

23



4 1 0 2 5 8

P.- 52.975

1509/E

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

Int. Cl.:

C07D//A61K

sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFALOSPORINAS"

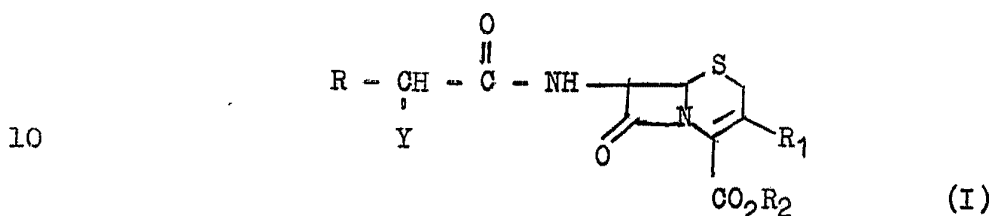
(Clase Internacional C07d)



410258

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar nuevos derivados de cefalosporinas.

La invención se refiere más en particular a la preparación de los nuevos derivados de desacetoxicefalosporina de fórmula general:



15 que se presentan en forma racémica u ópticamente activa, en forma de mezcla de isómeros cis y trans, o en forma de uno de esos dos isómeros, y en la cual fórmula la R representa un radical aminofenilo o R', representando R' un radical fenilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con una agrupación nitro, o representando también un radical heterocíclico como el radical tienilo o el radical piridilo, Y representa una agrupación amino o Y', representando Y' el radical NHCOOR'', siendo R'' un radical alcoholo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o representando Y' Y'', siendo Y'' un átomo de hidró

20

25



geno o un radical hidroxilo, R_1 representa un radical
alcohilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 5 áto-
mos de carbono, y R_2 representa un átomo de hidrógeno
o R'_2 representando R'_2 el resto de una agrupación és
5 ter 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, sus-
tituído eventualmente con uno o varios átomos de cloro,
o tal como un radical aralcohilo que tiene de 7 a 15
10 átomos de carbono, bien entendido que cuando R repre-
senta un radical aminofenilo Y no puede representar
una agrupación amino ni el radical $NHCOOR''$, y R_2 no
puede representar R'_2 , y que cuando Y representa una
agrupación amino R_2 no puede representar R'_2 , así como
15 las sales de adición con los ácidos o con las bases,
minerales u orgánicos, de dichos compuestos de fórmu-
la I, cuando estos compuestos llevan funciones que pue-
den formar sal.

Los compuestos de fórmula general I y sus
20 sales, y más en particular los que responden a dicha
fórmula I en la que R representa un radical fenilo,
p-nitrofenilo, p-aminofenilo ó 2-tienilo, Y representa
un átomo de hidrógeno o una agrupación amino, R_1 re-
presenta un radical etilo o isopropilo, y R_2 represenn
25 ta un átomo de hidrógeno, los que responden a dicha

410258

23



fórmula I en la que R representa un radical fenilo, p-nitrofenilo ó 2-tienilo, Y representa un átomo de hidrógeno o un radical NHCOO terbutilo, R₁ representa un radical etilo o isopropilo, y R₂ representa un radical terbutilo, así como el ácido L(+)/D(-) α -aminofenilacetamido/3-etil cef 3-em 4-carboxílico, poseen buena actividad antibiótica, por una parte sobre las bacterias gram (+), tales como Staphylococci, Streptococci, y sobre todo estafilococos resistentes a la penicilina, y por otra parte sobre ciertas bacterias gram (-), principalmente sobre las bacterias coliformes.

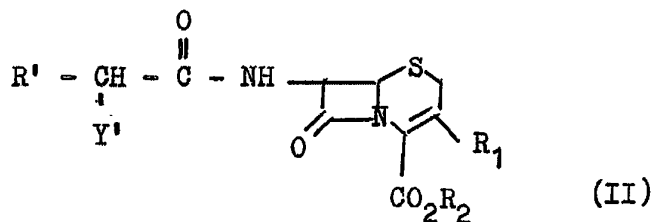
Estas propiedades hacen que dichos compuestos, así como sus sales terapéuticamente compatibles, sean aptos para ser utilizados en el tratamiento de las estafilococias tales como las septicemias por estafilococos, estafilococias malignas de la cara, estafilococias cutáneas, pirodermitis, llagas sépticas y supurantes, ántrax, flemones, erisipela, estafilococias agudas primitivas o post-gripales, bronconeumonías y supuraciones pulmonares.

Según la invención, los compuestos de fórmula general I que responden a la fórmula

25

5.1.73

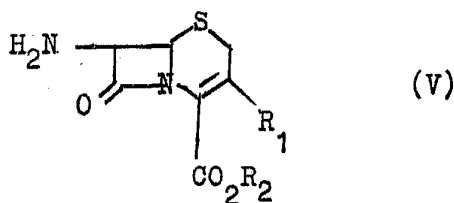
- 4 -



5

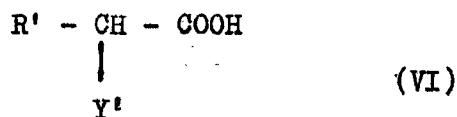
donde R₁, R₂, R' e Y' tienen el significado dado antes, así como sus sales, pueden ser preparados por un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:

10



15

o una sal de adición de este compuesto con un ácido mineral u orgánico, con un ácido de fórmula general



20

o un derivado funcional de este ácido, para obtener un compuesto de fórmula general II, que es sometido eventualmente, cuando Y' representa Y'' y cuando R₂ representa R'₂, a la acción de un agente de hidrólisis ácida o de hidrogenólisis, para obtener un com-

25

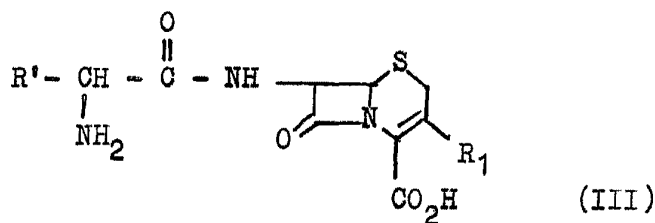


do de fórmula general VI, se procede de preferencia en presencia de un agente básico. Como agente básico se podrá elegir, principalmente, un carbonato de metal alcalino, una trialcoholamina o la piridina.

5 Cuando el compuesto de fórmula V es salificado con un ácido mineral u orgánico, se le hace reaccionar con el compuesto de fórmula VI, o con uno de sus derivados funcionales, en presencia de un agente básico. Como agente básico se podrá elegir, principal-
10 mente, un carbonato de metal alcalino, una trialcoholamina o la piridina.

Se puede utilizar como agente de hidrólisis ácida el ácido clorhídrico, principalmente en mezcla con ácido acético, y como agente de hidrogenolisis un
15 agente reductor tal como el sistema cinc-ácido acético. En una forma de ejecución actualmente preferida se utiliza un agente de hidrólisis ácida, y más en particular el ácido trifluoroacético.

Según la invención, los compuestos de fórmula
20 la general I que responden a la fórmula



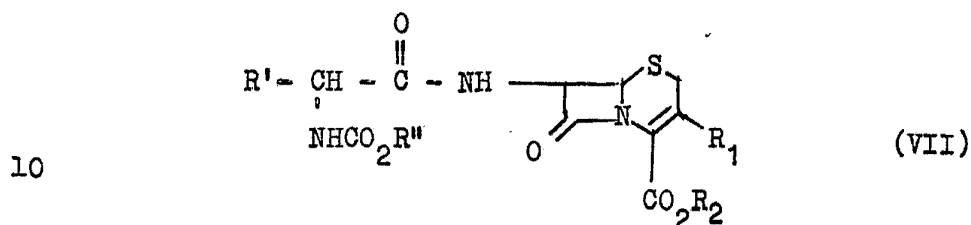
25

5.1.73

410258



en la que R_1 y R' tienen el significado dado antes,
 así como sus ésteres y sus sales, pueden ser prepara-
 dos por un procedimiento caracterizado porque se some-
 te a la acción de un agente de hidrólisis ácida o de
 5 hidrogenolisis un compuesto de fórmula



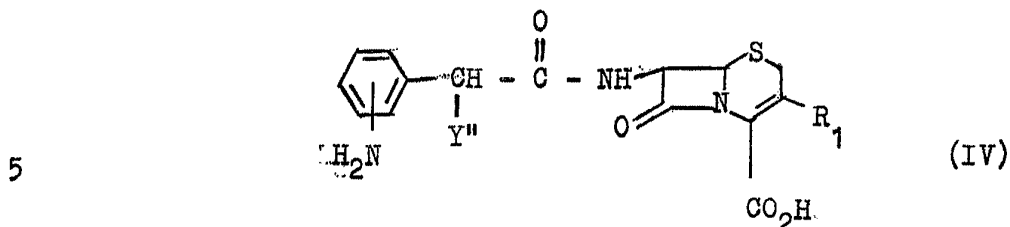
15 teniendo R' , R'' , R_1 y R_2 los significados antes cita-
 dos, para obtener el compuesto de fórmula III que, si
 se desea, se esterifica o salifica.

