



410256

P.- 52.973

1507/E

F.C. 25-2-75

Int. Cl.: C07D

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, París,  
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS TRITILAMINADOS DEL GRUPO DE LAS CEFALOSPORINAS"

(Clase Internacional C07d)

27.12.72

- 1 -

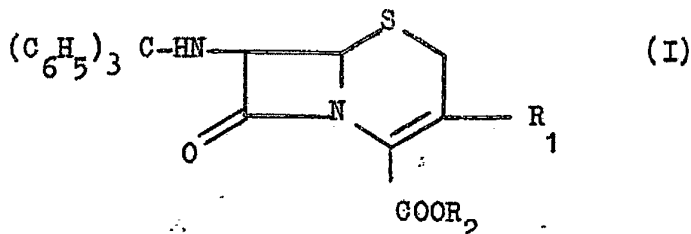
410256

9 ENE.



La presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar nuevos derivados tritilaminados del grupo de las cefalosporinas.

La invención se refiere más en particular a un procedimiento para preparar derivados tritilaminados del grupo de las cefalosporinas, de fórmula general I:

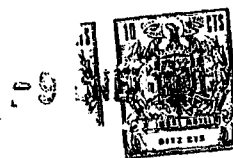


15 que se presentan en forma de una mezcla de los isómeros cis y trans, o en forma de uno de esos dos isómeros, donde  $R_1$  representa un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y  $R_2$  representa el resto de un grupo éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, tal como un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está eventualmente sustituido por uno o varios átomos de cloro o un radical aralcohilo que tiene de 7 a 15 átomos de carbono.

Entre los compuestos de fórmula I se citarán principalmente:

25 - el éster terbutílico del ácido 7-tritilamino-3-etil-cef-

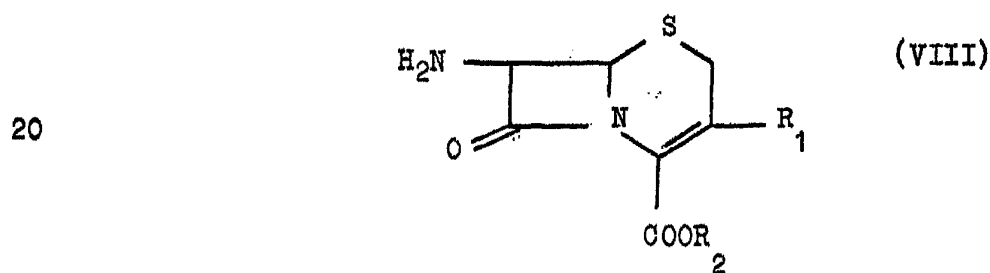
410256



-3-em-4-carboxílico, y más en particular el isómero DL-cis;  
- el éster terbutílico del ácido 7-tritilamino 3-isopropil-  
-cef-3-em-4-carboxílico, y más en particular el isómero  
DL-cis.

5 Los derivados de fórmula general I son principal-  
mente compuestos intermedios interesantes para la síntesis  
de nuevos compuestos con actividad antibiótica, de la fami-  
lia de las cefalosporinas.

10 Por tanto, de la misma manera descrita en la so-  
licitud de patente española N<sup>o</sup> 410.257 presentada en el mis-  
mo día que ésta por la sociedad solicitante, y también en  
la solicitud de patente española N<sup>o</sup> 410.258 presentada  
también el mismo día por la sociedad solicitante, se pue-  
de someter a la acción de un agente ácido el derivado tri-  
15 tilaminado de fórmula general I, para obtener un derivado  
del cefám, de fórmula general VIII:



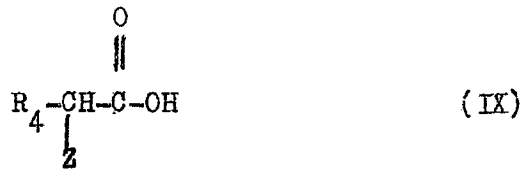
que se hace reaccionar con un ácido de la fórmula general  
IX;

25

27.12.72

410256

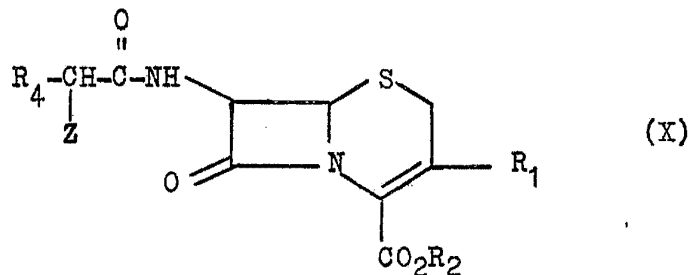
9 E



5

o un derivado funcional de este ácido, fórmula en la cual Z representa un radical  $\text{NHCO}_2$  alcoholo, o un átomo de hidrógeno, o un radical hidroxilo, y  $\text{R}_4$  representa un radical fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo nitro, o  $\text{R}_4$  representa también un heterociclo, para obtener un compuesto de fórmula general X:

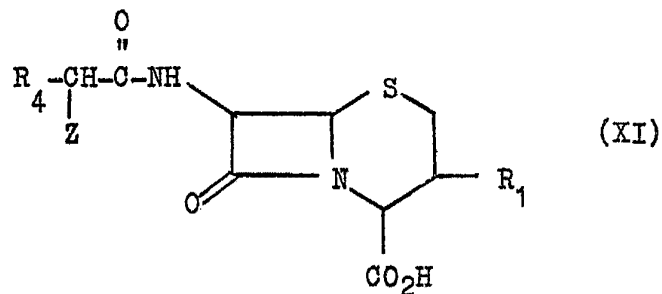
15



20

que eventualmente se puede tratar con un agente de hidrólisis ácida, o de hidrogenolisis, para obtener un compuesto de fórmula general XI:

25



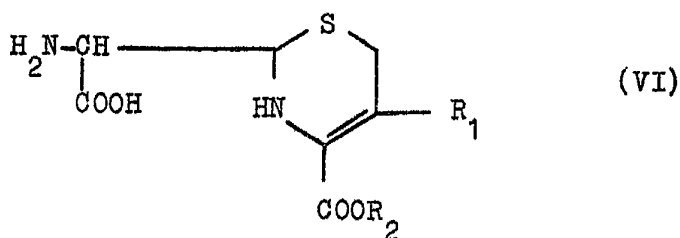
27.12.72

410256



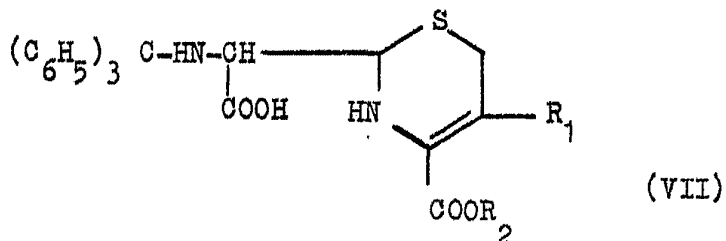
El procedimiento para preparar derivados tritilaminados de fórmula general I se caracteriza porque se trata una  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil-1,3-tiazina, de fórmula general VI:

5



10 que se presenta en forma de mezcla de los dos isómeros treó y eritro, o en forma de uno de ellos, con un agente de tritilación, se obtiene un derivado de  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritilaminometil-1,3-tiazina, de fórmula general VII:

15



20 que se presenta en forma de mezcla de los dos isómeros treó y eritro, o en forma de uno de ellos, y que se somete a una ciclización por acción de un agente de formación de lactama.

25 Una forma actualmente preferida de ejecución del procedimiento de la presente invención puede estar carac-

27.12.72

410256



terizada en particular por los puntos siguientes:

- el agente de tritilación con que se trata la  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil-1,3-tiazina de fórmula general VI, para obtener el derivado de  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritilaminometil-1,3-tiazina de fórmula general VII, es el cloruro de tritilo, y esta reacción se efectúa en presencia de un agente alcalino, y más en particular en presencia de una amina terciaria elegida de entre la trietilamina, la trimetilamina, la N-metilpiperidina, la piridina, la N-metilpirrolidina y la quinoleína.

- se utiliza como agente de formación de lactama, para ciclisar el derivado de  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritilaminometil-1,3-tiazina de fórmula general VII, una dialcohol o dicalcolalcohol-carbodiimida, tal como la dicalclohexil-carbodiimida o la diisopropil-carbodiimida, y la reacción se efectúa en un disolvente polar tal como nitrometano, una amida disustituída, un sulfóxido, acetona o acetonitrilo, y en presencia de una amina terciaria como la piridina, una colidina o una dialcoholanilina, pudiendo comprender este medio un disolvente adicional tal como cloruro de metileno o cloroformo.

Los compuestos de fórmula VI utilizados al principio para el procedimiento pueden ser preparados por un método análogo al descrito en la solicitud de patente española N<sup>o</sup>410.255, presentada en el mismo día que ésta, por

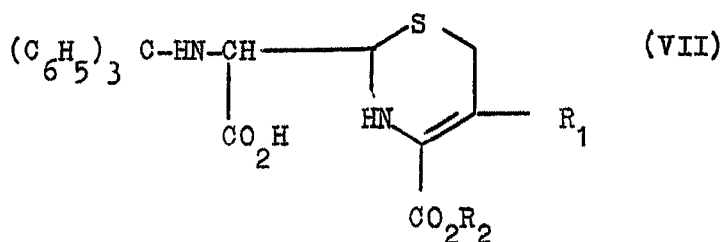
410256



la sociedad solicitante.

