



411337

411337

P. - 52.996
1554/E

F. C. 13-3-75

Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad francesa

con domicilio en 35, Boulevard des Invalides, París 7^e,
Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE CE-
FALOSPORINAS"

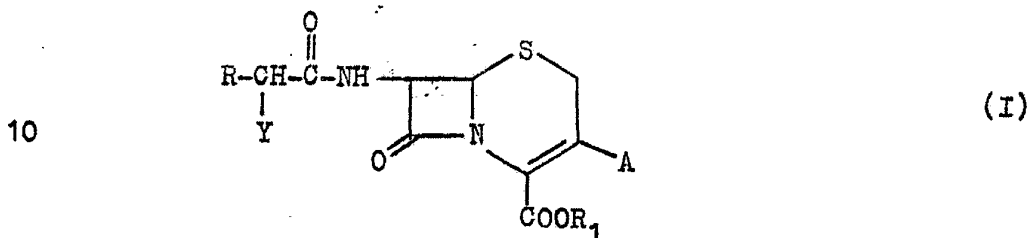
(Clase Internacional C07d)

411337



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de las cefalosporinas.

Más particularmente, la invención tiene por objeto la preparación de nuevos derivados de desacetoxi-
5 cefalosporina de la fórmula general I:



que se presentan en forma racémica u ópticamente activa,
15 en forma de una mezcla de isómeros cis o trans o en forma de uno de estos dos isómeros, fórmula en la que R representa un radical aminofenilo ó R', representando R' un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo nitro, o representando incluso un radical heterocíclico
20 como el radical tienilo o el radical piridilo; Y representa un grupo amino ó Y', representando Y' el radical NHCOOR'', siendo R'' un radical alcohilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, ó bien Y' representa Y''', siendo Y''' un átomo de hidrógeno o
25 un radical hidroxilo; R₁ representa un átomo de hidrógeno-

411337



no ó R'_1 , representando R'_1 el resto de un grupo éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, tal como un radical alcoholilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de cloro, o tal como un radical aralcoholilo que contiene de 7 a 15 átomos de carbono; A representa un radical cicloalcoholilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que puede contener un heteroátomo tal como el oxígeno o el azufre, así como sales de adición con los ácidos o las bases, minerales u orgánicos, de los productos citados de la fórmula I, cuando estos productos llevan funciones salificables, entendiéndose que, cuando R representa un radical aminofenilo, Y no puede representar un grupo amino o el radical $NHCOOR''$, y R_1 no puede representar R'_1 , y que cuando Y representa un grupo amino R_1 no puede representar R'_1 .

Entre los productos de la fórmula I, se citarán especialmente los que responden a la fórmula general I en los que R representa un radical fenilo, paratrotrofenilo, para-aminofenilo ó 2-tienilo, Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino, A representa un radical ciclopentilo, y R_1 representa un átomo de hidrógeno, así como sus sales, y particularmente el ácido L(+)
6R,7R,7-R(-)alfa-aminofenilacetamido-3-ciclopentil-



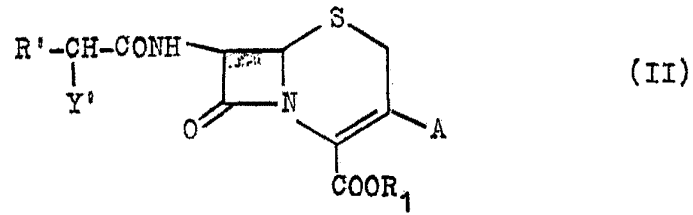
411337

-cef-3-em-4-carboxílico, así como sus sales.

Los productos antedichos poseen una actividad antibiótica muy interesante sobre las bacterias gram(+), tales como los estafilococos, los estreptococos y particularmente los estafilococos resistentes a las penicilinas.

Estas propiedades hacen a los productos citados, así como a sus sales terapéuticamente compatibles, aptos para ser empleados en el tratamiento de estafilococias, tales como las septicemias por estafilococos, estafilococias malignas de la cara, estafilococias cutáneas, piodermitis, llagas sépticas y supurantes, ántrax, flemones, erisipela, estafilococias agudas primarias o postgripales, bronconeumonías y supuraciones pulmonares.

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



20

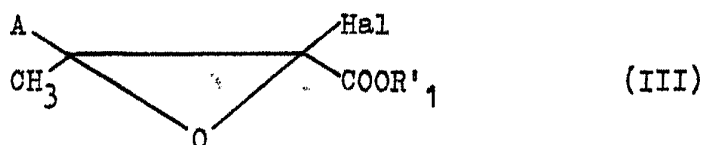
en la que R', Y', R₁ y A tienen el significado dado anteriormente, así como sus sales, son preparados por un procedimiento caracterizado por tratar un epóxido alfa-halo-

25

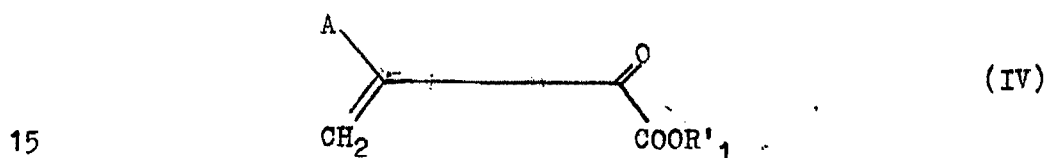
411337



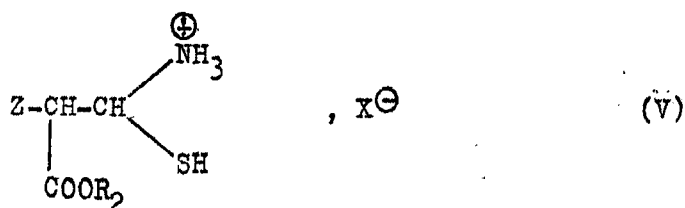
genado de la fórmula general



10 en la que A y R'₁ tienen el significado antedicho y Hal indica un átomo de cloro o de bromo, con un reactivo capaz de deshidrohalogenar la molécula, para conducir a un éster de ácido beta-metilen-alfa-oxo-carboxílico de la fórmula general:



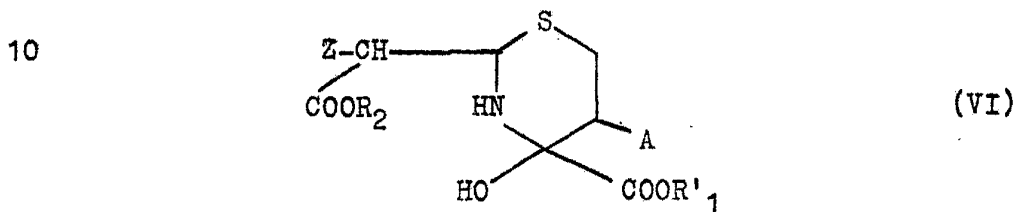
20 en la que R'₁ y A tienen el significado antedicho, que se hace reaccionar, en presencia de una amina terciaria débilmente básica, con un tioaminal de la fórmula general



411337



en la que Z representa un grupo imidocíclico eventualmen
te sustituido, un grupo benzoilamino o un grupo tioben-
zoilamino, R₂ representa un radical alcoholo lineal o ra
mificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un ra
5 dical aralcoholo que contiene de 7 a 15 átomos de carbo-
no, X[⊖] representa un anión halógeno o sulfúrico, para
obtener un derivado del 1,3-tiazano de la fórmula gene-
ral:



15 en la que Z, R'₁, R₂ y A tienen el significado antedicho,
pudiendo existir en forma de una mezcla de los dos isóme-
ros treo y eritro, o en forma de uno de estos dos, y des-
pués tratar el producto de la fórmula VI por medio de hi-
drazina o por hidrogenolisis, y después por medio de un
20 ácido, para obtener un derivado de la 2,3-dihidro-1,3-
-tiazina de la fórmula general

25

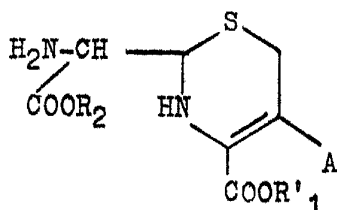
29-1-73

411337

6



5

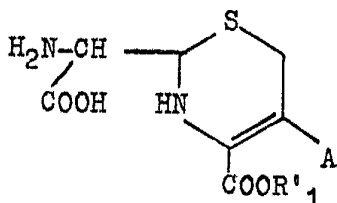


(VII)

10

en la que R'_1 , R_2 y A tienen el significado antes indicado, pudiendo existir en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro, o en forma de uno de estos dos, y después saponificar selectivamente el grupo $COOR_2$ del producto de la fórmula VII, por acción de un agente básico, para obtener el derivado correspondiente de la 2,3-dihidro-1,3-tiazina, de la fórmula general:

15



(VIII)

20

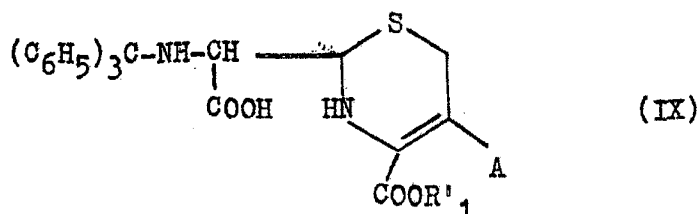
en la que R'_1 y A tienen el significado antedicho, pudiendo presentarse en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro, o en forma de uno de estos dos, y después tratar el producto de la fórmula VIII con un agente de tritilación, para obtener el derivado correspondiente de

29-1-73

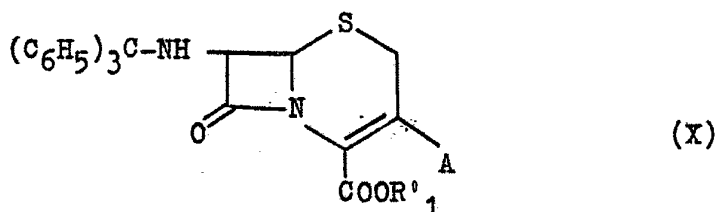
411337



la 2,3-dihidro-1,3-tiazina, de la fórmula general:



10 en la que R'₁ y A tienen el significado antedicho, pudiendo presentarse en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, y después someter el producto de la fórmula IX a una ciclización, por acción de un agente de lactamización, para obtener un derivado tritilaminado del grupo de las cefalosporinas, de la fórmula general



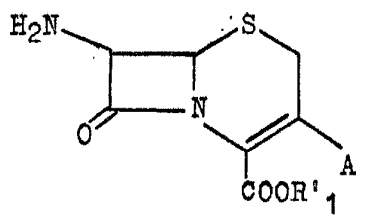
25 en la que R'₁ y A tienen el significado anterior, presentándose en forma de una mezcla de los dos isómeros cis y trans o en forma de uno de éstos, tratar después el producto de la fórmula X, bien por medio de un agente ácido



411337

en condiciones suaves para obtener un derivado aminado del cefam, de la fórmula general

5

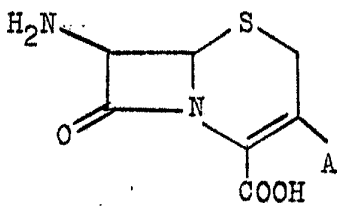


(XI)

10

en la que R'1 y A tienen el significado antedicho, que se presenta en forma de una mezcla de los dos isómeros cis y trans o en forma de uno de ellos, o bien por medio de un agente ácido en condiciones más severas, para obtener un derivado aminado del cefam, de la fórmula general

15



(XI')

20

en la que A tiene el significado antedicho, que se presenta en forma de una mezcla de los dos isómeros cis y trans o en forma de uno de éstos, y después hacer reaccionar, o bien el producto de la fórmula general XI con un ácido

25



411337

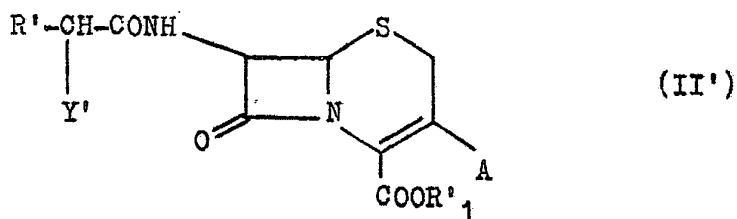
de la fórmula general:



5

en la que R' e Y' tienen el significado antes dicho, o con un derivado funcional de este ácido, para obtener un producto de la fórmula general:

10



15

que corresponde a un producto de la fórmula general II en el que R', Y' y A conservan los mismos significados y $R_1 = R'_1$, que se somete, eventualmente, cuando Y' representa Y''', teniendo Y''' el significado dado anteriormente, a la acción de un agente de hidrólisis ácido o de hidrogenolisis, para obtener un compuesto de la fórmula general

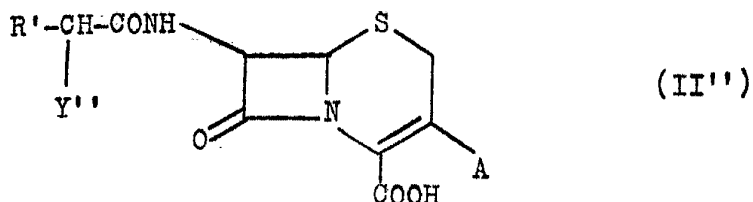
25

29-1-73



73

411337



10 que corresponde a un producto de la fórmula general II en el que R' y A conservan los mismos significados, R₁ = H e Y' = Y'', o bien el producto de la fórmula general XI' con un ácido de la fórmula general



20 en la que R' e Y'' tienen el significado antedicho, o con un derivado funcional de este ácido, para obtener un producto de la fórmula general II'', que corresponde a un producto de la fórmula general II en el que R' y A conservan los mismos significados, R₁ = H e Y' = Y'', y, si se desea, salificar los productos de la fórmula general II en los que R₁ = H.

25 Se pueden emplear diversos agentes de deshidrohalogenación para transformar el epóxido alfa-halogenado de la fórmula general III en éster de ácido beta-metilen-alfa-oxo-carboxílico de la fórmula general IV.

411337



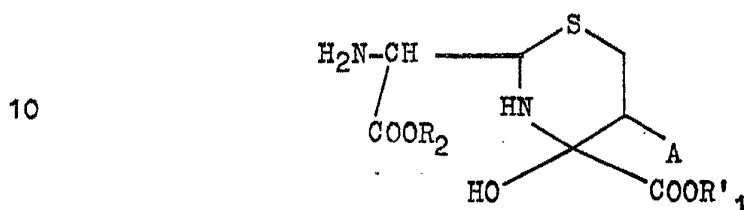
Se emplea preferiblemente el bromuro de litio, pero se pueden emplear también otras sales de litio tales como el cloruro o el acetato, sales de plata tal como el nitrato, el perclorato o el acetato, o incluso la sal de trietilamina del ditiofosfato de O,O-dimetilo, o un ácido de Lewis tal como el trifluoruro de boro o el cloruro de aluminio. La reacción es efectuada en un disolvente orgánico que preferiblemente sea un buen disolvente de los productos y de los reactivos puestos en contacto; así pues se pueden emplear la hexametilfosforotriamida, el dimetilsulfóxido, la dimetilformamida, el acetonitrilo, la acetona o el tetrahidrofurano. La amina débilmente básica en cuya presencia se efectúa la condensación del tioaminal de la fórmula general V con el éster de ácido beta-metilen-alfa-oxo-carboxílico de la fórmula general IV, es preferiblemente la trietilamina. Se puede efectuar igualmente esta condensación en presencia de otras aminas terciarias, y especialmente en presencia de aminas aromáticas, tales como la piridina, una picolina, una colidina o una quinoleína. En la transformación del derivado VI en derivado de la fórmula general VII, cuando Z representa un grupo imido cíclico eventualmente sustituido, se efectúa preferiblemente la reacción por cambio de función con la hidrazina, mientras que en el caso en que Z representa un grupo benzoilamino o un gru-

411337



po tiobenzoilamino se procede preferiblemente a una hidrogenolisis en presencia de un catalizador, tal como el platino o el paladio.

5 Esta transformación va seguida de un tratamiento ácido para deshidratar el producto intermedio no aislado, de la fórmula general



15 y obtener el producto de la fórmula VII. Se trabaja preferiblemente con ayuda de ácido clorhídrico, pero se pueden emplear igualmente otros ácidos minerales, como por ejemplo el ácido sulfúrico o el ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos, tales como por ejemplo el ácido para-

20 El agente básico que se emplea para efectuar la saponificación selectiva del grupo COOR₂ del producto de la fórmula general VII es, preferiblemente, el hidróxido de sodio; se pueden emplear igualmente el hidróxido de potasio, el hidróxido de litio o un carbonato de metal alcalino, tal como el carbonato de sodio o el

25

411337



carbonato de potasio; además, la saponificación por medio de estos diferentes agentes se efectúa preferiblemente en frío. El agente de tritilación con el que se tratan los productos de la fórmula general VIII es el cloruro de tritilo, y la reacción se efectúa en presencia de un agente alcalino, y más particularmente en presencia de una amina terciaria elegida entre la trimetilamina, la trietilamina, la N-metilpiperidina, la piridina, la N-metilpirrolidina y la quinoleína.

