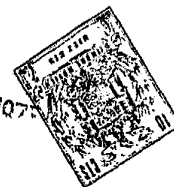


PATENTE DE INVENCION

Case X3633.

6 ABR. 1977



410946

Int. Cl.: C07D

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-CARBAMOILOXIMETIL-
CEFALOSPORINAS PRIMARIAS.

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana, resi-
dente en 307 East McGarty Street, Indianapolis,
Indiana, EE.UU. de A.

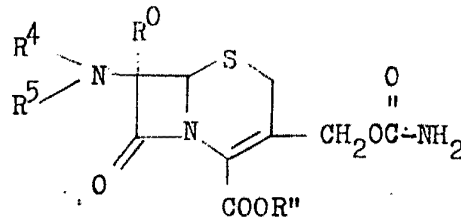
Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar compuestos de cefalosporina que tienen un
sustituyente carbamoiloximetilo primario en la posición 3,
a partir de otros compuestos de cefalosporinas ya disponi-
bles.

5.

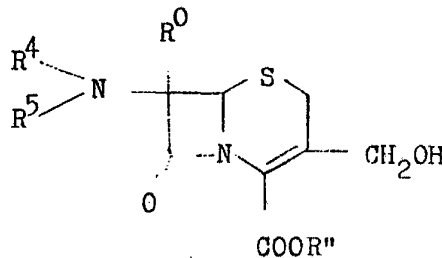
**POOR
QUALITY**



En su aspecto más amplio, esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:



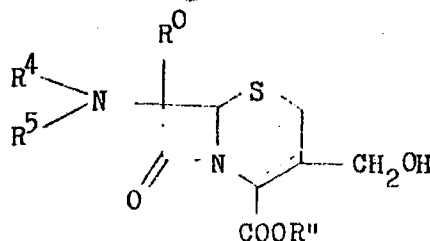
5. que comprende la secuencia de hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10. con un isocianato N-sustituido, para producir el correspondiente derivado 3-(N-sustituido)carbamoiloximetilo, y disociar el N-sustituyente en presencia de gel de sílice, una solución acuosa tampón que tiene un pH de 5 a 9 aproximadamente, un carbonato, bicarbonato o sulfito de metal alcalino o alcalinotérreo, o zinc con un alcohol C₁-C₄ o un ácido que tiene un valor pK superior a 3 aproximadamente, para producir el derivado deseado de 3-carbamoiloximetilcefalosporina, en el cual,
15. y en las fórmulas anteriores, R⁰ es hidrógeno o metoxi, R⁴ y R⁵, en combinación o por separado, representan un grupo amino protector, y R'' es hidrógeno, un catión de una sal amínica o un grupo carboxi protector.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20. En el proceso de esta invención, el material de partida básico tiene la siguiente estructura:



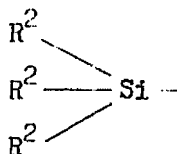


en la que R^0 , R'' , R^4 y R^5 se definen como anteriormente.

En las fórmulas anteriores, el sustituyente R'' puede ser hidrógeno, un catión de una sal amina o un grupo protector carboxi. Dichos grupos y su empleo son de sobra conocidos

5. en la técnica de las cefalosporinas y, por lo tanto, no es necesario dar ninguna explicación más. Los grupos protectores carboxi preferidos, incluyen, por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , 2,2,2-trihaloetilo, 2-yodoetilo, terc-alquenilo C_5-C_7 , terc-alquinilo C_5-C_7 , bencilo, nitrobencilo, tetrahidropiranilo,
10. succinimidometilo, ftalimidometilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bis(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, benzhidrido, benciloximetilo, alcanoiloximetilo C_2-C_6 , alcanoil C_2-C_4 , fenacilo, un radical de fórmula:

15.



en la que cada radical R^2 representa independientemente alquilo C_1-C_4 o un átomo de halógeno seleccionado del grupo consistente en bromo, cloro, fluor y yodo, con la condición de que por lo menos uno de los radicales R^2 sea alquilo C_1-C_4 ; o similares.

20.

Las aminas preferidas, adecuadas para producir un catión de sal amínica incluyen, por ejemplo, dicitclohexilamina, trietilamina, tributilamina y similares.

25. En las fórmulas anteriores, R^4 y R^5 representan un grupo protector amino. Dichos grupos así como su empleo son de sobra conocidos en la técnica de las cefalosporinas y, en consecuencia, no necesita darse más explicaciones. Los grupos protectores amino preferidos incluyen, por ejemplo, la combi-



nación de R^4 que representa hidrógeno y de R^5 que representa alcanoilo C_1-C_8 ; azidoacetilo; cianoacetilo; haloacetilo;

5.
$$\text{Ar}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$$
 en donde Ar es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos del grupo consistente en fluor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano y nitro;

$$\text{Ar}'-\text{Y}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$$
 en donde Ar' es fenilo, piridilo o fenilo sustituido como anteriormente se ha definido e Y es oxígeno o azufre;

$$\text{Ar}-\underset{\text{B}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}-$$
 en donde Ar se define como anteriormente y B

10. es un grupo hidroxilo o carboxi protegido por esterificación; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; ó $-\text{NHR}$ en donde R es benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , cicloalcoxicarbonilo, trifenilmetilo, $\text{CH}_3\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$, ó 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; (3-sidnona)-alcanoilo C_2-C_3 ; 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo;

15.
$$\text{R}'-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-\text{S}-$$
 en donde R' es hidrógeno o metoxi;

$$\text{R}^3-\underset{\text{COOR}''}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$$
 en donde R'' se define como anteriormente y

R³ es amino o un grupo acilamido en el cual el grupo acilo es alcanoilo C_1-C_4 , aroilo C_6-C_{12} , alcoxicarbonilo C_1-C_4 , benciloxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo C_5-C_6 , ariloxicarbonilo C_6-C_{12} , ftaloilo, o uno de los grupos anteriores sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo consistente en alquilo C_1-C_4 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_4 , ciano o similares.

20. Otros grupos protectores amino preferidos son aquellos defini-

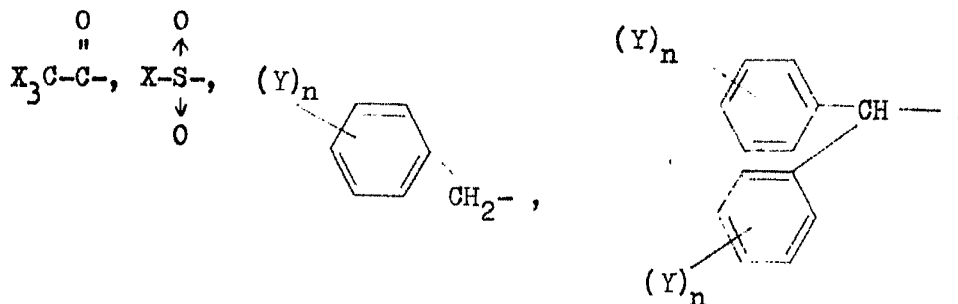


dos por R^4 y R^5 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, e incluyen, por ejemplo, ftalimido, una mitad imida cíclica de un ácido dicarboxílico C_3-C_{12} , o similares.

5. La mitad en la posición 3 del material de partida de cefalosporina, empleado en el proceso de esta invención, es un grupo hidroximetilo.

El procedimiento de esta invención comprende una secuencia de dos etapas de reacción. La primera etapa de la secuencia convierte la mitad 3-hidroximetilo a la mitad

10. $R'''-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2-$ en donde R''' es cualquier grupo que forme un sustituyente carbamoiloximetilo N-sustituído, estable, y que sea separable de la misma bajo condiciones suaves, para producir un sustituyente carbamoiloximetilo primario y que no afecten a otras porciones de la molécula. Particularmente adecuados para esta finalidad son los sustituyentes carbamoiloximetilo sustituidos, en los cuales el grupo R''' es
- 15.



20. ó R^6-O-CH_2- en donde X es halógeno, Y es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 o trifluormetilo, n es un entero de 1 a 3 y R^6 es bencilo o alquilo C_1-C_4 .

Tal como se utilizan en esta Memoria, los términos "halógeno" y "halo" se refieren a cualesquiera de los átomos de fluor, cloro, bromo y yodo.



5. Como isocianatos altamente preferidos se mencionan, por ejemplo, isocianato de tricloroacetilo, isocianato de clorosulfonilo, isocianato de bencilo, isocianato de p-metoxibencilo, isocianato de metoximetilo, isocianato de benciloximetilo, isocianato de benzhidrilo y similares.

10. Esta conversión se realiza haciendo reaccionar el derivado 3-hidroximetilo con un isocianato de fórmula $R''-N=C=O$. La reacción es equimolar y puede efectuarse empleando cantidades molares equivalentes de los materiales de partida. Sin embargo, y puesto que el isocianato se descompone fácilmente por la presencia de agua o alcohol, la reacción se efectuará generalmente en presencia de un exceso del isocianato, con el fin de ajustar la citada descomposición. De este modo, se utilizarán generalmente de 2 a 8 moles aproximadamente del isocianato

15. por mol de la 3-hidroximetilcefalosporina. La reacción se efectúa generalmente mezclando simplemente la 3-hidroximetilcefalosporina y el isocianato en un disolvente inerte adecuado, o en una mezcla de disolventes, y permitiendo que la reacción avance a una temperatura que varía en general entre $-10^{\circ}C$ y $30^{\circ}C$

20. aproximadamente. Por el término "disolvente inerte" se quiere dar a entender cualquier disolvente que disuelva al isocianato pero que no reaccione con el mismo o con el reactante de cefalosporina. Como disolventes inertes adecuados se mencionan, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo y similares. Sin embargo, no es esencial la presencia de un disolvente y la reacción puede efectuarse simplemente empleando un exceso del isocianato.