El procedimiento de la invención permite obtener los nuevos derivados de  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil-1,3-tiazina, de fórmula general VII:

5



10

que se presentan en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, fórmula en la cual  $R_1$  representa un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y  $R_2$  un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está eventualmente sustituido por uno o varios átomos de cloro o un radical aralcohilo que tiene de 7 a 15 átomos de carbono, y particularmente la 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro 1,3-tiazina y la 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina.

15

20

Los ejemplos que siguen ilustran la invención aunque sin limitarla.

25

Preparación I:

27.12.72

410256

-9 ENF



Tioaminal del ftalimido-malon-aldehidato de metilo (clorhidrato)

Se disuelven 12 g de hidrógeno sulfurado, 8 g de ácido clorhídrico gaseoso y 50 g de 2-ftalimido-3-amino-  
5 -acrilato de metilo (obtenido según el procedimiento descrito en la patente francesa nº 1.469.529) en 400 cm<sup>3</sup> de nitrometano enfriado a -10°C; se dejan en contacto durante dos horas a temperatura ambiente, se enfría, se filtra con succión, se lava con una mezcla de nitrometano-éter (50-  
10 50), luego con éter, y se seca; se obtiene una primera cosecha de 17,1 g de clorhidrato de tioaminal del ftalimido-malon-aldehidato de metilo (isómero treo); la solución, dejada de nuevo durante tres horas, produce una segunda cosecha de 3,6 g de producto; las aguas madres, en-  
15 friadas a -10°C, con adición de 4 g de ácido clorhídrico gaseoso y de 6 g de hidrógeno sulfurado, y dejadas durante una noche a temperatura ambiente, producen una tercera cosecha de 18,6 g de producto; por fin, la solución, de-  
20 jada de nuevo durante tres días, produce una cuarta cosecha de 3,2 g (isómero eritro), o sea un total de 42,5 g.

El producto se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en agua, poco solubles en etanol y me-  
tanol, insolubles en éter y cloroformo, que funden a apro-  
ximadamente 180°C, con descomposición.

25 Preparación II: 3-etil-2-oxo-3-butenato de terbutilo



# 410256

Etapa A: 3-etil-2-hidroxi-3-butenonitrilo  
-----

Se disuelven 49 g de cianuro de sodio en 100 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida a -10°C, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade de una sola vez una mezcla constituida por  
5 42 g de 2-etil-2-propenal (preparado según M.B. GREENN, J. Chem. Soc., 1957, pág. 3262), 50 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, y 65 cm<sup>3</sup> de ácido acético.

Se agita durante dos horas treinta minutos, a temperatura ordinaria, y luego se añaden 600 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico. Se filtra con succión el precipitado de acetato sódico formado, y se lava con éter isopropílico. Las  
10 fases etéreas son lavadas con agua y secadas sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtienen 53 g de 3-etil-2-hidroxi-3-butenonitrilo, en forma de aceite amarillo claro soluble en éter y cloruro de metileno, y poco soluble en  
15 agua.

Espectro I.R.

Banda OH 3.579 cm<sup>-1</sup>. C=C 1.651 cm<sup>-1</sup>.

20 Etapa B: 3-etil-2-hidroxi-3-butenato de etilo  
-----

Se mezclan 31 g de 3-etil-2-hidroxi-3-butenonitrilo, obtenido en la etapa A, y 35 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico saturado de ácido clorhídrico previamente enfriado a 0°C. Se  
25 mantiene a 0°C durante una hora, luego se empasta el preci

410256



pitado formado con 350 cm<sup>3</sup> de éter, y se filtra con suc-  
ción, y por último se lava con éter. El producto secado se  
disuelve luego en 20 cm<sup>3</sup> de agua. Se agita durante una ho-  
ra a temperatura ambiente, luego se añade cloruro sódico  
5 hasta saturación de la fase acuosa, y se extrae con éter.  
Se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio, y se eva-  
pora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen 7,8  
g de 3-etil-2-hidroxi-3-butenato de etilo, en forma de lí-  
quido incoloro soluble en éter, cloruro de metileno y alco-  
10 holes, y poco soluble en agua.

Espectro I.R.

Ester 1.728 cm<sup>-1</sup>. C=C 1.651 cm<sup>-1</sup>. Banda OH 3.591 cm<sup>-1</sup>.

Etapa C: 3-etil-2-oxo-3-butenato de etilo  
-----

15 Se disuelven 3,2 g de 3-etil-2-hidroxi-3-butenoa-  
to de etilo, obtenido en la etapa B, en 65 cm<sup>3</sup> de cloruro  
de metileno, se añaden 16 g de dióxido de manganeso, y se  
agita durante una hora treinta minutos a la temperatura  
ambiente. Se filtra luego la mezcla de reacción, y se eva-  
20 pora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen 3 g  
de 3-etil-2-oxo-3-butenato de etilo, en forma de un lí-  
quido incoloro soluble en éter y alcoholes, y poco solu-  
ble en agua.

