



413634

Sci. CIA 6075 // P. G. K.

NUMERO 413.634

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., Inc

Domicilio: 125 EAST LINCOLN AVENUE/RAHWAY/N.J. 07065
ESTADOS UNIDOS.-

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE DL-7-AMINO-CEFALOSPORINA.

Prioridades: de la solicitud de patentes estadounidenses
nº 244.271 del 14 de abril de 1.972
nº 267.845 del 30 de junio de 1.972
nº 267.846 del 30 de junio de 1.972
nº 296.356 del 10 de octubre de 1.972 y
nº 336.561 del 5 de marzo de 1.973.

l.a.

415634



1 Las cefalosporinas son valiosas sustancias antibió-
ticas útiles en el tratamiento de las infecciones patóge-
nas en seres humanos y animales, además de ser útiles pa-
ra una variedad de aplicaciones industriales. Estos produc-
5 tos pueden ser preparados a partir de cefalosporinas como
la cefalosporina C y ácido 7 α -metoxi-7 β -(D-5-amino-5-carbo-
xivaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico que
son recuperados de los caldos de fermentación producidos
cuando se cultivan variedades adecuadas de microorganismos.
10 Por ejemplo, la cefalotina puede ser preparada a partir de
la cefalosporina C sustituyendo la cadena lateral de amino-
adipoilo por un grupo 2-tienilacetilo. El ácido 7- β -tienil-
acetamido-7 α -metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxíli-
co, valioso antibiótico, puede ser preparado a partir del
15 ácido 7-aminocefalosporánico o ácido 7 α -metoxi-7 β -(D-5-ami-
no-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-car-
boxílico por procedimientos descritos en la técnica. Sin
embargo, estos procedimientos para la preparación de cefa-
losporinas adolecen de varios inconvenientes. En primer lu-
20 gar, los rendimientos de cefalosporinas obtenidos por fer-
mentación son bajos y la sustitución del grupo aminoadipoi-
lo implica diversas etapas que son difíciles de poner en
práctica en escala comercial. También son conocidos en la
técnica otros procedimientos para la preparación de cefa-
25 losporinas a partir del núcleo de penicilina y métodos de

413634



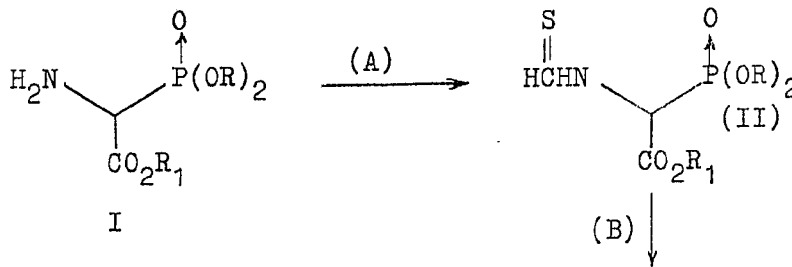
1 síntesis. Sin embargo, estos procedimientos son igualmen-
 te difíciles de poner en práctica a escala comercial y
 dan lugar a la obtención de rendimientos bajos de los pro-
 ductos deseados. Por consiguiente, muchos investigadores
 5 en este campo han buscado otros métodos adecuados para la
 preparación de compuestos de cefalosporina en gran escala.

Un objeto de esta invención es proporcionar un nue-
 vo método para la síntesis total de las cefalosporinas.
 Otro objeto es proporcionar nuevos compuestos que son úti-
 les como intermediarios en la preparación de compuestos
 10 antibióticos de cefalosporina conocidos.

La invención se refiere además a nuevos compuestos
 de cefalosporina que poseen propiedades antibióticas.
 Otros objetos resultarán evidentes de la descripción deta-
 llada de esta invención dada a continuación.

15 De acuerdo con esta invención, ahora se ha encontra-
 do que pueden prepararse compuestos de 7-azidocefalospori-
 na por los procedimientos indicados en el siguiente es-
 quema de reacción:

20



25

413634



1 o diferentes y representan, por ejemplo, metilo, etilo,
propilo, butilo, pentilo, fenilo, bencilo y similares.
El grupo carboxi del compuesto fosfono de partida puede
5 estar bloqueado o protegido, preferiblemente mediante
el empleo de un grupo (R_1) que finalmente puede ser se-
parado para obtener la forma ácida libre de la cefalos-
porina sin rotura de la porción de β -lactama. Los grupos
protectores adecuados para este fin son muy conocidos en
esta técnica. Son ejemplos de grupos éster protectores
10 que pueden ser mencionados los de los alcoholes, fenoles,
etc. R_1 es preferiblemente un grupo alquilo o aralquilo
conteniendo de 1 a unos 20 átomos de carbono. Así, R_1
puede ser un grupo alquilo inferior como metilo, etilo o
terc-butilo, un grupo alquilo sustituido como ftalimido-
15 metilo, succinimidometilo, fenacilo, fenacilo sustituido
como p-bromofenacilo, un grupo etilo β -sustituido tal co-
mo 2,2,2-tricloroetilo, 2-metiltioetilo o 2-(p-metilfe-
nil)etilo, un grupo alquenilo como 3-butenilo, propenilo,
alilo, etc., un grupo alcoxialquilo como metoximetilo, un
20 grupo ariloxialquilo como p-metoxifenoximetilo, un grupo
aralquiloalquilo como benciloximetilo, bencilo o un gru-
po bencilo sustituido como p-nitrobencilo, p-metoxibenci-
lo, 3,5-dinitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo o 3,5-diclo-
ro-4-hidroxibencilo, benzohidrilo o un grupo benzohidri-
25 lo sustituido como p-metoxibenzohidrilo y similares. Los

413634



1 grupos bloqueantes preferidos son metilo, terc-butilo, fenacilo, p-bromofenacilo, p-nitrobencilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, benzohidrilo, metoximetilo y p-metoxifenoximetilo.

5 Son ejemplos de materiales de partida (I) representativos que pueden ser mencionados el α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo, α -amino-difenilfosfonoacetato de tricloroetilo, α -amino-dimetilfosfonoacetato de fenilo, α -amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo, 10 α -amino-difenilfosfonoacetato de benzohidrilo, α -amino-dimetilfosfonoacetato de terc-butilo, α -amino-dipropilfosfonoacetato de terc-butilo, α -amino-difenilfosfonoacetato de metilo, α -amino-dietilfosfonoacetato de fenacilo o de p-bromofenacilo, α -amino-dimetilfosfonoacetato de metoximetilo, α -amino-dimetilfosfonoacetato de p-metoxifenoximetilo y α -amino-dimetilfosfonoacetato de p-nitro- 15 bencilo.

El procedimiento (A) que implica la conversión del compuesto (I) en el correspondiente derivado tioformamido (II) se lleva a cabo haciendo reaccionar el fosfono- 20 acetato con un éster del ácido tionofórmico tal como un éster alquílico inferior (C_1-C_6), a una temperatura que oscila entre 0°C y 100°C . Por ejemplo, la reacción puede efectuarse con tionoformiato de etilo a 0°C . Generalmente, se prefiere llevar a cabo la reacción en un medio di- 25

413634



1 solvente inerte como benceno, tetracloruro de carbono,
 cloruro de metileno o hexano. Alternativamente, la reac
 ción se lleva a cabo en presencia de sulfuro de hidróge
 no líquido a la temperatura ambiente. Una vez completada
5 la reacción, se evapora el disolvente para dar el pro-
 ducto deseado.

 Otros procedimientos posibles de tioformilación
 del α -aminofosfonoacetato son los siguientes:

 (a) Tioformiato de O-etilo o tionoformiato de eti-
10 lo a 0-30°C en disolventes como CCl_4 , CH_2Cl_2 , H_2S o en
 ausencia de disolvente;

 (b) Ditionoformiato sódico o ditionoformiato potásico
 a 0-30°C en disolventes como H_2O , H_2O -éter, H_2O -EtOH o
 H_2O -MeOH;

15 (c) $\text{H}_2\text{S} + \text{HCN}$ a 0-30°C en disolventes como MeOH,
 EtOH, H_2O , H_2O -MeOH o H_2O -EtOH.

 La etapa (B) del procedimiento comprende la reac-
 ción del intermediario tioformamido (II) con una acetona
 sustituída de fórmula general $\text{R}'\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{X}$, donde R' repre-
20 senta hidrógeno; alcoxi inferior como metoxi, propoxi,
 etc., ariloxi (fenoxi, etc.), aralquiloxi (benciloxi, etc.),
 un grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior tal como metoxi-
 metoxi o un grupo tioheterocíclico tal como 5-(1-metil-
 tetrazolil)tio y 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio; haló-
25 geno (cloro, bromo o flúor); un grupo aciloxi como aceto-

413634



1 xi, isobutiriloxi y similares; carbamoiloxi; carbamoil-
oxi N-sustituído; carbamoiloxi N,N-disustituído donde
los sustituyentes pueden ser alquilo, (preferiblemente
alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, v.g. metilo,
5 etilo, propilo, terc-butilo, hexilo); alquilo inferior
halogenado (v.g. tricloroetilo, etc.); alcoxi inferior
de 1 a 6 átomos de carbono (v.g. metoxi, etoxi, propoxi,
etc.); aralifático (v.g. bencilo, bencilo sustituído co-
mo p-metoxibencilo, fenetilo y fenetilo sustituído como
10 p-metoxifenetilo, p-aminofenetilo, etc.) o halógeno (clo-
ro, bromo o flúor). El término "alquilo inferior" en el
sentido utilizado aquí se refiere a los grupos alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono. X es halógeno (bromo, flúor,
yodo o cloro), mesiloxi, tosiloxi o trifluormetilsulfo-
15 niloxi. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas
comprendidas entre 0° y 50°C, en presencia de un aceptor
de ácidos para producir el correspondiente tioformimida-
to S-sustituído (III). Así, la reacción se lleva a cabo
convenientemente haciendo reaccionar el producto interme-
20 dio II con la acetona halogenada en presencia de aproxi-
madamente un equivalente de una base inorgánica, como un
carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato potás-
sico, NaH o bases orgánicas no nucleofílicas como diazo-
biciclononano y bis-1,8-(dimetilamino)naftaleno, a la
25 temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el

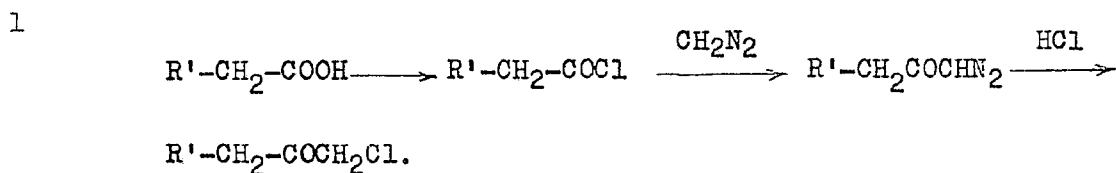
413034



1 producto es aislado convenientemente filtrando la mezcla
de reacción y evaporando el filtrado a sequedad.

5 Son ejemplos representativos de las acetonas susti-
tuídas que pueden ser empleadas la cloroacetona, 1-cloro-
3-acetoxi-acetona, 1-cloro-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-
11)tie]-2-propanona, 1,3-dicloroacetona, 1-cloro-3-car-
bamoiloxi-acetona, 1-cloro-3-(N-tricloroetilcarbamoiloxi)-
acetona, 1-cloro-3-metoximetoxi-propan-2-ona, 1-cloro-3-
10 (N,N-di-p-metoxibencilcarbamoiloxi)acetona, 1-cloro-3-
fenoxiacetona, 1-cloro-3-(p-metoxibenciloxi)acetona, 1-
cloro-3-isobutiriloxi-2-propanona, 1-cloro-3-benciloxiace-
tona, 1-cloro-3-(p-nitrobenciloxi)acetona, 1-bromo-3-me-
toximetoxiacetona y 1-cloro-3-metoxiacetona. Las acetonas
15 sustituidas son compuestos conocidos o pueden ser fácil-
mente preparados siguiendo métodos conocidos en la técni-
ca. Por ejemplo, la 1-cloro-3-carbamoiloxiacetona se pre-
para convirtiendo la 1-cloro-3-acetoxiacetona en el dime-
tilcetal, hidrolizando este producto al compuesto 3-hidro-
20 xilado y haciendo reaccionar este producto con cianato
sódico y ácido trifluoracético en cloruro de metileno.
Otro método posible para la preparación de la acetona sus-
tituida implica la conversión del ácido en el haluro;
reacción del haluro de ácido para producir la correspon-
diente diazometilcetona que después se trata con HCl pa-
25 ra producir la clorometil-cetona como sigue:

413034



5 El compuesto tioformimidato S-sustituído intermedio (III), por reacción con una base como un carbonato o hidruro de metal alcalino o un compuesto de organo-litio como fenil-litio, se convierte en el correspondiente compuesto de tiazina (IV) (Etapa C). Alternativamente, la

10 tiazina puede ser producida por condensación del derivado tioformamido (II) y la acetona sustituida en presencia de más de un equivalente de la base aproximadamente. Así, la tiazina se produce casi exclusivamente cuando se emplean dos o más equivalentes de carbonato potásico en

15 la reacción de condensación.

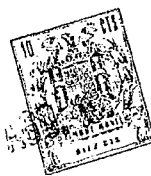
La Etapa D implica la reacción del compuesto de tiazina IV con un reactivo azidoacetílico en presencia de un aceptor de ácidos y preferiblemente en un medio disolvente, a temperaturas que varían entre $-78^{\circ}C$ y $30^{\circ}C$, para

20 dar el compuesto 7-azido (V).

Los reactivos azidoacetílicos de especial interés responden a la fórmula siguiente:



415634



1 donde B es hidrógeno, metilo o metoxi y X es halógeno,
 OSO₂CF₃ u OSO₂CH₃. La reacción se lleva a cabo preferi-
 blemente a temperaturas bajas, por ejemplo alrededor de
5 tal como una amina terciaria, que actúa como aceptor de
 ácido y, además, cataliza la ciclación de la tiazina in-
 termedia. Así, la reacción se lleva a cabo conveniente-
 mente agregando una solución de la azida en cloruro de
 metileno sobre una solución fría de la tiazina y una ami-
10 na terciaria como trietilamina en el mismo disolvente;
 la amina se encuentra presente en ligero exceso sobre la
 cantidad equimolecular. La mezcla de reacción se agita
 en frío hasta que la formación del compuesto de 7-azido-
 cefalosporina deseado es completa. El haluro de azidoace-
15 tilo y el haluro de 2-azido-2-metilacetilo son conocidos
 y pueden ser preparados por procedimientos también cono-
 cidos. La preparación del haluro de 2-azido-2-metoxiace-
 tilo y de los sulfonatos de azidoacetilo está descrita
 más adelante.

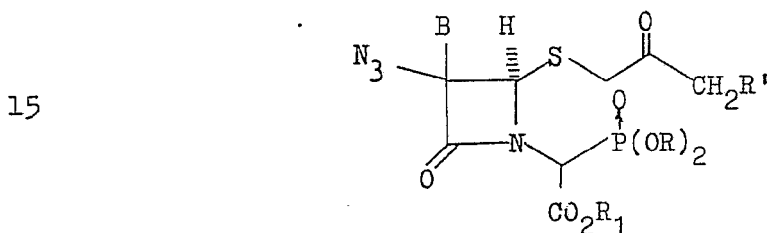
20 Son ejemplos de compuestos de tiazina representati-
 vos (IV) que pueden ser mencionados el 5-acetoximetil-6H-
 1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 5-metil-6H-
 1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo, 5-benciloximetil-6H-
 1,3-tiazin-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 5-carba-
25 moiloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxiben-

41595A



1 cilo, 5-isobutiriloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato
 de metoximetilo, 5-(N,N-di-p-metoxibencil)-carbamoiloxi
 metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo,
 5-(N-2,2,2-tricloroetil)-carbamoiloximetil-6H-1,3-tiazin-
 5 4-carboxilato de p-metoxibencilo y similares.

Alternativamente, el compuesto 7-azido deseado (V)
 se obtiene por reacción de una mezcla del compuesto ací-
 clico (III) y el compuesto de tiazina cíclico (IV) o del
 compuesto acíclico (III) per se con el reactivo azido-
 10 acetílico bajo las condiciones descritas. Cuando el com-
 puesto acíclico (III) per se se hace reaccionar con el
 haluro de azido-acetilo, se postula que se forma un com-
 puesto cíclico intermediario de estructura



20 y que este producto es después ciclado bajo las condicio-
 nes de reacción al compuesto 7-azido deseado (V).

Debe observarse que cuando B es hidrógeno, la reac-
 ción que implica el reactivo azido-acetílico da lugar a
 la producción de una 7- α -azido-cefalosporina mientras que
 cuando B es CH₃ u OCH₃, la reacción del haluro de azido-
 25 metoxiacetilo o del haluro de azidometilacetilo produce

415654

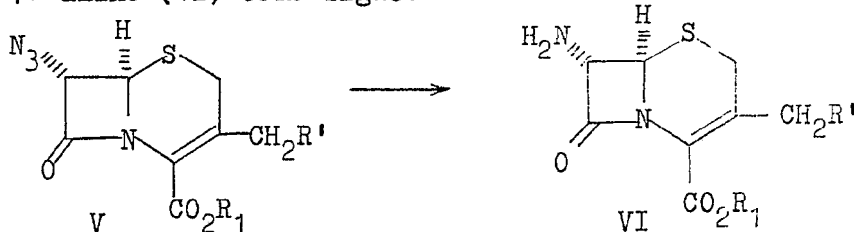


1 un compuesto 7-β-azido.

Como ya se ha indicado, el precursor acíclico de la tiazina, o una mezcla de los compuestos acíclico y de tiazina, puede ser utilizado para producir la 7-azido-
 5 cefalosporina. Sin embargo, generalmente se prefiere hacer reaccionar el reactivo azidoacetílico con la tiazina, ya que en estas condiciones se obtienen rendimientos máximos de los compuestos de cefalosporina deseados.

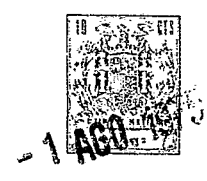
En la serie antes descrita de reacciones, el grupo fosfonato se utiliza como grupo activante y finalmente
 10 es escindido en la preparación del intermediario de tiazina. Otros compuestos de partida con grupos activantes como $-\overset{+}{P}R_3$; $-\overset{+}{S}R_2$; $-\overset{+}{S}-R$ o SiR_3^+ , donde R es alquilo inferior (preferiblemente metilo) o arilo (v.g. fenilo, etc.) pueden emplearse como material de partida (I) en la
 15 reacción con un éster tionofórmico y finalmente escindir-se en la preparación de la tiazina intermedia.

De acuerdo con otra realización de este invento, cuando B es hidrógeno, el compuesto dl-7α-azido (V) es
 20 reducido para obtener el correspondiente nuevo compuesto dl-7α-amino (VI) como sigue:



25

417634



1 Por ejemplo, la reducción al grupo amino se efectúa convenientemente con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, como óxido de platino, amalgama de aluminio, cinc y ácido acético o cobre y tiofenona, de acuerdo con métodos conocidos. El grupo de bloqueo del radical carboxi puede ser fácilmente separado para dar los ácidos 7-amino-3-CH₂R'-3-cefem-4-carboxílicos según procedimientos conocidos en esta técnica. Por ejemplo, los grupos benzohidrilo, terc-butilo, p-metoxibencilo y p-metoxifenoximetilo son separados con un ácido como el trifluoracético y los grupos 2,2,2-tricloroetilo y fenacilo son separados por reacción con cinc y ácido acético. El término "grupo de bloqueo" en el sentido utilizado aquí se emplea en la misma forma y de acuerdo con las enseñanzas de la patente estadounidense 3.697.515 cuyo contenido respecto a dicho grupo de bloqueo se incorpora aquí a título de referencia.

15 Los nuevos compuestos de 7 α -azido- y 7 α -amino-cefalosporina obtenidos así (donde B es hidrógeno) aparecen como mezclas de los enantiómeros d y l que pueden ser resueltas por métodos conocidos en esta técnica para obtener las formas ópticamente activas. Los nuevos compuestos dl 7 α -amino o sus enantiómeros pueden ser convertidos en los correspondientes nuevos compuestos dl 7 β -aminocefalosporina por procedimientos descritos más adelante y

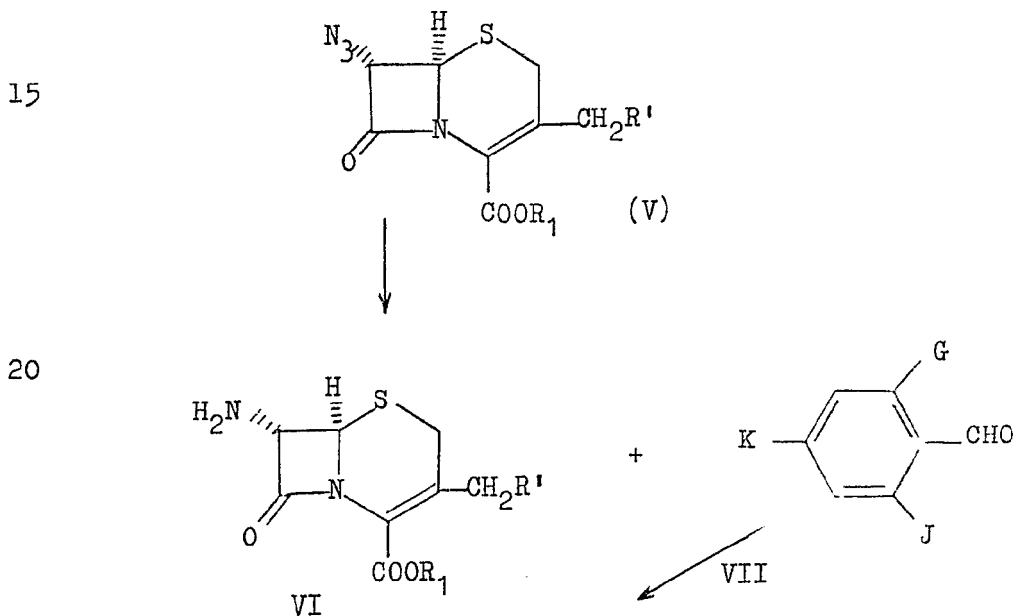
413634



1 estos compuestos 7 β -sustituídos pueden ser acilados para
 producir nuevas dl cefalosporinas con valiosas propieda-
 des antibióticas. Alternativamente, como se indica más
 adelante, los compuestos dl 7 α -azido pueden ser converti-
 5 dos para obtener cefalosporinas 7-sustituídas antibióti-
 camente activas, por ejemplo 7-metoxi o 7-metil-sustituí-
 das.