20 Como agente de hidrólisis ácida se puede uti-
 lizar el ácido clorhídrico, principalmente en mezcla
 con ácido acético. Como agente de hidrogenolisis se
 puede utilizar un agente reductor, tal como el siste-
 ma cinc-ácido acético.

En una forma de ejecución actualmente prefe-
 rida se utiliza un agente de hidrólisis ácida, y más
 en particular el ácido trifluoroacético.

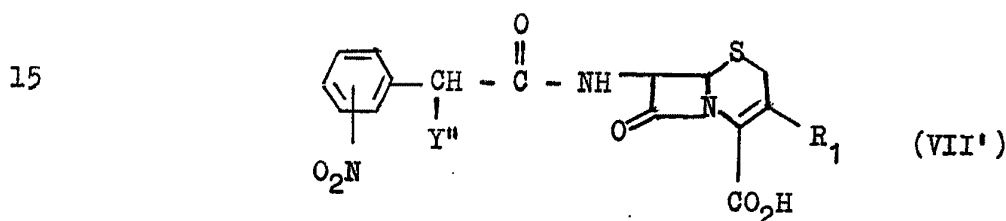
25 Según la invención, los compuestos de fórmu

la general I que responden a la fórmula



en la que R_1 e Y'' tienen el significado dado antes, así como sus ésteres y sus sales, pueden ser preparados por un procedimiento caracterizado porque se somete a la acción de un agente de reducción un compuesto de fórmula

10



20 para obtener un compuesto de fórmula IV que, si se desea, se esterifica o salifica.

El agente de reducción que se puede utilizar es el hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de un metal de la familia del platino, tal como el paladio. El catalizador se fija preferiblemente so-

25

410258

23 E



bre un soporte inerte, tal como carbón, sulfato de me
tal alcalinotérreo, carbonato alcalinotérreo, alúmina,
magnesio o talco.

5 Como se puede observar, los tres procedimien
tos antes enunciados conducen a productos que entran
en la fórmula general I. Como se indica en esos proce
dimientos, ciertos compuestos pueden ser esterificados
o salificados.

10 Los compuestos que pueden ser esterificados
son aquellos que corresponden a la fórmula general II
en la que R' , Y' y R_1 conservan todos los significados
antes mencionados, y R_2 representa un átomo de hidróge
no.

15 Se pueden esterificar estos compuestos por
los métodos usuales, por ejemplo por acción de un al
cohol en presencia de un agente ácido.

20 Los compuestos que pueden ser salificados
son aquellos que corresponden a la fórmula general I
en la que R , Y y R_1 conservan los significados antes
mencionados, y R_2 representa un átomo de hidrógeno.
La salificación de estos compuestos se puede efectuar
con ayuda de una base mineral u orgánica, tal como so-
sa, potasa, trietilamina, dicitclohexilamina, difenilen
diamina o dibenciletildiamina.

25 Se pueden salificar igualmente los compues-



tos de fórmula general I cuando R_1 y R_2 conservan los significados antes mencionados, y al menos uno de los dos sustituyentes R e Y representa un radical amino o un radical que tiene una agrupación amino. La salificación puede ser efectuada entonces con ayuda de un

5 ácido mineral u orgánico. Como ácido mineral se citarán principalmente los ácidos halohídricos, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico o el ácido bórico.

10 Como ácido orgánico se puede utilizar el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido benzoico, el ácido salicílico o el ácido p-toluensulfónico.

Desde luego, es de observar que los compuestos utilizados como partida de los dos últimos procedimientos antes descritos pueden ser preparados por realización del primer procedimiento.

15

Los compuestos de fórmula general V utilizados como partida del primer procedimiento de la invención pueden ser preparados principalmente según un método análogo al descrito en la solicitud de patente española N° 410.257 presentada en el mismo día por la sociedad solicitante.

20

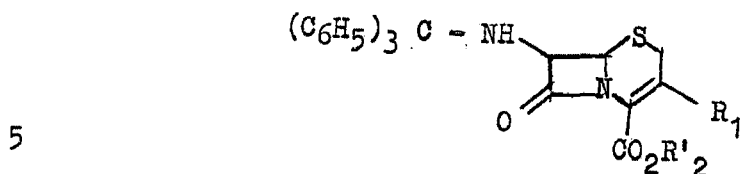
Este método consiste esencialmente en tratar con un agente ácido, en condiciones suaves, un derivado

25

410258

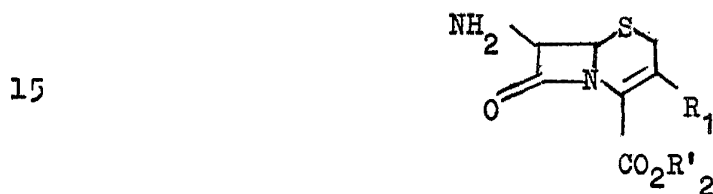


do tritilaminado de fórmula general



(VIII)

que se presenta en forma de una mezcla de los dos
isómeros cis y trans, o en forma de uno de ellos, pa-
10 ra obtener el derivado aminado de cefam de fórmula ge-
neral



(V')

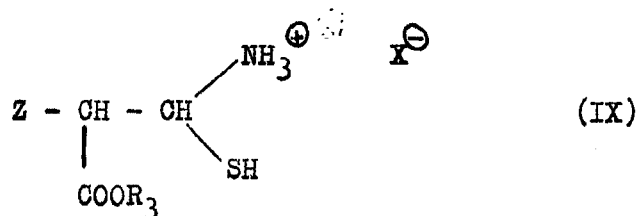
que puede ser eventualmente saponificado.

El derivado tritilaminado de fórmula general
20 VIII utilizado como partida del método descrito antes
puede ser preparado por un método análogo al descrito
en las solicitudes de patentes españolas Números
410.255 y 410.256 presentadas en el mismo día por la
solicitante.