25.

30. La reacción del isocianato con la 3-hidroximetilcefalosporina es en general muy rápida. La reacción se completará ordinariamente en el espacio de 0,5 horas. No obstante, la



reacción deberá dejarse avanzar durante un periodo de tiempo suficiente para asegurar su completamiento y, en consecuencia, se realizará en general durante un periodo que oscila entre 0,5 y 20 horas aproximadamente. La velocidad de reacción depende en cierto grado de la temperatura a la cual se realiza y, por lo tanto, el empleo de una temperatura de reacción inferior requerirá generalmente un tiempo de reacción más largo.

5.

La segunda etapa del procedimiento de esta invención, consiste en la disociación del grupo R^{'''} de la mitad

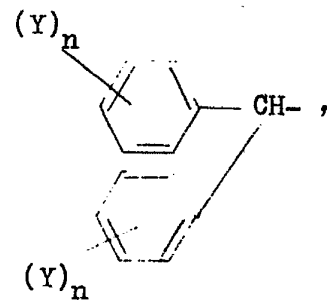
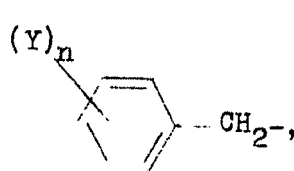
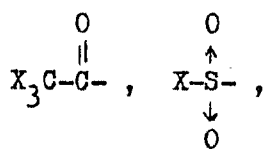
10. $R^{'''}-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2$ previamente producida para producir el derivado

$H_2N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2-$ deseado. El grupo R^{'''} puede ser cualquier grupo que permita la formación de una mitad carbamoiloximetilo N-sustituído, estable, en la posición 3 de la cefalosporina, y que sea separable de la mitad para producir un derivado carbamoil-

15.

oximetilo primario mediante el empleo de condiciones suaves que no afecten a otras porciones de la molécula. Como anteriormente se ha indicado, es altamente preferible que el grupo

R^{'''} sea:



20.

ó R⁶-O-CH₂- en donde X, Y, n y R⁶ se definen como anteriormente.

Las condiciones suaves bajo las cuales se realiza la disociación del grupo R^{'''}, incluye, por ejemplo, el empleo de gel de sílice, el empleo de una solución acuosa tampón que



5. tiene un pH de 5 a 9 aproximadamente, el empleo de un carbonato, bicarbonato o sulfito de metal alcalino o alcalinotérreo, o el empleo de zinc y un alcohol C_1-C_4 o de un ácido que tiene un valor pK superior a 3 aproximadamente, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético o similares.

10. La disociación del sustituyente R''' se efectúa convenientemente a una temperatura de 0 a 40°C aproximadamente y más preferiblemente a temperatura ambiente. La disociación se efectúa de forma eficaz cuando la reacción se deja proceder durante un periodo que oscila entre 0,5 y 8 horas aproximadamente, y se completará normalmente en un periodo de 2 a 4 horas.

15. La disociación se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes, tales como agua, alcohol, éter, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida y similares. Es muy preferible que la disociación se realice en presencia de agua o de un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, alcohol t-butílico o similares.

20. Cuando la disociación se efectúa en presencia de una solución acuosa tampón que tiene un pH de 5 a 9 aproximadamente, el derivado de carbamoiloximetilcefalosporina N-sustituido se añade generalmente al medio acuoso apropiadamente tamponado. Puede emplearse cualquier agente tampón adecuado que proporcione el pH deseado, siendo conocidos diversos agentes para aquellas personas expertas en la técnica.

25. Los agentes tampón adecuados incluyen fosfatos, así como diversos de los ya mencionados anteriormente por ser útiles por sí mismos para ejecutar la disociación deseada. Estos incluyen, por ejemplo, gel de sílice y carbonatos, bicarbonatos

30.



o sulfitos de metales alcalinos o alcalinotérreos.

5. Cuando la disociación se efectúa con zinc, en presencia de un alcohol o de un ácido, el derivado de carbamoiloximetilcefalosporina N-sustituído se añade generalmente al ácido o alcohol que se utiliza o a un disolvente que contiene dicho ácido o alcohol, añadiéndose el zinc a la mezcla resultante. Con el fin de asegurar el completamiento de la reacción de disociación, el zinc se utilizará en general en al menos un equivalente molar y con preferencia en un exceso molar del
10. orden de 2 a 15 moles aproximadamente de zinc por mol del derivado de cefalosporina. La cantidad empleada de ácido o alcohol no es crítica para la reacción de disociación y solamente es necesario que estén presentes en una cantidad suficiente para lograr la disolución del reactante de cefalosporina.
15. En el caso en el cual se utiliza carbonato, bicarbonato o sulfito, para llevar a cabo la disociación del derivado carbamoiloximetilcefalosporina N-sustituído, solo es necesario emplear una cantidad menor (inferior a un equivalente, basado en el derivado de cefalosporina) del carbonato, bicarbonato
20. o sulfito. Generalmente, se utilizarán de 5 a 20 g aproximadamente del carbonato, bicarbonato o sulfito por mol del derivado de cefalosporina. Si bien no es preferible, resulta también posible emplear mezclas de cualquiera de estos reactantes. Normalmente, el derivado de cefalosporina se añade a un medio
25. disolvente apropiado, y a la mezcla resultante se añade el carbonato, bicarbonato o sulfito, manteniéndose entonces esta mezcla de reacción durante un periodo de tiempo necesario para completar la reacción de disociación. Como reactivos típicos que pueden ser utilizados, se mencionan, por ejemplo, carbonato
30. sódico, bicarbonato sódico, sulfito sódico, carbonato potásico,

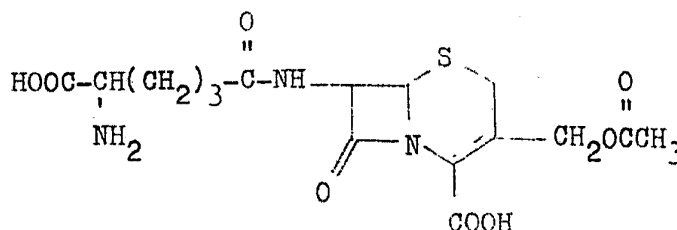


bicarbonato potásico, sulfito potásico, carbonato de litio, bicarbonato de litio, sulfito de litio, carbonato de magnesio, sulfito de magnesio, carbonato de calcio, sulfito de calcio y similares.

5. En el caso de utilizar gel de sílice para llevar a cabo la reacción de disociación, un método muy conveniente para realizar esta disociación consiste en disolver el derivado de cefalosporina en un disolvente apropiado y pasar la solución resultante sobre una columna cromatográfica que comprende el gel de sílice. Para efectuar esta disociación, puede emplearse cualquiera de los diversos geles de sílice comercialmente disponibles, pudiendo contener o no el gel de sílice otras sustancias, incluyendo, por ejemplo, de 5 a 50 % de agua.

10. En el caso de que el material de partida sea un ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, o un éster del mismo, el producto será el correspondiente derivado 3-carbamoiloximetilo. Análogamente, si el material de partida es un ácido 7-acilamido-7-metoxi-3-hidroxi-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, o un éster del mismo, el producto será el correspondiente derivado 7-metoxi-3-carbamoiloximetilo.

15. Las 3-hidroxi-3-metilcefalosporinas empleadas como materiales de partida en el proceso de esta invención, pueden obtenerse a partir de otros compuestos y empleando técnicas de reacción conocidas en la técnica. Por ejemplo, la cefalosporina C, que tiene la estructura:



25.



puede prepararse fermentando un medio nutriente con una cepa Cephalosporium apropiada y separando la cefalosporina C del producto de fermentación.

5. Por medio de técnicas de reacción bien conocidas, la cefalosporina C se convierte fácilmente al derivado 3-acetoximetilo que posee cualquiera de los grupos protectores amino bien conocidos en la posición 7 y/o cualquiera de los grupos protectores carboxi. bien conocidos en la posición 4.

10. El derivado 3-acetoximetilo, o en realidad la cefalosporina C misma, puede convertirse convenientemente al derivado desacetil-(3-hidroximetilo) por tratamiento con acetil-esterasa cítrica, durante varias horas, en un tampón acuoso de fosfato, a pH 6,5-7, de acuerdo con el método de Jansen, Jang, y MacDonell, Archiv. Biochem., 15 (1947), 415-31.

15. En aquellos casos en los cuales se desea emplear un material de partida en donde R⁰ sea 7-metoxi, puede emplearse un esquema preparativo análogo al indicado anteriormente en conexión con el empleo de cefalosporina C. El material de partida se prepara a partir del análogo 7-metoxi de cefalosporina C. Este compuesto puede producirse a su vez por fermentación empleando un organismo identificado como Streptomyces lipmanii NRRL 3584 y que constituye el objeto de la Solicitud No. 847.923, presentada el 6 de agosto de 1969, ahora abandonada, y reemplazada por la solicitud No. 20. 60.556, presentada el 3 de agosto de 1.970.

25. El análogo 7-metoxi de cefalosporina C puede convertirse al correspondiente derivado desacetilo así como a otros derivados 7- y/o 4-sustituídos, mediante técnicas de reacción similares a las descritas anteriormente para la cefalosporina C.
- 30.