 Un método mediante el cual los compuestos dl 7- α -
 azido pueden ser convertidos para obtener 7-metoxi- o
 7-metil-cefalosporinas antibióticamente activas es el si-
 10 guiente:

ESQUEMA DE REACCION

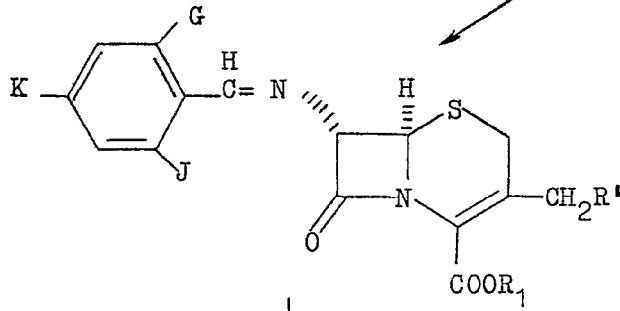


25

415634



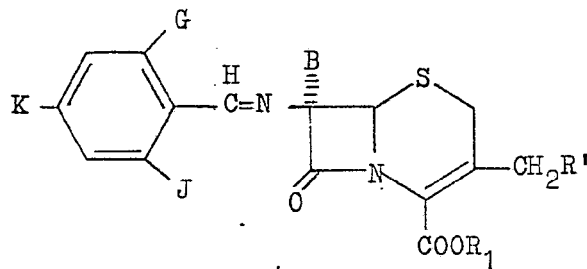
1



5

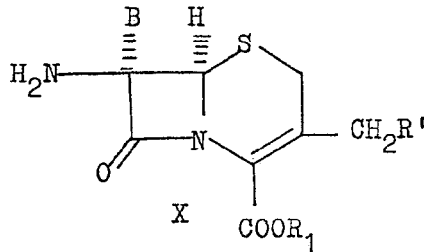
VIII

10



IX

15

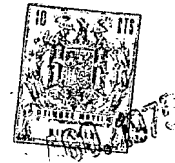


20

El procedimiento puede ser compendiado brevemente como constituido por tres etapas principales: la primera es la preparación del derivado imino de la 7-aminocefalosporina. Este derivado imino es después sustituido

25

413034



1 con el reactivo seleccionado que proporciona el grupo B
deseado (CH_3 u OCH_3). El reactivo específico depende de
la identidad del grupo B. La tercera etapa es entonces
la regeneración del grupo amino.

5 El material de partida dl 7- α -azido es reducido por
métodos conocidos a la dl 7- α -aminocefalosporina. El reac-
tivo VII empleado en la reacción con el compuesto 7 α -ami-
no es un aldehído aromático, opcionalmente conteniendo
por lo menos un sustituyente o- o p-electronegativo. En
10 otras palabras, por lo menos uno de los grupos J, G y K
puede ser un sustituyente seleccionado entre el grupo for-
mado por nitró, halógeno, sulfonilo, derivados carboxíli-
cos como ésteres o amidas, ciano y similares. Los otros
dos grupos J, G y K pueden ser uno de los sustituyentes
15 electronegativos citados o hidrógeno. Los reactivos pre-
feridos son p-nitrobenzaldehído, donde J es nitro y G y
H son hidrógeno y benzaldehído.

También funcionan en esta invención otros compues-
tos carbonílicos, v.g. aldehídos y cetonas como acetona,
20 hexafluoracetona o cloral, que forman derivados imino es-
tables. Asimismo, pueden utilizarse aldehídos aromáticos
policíclicos, es decir con dos o tres núcleos fusionados.

La dl 7 α -aminocefalosporina VI y el aldehído aromá-
tico VII se mezclan entre sí en cantidades aproximadamen-
te equimoleculares en un disolvente inerte. Los disolven-
25

413054



1 tes adecuados son etanol, dioxano, acetonitrilo, dimetil-
formamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, benceno,
tolueno, cloruro de metileno, cloroformo y similares. La
reacción transcurre rápidamente a temperaturas comprendi
5 das entre la ambiente y la de reflujo del disolvente. Co-
mo esta condensación es una reacción de equilibrio y como
uno de los productos de la reacción es el agua, esta últi-
ma se separa de la participación activa en otras reaccio-
nes por cualquiera de los métodos habituales, tales como
10 destilación azeotrópica, tamices moleculares, combinación
química utilizando carbonato potásico, sulfato magnésico,
etc. o ésteres bóricos. El método particular depende de
los parámetros exactos de la reacción. La reacción se ter-
mina por evaporación del disolvente. El derivado imino
15 (VIII) es recuperado entonces y utilizado en la siguiente
etapa.

 Esta última implica la sustitución del grupo B en
el átomo de carbono adyacente al nitrógeno imínico. Esta
reacción tiene lugar en presencia de un disolvente inerte,
20 como los citados anteriormente y además en presencia de
un agente activante que es una base orgánica o inorgáni-
ca.

 El agente activante puede ser una cualquiera de di-
versas bases orgánicas o inorgánicas. Son adecuadas las
25 alquil(inferior)aminas terciarias como trietilamina y

413034



1 di-isopropiletilaminas; los grupos alquilo inferior contie
nen de 1 a 4 átomos de carbono y pueden ser iguales o di-
ferentes. También se utiliza piridina. Los alquil-litios
y los aril-litios, como los alquil-litios de 1 a 4 átomos
5 de carbono, v.g. terc-butil-litio o fenil-litio, también
pueden ser utilizados. También son adecuados el hidruro
sódico, las amidas de litio como di-isopropilamida de li-
tio y el terc-butóxido potásico.

10 El agente activante se agrega a la solución del com-
puesto VIII a temperatura baja (de -100 a 0°C y preferi-
blemente entre -100 y -60°C) y en atmósfera inerte. La
cantidad de agente activante empleada es suficiente para
producir un intenso cambio de color en la solución. El co-
lor es un indicador de que se encuentra presente la forma
15 activada del compuesto VIII.

El compuesto activado VIII no es aislado sino que
el siguiente reactivo se agrega directamente a la mezcla
de reacción.

20 El reactivo específico que se emplea en la reacción
con el compuesto activado VIII para dar lugar a la intro-
ducción del grupo B seleccionado depende evidentemente
del grupo B deseado.

25 Cuando $B = \text{OCH}_3$, el reactivo puede ser peróxido de
dimetilo, peróxido de metilo y terc-butilo, fenilsulfena-
to de metilo, metosulfato de o-metildimetilsulfoxonio o

413634



1 metosulfato de N-metoxipiridinio. Se observará que otro
método posible para la introducción del grupo OCH_3 impli
ca la reacción del compuesto activado VIII con un agente
halogenante tal como N-bromosuccinimida seguido de meta-
5 nólisis. Cuando $\text{B} = \text{CH}_3$, pueden emplearse los siguientes
reactivos: sulfato de metilo, cloruro de metilo, bromuro
de metilo y yoduro de metilo.

Una vez que se han preparado los compuestos IX, el
radical imino es convertido en el radical amino del com-
10 puesto X.

La regeneración de X a partir de IX tiene lugar por
reacción de IX con una amina en presencia de un cataliza-
dor ácido. La amina empleada puede ser anilina, hidrazi-
na o derivados de hidrazina como fenilhidrazina, 2,4-di-
15 nitrofenilhidrazina y similares. El catalizador ácido pue
de ser cualquier ácido orgánico o inorgánico fuerte común
mente utilizado, como ácido clorhídrico o ácido p-toluen-
sulfónico. Una combinación preferida utiliza hidrocloru-
ro de anilina, que sirve como ácido y amina. Otra combi-
20 nación preferida es la 2,4-dinitrofenilhidrazina y ácido
p-toluensulfónico. Las condiciones de la reacción de re-
generación se seleccionan de manera que no se produce
ninguna hidrólisis indeseable o rotura del anillo y se
lleva a cabo preferiblemente en un medio alcanólico infe-
rior (de 1 a 5 átomos de carbono) como metanol, etanol y
25

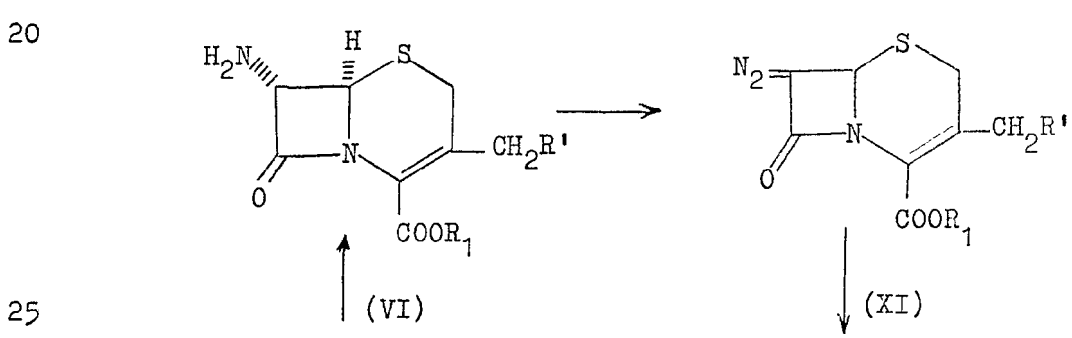
10 AGO. 1975

413634

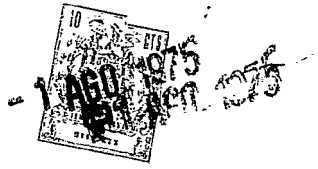
1 similares, aunque también pueden utilizarse otros disol-
ventes como dimetoxietano o dimetilformamida. La tempera-
tura es la del ambiente. Las cantidades relativas de áci-
do y amina empleadas dependen del aldehído específico VII
5 y de la amina utilizados, ya que la regeneración implica
un equilibrio. La elección de las cantidades de los reac-
tivos está al alcance del experto en la técnica. IX pue-
de ser hidrolizado con PaCl_2 en presencia de H_2O .

Los compuestos VIII y IX preparados en las reaccio-
nes pueden ser utilizados para preparar valiosos agentes
10 antibacterianos útiles contra las bacterias gram-positi-
vas y gram-negativas. Cuando el grupo amino del compuesto
X es acilado como se ilustra más adelante, los productos
resultantes poseen actividad contra los organismos gram-
negativos.
15

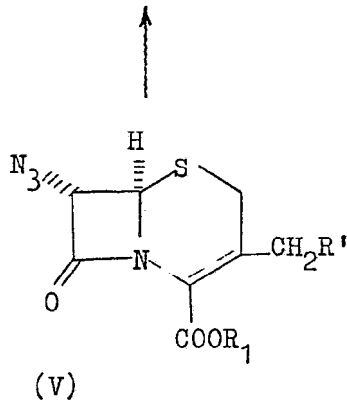
Otro procedimiento mediante el cual los nuevos com-
puestos dl 7-azido pueden ser convertidos en útiles 7-me-
toxicefalosporinas antibióticamente activas es el siguien-
te:



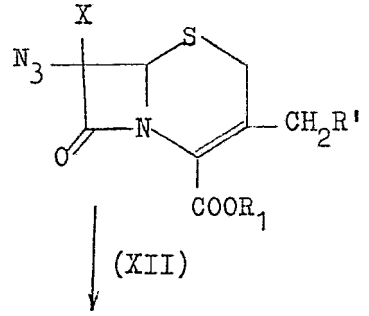
415634



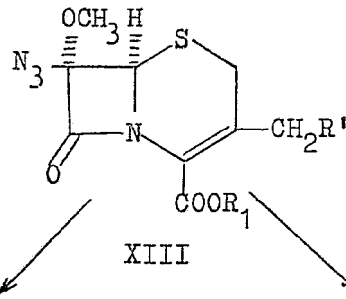
1



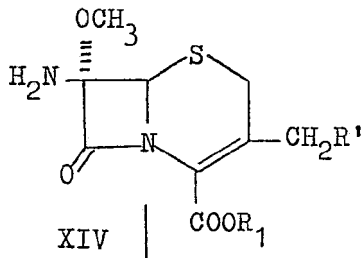
5



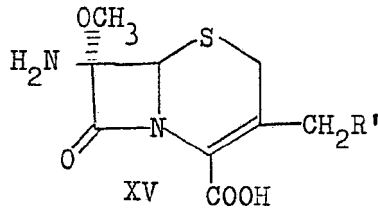
10



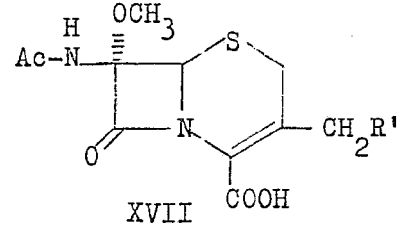
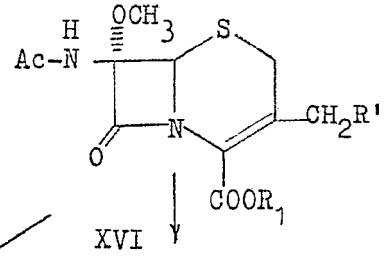
15



20



25



413634



1 donde los sustituyentes son los definidos con anteriori-
dad.

 En el procedimiento anterior, el nuevo compuesto
dl 7-azido V es reducido a la 7-aminocefalosporina VI.

5 El compuesto 7-amino es convertido en el correspondiente ester
de ácido 7-diazocefalosporina por reacción con nitrito.

 Debe observarse que aunque en el esquema de reacción ante-
rior se ilustra el compuesto 7 α -amino, también puede em-
plearse en la secuencia de reacciones anterior la 7 β -

10 cefalosporina formada por epimerización del compuesto 7 α -
amino, conduciendo a 7-metoxicefalosporinas antibiótica-
mente activas. El éster de ácido 7-diazocefalosporánico

 XI se hace reaccionar después con una haloazida del grupo
formado por bromazida, clorazida o yodazida, preferible-
mente en presencia de una azida de amina terciaria, para

15 producir el éster de ácido 7-halo-7-azidocefalosporánico
intermedio XII que, por reacción con un reactivo nucleofí-
lico adecuado, se convierte en el éster de ácido 7-OCH₃-

20 7-azidocefalosporánico deseado XIII. Este producto inter-
medio es reducido y acilado en una sola etapa para formar
el éster cefalosporánico sustituido XVI que entonces pue-
de ser escindido para separar el grupo bloqueante y obte-
ner el ácido cefalosporánico o una sal del mismo XVII.

25 Alternativamente, como indica el esquema de reacción, el
éster de ácido 7-OCH₃-7-azidocefalosporánico XIII es re-

413334



1 ducido al éster de ácido 7-OCH₃-7-aminocefalosporánico
XIV que puede ser acilado para producir el éster de áci-
do 7-OCH₃-7-acilaminocefalosporánico XVI. Alternativamen
te, el grupo éster del compuesto XIV puede ser escindido
5 para obtener el ácido libre XV que puede ser acilado pa-
ra formar la cefalosporina sustituida deseada o una sal
de la misma. La etapa de escisión del grupo de bloqueo se
efectúa fácilmente por métodos conocidos en la técnica.
Por ejemplo, un grupo aralquilo como el éster bencílico
10 se separa por reducción, un éster silílico puede ser sepa-
rado por hidrólisis para formar el ácido libre o una sal
del mismo y un grupo benzohidrilo se separa fácilmente
por reacción con ácido trifluoracético en presencia de
anisol. En este procedimiento, pueden utilizarse otros é-
15 teres que son fácilmente escindidos para formar el ácido
libre tales como los ésteres tricloroetílico, ftalimido-
metílico, succinimidometílico, p-metoxibencílico, p-nitro
bencílico, fenacílico y terc-butílico y similares. Asimis-
mo, como ya se ha indicado, el 3-sustituyente del núcleo
20 de Δ^3 -cefama puede ser modificado siguiendo los procedi-
mientos conocidos en esta técnica para obtener las cefalos-
porinas útiles.

La diazotación del 7-aminoéster se lleva a cabo por
procedimientos conocidos en esta técnica. Así, se realiza
25 convenientemente en un medio disolvente acuoso o hidro-

413634



1 orgánico, por ejemplo por reacción con nitrito sódico en
presencia de un ácido o por reacción con un nitrito orgá
nico. Los disolventes orgánicos adecuados para efectuar
esta reacción son los que no contienen hidrógeno activo.
5 Podemos mencionar como ejemplos de estos disolventes el
cloruro de metileno, éter, benceno, tolueno, cloroformo y
similares. La reacción se efectúa preferiblemente a tempe
raturas entre unos 0 y 50°C; habitualmente lo más conve
niente es efectuarla a la temperatura ambiente. El aisla
10 miento del compuesto diazo deseado se consigue fácilmente
por métodos conocidos.

La etapa de producción de la haloazida intermedia
se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto diazo
con una haloazida a una temperatura entre unos -25° y
15 50°C, durante un tiempo suficiente para completar la for
mación del compuesto deseado. La reacción se efectúa pre
feriblemente en un medio disolvente orgánico adecuado,
que sea inerte frente a las sustancias reaccionantes. Va
rios disolventes que no contienen hidrógeno activo, como
20 cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, éter
y similares, o mezclas de los mismos, constituyen medios
adecuados para llevar a cabo la reacción. Generalmente se
prefiere efectuar la reacción en presencia de una segun
da azida, como azida de litio o una azida de amonio ter
25 ciario, por ejemplo azida de trietilamonio, ya que bajo

413634



1 estas condiciones se evita la formación del compuesto
7-dibromo indeseable. La haloazida se utiliza en ligero
exceso sobre la cantidad estequiométrica. La cantidad de
la segunda azida no es crítica y en general es convenien
5 te utilizar un exceso con objeto de obtener rendimientos
máximos del compuesto haloazido deseado bajo las condi-
ciones óptimas. Una vez completada la formación de la ha-
loazida, el producto se recupera y puede ser purificado,
por ejemplo por cromatografía, de acuerdo con procedimien-
10 tos muy conocidos.

 La siguiente etapa del procedimiento que comprende
la sustitución del sustituyente halógeno por un grupo me-
toxilo se lleva a cabo haciendo reaccionar la haloazida
con una sustancia capaz de proporcionar un grupo OCH₃ pa-
15 ra sustituir al halógeno. Esta reacción se lleva a cabo
preferiblemente en presencia de un disolvente no reactivo
adecuado como cloruro de metileno, cloroformo, benceno,
tolueno, éter, éter de petróleo y similares; de nuevo es
conveniente evitar el uso de cualquier disolvente que con
20 tenga hidrógeno activo. Así, el reactivo de desplazamien-
to nucleofílico puede ser metanol, lo que da lugar al
desplazamiento del grupo halógeno y la introducción de
un grupo metoxi. La reacción se efectúa preferiblemente
en presencia de un catión metálico pesado, tal como una
25 sal de plata.

413634



1 En la siguiente etapa del procedimiento antes des-
crito, el compuesto 7-azido-7-OCH₃ es después reducido pa-
ra dar el correspondiente compuesto 7-amino-7-OCH₃. Pue-
den emplearse varios métodos de puesta en práctica de es-
5 ta reducción, pero en general se prefiere efectuar la re-
ducción del grupo azido a grupo amino por hidrogenación
catalítica, empleando un catalizador de metal noble como
platino, paladio u óxidos de los mismos. Estos procedimien-
tos se realizan por métodos muy conocidos en esta técnica.
10 Alternativamente, la reducción puede ser efectuada en pre-
sencia de un agente acilante adecuado para producir el
compuesto 7-acilamido-7-OCH₃ deseado. El compuesto 7-amino
puede reaccionar con agentes acilantes adecuados utilizan-
do procedimientos conocidos, como se describe más adelan-
te, para obtener los compuestos 7-acilamido deseados.

15 De acuerdo con otra realización de este invento,
los nuevos compuestos de dl 7β-aminocefalosporina de es-
ta invención pueden ser acilados para obtener los corres-
pondientes nuevos compuestos de dl 7β-acilamidocefalospo-
20 rina que son activos contra las bacterias patógenas gram-
negativas y gram-positivas. La acilación de las nuevas
dl 7α-aminocefalosporinas da lugar a la preparación de
nuevos compuestos dl 7α-acilamido que pueden ser conver-
tidos por métodos conocidos en nuevas dl 7β-acilamidoce-
25 falosporinas antibióticamente activas. Las nuevas dl 7-

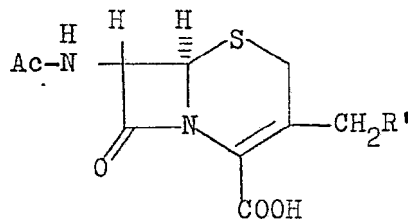
473634



1 acilamidocefalosporinas pueden ser resueltas en los res-
 2 pectivos isómeros d y l, utilizando técnicas de resolu-
 3 ción conocidas. Como se ha indicado anteriormente, los
 4 nuevos compuestos de dl 7 α -azido o dl 7 α -amino-cefalospo-
 5 rina pueden ser resueltos para producir el correspondien-
 6 te isómero d o l que puede ser convertido en cefalospori-
 7 nas útiles conocidas empleando técnicas ya sabidas.

Las nuevas dl 7 α - o 7 β -cefalosporinas de la inven-
 ción responden a la siguiente fórmula:

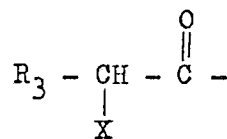
10



15

y sales y ésteres de la misma, donde R' es el definido
 anteriormente y Ac es un grupo acilo, por ejemplo un gru-
 po acilo como los de las penicilinas y cefalosporinas úti-
 les ya conocidas. Según una realización preferida, Ac vie-
 ne representado por la fórmula

20



25

donde X es hidrógeno, halógeno, amino, guanidino, fosfo-
 no, hidroxilo, tetrazolilo, carboxi, sulfo o sulfamino; R₃

41354



1 es hidrógeno, fenilo, fenilo sustituido, un acetimidoil-
amino N-sustituido como N-(fenilacetimidoil)amino, un
anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conte
5 niendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en
el anillo, heterociclos sustituidos, feniltio, feniloxi,
grupos tio heterocíclicos o tio heterocíclicos sustituí-
dos, alquilo inferior (1 a 6 átomos de carbono) o ciano;
siendo los sustituyentes sobre el grupo R₃ halógeno, car-
boximetilo, guanidino, guanidinometilo, carboxamidometilo,
10 aminometilo, nitro, metoxi o metilo. Son especialmente pre-
feridos los grupos acilo donde X es hidrógeno, hidroxí,
amino o carboxi y R₃ es fenilo, alquilo inferior o un ani-
llo heterocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o dos
heteroátomos de azufre, oxígeno o nitrógeno. Así, los sus-
15 tituyentes R₃ específicos que pueden ser mencionados como
sustituyentes preferidos son tiazolilo, tienilo, furilo,
N-(fenilacetimidoil)amino y fenilo.

De acuerdo con esta invención, ahora se ha encontra-
do que los nuevos compuestos de dl 7 β -azido-7-metoxicefa-
20 losporina y de 7 β -azido-7-metilcefalosporina se preparan
haciendo reaccionar un éster de ácido 6H-1,3-tiazin-4-
carboxílico 5-sustituido con un haluro de 2-azido-2-meto-
xiacetilo o con un haluro de 2-azido-2-metilacetilo como
se indica en la siguiente ecuación:

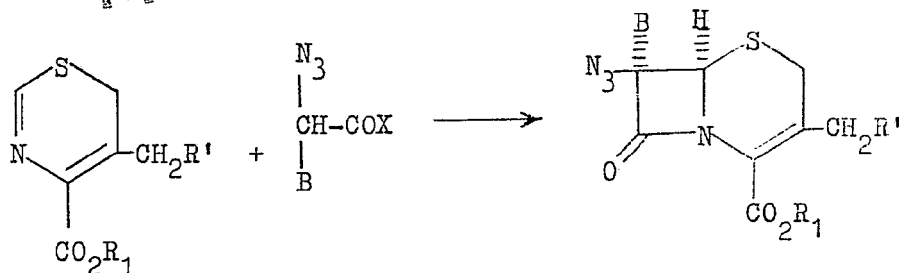
25

413034



1

5



donde R_1 , R' y X son los descritos anteriormente y B es $-CH_3$ o $-OCH_3$.