25 Este método consiste en condensar en presen

cia de una amina terciaria débilmente básica un tioami
nal de fórmula general

5



que se presenta en forma de una mezcla de los dos isó
meros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, y en
10 la que R_3 representa un resto alcohilo lineal o ramifi
cado, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un res
to aralcohilo que tiene de 7 a 15 átomos de carbono,
y Z representa un grupo imidocíclico eventualmente sus
tituído, un grupo benzoilamino o un grupo tiobenzoila
15 mino, y X^- representa un anión halógeno, sulfúrico o
sulfónico, con un éster del ácido β -metilen- α -oxo-car
boxílico de fórmula general

20



25

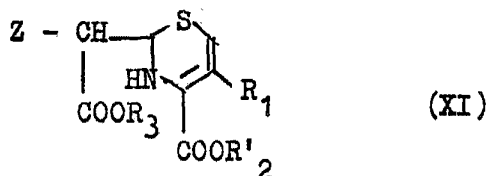
en la que R_1 y R'_2 conservan los significados antes ci
tados, obtener un derivado de 1,3-tiazina, de fórmula

5.1.73



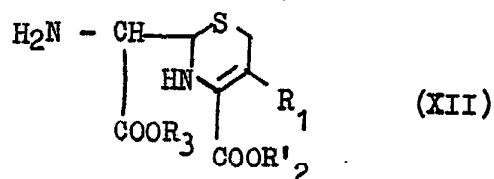
general

5



que se presenta en forma de una mezcla de los dos isó-
 meros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, es-
 10 cindir el grupo Z por un intercambio de función con
 ayuda de hidrazina, o por una hidrólisis ácida, obte-
 ner la correspondiente α -carbalcoxi- α -aminometil-
 1,3-tiazina, de fórmula general

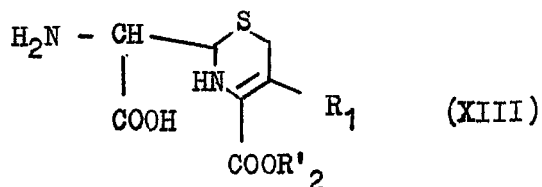
15



20

que puede existir en forma de una mezcla de los dos
 isómeros treo y eritro, o en forma de uno de ellos,
 cuya agrupación COOR_3 es saponificada selectivamente
 por acción de un agente básico, obtener la correspon-
 25 diente α -carboxi- α -aminometil-1,3-tiazina de fórmula

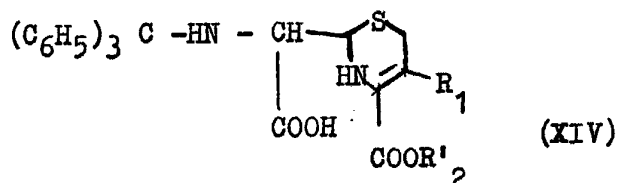
general



5

que se presenta en forma de una mezcla de los dos isó-
 meros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, y que
 10 es tratada con un agente de tritilación, obtener un
 derivado de α -carboxi-tritilamino-metil-1,3-tiazina,
 de fórmula general

15



20

que se presenta en forma de una mezcla de los dos isó-
 meros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, y que
 es sometido a una ciclización por acción de un agente
 de lactamización, para obtener el derivado tritilamina-
 do deseado, de fórmula general VIII.

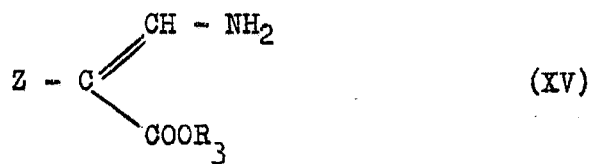
25

Los tioaminales de fórmula general IX utili



zados como partida del método antes descrito pueden ser preparados por un método análogo el descrito en la patente francesa nº 2.130.800; este método consiste en tratar una enamina de fórmula general

5



con hidrógeno sulfurado, en presencia de un ácido HX, para obtener el compuesto deseado, conservando Z, R₃ y X los significados antes mencionados; pudiendo ser preparadas las enaminas de fórmula general XV, principalmente, por un método análogo al descrito en la patente francesa nº 1.469.529.

15

Los ésteres de ácidos β-metilen-α-oxocarboxílicos de fórmula general X, igualmente utilizados como partida del procedimiento, pueden ser preparados por un método análogo al descrito en la patente británica número 1.101.961. Estos ésteres pueden ser preparados igualmente por un método análogo al descrito en la solicitud de patente española Nº 410.254 presentada en el mismo día por la sociedad solicitante.

20

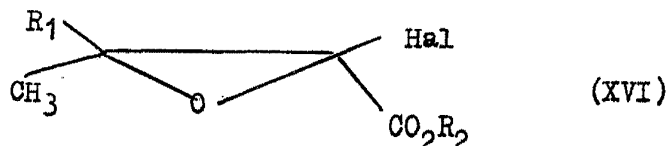
Este método consiste en tratar un epóxido

25



α -halogenado, de fórmula general

5



con un reactivo de deshidrohalogenación; pudiendo ser
preparados estos compuestos epoxidados, principalmen-
10 te, por un método análogo al descrito por DARZENS
(C.R. Acad. Sci. 151 1910 páginas 203 y 883).

Los ejemplos que siguen ilustran la inven-
ción sin limitarla.

15 Preparación I: Tioaminal del ftalimido-malonal-aldehi-
dato de metilo (clorhidrato)

Se disuelven 12 g de hidrógeno sulfurado,
8 g de ácido clorhídrico gaseoso y 50 g de 2-ftalimi-
do-3-aminoacrilato de metilo (obtenido según el proce-
dimiento descrito en la patente francesa número
20 1.469.529) en 400 cm³ 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 (50-50), y luego
con éter, y se seca; se obtiene una primera cantidad
25 de 17,1 g de clorhidrato de tio aminal del ftalimido-

410258



-malonal-aldehidato de metilo, isómero treo; la solución, abandonada de nuevo durante tres horas, suministra una segunda cantidad de 3,6 g de producto; las aguas madres, enfriadas a -10°C , con adición de 4 g de ácido clorhídrico gaseoso y de 6 g de hidrógeno sulfurado, y abandonadas durante una noche a temperatura ambiente, suministran una tercera cantidad de 18,6 g de producto; por último, la solución, abandonada de nuevo durante tres días, suministra una cuarta cantidad de 3,2 g (isómero eritro), o sea 42,5 g en total.

El producto se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en agua, poco solubles en etanol y metanol, insolubles en éter y cloroformo, que funden a aproximadamente 180°C , con descomposición.

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

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

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

Se agita durante dos horas treinta minutos a temperatura ambiente, y luego se añaden 600 cm^3 de éter isopropílico. Se filtra con succión el precipita-



do de acetato sódico formado, y se le lava con éter iso-
propílico. Las fases etéreas son lavadas con agua y se
cadas sobre sulfato de magnesio. Tras evaporación del
disolvente bajo presión reducida, se obtienen 53 g de
5 3-etil-2-hidroxi-3-butenonitrilo, en forma de aceite
amarillo pálido soluble en éter y cloruro de metileno,
y poco soluble en agua.

Espectro I.R.

Banda OH 3579 cm^{-1} C = C 1651 cm^{-1}

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

Se mezclan 31 g de 3-etil-2-hidroxi-3-butenonitrilo
nitrilo obtenido en la etapa A y 35 cm^3 de alcohol etí-
lico saturado de ácido clorhídrico, previamente enfria-
do a 0°C. Se mantienen a 0°C durante una hora, y luego
15 se forma una pasta con el precipitado formado y 350
 cm^3 de éter, se filtra con succión y por fin se lava
con éter. Después se disuelven 9,7 g del producto seca-
do en 20 cm^3 de agua. Se agita durante 1 hora a tempe-
ratura ambiente, y luego se añade cloruro sódico has-
20 ta saturación de la fase acuosa, y se extrae con
éter.

Se secan las fases etéreas sobre sulfato de
magnesio, y se evapora en disolvente bajo presión redu-
cida. Se obtienen 3,8 g de 3-etil-2-hidroxi-3-butenato
25 de etilo, en forma de líquido incoloro soluble en éter,

410258

23



cloruro de metileno y alcoholes, y poco soluble en agua.

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

Se disuelven 3,2 g de 3-etil-2-hidroxi-3-bu
5 tenoato de etilo, obtenido en la etapa B, en 65 cm³
de cloruro de metileno, se añaden 16 g de bióxido de
manganeso, y se agita durante una hora treinta a la
temperatura ambiente. Luego se filtra la mezcla de
reacción y se evapora el disolvente bajo presión redu
cida. Se obtienen 3 g de 3-etil-2-oxo-3-butenato de
10 etilo en forma de líquido incoloro soluble en éter y
alcoholes, y poco soluble en agua.

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

Se disuelven 33 g de 3-etil-2-oxo-3-butenato
15 de etilo, obtenido en la etapa C, en 360 cm³ de una
mezcla dioxano-agua (9-1), y luego se añaden en una ho
ra 95 cm³ de sosa acuosa 2N. Al final de la adición
se evaporan los disolventes, se recoge el residuo cris
talizado con dioxano, se filtra con succión y se seca
20 bajo presión reducida, hasta peso constante. A 39,5 g
del producto obtenido se añaden 700 cm³ de isobutileno
condensado, y a -50°C se introducen lentamente, bajo
nitrógeno, 14 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, y
luego se deja bajo agitación en un recinto hermético,
25 durante una noche, a temperatura ambiente. Tras haber

410258



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 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.