Espectro U.V. - Etanol

25 Max. 225 nm  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 494$

410256



Etapa D: 3-etil-2-oxo-3-butenato de terbutilo  
-----

5 Se disuelven 33 g de 3-etil-2-oxo-3-butenato de etilo, obtenido en la etapa C, en 360 cm<sup>3</sup> de una mezcla dioxano-agua (9-1), y luego se añaden en una hora 95 cm<sup>3</sup> de sosa acuosa 2N. Al final de la adición se evaporan los disolventes, se recoge el residuo cristalizado en dioxano, se filtra con succión y se seca a presión reducida, hasta peso constante.

10 A 39,5 g del producto obtenido se añaden 700 cm<sup>3</sup> de isobutileno condensado y a -50°C, se introducen lentamente, bajo nitrógeno, 14 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado, y luego se deja con agitación, en recinto hermético, durante una noche a temperatura ambiente. Después de haber  
15 evaporado el isobutileno en exceso, se añade cloruro de metileno y se neutraliza el exceso de ácido sulfúrico con sosa acuosa, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua la fase orgánica, y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras evaporación del disolvente a 30°C máximo, se obtienen  
20 41 g de 3-etil-2-oxo-3-butenato de terbutilo, en forma de aceite amarillo claro soluble en éter, etanol y benceno, y poco soluble en agua.

Espectro U.V. - Etanol

Máx. 225 nm

$$E_{1\%}^{1\text{cm}} = 287$$

25

27.12.7.2

410256-9 ENC.



Preparación II': 3-isopropil-2-oxo-3-butenato de terbuti-  
lo

Etapa A: 2-cloro-2,3-epoxi-3-isopropil-butanoato de terbu-  
tilo

5                   Se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$ , con agitación y bajo atmósfe-  
ra inerte, una mezcla que contiene 95 g de metilisopropil  
cetona y 185 g de dicloroacetato de terbutilo, y se intro-  
duce a esta temperatura una solución de 122 g de terbutila-  
to potásico en  $720\text{ cm}^3$  de tetrahidrofurano. Se deja retor-  
10                   nar a la temperatura ambiente, se agita durante dos horas,  
se vierte en agua helada, se agita, se separa la fase or-  
gánica, se lava con una solución acuosa de cloruro sódico,  
se seca sobre sulfato de magnesio, y luego después de ha-  
ber pasado sobre carbón vegetal, se concentra hasta seque-  
15                   dad. Así se obtienen 230,4 g de 2-cloro-2,3-epoxi-3-isopro-  
pil-butanoato de terbutilo.

Etapa B: 3-isopropil-2-oxo-3-butenato de terbutilo

20                   Se introducen 117,5 g de 2-cloro-2,3-epoxi-3-isopropil-3-bu-  
tanoato de terbutilo, obtenido en la etapa A,  
y 18,5 g de carbonato de litio en 1,15 litros de hexametil  
fosforotriamida, se enfría a  $5^{\circ}\text{C}$  y se introducen, bajo  
atmósfera de nitrógeno, 118 g de bromuro de litio anhidro.  
Se deja retornar a la temperatura ambiente, y se mantiene  
25                   bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno durante cuaren

410256



ta y ocho horas, se añaden 500 cm<sup>3</sup> de agua destilada, se vierte en una ampolla de decantar que contiene una mezcla de agua-éter de petróleo,  $\approx$  9/1, se decanta y se extrae la fase acuosa con éter de petróleo. Las fases etéreas reunidas son lavadas con agua, secadas sobre sulfato de magnesio, luego se evapora el éter de petróleo a presión reducida. Se obtienen 84,6 g de 3-isopropil-2-oxo-3-butenoato de terbutilo.

5

Ejemplo I: Ester terbutílico del ácido DL-cis 7-tritilamino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

10

Etapa A: 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo)

15

Se mezclan 11,35 g de 3-etil-2-oxo-3-butenoato de terbutilo, obtenido en la preparación II, 55 cm<sup>3</sup> de etanol y 26 g de clorhidrato del tioaminal del ftalimido-malon-aldehidato de metilo (isómero treo), obtenido en la preparación I, se enfría a -10°C, se añaden 6,65 cm<sup>3</sup> de piridina y se agita durante tres horas, dejando retornar a la temperatura ambiente; se añaden luego 26 cm<sup>3</sup> de agua, y se enfría a 0°C durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con una solución acuosa de etanol al 20%, y se seca a presión reducida a 50°C; se obtienen

20

25

18,85 g de 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-ter

27.12.72

410256-9 ENC



butoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero  
treo, en forma de cristales amarillos, solubles en cloro  
ro de metileno, poco solubles en etanol, insolubles en  
agua, que funden a 140-142°C.