Según otra realización de nuestro invento, los nuevos compuestos de dl-7 β -azido-7-metoxi y de dl-7 β -azido-7-metil-cefalosporina de esta invención son reducidos, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador, preferiblemente un catalizador de metal noble como óxido de platino, para producir los correspondientes compuestos de dl-7 β -amino-7-metoxi- y dl-7 β -amino-7-metilcefalosporina. Los compuestos 7 β -azido racémicos de esta invención pueden ser resueltos para obtener los isómeros individuales de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la resolución de racematos. Alternativamente, pueden resolverse los compuestos de dl-cefalosporina obtenidos por acilación de los compuestos dl-7 β -amino.

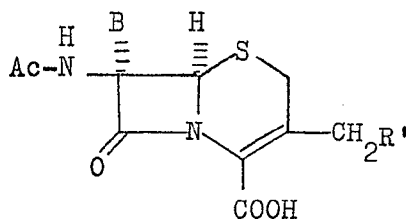
Los nuevos compuestos de dl-7 β -azido-7-metoxicefalosporina y de dl-7 β -azido-7-metilcefalosporina de esta invención pueden ser convertidos en nuevos compuestos racémicos de 7 β -acilamido-7-metoxi o 7-metil-cefalosporina.

415034



1 Esto implica la reducción de la azida al correspondiente
 compuesto 7 β -amino y acilación de este producto interme-
 dio para obtener el correspondiente nuevo éster de dl
 7 β -acilamido-7-metoxicefalosporina o éster de 7 β -acilami-
 5 do-7-metilcefalosporina que a continuación es desbloquea-
 do para obtener el ácido libre y sus sales. Así, los nue-
 vos compuestos racémicos de esta invención pueden ser uti-
 lizados para preparar cefalosporinas racémicas tales como
 ácido 7-metoxi-7 β -fenilacetamidocefalosporánico, ácido
 10 7-metil-7 β -(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-
 4-carboxílico y ácido 7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-
 carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y sus sales. Es-
 tos productos son antibióticos activos contra diversos
 agentes patógenos gram-negativos y gram-positivos. Estos
 15 racematos también pueden ser resueltos por procedimientos
 conocidos en la técnica para obtener los isómeros indivi-
 duales.

 Así, de acuerdo con otra realización de este inven-
 to, los nuevos compuestos de dl-7 β -aminocefalosporina pue-
 20 den ser acilados para obtener nuevos compuestos de dl-cefa-
 losporina de fórmula:



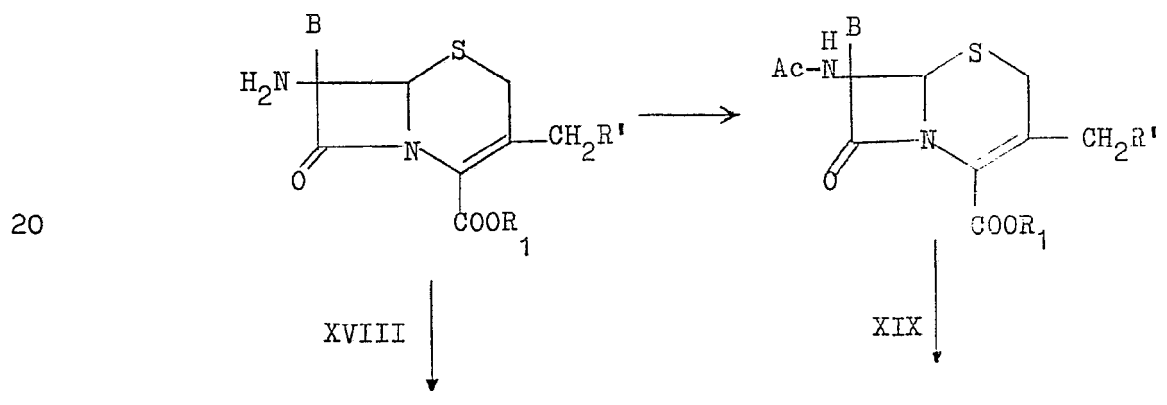
25

413634



1 y sales y ésteres de los mismos, donde R' es el definido
 anteriormente, B es -CH₃ o -OCH₃ y Ac es un grupo acilo
 como el ya definido, como los de las penicilinas y cefa-
 5 losporinas conocidas. Los nuevos compuestos de dl-cefalo-
 sporinas son activos contra las bacterias gram-negativas y
 gram-positivas. Debe observarse que los racematos de la in-
 vención que presentan aproximadamente la mitad de la acti-
 vidad del isómero particular de interés pueden ser resuel-
 tos para obtener el enantiómero activo mediante técnicas
 10 muy conocidas.

Así, las nuevas dl-cefalosporinas de esta invención
 se preparan por acilación de los correspondientes compues-
 tos nuevos de ácido dl-7-aminocefalosporánico sustituidos.
 Esta realización de este invento puede ser ilustrada por
 15 las siguientes reacciones:



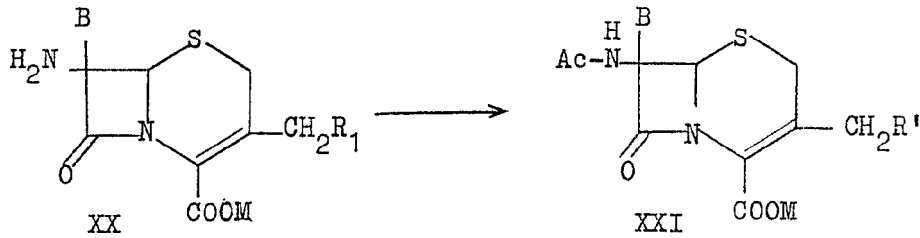
25

415634

10
30, 1975

1

5



10

15

donde B es H, OCH₃ o CH₃, M representa hidrógeno, un catión metálico o una amina, R' y Ac son los definidos anteriormente y R₁ representa un grupo de bloqueo. De acuerdo con el esquema de reacción anterior, el dl 7α- o 7β-aminocefalosporanato XVIII es acilado para formar el correspondiente derivado de cephalosporina XIX que es desbloqueado para formar la cephalosporina XXI deseada o una sal de la misma. Alternativamente, la aminocefalosporina puede ser desbloqueada primero para producir el ácido correspondiente o una sal del mismo XX y este intermediario puede ser acilado entonces para obtener la cephalosporina deseada o una sal de la misma.

20

25

La acilación del compuesto de ácido 7-aminocefalosporánico se efectúa fácilmente por reacción con un agente acilante tal como un haluro de acilo (cloruro o bromuro) o un equivalente funcional del mismo, como un anhídrido, un anhídrido mixto con otros ácidos carboxílicos y especialmente ésteres alifáticos inferiores de ácidos carboxílicos, un ácido carboxílico en presencia de una carbo-di-

415034



1 imida como 1,3-diciclohexil-carbo-di-imida, un éster ac-
tivado y similares, o mediante acilación enzimática según
métodos de acilación utilizados para la preparación de ce-
falosporinas, que son conocidos en esta técnica.

5 Como ya se ha indicado, el compuesto de ácido 7-ami-
nocefalosporánico 7-sustituído acilado puede ser un éster
adecuadamente bloqueado, como el éster benzohidrílico, tri-
cloroetílico, trimetilsilílico, fenacílico o metoximetíli-
co, que se separa de acuerdo con procedimientos conocidos
10 en la técnica para producir la cefalosporina deseada o una
sal de la misma. Así, por ejemplo, cuando el grupo de blo-
queo es benzohidrilo, puede ser separado fácilmente por
reacción con ácido trifluoracético en presencia de anisol.
Alternativamente, el éster del ácido 7-aminocefalosporá-
nico puede ser convertido primero en el ácido libre por
15 este procedimiento y la sal del ácido libre, como la sal
sódica o una sal amónica, puede ser acilada por procedi-
mientos conocidos que se utilizan para la conversión del
ácido 6-aminopenicilánico y del ácido 7-aminocefalosporá-
nico para producir diversas penicilinas y cefalosporinas.
20

Puede observarse que el sustituyente en la posi-
ción 3 del núcleo de cefalosporina puede ser convertido
en otros sustituyentes R' o fácilmente reemplazado por
los mismos según métodos conocidos. Por ejemplo, por tra-
tamiento de los 3-acetoximetilcefalosporanatos de esta
25

4105



1 invención con un reactivo o combinación de reactivos ade-
cuados, es posible introducir diversos sustituyentes del
acetoxi en la posición 3 del núcleo de cefalosporina. Los
reactivos adecuados son, por ejemplo, fosgeno y una amina
5 secundaria, isocianatos, toluensulfinatos de metales al-
calinos, azidas de metales alcalinos, polihidroxibenceno,
N-alquil(inferior)indol, tiourea, mercaptanos, pentacloro-
ruro de fósforo, tiocianatos, xantatos de cicloalquilo,
piridina, ácido tiobenzóico, N-alquil- y N,N-dialquil-tio-
10 ureas o N-alquil- y N,N-dialquiltiocarbamatos de metales
alcalinos y similares.

Así, por reacción con un compuesto de amonio cua-
ternario, por ejemplo piridina, la 3-acetoxicefalosporina
se convierte en el correspondiente compuesto 3-piridino-
15 metílico. Alternativamente, las 3-acetoxicefalosporinas,
por tratamiento con acetilesterasa cítrica, se convierten
en los correspondientes compuestos 3-hidroximetílicos que
pueden ser acilados para producir otros compuestos 3-acil
oximetílicos como carbamoiloximetílicos o aciltiometíli-
20 cos. Análogamente se preparan otros compuestos de cefalos-
porina 3-sustituídos siguiendo procedimientos muy conoci-
dos en esta técnica.

Un método para la introducción de un radical N,N-
dialquil(inferior)carbamoiloximetilo o aminocarboniloxi-
25 metilo heterocíclico en la posición 3 de estos productos,

415634



1 consiste en tratar un análogo 3-hidroximetilado y un áci-
do 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalos-
poránico con fosgeno y una dialquil(inferior)amina, en
presencia de una base. De esta forma pueden obtenerse los
5 siguientes productos: dl-3-(N,N-dimetilcarbamoiloximetil)-
7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico y
dl-3-(pirrolidinilcarboniloximetil)-7-metoxi-7-(2-tienil-
acetamido)decefalosporanato sódico.

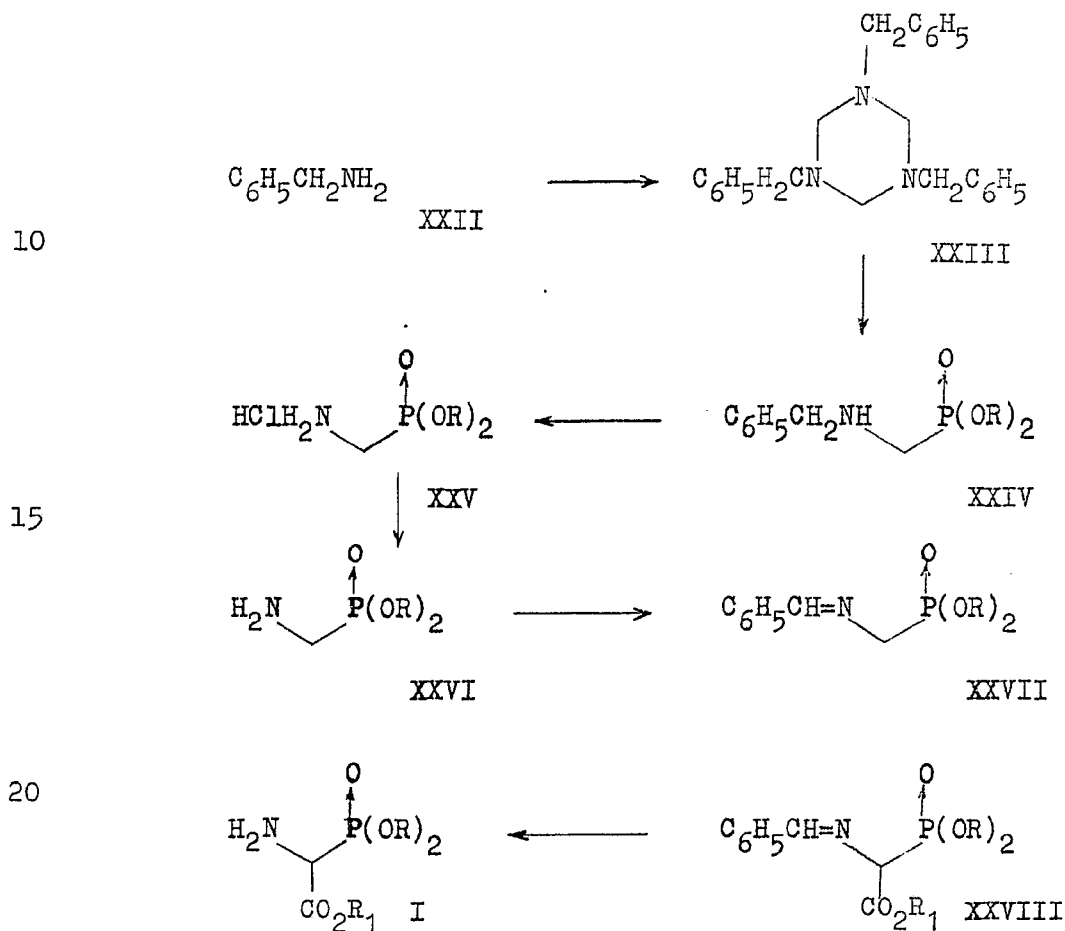
 Los productos de carbamoiloximetilcefalosporina
10 N-monosustituídos se obtienen por tratamiento de un 3-hi-
droximetil-7-amidodecefalosporanato con un isocianato ade-
cuado. De esta forma se obtiene el dl-3-(N-metilcarbamoil-
oximetil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato
sódico por tratamiento de dl-3-hidroximetil-7-metoxi-7-
15 (2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico con isociana-
to de metilo en presencia de bicarbonato sódico.

 El carbamoiloximetilo no sustituido puede obtenerse
escindiendo un compuesto carbamoiloximetílico N-monosus-
tituido o N-disustituido tal como un compuesto N,N-di-p-
20 metoxibencilcarbamoiloximetílico o N-2,2,2-tricloroetil-
carbamoiloximetílico. Otro método posible para la obten-
ción del grupo carbamoiloximetilo en la posición 3 impli-
ca el tratamiento del análogo 3-hidroximetilado con iso-
cianato de tricloroacetilo o con isocianato de clorosul-
25 fonilo, seguido de hidrólisis.

413634



1 De acuerdo con otra realización de este invento, se
 ha encontrado que el éster α -aminofosfonoacético (I) uti-
 lizado como material de partida en el procedimiento antes
 descrito se obtiene mediante los procesos indicados en el
 5 siguiente esquema de reacción:



donde R y R₁ son los definidos anteriormente.

25 De acuerdo con las reacciones descritas, en primer

413634



1 lugar se hace reaccionar la bencilamina con formaldehido
para obtener la 1,3,5-tribencil-sim-hexahidrotiazina
XXIII. Por reacción de este último compuesto con un fos-
fita disustituído se convierte en el fosfonato XXIV. Es-
5 ta reacción se efectúa convenientemente calentando una
mezcla del fosfito disustituído con la triazina a 100°C,
durante un tiempo suficiente para completar la formación
del producto intermedio deseado, que se aisla convenientemente
como sal de ácido, por ejemplo como hidrocioruro.
10 La reducción de la sal de ácido N-bencilaminometilfosfó-
nico intermedia en presencia de paladio sobre carbón da
la sal del correspondiente compuesto amino XXV. La sal de
ácido se convierte en la amina por reacción de la misma
con amoniaco en un medio disolvente adecuado como cloroformo.
15 Después de separar la sal amónica precipitada, el pro-
ducto deseado se recupera fácilmente evaporando el disol-
vente para obtener el éster aminometilfosfónico XXVI. Al-
ternativamente, la sal de ácido XXV se neutraliza con
 K_2HPO_4 acuoso y la amina libre XXVI se extrae en un disol-
20 vente orgánico como CH_2Cl_2 . Este último producto, por reac-
ción con un aldehido como benzaldehido, se convierte en la
correspondiente base de Schiff XVII que, por reacción con
una base fuerte, v.g. un compuesto organolítico como fe-
nil-litio y después con un éster halofórmico, se convier-
25 te en la imina XVIII. Por tratamiento de esta imina con

415054



1 2,4-dinitrofenilhidrazina en presencia de monohidrato de
ácido p-toluensulfónico o de hidrato de ácido p-toluen-
sulfónico en éter seguido de neutralización de la sal de
ácido de la amina forma el éster α -aminofosfonoacético de-
5 seado (I).

Los siguientes ejemplos se incluyen como realizaciones
ilustrativas de los diversos procedimientos antes descri-
tos.

EJEMPLO 1

10 1,3,5-Tribencil-sin-hexahidrotiazina

A una solución agitada de 110 ml (1 mol) de bencil-
amina en 100 ml de etanol absoluto se añaden rápidamente
75 ml de formaldehido acuoso al 37 % (1 mol). La tempera-
tura de la mezcla asciende a 83°C y después desciende. Des-
15 pués de haber agitado durante 2 horas, la mezcla de reac-
ción se agrega sobre 1000 ml de éter de petróleo, se lava
dos veces con 300 ml de agua cada vez y una vez con 300 ml
de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se
evapora a presión reducida dando 117,5 g de un aceite
20 transparente que solidifica al rasar las paredes de la
vasija que lo contiene. Por recristalización del producto
crudo de éter de petróleo se obtienen 103,0 g de 1,3,5-
tribencil-sin-hexahidrotiazina, p.f. 48-50°C.

IR (CCl₄): 1495, 1456, 1362, 1172, 1124, 1020, 924
25 y 699 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): τ 6,62 (s, 6, CH₂), 6,38 (s, 6,

430034

1960.1275

1 CH_2) y 2,78 (s, 15, ArH).

EJEMPLO 2

N-Bencilaminometilfosfonato de dietilo

5 Una mezcla de 57,5 g (0,416 moles) de fosfito de dietilo y 49,6 g (0,139 moles) de 1,3,5-tribencil-sim-hexahidrotiazina se calienta a 100°C durante 6 horas en un matraz protegido de la humedad mediante un tubo secador y después se deja enfriar gradualmente hasta la temperatura ambiente durante la noche. Por cromatografía del producto
10 crudo sobre gel de sílice (2270 g rellena bajo cloruro de metileno), utilizando metanol al 3 % en cloruro de metileno como disolvente de elución, se obtienen 63,2 g de N-bencilaminometilfosfonato de dietilo como líquido móvil y amarillo pálido.

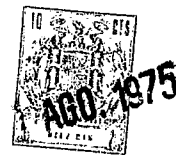
15 IR (CCl_4): 1244, 1062, 1034, 966 y 698 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3): δ 8,70 (t, 6, J = 7 Hz, CH_3), 8,33 (s ancho, 1, NH), 7,08 (d, 2, J = 13 Hz, CH_2) 6,15 (s, 2, PhCH_2), 5,88 (p, 4, J = 7 Hz y J = 7 Hz, CH_2CH_3), 2,72 (s, 5, ArH).

EJEMPLO 3

20 Hidrocloreuro de aminometilfosfonato de dietilo

Una solución de 30,1 g (0,117 moles) de N-bencilaminometilfosfonato de dietilo en 400 ml de etanol absoluto se trata con 130 ml de HCl 0,9 N en etanol y se hidrogena a 45 psi (3,1 kg/cm^2) con 6,6 g de paladio al 10 % en carbón durante 19 horas. La mezcla resultante se filtra a tra
25

415634



1 vés de una capa de tierra de diatomeas para separar el ca-
talizador. Por evaporación del filtrado a presión reduci-
da se obtiene un residuo transparente que es disuelto su-
cesivamente en etanol y benceno y evaporado a vacío para
5 dar 23,2 g de hidrocioruro de aminometilfosfonato de dieti-
lo como polvo blanco.

RMN (DMSO-d₆): τ 8,73 (t, 6, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 6,76
(d, 2, J = 13,5 Hz, CH₂), 5,87 (d de q, 4, J = 7 Hz y
J = 8 Hz, CH₂) y 1,42 (s ancho, 3, NH₃).

10

EJEMPLO 4

Aminometilfosfonato de dietilo

Se agitan 4,965 g de hidrocioruro de aminometilfos-
fonato de dietilo en 25 ml de cloroformo a 0°C mientras se
hace burbujear amoniaco a través de la mezcla durante 4 mi-
15 nutos. El cloruro amónico resultante se separa por filtra-
ción y el filtrado se seca brevemente sobre sulfato magné-
sico. Por evaporación del disolvente a presión reducida se
obtienen 4,031 g de aminometilfosfonato de dietilo como lí-
quido transparente.

20 IR (CCl₄): 1240, 1062, 1032, y 966 cm⁻¹, RMN (CDCl₃):
 τ 8,67 (t, 6, J = 7 Hz, CH₃), 7,03 (d, 2, J = 11 Hz, CH₂) y
5,86 (p, 4, J = 7 Hz y J = 7 Hz, CH₂CH₃).

EJEMPLO 5

N-Benciliden-aminometilfosfonato de dietilo

25 Se agitan 4,03 g (24,1 milimoles) de aminometilfos-

413034



1 fonato de dietilo en un baño de hielo mientras se añaden
gota a gota 2,50 ml (24,5 milimoles) de benzaldehido a lo
largo de un periodo de 5 minutos. Después de haber agita-
do durante 15 minutos más a 0°C, la mezcla se diluye con
5 20 ml de etanol absoluto y se evapora a vacío. El residuo
se disuelve en 20 ml de benceno seco y se evapora para
dar 6,073 g de N-benciliden-aminometilfosfonato de dieti-
lo, como aceite amarillo pálido.

IR (CCl₄): 1639, 1250, 1062, 1037 y 971 cm⁻¹; RMN
10 (CDCl₃): τ 8,68 (t, 6, J = 7 Hz, CH₃), 5,93 (d, de d, 2,
J = 17,5 Hz y J = 1 Hz, CH₂), 5,85 (d de q, 4, J = 8 Hz
y J = 7 Hz, CH₂CH₃), 2,65 (m, 3, ArH), 2,29 (m, 2, ArH) y
1,75 (t de d, 1, J = Hz y J = 5 Hz, =CH).

