato de benzo-
hidrilo)valeramido]-3-N,N-bis-trimetilsilil-carbamoiloximetil-
30 7-metoxi-decefalosporanato de benzohidrilo, en 50 ml de ben-



409590

1 ceno se añaden 25 ml de una solución 0,4 M de hipobromito
de terco-butilo en tetracloruro de carbono. La solución se
agita durante una hora en la oscuridad para dar una solu-
ción del producto, 7-[D-5-ftaloilamino-5-(carboxilato de
5 benzohidrilo)-N-bromovaleramido]-3-N,N-bis-trimetilsilil-
carbamoiloximetil-7-metoxi-decefalosporanato de benzohidrilo.

La solución así preparada es irradiada durante
15 minutos en una vasija Nycor purgada con nitrógeno, con
una lámpara de arco de mercurio de presión media, de 100 wa-
10 tios. Después la solución se evapora a sequedad para dar
el producto, 7-[D-5-N-ftaloilamino-5-(carboxilato de ben-
zohidrilo)-4-bromovaleramido]-3-N,N-bis-trimetilsilil-car-
bamoiloximetil-7-metoxi-decefalosporanato de benzohidrilo.

EJEMPLO 5

15 7-(2-Tienilacetamido)-7-metoxi-decefalosporanato de benzo-
hidrilo

Una solución del producto del Ejemplo 4, 7-[D-5-
N-ftaloilamino-5-(carboxilato de benzohidrilo)-4-bromovale-
20 ramido]-3-N,N-bis-trimetilsilil-carbamoiloximetil-7-metoxi-
decefalosporanato de benzohidrilo, se trata con una solución
de 1,2 equivalentes de tetrafluoroborato de plata en cloruro
de metileno y benceno. Al cabo de una hora a la temperatura
ambiente, se añade solución acuosa de bicarbonato sódico y
25 cloruro sódico, se filtra la mezcla y el producto se extrae
con acetato de etilo. A la solución resultante de iminolac-
tona se añaden 1,2 equivalentes de cloruro de tienilaceti-
lo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3
horas. Después se añaden 20 ml de regulador de fosfato a
30 pH 2 y la mezcla se agita durante una hora. El producto,



409590

1 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-decefalosporanato de benzohidrilo, es extraído con cloruro de metileno y purificado por cromatografía.

EJEMPLO 6

5 Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalospóránico

Se hacen reaccionar durante 15 minutos, a 10°C, 300 mg de 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato 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 disuelve 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-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalospóránico puro, p.f. 165-167°C. El análisis ultravioleta y de resonancia magnética nuclear proporciona datos que concuerdan con la estructura atribuida.

EJEMPLO 7

20 Sal sódica de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalospóránico

Se disuelven 300 mg de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetil-decefalosporanato de 2,2,2-tricloroetilo en 15 ml de ácido acético al 95 %. Se añaden 0,300 g de cinc en polvo en cinco cantidades iguales, a lo largo de 20 minutos, mientras la mezcla se agita fuertemente a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte cuidadosamente sobre solución reguladora de fosfato a pH 2, en-

409590



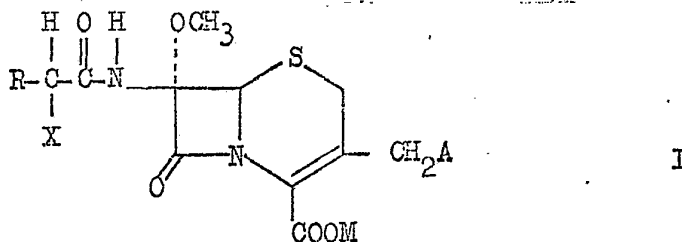
1 friada con hielo, y se extrae con acetato de etilo. El ex-
 tracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca y eva-
 5 pora. El residuo se recoge en 10 ml de metil-isobutil-ceto-
 na y se extrae con 15 ml de agua que contiene 0,12 g de bi-
 carbonato sódico. Se separa la fase orgánica y se lava una
 vez con agua. Las fases acuosas combinadas se lavan dos ve-
 ces con cloruro de metileno y después se liofilizan para
 dar el producto crudo. Por cristalización en metanol/iso-
 10 propanol se obtiene la sal sódica pura de ácido 3-carbamoil-
 oximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico.
 Si no se encuentra presente bicarbonato sódico durante la
 extracción, entonces se forma el ácido libre; la sal potási-
 ca puede ser preparada empleando bicarbonato potásico o si-
 milares.

15 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
 ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

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

20



25

donde X es hidrógeno, amino o carboxilo; R es fenilo o un
 anillo de 5 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos,
 siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno;

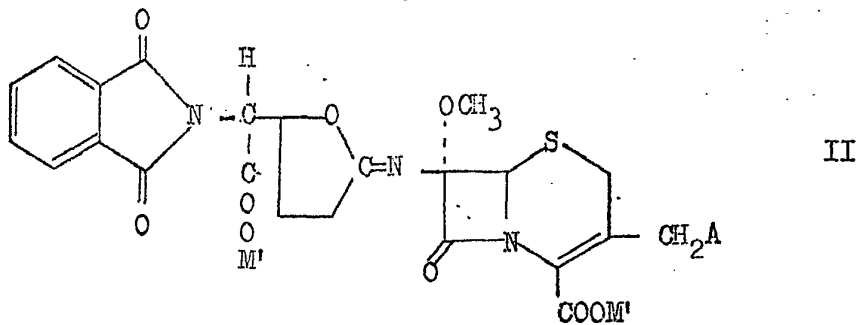
A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoil-
 30 oxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-al-



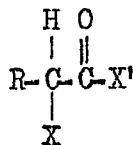
1 quil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carba-
 moiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio,
 alquilpiridinio, halopiridinio o aminopiridinio y

5 M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, tri-
 metilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, ben-
 zoilmetilo o metoxibencilo;

cuyo procedimiento consiste en acilar el compues-
 to de fórmula:



15 donde los radicales M' son iguales o diferentes y cada uno
 representa benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo,
 metoximetilo, benzoilmetilo, metoxibencilo o bencilo; el
 agente acilante está constituido por un haluro o anhídrido
 20 de ácido acético sustituido de fórmula:



donde R y X son los definidos anteriormente y X' es haló-

25 geno o $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$; seguido de separación del grupo de bloqueo
 M' cuando M es hidrógeno o separación del grupo de bloqueo
 M' seguido de adición de un hidróxido de metal alcalino
 cuando M es sodio o potasio.

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,

409590



1 en el que el agente acilante y el Compuesto II se mezclan
en proporciones aproximadamente equimoleculares, en un di-
solvente inerte, a la temperatura ambiente y durante 1 a
10 horas.

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que R es fenilo, tienilo o furilo; A es carbamoiloxi,
alcanoil(inferior)oxi, piridinio o hidrógeno y X es hidró-
geno o carboxilo.

10 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
en el que R es tienilo, A es carbamoiloxi y X es hidróge-
no o carboxilo.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
en el que X es hidrógeno.

15 6. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
en el que R es fenilo, A es acetoxi y X es carboxilo.

7. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE CÉ-
FALOSPORINA".

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

Madrid, 13 de Diciembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P. 

25

30 