5

10 Preparación II': 3-isopropil-2-oxo-3-butenato de terbutilo

Etapas A: 2-cloro-2,3-epoxi-3-isopropilbutanoato de terbutilo

Se enfría a -20°C, con agitación y bajo atmósfera inerte, una mezcla que contiene 95 g de metil-isopropil-cetona y 185 g de dicloroacetato de terbutilo, y se introduce a esa temperatura una solución de 122 g de terbutilato potásico en 720 cm³ de tetrahydrofurano. Se deja retornar a temperatura ambiente, se agita durante dos horas, se vierte en agua helada, se agita, se separa la fase orgánica, se la lava con una solución acuosa de cloruro sódico, se la seca sobre sulfato de magnesio, y después, tras pasar sobre carbón vegetal, se la concentra a sequedad. Así se obtienen

15

20

25 230,4 g de 2-cloro-2,3-epoxi-3-isopropilbutanoato de

410258

23



terbutilo.

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

Se introducen 117,5 g de 2-cloro-2,3-epoxi-
3-isopropilbutanoato de terbutilo, obtenido en la eta
5 pa A, y 18,5 g de carbonato de litio en 1,15 litros
de hexametilfosforotriamida, se enfría a 5°C y se in-
troducen bajo atmósfera de nitrógeno 118 g de bromuro
de litio anhidro. Se deja retornar a la temperatura am-
biente, y se mantiene bajo agitación y bajo atmósfera
10 de nitrógeno durante 48 horas, se añaden 500 cm³ de agua
destilada, se vierte en una ampolla de decantar que
contiene una mezcla de agua-éter de petróleo (9-1),
se decanta y se somete a extracción la fase acuosa con
éter de petróleo. Las fases etéreas reunidas son lava-
15 das con agua, secadas sobre sulfato de magnesio, y lue-
go se evapora el éter de petróleo bajo presión reduci-
da. Se obtienen 84,6 g de 3-isopropil-2-oxo-3-butenato
de terbutilo.

Preparación III: éster terbutílico del ácido cis-7-ami-
20 no-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

Etapa A: 2-(α -metoxicarbonil- α -ftalimidometil)-4-
terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isó-
mero treo).

Se mezclan 11,35 g de 3-etil-2-oxo-3-bute-
25 noato de terbutilo, obtenido en la preparación II, 55

410258



cm³ de etanol y 26 g de clorhidrato del tioaminal del ftalimido-malonal-aldehidato de metilo (isómero treo), obtenido en la preparación I, se enfría a -10°C, se añaden 6,65 cm³ de piridina y se agita durante 3 horas, dejando retornar a la temperatura ambiente; se añaden luego 26 cm³ de agua y se enfría a 0°C durante 1 hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con una solución acuosa de etanol al 20% y se seca bajo presión reducida a 50°C; se obtienen 18,85 g de 2-(α -metoxicarbonil- α -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo) en forma de cristales amarillos, solubles en cloruro de metileno, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden a 140-142°C.

15 Etapa B: 2-(α -metoxicarbonil- α -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo)

Se mezclan a 0°, +5°C 4,46 g de 2-(α -metoxi carbonil- α -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo) obtenido en la etapa A y 5,5 cm³ de solución 2M de hidrato de hidrazina en dimetilformamida, y se agita durante treinta minutos a temperatura ambiente; se añaden 50 cm³ de éter y 3 cm³ de ácido acético, se dejan en contacto durante 45 minutos, se filtra con succión y se lava

410258

23



con éter el producto filtrado con succión; se lavan las
fases etéreas reunidas con una solución acuosa satura
da de bicarbonato sódico, y luego con agua, se seca
sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta peso
5 constante. Así se obtienen 3,3 g de 2-(α -metoxicar-
bonil- α -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-
dihidro-1,3-tiazina (isómero treo).

Etapa C: 2-(α -carboxi- α -aminometil)-4-terbutoxicar-
bonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo).

10 Se disuelve la 2-(α -metoxicarbonil- α -ami-
nometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-
tiazina (isómero treo) obtenida en la etapa B en 10
cm³ de acetona, se enfría a 0°C, se añaden 10 cm³ de
sosa N con agitación, bajo nitrógeno, y se dejan en
15 contacto durante quince minutos; se añaden luego 0,75
cm³ de ácido acético, se mantiene la agitación durante
treinta minutos a temperatura ambiente, se filtra con
succión, se lava el precipitado con una mezcla aceto-
na-agua (50-50), y luego con acetona, y se seca bajo
20 presión reducida a 40°C; se obtienen 1,715 g de 2-
(α -carboxi- α -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-
2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo) en forma de
cristales ocreos, poco solubles en agua, acetona y eta
nol, cuyo punto de fusión es superior a 190°C.

25 Etapa D: 2-(α -carboxi- α -tritolaminometil)-4-terbuto



xicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero
treo)

Se disuelven 30,24 g de 2-(α -carboxi- α -ami
nometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-
5 tiazina (isómero treo), obtenida en la etapa preceden
te, en 300 cm³ de cloroformo y 30,8 cm³ de trietilami
na, se enfría la solución a -50°C y se añade una solu
ción de 30,8 g de cloruro de tritilo en 150 cm³ de clo
roformo; se dejan en contacto durante 45 minutos a
10 -50°C, se deja retornar a la temperatura ambiente, se
elimina el material insoluble por filtración, y se eva
poran los disolventes bajo presión reducida; se recoge
el residuo con 450 cm³ de metanol, y se añaden 48,5
cm³ de ácido clorhídrico 2N con agitación y bajo ni
15 trógeno. Se enfría a 0°C durante 90 minutos manteniend
do la agitación, se filtra con succión, se lava el pre
cipitado con metanol con 10% de agua, y luego con me
tanol puro, y se seca bajo presión reducida a 50°C;
se obtienen 45,6 g de 2-(α -carboxi- β -tritolamino-
20 metil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tia
zina (isómero treo), en forma de cristales ocres poco
solubles en metanol, insolubles en agua, que funden
por encima de 200°C con descomposición.

25 Etapa E: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-tritol-
amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

410258



Se mezclan 43,5 g de 2-(Δ -carboxi- Δ -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), obtenida en la etapa precedente, y 2200 cm³ de nitrometano, se añade una solución de 19,3 g de dicitclohexilcarbodiimida en 193 cm³ de cloroformo, y se dejan en contacto durante 1 hora a temperatura ambiente; se añaden 120 cm³ de piridina, y se dejan en contacto durante 40 horas a temperatura ambiente. Se filtra con succión, se lava el filtro con nitrometano y se concentra bajo presión reducida; se recoge el residuo con una mezcla de éter-cloruro de metileno (1-1), se filtra con succión el material insoluble y se evapora el filtrado a sequedad; se disuelve el residuo en 100 cm³ de metanol, se enfría a 0°C durante 1 hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol y se seca bajo presión reducida; se obtienen 25,4 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-tritolamino-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.

Etapa F: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se disuelven 10,5 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-tritolamino-3-etil-cef-3-em-4-carbo

xílico, obtenido en la etapa precedente, en 20 cm³ de cloroformo, se añaden 10 cm³ de metanol, se enfría ligeramente, se añaden 4 cm³ de solución etanólica de ácido clorhídrico 10 N, y se dejan en contacto durante 10 minutos a temperatura ambiente; se añaden luego 120 cm³ de éter, se agita durante 10 minutos, se filtra con succión, se lava el precipitado de clorhidrato con éter, y se seca; se mezclan 3,5 g del clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico obtenido con 15 cm³ de cloruro de metileno y 15 cm³ de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con agitación; se decanta la fase orgánica, se vuelve a someter a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad; se obtienen 2,93 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros, solubles en metanol y etanol, poco solubles en éter, insolubles en agua, que funden a 95°C.