EJEMPLO 6

15 N-Benciliden- α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo

A una solución agitada y enfriada con hielo seco de
6,073 g (23,8 milimoles) de N-benciliden-aminometilfosfo-
nato de dietilo en 130 ml de tetrahidrofurano seco se aña-
den 12,5 ml de una solución 2,0 M de fenil-litio en una
20 mezcla 7:3 de benceno-éter etílico. Después de haber agi-
tado durante 30 minutos a -78°C bajo atmósfera de nitró-
geno, la solución se trata gota a gota durante 25 minutos
con una solución de 5,04 g (23,8 milimoles) de cloroformio
de tricloroetilo en 25 ml de tetrahidrofurano seco.
25 La solución resultante se agita durante 2 horas más a

413034



1 -78°C y después se deja calentar hasta 3°C a lo largo de
un periodo de 30 minutos. Por evaporación del disolvente
a vacío se obtiene una espuma amarilla que se reparte en-
tre 150 ml de éter etílico y 50 ml de solución reguladora
5 de fosfato 0,5 M a pH 3. Se separa la fase acuosa y se ex-
trae dos veces más con 25 ml de éter cada vez. La solución
etérea combinada se lava con 100 ml de salmuera saturada,
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión re-
ducida para dar un aceite amarillo turbio. Por cromatogra-
10 fía del producto crudo sobre 200 g de gel de sílice utili-
zando una mezcla 9:1 de acetato de etilo y acetona como
disolvente éluente, se obtiene N-benciliden- α -amino-
dietilfosfonoacetato de tricloroetilo como aceite amari-
llo pálido.

15 El correspondiente éster metílico se obtiene de for-
ma similar como aceite amarillo pálido utilizando cloro-
formiato de metilo en lugar de cloroformiato de tricloro-
etilo.

20 IR (CCl₄): 1748, 1638, 1261, 1160, 1057, 1029, 977,
912 y 691 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): τ 8,68 (t, 6, J = 7 Hz, CH₂CH₃),
6,22 (s, 3, CH₃), 5,77 (d de q, 4, J = 9 Hz y J = 7 Hz,
CH₂CH₃), 5,25 (d, 1, J = 21 Hz, CH), 2,56 (m, 3, ArH),
2,16 (m, 2, ArH) y 1,60 (d, 1, J = 5 Hz, =CH).

25

415634



1

EJEMPLO 7

α -Amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetile

5 Se agita a la temperatura ambiente durante 45 minutos una mezcla de 1,875 g (9,47 milimoles) de 2,4-dinitrofenilhidrazina y 1,800 g (9,47 milimoles) de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico en 200 ml de etanol. A la suspensión naranja resultante se añaden 3,881 g (9,02 milimoles) de N-benciliden- α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo en un pequeño volumen de cloroformo. La mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente y después se filtra para separar la 2,4-dinitrofenilhidrazona de benzaldehído. El filtrado se evapora a vacío hasta formar un aceite naranja que se recoge en 50 ml de agua y se lava cuatro veces con 25 ml de cloroformo cada vez para separar el resto de la hidrazona. La fase acuosa (pH 2) se enfría en hielo, se ajusta a pH 10 con NaOH 2 N, se satura con NaCl y se extrae dos veces con 25 ml cada vez de cloruro de metileno. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a vacío para dar α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo como líquido amarillo pálido.

15

20 El éster metílico, preparado de forma similar a partir del éster metílico de partida, presenta las siguientes características espectrales: IR (CCl₄): 3400, 1747, 1256, 1164, 1055, 1031 y 969 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): τ 8,67 (t, 6, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 8,17 (s ancho, 2, NH₂), 6,20

25

415634



1 (s, 3, CH_3), 6,06 (d, 1, $J = 20$ Hz, CH), 5,82 (d de q, 4, $J = 8$ Hz y $J = 7$ Hz, CH_2CH_3).

EJEMPLO 8

α -Tioformamido-dietilfosfonacetato de tricloroetilo

5 Una solución de 2,224 g (6,5 milimoles) de α -amino-dietilfosfonacetato de tricloroetilo en 2,5 ml de tetracloruro de carbono se agrega gota a gota y a lo largo de 20 minutos sobre una solución agitada y enfriada con hielo de 0,640 g (7,1 milimoles) de tionoformiato de etilo
10 en 1,0 ml de tetracloruro de carbono. La solución resultante se agita durante 2 horas más a 0°C y después durante 15 horas a la temperatura ambiente. Por evaporación del disolvente a vacío queda un aceite amarillo. El producto
15 crudo se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice utilizando una mezcla 8:2 de éter etílico y acetona como disolvente eluyente para dar α -tioformamido-dietilfosfonacetato de tricloroetilo en forma de aceite.

El correspondiente éster metílico se prepara en la misma forma a partir del α -amino-dietilfosfonacetato de metilo: IR (CCl_4): 3195, 1751, 1427, 1295, 1239 y 1031 cm^{-1} ;
20 RMN (CDCl_3) δ 8,65 (t, escindido, 6, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 6,18 (s, 3, CH_3) 5,80 (p escindido, 4, CH_2CH_3), 3,96 (d de d, 1, $J = 22$ Hz y $J = 8,5$ Hz, CH), 0,50 (d, 1, $J = 6$ Hz, $\text{S}=\text{CH}$) y 0,27 (m ancho, 1, NH).

25



4400

1

EJEMPLO 9

N-(Tricloroetoxicarbonil-dietilfosfometil)tioformimida- to de 2-oxopropilo

5 Una solución de 0,470 g (5,08 milimoles) de cloro-
2-propanona en 4 ml de acetona se agrega gota a gota a lo
largo de 15 minutos sobre una mezola rápidamente agitada
de 1,783 g (4,62 milimoles) de α -tioformamido-dietilfos-
fonoacetato de tricloroetilo, 0,702 g (5,08 milimoles) de
carbonato potásico y 6 ml de acetona. Después de haber agi-
10 tado durante 15 horas a la temperatura ambiente, la mez-
cla se diluye con 30 ml de cloruro de metileno y se fil-
tra para separar las sales. El filtrado se evapora a pre-
sión reducida para dar N-(tricloroetoxicarbonil-dietilfos-
fonometil)tioformimidato de 2-oxopropilo.

15

El correspondiente éster metílico se prepara a par-
tir de α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de metilo de
manera similar: IR (CCl_4): 1751, 1733, 1597, 1263, 1155,
1055, 1028 y 972 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3): τ 8,67 (t, 6, J =
7 Hz, CH_2CH_3), 7,66 (s, 3, COCH_3), 6,20 (s, 3, CH_3), 6,16
20 (s, 2, COCH_2), 5,83 (d de q, 4, J = 8 Hz y J = 7 Hz, CH_2CH_3)
5,36 (d, 1, J = 21 Hz, CH) y 1,59 (d, 1, J = 4 Hz, =CH).

20

EJEMPLO 10

dl-7 α -Azido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tricloroetilo

25 A una solución agitada y enfriada con hielo de
1,821 g (4,43 milimoles) de N-(tricloroetoxicarbonil-die-

415034



1 tilfosfonometil)tioformimidato de 2-oxopropilo y 0,496 g
(4,9 milimoles) de trietilamina en 25 ml de cloruro de me
tileno seco se añaden gota a gota y a lo largo de 2 horas
0,585 g (4,9 milimoles) de cloruro de azidoacetilo en
5 15 ml de cloruro de metileno. La solución resultante se
agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora más a 0°C
y después se lava tres veces con 25 ml de agua cada vez y
una vez con 25 ml de salmuera saturada y se seca sobre
sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente a pre-
10 sión reducida queda un aceite que se cromatografía sobre
40 g de gel de sílice utilizando un gradiente disolvente
de acetato de etilo y benceno para dar dl-7 α -azido-3-metil-
3-cefem-4-carboxilato de tricloroetilo.

El correspondiente éster metílico se prepara de for-
15 ma análoga a partir de N-(metoxicarbonildietilfosfome-
til)tioformimidato de 2-oxopropilo: IR (CCl₄): 2115, 1790,
1735, 1370, 1300, 1241, 1209 y 1125 cm⁻¹; RMN (CDCl₃):
 τ 7,85 (s, 3, 3-CH₃), 6,75, 6,48 (AB q, 2, J = 17 Hz,
2-CH₂), 6,08 (s, 3, CO₂CH₃), 5,45 (d, 1, J = 2 Hz, H₆ o
20 H₇) y 5,33 (d, 1, J = 2 Hz, H₆ o H₇); espectro de masas:
m/e 254, 226 y 171.

EJEMPLO 11

dl-7 α -Amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tricloroetilo

Una mezcla de 250 mg de dl-7 α -azido-3-metil-3-cefem-
25 4-carboxilato de tricloroetilo, 250 mg de óxido de platino

415034



1 y 15 ml de benceno se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) du-
rante 4 horas. El catalizador se separa por filtración a
través de tierra de diatomeas y el disolvente se evapora
a presión reducida para dar dl-7 α -amino-3-metil-3-cefem-
5 4-carboxilato de tricloroetilo en forma de aceite.

El correspondiente éster metílico se prepara de for-
ma análoga a partir de dl-7 α -azido-3-metil-3-cefem-4-car-
boxilato de metilo: IR (película): 5,69, 5,81, 7,34,
8,09 y 8,94 μ ; RMN (CDCl₃): τ 8,12 (m, 2, NH₂); 7,93
10 (s, 3, CH₃), 6,86 y 6,56 (AB q, 2, J = 18 Hz, CH₂), 6,15
(s, 3, CO₂CH₃), 5,93 (d, 1, H₆ o H₇) y 5,58 (d, 1, H₇ o
H₆).

EJEMPLO 12

dl-7-Diazo-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tricloroetilo

15 Una mezcla de 250 mg de nitrito sódico, 200 mg de
dl-7 α -amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tricloroeti-
lo, 15 ml de cloruro de metileno y 15 ml de agua/hielo se
sacude en un embudo de decantación. Se añaden en tres ve-
ces 225 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, a
20 lo largo de 20 minutos. El embudo de decantación se sacu-
de fuertemente durante este periodo. Se separa la capa de
cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico y se eva-
pora a presión reducida para dar dl-7-diazo-3-metil-3-
cefem-4-carboxilato de tricloroetilo.

25 El éster metílico correspondiente se prepara de for-

413634



1 ma análoga a partir de 7 α -amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.

EJEMPLO 13

Hidrocloruro de N-bencilaminometilfosfonato de dietilo

5 Una mezcla de 288 g de fosfito de dietilo y 248,2 g de 1,3,5-tribencil-sim-hexahidrotiazina se agita durante 6 horas en un baño de aceite a 100°C, utilizando un tubo desecador para proteger la mezcla de reacción de la humedad. Después de dejar que la mezcla de reacción resultante alcance la temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se disuelve en éter etílico, se introduce en un baño de hielo y se trata con 32 g de HCl en 100 ml de éter. Se filtra el sólido resultante y el filtrado se trata con 15 56,7 g de HCl en 200 ml de éter y la solución se filtra para separar el sólido. El filtrado resultante se trata con 31,2 g de HCl en éter y el éter se evapora para dar un aceite. El sólido antes obtenido se recristaliza de una mezcla de tetrahidrofurano y éter etílico, añadiéndose el 20 éter etílico sobre la solución de tetrahidrofurano a la temperatura ambiente. De esta forma se obtienen 157 g de producto cristalino a partir del primer sólido y 191,8 g a partir del segundo sólido. Se combinan los filtrados obtenidos de las dos recristalizaciones y se obtienen 25 otros 34,8 g de sólido por adición de más éter. El hidro-



1 cloruro de N-bencilaminometilfosfonato de dietilo así obtenido es higroscópico.

 RMN (D_2O): τ 2,4, s (C_6H_5); 5,58, s ($C_6H_5CH_2$); 5,68, m, (CH_3CH_2O); 6,4, d ($NH-CH_2-P$); 8,8, t (CH_3-CH_2O).

5

EJEMPLO 14

Hidrocloruro de aminometilfosfonato de dietilo

 Se disuelven 148,4 g de hidrocloruro de N-bencilaminometilfosfonato de dietilo en 1500 ml de etanol y se hidrogenan en presencia de 6,1 g de paladio en carbón a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 6 horas. La mezcla de reacción resultante se filtra a través de tierra de diatomeas y se evapora el filtrado. El residuo resultante se trata con benceno seco y después se seca a vacío durante la noche para dar 102 g de hidrocloruro de aminometilfosfonato de dietilo.

15

 RMN ($CDCl_3$): τ 2,7 (NH^+); 5,7, m (CH_3-CH_2O-P); 6,43, d ($NH-CH_2-P$); 8,61, t (CH_3CH_2-O).

EJEMPLO 15

N-Benciliden-aminometilfosfonato de dietilo

 Se disuelven 15 g de hidrocloruro de aminometilfosfonato de dietilo en unos 100 ml de cloroformo y se enfría en un baño de hielo. A través de la solución se hace burbujear amoníaco gaseoso durante unos 15 minutos con agitación. El cloruro amónico se separa por filtración y se lava con cloroformo y el filtrado y las aguas de lavado combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan pa-

25



413634

1 ra dar 12 g de aminometilfosfonato de dietilo como líquido amarillento.

5 La amina libre se enfría en un baño de hielo y se añaden gota a gota, a lo largo de 10 minutos, 7,8 ml de benzaldehido seguido de 10 ml de etanol absoluto. La solución se agita durante 30 minutos a 0°C y después se diluye con 60 ml de etanol. Se evapora el disolvente y el residuo se seca dos veces con benceno después de lo cual la solución se evapora a vacío para dar 17,8 g de N-benciliden-aminometilfosfonato de dietilo en forma de líquido amarillo pálido.

IR: μ 6,07 (C=N), 9,7 (P-O).

EJEMPLO 16

N-Benciliden- α -amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

15 Una solución de 15,8 g de N-bencilidenaminometilfosfonato de dietilo en tetrahidrofurano seco se introduce en un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad, provisto de dos embudos de decantación, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético. El matraz se coloca en un baño de hielo seco y acetona a -78°C y se añaden gota a gota, a lo largo de unos 10 minutos, 27 ml de solución 2,3 M de fenil-20 litio en una mezcla 7:3 de benceno-éter. Después la solución se agita durante 15 minutos y se añaden gota a gota, 25 a lo largo de 45 minutos, 24,8 ml de cloroformiato de

475034



1 p-metoxibencilo. Después de agitar durante 20 minutos a
-78°C se retira el baño refrigerante y la solución se de-
ja calentar hasta la temperatura ambiente. Se separa el
5 disolvente a vacío y el residuo oleoso se reparte entre
600 ml de éter etílico y 160 ml de solución reguladora de
fosfato a pH 3 más 160 ml de agua. Se separa la fase acu-
osa y se lava dos veces con éter. Los extractos etéreos com-
binados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato mag-
nésico, se filtran y evaporan dando 30 g de N-benciliden-
10 α-amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo crudo en
forma de líquido amarillo. El producto así obtenido se in-
troduce en una columna de 400 g de gel de sílice rellena
con una mezcla 1:3 de acetato de etilo y éter con un fren-
te de 600 ml. Se recogen dos fracciones de 50 ml cada una
15 seguidas de 26 fracciones de 25 ml cada una y después de
fracciones de 50 ml. Las fracciones 29-45 contienen 6,845 g
de producto puro.

IR (CHCl₃) μ : 5,75 (COOMe), 6,10 (C=N), 8-8,3 y
9,5-9,75 (P-O); RMN (CDCl₃): τ 8,74 (d de t, J = 7 Hz,
20 J = 2 Hz, 6H), 6,23 (s, 3H), 5,83 (d de p, J = 7 Hz, J =
2 Hz, 4H), 5,24 (d, J = 20 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 2-3,3
(multipletes aromáticos, 9H), 1,63 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

La solución reguladora de fosfato a pH 3 antes uti-
lizada se prepara diluyendo 58 g de ácido fosfórico al
25 85 % hasta 500 ml con agua y añadiendo hidróxido sódico al

415634



1 50 % hasta pH 3.

El cloroformiato de p-metoxibencilo utilizado en este ejemplo se prepara como sigue: A una solución de 28 ml de fosgeno en 200 ml de éter etílico se añade gota a gota una solución de 27,6 g de alcohol p-anisílico en 140 ml de éter, durante un periodo de hora y media. La mezcla resultante se evapora a vacío hasta 80 ml. La solución de cloroformiato de p-metoxibencilo resultante tiene una concentración de 2,5 milimoles por mililitro.

10

EJEMPLO 17

N-Benciliden- α -amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

La reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo, de tres bocas y 50 ml de capacidad, secado a la llama, provisto de agitador magnético, entrada de nitrógeno y tabique. El matraz se carga con una solución de 1,02 g de N-bencilidenaminometilfosfonato de dietilo en 8 ml de tetrahidrofurano y se enfría en un baño de hielo seco y acetona. Se añaden 2,0 ml de solución 2,0 M de fenil-litio en una mezcla 7:3 de benceno-éter y la solución de color borgoña se agita durante 15 minutos a -78°C . Entonces se añaden a la solución gota a gota, a lo largo de un periodo de 15 minutos, 0,80 ml de una solución 2,5 M de cloroformiato de p-metoxibencilo en éter y la solución resultante se agita durante 15 minutos a -78°C . El tratamiento con fenil-litio y cloroformiato de p-metoxi



470034

1 bencilo se repite dos veces más, reduciendo cada vez las
cantidades a la mitad. Después de la adición final del clo
roformiato de p-metoxibencilo, la mezcla de reacción se de
ja calentar hasta la temperatura ambiente durante un perio-
5 do de 1 hora. Entonces se evaporan los disolventes a vacío
para dar una espuma dorada que se reparte entre 50 ml de
éter y 40 ml de solución reguladora de fosfato 0,5 M a
pH 3. Se separa la fase acuosa y se extrae con 25 ml de
éter. Las fases etéreas combinadas se lavan con 25 ml de
10 salmuera saturada, se secan sobre sulfato magnésico y se
evaporan bajo presión reducida para dar 1,71 g de un aceite
dorado. Por cromatografía del producto crudo sobre 25 g de
gel de sílice utilizando una mezcla 9:1 de éter-acetato de
etilo como disolvente eluyente, se obtiene el producto del
15 título en forma de aceite amarillo con un rendimiento del
39 %.

EJEMPLO 18

α -Amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

Una solución de 16,4 g de N-benciliden- α -amino-die-
20 tilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en 100 ml de éter se
agrega a lo largo de 30 minutos y agitando sobre una solu-
ción de 8,25 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico
en 150 ml de éter. A la mezcla de reacción se añaden 60 ml
de ciclohexano y la capa disolvente se separa por decanta-
25 ción. El residuo se lava con una cantidad adicional de la

413634



1 mezcla 2:1 de éter-ciclohexano y se decanta de nuevo. El
aceite resultante se disuelve en unos 25 ml de fosfato di-
potásico 1 M (pH final alrededor de 7) y esta solución se
extrae cuatro veces con cloruro de metileno. La solución
5 en cloruro de metileno se seca después con sulfato magnési-
co, se filtra y evapora para dar 12 g de α -amino-dietilami-
nofosfonoacetato de p-metoxibencilo como producto oleoso
naranja.

IR (neto) μ : 2,95 (NH), 5,75 (C=O) y 9,75 (P-O);
10 RMN (CDCl₃): τ 8,73 (t, 6, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 8,12 (s, 2,
NH₂), 6,18 (s, 3, ArOCH₃), 6,03 (d, 1, J = 21 Hz, CH),
5,86 (p, 4, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 4,80 (s, 2, ArCH₂), 3,11
(d, 2, J = 8 Hz, ArH) y 2,64 (d, 2, J = 8 Hz, ArH).

EJEMPLO 19

15 α -Tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

Se disuelven 0,11 g de α -amino-dietilfosfonoaceta-
to de p-metoxibencilo en cloruro de metileno y se introdu-
ce en un tubo de paredes gruesas que puede ser cerrado con
tapa . El cloruro de metileno se separa haciendo pasar una
20 corriente de nitrógeno. Se agregan al tubo 0,1 ml de tiono-
formiato de etilo y manteniendo la corriente de nitrógeno
en el tubo se introduce este último en un baño de hielo se-
co y acetona. Se condensa sulfuro de hidrógeno en el tubo
hasta dar alrededor de 0,1 ml. Entonces se cierra el tubo
25 y se saca del baño de hielo. Al cabo de media hora aproxi-

443034



1 madamente, el tubo se sacude para mezclar su contenido y
después se deja en reposo durante la noche. Se enfría el
tubo en un baño de hielo seco y acetona y se retira la ta-
pa. La mezcla de reacción resultante se deja alcanzar len-
5 tamente la temperatura ambiente, burbujeando nitrógeno pa-
ra separar las trazas finales de sulfuro de hidrógeno. El
residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra. La
solución resultante se evapora para dar 0,166 g de α -tio-
formamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo crudo.

10 Una preparación mayor que comprende 4 g de material
crudo se introduce en una columna de 60 g de gel de sílice
y se eluye con acetato de etilo. Se recogen fracciones de
10 ml después de un frente de unos 100 ml. Las fracciones
10-22 contienen 2,8 g de producto.

15 IR (CCl_4) μ : 3,14, 5,72, 6,61, 7,00, 8,01 y 9,65;
RMN (CDCl_3): δ 8,78 (t, 3, J = 7 Hz, CH_2CH_3), 8,73 (t, 3,
J = 7 Hz, CH_2CH_3) 6,20 (s, 3, ArOCH_3), 5,88 (m, 4, CH_2CH_3),
4,81 (s, 2, ArCH_2), 3,96 (d de d, 1, J = 8,5 y J = 22 Hz,
CH), 3,11 (d, 2, J = 9 Hz, ArH), 2,66 (d, 2, J = 9 Hz,
20 ArH) y 0,55 (d, 1, J = 5 Hz, HCS).

EJEMPLO 20

N-(p-Metoxibenciloxycarbonil-dietilfosfonometil)tioformi- midato de 2-oxopropilo

25 Una solución de 58 mg (0,155 milimoles) de α -tiofor-
mamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en 0,5 ml de

495034



1 acetona se trata sucesivamente con 23 mg (0,166 milimoles)
de carbonato potásico y 13,5 μ l (0,168 milimoles) de cloro-
2-propanona. La mezcla resultante se agita en un matraz ta
5 se diluye con 2 ml de cloruro de metileno seco y se filtra.
Por evaporación del filtrado a presión reducida se obtienen
60 mg de N-(p-metoxibenciloxicarbonil-dietilfosfonometil)-
tioformimidato de 2-oxopropilo en forma de aceite.

10 IR (CCl_4) μ : 5,75, 6,20, 6,28, 6,62, 8,00, 8,50,
8,68, 9,71 y 10,24; RMN (CDCl_3) τ : 8,73 (t, 6, J = 7 Hz,
CH₂CH₃), 7,73 (s, 3, COCH₃), 6,20 (s, 5, OCH₃ y OCH₂),
5,90 (d de d, 4, J = 7 Hz y J = 7,5 Hz, CH₂CH₃), 5,35
(d, 1, J = 21 Hz, CH), 4,83 (s, 2, CH₂Ar), 3,14 (d, 2,
15 J = 9 Hz, ArH), 2,66 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) y 1,60 (d, 1,
J = 4 Hz, -N=CH-).

EJEMPLO 21

5-Metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo y

5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo.