Una preparación típica de un compuesto carbamoiloxi primario, de acuerdo con esta invención, se lleva a cabo de la siguiente forma. Se obtiene cefalosporina C desacetilada o bien por fermentación o bien por desacetilación enzimática de cefalosporina C. El grupo 5'-amino de la cefalosporina C desacetilada es protegido por reacción del antibiótico con N-carboetoxiftalimida en un tampón fosfato, a pH 8,5 aproximadamente, para proporcionar el derivado ftalimido. La N-ftalimido desacetil cefalosporina C, así obtenida, se hace reaccionar entonces con dos equivalentes de difenildiazometano, en dioxano, para proporcionar el derivado éster de dibenzhidrido.

El éster de dibenzhidrido así obtenido se hace reaccionar, en acetona, con isocianato de tricloroacetilo, para proporcionar, en la posición 3, el grupo N-(tricloroacetil)carbamoiloximetilo. Este derivado se hidroliza para proporcionar, en la posición 3, el grupo carbamoiloximetilo primario. Por ejemplo, la cefalosporina N-(tricloroacetil)carbamoiloximetil-sustituída se disocia por cromatografía sobre gel de sílice conteniendo 10 % de agua. La columna se eluye con acetato de etilo para obtener 7-(5'-ftalimido-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de dibenzhidrido.

Alternativamente, el grupo tricloroacetilo puede disociarse disolviendo el derivado de cefalosporina en metanol y añadiendo a la solución alcohólica una cantidad catalítica de carbonato sódico.

El grupo tricloroacetilo puede disociarse también disolviendo el derivado de cefalosporina en metanol y añadiendo a la solución alcohólica por lo menos un equivalente molar



de zinc en polvo. El derivado carbamoiloximetilo así obtenido puede cristalizarse en disolventes adecuados, tal como etanol frío.

5. El antibiótico cefalosporina activo puede obtenerse separando la función éster de la posición 4, si es que está presente, y cualquier grupo protector del grupo 7-acilamido. Por ejemplo, el citado éster de dibenzhidrilo puede disolverse en una mezcla de ácido trifluoracético y anisol, a una temperatura de baño de hielo, y agitarse la solución durante 4
10. horas aproximadamente. De esta manera, se hidrolizan los grupos protectores del éster benzhidrilo para proporcionar el diácido, ácido 7-(5'-ftalimido-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

15. Ejemplos representativos de las 3-carbamoiloximetil-cefalosporinas, que pueden prepararse mediante el proceso de esta invención, son aquellas que incluyen, en la posición 4, el grupo carboxilo libre o un grupo éster, cuya porción alcohólica se ilustra, por ejemplo, mediante: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo,
20. t-butilo, amilo, hexilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, 2-yodoetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, bencilo, p-nitrobencilo, tetrahidropiranilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, cianometilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo,
25. 2,4,6-trinitrofenilo, bis(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, benzhidrilo, benciloximetilo, acetoximetilo, pivaloiloiloximetilo, propionoximetilo, acetilo, propionilo, fenacilo, trimetilsililo, trietilsililo, diclorometilsililo, dimetilbromosililo, y similares.

30. El grupo amino de la posición 7 de la 3-carbamoiloxi-

410946



- metilcefalosporina, puede hacerse reaccionar igualmente con una amplia gama de sustituyentes. Ejemplos representativos del sustituyente R^5 cuando R^4 es hidrógeno, incluyen los siguientes: acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo,
5. azidoacetilo, cianoacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, fenilacetilo, 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo, 3-furilacetilo, 2-pirrolilacetilo, 3-pirrolilacetilo, 4-clorofenilacetilo, 3-trifluorometilfenilacetilo, 4-hidroxifenilacetilo, 3-tolilacetilo, 4-cumilacetilo, 4-metoxifenilacetilo,
10. 3-cianofenilacetilo, 4-nitrofenilacetilo, fenoxiacetilo, tlofenoxiacetilo, piridiloxiacetilo, p-nitrofenoxiacetilo, α -benciloxicarbamidofenilacetilo, α -t-butoxicarbamidofenilacetilo, α -t-butoxicarbonilfenilacetilo, α -formiloxifenilacetilo, α -cianofenilacetilo, α -azidofenilacetilo, 3-sidnonaacetilo, 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo, 5-amino-5-carboxivalerilo, 5-benciloxicarbamido-5-(4-nitrobenciloxicarbonilo)-valerilo, 5-t-butoxicarbamido-5-t-butoxicarbonilvalerilo, 5-benciloxicarbamido-5-benzhidriloxicarbonilvalerilo, 2-nitrofeniltio, 2-nitro-4-metoxifeniltio, y similares.
15. Cuando R^4 y R^5 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se pueden mencionar como ejemplos representativos de dicha combinación, por ejemplo, ftalimido, succinimido y similares.
20. Productos típicos que pueden prepararse mediante el proceso de esta invención, incluyen los siguientes:
25. 7-fenoxiacetamido-3-carbamoiloxi-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo
- 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobenzoilo



- 7-(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo
- 7-(2-tienil)acetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo
5. 7-(α -t-butoxicarbamido)fenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
- 7-(α -t-butoxicarbamido)fenilacetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
10. 7-(χ -formiloxi)fenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo
- 7-(χ -formiloxi)fenilacetamido-7-metoxi-3-carbamoiloxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo
- 7-(3-sidnona)acetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo
15. 7-(3-sidnona)acetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo
- 7- $\sqrt{2}$ -(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2-yodoetilo
- 7- $\sqrt{2}$ -(1H-tetrazol-1-il)acetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2-yodoetilo
20. ácido 7-fenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico
- ácido 7-fenilacetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico
25. 7-succinimido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de trifenilmetilo
- 7-succinimido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de trifenilmetilo
- 7-feniltioacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo
- 30.

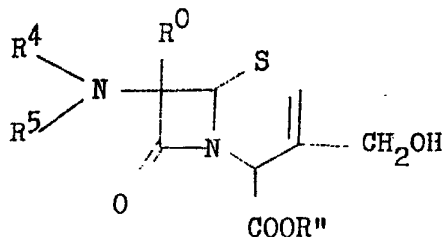


- 7-feniltioacetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo
- 7-(2-furil)acetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de metilo
5. 7-(2-furil)acetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de metilo
- 7-(α -t-butoxicarbonilo)fenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo
10. 7-(α -t-butoxicarbonil)fenilacetamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo
- 7-(5-benciloxicarbamido-5-benzhidriloxicarbonilvaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo
15. 7-(5-benciloxicarbamido-5-benzhidriloxicarbonilvaleramido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo
- 7-(2-nitrofenil)sulfenamida-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo
- 7-(2-nitrofenil)sulfenamida-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo
20. ácido 7-(2-nitro-4-metoxifenil)sulfenamida-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico
- ácido 7-(2-nitro-4-metoxifenil)sulfenamida-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

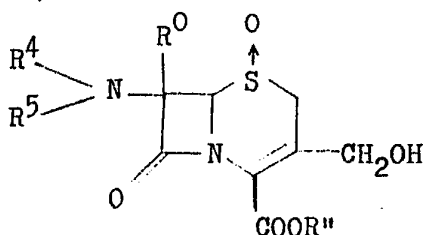
25. El procedimiento de esta invención ha sido descrito con referencia a la conversión de 7-sustituído-3-hidroxiacetilcefalosporinas a sus correspondientes derivados 3-carbamoiloximetilo. Aunque la descripción se ha hecho de este modo solamente por conveniencia, la presente invención no se limita al empleo de dichos materiales de partida. Resulta igualmente posible emplear como material de partida un ácido 7-sustituído-
- 30.



amino-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxílico o un éster del mismo, de fórmula:



5. en la que R⁰, R'', R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente, o un ácido 7-sustituido-amino-3-hidroximetil-3-cefem-1-óxido-4-carboxílico, o un éster del mismo, de fórmula:



en la que R⁰, R'', R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente.

10. Las anteriores estructuras 3-hidroximetil-2-cefem y 3-hidroximetil-3-cefem-1-óxido, pueden convertirse a sus correspondientes derivados 3-carbamiloiloximetilo mediante el empleo de la síntesis de dos etapas aquí descrita para la conversión de 3-hidroximetil-cefem-cefalosporina. Igualmente, es posible convertir el núcleo 3-hidroximetil-3-cefem-1-óxido a un núcleo cefalosporina mediante reducción de acuerdo con los métodos ya establecidos en la técnica. Esta reducción puede efectuarse antes de la reacción del 1-óxido con el isocianato, después de la reacción con el isocianato pero antes de la etapa de disociación selectiva, o después de ambas etapas de reacción con isocianato y de disociación.
- 15.
- 20.

De forma análoga, el material de partida 2-cefem puede convertirse al núcleo cefalosporina 3-cefem mediante oxidación y transposición al correspondiente 3-cefem-1-óxido



5. seguido por reducción al núcleo cefalosporina 3-cefem (véase, por ejemplo, Webber et al., J. Am. Chem. Soc., 91, (1969) páginas 5674-5675). Las etapas de oxidación y reducción pueden efectuarse en cualquier punto de la secuencia de reacción con isocianato y disociación. Para los expertos en la técnica, será fácilmente evidente que cualquiera de las modificaciones descritas anteriormente representan simplemente métodos equivalentes alternativos para llevar a la práctica el proceso de la presente invención.

10. En el proceso de esta invención, puede formarse directamente un antibiótico activo, en el caso en el cual el grupo R" es hidrógeno y la posición 7 está apropiadamente sustituida. En cualquier caso, el producto obtenido puede convertirse fácilmente a una sustancia antibiótica activa mediante métodos que ya están de sobra establecidos en la técnica.

15. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar esta invención, sin intentar en modo alguno limitar el alcance de la misma.

20. EJEMPLO I: PREPARACION DE ACIDO 7-FENOXIACETAMIDO-3-CARBAMOIL-OXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

25. A una solución de 2,1 g (5 mmoles) de 7-fenoxiacetamido-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxilato de t-butilo, en 25 ml de acetona seca, se añade 1 ml de isocianato de tricloroacetilo. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se evapora entonces hasta sequedad. El residuo se recristaliza en tetracloruro de carbono para producir 2,38 g de 7-fenoxiacetamido-3-(N-tricloroacetil)carbamoiloximetil-2-cefem-4-carboxilato de t-butilo, p.f. 74-76°C.

30. Análisis, Calculado para $C_{23}H_{24}N_3O_8Cl_3S$: C, 45,36; H, 3,97, N, 6,90; Cl, 17,46.



Encontrado: C, 45,37; H, 3,99; N, 6,94; Cl, 17,74.

5. A una solución de 1,212 g (2 mmoles) del derivado 2-(N-tricloroacetil)carbamoiloximetilo, en 50 ml de metanol, se añaden 1,212 g de polvo de zinc. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante unas 1,5 horas tras lo cual se filtra, evaporándose hasta sequedad el filtrado. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava sucesivamente con ácido clorhídrico frío al 5 %, solución de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La solución
10. de acetato de etilo se seca entonces sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a un residuo. El residuo se recristaliza en metilisobutilcetona para dar 840 mg de 7-fenoxiacetamido-3-carbamoiloximetil-2-cefem-4-carboxilato de t-butilo, p.f. 140-141°C.
15. Análisis, Calculado para $C_{21}H_{25}N_3O_7S$: C, 54,42; H, 5,44; N, 9,07.
Encontrado: C, 54,39; H, 5,29; N, 9,06.
20. A una solución fría de 375 mg (0,8 mmoles) del anterior derivado 3-carbamoiloximetilo en 50 ml de una mezcla 1:1 de isopropanol y diclorometano, se añaden 160 mg de ácido m-cloroperbenzónico al 87 % en 10 ml de isopropanol. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente y, transcurrida 1 hora aproximadamente, se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico y con una solución saturada de cloruro sódico. La solución de acetato de etilo se seca entonces sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. La recristalización en una mezcla de metilisobutilcetona y acetona,
25. proporciona 7-fenoxiacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato-1-óxido de t-butilo, p.f. 191-193°C.
- 30.



Análisis, Calculado para $C_{21}H_{25}N_3O_8S$: C, 52,61; H, 5,26;
N, 8,99.

Encontrado: C, 52,64; H, 5,29; N, 8,74.

- Se disuelve el anterior 3-cefem-1-sulfóxido, preparado a partir de 2,69 mmoles del correspondiente 2-cefem-1-sulfuro, en 20 ml de dietilformamida, se enfría y se añaden 600 mg de cloruro estannoso en polvo y 2 ml de cloruro de acetilo. La mezcla se enfría durante aproximadamente 5 minutos y se deja reposar entonces durante unas 2 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se concentra a presión reducida. El residuo se recibe en acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución saturada de cloruro sódico, ácido clorhídrico al 5 %, solución de bicarbonato sódico y solución de cloruro sódico. La solución de acetato de etilo se seca entonces sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar 968 mg de producto. El producto se purifica pasándolo por una columna cromatográfica que comprende gel de sílice y 15 % de agua, empleando una solución de acetato de etilo, en benceno, al 13-16 %. El acetato de etilo-benceno se evapora y el residuo se recrystaliza en metilisobutilcetona para dar 7-fenoxiacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo, p.f. 80-82°C, el cual exhibe un espectro RMN que está de acuerdo con su estructura y que demuestra ser puro mediante cromatografía de capa delgada.
5. Se deja reposar a temperatura ambiente, durante unas 2 horas, una solución de 145 mg de 7-fenoxiacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 10 ml de ácido fórmico al 98-100 %. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se tritura con acetato de etilo, para dar
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. ácido 7-fenoxiacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carbo-

410946

- 21 -



xílico que tiene un p.f. de 130-140°C.

EJEMPLO II: PREPARACION DE ACIDO 7- $\sqrt{D(-)}$ - α -AMINOFENILACETAMIDO-3-CARBAMOILOXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

5. Una solución de 2,51 g de D(-)-N(t-butoxicarbonil)-fenilglicina, en 30 ml de tetrahidrofurano, se agita durante 20 minutos aproximadamente a -10°C, con 1,40 g (10 mmoles) de cloroformato de isobutilo, 1,4 ml (10 mmoles) de trietilamina y dos gotas de N,N-dimetilbencilamina. A esta solución, se añaden entonces 2,50 g de ácido 7-amino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico disuelto en 30 ml de agua ajustada a un pH de 8,5 con trietilamina. La solución se deja calentar gradualmente a 25°C en un periodo de 3,5 horas. El tetrahidrofurano se evapora in vacuo, se añade acetato de etilo y el pH se ajusta a 2,0 con ácido clorhídrico diluido. El acetato de etilo se separa de la capa acuosa, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora para proporcionar un aceite gomoso. El producto anterior se disuelve en 80 ml de dioxano y se añaden 2,3 g de difenildiazometano. Después de 1 hora aproximadamente, resultó evidente, a partir de la cromatografía de capa delgada, que no permanecía ningún material de partida en la mezcla de reacción. El dioxano se separa entonces in vacuo y el residuo se suspende en una pequeña cantidad de diclorometano. Se añaden unos 200 ml de éter de petróleo y la mezcla se arremolina durante unos cuantos minutos. La capa de éter de petróleo que contiene difenildiazometano en exceso se separa y se desecha, y la capa de diclorometano se evapora para producir un residuo de 7- $\sqrt{D(-)}$ - α -(t-butoxicarbamido)fenilacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. El éster anterior se disuelve en 100 ml de acetona y se agita a 25°C, en cuyo tiempo se añaden 3 mm de isocianato



- de tricloroacetilo. Se presenta un burbujeo vigoroso y la temperatura de la mezcla se incrementa ligeramente. La mezcla se refrigera durante la noche y se evapora hasta sequedad para producir 7- $\sqrt{D(-)}$ -(α -t-butoxicarbamido)fenilacetamido/3-(N-tricloroacetil)-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo. El derivado 3-carbamoiloximetilo N-sustituído, producido anteriormente, se disuelve en una mezcla de 30 ml de tetrahidrofurano y 150 ml de metanol. Se añaden unos 100 mg de carbonato sódico. La mezcla de reacción se agita durante
5. unas 4 horas y se evapora entonces hasta sequedad. El residuo se purifica disolviéndolo en una mezcla de 20-30 % de acetato de etilo en benceno y se pasa sobre 300 g de gel de sílice conteniendo 15 % de agua. Se recuperan unos 2,3 g de un producto cristalino que, mediante su espectro RMN, resulta ser
10. el 7- $\sqrt{D(-)}$ -(α -t-butoxicarbamido)-fenilacetamido/3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, p.f. 184-186°C. Análisis, Calc. para $C_{35}H_{36}N_4O_8S$: C, 62,49; H, 5,39; N, 8,33.
15. Encontrado: C, 62,25; H, 5,63; N, 8,10.
20. Una solución de 1,1 g del derivado 3-carbamoiloximetilo anterior, se disuelve en 5 ml de diclorometano conteniendo 1 ml de anisol y 3 ml de ácido trifluoracético. La mezcla se agita a 25°C durante 1 hora aproximadamente. En este momento, se demuestra, mediante cromatografía de capa delgada,
25. que no existe ningún material de partida en la mezcla de reacción. Los disolventes se evaporan entonces in vacuo y el residuo se suspende en una mezcla de 25 ml de agua y 25 ml de metilisobutilcetona. El pH de la mezcla se ajusta a 4,9 mediante la adición de tributilamina. La fase acuosa se separa
30. de la fase orgánica y la solución acuosa se refrigera durante



- la noche. Durante la refrigeración no se separan cristales y la solución acuosa se concentra entonces a unos 5 ml, añadiéndose luego 20 ml de acetonitrilo. Se forma un precipitado blanco el cual se recoge por filtración y se lava con una mezcla
5. de 20 ml de acetonitrilo y 20 ml de éter etílico. Se recogen unos 180 mg de sólido, secándose a continuación. El análisis RMN confirma que la estructura es la correspondiente al ácido 7- α -D(-)- α -amino- α -fenilacetamido/-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.
10. EJEMPLO III: PREPARACION DE 7-FORMAMIDO-3-CARBAMOILOXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILATO DE BENZHIDRILLO.
- Se disuelven unos 1,2 ml (10 mmoles) de cloruro de pivaloilo en 25 ml de tetrahidrofurano. A esta solución, agitada y enfriada en un baño de hielo, se añaden dos gotas de
15. N,N-dimetilbencilamina, 1,4 ml (10 mmoles) de trietilamina y 0,37 ml (10 mmoles) de ácido fórmico al 98-100 %. La agitación de la mezcla de reacción resultante, en un baño de hielo, se continúa durante 1,5 horas aproximadamente. A esta mezcla se añaden entonces 2,3 g aproximadamente (10 mmoles) de ácido
20. 7-amino-3-hidroxiometil-3-cefem-4-carboxílico disueltos en 25 ml de agua ajustada a un pH de 8,5 aproximadamente mediante adición de trietilamina. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se enfría luego en un baño de hielo y
25. se añaden unos 300 ml de acetato de etilo y el pH se disminuye a 2,5 aproximadamente mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se separa de la capa acuosa y la capa acuosa se lava con una mezcla de 10 % de etanol en acetato de etilo. El lavado se añade a la capa orgánica y la porción entera
30. se seca sobre sulfato sódico. La capa orgánica se filtra y



el filtrado se evapora para producir un residuo de ácido 7-formamido-3-hidroxi-metil-3-cefem-4-carboxílico.