Etapa G: Desdoblamiento del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

Se calientan a 60°C una mezcla de 2,84 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, obtenido en la etapa precedente,

410258

23



y 1,65 g de ácido tartárico D(-) en 8 cm³ de metanol, y luego se deja retornar a la temperatura ambiente y se mantiene durante 10 minutos a 18°C, se filtra con succión, se lava el precipitado con una mezcla de metanol-éter (1-1) y luego con éter, y se seca; se recoge el residuo con 25 cm³ de solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico y 15 cm³ de cloruro de metileno, se agita, se decanta la fase orgánica, se vuelve a someter a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad; se recoge el residuo con éter, se filtra con succión y se obtienen 1,19 g de éster terbutílico del ácido cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, enantiómero L(+), en forma de cristales incoloros solubles en cloroformo, insolubles en agua, que funden a 120°C; su poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = +74^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ (c = 0,5%, cloroformo).

Por concentración de las aguas madres de desdoblamiento, y descomposición del tartrato residual, se obtienen 1,02 g del enantiómero D(-), que funde a 118-120°C; su poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = -67^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,5%, cloroformo).

Preparación IV: Ester terbutílico del ácido cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

410258

23



Etapa A: 2-(α -metoxicarbonil- α -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro.

Se disuelven en 420 cm³ de etanol 84,4 g
5 de 3-isopropil-2-oxo-3-butenato de terbutilo, obtenido en la preparación II', se enfría la solución a -20°C, se añaden 95 g de clorhidrato del tioaminal del ftalimido malonal aldehidato de metilo, isómeros treo y eritro, obtenido en la preparación I, y luego, manteniendo la temperatura a -20°C, 66 cm³ de una solución etanólica de piridina con 40 cm³ por 100 cm³, y se dejan en contacto durante 2 horas a temperatura ambiente; se añaden luego 80 cm³ de agua y se enfría en baño de hielo durante 45 minutos; se filtra con succión, se lava el precipitado con una solución etanol-15 -agua (1-1) y luego se forma una pasta con éter de petróleo y se seca; se obtienen 108,1 g de 2-(α -metoxicarbonil- α -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Etapa B: 2-(α -metoxicarbonil- α -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro.

Se disuelven 46,1 g de 2-(α -metoxicarbonil- α -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-25

410258

23 E



-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro, obtenida en la etapa precedente, en 46 cm³ de cloroformo, se enfría la solución hacia 0°C, se añaden con agitación y bajo nitrógeno 55 cm³ de una solución de hidrato de hidrazina 2M en dimetilformamida, y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden luego 600 cm³ de éter y 30 cm³ de ácido acético, y se dejan en contacto durante 1 hora; tras filtración se aclara el filtro con éter, se añaden al filtrado 400 cm³ de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se agita durante 10 minutos, se decanta, se lava la fase orgánica con agua, se someten a extracción con éter las aguas de lavado, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, se filtra con succión y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Así se obtiene la 2-(α -metoxicarbonil- α -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, en forma de una mezcla de los isómeros treo y eritro.

20 Etapa C: 2-(α -carboxi- α -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero _ _ _ _ _ treo).

Se disuelve la 2-(α -metoxicarbonil- α -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, en forma de mezcla de isómeros treo y eritro.

410258

23



tro, obtenida en la etapa precedente, en 100 cm³ de ace
tona, con agitación y bajo nitrógeno, se enfría hacia
0°C, se añaden 100 cm³ de sosa N, y se dejan en contac
to durante 20 minutos. Se añaden luego 6,3 cm³ de áci
5 do acético, se agita durante 1 hora, se filtra con suc
ción; se forma una pasta del precipitado con éter, se
filtra con succión al máximo, y se seca bajo vacío; se
tritura el residuo seco, se forma una pasta con aceto
na y luego con éter, y se seca bajo presión reducida;
10 se obtienen 13,2 g de 2-(α-carboxi-α-aminometil)-4-
terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina
(isómero treo), en forma de cristales blancos amari-
lentos poco solubles en agua y etanol, insolubles en
éter, que funden hacia 150°C con descomposición.

15 Etapa D: 2-(α-carboxi-α-tritilaminometil)-4-terbuto-
xicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isóme-
ro_treo).

Se disuelven 11,1 g de 2-(α-carboxi-α-ami
nometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-
20 -1,3-tiazina (isómero treo), obtenida en la etapa C,
en 140 cm³ de cloroformo y 10,8 cm³ de trietilamina,
se enfría la solución a -50°C, se añade con agitación
y bajo nitrógeno una solución de 10,7 g de cloruro de
tritilo en 70 cm³ de cloroformo, y se dejan en contac
25 to durante 30 minutos a -50°C; se deja luego retornar

410258

23



a la temperatura ambiente y se evapora a sequedad, se disuelve el residuo en 170 cm³ de metanol, se añaden 21,5 cm³ de ácido clorhídrico 2N, se agita durante 15 minutos, 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-(α -carboxi- β -tritolamino metil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), en forma de cristales incoloros solubles en cloroformo, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden hacia 180°C con descomposición.

Etapa E: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-tritolamino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se mezclan 14,9 g de 2-(α -carboxi- β -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), obtenida en la etapa D, con 15 cm³ de cloroformo y 1500 cm³ de nitrometano, se enfría hacia 0°C y se añade una solución de 6,4 g de dicitclohexilcarbodiimida en 52 cm³ de cloroformo; se deja retornar a la temperatura ambiente, se añaden 27 cm³ de piridina y se agita durante 15 horas bajo nitrógeno; se filtra con succión el material insoluble, se aclara con éter y se evaporan a sequedad los filtrados reunidos; se recoge el residuo en 60 cm³ de cloruro de metileno, se filtra de nuevo con succión y se eva-

410258



pora a sequedad. El residuo se pone en suspensión en
95 cm³ de etanol, se agita durante 15 minutos a tempe-
ratura ambiente, y luego durante 15 minutos tras haber
enfriado, se filtra con succión, se lava el precipita-
5 do con etanol y luego con éter de petróleo, y se seca;
se obtienen 8,3 g de éster terbutílico del ácido DL-
cis-7-tritilamino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxíli-
co.

Para el análisis, se disuelven 13,6 g del
10 compuesto en 41 cm³ de cloruro de metileno, se filtra,
se añaden 200 cm³ de etanol, se concentra hasta pe-
queño volumen, se filtra con succión, se aclara el pre-
cipitado con etanol, y luego con éter de petróleo, y
se seca; se obtienen 12,5 g de producto puro.

15 El compuesto se presenta en forma de cristales
incolores, solubles en cloroformo, poco solubles
en etanol, insolubles en agua, que funden a 227°C.

Etapa F: Éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-
3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Se disuelven 7,57 g de éster terbutílico
del ácido DL-cis-7-tritilamino-3-isopropil-cef-3-em-
4-carboxílico (obtenido en la etapa precedente) en 14
cm³ de cloroformo, 8,4 cm³ de metanol y 2,8 cm³ de so-
lución etanólica de ácido clorhídrico 10N, y se dejan
25 en contacto durante 20 minutos; se añaden 84 cm³ de

410258



éter, se filtra con succión, se lavan los cristales con éter y se seca; se obtienen 4,6 g de clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

5 Se introducen 3 g de este clorhidrato en 20 cm³ de cloruro de metileno y 25 cm³ de solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico, con agitación, se decanta la fase orgánica y se somete a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno; se secan las
10 fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, se filtra con succión, se lava el filtro con cloruro de metileno, y se evapora a sequedad el filtrado; se obtienen 2,54 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-
15 7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros solubles en los alcoholes, cloroformo y éter, insolubles en agua, que funden a 114°C.