5-Metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo

20 A. Una solución de 59 mg de N-(p-metoxibenciloxicarbo-
nil-dietilfosfonometil)tioformimidato de 2-oxopropilo en
0,5 ml de acetona se agita con 25 mg de carbonato potásico
en polvo durante 21 horas a la temperatura ambiente y bajo
atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluye con
25 cloruro de metileno y se filtra. Por evaporación del filtra

415004



1 do a vacío se obtiene un aceite que se disuelve en 4 ml
de tetracloruro de carbono, se lava dos veces con 2 ml de
agua cada vez y una vez con 4 ml de salmuera saturada, se
seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar
5 35 mg de 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxi-
bencilo en forma de aceite amarillo.

IR (CCl_4) μ : 5,81, 6,20, 6,61, 7,68, 8,03, 8,49,
9,38 y 9,58; RMN (CDCl_3) τ : 7,80 (s, 3, CH_3), 6,73 (s escin-
dido, 2, CH_2), 6,18 (s, 3, OCH_3), 4,73 (s, 2, ArCH_2), 3,10
10 (d, 2, $J = 9$ Hz, ArH), 2,93 (d, 2, $J = 9$ Hz, ArH) y 1,72
(s, 1, $-\text{N}=\text{CH}-$).

B. Una mezcla de 188 mg (0,5 milimoles) de α -tioforma-
mido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo, 152 mg (1,1
milimoles) de carbonato potásico en polvo y 44 μl (0,55 mi-
15 limoles) de cloro-2-propanona en 2,5 ml de acetona se agi-
ta a la temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno.
Después de 22 horas de agitación, se filtra la mezcla y se
lavan las sales con acetona. El filtrado y las aguas de
lavado combinados se evaporan a vacío hasta dar un residuo
20 oscuro que se sacude tres veces con 2 ml cada vez de tetra-
cloruro de carbono. Los extractos combinados se lavan dos
veces con 2 ml de agua cada vez y una vez con 2 ml de sal-
muera saturada, se secan sobre sulfato magnésico y evapo-
ran a vacío para dar 116 mg de 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-car-
25 boxilato de p-metoxibencilo como aceite naranja.

413034



1 5-Metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo

Por procedimientos análogos, se prepara 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo a partir de N-(metoxi-carbonil-dietilfosfometil)tioformimidato de 2-oxopropi-
5 lo o de α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de metilo.

IR (CCl₄) μ : 5,81, 6,39, 6,97, 7,66, 8,00 y 9,29;
RMN (CDCl₃) τ : 7,70 (s, 3, CH₃), 6,63 (s escindido, 2, CH₂), 6,10 (s, 3, CO₂CH₃) y 1,60 (s, 1, -N=CH-).

EJEMPLO 22

10 dl 7 α -Azido-3-metil-decefalosporanato de p-metoxibencilo

Una solución de 34 mg (0,123 milimoles) de 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 1 ml de cloruro de metileno seco se agita en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden a la solución, mediante
15 una jeringa, 19 μ l (0,136 milimoles) de trietilamina. Después se añade gota a gota, durante 30 minutos, una solución de 12 μ l (0,136 milimoles) de cloruro de azidoacetilo en 1 ml de cloruro de metileno seco. La solución resultante se agita durante hora y media más a 0°C, después se di-
20 luye con 4 ml de cloruro de metileno, se lava dos veces con 2 ml de agua cada vez y una vez con 4 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 42 mg de un aceite pardo amarillento. El producto crudo se purifica por cromatografía preparativa
25 en capa fina sobre una placa de gel de sílice GF de 0,5 mm.

4-334



1 Desarrollando con acetato de etilo al 10 % en benceno se
 obtiene una banda neta visible en ultravioleta que propor-
 ciona 10 mg de dl-7 α -azido-3-metil-decefalosporanato de
 p-metoxibencilo después de extraer con éter etílico.

5 IR (CCl₄) μ : 4,74, 5,59, 5,80, 6,20, 6,61, 7,22,
 7,34, 7,69, 8,01, 8,12, 8,29, 8,50, 8,91 y 9,59; RMN
 (CDC1₃) τ : 7,92 (s, 3, CH₃), 6,82, 6,55 (AB q, 2, J =
 18 Hz, 2-CH₂), 6,18 (s, 3, OCH₃), 5,52 (d, 1, J = 1,6 Hz,
 7H o 6H), 5,40 (d, 1, J = 1,6 Hz, 6H o 7H), 4,76 (s, 2,
10 CH₂Ar), 3,10 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) y 2,61 (d, 2, J = 9 Hz,
 ArH).

 El éster metílico correspondiente se prepara de for-
 ma similar a partir de 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato
 de metilo.

15 Siguiendo los procedimientos antes descritos, se
 hacen reaccionar 5-metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato
 de p-metoxibencilo, 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de
 2,2,2-tricloroetilo o 5-isobutiriloximetil-6H-1,3-tiazin-
 4-carboxilato de metoximetilo con cloruro de azidoacetilo
20 para obtener dl-3-metoximetil-7 α -azido-3-cefem-4-carboxila-
 to de p-metoxibencilo, dl-3-metil-7 α -azido-3-cefem-4-car-
 boxilato de 2,2,2-tricloroetilo y dl-3-isobutiriloximetil-
 7 α -azido-3-cefem-4-carboxilato de metoximetilo, respecti-
 vamente.

25

415034



1

EJEMPLO 23

5-Acetoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxiben-
cilo

5 A una solución agitada de 114 mg (0,3 milimoles) de
 α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en
1,5 ml de acetona se añaden 124 mg (0,9 milimoles) de car-
bonato potásico en polvo. La mezcla resultante se agita
durante 5 minutos a la temperatura ambiente y bajo atmósfe-
ra de nitrógeno y después se trata con una solución de
10 48 mg (0,32 milimoles) de 1-acetoxi-3-cloro-2-propanona en
0,5 ml de acetona. Después de haber agitado durante 3 horas
a la temperatura ambiente, la mezcla se filtra para separar
las sales que se lavan con acetona. El filtrado y las aguas
de lavado combinados se evaporan a vacío hasta dar un acei-
te oscuro. El residuo se disuelve en 6 ml de CCl_4 , se lava
15 con solución acuosa de fosfato (1 ml de fosfato dipotásico
1 M + 2 ml de agua) y agua (dos veces con 3 ml cada vez),
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para
dar 106 mg de 5-acetoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato
20 de p-metoxibencilo en forma de aceite naranja.

IR (CCl_4) μ : 5,71, 5,82 (hombro), 6,21, 6,61, 7,67,
8,01, 8,17, 8,49 y 9,58; RMN (CDCl_3) τ : 7,95 (s, 3, OCOCH_3),
6,63 (s, 2, 5- CH_2), 6,20 (s, 3, OCH_3), 4,86 (s, 2, CH_2),
4,75 (s, 2, CH_2), 3,13 (d, 2, $J = 8$ Hz, ArH), 2,63 (d,
25 $J = 8$ Hz, ArH) y 1,65 (s, 1, $-\text{N}=\text{CH}-$).

4733



1 De forma análoga, el α -tioformamido-dietilfosfono-
acetato de metilo da 5-acetoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carbo-
xilato de metilo.

EJEMPLO 24

5 dl-7 α -Azido-cefalosporanato de p-metoxibencilo

Una solución de 100 mg (0,3 milimoles) de 5-acetoxi-
metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo crudo
em 3 ml de cloruro de metileno seco se agita en un baño de
hielo y bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden mediante
10 una jeringa 56 μ l (0,4 milimoles) de trietilamina, seguido
de la adición gota a gota de una solución de 35 μ l (0,4 mi-
limoles) de clóruro de azidoacetilo en 2 ml de cloruro de
metileno seco, durante un periodo de 90 minutos. La solución
resultante se agita durante 60 minutos más a 0°C, después
15 se diluye con 5 ml de cloruro de metileno, se lava dos ve-
ces con 5 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magné-
sico y se evapora a vacío hasta dar 115 mg de un aceite os-
curo. El aceite se agita dos veces con 5 ml de tetracloru-
ro de carbono cada vez y la solución en tetracloruro de car-
20 bono se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío
hasta dar 110 mg de un aceite amarillo. Por cromatografía
del producto crudo sobre 3 g de gel de sílice (rellena ba-
jo acetato de etilo al 5 % en benceno), utilizando acetato
de etilo al 5 % en benceno como disolvente eluyente, se
25 obtiene 13 mg de dl-7 α -azido-cefalosporanato de p-metoxi-

445004



1 bencilo en forma de aceite transparente.

IR (CCl₄) μ : 4,73, 5,58, 5,73, 6,20, 6,61, 7,20,
7,38, 8,15, 8,47, 8,92 y 9,57; RMN (CDCl₃) τ : 7,97 (s, 3,
OCOCH₃), 6,65, 6,42 (AB q, 2, J = 18 Hz, 2-CH₂), 6,13 (s,
5 3, OCH₃), 5,45 (d, 1, J = 1,8 Hz, 7H o 6H), 5,38 (d, 1,
J = 1,8 Hz, 6H o 7H), 5,20, 5,00 (AB q, 2, J = 13 Hz, CH₂OAc)
3,08 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) y 2,60 (d, 2, J = 9 Hz, ArH).

Mediante un procedimiento análogo el 5-acetoximetil-
6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo forma dl-7 α -azido-
10 cefalosporanato de metilo.

IR (CCl₄) μ : 4,74, 5,56, 5,72, 6,10, 6,96, 7,23,
8,14, 8,93 y 9,67; RMN (CDCl₃) τ : 7,90 (s, 3, COCH₃), 6,58,
6,32 (AB q, 2, J = 18 Hz, 2-CH₂), 6,04 (s, 3, CO₂CH₃), 5,30
(m, 2, 6H y 7H) y 5,13, 4,90 (AB q, 2, J = 13 Hz, CH₂OAc).

15 EJEMPLO 25

N-Benciliden- α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo

Una solución de 12,738 g (50 milimoles) de N-benci-
liden-aminometilfosfonato de dietilo en 250 ml de tetrahi-
drofurano seco se agita en un baño de hielo seco y acetona
20 y en atmósfera de nitrógeno. Se añaden mediante una jerin-
ga 25 ml de una solución 2,0 M de fenil-litio en una mez-
cla 7:3 de benceno-éter etílico. La solución de color bur-
goña resultante se agita durante 30 minutos a -78°C, des-
pués se trata gota a gota durante 45 minutos con una solu-
25 ción de 5,30 g (25 milimoles) de cloruro de 2,2,2-tricloro-

447036



1 etoxicarbonilo en 50 ml de tetrahidrofurano seco. Después
de agitar la mezcla durante 2 horas más a -78°C , el baño
de hielo seco se sustituye por un baño de agua de hielo y
se continua agitando durante 1 hora. Por evaporación del
5 disolvente a vacío queda una espuma amarilla que se reparte
entre 250 ml de éter etílico y solución acuosa de fosfato
(50 ml de fosfato 1 M a pH 3 + 50 ml de agua). La fase
acuosa se separa y extrae dos veces con 50 ml cada vez de
éter etílico. La solución etérea combinada se lava con
10 100 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico
y se evapora a vacío para dar 17,1 g de un aceite amarillo
turbio. El producto crudo se purifica por cromatografía
sobre 430 g de gel de sílice (rellena bajo éter etílico).
Por elución con éter etílico se obtienen 7,058 g de
15 N-benciliden- α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo
en forma de aceite amarillo.

IR (CCl_4) μ : 5,68, 6,10, 7,90, 8,73, 9,48, 9,70 y
10,22; RMN (CDCl_3) τ : 8,65 (d, de t, 6, $J = 7$ Hz y $J =$
0,6 Hz, CH_2CH_3), 5,72 (d de q, 4, $J = 8$ Hz y $J = 7$ Hz,
20 CH_2CH_3), 5,11 (d, 1, $J = 21$ Hz, CH), 5,10 (s, 2, CH_2CCl_3),
2,50 (m, 3, ArH), 2,12 (m, 2, ArH) y 1,56 (d, 1, $J = 5$ Hz,
-N= CH -).

EJEMPLO 26

α -Amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo

25 A. p-Toluensulfonato de α -amino-dietilfosfonoacetato de

41503A



1 tricloroetilo

Una solución de 5,69 g (13,2 milimoles) de N-benciliden- α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo en 25 ml de éter etílico se añade a una solución rápidamente agitada de 2,76 g (14,5 milimoles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 75 ml de éter etílico. Aparece inmediatamente un precipitado blanco. La mezcla se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente y después se enfría en hielo. El producto se recoge filtrando con succión, se lava con éter etílico frío y se seca a vacío para dar 6,03 g de p-toluensulfonato de α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo en forma de polvo blanco.

IR (Nujol) μ : 5,64, 7,86, 8,37 y 9,81; RMN (DMSO- d_6) τ : 8,73 (t, 3, J = 7 Hz, CH_2CH_3), 8,70 (t, 3, J = 7 Hz, CH_2CH_3), 7,70 (s, 3, $ArCH_3$), 5,78 (dos quintetes superpuestos, 4, J = 7 Hz, CH_2CH_3), 4,92 (s, 2, CH_2CCl_3), 4,85 (d, 1, J = 21 Hz, CH), 2,87 (d, 2, J = 8 Hz, ArH) y 2,46 (d, 2, J = 8 Hz, ArH).

B. α -Amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo

Se reparten 1,03 g (2 milimoles) de p-toluensulfonato de α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo entre 20 ml de cloruro de metileno y solución acuosa de fosfato (4 ml de fosfato dipotásico 1 M + 6 ml de agua). Se separa la fase acuosa (pH 6,8) y se extrae con 10 ml adicionales de cloruro de metileno. La solución orgánica com-

413830



1 binada se lava con 10 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 0,67 g de α -amino-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo en forma de aceite amarillo pálido.

5 IR (CCl₄) μ : 5,67, 7,93, 8,65, 9,46, 9,70 y 10,24; RMN (CDCl₃) τ : 8,65 (t, escindido, 6, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 8,08 (s, 2, NH₂), 5,92 (d, 1, J = 22 Hz, CH), 5,78 (m, 4, CH₂CH₃) y 5,15 (s, 2, CH₂CCl₃).

EJEMPLO 27

10 dl-7 α -Amino-cefalosporanato de p-metoxibencilo

Se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²), durante 60 minutos, una mezcla de 31 mg de dl-7 α -azido-cefalosporanato de p-metoxibencilo, 25 mg de óxido de platino y 3 ml de benceno. El catalizador se separa por filtración a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evapora a vacío para dar 19 mg de dl-7 α -amino-cefalosporanato de p-metoxibencilo en forma de aceite amarillo pálido.

20 IR (CHCl₃): 2,94, 5,62, 5,75, 6,20, 6,61, 7,16, 7,37, 8,02, 8,48, 8,94, 9,62 y 10,92 μ ; RMN (CDCl₃) τ : 8,18 (s, ancho, 2, NH₂), 7,96 (s, 3, O=CCH₃), 6,70 y 6,46 (AB q, 2, J = 19 Hz, 2-CH₂), 6,18 (s, 3, ArOCH₃), 5,87 (d, 1, J = 2 Hz, H₆ o H₇), 5,57 (d, 1, J = 2 Hz, H₇ o H₆), 5,30 y 5,03 (AB q, 2, J = 13 Hz, CH₂OAc), 4,75 (s, escindido, 2, ArCH₂), 3,11 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) y 2,61 (d, 2, J = 9 Hz, ArH).

413634



1

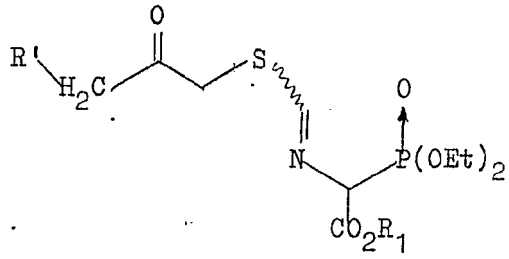
EJEMPLO 28

Cuando se utilizan otras haloacetonas en lugar de cloro-2-propanona, de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 9, se obtiene el correspondiente tioformimidato S-sustituído.

5

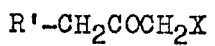
Son representativas de las haloacetonas sustituidas que pueden ser empleadas en la práctica de la invención para obtener el tioformimidato correspondiente de fórmula:

10

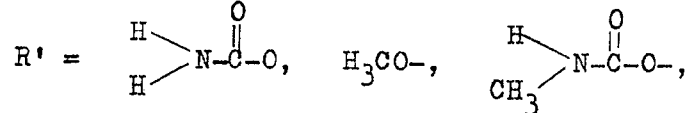


15

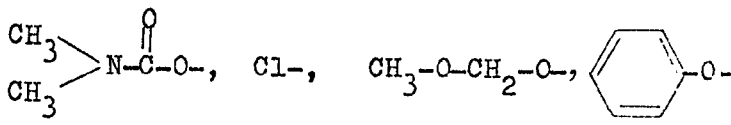
las siguientes:



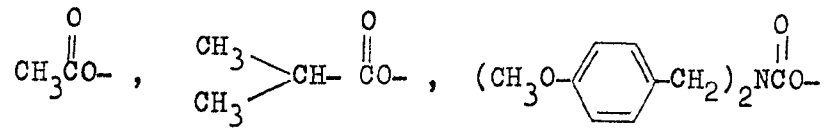
donde X = cloro y



20



Otros ejemplos son:

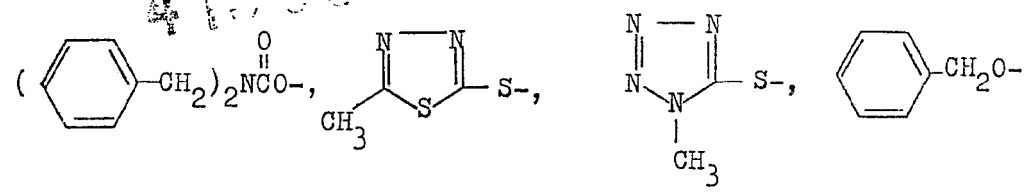


25

10
AGU 1975
10

413334

1



EJEMPLO 29

5

Cloruro de 2-azido-2-metoxiacetilo

Se agita y se calienta a reflujo durante 39 horas una mezcla de 13,86 g (0,1 moles) de 2-cloro-2-metoxiacetato de metilo, 8,46 g (0,13 moles) de azida sódica en polvo y 80 ml de dimetoxietano seco. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla para separar las sales que se lavan con éter seco. Por evaporación de los disolventes a la presión de la trompa de agua queda un líquido amarillo que se destila para dar 10,5 g de 2-azido-2-metoxiacetato de metilo como líquido de color blanco acuoso (p.e. 75-77°C/17 mm).

15

Se añaden gota a gota, a lo largo de 15 minutos, 30 ml de una solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico sobre una solución agitada de 10,40 g (72 milimoles) de 2-azido-2-metoxiacetato de metilo en 8,5 ml de metanol. La mezcla se calienta ligeramente y se vuelve turbia durante la adición. El metanol se separa a presión reducida y el residuo acuoso se acidula a pH 1 con ácido sulfúrico concentrado y se extrae con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a vacío dando 8,82 g de ácido 2-azido-2-metoxiacético como líquido

20

25

415634



1 transparente.

Una solución de 4,2 g de ácido 2-azido-2-metoxiacético en 10 ml de cloruro de tionilo se calienta en un baño de aceite mantenido a 80°C durante 20 minutos. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se evapora a vacío para separar el exceso de cloruro de tionilo y el residuo se destila para dar 2,26 g de cloruro de 2-azido-2-metoxiacetilo como líquido de color blanco acuoso (p.e. 64-66°C/27 mm).

10

EJEMPLO 30

Trifluormetilsulfonato de azidoacetilo

(1) Se suspenden 4,65 g de óxido de plata en 20 ml de acetonitrilo y la mezcla se enfría a 0°. A otros 20 ml de acetonitrilo, enfriados a 0°, se añaden gota a gota 6,64 g de ácido trifluormetilsulfónico y después esta solución se agrega a lo largo de 15 minutos a una suspensión de Ag₂O en acetonitrilo. Al cabo de otros 30 minutos, se filtra el ligero exceso de Ag₂O. El filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en 20 ml de C₆H₆ y se evapora a presión reducida. El residuo cristaliza al bombear y se seca a vacío para dar el trifluormetilsulfonato de plata.

(2) Se disuelven 0,149 g de trifluormetilsulfonato de plata en 5 ml de CH₂Cl₂ y se enfría a 0°. Entonces se añaden 0,059 g de cloruro de azidoacetilo y la mezcla se

25

44034



1 agita durante 2 minutos. Rápídamente precipita el cloruro
de plata. La mezcla de reacción conteniendo trifluormetil-
sulfonato de azidoacetilo se enfría a -78° y se mantiene a
esta temperatura hasta que puede utilizarse.

5

EJEMPLO 31

Metanosulfonato de azidoacetile

(1) Azidoacetato de isopropenilo

Se añaden 5,35 g (0,05 moles) de ácido azidoacéti-
co y 1,82 g (5,7 milimoles) de acetato mercúrico a 50 ml
10 de cloruro de metileno conteniendo 0,1 ml de eterato de
trifluoruro de boro. Se hace burbujear lentamente propino
a través de la mezcla, durante 3 horas, habiéndolo pasado
antes a través de tamices moleculares 4A de Linde Co. Se
añaden 0,5 g de bicarbonato sódico y la mezcla se filtra a
15 través de una columna corta de Florisil. El eluyente se
concentra a vacío y el residuo obtenido se purifica por des-
tilación a vacío para dar azidoacetato de isopropenilo.

(2) Metanosulfonato de azidoacetilo

Se dejan en reposo a la temperatura ambiente duran
20 te 3 horas 1,41 g (0,01 moles) de azidoacetato de isoprop-
enilo y 0,96 g (0,01 moles) de ácido metanosulfónico anhi-
dro en 15 ml de cloruro de metileno. El disolvente se sepa-
ra a vacío para dar metanosulfonato de azidoacetilo.

25

413034



1

EJEMPLO 31 A

dl-7 α -azido-desacetoxicefalosporanato de p-metoxibencilo

Se disuelven 0,028 g de 5-metil-4-(p-metoxibencil-
oxicarbonil)-6H-1,3-tiazina en 1 ml de CH₂Cl₂ y se enfría
5 a 0°. Se añaden 0,016 ml de trietilamina y la mezcla se
trata gota a gota durante 30 minutos con 1 ml de la solu-
ción de trifluormetilsulfonato de azidoacetilo. La mez-
cla de reacción se agita durante 5 minutos y después se
diluye con CH₂Cl₂, se lava una vez con solución reguladora
10 a pH 7, se seca y evapora hasta dar un residuo que se pu-
rifica por cromatografía preparativa en capa fina para dar
dl-7 α -azido-desacetoxicefalosporanato de p-metoxibencilo.