5. El ácido libre aislado, anterior, se disuelve en 50 ml de dioxano. La solución se agita a temperatura ambiente y se añaden 20 ml de dioxano conteniendo 1 g de difenildiazometano. La mezcla resultante se agita durante 1 hora aproximadamente y el disolvente se evapora para producir un residuo de 7-formamido-3-hidroxi-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido.

10. El éster anterior se disuelve en diclorometano, se enfría en un baño de hielo y se añade 1 ml de isocianato de tricloroacetilo. La mezcla se refrigera durante la noche y el disolvente se evapora entonces para producir un residuo de 7-formamido-3-(N-tricloroacetil)-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido.

15. El derivado carbamoiloximetilo N-sustituído resultante se disuelve en una mezcla de 50 ml de metanol y 20 ml de tetrahydrofano. Se añaden unos 100 mg de carbonato sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas aproximadamente. El disolvente se evapora entonces y el residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y metilisobutilcetona. La solución orgánica resultante se extracta 3 veces con ácido clorhídrico diluido. Tras la evaporación del disolvente, se obtiene un residuo que contiene 7-formamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido. El residuo se purifica disolviéndolo en 60 ml de una mezcla de 20 % de acetato de etilo y benceno y la solución se pasa a través de una columna de 100 g de gel de sílice conteniendo 15 % de agua. La muestra se eluye empleando mezclas de acetato de etilo y benceno conteniendo proporciones sucesivamente mayores de

20.

25.

30.



acetato de etilo. Tras la evaporación de la mezcla disolvente, se recuperan unos 180 mg de una sustancia que por análisis RMN resulta ser el 7-formamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

5. EJEMPLO IV: PREPARACION DE 7- α -HIDROXIPENILACETAMIDO-3-CARBAMOILOXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILATO DE BENZ HIDRILLO.

10. Se disuelven unos 1,80 g (10 mmoles) de ácido 0-formilmandélico en 100 ml de diclorometano. A esta solución, agitada y enfriada en un baño de hielo, se añaden 5 gotas de dimetilformamida y 1,2 ml (1,4 equivalentes) de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción resultante se agita en un baño de hielo durante 1 hora aproximadamente.

15. En un matraz separado, se disuelven 2,6 g (10 mmoles, 87 % de pureza) de ácido 7-amino-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de agua, ajustando el pH de la mezcla a 8,0-8,5 aproximadamente mediante adición de trietilamina. Tras la disolución del ácido, se añaden 20 ml de acetona. A esta solución, agitada y enfriada en un baño de hielo, se añade gota a gota el cloruro de 0-formilmandelilo previamente preparado.

20. Después de completarse la adición, el pH de la mezcla es de 3,5 y se añade trietilamina para elevar el pH a 8,0 aproximadamente. El enfriamiento era discontinuo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en un periodo de unas 3 horas. La mezcla se enfría entonces una vez más en un baño de hielo y se rebaja el pH a 2,5 aproximadamente mediante adición de ácido clorhídrico diluido. La mezcla de reacción se

25. extracta entonces con una mezcla de 10 % de etanol en acetato de etilo. El extracto de etanol-acetato de etilo se seca sobre

30. sulfato sódico, se filtra y se evapora para producir un residuo



de ácido 7-(0-formil)mandelamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico.

5. El residuo se disuelve en 50 ml de dioxano y se añaden 1,96 g (10 mmoles) de difenildiazometano disueltos en 25 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora aproximadamente, tras lo cual el disolvente se evapora para producir un residuo de 7-(0-formil)mandelamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

10. El residuo de éster de benzhidrilo se disuelve en diclorometano y la solución se agita en un baño de hielo. A esta solución se añaden 1,5 ml de isocianato de tricloroacetilo. La mezcla se refrigera durante la noche y a continuación el disolvente se evapora para producir un residuo de 7-(0-formil)mandelamido-3-(N-tricloroacetil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

15. El derivado carbamoiloximetilo N-sustituído se disuelve en una mezcla de 50 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano. A esta solución, agitada a temperatura ambiente, se añaden 100 mg de carbonato sódico. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante unas 3 horas.

20. Los disolventes se evaporan, dejando un residuo que se disuelve en acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lava entonces con ácido clorhídrico diluido. La solución lavada de acetato de etilo se evapora para producir 4,4 g de producto bruto. El material bruto se disuelve en 100 ml de una

25. mezcla de 15 % de acetato de etilo en benceno y la solución se pasa por una columna de 200 g de gel de sílice conteniendo 15 % de agua. La muestra se eluye empleando mezclas de acetato de etilo y benceno que contienen concentraciones que incrementan progresivamente de acetato de etilo. La muestra así recogida

30.

410946



da se recristaliza en acetato de etilo para dar 130 mg de 7- α -hidroxifenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, p.f. 212-213°C.

Análisis Calculado para $C_{30}H_{27}N_3O_7S$: C, 62,82; H, 4,74; N, 7,33.

5.

Encontrado: C, 62,65; H, 4,85; N, 7,11.

EJEMPLO V: PREPARACION DE ACIDO 7- α -CARBOXIFENILACETAMIDO-3-CARBAMOIOLOXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

10. Se suspenden unos 2,6 g (10 mmoles) de ácido 7-amino-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml de tetrahydrofurano. La suspensión se agita y se enfría en un baño de hielo y se añaden 5 ml de N,N-bis(trimetilsilil)acetamida. La mezcla se agita durante 3 horas aproximadamente, tras lo cual se añaden 2,5 ml más de N,N-bis(trimetilsilil)acetamida. La agitación se continúa durante 4,5 horas más tras lo cual se había disuelto la mayor parte del material. Se añaden otros 2,5 ml de N,N-bis(trimetilsilil)acetamida y la mezcla de reacción se deja en agitación durante la noche.

15.

20. Se disuelven unos 2,36 g (10 mmoles) del éster de mono-t-butilo del ácido fenilmalónico en 100 ml de diclorometano. La mezcla se agita en un baño de hielo y se añaden 5 gotas de dimetilformamida y 1 ml de cloruro de oxalilo. La agitación se continúa durante 1 hora aproximadamente, tras lo cual se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en tetrahydrofurano.

20.

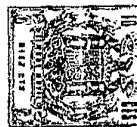
25.

30. La solución de tetrahydrofurano se añade, gota a gota, a temperatura ambiente, al 7-trimetilsililamino-3-trimetilsililoximetil-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo previamente preparado. Después de completarse la adición del reactivo preparado, los disolventes se evaporan de la mezcla

30.

410946

- 28 -



5. y se añade una mezcla de agua fría y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separa de la capa acuosa a pH 2,5 y la capa acuosa se extrae dos veces con una mezcla que contiene 10 % de etanol en acetato de etilo. Los extractos se combinan con la capa de acetato de etilo y la porción orgánica entera se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora para producir un residuo de ácido 7-(α -t-butoxicarbonil)-fenilacetamido-3-hidroxiometil-3-cefem-4-carboxílico.

10. El producto previamente obtenido se disuelve en dioxano y se añaden unos 50 ml de dioxano conteniendo 1,96 g (10 mmoles) de difenildiazometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora aproximadamente, tras lo cual el disolvente se evapora para producir un residuo de 7-(α -t-butoxicarbonil)fenilacetamido-3-hidroxiometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

15. El éster de benzhidrilo se disuelve en diclorometano y la solución se agita en un baño de hielo a la vez que se añade 1 ml de isocianato de tricloroacetilo. La mezcla se refrigera durante la noche. El diclorometano se evapora entonces para producir un residuo de 7-(α -t-butoxicarbonil)fenilacetamido-3-(N-tricloroacetil)-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

20. El derivado de carbamoiloximetilo N-sustituído se disuelve en una mezcla de 50 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano. Se añaden unos 100 mg de carbonato sódico y la mezcla se agita durante 4 horas aproximadamente, a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan de la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con ácido clorhídrico diluido y se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora para pro-

25.

30.

410946



ducir un residuo de producto bruto. El producto se purifica disolviéndolo en benceno y pasándolo sobre una columna de 250 g de gel de sílice conteniendo 15 % de agua. La muestra se eluye de la columna utilizando mezclas de acetato de etilo y benceno conteniendo, sucesivamente, 5, 10, 15 y 20 % de acetato de etilo. El análisis de RMN demuestra que el producto obtenido de la columna es 7-(α -t-butoxicarbonil)fenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidriilo.

- 5.
10. Se disuelven unos 200 mg del diéster recuperado anterior en 3 ml de ácido trifluoroacético frío que contiene cuatro gotas de anisol. La mezcla se agita en un baño de hielo durante una hora aproximadamente. A la mezcla se añade una pequeña cantidad de benceno y los disolventes se evaporan. El residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se separa en una capa acuosa y una capa orgánica. La capa orgánica de acetato de etilo se separa y se extracta dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se combinan todas las soluciones de bicarbonato y se acidifican mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. De las soluciones de bicarbonato se separa un producto que se extracta en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar 105 mg de producto identificado por análisis RMN como ácido 7- α -carboxifenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO VI: PREPARACION DE 7-(5'-FTALIMIDO-5'-BENZHIDRILOXI-CARBONIL)VALERAMIDO-3-CARBAMOILOXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILATO DE BENZHIDRILO.