5 Análisis: C H O N S = 446,51  
22 26 6 2  
Calculado: C% 59,18; H% 5,87; N% 6,27; S% 7,18  
Encontrado: 58,9 5,6 6,2 6,9

Espectro I.R. - Cloroformo

10 Presencia de ftalimida a 1.776 y 1.721  $\text{cm}^{-1}$ , de éster con-  
jugado a 1.721  $\text{cm}^{-1}$ , y de éster en posición  $\beta$  respecto  
al nitrógeno a 1.748  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 217 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 971$ , o sea  $E = 43.500$   
Infl. hacia 238 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 271$   
15 Máx. a 290 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 122$ , o sea  $E = 5.400$

Etapa B: 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbuto-  
xicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isóme-  
ro\_treo)

20 Se mezclan a 0°C, 45°C, 4,46 g de 2-( $\alpha$ -metoxi  
carbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero treo, obtenido en la eta-  
pa A, y 5,5  $\text{cm}^3$  de solución 2M de hidrato de hidrazina en  
dimetilfomamida, y se agita durante treinta minutos a tem-  
peratura ambiente; se añaden 50  $\text{cm}^3$  de éter y 3  $\text{cm}^3$  de áci-  
25 do acético, se dejan en contacto durante cuarenta y cinco



minutos, se filtra con succión y se lava con éter el producto filtrado; se lavan las fases etéreas reunidas, con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y luego con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta peso constante. Así se obtienen 3,3 g de 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo).

Etapa Q: 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo)

Se disuelve en 10 cm<sup>3</sup> de acetona la 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo) obtenida en la etapa B, se enfría a 0°C, se añaden 10 cm<sup>3</sup> de sosa N con agitación y bajo nitrógeno, y se deja en contacto durante quince minutos; se añaden luego 0,75 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente, se filtra con succión, se lava el precipitado con una mezcla acetona-agua (50-50); luego con acetona, y se seca a presión reducida a 40°C; se obtienen 1,715 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero treo, en forma de cristales ocres, poco solubles en agua, acetona y etanol, cuyo punto de fusión es superior a 190°C.

Análisis: C H O N S = 302,40  
13 22 4 2

410256

-9 ENE.



Calculado: C%, 51,60; H%, 7,33; N%, 9,27; S%, 10,60

Encontrado: 51,4 7,2 9,1 10,7

Espectro I.R. - Nujol

Absorción región OH/NH

5 Presencia de carbonilo a 1.733 - 1.715  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 280 nm  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 107$

10 Etapa D: 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil)-4-terbutoxi-  
carbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero  
treo)

Se disuelven 30,24 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -amino  
metil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina  
(isómero treo), obtenida en la etapa precedente, en 300  
15  $\text{cm}^3$  de cloroformo y 30,8  $\text{cm}^3$  de trietilamina, se enfría  
la solución a  $-50^\circ\text{C}$  y se añade una solución de 30,8 g de  
cloruro de tritilo en 150  $\text{cm}^3$  de cloroformo; se dejan en  
contacto durante cuarenta y cinco minutos a  $-50^\circ\text{C}$ ; se de-  
ja retornar a la temperatura ambiente, se elimina lo insu-  
luble por filtración, y se evaporan los disolventes a pre-  
20 sión reducida; se recoge el residuo en 450  $\text{cm}^3$  de metanol,  
y se añaden 48,5  $\text{cm}^3$  de ácido clorhídrico 2N, con agita-  
ción y bajo nitrógeno. Se enfría a  $0^\circ\text{C}$  durante noventa mi-  
nutos, manteniendo la agitación, se filtra con succión, se  
25 lava el precipitado con metanol con 10% de agua, y luego  
con metanol puro, y se seca bajo presión reducida a  $50^\circ\text{C}$ ;

27.12.72

410256-9 ENE.



se obtienen 45,6 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero treo, en forma de cristales cere, poco solubles en metanol, insolubles en agua, que funden por encima de 200°C con descomposición.

5

Análisis:  $C_{32}H_{36}O_4N_2S$ ,  $0,25CH_3OH$  = 552,63

Calculado: C%, 70,1; H%, 6,75; N%, 5,07; S%, 5,79

Encontrado: 70,0          6,6          5,3          6,1

10

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de NH a 3.356 y 3.320  $cm^{-1}$ , de C=O éster conjugado a 1.715  $cm^{-1}$ , de C=O ácido a 1.686  $cm^{-1}$ , y de C=C aromático a 1.628, 1.594 y 1.401  $cm^{-1}$ .