Cuando se utiliza metanosulfonato de azidoacetilo
en el procedimiento anterior en lugar de trifluormetilsul-
15 fonato de azidoacetilo, también se obtiene dl-7 α -azidodesace-
toxicefalosporanato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 32

Hidrocioruro de N-bencilaminometilfosfonato de dietilo

Una mezcla de 288 g de fosfito de dietilo y 248,2 g
20 de 1,3,5-tribencil-sim-hexahidrotiazina se agita durante
6 horas en un baño de aceite a 100°C, utilizando un tubo de-
secador para proteger la mezcla de reacción de la humedad.
Después de dejar que la mezcla de reacción resultante alcan-
ce la temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se
25 disuelve en éter etílico, se introduce en un baño de hielo

44034



1 y se trata con 32 g de HCl en 100 ml de éter. El sólido re-
sultante se separa por filtración y el filtrado se trata
con 56,7 g de HCl en 200 ml de éter y la solución se fil-
tra para separar el sólido. El filtrado resultante se tra-
5 ta con 31,2 g de HCl en éter y el éter se evapora para dar
un aceite. El sólido así obtenido se recrystaliza de una
mezcla de tetrahidrofurano y éter etílico, añadiendo el
éter etílico a la solución de tetrahidrofurano a la tempe-
ratura ambiente. De esta forma se obtienen 157 g de produc-
to cristalino a partir del primer sólido y 191,8 g a par-
10 tir del segundo sólido. Se combinan los filtrados obteni-
dos de las dos recrystalizaciones y se obtienen otros 34,8 g
de sólido por adición de más éter. El hidrocioruro de N-ben-
cilaminometilfosfonato de dietilo así obtenido es higroscó-
pico.

EJEMPLO 33

Hidrocioruro de aminometilfosfonato de dietilo

Se disuelven 148,4 g de hidrocioruro de N-bencilami-
nometilfosfonato de dietilo en 1500 ml de etanol y se hidro-
20 gena en presencia de 6,1 g de paladio en carbón a 40 psi
(2,8 kg/cm²) durante 6 horas. La mezcla de reacción resul-
tante se filtra a través de tierra de diatomeas y se evapo-
ra el filtrado. El residuo resultante se trata con benceno
seco y después se seca a vacío durante la noche para dar
25 102 g de hidrocioruro de aminometilfosfonato de dietilo.

415034



1

EJEMPLO 34

Aminometilfosfonato de dietilo

Se disuelven 15 g de hidrocloreto de aminometilfosfonato de dietilo en unos 100 ml de cloroformo y se enfría en un baño de hielo. A través de la solución se hace pasar amoníaco gaseoso durante unos 15 minutos, con agitación. Se filtra el cloruro amónico y se lava con cloroformo y el filtrado y las aguas de lavado combinadas se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan para dar 12 g de aminometilfosfonato de dietilo como líquido amarillento.

10

EJEMPLO 35

N-Benciliden-aminometilfosfonato de dietilo

Se enfrían 12,0 g de aminometilfosfonato de dietilo en un baño de hielo y se añaden gota a gota, a lo largo de 10 minutos, 7,8 ml de benzaldehído seguido de 10 ml de etanol absoluto. La solución se agita durante 30 minutos a 0°C y después se diluye con 60 ml de etanol. Se evapora el disolvente y el residuo se seca dos veces con benceno, después de lo cual la solución se evapora a vacío para dar 17,8 g de N-bencilidenaminometilfosfonato de dietilo como líquido amarillo pálido.

15

20

EJEMPLO 36

N-Benciliden- α -aminodietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

La reacción se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml de

25

41504



1 capacidad, secado a la llama, provisto de agitador magnético,
co, entrada de nitrógeno y tabique. El matraz se carga con
una solución de 1,02 g de N-benciliden-aminometilfosfonato
de dietilo en 8 ml de tetrahidrofurano y se enfría en un ba
5 ño de hielo seco-acetona. Se añaden 2,0 ml de una solución
2,0 M de fenil-litio en una mezcla 7:3 de benceno-éter y la
solución de color borgoña se agita durante 15 minutos a
-78°C. A la solución se añaden entonces gota a gota, duran-
te un periodo de 15 minutos, 0,80 ml de una solución 2,5 M
10 de cloroformiato de p-metoxibencilo en éter y la solución
resultante se agita durante 15 minutos a -78°C. El trata-
miento con p-metoxibencilcloroformiato de fenil-litio se
repite dos veces más, disminuyendo cada vez las cantidades
a la mitad. Después de la adición final de cloroformiato de
15 p-metoxibencilo, la mezcla de reacción se deja calentar a
la temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora. Enton-
ces se evaporan los disolventes a vacío para dar una espu-
ma dorada que se reparte entre 50 ml de éter y 40 ml de so-
lución reguladora de fosfato 0,5 M a pH 3. Se separa la fa-
se acuosa y se extrae con 25 ml de éter. Las fases etéreas
20 combinadas se lavan con 25 ml de salmuera saturada, se se-
can sobre sulfato magnésico y evaporan a presión reducida
para dar 1,71 g de un aceite dorado. Por cromatografía del
producto crudo sobre 25 g de gel de sílice utilizando una
mezcla 9:1 de éter y acetato de etilo como disolvente elu-
25

473654

10
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

1 yente, se obtiene N-benciliden- α -amino-dietilfosfonoaceta-
to de p-metoxibencilo como un aceite amarillo, con un ren-
dimiento del 39 %.

EJEMPLO 37

5 α -Amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

Una solución de 16,4 g de N-benciliden- α -amino-die-
tilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en 100 ml de éter se
agrega a lo largo de 30 minutos y agitando a una solución
de 8,25 g de ácido p-toluensulfónico en 150 ml de éter. A
10 la mezcla de reacción se añaden 60 ml de ciclohexano y la
capa disolvente se separa por decantación. El residuo se la-
va con una cantidad adicional de una mezcla 2:1 de éter y
ciclohexano y se decanta de nuevo. El aceite resultante se
disuelve en unos 25 ml de fosfato dipotásico 1 M (pH final
15 alrededor de 7) y esta solución se extrae cuatro veces con
cloruro de metileno. Después se seca la solución de cloruro
de metileno con sulfato magnésico, se filtra y evapora para
dar 12 g de α -amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo
como producto oleoso naranja.

EJEMPLO 38

20 α -Tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

Se disuelven 0,11 g de α -amino-dietilfosfonoacetato
de p-metoxibencilo en cloruro de metileno y se introduce en
un tubo de pared gruesa que puede ser tapado. El cloruro de
25 metileno se separa haciendo pasar nitrógeno. Se introducen

415634



1 en el tubo 0,1 ml de tionoformiato de etilo y manteniendo
el paso de nitrógeno por el tubo, se coloca en un baño de
hielo seco y acetona. Se condensa sulfuro de hidrógeno en
5 el tubo hasta unos 0,1 ml. Entonces se coloca la tapa so-
bre el tubo y éste se saca del baño de hielo. Al cabo de
media hora, se sacude el tubo para mezclar el contenido y
después se deja en reposo durante la noche. Se enfría el
tubo en un baño de hielo seco y acetona y se retira la ta-
pa. La mezcla de reacción resultante se deja calentar len-
10 tamente hasta la temperatura ambiente, haciendo pasar ni-
trógeno para separar las trazas finales de sulfuro de hi-
drógeno. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y
se filtra. La solución resultante se evapora para dar
0,166 g de α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxi-
15 bencilo crudo.

Una preparación mayor que comprende 4 g de mate-
rial crudo se introduce en una columna de 60 g de gel de
sílice y se eluye con acetato de etilo. Se recogen fraccio-
nes de 10 ml después de un frente de unos 100 ml. Las frac-
20 ciones 10-22 contienen 2,8 g de producto.

EJEMPLO 39

5-Acetoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxiben-
cilo

25 A una solución agitada de 114 mg (0,3 milimoles) de
 α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en

443834



1 1,5 ml de acetona se añaden 124 mg (0,9 milimoles) de car-
bonato potásico en polvo. La mezcla resultante se agita du-
rante 5 minutos a la temperatura ambiente y en atmósfera de
nitrógeno y después se trata con una solución de 48 mg
5 (0,32 milimoles) de 1-acetoxi-3-cloro-2-propanona en 0,5 ml
de acetona. Después de haber agitado durante 3 horas a la
temperatura ambiente, se filtra la mezcla para separar las
sales que se lavan con acetona. El filtrado y las aguas de
lavado combinados se evaporan a vacío hasta dar un aceite
10 oscuro. El residuo se disuelve en 6 ml de tetracloruro de
carbono, se lava con solución acuosa de fosfato (1 ml de
fosfato dipotásico 1 M + 2 ml de agua) y dos veces con 3 ml
de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y se eva-
pora a vacío para dar 106 mg de 5-acetoximetil-6H-1,3-tia-
zin-4-carboxilato de p-metoxibencilo crudo en forma de acei-
15 te naranja.

EJEMPLO 40

dl-7 β -Azido-7-metoxicefalosporanato de p-metoxibencilo y
dl-7 α -azido-7-metoxicefalosporanato de p-metoxibencilo

20 A una solución de 241 mg (0,72 milimoles) de 5-ace-
toximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo en
5 ml de cloruro de metileno seco se añade de una sola vez
una solución de 110 μ l (0,79 milimoles) de trietilamina en
1 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se agita
25 en atmósfera de nitrógeno enfriando con un baño de hielo

445004



1 mientras se añade gota a gota, durante un periodo de 50 mi
nutos una solución de 119 mg (0,8 milimoles) de cloruro de
2-azido-2-metoxiacetilo en 3 ml de cloruro de metileno se-
co. Después de agitar durante 1 hora más a 0°C y 2 horas a
5 la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye
con 10 ml de cloruro de metileno, se lava dos veces con
5 ml de agua cada vez y una vez con 10 ml de salmuera satu-
rada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío
para dar un aceite amarillo. Por cromatografía del produc-
to crudo sobre 9,0 g de gel de sílice utilizando acetato de
10 etilo al 10 % en benceno como disolvente eluyente, se obtie-
ne dl-7β-azido-7-metoxicefalosporanato de p-metoxibencilo y
dl-7α-azido-7-metoxicefalosporanato de p-metoxibencilo.

Mediante un procedimiento análogo, el 5-metil-6H-1,3-
15 tiazin-4-carboxilato de metilo forma dl-7β-azido-7-metoxi-
3-metil-decefalosporanato de metilo y dl-7α-azido-7-metoxi-
3-metil-decefalosporanato de metilo en una relación de 3:1.

IR (CCl₄) del isómero 7β-azido: 4,73, 5,60, 5,78, 6,97,
7,30, 8,05, 8,79 y 9,42 μ; RMN (CDCl₃) del isómero 7β-azi-
do, τ : 7,80 (s, 3, CH₃), 6,76 (s, 2, CH₂), 6,33 (s, 3,
20 OCH₃), 6,13 (s, 3, CO₂CH₃) y 5,12 (s, 1, 6H). Además de las
señales a τ 7,80, 6,76 y 6,13, el espectro RMN del isómero
7α-azido presenta absorciones a τ 6,30 (OCH₃) y 5,20 (6H).

EJEMPLO 41

25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-

415834



1 plo 40, se hace reaccionar 5-metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-
carboxilato de p-metoxibencilo, 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-
carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo o 5-isobutiriloximetil-
6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metoximetilo con cloruro de
5 2-azido-2-metoxiacetile para obtener dl-3-metoximetil-7 β -
azido-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo,
dl-3-metil-7 β -azido-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo y dl-3-isobutiriloximetil-7 β -azido-7 α -
metoxi-3-cefem-4-carboxilato de metoximetilo, respectiva-
10 mente.

EJEMPLO 42

Acido dl-7 β -azido-7-metoxicefalosporánico

Se tratan 250 mg de dl-7 β -azido-7-metoxicefalospora-
nato de p-metoxibencilo con 1,0 ml de anisol y 5,0 ml de
15 ácido trifluoracético mientras se enfría en un baño de hie-
lo. La mezcla resultante se mantiene a 0° durante 1 minuto
y después se evapora a vacío para separar el ácido trifluor-
acético. El residuo se recoge en solución acuosa diluída de
bicarbonato sódico y se extrae dos veces con éter etílico.
20 La porción acuosa se cubre con acetato de etilo y se acidu-
la a pH 2,5 con ácido clorhídrico 6 N. Se separa la capa de
acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico, se filtra
y evapora a vacío para dar ácido dl-7 β -azido-7-metoxicefa-
losporánico.

25

413634



1

EJEMPLO 43

Acido dl-7 β -amino-7-metoxicefalosporánico

5 Una mezcla de 190 mg de ácido dl-7 β -azido-7-metoxicefalosporánico, 20 ml de dioxano y 200 mg de óxido de platino se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 2 horas. Después el catalizador se separa por filtración a través de tierra de diatomeas, que se lava con agua. El filtrado y las aguas de lavado se evaporan a vacío hasta sequedad, dando ácido dl-7 β -amino-7-metoxicefalosporánico.

10

EJEMPLO 44

α -Tioformamido-dietilfosfonoacetato de 2,2,2-tricloroetilo

15 En un tubo de pared gruesa, que se puede tapar, se introducen 6,85 g de α -amino-dietilfosfonoacetato de 2,2,2-tricloroetilo y 6 ml de tionoformiato de etilo. El tubo se lava con nitrógeno y se enfría en un baño de hielo seco. Se condensan en el tubo 6 ml de sulfuro de hidrógeno. Se tapa el tubo, se sacude para mezclar su contenido y se mantiene a la temperatura ambiente durante la noche. Se enfría el tubo en hielo seco y se retira la tapa. Se introduce un trozo de plato poroso en la solución y se deja que adquiera lentamente la temperatura ambiente. Las últimas trazas de sulfuro de hidrógeno se separan mediante una corriente de nitrógeno. El residuo se recoge en cloroformo, se filtra y evapora a vacío hasta dar un aceite. Este material se
20
25 cromatografía sobre gel de sílice dando α -tioformamido-die-

413639



1 tilfosfonoacetato de 2,2,2-tricloroetilo.

EJEMPLO 45

5-Metoximetiloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

5 Una solución de 3,87 g de α -tioformamido-dietilfosfo-
noacetato de 2,2,2-tricloroetilo en 50 ml de acetona se tra-
ta con 4,15 g de carbonato potásico en polvo y 1,60 g de
1-cloro-3-metoximetiloxi-propan-2-ona. La mezcla se agita
durante 4 horas a la temperatura ambiente bajo atmósfera de
10 nitrógeno y después se filtra. Por evaporación del filtrado
queda un residuo que se disuelve en cloruro de metileno. La
solución se lava con solución acuosa diluída de fosfato di-
potásico hidrógeno y agua, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y evapora a vacío dando 5-metoximetiloximetil-6H-
15 1,3-tiazin-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

La tiazina anterior se obtiene también mediante una
secuencia en dos etapas. Así, la reacción de α -tioformamido-
dietilfosfonoacetato de 2,2,2-tricloroetilo con 1-cloro-3-
metoximetiloxi-propan-2-ona en presencia de un equivalente
de carbonato potásico da N-(2,2,2-tricloroetiloxicarbonil-
20 dietilfosfonometil)tioformimidato de 3-metoximetiloxi-2-oxo-
propilo. Este producto es ciclado a la tiazina utilizando
carbonato potásico en acetona. Alternativamente, puede uti-
lizarse hidruro sódico en dimetoxietano como agente de ci-
25 clación.

479634



1

EJEMPLO 46

1-Cloro-3-metoximetiloxi-propan-2-ona, preparada a partir de glicolato de metilo como se describe a continuación

Etapa 1. Metoximetiloxiacetato de metilo

5

Una solución de 18,02 g de glicolato de metilo y 20,24 g de trietilamina en 100 ml de cloruro de metileno anhidro se agrega gota a gota a lo largo de 40 minutos sobre una solución agitada y enfriada en hielo de 17,7 g de éter clorometilmetílico en 200 ml de cloruro de metileno.

10

La mezcla resultante se deja en reposo durante la noche en un matraz protegido de la humedad mediante un tubo desecador. La mezcla se lava con agua, solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra a presión reducida. Por destilación del residuo se obtiene metoximetiloxiacetato de metilo.

15

Etapa 2. Cloruro de metoximetiloxiacetilo

20

Se tratan 19,06 g de metoximetiloxiacetato de metilo en 20 ml de metanol con 57 ml de una solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico durante un periodo de 30 minutos. El metanol se evapora a presión reducida y el residuo acuoso se liofiliza dando metoximetiloxiacetato sódico. La sal sódica se dispersa en 250 ml de benceno y se trata con 1 ml de piridina. Se añaden 30 ml de cloruro de oxalilo mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla resultante se agi-

25

413634



1 ta en frío hasta que cesa el desprendimiento de gas y des-
pués a la temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla
se filtra y evapora a presión reducida para separar el exce-
so de oxalilo y el benceno. Por destilación del residuo se
5 obtiene cloruro de metoximetiloxiacetilo.

Etapas 3. 1-Cloro-3-metoximetiloxi-propan-2-ona

Una solución de 13,86 g de cloruro de metoximetiloxi-
acetilo en 50 ml de éter anhidro se agrega gota a gota a una
solución agitada y enfriada con hielo de 4,2 g de diazometana
10 y 10,1 g de trietilamina en 200 ml de éter. La mezcla se
mantiene durante 5 horas más en frío y después se filtra a
través de una capa de sulfato magnésico. El filtrado etéreo
de diazocetona se enfría en un baño de hielo. Se hace bur-
bujear a través de la solución cloruro de hidrógeno anhidro
15 hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La solución
resultante se lava con agua enfriada con hielo, se seca so-
bre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. Por
destilación del residuo a presión reducida se obtiene 1-clo-
ro-3-metoximetiloxi-propan-2-ona.

20 EJEMPLO 47

dl-7 α -Azido-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo

Se agita a 0°, bajo nitrógeno, una solución de 4,33 g
de 5-metoximetiloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de
25 2,2,2-tricloroetilo y 1,38 g de trietilamina en 100 ml de

413634



1 cloruro de metileno anhidro. Se añaden gota a gota, duran-
te un periodo de 2 horas, 1,63 g de cloruro de azidoaceti-
lo en 50 ml de cloruro de metileno. Después de haber agi-
tado durante 1 hora más en frío, la mezcla de reacción se
5 lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se
filtra y evapora hasta dar un aceite. Este material se cro-
matografía sobre gel de sílice para dar dl-7 α -azido-3-meto-
ximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroeti-
lo.

EJEMPLO 48

10

dl-7 α -Amino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo

15

Se hidrogenan 1,63 g de dl-7 α -azido-3-metoximetiloxi-
metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo a 40 psi
(2,8 kg/cm²) en 80 ml de benceno con 0,8 g de óxido de pla-
tino, durante 1 hora. La mezcla se filtra y evapora, quedand-
do un aceite que es dl-7 α -amino-3-metoximetil-oximetil-3-
cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

EJEMPLO 49

20

dl-7 α -Bencilidenamino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-car-
boxilato de 2,2,2-tricloroetilo

25

Una mezcla de 1,18 g de dl-7 α -amino-3-metoximetiloxi-
metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 0,37 g
de benzaldehido y 7,50 g de sulfato magnésico en 75 ml de
cloruro de metileno se agita a la temperatura ambiente du-



1 rante 96 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío hasta dar un aceite. Este material se tritura con cinco porciones de éter de petróleo, se diluye con benceno y se evapora para dar dl-7 α -bencilidenamino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.
5

EJEMPLO 50

dl-7 β -Bencilidenamino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de 494 mg de dl-7 α -bencilidenamino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro se purga con nitrógeno y se enfría en un baño de hielo seco y acetona. Se añaden 435 μ l de una solución 2,3 M de fenil-litio en una mezcla 7:3 de benceno-éter, dando el anión. Después se añaden gota a gota 19 ml de dimetilformamida durante un periodo de 10 minutos. La reacción se apaga por adición de una solución de 0,18 ml de agua y 0,14 ml de ácido acético en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de calentar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con benceno y se lava seis veces con agua. El segundo lavado se acidula con solución reguladora de fosfato a pH 3 y el quinto se alcaliniza con solución reguladora de fosfato a pH 9. La solución bencénica se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío dando una mezcla de dl-7 α -bencilidenamino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
10
15
20
25

413334



1 tricloroetilo y dl-7 β -bencilidenamino-3-metoximetiloximetil-
3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

EJEMPLO 51

5 dl-7 β -Amino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo

Se añaden 172 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina a una so-
lución agitada de 166 mg de monohidrato de ácido p-toluen-
sulfónico en 25 ml de etanol absoluto. Después de haber agi-
tado a la temperatura ambiente durante 45 minutos, la mezcla
10 de reacción se trata con 430 mg de dl-7-bencilidenamino-3-
metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
etilo (mezcla de isómeros 7 α y 7 β) en un pequeño volumen
de cloroformo (3 ml). La mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante 10 minutos, se filtra y el filtrado se eva-
15 pora a vacío. El residuo se trata con 2 ml de fosfato dipo-
tásico hidrógeno 1 M y 15 ml de agua y se extrae tres veces
con 20 ml de éter cada vez. La solución etérea se seca con
sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío para dar una
mezcla de dl-7 α -amino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carbo-
20 xilato de 2,2,2-tricloroetilo y dl-7 β -amino-3-metoximetil-
oximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

EJEMPLO 52

25 dl-7 α -(D- α -Azido-fenilacetamido)-3-metoximetiloximetil-3-
cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y dl-7 β -(D- α -
azido-fenilacetamido)-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-car-



413034

1 boxilato de 2,2,2-tricloroetilo

5 A una solución enfriada con hielo y agitada de 325 mg de una mezcla de los isómeros 7 α y 7 β de dl-7-amino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 10 ml de cloruro de metileno anhidro se añaden sucesivamente 0,3 ml de piridina y 157 mg de cloruro de D- α -azidofenilacetilo. Después de haber agitado a 0 $^{\circ}$ durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluye con más cloruro de metileno y se lava con agua, solución acuosa de ácido fosfórico al 1 %, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y
10 agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice dando dl-7 β -(D- α -azido-fenilacetamido)-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de
15 2,2,2-tricloroetilo y el correspondiente isómero 7 α .

EJEMPLO 53

dl-7 β -(D- α -Azido-fenilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

20 Se disuelven 120 mg de dl-7 β -(D- α -azido-fenilacetamido)-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 4 ml de dioxano. La solución se diluye con 1 ml de agua y se trata con una gotita de ácido perclórico 1 N. Después de mantener a la temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua conteniendo regulador de fosfato a
25

41553



1 pH 9. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora dando dl-7β-(D-α-azido-fenilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

5 EJEMPLO 54
dl-7β-(D-α-Amino-fenilacetamido)-3-(N-2,2,2-tricloroetil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de 100 mg de dl-7β-(D-α-amino-fenilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 0,2 ml de piridina anhidra se trata con 27 μl de isocianato de 2,2,2-tricloroetilo. La mezcla de reacción se mantiene en un matraz tapado durante 1 hora a la temperatura ambiente y después se evapora a vacío. El residuo se disuelve en 10 ml de acetato de etilo, se lava dos veces con 2 ml cada vez de solución reguladora de fosfato 0,5 M a pH 2 y dos veces con 4 ml de agua cada vez, se seca con sulfato magnésico y se evapora a vacío hasta formar una espuma. Por cromatografía de este material sobre gel de sílice se obtiene dl-7β-(D-α-amino-fenilacetamido)-3-(N-2,2,2-tricloroetil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se prepara isocianato de 2,2,2-tricloroetilo de la siguiente forma: se añaden gota a gota 15,0 g de 2,2,2-tricloroetilamina en 75 ml de benceno anhidro sobre 435 ml de una solución al 12,5 % de fosgeno en benceno. La suspensión re-

413634



1 sultante se calienta durante la noche a 70°C para dar una
solución y después a reflujo durante 2 horas. Se destilan
300 ml de benceno. El resto de la solución se evapora a
5 presión reducida para separar el exceso de fosgeno y di-
solvente. Por destilación del residuo se obtienen 10,2 g de
isocianato de 2,2,2-tricloroetilo como líquido transparente,
p.e. 63-65° (28 mm).