30. Se disuelven unos 3,71 g (10 mmoles) de desacetil-cefalosporina C en 100 ml de agua conteniendo hidrogenofosfato



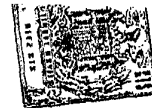
- de disodio. Se añaden unos 40 ml de acetona y el pH de la mezcla se ajusta a 9 aproximadamente mediante la adición de una cantidad suficiente de una solución preparada disolviendo 10 g de fosfato trisódico en 50 ml de agua. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y se añaden, gota a gota, unos 60 ml de acetona conteniendo 4,38 g de N-carboxietilftalimida. El pH de la mezcla se mantiene en 9,0 aproximadamente mediante la adición de más solución de fosfato trisódico. Tras completarse la adición de la N-carboxietilftalimida, se
5. agita la mezcla de reacción durante unos 15 minutos. La acetona se evapora entonces in vacuo. El residuo acuoso se ajusta a un pH de 7,0 mediante la adición de ácido fosfórico diluido. La mezcla resultante se extracta entonces tres veces con acetato de etilo y la capa acuosa se enfría en un baño de hielo.
10. Se añade ácido fosfórico diluido para disminuir el pH a 2 aproximadamente. La capa acidificada se extracta entonces tres veces con 75 ml de una mezcla fría de etanol al 10 % y acetato de etilo. El extracto orgánico se evapora in vacuo a 25 ml aproximadamente. La cromatografía de capa delgada del
15. concentrado resultante indica la presencia del ácido 7-(5'-ftalimido-5'-carboxi)-valeramido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico deseado.
20. Al producto anterior, en acetato de etilo, se añaden unos 50 ml de dioxano y la mezcla se enfría a 0°C aproximadamente en un baño de hielo. A continuación, se añaden unos
25. 3,5 g (18 mmoles) de difenildiazometano disueltos en 25 ml de dioxano y la mezcla se deja agitar en un baño de hielo durante unas 3 horas. Los disolventes se evaporan entonces in vacuo de la mezcla de reacción para dejar un residuo de
30. unos 20 ml. Se añaden unos 150 ml de cloruro de metileno y la



- mezcla se lava con una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico. La capa de cloruro de metileno, que contiene 7-(5'-ftalimido-5'-benzhidriloxicarbonil)valeramido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo se separa del bicarbonato acuoso, se seca sobre sulfato sódico y se filtra.
5. La solución de cloruro de metileno se agita y se enfría en un baño de hielo. Se añade 1 ml aproximadamente de isocianato de tricloroacetilo. La mezcla se agita durante 1 hora aproximadamente, tras lo cual se añade 1 ml más de isocianato de tricloroacetilo. La agitación se continúa a 0°C aproximadamente durante 1 hora y la mezcla se refrigera entonces durante la noche. Se filtran unos 2,5 g de tricloroacetamida cristalizada en la mezcla. El cloruro de metileno se evapora del filtrado y el residuo se disuelve en tetracloruro de carbono.
10. Una cantidad restante de tricloroacetamida no se disuelve y se filtra. El filtrado de tetracloruro de carbono se evapora entonces para producir un residuo de unos 5 g de 7-(5'-ftalimido-5'-benzhidriloxicarbonil)-valeramido-3-(N-tricloroacetil)-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.
15. El derivado 3-carbamoiloximetilo N-sustituído anterior se disuelve en benceno y se pasa por una columna de 250 g de gel de sílice conteniendo 15 % de agua. La muestra se eluye de la columna mediante el paso sucesivo de una porción de 500 ml de cada uno de los siguientes disolventes:
20. benceno, 2 % de acetato de etilo en benceno, 4 % de acetato de etilo en benceno, 6 % de acetato de etilo en benceno y 8 % de acetato de etilo en benceno. A través de la columna, se pasa entonces acetato de etilo puro. Durante el paso de los anteriores disolventes a través de la columna, se recogen
25. fracciones que contienen unos 100 ml cada una. Las fracciones
- 30.



- 26 y 27 contienen producto, y éstas no combinan evaporándose los disolventes para producir un residuo de 2,2 g de material. Este material se disuelve en una mezcla de 10 % de acetato de etilo en benceno y se pasa por otra columna cromatográfica que comprende 200 g de gel de sílice conteniendo 15 % de agua. La muestra se eluye pasando sucesivamente, a través de la columna, 500 ml de 10 % de acetato de etilo en benceno, 1000 ml de 12 % de acetato de etilo en benceno, 500 ml de 16 % de acetato de etilo en benceno, 500 ml de 20 % de acetato de etilo en benceno, seguido por 50 % de acetato de etilo en benceno. Se recogen fracciones de aproximadamente 100 ml cada una. Se encuentra que las fracciones 34 y 35 contienen el producto deseado. Estas fracciones se evaporan para producir el 7-(5'-ftalimido-5'-benzhidriloxicarbonil)valeramido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.
5. 10. 15.
- EJEMPLO VII: PREPARACION DE 7-D(-)-N-(t-BUTOXICARBANIL)-FENILACETAMIDO-3-CARBAMOILOXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILATO DE BENZHIDRILLO.
20. 25. 30.
- Se disuelven unos 2,5 g de 7-amino-3-hidroxiacetil-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de agua ajustando el pH de la mezcla a 8,5 aproximadamente mediante la adición de trietilamina. De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, se prepara el anhídrido mixto de D(-)-N-(t-butoxicarbonil)fenilglicina en tetrahidrofurano. La cefalosporina anterior se añade a la solución de anhídrido mixto y la mezcla de reacción resultante se agita durante 3 horas a un pH mantenido en 7,5 aproximadamente mediante la adición de trietilamina. El tetrahidrofurano se evapora in vacuo, se añade acetato de etilo y el pH se ajusta a 2,0 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso diluido. El acetato de etilo se sepa-



- ra de la capa acuosa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se disuelve en 75 ml aproximadamente de dioxano y se añade una solución de 2 g de difenildiazometano en 30 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora aproximadamente y la mezcla de reacción, que contiene 7- $\overline{D}(-)$ - α -(t-butoxicarbamido)fenilacetamido-3-hidroxi-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, se almacena bajo refrigeración.
- 5.
- Se evapora hasta sequedad una mitad aproximadamente de la mezcla que contiene el éster de benzhidrilo. Al residuo se añade éter de petróleo para lixiviar el exceso de difenildiazometano. Se disuelve un material blanco flocculento, resultante, en cloruro de metileno y a esta solución, agitada a temperatura ambiente, se añaden 0,35 ml (4 mmoles) de isocianato de clorosulfonilo. La mezcla de reacción vira inmediatamente desde un color rojo claro a un color amarillo claro y la cromatografía de capa delgada demuestra que no existe ningún material de partida en la mezcla de reacción. El cloruro de metileno se evapora de la mezcla y el residuo se recristaliza en acetato de etilo para producir 1,6 g de 7- $\overline{D}(-)$ - α -(t-butoxicarbamido)fenilacetamido-3-(N-clorosulfonil)carbamilo-ximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.
- 10.
- 15.
- 20.
- Se suspenden unos 350 mg del derivado cristalino de clorosulfonilo en unos 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente y se añade 1 ml de una solución de 10 g de $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ en 40 ml de agua. La mezcla resultante se agita durante unos 15 minutos en cuyo tiempo la mezcla de reacción vira desde un color amarillo claro a un color naranja oscuro. El disolvente se evapora entonces y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución clorofórmica
- 25.
- 30.



5. se lava con una solución al 10 % de cloruro sódico, se lava sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora para dar 210 mg de un sólido que por análisis de cromatografía de capa delgada y resonancia magnética nuclear resulta ser el 7- α -D(-)- α -(t-butoxicarbamido)fenilacetamido-7-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

EJEMPLO VIII: PREPARACION DE ACIDO 7-AMINO-3-CARBAMOILOXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

10. Se disuelven unos 5 g (20 mmoles/93 % de pureza) de ácido 7-amino-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico en 80 ml de agua fría a la cual se habían añadido 20 ml de hidróxido sódico 1N manteniéndose el pH de la mezcla por debajo de 8,5. Se añaden unos 30 ml de tetrahidrofurano y se añaden, gota a gota, unos 50 ml de tetrahidrofurano conteniendo 4,35 g de

15. cloruro de o-nitrofenilsulfenilo. El pH de la mezcla se mantiene entre 8,0 y 8,5 mediante la adición de hidróxido sódico 1N. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se agita en un baño de hielo durante unas 2 horas. El pH de la

20. mezcla se disminuye entonces a 2,5 mediante adición de ácido sulfúrico 1N y la mezcla resultante se extrae con 1,5 litros de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a un volumen de unos 500 ml. El concentrado se seca entonces de nuevo una vez sobre sulfato sódico, se filtra y se evaporan los disolventes. El resí-

25. duo se disuelve entonces dos veces en dioxano y se evapora el dioxano para separar el agua residual.