10 Como agente de lactamización para transformar los productos de la fórmula general IX en productos de la fórmula general X, se emplea preferiblemente una dialcohol o diciticloalcoholcarbodiimida, tal como la diciticlohexilcarbodiimida o la diisopropilcarbodiimida, y la reacción se efectúa en un disolvente polar, tal como el nitrometano, una amida disustituída, un sulfóxido, el acetonitrilo, y en presencia de una amina terciaria, tal como la piridina, una colidina o una dialcoholanilina, pudiendo contener este medio un disolvente adicional como el cloruro de metileno o el cloroformo.

20 El agente ácido que se hace reaccionar en condiciones suaves con los productos de la fórmula general X para obtener los productos de la fórmula general XI, puede ser un ácido mineral u orgánico empleado en frío, tal como el ácido clorhídrico diluido o el ácido

6 FEB. 1973

411337



acético; se puede trabajar en el seno de un disolvente orgánico, tal como el nitrometano, el cloroformo, el cloruro de metileno o el metanol.

5 El agente ácido que se hace reaccionar en condiciones más severas con los productos de la fórmula general X para obtener los productos de la fórmula general XI', es preferiblemente el ácido clorhídrico gaseoso. Se puede emplear igualmente un ácido orgánico fuerte, como por ejemplo el ácido trifluoroacético.

10 El ácido de la fórmula general XII que se hace reaccionar con los productos de la fórmula general XI, se emplea preferiblemente en forma de uno de sus derivados funcionales, tales como el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido formado in situ por acción de la diciohexilcarbodiimida sobre el ácido; se pueden emplear
15 igualmente otros halogenuros o también otros anhídridos formados in situ por acción, particularmente, de una dialcoholcarbodiimida o de una dicioalcoholcarbodiimida sobre el ácido XII, y se pueden emplear igualmente otros
20 derivados de ácidos, tales como la azida de ácido, la amida de ácido o un éster de ácido. En el caso en que la reacción del producto de la fórmula general XI se efectúa con un halogenuro del ácido de la fórmula general XII, se trabaja preferiblemente en presencia de un agente bá-
25 sico que se podrá elegir entre los carbonatos de metales

411337



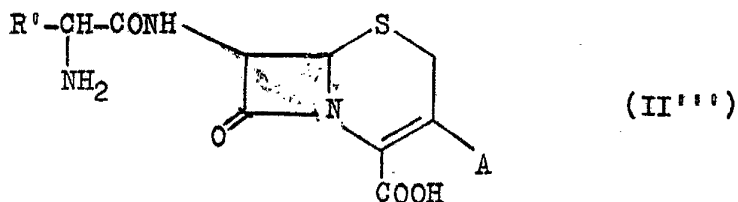
alcalinos, una trialcohilamina o la piridina.

5 Cuando, en los productos de la fórmula general II, Y' representa Y'', el producto de la fórmula general II se somete eventualmente a la acción de un agente de hidrólisis ácido o de hidrogenolisis. Como agente de hidrólisis ácido se puede emplear el ácido clorhídrico, especialmente en mezcla con ácido acético, y, como agente de hidrogenolisis, un agente reductor, como el sistema zinc-ácido acético. Se emplea preferiblemente un agente de hidrólisis ácido, y más particularmente el ácido trifluoroacético.

10

Los productos de la fórmula I que responden a la fórmula II''':

15



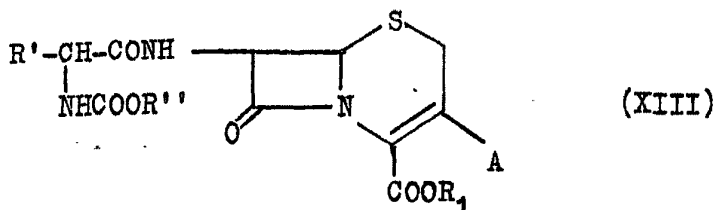
20

en la que R' y A tienen el significado dado anteriormente, así como sus ésteres y sus sales, pueden ser preparados por un procedimiento caracterizado porque se somete a la acción de un agente de hidrólisis ácido o de hidrogenolisis, un producto de la fórmula:

25

29-1-73

411337



10 en la que R', R'', R₁ y A tienen el significado antedicho, para obtener el producto de la fórmula II''', que, si se desea, es esterificado o salificado.

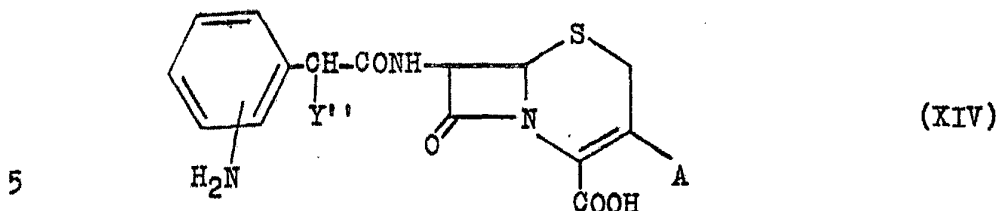
15 Como agente de hidrólisis ácido se puede emplear el ácido clorhídrico, especialmente en mezcla con el ácido acético. Como agente de hidrogenólisis se puede emplear un agente reductor, como el sistema zinc-ácido acético.

Se emplea preferiblemente un agente de hidrólisis ácido, y más particularmente el ácido trifluoroacético.

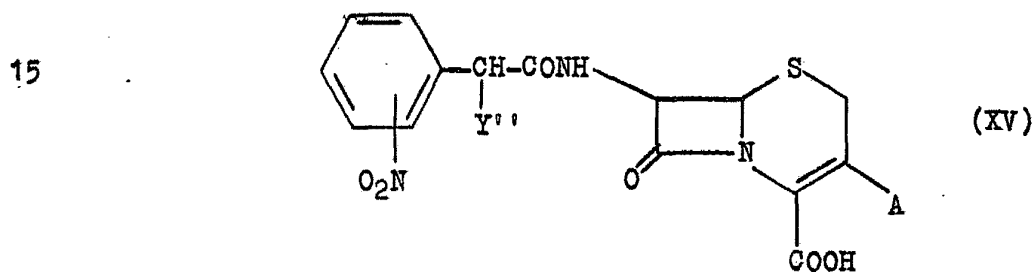
20 Los productos de la fórmula I que responden a la fórmula general XIV

25

29-1-73



10 en la que Y' y A tienen el significado antedicho, 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 producto de la fórmula



20 en la que Y' y A tienen el significado antes dicho, para obtener un producto de la fórmula XIV que, si se desea, se esterifica o salifica.

25 El agente de reducción que se puede emplear es el hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

411337

6



metal de la familia del platino, tal como el paladio.

El catalizador es fijado preferiblemente sobre un soporte inerte, tal como carbón, un sulfato de metal alcalinotérreo, carbonato alcalinotérreo, alúmina, magnesia o talco.

5

Como puede observarse, los tres procedimientos explicados anteriormente conducen a productos comprendidos en la fórmula general I. Como se indica en estos procedimientos, ciertos compuestos pueden ser esterificados o salificados.

10

Los compuestos que se pueden esterificar son los que corresponden a la fórmula general II en la que R', Y' y A conservan todos los significados antes citados, y R₁ representa un átomo de hidrógeno.

15

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

Los compuestos que se pueden salificar son los que corresponden a la fórmula general I en la que R, Y y A conservan los significados antedichos, y R₁ representa un átomo de hidrógeno. La salificación de estos compuestos puede efectuarse con ayuda de una base mineral u orgánica, tal como la sosa, la potasa, la trietilamina, la dicitclohexilamina, la difenilendiamina o la dibencil-etilendiamina.

20

25

411337



Se pueden igualmente salificar los compues-
tos de la fórmula general I cuando A y R₁ conservan los
significados antedichos y al menos uno de los dos susti-
tuyentes R o Y representa un radical amino o un radical
que contiene un grupo amino. La salificación puede efec-
5 tuarse entonces con ayuda de un ácido mineral u orgánico.
Como ácido mineral se citarán especialmente los ácidos
hidrácidos, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el
ácido nítrico o el ácido bórico.

10 Como ácido orgánico se puede emplear el
ácido fórmico, el ácido acético, el ácido benzoico, el
ácido salicílico o el ácido paratoluensulfónico.

Por otro lado, ha de indicarse que los com-
puestos empleados al principio de los dos últimos proce-
15 dimientos descritos anteriormente pueden ser preparados
poniendo en práctica el primer procedimiento.