Espectro U.V. - Etanol

15	Infl. hacia 228 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	=	262
	Máx. a 263 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	=	54
	Máx. a 272 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	=	56
	Máx. a 286 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	=	59, o sea $\epsilon = 3.200$

20

Etapa E: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-tritolamino-3-etil-gef-3-em-4-carboxílico

Se mezclan 43,5 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero treo, obtenida en la etapa precedente, y

25

2.200  $cm^3$  de nitrometano, se añade una solución de 19,3 g

27.12.72

- 17 -

410256-9 EHE.



de dicitclohexilcarbodiimida en 193 cm<sup>3</sup> de cloroformo, y se dejan en contacto durante una hora a temperatura ambiente; se añaden 120 cm<sup>3</sup> de piridina, y se dejan en contacto durante cuarenta horas a temperatura ambiente. Se filtra con succión, se lava el filtro con nitrometano y se concentra a presión reducida; se recoge el residuo con una mezcla éter-cloruro de metileno (1-1), se filtra con succión lo insoluble, y se evapora el filtrado hasta sequedad; se disuelve el residuo en 100 cm<sup>3</sup> de metanol, se enfría a 0°C durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol, y se seca a presión reducida; se obtienen 25,4 g de éster terbutílico del ácido DL-cis 7-tritilamino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales crema, solubles en cloroformo y etanol, poco solubles en metanol, insolubles en agua, que funden a 178°C.

Análisis: C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S = 526,61

Calculado: C%, 72,98; H%, 6,51; N%, 5,32; S%, 6,08

Encontrado: 73,3 6,6 5,4 5,9

20 Espectro I.R. - Cloroformo

Presencia de  $\beta$ -lactama a 1.776 cm<sup>-1</sup>, de éster conjugado a 1.714 cm<sup>-1</sup>, de C=C, bandas aromáticas, a 1.636, 1.598 y 1.488 cm<sup>-1</sup>, y de NH a 3.342 cm<sup>-1</sup>.

Espectro U.V. - Etanol

25 Infl. hacia 226 nm  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 302$



410256

Máx. a 262 nm  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 120$ , o sea  $\epsilon = 6.300$

Ejemplo II: Ester terbutílico del ácido dl-cis 7-tritilami-  
no-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

5 Etapa A: 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbu-  
toxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina,  
isómeros treo y eritro

Se disuelven en 420 cm<sup>3</sup> de etanol 84,4 g de 3-isopropil-2-oxo-3-butenato de terbutilo, obtenido en la pre-  
paración II', se enfría la solución a -20°C, se añaden 95 g  
de clorhidrato de tioaminal del ftalimidomalonal-aldehidato  
de metilo, isómeros treo y eritro, obtenido en la prepara-  
ción I, y luego, manteniendo la temperatura a -20°C, 66 cm<sup>3</sup>  
de una solución etanólica de piridina con 40 cm<sup>3</sup> por 100  
cm<sup>3</sup>, y se dejan en contacto durante dos horas a temperatu-  
ra ambiente, se añaden luego 80 cm<sup>3</sup> de agua, y se enfría  
en baño de hielo durante cuarenta y cinco minutos, se fil-  
tra con succión, se lava el precipitado con una solución  
etanol-agua (1-1), y luego se empasta con éter de petróleo  
y se seca, obteniéndose 108,1 g de 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil-  
- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-  
-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro, que se uti-  
liza tal cual en la etapa siguiente.

20 Etapa B: 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxi-  
25 carbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo

410256-9 ENE. 1972



y eritro.

Se disuelven 46,1 g de 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil-  
- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-  
-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro, obtenidos en  
5 la etapa precedente, en 46 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se enfría la  
solución a 0°C, se añaden con agitación y bajo nitrógeno  
55 cm<sup>3</sup> de una solución de hidrato de hidrazina 2M en dime  
tilformamida, y se agita durante una hora a temperatura  
ambiente. Se añaden luego 600 cm<sup>3</sup> de éter y 30 cm<sup>3</sup> de áci  
10 do acético, y se dejan en contacto durante una hora; des-  
pués de la filtración, se enjuaga el filtro con éter, se  
añaden al filtrado 400 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de  
bicarbonato sódico, y se agita durante diez minutos, se  
decanta, se lava la fase orgánica con agua, se extraen las  
15 aguas de lavado con éter, se secan las fases orgánicas reu-  
nidas sobre sulfato de magnesio, y se evapora el disolven-  
te bajo presión reducida. Se obtiene así la 2-( $\alpha$ -metoxi-  
carbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxi-carbonil-5-isopropil-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazina, bajo forma de mezcla de los isó-  
20 meros treo y eritro.

Etapa C: 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbo-  
nil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero  
treo

Se disuelve la 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminome-  
25 til)-4-terbutoxi-carbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina



410256

na, en forma de mezcla de isómeros eritro y treo, obtenidos en la etapa precedente, en 100 cm<sup>3</sup> de acetona, con agitación y bajo nitrógeno, se enfría a 0°C, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de sosa N, y se dejan en contacto durante veinte minutos.