EJEMPLO 55

Acido dl-7β-(D-α-amino-fenilacetamido)-3-carbamiloximetil-
10 3-cefem-4-carboxílico

Se tratan 119 mg de dl-7β-(D-α-azido-fenilacetamido)-
3-(N-2,2,2-tricloroetil)carbamiloximetil-3-cefem-4-carbo-
xilato de 2,2,2-tricloroetilo en 2,0 ml de ácido fórmico al
88 % con 600 mg de cinc en polvo, poco a poco a lo largo de
15 10 minutos. La mezcla se agita durante 20 minutos más. Se
filtra el cinc y se lava con 20 ml de agua fría. El filtra-
do y las aguas de lavado combinadas se saturan a 0° con sul-
furo de hidrógeno y se filtran a través de Supercel, que se
lava con agua. El filtrado se lava tres veces con 10 ml cada
20 vez de acetato de etilo, se bombea a alto vacío para separar
el acetato de etilo disuelto y se liofiliza, dando ácido
dl-7β-(D-α-amino-fenilacetamido)-3-carbamiloximetil-3-cefem-
4-carboxílico en forma de polvo.

25

43654



1
5
10
15
20
25

EJEMPLO 56

dl-7β-Bencilidenamino-7-metoxi-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Se disuelven 0,494 g de dl-7α-bencilidenamino-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 12 ml de tetrahidrofurano anhidro, bajo nitrógeno. La solución se enfría a -78° y se añaden gota a gota, a lo largo de 30 segundos, 0,52 ml de una solución 2,3 M de fenil-litio en una mezcla 7:3 de benceno-éter. Después de haber agitado durante 1 minuto, la mezcla se trata con 0,214 g de N-bromosuccinimida en 8 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a -78° durante 2 minutos y después se deja calentar a la temperatura ambiente. El disolvente se separa a presión reducida hasta que el volumen es de 5 ml. El residuo se recoge en 50 ml de cloruro de metileno y se lava dos veces con solución reguladora de fosfato a pH 7. La fase orgánica se seca y evapora hasta 10 ml y se utiliza directamente a continuación.

A una suspensión agitada de 0,464 g de óxido de plata en 20 ml de metanol se añade durante 10 minutos la solución anterior de la base de bromo-Schiff en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita durante otros 45 minutos. Las sales de plata se separan por filtración y el filtrado se evapora a vacío. El residuo en cloruro de metileno se lava dos veces con solución reguladora de fosfato

475634



1 a pH 7, se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora
a vacío hasta dar una goma. Esta se cromatografía sobre gel
de sílice dando dl-7 β -bencilidenamino-7-metoxi-3-metoxime-
tiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

5 EJEMPLO 57
dl-3-Metoximetiloximetil-7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-
cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de 0,304 g de dl-7 β -bencilidenamino-7-
metoxi-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
10 tricloroetilo en 12 ml de tetrahidrofurano se trata con 2 ml
de agua y 0,052 g de cloruro de paladio. La mezcla se agita
a la temperatura ambiente durante 4 horas. Por evaporación
del disolvente a presión reducida queda un residuo que se
tritura con tres porciones de éter de petróleo, se recoge
15 en cloruro de metileno y se seca con sulfato magnésico. La
solución se filtra y evapora hasta formar un aceite. Este
material se recoge en 8 ml de cloruro de metileno, se en-
fría a 0° y se trata sucesivamente con 0,30 ml de piridina
y 0,086 ml de cloruro de 2-tienilacetilo. La mezcla de reac-
20 ción se agita a 0° durante 15 minutos y después se deja
calentar en los 15 minutos siguientes. La mezcla de reac-
ción se diluye con cloruro de metileno, se lava con solu-
ción reguladora de fosfato a pH 2 y agua, se seca con sul-
fato magnésico y se concentra a vacío. El residuo se puri-
25 fica por cromatografía sobre gel de sílice, dando dl-3-me-

41034



1 toximetiloximetil-7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

EJEMPLO 58

5 dl-3-Hidroximetil-7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de 0,28 g de dl-3-metoximetiloximetil-
7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo en 8 ml de dioxano se diluye con 2 ml
de agua y se trata con 0,05 ml de ácido perclórico 1 N. La
10 solución resultante se mantiene a la temperatura ambiente
durante 2 horas y después se diluye con acetato de etilo
y se lava con agua conteniendo regulador de fosfato a pH 9.
Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico,
se filtra y evapora a vacío dando dl-3-hidroximetil-7-meto-
15 xi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo.

EJEMPLO 59

dl-3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-
cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

20 Se añaden 0,087 g de isocianato de tricloroacetilo a
una solución de 0,217 g de dl-3-hidroximetil-7-metoxi-7 β -
(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-triclo-
roetilo en 2,5 ml de acetona. La mezcla de reacción se man-
tiene durante la noche en un matraz tapado. El disolvente
25 se separa a vacío y se sustituye por 2 ml de metanol. Se

413034



1 añaden 0,004 g de carbonato sódico a la solución metanó-
lica y la mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-
te 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de
etilo, se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y
5 se evapora a vacío. Por cromatografía del residuo sobre gel
de sílice se obtiene dl-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7β-
(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
roetilo.

EJEMPLO 60

10 Acido dl-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7β-(2-tienilaceta-
mido)-3-cefem-4-carboxílico

Se disuelven 0,112 g de dl-3-carbamoiloximetil-7-me-
toxi-7β-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo en 4 ml de ácido acético al 90 % y se añaden
15 0,30 g de cinc en polvo con agitación. La mezcla de reac-
ción se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos,
se filtra y el cinc residual se lava con acetato de etilo.
El filtrado se evapora a vacío hasta formar un residuo só-
lido que se reparte entre solución acuosa diluída y fría
de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Se separa la fa-
20 se acuosa, se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico diluído
y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados
se secan y evaporan a vacío para dar ácido dl-3-carbamoil-
oximetil-7-metoxi-7β-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carbo-
25 xílico.

443633



1 El ácido libre se disuelve en agua conteniendo un equi-
valente de bicarbonato sódico. Por liofilización de la solu-
ción se obtiene dl-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7β-(2-tie-
nilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato sódico.

5

EJEMPLO 61

N-(p-Metoxibenciloxicarbonil-dietilfosfonometil)tioformimi-
dato de 3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]-2-oxo-
propilo

10 Una solución de 1,876 g de α-tioformamido-dietilfos-
fonoacetato de p-metoxibencilo en 30 ml de acetona se tra-
ta sucesivamente con 0,725 g de carbonato potásico y
1,158 g de 1-cloro-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]-
2-propanona. La mezcla resultante se agita bajo nitrógeno
durante 14,5 horas a la temperatura ambiente. Se filtra la
15 mezcla y el filtrado se evapora a presión reducida dando
N-(p-metoxibenciloxicarbonil-dietilfosfonometil)tioformi-
midato de 3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]-2-oxopropi-
lo.

20 Cuando se utilizan tres equivalentes de carbonato po-
tásico en el ejemplo anterior, el producto aislado es pre-
dominantemente 5-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-
6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

1-Cloro-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]-2-propanona,
preparada como se describe a continuación

25

Etapa 1. [2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]acetato de metilo

Se añaden 13,21 g de 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadia-

493654



1 zol a una suspensión de hidruro sódico (4,22 g de una dis-
persión al 57 % en aceite mineral, lavada tres veces con
hexano) en 200 ml de dimetoxietano. La mezcla se agita a
la temperatura ambiente hasta que cesa el desprendimiento
5 de hidrógeno. Entonces se añaden gota a gota, durante un
período de 30 minutos, 10,85 g de cloroacetato de metilo.
La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente
durante 4 horas y se calienta a reflujo durante media hora.
Después de enfriar, la mezcla se diluye con un gran exce-
10 so de agua y el producto se extrae con éter. La solución
etérea se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora
a vacío para dar [2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]acetato
de metilo.

Etapa 2. Acido [2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]acético

15 Una mezcla de 10,20 g de [2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]acetato de metilo, 300 ml de metanol y 50 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evapora a vacío hasta sequedad y el residuo se recoge en 200 ml de agua y se filtra.
20 El filtrado acuoso se cubre con 100 ml de acetato de etilo y se acidula a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar ácido [2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]acético.

25

415033



1 Etapa 3. Cloruro de [2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]ac-
etilo

5 Se añaden 4,25 ml de cloruro de oxalilo y 0,4 ml de
dimetilformamida a una suspensión fría (en un baño de hie-
lo) y agitada de 4,76 g de ácido [2-(5-metil-1,3,4-tiadia-
zolib)tio]acético en 100 ml de benceno seco. La mezcla de
reacción se agita durante 1 hora a 5°, seguido de 1 hora a
la temperatura ambiente y después se lava con salmuera satu-
rada enfriada en hielo, se seca sobre sulfato magnésico y
10 se concentra a vacío. El residuo se diluye con benceno se-
co y se evapora de nuevo, dando cloruro de [2-(5-metil-
1,3,4-tiadiazolib)tio]acetilo.

Etapa 4. 1-Cloro-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolib)tio]-2-
propanona

15 Se disuelven 5,3 g del cloruro de ácido obtenido en
la etapa anterior en 100 ml de éter y se añaden a lo largo
de 30 minutos a una solución agitada y enfriada en hielo
de 1,1 g de diazometano y 2,53 g de trietilamina en 50 ml
de éter. La mezcla se agita a 0° durante 6 horas. Se sepa-
ra por filtración el hidrocioruro de trietilamina y se la-
va con éter. El filtrado y las aguas de lavado combinados
20 se enfrían en un baño de hielo y se tratan con cloruro de
hidrógeno anhidro durante 5 minutos. La solución resultan-
te se lava con agua fría, con solución acuosa fría al 5 %
de bicarbonato sódico y salmuera, se seca sobre sulfato mag-
25

413634



1 nésico y se evapora a vacío dando 1-cloro-3-[2-(5-metil-
1,3,4-tiadiazolil)tio]-2-propanona.

EJEMPLO 62

5 5-[2-(5-Metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-6H-1,3-tiazin-4-
carboxilato de p-metoxibencilo

10 Una suspensión de 0,25 g de una dispersión al 50 % de
hidruro sódico en aceite mineral, lavada tres veces con
hexano, en 10 ml de dimetoxietano anhidro se agrega a una
solución de 2,75 g de N-(p-metoxibenciloxicarbonil-dietil-
fosfonometil)tioformimidato de 3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazo-
15 lil)tio]-2-oxopropilo en 30 ml de dimetoxietano. Después
de agitar durante 5 minutos, la mezcla de reacción se dilu-
ye con benceno y se lava con agua. La fase orgánica se seca
con sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío, dando
15 5-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-6H-1,3-tiazin-4-
carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 63

20 dl-7α-Azido-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-
cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

25 A una solución de 1,63 g de 5-[2-(5-metil-1,3,4-tiadia-
zolibil)tiometil]-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxiben-
cilo en 40 ml de cloruro de metileno seco se añaden 0,61 g
de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno. La solu-
ción resultante se agita bajo nitrógeno, enfriando con un
baño de hielo, mientras se añaden gota a gota, a lo largo

40034



1 de un periodo de 2 horas, 0,72 g de cloruro de azidoaceti-
lo en 20 ml de cloruro de metileno. Después de calentar a
la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava cua-
tro veces con agua, se seca con sulfato magnésico, se fil-
5 tra y evapora a vacío hasta dar un aceite oscuro. Este ma-
terial se purifica por cromatografía en gel de sílice, dan-
do dl-7 α -azido-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-
3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 64

10 dl-7 α -amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-
cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

Se hidrogenan a 40 psi (2,8 kg/cm²) con 0,50 g de óxi-
do de platino, durante 1 hora, 0,78 g de dl-7 α -azido-3-[2-
(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato
15 de p-metoxibencilo en 40 ml de benceno. La mezcla se evapo-
ra a vacío hasta formar una goma negra. Este material en
acetato de etilo se filtra a través de una capa de gel de
sílice G/Supercel (relación 1:1) que se lava con más aceta-
to de etilo. El filtrado y las aguas de lavado combinados
20 se evaporan a vacío para dar dl-7 α -amino-3-[2-(5-metil-
1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-
metoxibencilo.

EJEMPLO 65

25 dl-7 α -bencilidenamino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio-
metil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

Se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas

475034



1 una mezcla de 0,557 g de dl-7 α -amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-
tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxi-
bencilo, 0,181 g de p-nitrobenzaldehido, 25 ml de cloruro
de metileno y 2,50 g de sulfato magnésico. Se filtra la
5 mezcla y el filtrado se evapora a vacío hasta sequedad. El
residuo se diluye dos veces con benceno y se evapora, dan-
do dl-7 α -bencilidenamino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-
tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 66

10 dl-7 β -Bencilidenamino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio-
metil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

Se enfría a -78° bajo nitrógeno una solución de
0,688 g de dl-7 α -bencilidenamino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tia-
diazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibenci
15 lo en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añaden rápida-
mente y agitando 0,50 ml de una solución 2,3 M de fenil-
litio en benceno-éter. Después se añaden gota a gota, du-
rante 5 minutos, 12,5 ml de dimetilformamida. Después de
agitar 1 minuto más a -78°, la reacción se apaga con una
20 solución de 0,21 ml de agua y 0,16 ml de ácido acético en
5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se deja calentar a la
temperatura ambiente, después se diluye con benceno y se
lava seis veces con agua. El segundo lavado se trata con
solución reguladora de fosfato a pH 3 y el quinto con so-
25 lución reguladora de fosfato a pH 9. La solución bencéni-

41503



1 ca, después de seca con sulfato magnésico, se evapora a
vacío dando una mezcla de dl-7 α -bencilidenamino-3-[2-(5-
metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato
de p-metoxibencilo y dl-7 β -bencilidenamino-3-[2-(5-metil-
5 1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-
metoxibencilo.

EJEMPLO 67

dl-7 β -Amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-
cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

10 Se añaden 0,633 g de una mezcla de los isómeros 7 α y
7 β de dl-7-bencilidenamino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-
tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 5 ml
de cloroformo a una mezcla de 0,202 g de monohidrato de
ácido p-toluensulfónico y 0,210 g de 2,4-dinitrofenilhi-
15 drazina en 30 ml de etanol (mezcla agitada previamente du-
rante 45 minutos). Después de agitar durante 30 minutos a
la temperatura ambiente, se filtra la mezcla y el filtrado
se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se trata con
15 ml de agua conteniendo 2 ml de fosfato dipotásico hidró-
20 geno 1 M y se extrae tres veces con 10 ml de éter cada vez.
Los extractos etéreos se secan con sulfato magnésico, se
filtran y evaporan a vacío. El aceite residual es una mez-
cla de dl-7 α -amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-
til]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y dl-7 β -amino-
25 3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carbo-

41333



1 xilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 68

2 dl-7 α -[1-(1H)-Tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tia-
3 diazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo
4 y dl-7 β -[1-(1H)-tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-
5 tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

6 Una mezcla de 0,46 g de los isómeros 7 α y 7 β de dl-7-
7 amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-
8 carboxilato de p-metoxibencilo en 8 ml de cloruro de metile-
9 no seco se enfría en un baño de hielo bajo nitrógeno. Se
10 añaden en rápida sucesión 0,45 ml de piridina y 0,145 g de
11 cloruro de 1-(1H)-tetrazolilacetilo. La mezcla de reacción
12 se agita durante 15 minutos a 0°, después se diluye con
13 benceno y se lava cinco veces con agua. La primera y segunda
14 aguas de lavado se acidulan con solución reguladora a pH 2
15 y la cuarta se alcaliniza con solución reguladora a pH 9.
16 La solución bencénica se seca sobre sulfato magnésico, se
17 filtra y evapora a vacío hasta dar un aceite. Este material
18 se separa por cromatografía en gel de sílice en dl-7 α -[1-
19 (1H)-tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-
20 tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y dl-7 β -
21 [1-(1H)-tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazo-
22 lil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

25

413634



1

EJEMPLO 69

Acido dl-7β-[1-(1H)-tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico

5 Se añaden 2,5 ml de ácido trifluoracético enfriado en hielo a una mezcla fría de 0,5 ml de anisol y 0,106 mg de dl-7β-[1-(1H)-tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo. La solución resultante se mantiene a 0° durante 5 minutos y después se evapora a vacío a 0° para separar el
10 exceso de ácido trifluoracético. El residuo oleoso se diluye con tolueno y se evapora a vacío hasta sequedad. El semisólido resultante se recoge en solución acuosa diluída de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidula a pH 2,5 y se extrae con
15 acetato de etilo. Por evaporación del acetato de etilo, después de secar sobre sulfato magnésico, se obtiene ácido dl-7β-[1-(1H)-tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico. Este ácido se disuelve en un ligero exceso de solución acuosa de bicarbonato sódico. Por dilución de la solución con etanol
20 se obtiene un precipitado de dl-7β-[1-(1H)tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato sódico.

EJEMPLO 70

Hidrocloruro de N-bencil-aminometilfosfonato de dibutilo

25 Una mezcla de 59,6 g de 1,3,5-tribencil-sim-hexabidro-

413634



1 triazeno y 97,1 g de fosfito de dibutilo se calienta con
agitación a 100°C durante 6 horas. Después de enfriar a
la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye
con 1000 ml de éter etílico. Esta solución se enfría en
5 un baño de hielo y se trata con ácido clorhídrico anhidro
hasta que ya no se separa más precipitado. Se recoge el
producto crudo, se lava con éter y se recristaliza para
dar hidrocioruro de N-bencil-aminometilfosfonato de dibu-
tilo.

10 EJEMPLO 71

Hidrocioruro de aminometilfosfonato de dibutilo

Una mezcla de 122,4 g de hidrocioruro de N-bencil-ami-
nometilfosfonato de dibutilo y 5,0 g de paladio al 10 % en
carbón en polvo en 1000 ml de etanol se hidrogena a 40 psi
15 (2,8 kg/cm²) durante 2 horas. El catalizador se separa por
filtración y el filtrado se evapora a presión reducida pa-
ra dar hidrocioruro de aminometilfosfonato de dibutilo.

EJEMPLO 72

Aminometilfosfonato de dibutilo

20 Una solución de 88,4 g de hidrocioruro de aminometil-
fosfonato de dibutilo en 400 ml de agua se trata con 183,0 g
de fosfato dipotásico hidrógeno y 800 ml de agua. La mezcla
se agita hasta que se vuelve transparente y después se ex-
trae cuatro veces con cloruro de metileno. Los extractos
25 combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y

413634



1 evaporan a presión reducida para dar aminometilfosfonato de dibutilo.

EJEMPLO 73

N-Benciliden-aminometilfosfonato de dibutilo

5 Una mezcla de 69,7 g de aminometilfosfonato de dibutilo y 33,0 g de benzaldehído en 600 ml de benceno, se agita con 150 g de sulfato magnésico durante 3 horas. Se filtra la mezcla y las sales se lavan con benceno. Por concentración del filtrado a vacío se obtiene N-bencilidenamino-
10 metilfosfonato de dibutilo.

EJEMPLO 74

N-Benciliden- α -amino-dibutilfosfonoacetato de p-bromofenacilo

15 Se disuelven 31,1 g de N-benciliden-aminometilfosfonato de dibutilo en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro y la solución se enfría a -78° bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 46 ml de una solución 2,2 M de butil-litio en hexano durante un periodo de 5 minutos. La solución resultante se agita durante 30 minutos más a -78° y después se trata gota a gota, a lo largo de 45 minutos, con 13,9 g de cloroformiato de p-bromofenacilo en 100 ml de tetrahidrofurano. La
20 mezcla de reacción se agita durante 2 horas más a -78° seguido de calentamiento gradual hasta 3° durante un periodo de 30 minutos. Por evaporación del disolvente a vacío queda
25 una goma que se reparte entre 500 ml de éter y 100 ml de so

413634



1 lución reguladora de fosfato 0,5 M a pH 3. Se separa la fa-
se etérea, se lava con agua y salmuera saturada, se seca
sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío hasta
dar un aceite. La purificación cromatográfica de este mate-
5 rial sobre gel de sílice da N-benciliden- α -amino-dibutil-
fosfonoacetato de p-bromofenacilo.

 El cloroformiato de p-bromofenacilo utilizado en el
ejemplo anterior se prepara como sigue: Una solución de
21,4 g de alcohol p-bromofenacílico y 10,1 g de trietilami-
10 na en 50 ml de benceno anhidro se agrega gota a gota a lo
largo de 30 minutos sobre 170 ml de una solución agitada y
enfriada en hielo de fosgeno al 12,5 % en benceno. Se tapa
el matraz y la mezcla de reacción se deja en reposo a la
temperatura ambiente durante la noche. Se separa por filtra-
15 ción el hidrocloreuro de trietilamina y el filtrado se con-
centra a vacío para separar el exceso de fosgeno y disol-
vente. Se agrega benceno limpio y se evapora a vacío. Esta
operación se repite varias veces para separar las últimas
trazas de fosgeno. La evaporación final proporciona cloro-
20 formiato de p-bromofenacilo crudo.

EJEMPLO 75

α -Amino-dibutilfosfonoacetato de p-bromofenacilo

 Una solución de 15,4 g de N-benciliden- α -amino-dibutil-
fosfonoacetato de p-bromofenacilo en 100 ml de éter etíli-
25 co se agrega gota a gota a lo largo de 25 minutos a una so-

413634



1 noacetato de p-bromofenacilo en 50 ml de acetona se trata
con 4,98 g de carbonato potásico en polvo. La mezcla se agi
ta en atmósfera de nitrógeno mientras se añaden gota a gota,
5 a lo largo de 10 minutos, 2,32 g de 1-cloro-3-isobutiril-
oxi-2-propanona en 10 ml de acetona. La mezcla de reacción
se agita durante 3 horas más a la temperatura ambiente y
después se filtra. Por evaporación del filtrado a presión
reducida queda un aceite oscuro que se extrae dos veces con
10 50 ml cada vez de tetracloruro de carbono. Los extractos
combinados se lavan con fosfato dipotásico hidrógeno 0,5 M,
agua y salmuera saturada, se secan sobre sulfato magnésico
y se evaporan a vacío para dar 5-isobutiriloximetil-6H-1,3-
tiazin-4-carboxilato de p-bromofenacilo crudo.