Los compuestos de la fórmula general III
empleados al comienzo del procedimiento pueden ser pre-
parados por un método análogo al descrito por DARZENS
20 (Actas de la Acad. de Ciencias, 151, 1910, págs. 203 y
883).

Los tioaminales de la fórmula general V
que se hacen reaccionar con los ésteres de ácidos beta-
-metilen-alfa-oxocarboxílicos de la fórmula general IV,
25 pueden ser preparados por un método análogo al descrito

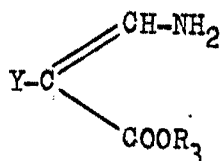
411337

6



en la patente francesa N° 2.130.800. Este método consiste en tratar una enamina de la fórmula general:

5



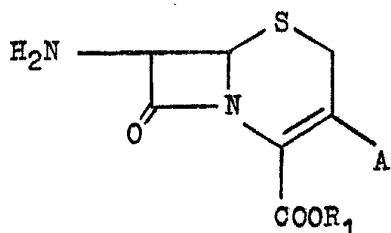
10

con sulfuro de hidrógeno, en presencia de un ácido XH, para obtener el compuesto deseado, conservando Y, R₃ y X los significados antes citados, pudiendo ser preparadas particularmente las enaminas anteriores por un método análogo al descrito en la patente francesa N° 1.469.529.

15

El procedimiento de la invención permite obtener los nuevos derivados aminados del cefam de la fórmula XVI :

20



(XVI)

25

en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o el resto de un grupo éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, tal como un radical alcohilo

29-1-73

411337



5 lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de cloro, o tal como un radical aralcohilo que contiene de 7 a 15 átomos de carbono, y A representa un radical cicloalcohilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, que puede llevar un heteroátomo tal como el oxígeno o el azufre.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

10

Ejemplo 1: Acido L(+)-6R,7R,7(-)alfa-aminofenilacetamido/3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxilico:

15

Etapa A : 3-ciclopentil-2-oxo-3-butenato de terc-butilo:

1) 2-cloro-3-ciclopentil-2,3-epoxi-butanoato de terc-butilo

20

Se enfría a -30°C , bajo agitación y bajo atmósfera inerte, una mezcla que comprende 12,3 g. de ciclo-pentilmetilcetona y 18,5 g. de dicloroacetato de terobuti-lo; se introduce, a esta temperatura, una disolución de 12,2 g. de terbutilato de potasio en 60 cm^3 de tetrahi-drofurano. Se deja llegar a la temperatura ambiente, se añaden hexano y agua, y después se separa la fase orgáni-ca, que se lava con agua y se seca sobre sulfato de mag-

25

29-1-73

411337



nesio. Después de la evaporación de los disolventes hasta sequedad, se obtiene un residuo oleoso de 2-cloro-3-ciclopentil-2,3-epoxi-butanoato de terbutilo, que se emplea tal como se obtiene.

5

2) 3-ciclopentil-2-oxo-3-butenoato de terbutilo

Se introducen 26,5 g. del producto anterior en una disolución de 3 g. de carbonato de litio y 20 g. de bromuro de litio en 100 cm³ de hexametilfosforotriamida. Se agita durante una hora a temperatura ambiente, y después se añaden éter de petróleo y agua. Se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, y se filtra.

10

Después de la evaporación del disolvente, se obtiene un residuo oleoso que se emplea tal como se obtiene en la etapa siguiente.

15

Espectro U.V. (etanol)

Máx. a 229 milimicras $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 156$

20

Etapas B: 2-(alfa-metoxicarbonil-alfa-ftalimidometil)4-terbutoxicarbonil-5-ciclopentil-4-hidroxi-1,3-tiazano, isómero treo:

1) Preparación : clorhidrato del tioaminal del ftalimidomalonaldehidato de metilo

25

29-1-73

411337



Se disuelven 12 g. de sulfuro de hidrógeno, 8 g. de ácido clorhídrico gaseoso, y 50 g. de 2-ftalimido-3-aminoacrilato de metilo (obtenido según el procedimiento descrito en la patente francesa Nº 1.469.529) en 400 cm³ de nitrometano enfriados 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 después con éter, y se seca. Se obtiene un primer lote de 17,1 g. de clorhidrato de tioaminal del ftalimidomalonaldehidato de metilo (isómero 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 10460 10465 10470 10475 10480 10485 10490 10495 10500 10505 10510 10515 10520 10525 10530 10535 10540 10545 10550 10555 10560 10565 10570 10575 10580 10585 10590 10595 10600 10605 10610 10615 10620 10625 10630 10635 10640 10645 10650 10655 10660 10665 10670 10675 10680 10685 10690 10695 10700 10705 10710 10715 10720 10725 10730 10735 10740 10745 10750 10755 10760 10765 10770 10775 10780 10785 10790 10795 10800 10805 10810 10815 10820 10825 10830 10835 10840 10845 10850 10855 10860 10865 10870 10875 10880 10885 10890 10895 10900 10905 10910 10915 10920 10925 10930 10935 10940 10945 10950 10955 10960 10965 10970 10975 10980 10985 10990 10995 11000 11005 11010 11015 11020 11025 11030 11035 11040 11045 11050 11055 11060 11065 11070 11075 11080 11085 11090 11095 11100 11105 11110 11115 11120 11125 11130 11135 11140 11145 11150 11155 11160 11165 11170 11175 11180 11185 11190 11195 11200 11205 11210 11215 11220 11225 11230 11235 11240 11245 11250 11255 11260 11265 11270 11275 11280 11285 11290 11295 11300 11305 11310 11315 11320 11325 11330 11335 11340 11345 11350 11355 11360 11365 11370 11375 11380 11385 11390 11395 11400 11405 11410 11415 11420 11425 11430 11435 11440 11445 11450 11455 11460 11465 11470 11475 11480 11485 11490 11495 11500 11505 11510 11515 11520 11525 11530 11535 11540 11545 11550 11555 11560 11565 11570 11575 11580 11585 11590 11595 11600 11605 11610 11615 11620 11625 11630 11635 11640 11645 11650 11655 11660 11665 11670 11675 11680 11685 11690 11695 11700 11705 11710 11715 11720 11725 11730 11735 11740 11745 11750 11755 11760 11765 11770 11775 11780 11785 11790 11795 11800 11805 11810 11815 11820 11825 11830 11835 11840 11845 11850 11855 11860 11865 11870 11875 11880 118

411337



-ciclopentil-3-butenato de terbutilo en 50 cm³ de etanol, se le añaden 14 g. del clorhidrato del tioaminal del ftalimidomalonalaldehidato de metilo (isómero treo). En el medio de reacción mantenido a 0°C se introducen gota a gota 6,3 cm³ de trietilamina, y después se agita a esta temperatura durante una hora. Se filtra con succión el precipitado obtenido, se lava con una disolución acuosa de etanol al 50%, y después con éter isopropílico. Se seca bajo presión reducida a 40°C, y se obtienen 11 g. de 2-(alfa-metoxicarbonil-alfa-ftalimidometil)4-terbutoxicarbonil-5-ciclopentil-4-hidroxi-1,3-tiazano, isómero treo, en forma de cristales incoloros, solubles en cloruro de metileno y cloroformo, poco solubles en alcohol y éter, e insolubles en agua, que funden a 140°C.

15 Análisis: C₂₅H₃₂N₂O₇S = 504,6
Calculado: C 59,51% H 6,39% N 5,55% S 6,35%
Encontrado C 59,3 6,4 5,3 6,6

20 Etapa C : Clorhidrato de 2-(alfa-metoxicarbonil-alfa-amino-
metil)-4-terbutoxicarbonil-5-ciclopentil-2,3-dihidro-
-1,3-tiazina, isómero treo:

86 g. del producto preparado en la etapa anterior se añaden a 95 cm³ de una disolución 2M de hidrato de hidrazina en dimetilformamida. La disolución formada se agita durante una hora a temperatura ambiente, y



411337

después se añaden 800 cm³ de éter que contienen 17 cm³
de ácido acético; la mezcla obtenida se agita durante
dos horas, y después se filtra con succión el precipita-
do formado, que se lava con éter. Las fases orgánicas
5 reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de
bicarbonato de sodio, y después con agua; se secan so-
bre sulfato de magnesio y se tratan lentamente con una
disolución etanólica 10N de ácido clorhídrico. El pre-
cipitado formado se escurre, se lava con éter y se re-
10 cristaliza por disolución en 60 cm³ de metanol caliente,
y adición posterior de 100 cm³ de éter etílico y 200 cm³
de éter isopropílico. Se obtienen así 29,6 g. de clor-
hidrato de 2-(alfa-metoxicarbonil-alfa-aminometil)-4-
-terbutoxicarbonil-5-ciclopentil-2,3-dihidro-1,3-tiazi-
15 na, isómero treo, en forma de cristales incoloros, solu-
bles en metanol y etanol, poco solubles en acetato de
etilo, insolubles en éter, que funden a 150°C.