20 Etapa G: Desdoblamiento del éster terbutílico del
ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxí
lico, enantiómero L(+)

 Se calientan a reflujo 2,38 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico y 1,3 g de ácido D(-) tartárico con 8 cm³ de metanol; se vuelve a llevar la mezcla de reac
25 ción a 25°C, se filtra con succión, se lava el preci-

410258

23



pitado con una mezcla metanol-éter (1-1), y luego con éter, y se seca; se obtienen 1,394 g de tartrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

5 Se agitan los 1,394 g de tartrato con 15 cm³ de solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico y 15 cm³ de cloruro de metileno; se decanta la fase orgánica, se vuelve a someter a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad; se obtienen 0,919 g de éster terbutílico del ácido cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, enantiómero L(+), en forma de cristales incoloros solubles en cloroformo, insolubles en agua, que funden a 132°C; su poder rotatorio es $\alpha_D^{20} = +47,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,6%, cloroformo).

10 Ejemplo I: Acido L(+)-cis-7-/D(-)- α -aminofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

15 1/ Ester terbutílico del ácido L(+)-cis-7-/D(-)- α -terbutoxicarbamidofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Se disuelven 3,8 g de ácido D(-)- α -terbutoxicarbamidofenilacético en 20 cm³ de cloroformo, se enfría, se añaden 1,65 g de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 10 minutos; se añaden 1,13 g de é

410258



ter terbutílico del ácido cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico L(+) (obtenido en la preparación III), y 1 cm³ de piridina, y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente; se elimina el material insoluble, por filtración, se lava el filtro con éter y se evapora el filtrado hasta sequedad; se recoge el residuo con 50 cm³ de éter, se aclara de nuevo, se lava el filtrado con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, con agua, con una solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico, y por fin con agua; luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo vacío; se forma una pasta del residuo con 10 cm³ de éter isopropílico y 3 cm³ de éter, se enfría, se filtra con succión, se lava el residuo con éter isopropílico, y se seca; se obtienen 1,728 g de éster terbutílico del ácido L(+)-cis-7-/D(-)- α -terbutoxicarbamidofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, que funde a 148°C.

2/ Acido L(+)-cis-7-/D(-)- α -aminofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 1,55 g del éster terbutílico antes obtenido, en 15 cm³ de ácido trifluoroacético, y se dejan en contacto durante 15 minutos a temperatura ambiente; se concentra hasta 1/3 bajo vacío, a 30°C, se añaden 100 cm³ de éter isopropílico, se agita,

410258



se filtra con succión y se lava el precipitado con éter isopropílico; se le recoge en 10 cm³ de agua, se filtra el material insoluble, se lleva la solución a pH 5 por adición de piridina, y se deja cristalizar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C, se filtra con succión, se lava el producto con agua, con etanol, y por fin con éter; se obtienen 0,933 g de ácido L(+)-cis-7-/D(-)- α -aminofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico en forma de cristales incolores, poco solubles en agua y etanol, insolubles en éter, que funden a aproximadamente 200°C, con descomposición; su poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,5%, ácido clorhídrico 0,1N).

Análisis: C₁₇H₁₉O₄N₃S = 361,40

15 Calculado : C% 56,50 H% 5,30 N% 11,63 S% 8,86
Hallado: 56,2 5,6 11,8 8,6

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de COOH conjugado a 1693 cm⁻¹, de β -lactama y de amida secundaria

20 Espectro U.V.

Etanol

Máx. a 263 - 264 nm $E_{1cm}^{1\%} = 146$ $\epsilon = 5300$

Etanol - HCl N/10

Máx. a 257 - 258 nm $E_{1cm}^{1\%} = 121$

25 Ejemplo II: Acido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-

410258



etil-cef-3-em-4-carboxílico.

1/ Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se ponen en suspensión 7,24 g de ácido p-nitrofenilacético y 4,5 g de dicitclohexilcarbodiimida en 50 cm³ de nitrometano y 10 cm³ de cloroformo, y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente; se filtra con succión y se lava el filtro con nitrometano con 20% de cloroformo. Se añaden al filtrado 3,2 g de clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en la etapa F de la preparación III) y 5 cm³ de piridina, y se dejan en contacto durante 75 minutos a temperatura ambiente; se lava la solución con ácido clorhídrico N, luego con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad; se forma una pasta del residuo con éter, se filtra con succión y se seca; se obtienen 3,56 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, que funde a 205°C.

Por lavado alcalino, y luego concentración a sequedad de las aguas madres, se recoge una segunda cantidad de 0,18 g del compuesto.

2/ Acido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

410258



Se disuelven 3,35 g del éster terbutílico antes obtenido en 33,5 cm³ de ácido trifluoroacético, y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente; luego se expulsa el disolvente bajo presión reducida; se forma una pasta con el residuo en benceno, se evapora el benceno bajo presión reducida, se recoge el residuo con éter isopropílico, se filtra con succión, y luego se lava con éter isopropílico y se seca; se disuelve el residuo en una mezcla metanol-cloruro de metileno (50-50), se filtra con succión el material in soluble, se concentra el filtrado y se le añade éter, se filtra con succión el producto, se lava con éter y se seca; se obtienen 2,2 g de ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros, solubles en piridina, poco solubles en cloruro de metileno y alcoholes, insolubles en agua y éter, que funden a una temperatura superior a 230°C.

Análisis: C₁₇H₁₇O₆N₃S = 391,40

20 Calculado: C% 52,17 H% 4,38 N% 10,74 S% 8,18
Hallado : 51,9 4,2 10,5 7,8

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de β -lactama a 1767 cm⁻¹, de amida a 1689 cm⁻¹, de doblete del carbonilo secundario a 1664 y 1654 cm⁻¹, de C=C y de bandas aromáticas.

410258



Espectro U.V.

Etanol

Máx. a 270 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 435$ $\epsilon = 17000$

Etanol HCl N/10

5 Máx. a 270 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 420$

Ejemplo III: Acido DL-cis-7-p-aminofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

1/ Preparación del catalizador

Se mezclan 900 mg de carbón activo (comercializado bajo el nombre de Noir L 2S por la firma CECA) con 2,8 cm³ de solución acuosa con 2% de cloruro de paladio y 27 cm³ de agua, se agita y se hace pasar una corriente de hidrógeno; tras absorción de 43 cm³ de hidrógeno, se filtra con succión y se aclara el carbón activo paladiado, con agua.

10

15

2/ Reducción

Se disuelven 900 mg de ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en el ejemplo II) en 7 cm³ de dimetilformamida y 2,5 cm³ de ácido clorhídrico N, se añade el carbón activo paladiado, se purga con nitrógeno y se hace pasar una corriente de hidrógeno; tras absorción de 169 cm³ de hidrógeno se purga con nitrógeno, se elimina el catalizador por filtración, se lava el filtro con una solución acuosa de etanol (50-50) que contiene algunas gotas

20

25



tas de ácido clorhídrico, y se evapora a sequedad; se recoge el residuo con 8 cm³ de agua, se añade formiato amónico hasta pH 3-4, se filtra con succión el producto, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50°C; se obtienen 790 mg de ácido DL-cis-7-p-amino-fenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales ocreos poco solubles en agua, insolubles en éter, que funden a una temperatura superior a 230°C.

10 Análisis: C₁₇H₁₉O₄N₃S = 361,42
 Calculado: C% 56,50 H% 5,30 N% 11,63 S% 8,85
 Hallado : 56,5 5,5 11,9 8,6

Espectro I.R. - Nujol

15 Presencia de β-lactama a 1773 cm⁻¹, de amida a 1661 cm⁻¹, y de bandas aromáticas.

Espectro U.V. - Etanol, HCl N/10

Máx. a 256 nm E_{1%}^{1%}_{1cm} = 180 ε = 6500
 Infl. hacia 266 nm E_{1%}^{1%}_{1cm} = 175

20 Ejemplo IV: Acido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

1/ Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

25 Se mezclan 1,60 g de clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en la etapa F de la prepara-

410258



ción III) con 32 cm³ de cloroformo y 1,5 cm³ de piridina, se enfría, se añade bajo nitrógeno una solución de 970 mg de cloruro del ácido 2-tienilacético en 10 cm³ de cloruro de metileno, y se dejan en contacto durante
5 40 minutos a temperatura ambiente; se lava la solución obtenida con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, luego con ácido clorhídrico N y por fin con agua; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad; se recoge el residuo en éter, se filtra
10 con succión, se lava con éter y se seca; se obtienen 1,56 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, que funde a 125°C.