5 Se añaden luego 6,3 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se agita durante una hora, se filtra con succión, se empasta el precipitado en éter, se filtra con succión al máximo, y se seca bajo vacío; se desmenuza el residuo seco, se empasta en acetona y luego con éter, y se seca bajo presión reducida; se obtie-

10 nen 13,2 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), en forma de cristales blancos amarillentos, poco solubles en agua y etanol, insolubles en éter, que funden hacia 150°C, con descomposición.

15 Análisis: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S = 316,42  
 Calculado: C%, 53,15; H%, 7,65; N%, 8,86; S%, 10,12  
 Encontrado: 52,9 7,6 9,2 9,9

Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 280-281 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 90$   $\epsilon = 2.900$

20 Espectro I.R. - Nujol

Absorción región OH/NH

C=O a 1.729 cm<sup>-1</sup>, y absorción hacia 1.698 - 1.679 cm<sup>-1</sup>.

25 Etapa D: 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil)-4-terbutoxi-  
carbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isó-  
mero treo

27.12.72



- y cne.

# 410256

Se disuelven 11,1 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -amino  
metil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tia  
zina, isómero treo, obtenida en la etapa C, en 140 cm<sup>3</sup> de  
cloroformo y 10,8 cm<sup>3</sup> de trietilamina, se enfría la solu  
5 ción a -50°C, se añade con agitación y bajo nitrógeno una  
solución de 10,7 g de cloruro de tritilo en 70 cm<sup>3</sup> de clo  
roformo, y se dejan en contacto durante treinta minutos a  
-50°C, luego se deja retornar a la temperatura ambiente  
y se evapora hasta sequedad, se disuelve el residuo en 170  
10 cm<sup>3</sup> de metanol, se añaden 21,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico  
2 N, se agita durante quince minutos a 0°C, se filtra con  
succión, se lava el precipitado con metanol, y luego con  
éter isopropílico, y se seca. Se obtienen 9,1 g de 2-( $\alpha$ -  
-carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-iso  
15 propil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero treo, en forma  
de cristales incoloros, solubles en cloroformo, poco solu  
bles en etanol, insolubles en agua, que funden hacia 180°C  
con descomposición.

Análisis: C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S = 558,75

20 Calculado: C%, 70,94; H%, 6,86; N%, 5,01; S%, 5,73

Encontrado: 71,0 6,7 4,8 5,9

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de C=O, de NH libre y asociado, y de bandas aro  
máticas.

25 Espectro U.V. - Etanol + dioxano

410256



Infl. hacia 227 nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	= 269	
Máx. a 264 nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	= 55	
Máx. a 273 nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	= 55	
Máx. a 287 nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	= 56, o sea	$\epsilon = 3.130$

5

Etapa E: Ester terbutílico del ácido dl-cis 7-tritilamino-  
-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

Se mezclan 14,9 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritilami  
nometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-  
10 tiazina, isómero treo, obtenida en la etapa D, con 15 cm<sup>3</sup>  
de cloroformo y 1.500 cm<sup>3</sup> de nitrometano, se enfría hacia  
0°C, y se añade una solución de 6,4 g de dicitclohexil-car  
bodiimida en 52 cm<sup>3</sup> de cloroformo; se deja retornar a tem  
peratura ambiente, se añaden 27 cm<sup>3</sup> de piridina y se agita  
15 durante quince horas bajo nitrógeno, se filtra con succión  
lo insoluble, se enjuaga con éter y se evaporan hasta se  
quedad los filtrados reunidos, se recoge el residuo en 60  
cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se filtra de nuevo con succión,  
y se evapora hasta sequedad. El producto obtenido se pone  
20 en suspensión en 95 cm<sup>3</sup> de etanol, se agita durante quince  
minutos a temperatura ambiente, y luego durante quince mi  
nutos después de haber enfriado, se filtra con succión, se  
lava el precipitado con etanol, y luego con éter de petró  
leo, y se seca, obteniéndose 8,3 g de éster butílico del  
25 ácido dl-cis 7-tritilamino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxí

27.12.72

410256 ENE.



lico.

Para el análisis, se disuelven 13,6 g del compuesto en 41 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se filtra, se añaden 200 cm<sup>3</sup> de etanol, se concentra a pequeño volumen, se filtra con succión, se enjuaga el precipitado con etanol, y luego con éter de petróleo, y se seca. Se obtienen 12,5 g de producto puro. El compuesto se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en cloroformo, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden a 227°C.

10 Análisis: C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S = 540,74  
Calculado: C%, 73,31; H%, 6,71; N%, 5,18; S%, 5,92  
Encontrado: 73,1 6,7 5,1 5,7

Espectro I.R. - Cloroformo

15 Presencia de  $\beta$ -lactama a 1.773 cm<sup>-1</sup>, de éster conjugado a 1.721 cm<sup>-1</sup>, de aromáticos y de C=C a 1.653, 1.616 y 1.597 cm<sup>-1</sup>.