Análisis: C₁₇H₂₉ClN₂O₄S = 392,94

Calculado: C 51,95; H 7,44; N 7,14; Cl 9,02; S 8,16%

20 Encontrado: 51,7 7,6 7,4 8,8 8,2

Etapa D: 2-(alfa-carboxi-alfa-aminometil)-4-terbutoxicar-
bonil-5-ciclopentil-2,3-dihidro-1,3-tiazina:

25 Se disuelven 15,7 g. del clorhidrato obte-
nido en la etapa anterior en una mezcla de 80 cm³ de ace-



411337

5 tona y 16 cm³ de agua. Se enfría a 0°C, y se añaden, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, 38 cm³ de hidróxido de sodio 2N. Se agita durante diez minutos a 5°C, y después se hace burbujear gas carbónico durante quince minutos. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua, con acetona y con éter. Se seca bajo vacío a 40°C, y se obtienen 12 g. de 2-(alfa-carboxi-alfa-aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-ciclopentil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, en forma de cristales incoloros solubles en agua, poco solubles en etanol e insolubles en éter, que funden a 170°C.

10 Análisis: C₁₆H₂₆N₂O₄S = 342
Calculado: C 56,12; H 7,65; N 8,18; S 9,36 %
Encontrado: 55,9 7,9 8,0 9,7 %

15 Etapa E: 2-(alfa-carboxi-alfa-tritilaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-ciclopentil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero tres:

20 Se disuelven 1,7 g. del aminoácido preparado en la etapa anterior en 22 cm³ de cloroformo. La disolución se enfría a -55°C y se le añaden 0,85 cm³ de trietilamina. Se añade gota a gota la mitad de una disolución de 1,7 g. de cloruro de tritilo en 10 cm³ de cloroformo, se añaden de nuevo 0,85 cm³ de trietilamina, y después
25 el resto de la disolución de cloruro de tritilo.

29-1-73

411337

6 FEB 1953



Se deja que alcance la temperatura ambiente, y después se evapora bajo presión reducida la mezcla de reacción. Se toma de nuevo el residuo en éter y en agua, se decanta la fase orgánica, que se lava con ácido clorhídrico diluido y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se tritura con éter isopropílico, lo que le hace cristalizar. Se añade hexano, se escurren los cristales y se secan, lo que da 1,5 g. de 2-(alfa-carboxi-alfa-tritilaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-ciclopentil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómero treo, en forma de cristales incoloros, solubles en cloroformo, poco solubles en metanol y etanol, insolubles en agua, que funden a 190°C.

Análisis: $C_{35}H_{40}N_2O_4S = 584,7$
Calculado: C 71,89; H 6,90; N 4,79; S 5,48 %
Encontrado: 72,2 6,8 4,5 5,4 %

Etapa F: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-tritilamino-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico:

19,5 g. del derivado tritilado obtenido en la etapa anterior se disuelven en 140 cm³ de cloroformo y 600 cm³ de nitrometano. Se enfría a 5°C, se añaden 7,2 g. de dicitclohexilcarbodiimida, y, pasados quince minutos de agitación, 12 cm³ de piridina. Se agita durante

411337



una noche a temperatura ambiente, y después se filtra con succión el material insoluble, que se enjuaga en éter. Se evaporan los filtrados reunidos, se toma de nuevo el residuo en 50 cm³ de cloruro de metileno, se filtra con succión de nuevo y se evapora hasta sequedad. El residuo se toma de nuevo en etanol y se hace cristalizar. Se filtra con succión el precipitado obtenido, lo que da 13,1 g. de éster terc-butílico del ácido DL-cis-7-tritilamino-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros solubles en cloruro de metileno y en cloroformo, poco solubles en metanol, etanol y éter, e insolubles en agua, que funden a 210°C.

Análisis: C₃₅H₃₈N₂O₃S = 566,7
Calculado: C 74,18; H 6,76; N 4,94; S 5,65 %
Encontrado: 74,0 7,1 4,7 5,5 %

Etapa G: Éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico:

Se disuelven 5,8 g. del éster tritilado obtenido en la etapa anterior en 10 cm³ de cloroformo y 6 cm³ de metanol. Se añaden 2 cm³ de disolución en etanol de ácido clorhídrico 10 N y se dejan en contacto durante diez minutos a temperatura ambiente. Se diluyen con 60 cm³ de éter, lo que da un precipitado que se filtra con succión y se lava con éter; el precipitado se pone de nue



411337

vo en disolución acuosa de bicarbonato de sodio. Se some
 te a extracción con cloruro de metileno, se seca la fase
 orgánica, y se concentra hasta sequedad. Se toma de nue-
 vo el residuo en éter isopropílico, lo que da cristales
 5 que se filtran con succión y se lavan con hexano. Se ob-
 tienen así 3,1 g. de éster terbutílico del ácido DL-cis-
 -7-amino-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma
 de cristales incoloros solubles en cloruro de metileno y
 acetato de etilo, poco solubles en éter isopropílico, in-
 10 solubles en agua y en hexano, y que funden a 150°C.

Análisis: $C_{16}H_{24}N_2O_3S = 324,45$
 Calculado: C 59,24; H 7,46; N 8,64; S 9,86 %
 Encontrado: 59,4 7,7 8,5 9,6 %

15 Etapa H: Acido DL-cis-7-amino-3-ciclopentil-cef-3-em-4-
-carboxílico:

Se enfría a 0°C una mezcla de 585 mg. del
 éster terbutílico del ácido 7-tritilamino-3-ciclopentil-
 -cef-3-em-4-carboxílico, y 12 cm³ de nitrometano, se ha-
 ce pasar una corriente de ácido clorhídrico gaseoso du-
 20 rante quince minutos, y se evapora hasta sequedad bajo
 presión reducida. Se toma de nuevo el residuo en éter y
 se filtran con succión los cristales obtenidos. Estos
 cristales se disuelven en 2 cm³ de etanol y 1 cm³ de agua,
 25 se añade piridina hasta pH=4 y se agita hasta aparición

411337



de cristales. Se filtran con succión estos cristales, se enjuagan con etanol y se secan. Se obtienen así 240 mg. de ácido DL-cis-7-amino-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros poco solubles en etanol, insolubles en agua y en éter, que funden a 250°C.

Análisis: $C_{12}H_{16}N_2O_3S = 268,34$

Calculado: C 53,72; H 6,01; N 10,44; S 11,93 %

Encontrado: 53,5 5,9 10,7 11,9 %

10 Etapa I: Acido L(+)-6R,7R-7- α -R(-)-alfa-aminofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico:

15 1) Ester terbutílico de los ácidos 7- α -R(-)-alfa-terbutoxicarbamido-fenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílicos diastereoisómeros:

3 g. de ácido R(-)-alfa-terbutoxicarbamidofenilacético se disuelven en 20 cm³ de cloroformo. Se enfrían a +5°C con agitación, y se añaden 1,3 g. de diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita durante diez minutos y se añaden 0,5 cm³ de piridina y 1,6 g. del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico preparado en la etapa G. La agitación se continúa durante una hora a temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado presente y el filtrado se evapora hasta sequedad; el residuo obtenido se toma



411337

de nuevo en una mezcla de acetato de etilo-cloruro de me-
tileno 4-1. La disolución orgánica se lava con agua y
con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se se-
ca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad.
5 El residuo es triturado con éter isopropílico, lo que da
2,7 g. de cristales incoloros.

2) Separación de los dos diastereoisómeros:

10 Se ponen en suspensión los 2,7 g. de cris-
tales obtenidos en el párrafo anterior, en 25 cm³ de éter,
se filtran con succión los cristales restantes y se se-
can, lo que da 1,3 g. de producto que funde a 185°C.

15 El filtrado eterificado anterior se evapora
hasta sequedad y el residuo obtenido se enlecha en he-
xano, lo que da 1,2 g. de producto que funde a 125°C.

3) Acido I(+)-6R,7R-7-R(-)-alfa-aminofenilacetamido-3-
-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico:

20 1 g. del producto que funde a 125°C aisla-
do en el párrafo anterior se disuelve en 10 cm³ de ácido
trifluoroacético. Se dejan en contacto durante una hora
a temperatura ambiente, y después se evapora el ácido
trifluoroacético bajo vacío. Se añaden 20 cm³ de éter iso-
propílico, lo que da unos cristales que se filtran con
25 succión, y después se agitan en agua que contiene piridina.