30. El ácido 7-(2-nitrofenil)sulfenamida-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico en bruto resultante se disuelve en 250 ml de cloruro de metileno conteniendo 2,8 ml (20 mmoles) de tri-



- etilamina. La mezcla resultante se mantiene en una atmósfera de nitrógeno y se enfría en un baño de hielo. Se añaden lentamente, gota a gota, unos 50 ml de cloruro de metileno conteniendo 3 ml de isocianato de tricloroacetilo. Una vez completada la adición del isocianato, la mezcla se agita durante 20 minutos más. El cloruro de metileno se evapora entonces de la mezcla y el residuo se disuelve en 500 ml de agua conteniendo 5 g de bicarbonato sódico. La solución se lava con acetato de etilo a partir de la cual se forma una emulsión difícilmente separable. El acetato de etilo se retira y evapora y el residuo resultante se disuelve en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico la cual se combina con la solución acuosa original. El pH de la mezcla se ajusta a 8,5 mediante adición de ácido sulfúrico diluido y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de bicarbonato se enfría entonces y se añaden 500 ml de acetato de etilo. El pH de la mezcla se rebaja a 2,5 mediante la adición de ácido sulfúrico 1N. La capa de acetato de etilo se separa de la capa acuosa y se lava esta última dos veces con más acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinan y se lavan con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico. La capa orgánica se seca entonces sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se vuelve a disolver en dioxano y se evapora para separar el agua residual. Se recupera un residuo de 7,2 g que contiene ácido 7-(2-nitrofenil)sulfenamida-3-carbamoil-oximetil-3-cefem-4-carboxílico.

- El residuo se vuelve a disolver en 30 ml de ácido trifluoroacético y la solución resultante se agita en un baño de hielo durante 2 horas aproximadamente. Se añade benceno a la mezcla y se evapora la totalidad a un residuo. El residuo

410946

- se vuelve a disolver en una mezcla de ácido clorhídrico acuoso al 3 % y acetato de etilo. El pH de la solución ácida (volumen total, 700 ml) es de 0,9. La solución ácida se separa de la capa de acetato de etilo y se lava tres veces con más acetato de etilo ajustándose el pH de la solución ácida a 1,5 mediante la adición, con enfriamiento, de hidróxido amónico concentrado. La mezcla resultante se evapora entonces a unos 300 ml. Se añaden unos 200 ml de metanol y el pH se ajusta a 3,7 mediante la adición, con enfriamiento, de hidróxido amónico concentrado. La mezcla resultante se refrigera entonces, durante lo cual cristaliza un producto en la solución. Se recupera por filtración el ácido 7-amino-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,96 g).
10. EJEMPLO IX: PREPARACION DE ACIDO 7-AMINO-3-CARBAMOILOXIMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.
15. Se disuelven unos 5 g (20 mmoles/93 % de pureza) de ácido 7-amino-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico en unos 80 ml de agua mediante la adición de unos 20 ml de hidróxido sódico 1N. El pH de la mezcla resultante es de 8-9. Una vez completada la solución, se añaden unos 30 ml de tetrahidrofurano. A la solución resultante se añaden, gota a gota, 50 ml de tetrahidrofurano conteniendo 3,79 g de cloruro de o-nitrofenilsulfenilo. El pH de la mezcla se mantiene en 3,0-3,5 mediante la adición de hidróxido sódico 1N. Tras completarse la adición, se agita la mezcla resultante en un baño de hielo durante unas 2 horas. A la mezcla se añaden entonces 200 ml de agua, 1 litro de acetato de etilo y suficiente ácido sulfúrico 1N para rebajar el pH de la mezcla a 2,5. La capa orgánica resultante se separa de la capa acuosa. La capa acuosa se lava 3 veces, cada una de ellas con una porción de 600 ml de acetato
- 5.
- 20.
- 25.
- 30.



de etilo la cual se añade a la capa orgánica. La capa orgánica se lava entonces con cloruro sódico acuoso al 10 %, se seca sobre sulfato sódico y se evapora.

5. El residuo, que contiene ácido 7-(2-nitrofenil)-sulfenamida-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico, se disuelve en dioxano y la solución se evapora para separar el agua residual. El residuo se redissuelve entonces en 300 ml de una mezcla de dioxano y tetrahidrofurano. Se añaden, con agitación, unos 100 ml de dioxano conteniendo 4 g (20 mmoles) de difenildiazometano. El disolvente se evapora de la mezcla para producir un residuo que contiene 7-(2-nitrofenil)sulfenamida-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido así como difenildiazometano en exceso.
- 10.

15. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y a la solución resultante, agitada en un baño de hielo, se añaden 4 ml de isocianato de tricloroacetilo. La mezcla resultante se refrigera durante la noche. En la solución de cloruro de metileno se forma un precipitado al cual se separa por filtración. El filtrado se evapora para producir un residuo que contiene
20. 7-(2-nitrofenil)sulfenamida-3-(N-tricloroacetil)carbamilo-oximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido.

25. El residuo se disuelve entonces en una mezcla 2:1 de metanol y tetrahidrofurano. Se añaden unos 200 mg de carbonato sódico y la solución se agita a temperatura ambiente durante unas 2 horas, en cuyo tiempo se disuelve el carbonato sódico. Se añaden 100 mg más de carbonato sódico. La mezcla se agita durante 2 horas más, tras lo cual se pone en solución el carbonato sódico. Se añaden otros 100 mg de carbonato sódico y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas más. Los
30. disolventes se evaporan entonces de la mezcla de reacción para



5. producir un residuo que se disuelve en acetato de etilo y se lava con ácido sulfúrico acuoso al 1 % seguido por cloruro sódico acuoso. La solución de acetato de etilo se seca entonces sobre sulfato sódico y se evapora para dar 16,5 g de una espuma en bruto que contiene 7-(2-nitrofenil)sulfenamida-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido.
10. La espuma en bruto se disuelve entonces en una mezcla fría de 5 ml de anisol y 45 ml de ácido trifluoracético. La mezcla resultante se agita en un baño de hielo durante 1,5 horas aproximadamente. A la mezcla de reacción resultante se añaden unos 300 ml de benceno y la mezcla se evapora a un residuo. El residuo se disuelve en unos 100 ml de benceno el cual se evapora entonces. El residuo se disuelve entonces en una mezcla de 250 ml de ácido clorhídrico acuoso al 3 % y 250 ml de acetato de etilo. El pH de la solución resultante es de 1,0. No se disuelve una porción del material sólido por lo que se añaden otros 250 ml de ácido clorhídrico acuoso al 3 % seguido por 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 %.
15. Ahora sí se encuentra en solución todo el sólido siendo el pH de la mezcla de 0,3. La capa de acetato de etilo se separa de la capa acuosa y la capa acuosa se lava 4 veces con acetato de etilo. La capa acuosa se evapora entonces a unos 200 ml y, a la vez que se enfría en un baño de hielo, se incrementa el pH a 3,7 mediante la adición de hidróxido amónico acuoso al 50 %.
20. La mezcla resultante se refrigera durante 3 días, en cuyo tiempo precipita un producto de la misma. El producto se filtra, se lava con etanol, éter etílico y se seca para dar 2,28 g de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.



410946

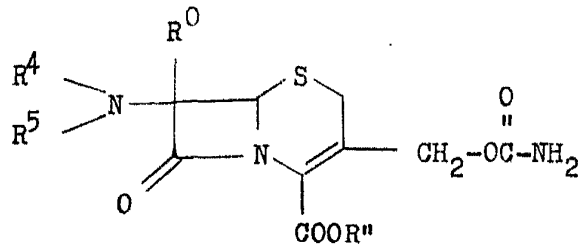
NOTA

=====

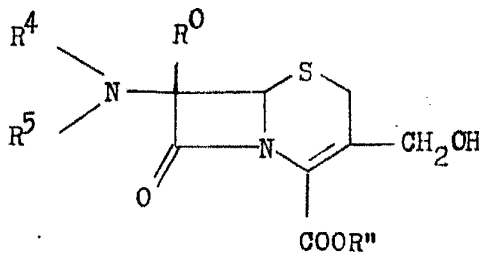
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el No. de Ser. 220.697 de 25 de enero de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Con

5. venios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invencción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-CARBAMOILOXIMETIL-CEFALOSPORINAS PRIMARIAS; caracterizándose por lo siguiente:

10. 15. 1.- Procedimiento para preparar 3-carbamoiloximetil-cefalosporinas primarias, de fórmula general:



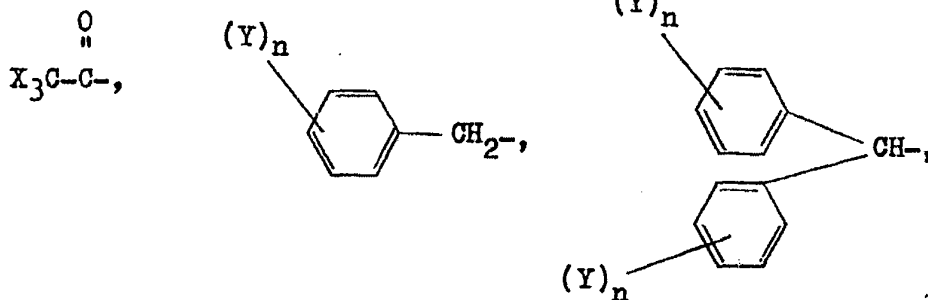
20. en la que R⁰ es hidrógeno o metoxi; R⁴ y R⁵, en combinación o por separado, representan un grupo protector de restos amino; y R'' es hidrógeno, un catión de una sal amínima o un grupo protector de restos carboxi; caracterizado porque comprende la secuencia de hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