Espectro U.V. - Etanol

Infl. hacia 228 nm  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 297$   
Máx. a 263 nm  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 121$ , o sea  $\epsilon = 6.550$

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 31 de Diciembre de 1.971, con el número 71-47760, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

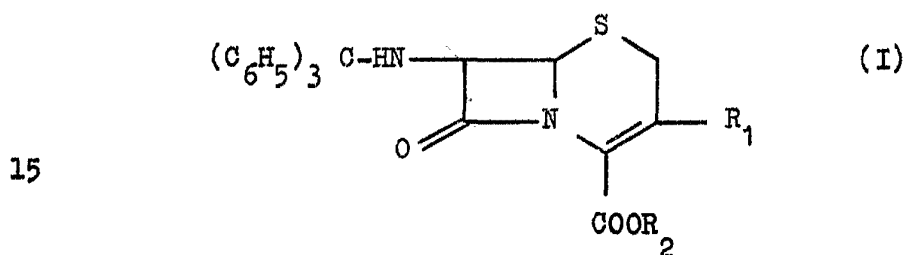
27.12.72



## Reivindicaciones

5 Los puntos de invención propia y nueva que se  
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-  
 tente de Invención en España, por VEINTE años, son los  
 siguientes:

10 1.- Procedimiento de preparación de derivados  
 tritilaminados del grupo de las cefalosporinas, de fórmu-  
 la general I:



20 que se presentan en forma de mezcla de los isómeros cis y  
 trans, o en forma de uno de esos dos isómeros, donde  $R_1$   
 representa un radical alcohilo lineal o ramificado que tie-  
 ne de 2 a 5 átomos de carbono, y  $R_2$  representa el resto  
 de un grupo éster fácilmente eliminable por hidrólisis áci-  
 da o por hidrogenólisis, tal como un radical alcohilo li-  
 neal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y  
 eventualmente sustituido con uno o varios átomos de cloro  
 o un radical aralcohilo que tiene de 7 a 15 átomos de car-

25  
 ME  
 27.12.72

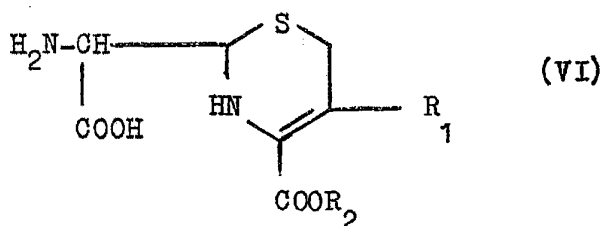
410256 - 9 ENL.



bono, caracterizado porque se trata una  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -amino-metil-1,3-tiazina correspondiente, de fórmula general

VI:

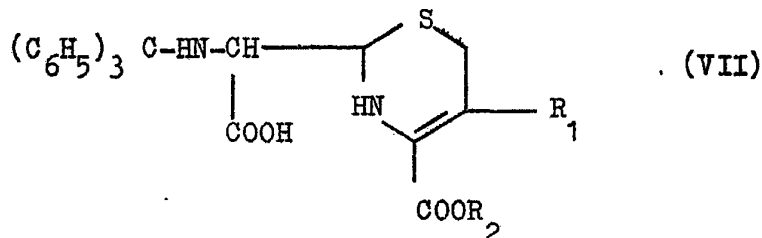
5



10

que se presenta en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, con un agente de tritilación, obteniéndose un derivado de la  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritilamino-metil-1,3-tiazina de fórmula general VII:

15



20

que se presenta en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, y que se somete a una ciclización por acción de un agente de formación de lactama.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de tritilación con el que se

mte

27.12.72



trata la  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -amino-metil-1,3-tiazina de fórmula general VI, para obtener el derivado de la  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritol-amino-metil-1,3-tiazina de fórmula general VII, es el cloruro de tritilo, y porque esta reacción se efectúa en presencia de un agente alcalino, y más particularmente en presencia de una amina terciaria.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como agente de formación de lactama, para ciclisar el derivado de  $\alpha$ -carboxitritilamino-metilo de fórmula general VII, una dialcohol o dicalcohol-carbodiimida tal como la dicalclohexilcarbodiimida o la diisopropil-carbodiimida, y porque se efectúa la reacción en un disolvente polar tal como nitrometano, una amida disustituída, un sulfóxido, acetona, acetonitrilo, y en presencia de una amina terciaria tal como piridina, una colidina o una dialcoholanilina, pudiendo comprender este medio un disolvente adicional, tal como cloruro de metileno o cloroformo.

4.- Procedimiento de preparación de derivados tritolaminados del grupos de las cefalosporinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.



410256

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

Madrid, -9 ENE. 1973

P. A.

Alberto de Elizaburu  
Per Poder.

*ME*  
27.12.72

A.R.A.

- 28 -