411337



Se filtran con succión los cristales obtenidos y se recristalizan en etanol acuoso al 50%, lo que da 495 mg. de ácido L(+)-6R,7R-7- α -(-)-alfa-aminofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros poco solubles en agua y etanol, insolubles en éter, que funden a 200°C con descomposición. $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,5%, ácido clorhídrico 0,1 N).

Análisis: $C_{20}H_{23}N_3O_4S = 401,5$
Calculado: C 59,84; H 5,78; N 10,46; S 7,99 %
10 Encontrado: 59,9 5,7 10,8 7,9 %

Ejemplo 2: Acido DL-cis-7-paranitrofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico

15 Etapa A: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-paranitrofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico:

Se mezclan, con agitación y bajo nitrógeno, 1,45 g. de ácido paranitrofenilacético y 880 mg. de dicitlohexilcarbodiimida en 10 cm³ de nitrometano y 4 cm³ de cloroformo, se dejan en contacto durante veinticinco minutos a la temperatura ambiente, y se filtra con succión el material insoluble, que se enjuaga con cloroformo; a los filtrados reunidos se añaden 650 mg. de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, obtenido en la etapa G del ejemplo 1, y 0,8 cm³

20
25

411337

6



de piridina, y se agita durante una hora y media a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución orgánica se trata con una disolución acuosa de ácido clorhídrico N, después con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, y después con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. El residuo se toma de nuevo en éter, lo que da cristales que se filtran con succión y se enjuagan con éter. Después del secado, se obtienen 905 mg. del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-paranitrofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros.

Etapa B: Acido DL-cis-7-paranitrofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 244 mg. del éster terbutílico obtenido anteriormente en 2,5 cm³ de ácido trifluoroacético, se dejan en contacto durante ocho minutos a temperatura ambiente, y después se evapora hasta sequedad bajo vacío; el residuo se toma de nuevo con benceno y se evapora de nuevo hasta sequedad. El residuo se tritura con éter, lo que le hace cristalizar. Los cristales se filtran con succión, se lavan con éter y se secan. Se obtienen así 174 mg. de ácido DL-cis-7-paranitrofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros poco solubles en etanol, insolubles

411337



en agua y en éter, que funden a 170°C.

Análisis: $C_{20}H_{21}N_3O_6S = 431,47$

Calculado: C 55,68; H 4,91; N 9,74; S 7,42 %

Encontrado: 55,5 5,2 9,6 7,3 %

5

Ejemplo 3: Acido DL-cis-7-paraaminofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico

1) Preparación del catalizador:

10

Se mezclan 900 mg. de carbón activo (comercializado con el nombre de Noir L2S por la firma CECA) con 2,8 cm³ de disolución acuosa al 2% de cloruro de paladio y 27 cm³ de agua, se agita y se hace pasar una corriente de hidrógeno; después de la absorción de 43 cm³ de hidrógeno, el carbón activo paladiado se filtra con succión y se enjuaga con agua.

15

2) Reducción:

20

Se disuelven 900 mg. de ácido DL-cis-7-para-nitrofenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico en 7 cm³ de dimetilformamida y 2,5 cm³ de ácido clorhídrico N, se añade el carbón activo paladiado preparado en el párrafo anterior, se purga con nitrógeno y se hace pasar una corriente de hidrógeno bajo agitación. Una vez que termina la absorción de hidrógeno, el catalizador se

25

411337



5 filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se toma de nuevo en agua, se añade formiato de amonio hasta pH = 3-4, se filtran con succión los cristales y se seca a 50°C. Se obtiene así ácido DL-cis-7-paraamino-
fenilacetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros, solubles en etanol, poco solubles en agua e insolubles en éter.

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

Etapa A: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)acetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico:

15 Trabajando como en la etapa A del ejemplo 2, pero empleando 1,14 g. de ácido 2-tienilacético, se obtienen 810 mg. de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)acetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros.

20 Etapa B: Acido DL-cis-7-(2'-tienil)acetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico:

25 Trabajando como en la etapa B del ejemplo 2, pero empleando 225 mg. del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)acetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, se obtienen 130 mg. de ácido DL-cis-7-



411337

-(2'-tienil)acetamido-3-ciclopentil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros poco solubles en agua, insolubles en éter, que funden a 220°C.

Análisis: $C_{18}H_{20}N_2O_4S_2 = 392,50$

5 Calculado: C 55,10; H 5,14; N 7,14; S 16,31 %
Encontrado: 55,0 5,2 7,1 16,1 %

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 7 de Septiembre de 1.972, bajo el N° 72.31699, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva que 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:

25

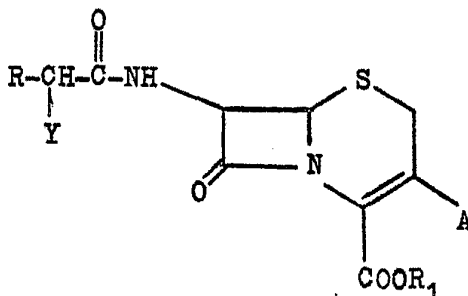
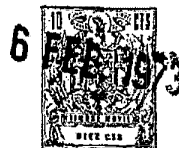
1ª.- Un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula I:

29-1-73

- 37 -

MLC

411337



(I)

5

10

15

20

25

que se presentan en forma racémica u ópticamente activa,
 en forma de una mezcla de isómeros cis o trans o en for
 ma de uno de estos dos isómeros, fórmula en la que R re
 presenta un radical aminofenil ó R', representando R' un
 radical fenilo eventualmente sustituido por uno o varios
 átomos de halógeno o por un grupo nitro, o representando
 también un radical heterocíclico, como el radical tieni
 lo o el radical piridilo, Y representa un grupo amino ó
 Y', representando Y' el radical NHCOOR'', siendo R'' un
 radical alcoholo lineal o ramificado que contiene de 1 a
 5 átomos de carbono, ó Y' es Y'', siendo Y'' un átomo de
 hidrógeno o un radical hidroxilo; R₁ representa un átomo
 de hidrógeno o R'₁, representando R'₁ el resto de un gru
 po éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o
 por hidrogenolisis, tal como un radical alcoholo lineal
 o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,
 eventualmente sustituido por uno o varios átomos de clo-

29-1-73

- 38 -

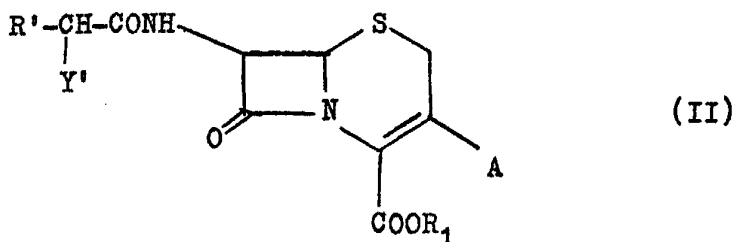
MGE

411337



ro, o tal como un radical aralcohilo que contiene de 7 a
15 átomos de carbono; A representa un radical cicloalco-
hilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que puede con-
tener un heteroátomo tal como el oxígeno o el azufre, en-
tendiéndose que, cuando R representa un radical aminofe-
nilo, Y no puede representar un grupo amino ni el radical
NHCOOR', y R₁ no puede representar R', y que cuando Y
representa un grupo amino, R₁ no puede representar R',
es decir compuestos que responden a la fórmula II:

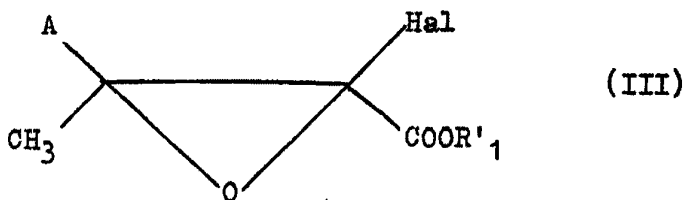
10



15

en la que R', Y', R₁ y A tienen el significado dado an-
teriormente, así como sus sales, caracterizado por tra-
tar un epóxido-alfa-halogenado, de la fórmula general