Por concentración de las aguas madres y cristalización en éter isopropílico se recoge una segunda
15 cantidad de 250 mg de producto.

2/ Acido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 816 mg del éster terbutílico,
20 obtenido antes, en 8 cm³ de ácido trifluoroacético, se agita durante 10 minutos y se evapora a sequedad; se recoge el residuo con benceno y se evapora a sequedad; se forma una pasta con el residuo en éter, se filtra con succión, se lava con éter y se seca; se obtienen
25 576 mg de ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-



cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros solubles en piridina, poco solubles en éter, insolubles en agua, que funden a una temperatura superior a 230°C.

5 Análisis: $C_{15}H_{16}O_4N_2S_2 = 352,43$
 Calculado: C% 51,14 H% 4,58 N% 7,95 S% 18,17
 Hallado : 51,4 4,7 7,6 18,0

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de β -lactama a 1779 cm^{-1} , de amida a 1642 cm^{-1} , de NH/OH a 3267 cm^{-1} , y de amida secundaria a 1555 cm^{-1} .

Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 238 nm $E_{1cm}^{1\%} = 371$ $\epsilon = 13.060$
 Infl. hacia 265 nm $E_{1cm}^{1\%} = 186$

15 Ejemplo V: Acido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

1/ Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se mezclan con agitación y bajo nitrógeno
 20 3,78 g de ácido p-nitrofenilacético y 2,34 g de dicitclohexilcarbodiimida con 26 cm^3 de nitrometano y 10,4 cm^3 de cloroformo, se dejan en contacto durante 20 minutos a temperatura ambiente y se filtra con succión el material insoluble; se lava el filtro con una mezcla
 25 de nitrometano-cloroformo (1-1), se añaden a los

410258



filtrados reunidos 1,74 g de clorhidrato del éster
terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-
3-em-4-carboxílico (obtenido en la etapa F de la pre-
paración IV), y 2,1 cm³ de piridina, y se agita duran
5 te 1 hora bajo nitrógeno; se filtra con succión, se
lava el precipitado con nitrometano, y luego se forma
una pasta con éter, y se seca; se obtienen 2,13 g de
éster terbutílico del ácido DL-cis-7-p-nitrofenilaceta-
mido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, que funde ha
10 cia 250°C.

2/ Acido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-isopropil-
cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 1,06 g del éster terbutílico,
antes obtenido, en 10 cm³ de ácido trifluoroacético;
15 se dejan en contacto durante 5 minutos y se evapora a
sequedad; se recoge el residuo en benceno y se evapora
a sequedad; luego se forma una pasta del producto ob-
tenido en 20 cm³ de éter, se agita durante 15 minutos,
se filtra con succión, se lava con éter y se seca; se
20 obtienen 790 mg de ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetami-
do-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico en forma de cris-
tales incoloros, poco solubles en etanol, insolubles
en agua, que funden hacia 190°C con descomposición.

Análisis: C H O N S = 405,43
18 19 6 3

25



Calculado: C% 53,33 H% 4,72 N% 10,37 S% 7,90

Hallado : 53,1 4,9 10,3 7,6

Espectro I.R. - Nujol

5 Presencia de β -lactama a 1772 cm^{-1} , de carbonilos a 1703 cm^{-1} (ácido) y 1656 cm^{-1} (amida), de NH/OH a 3464 y 3276 cm^{-1} , y de bandas C=C.

Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 268 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 405$ ϵ 16.400

10 Ejemplo VI: Acido DL-cis-7-p-aminofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

1/ Preparación del catalizador

15 Se mezclan 400 mg de carbono activo (comercializado bajo el nombre de Noir L2S por la firma CECA) con $2,8\text{ cm}^3$ de solución acuosa con 2% de cloruro de paladio y 12 cm^3 de agua; se purga con nitrógeno, se hace pasar una corriente de hidrógeno hasta saturación, se filtra con succión y se aclara el carbono activo paladiado, con agua,

2/ Reducción.

20 Se disuelven 406 mg de ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en el ejemplo V) en $3,8\text{ cm}^3$ de dimetilformamida y $1,12\text{ cm}^3$ de ácido clorhídrico N; se añade el catalizador preparado antes, y se hace pasar una corriente de hidrógeno hasta saturación; se filtra, se

25

410258 23



lava el filtro con una solución acuosa de etanol (50-50) que contiene algunas gotas de ácido clorhídrico, y se evaporan a sequedad los filtrados reunidos; se recoge el residuo en 3 cm³ de agua, se añade formiato amónico hasta pH 4,5 y se agita durante 5 minutos; se filtra con succión, se forma una pasta con el precipitado en agua, y se seca; se obtienen 358 mg de ácido DE-cis-7-p-aminofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales ocres poco solubles en agua, cloroformo y etanol, insolubles en éter, que funden hacia 150°C con descomposición.

Análisis: C₁₈H₂₁O₄N₃S = 375,45

Calculado: C% 57,59 H% 5,64 N% 11,20 S% 8,53

Hallado : 57,3 5,8 11,3 8,3

15 Espectro I.R. - Nujol

Presencia de β-lactama a 1773 cm⁻¹, de amida a 1647 cm⁻¹, de amida secundaria a 1533 cm⁻¹, de COO^o a 1589 cm⁻¹, y de absorciones en la región OH/NH.

20 Espectro U.V.

Etanol

Máx. a 244 nm E_{1cm}^{1%} = 386 ε 14.400

Infl. hacia 269 nm E_{1cm}^{1%} = 188

Etanol - HCl N/10

25 Máx. a 256 nm E_{1cm}^{1%} = 161 ε 6000



Ejemplo VII: Acido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

1/ Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

5 Se mezclan 670 mg de clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en la etapa F de la preparación IV) con 6,7 cm³ de cloroformo y 0,6 cm³ de piridina, se enfría con agitación y bajo nitrógeno, y

10 se añade una solución de 386 mg de cloruro del ácido 2-tienilacético en 2 cm³ de cloroformo; se dejan en contacto durante 10 minutos en frío, y luego durante 45 minutos a la temperatura ambiente; se lava con ácido clorhídrico N (pH 1), se decanta la fase orgánica, se

15 la lava con agua y se vuelve a someter a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno; se añaden a las fases orgánicas reunidas 4 cm³ de solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico; se agita, se decanta la fase orgánica, se la lava con agua y se vuelve a

20 someter a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno; se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad; se recoge el residuo con 15 cm³ de éter, se agita, se filtra con succión, se aclara con éter y se seca; se obtienen

25 624 mg de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'tienil)-acetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, que

410258



funde a 170°C. Por concentración de las aguas madres y cristalización del residuo en éter isopropílico se recoge una segunda cantidad de 120 mg de producto que funde a 170°C.

5 2/ Acido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-isopropil-
cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 744 mg del éster terbutílico, preparado antes, en 7,4 cm³ de ácido trifluoroacético, se dejan en contacto durante 5 minutos y se evapora a
10 sequedad; se recoge el residuo con benceno y se evapora a sequedad, luego se forma una pasta del producto obtenido con éter, se filtra con succión, se lava con éter y se seca; se obtienen 490 mg de ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-isopropil-
15 lico, en forma de cristales incoloros solubles en metanol, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden a una temperatura superior a 200°C.

Análisis: C₁₆H₁₈O₄N₂S₂ = 366,46

Calculado: C% 52,46 H% 4,95 N% 7,65 S% 17,47

20 Hallado: 52,5 5,0 7,5 17,2

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de β-lactama a 1776 cm⁻¹, de C=O ácido conjugado a 1709 cm⁻¹, de amida a 1658 cm⁻¹, de C=C conjugado a 1631 y 1550 cm⁻¹, y de amida secundaria,
25



Espectro U.V.