MCE



en la que R⁰, R⁴, R⁵ y Rⁿ se definen como anteriormente, con un isocianato N-sustituido de fórmula Rⁿ -N=C=O en la que Rⁿ representa



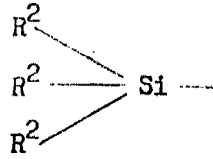
5. ó R⁶-O-CH₂-, en donde X es halógeno, Y es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ ó trifluormetilo, n es un entero de 1 a 3 y R⁶ es alquilo C₁-C₄, para producir el correspondiente derivado 3-(N-sustituido)carbamoiloximetilo; y disociar el N-sustituyente, en presencia de gel de sílice, una solución acuosa tampón que tiene un pH de 5 a 9 aproximadamente, un carbonato, bicarbonato o sulfito de metal alcalino o alcalino-terreo, o zinc, con un alcohol C₁-C₄ ó un ácido que tiene un valor pK superior a 3 aproximadamente, para producir el derivado 3-carbamoiloximetilcefalosporina deseado.
- 10.
15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el isocianato es un compuesto de fórmula
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X}_3\text{C}-\text{C}-\text{N}=\text{C}=\text{O}. \end{array}$$
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Rⁿ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, 2,2,2-tri-haloetilo, 2-yodoetilo, terc-alquenilo C₅-C₇, terc-alquinilo C₅-C₇, bencilo, nitrobencilo, tetrahidropiraniilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bis(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, benzhidriilo, benciloximetilo, alcanoiloximetilo C₂-C₆, alcanoil C₂-C₄, fenacilo,
- 20.
- 25.

mE



410946

un radical de fórmula:



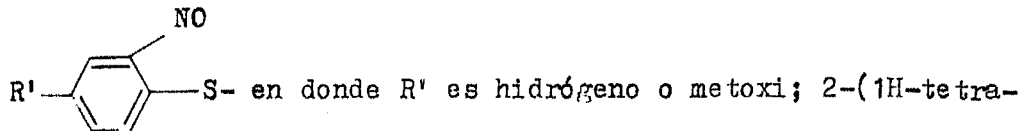
5. en la que cada radical R^2 representa independientemente alquilo C_1-C_4 o un átomo de halógeno seleccionado del grupo consistente en bromo, cloro, fluor y yodo, con la condición de que por lo menos uno de los radicales R^2 sea alquilo C_1-C_4 .

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alcanilo C_1-C_8 ; azidoacetilo; cianoacetilo, haloacetilo;

10.
$$\begin{array}{c}
 O \\
 || \\
 Ar-CH_2-C-
 \end{array}$$
 en donde Ar es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos del grupo consistente en fluor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano y nitro;

15.
$$\begin{array}{c}
 O \\
 || \\
 Ar'-Y-CH_2-C- \\
 \\
 O \\
 || \\
 Ar-CH-C-C- \\
 | \\
 B
 \end{array}$$
 en donde Ar' es fenilo, piridilo o fenilo sustituido como anteriormente se ha definido e Y es oxígeno o azufre;

20. en donde Ar se define como anteriormente y B es un grupo hidroxilo o carboxi protegido por esterificación; $-CN$; $-N_3$; o $-NHR$ en donde R es benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , cicloalcoxycarbonilo, trifenilmetilo, $CH_3C=CH-CO_2CH_3$, ó 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; (3-sidnona)-alcanoilo C_2-C_3 ; 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo;



ME



410946

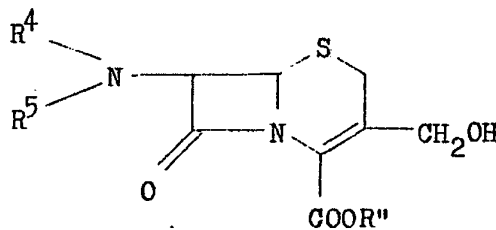
zol-1-il)acetilo; $R^3-CH-(CH_2)_3-C-\overset{O}{\parallel}$ en donde R" se define como
COOR"

anteriormente y R^3 es amino o un grupo acilamido en el cual el grupo acilo es alcanoilo C_1-C_4 , aroilo C_6-C_{12} , alcoxicarbonilo C_1-C_4 , benciloxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo C_5-C_6 , aril-oxicarbonilo C_6-C_{12} , ftaloilo, o uno de los grupos anteriores sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo consistente en alquilo C_1-C_4 , halo, nitro, alcoxi C_1-C_4 , ciano; o R^4 y R^5 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan ftalimido, una mitad imida cíclica de un ácido dicarboxílico C_3-C_{12} .

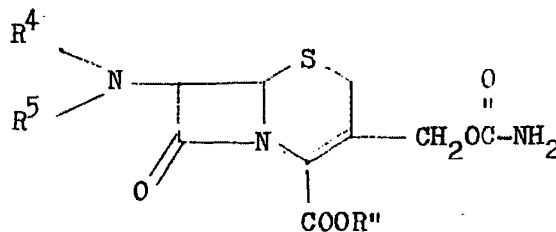
5.

10.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula:

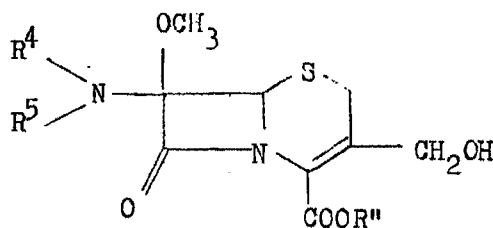


se convierte a un compuesto de fórmula:



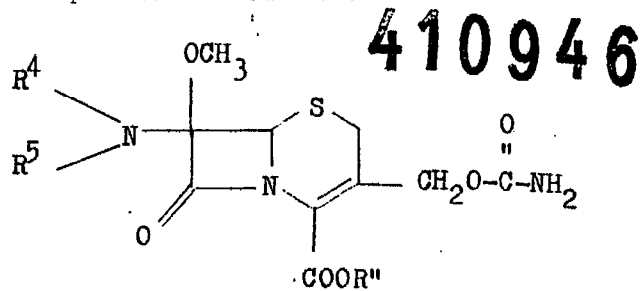
15.

6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



ME

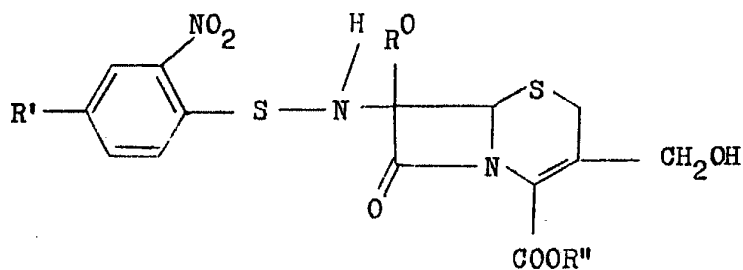
se convierte a un compuesto de fórmula:



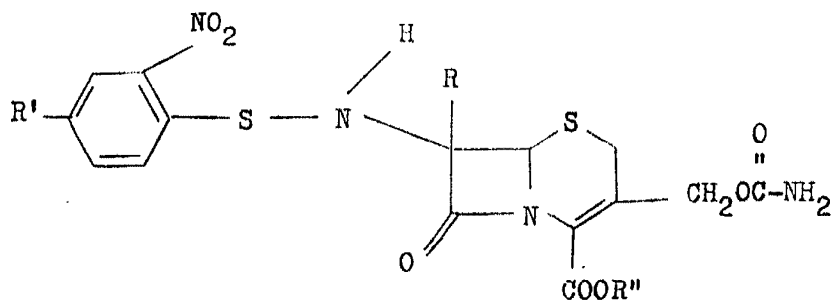
5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se hace reaccionar isocianato de tricloroacetilo con una 3-hidroximetil-cefalosporina, en presencia de un disolvente inerte, y a una temperatura de -10 a +30°C aproximadamente.

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la disociación de la 3-(N-tricloroacetil)carbamoiloximetil-cefalosporina se realiza en presencia de carbonato sódico a una temperatura de 0 a 40°C aproximadamente.

9.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



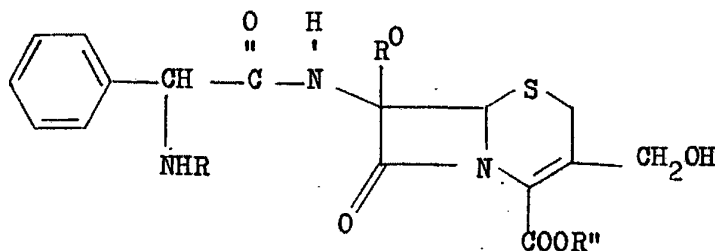
15. se convierte a un compuesto de fórmula:



ME

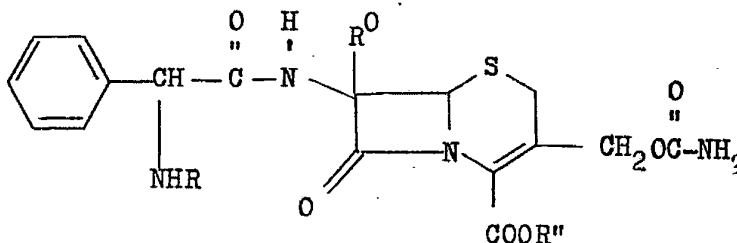


10.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



se convierte a un compuesto de fórmula:

5.



11.- Procedimiento para preparar 3-carbamoiloximetil-cefalosporinas primarias, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 24 ABR 1975

ELI LILLY AND COMPANY.

L. GARCÍA ACEVEDO Y COMP.ª

Firmado: L. García Acevedo

m/c