20



25

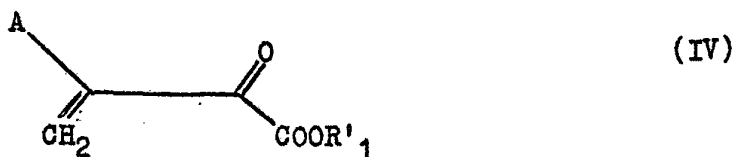
29-1-73

mE

411337.6



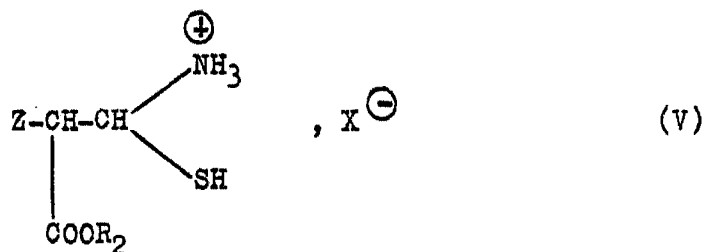
en la que A y R'₁ tienen el significado antedicho y Hal indica un átomo de cloro o de bromo, con un reactivo capaz de deshidrohalogenar la molécula, para obtener un éster de ácido beta-metilen-alfa-oxo-carboxílico de la fórmula general



10

en la que R'₁ y A tienen el significado antedicho, que se hace reaccionar, en presencia de una amina terciaria débilmente básica, con un tioaminal de la fórmula general

15



20

en la que Z representa un grupo imido cíclico eventualmente sustituido, un grupo benzoilamino o un grupo tio-benzoilamino, R₂ representa un radical alcohilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o

25

29-1-73

- 40 -

mE

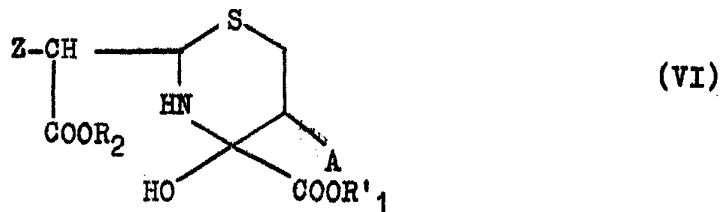
411337

6



un radical aralcohilo que contiene de 7 a 15 átomos de carbono, X^{\ominus} representa un anión halógeno o sulfúrico, para obtener un derivado de 1,3-tiazano de la fórmula general:

5

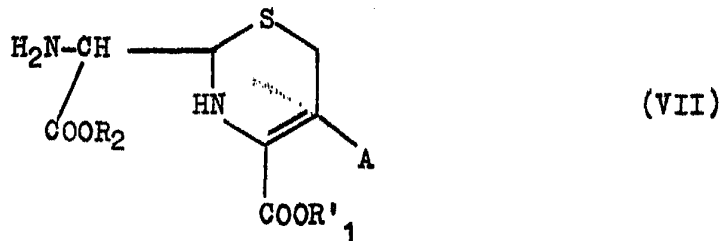


10

en la que Z, R'1, R2 y A tienen el significado antedicho, pudiendo existir en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro o en forma de uno de ellos, por tratar después el producto de la fórmula VI con hidrazina o por hidrogenolisis, y después con un ácido para obtener un derivado de la 2,3-dihidro-1,3-tiazina de la fórmula general:

15

20



25

29-1-73

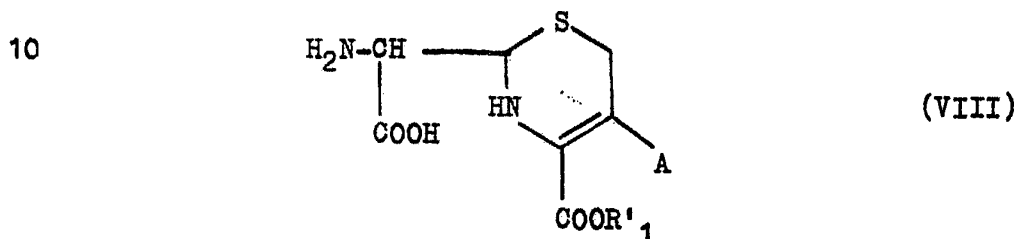
- 41 -

MGE

411337

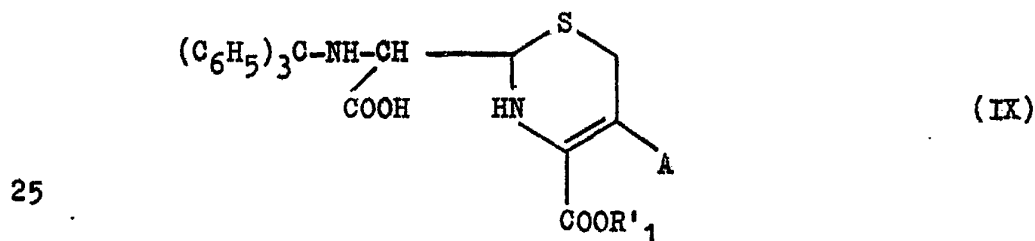


en la que R'_1 , R_2 y A tienen el significado antedicho, pudiendo existir en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro o en forma de uno de ellos, saponificar después selectivamente el grupo COOR_2 del producto de la fórmula VII por acción de un agente básico, para obtener el derivado correspondiente de la 2,3-dihidro-1,3-tiazina, de la fórmula general:



15 en la que R'_1 y A tienen el significado antedicho, pudiendo presentarse en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro o en forma de uno de ellos, tratar después el producto de la fórmula VIII con un agente de tritilación para obtener el derivado correspondiente de la 2,3-dihidro-1,3-tiazina, de la fórmula general

20



29-1-73

mE

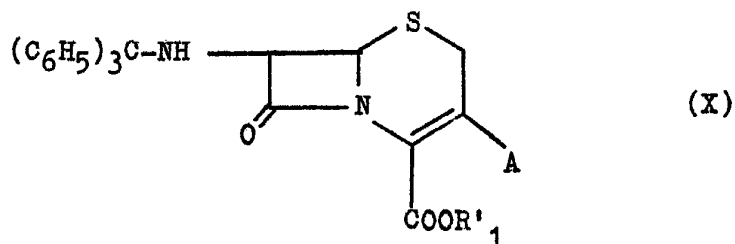
411337

6



en la que R'_1 y A tienen el significado antedicho, pudiendo presentarse en forma de una mezcla de los dos isómeros treo y eritro o en forma de uno de ellos, someter después el producto de la fórmula IX a una ciclización por acción de un agente de lactamización, para obtener un derivado tritilaminado del grupo de las cefalosporinas, de la fórmula general:

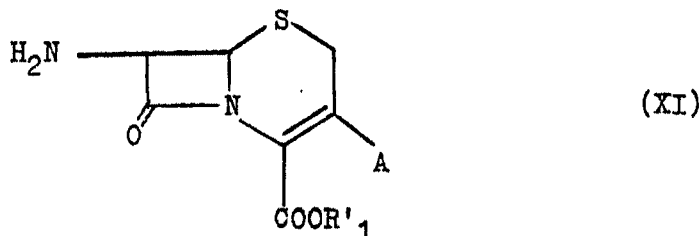
10



15

en la que R'_1 y A tienen el significado antedicho, presentándose en forma de una mezcla de los dos isómeros cis y trans o en forma de uno de ellos, tratar después el producto de la fórmula X, bien con un agente ácido en condiciones suaves, para obtener un derivado aminado del cefam de la fórmula general:

20



25

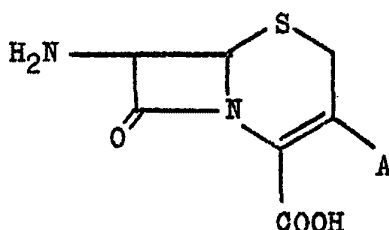
29-1-73

mE

411337



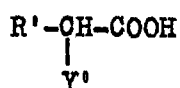
5 en la que R₁ y A tienen el significado antedicho, presentándose en forma de una mezcla de los dos isómeros cis y trans o en forma de uno de ellos, o bien con un agente ácido en condiciones más severas, para obtener un derivado aminado del cefam de la fórmula general:



(XI')

10

15 en la que A tiene el significado antedicho, presentándose en forma de una mezcla de los dos isómeros cis y trans o en forma de uno de ellos, hacer reaccionar después, ya sea el producto de la fórmula general XI con un ácido de la fórmula general:



(XII)

20

25 en la que R' e Y' tienen el significado antedicho, o con un derivado funcional de este ácido, para obtener un producto de la fórmula general:

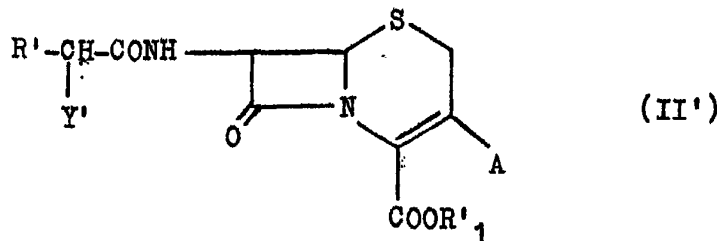
25

29-1-73

- 44 -

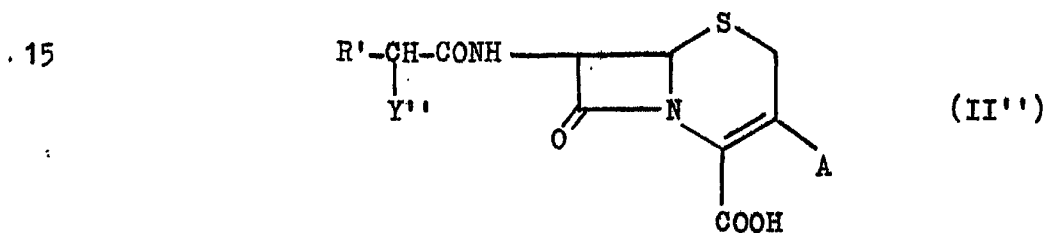
mE

411337



que corresponde a un producto de la fórmula general II en el que R' e Y' y A conservan los mismos significados y R₁ = R'₁, que se somete eventualmente, cuando Y' representa Y'', teniendo Y'' el significado antes indicado, a la acción de un agente de hidrólisis ácido o de hidrogenolisis, para obtener un compuesto de la fórmula general

10



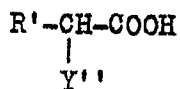
20 que corresponde a un producto de la fórmula general II en el que R' y A conservan los mismos significados, R₁ = H e Y' = Y'', ya sea el producto de la fórmula general XI' con un ácido de la fórmula general:

25

29-1-73

m/c

411337



(XII')

5 en la que R' e Y'' tienen el significado antedicho, o
con un derivado funcional de este ácido para obtener un
producto de la fórmula general II'', que corresponde a
un producto de la fórmula general II en el que R' y A
conservan los mismos significados, R₁ = H e Y' = Y'', y,
10 si se desea, se salifican los productos de la fórmula
general II en los que R₁ = H.

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindi-
cación 1ª, caracterizado porque el agente capaz de des-
hidrohalogenar el epóxido-alfa-halogenado de la fórmula
general III es el bromuro de litio.

20 3ª.- Un procedimiento según la reivindi-
cación 1ª, caracterizado porque la amina terciaria débil-
mente básica, en presencia de la cual se efectúa la con-
densación del tioaminal de la fórmula general V con el
éster de ácido beta-metilen-alfa-oxo-carboxílico de la
fórmula general IV, es la trietilamina.

25 4ª.- Un procedimiento según la reivindi-
cación 1ª, caracterizado porque el agente de tritila-
ción con el que se trata el producto de la fórmula ge-
neral VIII para obtener el producto de la fórmula ge-

me

411337



neral IX es el cloruro de tritilo, y porque esta reacción es efectuada en presencia de un agente alcalino, y más particularmente en presencia de una amina terciaria.

5 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear, como agente de lactamización para ciclar el derivado tritilaminado de la fórmula IX, una dialcohol- o diciticloalcohol-carbodiimida, tal como la diciticlohexilcarbodiimida o la diisopropilcarbodiimida, y por efectuar la reacción en un disolvente polar tal como el nitrometano, una amida disustituida, un sulfóxido, acetona, acetonitrilo, y en presencia de una amina terciaria como la piridina, una colidina o una dialcoholanilina, pudiendo contener este medio un disolvente adicional tal como el cloroformo o el cloruro de metileno.

10

15

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear, como agente ácido para transformar el derivado tritilaminado de la fórmula X en producto de la fórmula XI, un ácido mineral u orgánico tal como el ácido clorhídrico diluido o el ácido acético, y por trabajar en el seno de un disolvente orgánico, tal como el nitrometano, el cloroformo, el cloruro de metileno o el metanol.

20

7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado funcional del

25

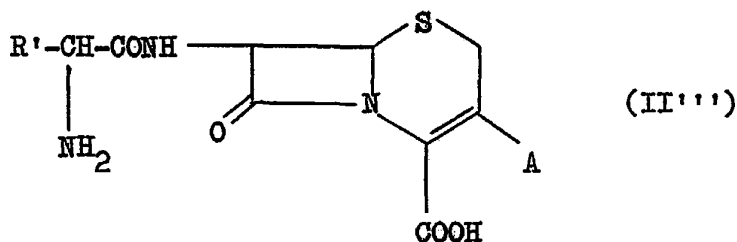
mte



ácido de la fórmula XII es el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido.

5 8a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque el agente de hidrólisis ácido empleado para transformar los productos de la fórmula general II' en productos de la fórmula general II'' es el ácido trifluoroacético.

10 9a.- Un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula I dada en la reivindicación 1a, que responden a la fórmula II''';

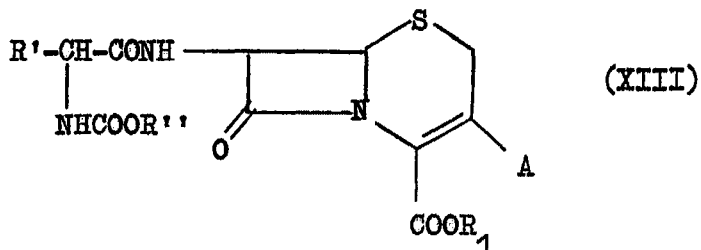


15 en la que R' y A tienen el significado dado en la reivindicación 1a citada, así como sus ésteres y sus sales, caracterizado por someter a la acción de un agente de hidrólisis ácido o de hidrogenólisis, un producto de la fórmula:

1-2-74.

mE

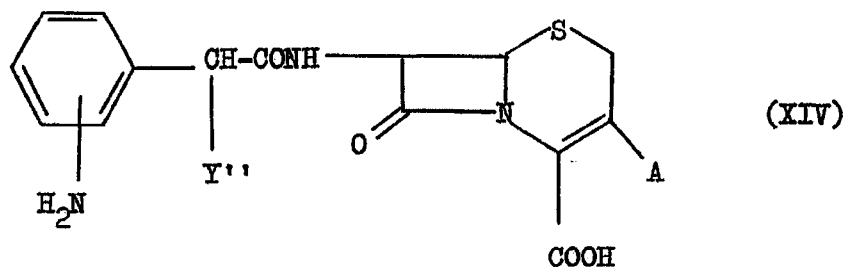
411337



en la que R', R'', R₁ y A tienen el significado antedi-
cho, para obtener el producto de la fórmula II''', que,
si se desea, se esterifica o salifica.

5 10a.- Un procedimiento según la reivindi-
cación 9a, caracterizado por emplear, como agente de
hidrólisis ácido, el ácido trifluoroacético.

11a.- Un procedimiento de preparación de
los productos de la fórmula I dada en la reivindicación
1a, que responden a la fórmula XIV:



10 en la que Y'' y A tienen el significado dado en la rei-
vindicación 1a citada, así como sus ésteres y sus sales,
12 caracterizado por someter a la acción de un agente de

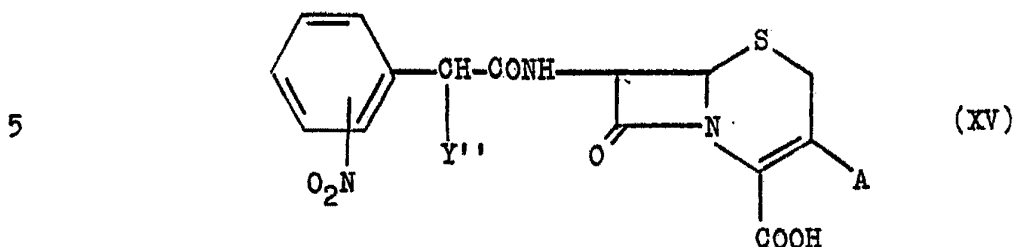
1-2-74.

MCE

411337



reducción un producto de la fórmula:



10 en la que Y'' y A tienen el significado antedicho, para
obtener un producto de la fórmula XIV, que, si se desea,
se esterifica o salifica.

12^a.- Un procedimiento según la reivindi-
cación 11^a, caracterizado porque el agente de reducción em-
pleado es el hidrógeno en presencia de un catalizador
15 a base de un metal de la familia del platino, tal como
el paladio.

13^a.- Un procedimiento de preparación de
derivados de cefalosporinas.

20

25

29-1-73

CMC

411337



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

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

5

6 FEB. 1973

Madrid,

P.A.

10

Alberto de Ezaburu
For For...

15

20

25

me

MM
29-1-73