Etanol

Máx. a 237 - 238 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 367$

Infl, hacia 263 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 184$

5 Etanol - HCl N/10

Máx. a 237 - 238 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 368$

Infl. hacia 263 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 174$

Ejemplo VIII: Ácido L(+)-cis-7-/D(-)- α -aminofenilacetamido/-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

10 1/ Ester terbutílico del ácido L(+)-cis-7-/D(-)- α -terbutoxicarbamidofenilacetamido/-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 3,01 g de ácido D(-)- α -terbutoxicarbamidofenilacético en 20 cm³ de cloroformo, se
 15 enfría, se añaden 1,32 g de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 10 minutos; se añaden luego 0,895 g de éster terbutílico del ácido L(+)-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en la preparación IV) y 1 cm³ de piridina, y se agita durante
 20 4 horas; se elimina el material insoluble por filtración, se lava el filtro con éter y se evapora a sequedad el filtrado; se recoge el filtrado con 20 cm³ de éter; se filtra de nuevo, se añaden 30 cm³ de éter al filtrado, y se lava la fase etérea con ácido clorhídrico
 25 co N, con agua, con una solución acuosa de bicarbonato

410258



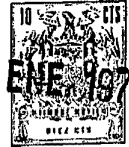
sódico al 10%, y por último con agua, se seca sobre sul-
fato de magnesio y se evapora a sequedad; se obtiene
el éster terbutílico del ácido L(+)-cis-7-/D(-)- α -ter-
butoxicarbamidofenilacetamido/-3-isopropil-cef-3-em-
5 4-carboxílico.

2/ Acido L(+)-cis-7-/D(-)- α -aminofenilacetamido/-3-
isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se disuelve el éster terbutílico obtenido an-
tes en 20 cm³ de ácido trifluoroacético, y se dejan en
10 contacto durante 15 minutos a temperatura ambiente; se
evapora bajo vacío, se recoge el residuo con benceno y
se evapora a sequedad; se disuelve el residuo en 10
cm³ de agua, se añade piridina hasta pH 6, se deja cris-
talizar durante 15 minutos a temperatura ambiente, y
15 luego se enfría durante 30 minutos, se filtra con suc-
ción, se lava el precipitado con agua, con etanol y
luego con éter, y se seca; se disuelve este producto
en 6 cm³ de etanol y 0,4 cm³ de trietilamina, se fil-
tra con succión, se lava el filtro con etanol, se aña-
20 den 0,4 cm³ de ácido acético, se filtra de nuevo con
succión, se lava el producto con etanol y luego con
éter, y se seca; se obtienen 0,745 g de ácido L(+)-
cis-7-/D(-)- α -aminofenilacetamido/-3-isopropil-cef-
3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros,
25 poco solubles en etanol, insolubles en éter, que fun-

410258

23 ENE 1973



den hacia 200°C con descomposición; su poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,5%, ácido clorhídrico 0,1N).

Análisis: $C_{18}H_{21}O_4N_3S$, 0,5 C_2H_5OH = 398,40

5 Calculado: C% 57,27 H% 6,07 N% 10,55 S% 8,05

Hallado: 57,1 6,2 10,5 7,9

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de COOH conjugado a 1693 cm^{-1} , de

β -lactama y de amida secundaria.

10 Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 258 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 157$ $\epsilon = 5900$

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 31 de Diciembre de 1.971, bajo el Número 71-47762, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

20

- REIVINDICACIONES -

25

Los puntos de invención propia y nueva que

5.1.73

- 51 -

410258 -2 JUN. 1975

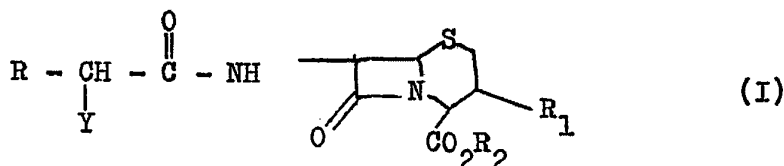


se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de cefalosporinas de fórmula I:

5

10



15

20

25

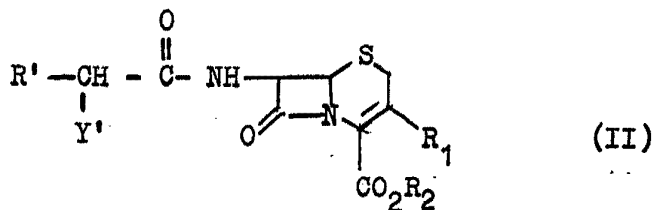
que se presentan en forma racémica u ópticamente activa, en forma de una mezcla de isómeros cis y trans, o en forma de uno de esos dos isómeros, en la cual fórmula la R representa un radical aminofenilo ó R', representando R' un radical fenilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o con una agrupación nitro, o representando también un radical heterocíclico tal como el radical tienilo o el radical piridilo, Y representa una agrupación amino o Y', representando Y' el radical NHCOOR", siendo R" un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o representando Y' Y", siendo Y" un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo, R₁ representa un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 5

mle



átomos de carbono, y R_2 representa un átomo de hidrógeno o R'_2 , representando R'_2 el resto de una agrupación éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, tal como un radical alcoholo lineal ó ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido con uno o varios átomos de cloro, o tal como un radical aralcoholo que tiene de 7 a 15 átomos de carbono, quedando entendido que cuando R representa un radical aminofenilo Y no puede representar una agrupación amino o el radical $NHCOOR''$, y R_2 no puede representar R'_2 , y que cuando Y representa una agrupación amino R_2 no puede representar R'_2 , es decir, compuestos que responden a la fórmula II:

15



20

mlc
 en la que R_1 , R_2 , R' e Y' tienen el significado antes citado, así como sus sales, el cual procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar un compues

25

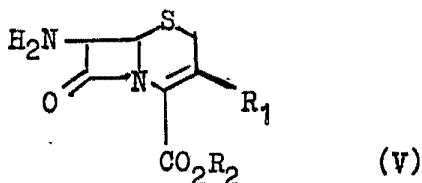
410258

23. EN

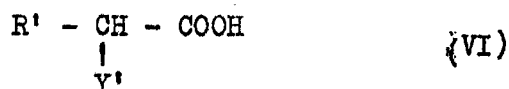


to de fórmula general V:

5

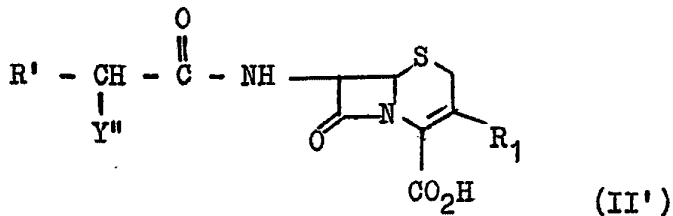


o una sal de adición con un ácido mineral u orgánico
 10 de este compuesto, con un ácido de fórmula general
 VI:



o un derivado funcional de este ácido, para obtener
 15 un compuesto de fórmula general II, que es sometido
 eventualmente, cuando Y' representa Y'' y cuando R₂ re-
 presenta R'₂, a la acción de un agente de hidrólisis
 ácida o de hidrogenólisis, para obtener un compuesto
 de fórmula general II':

20



25

5.1.73

410258



-2 JUN. 1975

que corresponde a un producto de fórmula general II en la que R' y R_1 conservan los mismos significados, $R_2 = H$ e $Y' = Y''$, y porque, si se desea, se salifican los compuestos de fórmula general II en los que $R_2 = H$.

5

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado funcional del ácido de fórmula VI es el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido.

10

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza un compuesto de fórmula V salificado con un ácido mineral u orgánico, y porque se trabaja entonces en presencia de un agente básico tal como un carbonato de metal alcalino, una trialcóhilaamina o piridina.

15

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el agente de hidrólisis ácida utilizado es el ácido trifluoroacético.

5ª.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFALOSPORINAS.

20

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

ME 25

31-5-75

410258



- 2 JUN. 1975

Esta Memoria consta de cincuenta y seis
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 2 JUN. 1975

P.A.

5

Alberto de Eizaburu
Por Poder

ME

31-5-75

ecv.

- 56 -