15 La 1-cloro-3-isobutiriloxi-2-propanona utilizada en
el ejemplo anterior se prepara de la siguiente forma: A una
solución de 9,4 g de isobutirato de litio en 25 ml de tri-
amida hexametilfosfórica se añaden 12,7 g de 1,3-dicloropro-
panona. La mezcla resultante se mantiene a la temperatura
ambiente durante 3 horas y después se diluye con 200 ml de
20 benceno y se lava seis veces con agua. La solución orgánica
se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a pre-
sión reducida. Por destilación del residuo a vacío se obtie
ne 1-cloro-3-isobutiriloxi-2-propanona.

EJEMPLO 78

25 dl-7 α -azido-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de
p-bromofenacilo

Se añaden 1,83 g de trietilamina a una solución de

475034



1 5,35 g de 5-isobutiriloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxila-
to de p-bromofenacilo en 100 ml de cloruro de metileno
anhidro. La solución resultante se enfría en un baño de
5 hielo y se agita bajo atmósfera de nitrógeno. A la solu-
ción se añaden gota a gota, a lo largo de 2 horas, 2,15 g
de cloruro de azidoacetilo en 50 ml de cloruro de metile-
no. La mezcla de reacción se lava repetidas veces con agua,
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión re-
ducida hasta formar un aceite oscuro. Este material se pu-
10 rifica por cromatografía en gel de sílice dando dl-7 α -azi-
do-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofe-
nacilo.

EJEMPLO 79

dl-7 α -Amino-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

15 Una mezcla de 0,62 g de dl-7 α -azido-3-isobutiriloxi-
metil-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo, 0,25 g de
óxido de platino y 30 ml de benceno se sacude bajo 40 psi
(2,8 kg/cm²) de hidrógeno durante 30 minutos. El benceno
20 se destila a vacío y el residuo se recoge en acetato de
etilo. Esta mezcla se pasa por una capa filtrante de gel
de sílice G/Supercel 1:1 para separar el catalizador. Por
evaporación del filtrado a presión reducida se obtiene dl-
7 α -amino-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-
25 bromofenacilo.

413631



1

EJEMPLO 80

dl-3-Isobutiriloximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

5

10

Una mezcla de 0,50 g de dl-7 α -amino-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo, 0,15 g de p-nitrobenzaldehido y 2,50 g de sulfato magnésico en 25 ml de cloruro de metileno se agita en un matraz tapado durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en benceno y el disolvente se evapora a vacío. Repitiendo esta operación se obtiene dl-3-isobutiriloximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo.

EJEMPLO 81

15

dl-3-Isobutiriloximetil-7 β -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

20

25

Se disuelven 0,60 g de dl-3-isobutiriloximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro y la solución se enfría a -78° bajo nitrógeno. Se añade un equivalente de fenil-litio (0,41 ml de una solución 2,3 M en una mezcla 7:3 de benceno-éter) formando el anión. Entonces se añaden gota a gota, a lo largo de 5 minutos, 20 ml de dimetilformamida. Al cabo de 1 minuto más a -78°, se añade una solución de 0,17 ml de agua y 0,14 ml de ácido acético en 10 ml

413634



1 de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se deja calentar
a la temperatura ambiente; se añaden 250 ml de benceno y la
solución se lava seis veces con agua. El segundo lavado se
5 acidula con solución reguladora de fosfato a pH 2 y el quin
to se alcaliniza con solución reguladora a pH 8. La solu-
ción bencénica se seca con sulfato magnésico, se filtra y
evapora a presión reducida dando una mezcla de dl-3-isobu-
tiriloximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carbo-
10 xilato de p-bromofenacilo y dl-3-isobutiriloximetil-7 β -(p-
nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofena-
cilo.

EJEMPLO 82

dl-7 β -Amino-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de
p-bromofenacilo

15 Se disuelven 524 mg de una mezcla de isómeros 7 α y 7 β
de dl-3-isobutiriloximetil-7-(p-nitrobencilidenamino)-3-
cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo en 3 ml de cloroformo
y se añaden a una solución de p-toluensulfonato de 2,4-
dinitrofenilhidrazina en etanol (preparada a partir de
20 164 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina y 158 mg de monohidra-
to de ácido p-toluensulfónico agitados en 30 ml de etanol
previamente durante 45 minutos). La mezcla se agita durante
30 minutos, se filtra y evapora. El residuo se trata con so-
lución acuosa reguladora de fosfato a pH 9,2 y se extrae
25 tres veces con éter. Las fases etéreas se secan sobre sul-

40034



1

EJEMPLO 84

Acido dl-7 β -(2-furilacetamido)-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxílico

5

Se agitan 78 mg de dl-7 β -(2-furilacetamido)-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo en 2 ml de ácido acético acuoso al 90 % con 390 mg de cinc en polvo, durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Se filtra el cinc y se lava con acetato de etilo. El filtrado y las aguas de lavado se evaporan a vacío hasta una goma que se recoge en agua conteniendo 110 mg de bicarbonato sódico. La solución acuosa se extrae con cloruro de metileno, se acidula a pH 2,5 y se extrae con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora dando ácido dl-7 β -(2-furilacetamido)-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

10

15

Se disuelven 45 mg del ácido anterior en 4 ml de solución acuosa 0,03 M de bicarbonato sódico y la solución se liofiliza para dar dl-7 β -(2-furilacetamido)-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato sódico.

20

EJEMPLO 85

Hidrocioruro de N-bencil-aminometilfosfonato de difenilo

Una mezcla de 119,2 g de 1,3,5-tribencil-sim-hexahidrotiazeno y 234,2 g de fosfito de difenilo se calienta con agitación a 100°C durante 6 horas en un matraz protegido de la humedad mediante un tubo desecador. La mezcla se de-

25

415534



1 ja enfriar gradualmente a la temperatura ambiente durante
la noche y después se disuelve en 2,5 litros de éter etí-
lico. La solución se enfría en hielo y se hace pasar a tra-
vés de la misma ácido clorhídrico anhidro hasta que ya no
5 se forma más precipitado. El precipitado se recoge y recris-
taliza para dar hidrocioruro de N-bencil-aminometilfosfona-
to de difenilo puro.

EJEMPLO 86

Hidrocioruro de aminometilfosfonato de difenilo

10 Una mezcla de 185,0 g de hidrocioruro de N-bencil-ami-
nometilfosfonato de difenilo, 7,0 g de paladio al 10 % en
carbón y 1500 ml de etanol se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/
cm²) hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catali-
zador se separa por filtración a través de una capa de Su-
percel y el filtrado se evapora a presión reducida para dar
15 hidrocioruro de aminometilfosfonato de difenilo.

EJEMPLO 87

Aminometilfosfonato de difenilo

20 A una solución de 134,8 g de hidrocioruro de aminome-
tilfosfonato de difenilo en 500 ml de agua se añaden
235,5 g de fosfato dipotásico hidrógeno y 1000 ml de agua.
La mezcla se agita hasta que se vuelve transparente y des-
pués se extrae cuatro veces con cloruro de metileno. La fa-
se orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y
25 evapora a vacío dando aminometilfosfonato de difenilo.

41004



1

EJEMPLO 88N-Benciliden-aminometilfosfonato de difenilo

5

Una solución de 102,8 g de aminometilfosfonato de difenilo y 41,5 g de benzaldehído en 1000 ml de benceno se calienta a reflujo en un aparato Dean-Stark hasta que cesa la separación de agua. La solución resultante se evapora a presión reducida dando N-bencilidenaminometilfosfonato de difenilo.

EJEMPLO 89

10

N-Benciliden- α -amino-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo

15

20

25

Se añaden 45 ml de una solución 2,3 M de fenil-litio en una mezcla 7:3 de benceno-éter a una solución agitada y enfriada en hielo seco de 35,1 g de N-benciliden-aminometilfosfonato de difenilo en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de haber agitado durante 15 minutos a -78° bajo atmósfera de nitrógeno, la solución se trata gota a gota durante 1 hora con 10,8 g de cloroformiato de p-nitrobencilo en 100 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se agita durante 2 horas más a -78° y después se deja calentar hasta 5° durante un periodo de 30 minutos. Por evaporación del disolvente a presión reducida queda un residuo que se reparte entre 500 ml de éter etílico y 200 ml de solución reguladora de fosfato 0,5 M a pH 3. La fase acuosa se separa y se extrae dos veces con 100 ml de éter etílico cada vez. La solución etérea combinada se lava con salmuera sa-

41300



1 turada, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y concentra a vacío. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtiene N-benciliden- α -amino-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo así como material de partida.

5

EJEMPLO 90

α -Amino-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo

Una solución de 16,43 g de N-benciliden- α -amino-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo en 100 ml de éter etílico se agrega gota a gota, durante 30 minutos, a una solución agitada de 6,48 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 150 ml de éter etílico. Se añaden 100 ml de ciclohexano a la mezcla y los disolventes se decantan del precipitado. El precipitado se lava con más mezcla 2:1 de éter etílico-ciclohexano que de nuevo se decanta. El precipitado se trata con 60 ml de solución acuosa 1 M de fosfato dipotásico hidrógeno y se extrae cuatro veces con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora dando α -amino-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo.

10

15

20

EJEMPLO 91

α -Tioformamido-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo

25

Una mezcla de 5,0 g de α -amino-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo, 5 ml de tionoformiato de etilo y 5 ml de sulfuro de hidrógeno en un tubo de pared gruesa tapado se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambier-

44763



1 te. El tubo se enfría en hielo seco y se retira la tapa.
Se introduce un trozo de plato poroso en la solución y se
deja que alcance lentamente la temperatura ambiente. Se ha
ce burbujear nitrógeno para separar las trazas finales de
5 sulfuro de hidrógeno. El residuo se disuelve en cloruro de
metileno, se filtra y evapora a presión reducida. Por cro-
matografía del residuo sobre gel de sílice se obtiene α -tio
formamido-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 92

10 5-Metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-nitrobencilo

Una mezcla de 2,43 g de α -tioformamido-difenilfosfono-
acetato de p-nitrobencilo, 2,07 g de carbonato potásico an-
hidro en polvo, 0,67 g de 1-cloro-3-metoxi-2-propanona y
25 ml de acetona se agita en atmósfera de nitrógeno a la
15 temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra la mezcla
y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se
disuelve en cloruro de metileno, se lava dos veces con agua
y salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico, se
filtra y evapora a vacío dando 5-metoximetil-6H-1,3-tiazin-
4-carboxilato de p-nitrobencilo.

20 La tiazina también se obtiene en dos etapas como se
describe más adelante.

EJEMPLO 93

25 N-(p-Nitrobenciloxycarbonil-difenilfosfonometil)tioformimi-
dato de 3-metoxi-2-oxopropilo

Una mezcla de 2,43 g de α -tioformamido-difenilfosfono-

413054



1 acetato de p-nitrobencilo, 0,73 g de carbonato potásico en
polvo, 0,63 g de 1-cloro-3-metoxi-2-propanona y 25 ml de
acetona se agita en un matraz tapado a la temperatura am-
biente durante 16 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado
5 se evapora a vacío dando N-(p-nitrobenciloxicarbonil-dife-
nilfosfometil)tioformimidato de 3-metoxi-2-oxopropilo.

EJEMPLO 94

5-Metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-nitrobencilo

10 Una suspensión de hidruro sódico (0,23 g de una dis-
persión al 57 % en aceite mineral, lavada tres veces con he-
xano) en 15 ml de dimetoxietano anhidro se agrega a una so-
lución de 2,81 g de N-(p-nitrobenciloxicarbonil-difenilfos-
fonometil)tioformimidato de 3-metoxi-2-oxopropilo en 70 ml
del mismo disolvente. La mezcla resultante se agita durante
15 5 minutos, se agrega rápidamente sobre benceno y se lava
con agua. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico,
se filtra y evapora a vacío dando 5-metoximetil-6H-1,3-tia-
zin-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

20 La 1-cloro-3-metoxi-2-propanona utilizada en las con-
densaciones anteriores se prepara como sigue: Una solución
de 10,85 g de cloruro de metoxiacetilo en 25 ml de éter etí-
lico anhidro se agrega gota a gota durante 30 minutos sobre
una solución agitada y enfriada en un baño de hielo y sal.
de 4,2 g de diazometano y 10,1 g de trietilamina en 200 ml
25 de éter anhidro. La mezcla se agita durante 3 horas más en

41703



1 frío y después se filtra a través de una capa de sulfato
magnésico. El filtrado etéreo de diazocetona cruda se en-
fría en un baño de hielo y se hace burbujear a través de
la solución una corriente de cloruro de hidrógeno anhidro,
5 durante 10 minutos. La mezcla resultante se lava con agua
enfriada con hielo y solución acuosa enfriada con hielo de
bicarbonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y concentra. Por destilación del residuo a pre-
sión reducida se obtiene 1-cloro-3-metoxi-2-propanona.

10 EJEMPLO 95

dl-7 α -Azido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

Se agitan en atmósfera de nitrógeno, a 0°, 2,35 g de
5-metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-nitrobencilo
15 en 40 ml de cloruro de metileno anhidro. Se añaden de una
sola vez 0,81 g de trietilamina en 10 ml de cloruro de me-
tileno, seguido de la adición gota a gota de una solución
de 0,96 g de cloruro de azidoacetilo en 30 ml de cloruro de
20 metileno, durante un periodo de 60 minutos. Después de ha-
ber agitado a 0° durante 60 minutos más, la solución se la-
va con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y
se evapora a vacío hasta dar un aceite oscuro. El produc-
to crudo se cromatografía sobre gel de sílice para dar
25 dl-7 α -azido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo.

413634



1

EJEMPLO 96

dl-7 α -Amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

5 Se añaden 2,0 g de amalgama de aluminio recién prepa-
rada a una solución enfriada con hielo de 1,09 g de dl-7 α -
azido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo
en 20 ml de tetrahidrofurano acuoso al 96 %. La mezcla de
reacción se agita fuertemente durante 8 minutos, se apaga
con sulfato magnésico y se filtra con ayuda de 100 ml de
10 acetato de etilo. El filtrado se lava dos veces con agua y
salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico, se fil-
tra y evapora a vacío para dar dl-7 α -amino-3-metoximetil-
3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 97

15 dl-3-Metoximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-car-
boxilato de p-nitrobencilo

20 Una mezcla de 0,96 g de dl-7 α -amino-3-metoximetil-3-
cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 0,38 g de p-nitro-
benzaldehído, 6,0 g de sulfato magnésico y 60 ml de cloru-
ro de metileno se agita en un matraz tapado a la temperatu-
ra ambiente durante 15 horas. Se filtra esta mezcla y el
filtrado se concentra a presión reducida. La goma residual
se disuelve tres veces en benceno y se evapora a vacío pa-
ra dar dl-3-metoximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-ce-
25 fem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

49765A



1

EJEMPLO 98

dl-3-Metoximetil-7 β -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo

5 Una solución de 1,23 g de dl-3-metoximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 35 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfría en un baño de hielo seco y acetona bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden rápidamente y agitando 1,05 ml de una solución 2,3 M de fenil-litio en una mezcla 7:3 de benceno-éter para dar una solución azul tinta. Se añaden gota a gota a la mezcla de reacción, durante un periodo de 10 minutos, 45 ml de dimetilformamida. Después de haber agitado durante 1 minuto más a -78^o, la reacción se apaga por adición de una solución de 0,43 ml de agua y 0,35 ml de ácido acético en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente, después se diluye con 500 ml de benceno y se lava cinco veces con agua. El segundo lavado se acidula con solución reguladora de fosfato a pH 3 y el cuarto se alcaliniza con solución reguladora de fosfato a pH 9. La solución bencénica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío para dar una mezcla de dl-3-metoximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y dl-3-metoximetil-7 β -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

25

--

415034



1

EJEMPLO 99

dl-7 β -Amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

5

10

15

Una mezcla de 0,482 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina y 0,434 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 65 ml de etanol se agita a la temperatura ambiente durante 45 minutos y después se trata con una solución de 1,166 g de una mezcla de los isómeros 7 α y 7 β de 3-metoximetil-7-(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 5 ml de cloroformo. Después de haber agitado durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se trata con 30 ml de agua y 4,6 ml de fosfato dipotásico hidrógeno 1 M y se extrae con éter. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan dando una mezcla de dl-7 α -amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y dl-7 β -amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 100

20

dl-3-Metoximetil-7 α -(D- α -azido-fenilacetamido)-3-cefem-4-
carboxilato de p-nitrobencilo y dl-3-metoximetil-7 β -(D- α -
azido-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-ni-
trobencilo

25

Una solución de 0,76 g de una mezcla de isómeros 7 α y 7 β de dl-7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de

4176



1 p-nitrobencilo en 20 ml de cloruro de metileno a 0° se tra
ta con 0,40 g de cloruro de D- α -azido-fenilacetilo y 0,8 ml
de piridina. Después de agitar 15 minutos a 0°, la mezcla
se lava con agua fría, solución acuosa al 1 % de ácido fos-
5 fórico, solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y agua.
La solución se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y
concentra a vacío hasta dar un aceite. Este se cromatogra-
fía sobre gel de sílice dando dl-3-metoximetil-7 α -(D- α -azi-
do-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo
10 y dl-3-metoximetil-7 β -(D- α -azido-fenilacetamido)-3-cefem-
4-carboxilato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 101

Acido dl-7 β -(D- α -amino-fenilacetamido)-3-metoximetil-3-ce-
fem-4-carboxílico

15 Una mezcla de 0,27 g de dl-7 β -(D- α -azido-fenilaceta-
mido)-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo
0,30 g de paladio al 10 % en carbon y 15 ml de ácido acé-
tico se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 1 hora. Se
filtra el catalizador y se lava con 60 ml de agua. El fil-
20 trado se lava tres veces con acetato de etilo, se bombea a
alto vacío para separar el acetato de etilo disuelto y se
liofiliza dando ácido dl-7 β -(D- α -amino-fenilacetamido)-3-
metoximetil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 102

Hidrocioruro de N-bencil-aminometilfosfonato de dimetilo

25 Una mezcla de 55,0 g de fosfito de dimetilo y 59,6 g

413634



1 de 1,3,5-tribencil-sim-hexahidrotriazeno se calienta con
agitación durante 6 horas a 100°. Se utiliza un tubo dese-
cador para proteger la mezcla de la humedad. La mezcla
de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente duran-
5 te la noche. La mezcla disuelta en éter se enfría en un ba-
ño de hielo y se trata con cloruro de hidrógeno anhidro.
El precipitado resultante de hidrocioruro de N-bencil-ami-
nometilfosfonato de dimetilo se recoge, se lava con éter y
se seca.

10 EJEMPLO 103

Hidrocioruro de aminometilfosfonato de dimetilo

Se hidrogenan a 40 psi (2,8 kg/cm²) con 4,0 g de pala-
dio al 10 % en carbón en polvo, 80,0 g de hidrocioruro de
N-bencil-aminometilfosfonato de dimetilo en 800 ml de meta-
15 nol. El catalizador se separa por filtración a través de
una capa de Supercel. Por evaporación del filtrado metanó-
lico se obtiene un residuo transparente que se recoge en
benceno. Por separación del benceno a vacío se obtiene hi-
drocioruro de aminometilfosfonato de dimetilo cristalino.

20 EJEMPLO 104

Aminometilfosfonato de dimetilo

Se agitan 17,6 g de hidrocioruro de aminometilfosfo-
nato de dimetilo en 100 ml de cloroformo a 0°. Se hace bur-
bujear amoniaco a través de la mezcla durante 5 minutos. El
25 cloruro amónico se separa por filtración y se lava con una

413634



1 -78°, la mezcla de reacción se deja calentar a 0° durante
30 minutos. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo
se reparte entre 500 ml de éter y 100 ml de solución regu-
ladora de fosfato 0,5 M a pH 3. La fase etérea se lava con
5 agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y evapora a vacío hasta sequedad. Por cromato-
grafía del residuo sobre gel de sílice se obtiene N-benciliden-
α-amino-dimetilfosfonoacetato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 107

α-Amino-dimetilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

10 Se añaden 9,78 g de N-benciliden-α-amino-dimetilfos-
fonoacetato de p-metoxibencilo en 50 ml de éter, a lo lar-
go de 20 minutos, a una solución agitada de 4,76 g de mono-
hidrato de ácido p-toluensulfónico en 150 ml de éter. Se
añaden 100 ml de ciclohexano y los disolventes se separan
15 por decantación. El residuo se lava con más mezcla 2:1 de
éter-ciclohexano, que de nuevo se decanta. El residuo se
reparte entre cloruro de metileno y 50 ml de fosfato dipo-
tásico hidrógeno 1 M. Se separa la fase orgánica, se lava
20 con agua, se seca y evapora a vacío para dar α-amino-dime-
tilfosfonoacetato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 108

α-Tioformamido-dimetilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

25 Se pasan 0,75 g de sulfuro de hidrógeno a través de
una solución enfriada en un baño de hielo de 6,06 g de

413634



1 α -amino-dimetilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en 5 ml
de metanol anhidro. Se añaden 0,53 g de cianuro de hidró-
geno y se retira el baño de hielo. Después de permanecer
5 en reposo durante la noche, la mezcla de reacción se agre-
ga sobre 50 ml de agua y se extrae tres veces con 20 ml de
éter cada vez. Los extractos combinados se secan con sulfato
magnésico, se filtran y evaporan a vacío hasta sequedad.
El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, dando α -tio
formamido-dimetilfosfonoacetato de p-metoxibencilo.

10 EJEMPLO 109

5-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-6H-1,3-tiazin-
4-carboxilato de p-metoxibencilo

Una mezcla de 3,04 g de α -tioformamido-dimetilfosfono-
acetato de p-metoxibencilo, 50 ml de acetona, 3,62 g de
15 1-cloro-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-2-propanona
y 3,64 g de carbonato potásico en polvo se agita a la tem-
peratura ambiente en un matraz tapado durante 5 horas. Se
filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío. El re-
siduo se recoge en 200 ml de tetracloruro de carbono, se
20 lava dos veces con solución reguladora de fosfato (30 ml
de fosfato dipotásico hidrógeno 1 M + 70 ml de agua) y
100 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnési-
co y se filtra. Por evaporación del filtrado se obtiene
5-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-6H-1,3-tiazin-
4-carboxilato de p-metoxibencilo como aceite dorado.

25 IR (CCl₄): 5,87, 6,22, 6,63, 6,85, 7,68, 8,02, 8,51,
8,96 y 9,60 μ ; RMN (CDCl₃) τ : 6,82 (s, 2, SCH₂), 6,20

413632



1 (s, 9, OCH₃), 5,65 (s, ancho, 4, NCH₂), 4,74 (s, 4, OCH₂),
3,3-2,5 (m, 12, ArH) y 1,63 (s, 1, CH=N).

5 La 1-cloro-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-2-
propanona se prepara como se describe en la siguiente se-
cuencia de ejemplos.

Etapa 1. (N,N-di-p-Metoxibencil)carbamoiloxiacetato de
metilo

10 Una solución de 6,15 g de glicolato de metilo y 9,6 ml
de trietilamina en 35 ml de benceno seco se agrega gota a
gota a lo largo de 30 minutos a una solución enfriada con
hielo y agitada de fosgeno en benceno (57 g de solución al
12,5 %). Después de calentar a la temperatura ambiente du-
rante 30 minutos, la mezcla se purga con nitrógeno para se-
parar el exceso de fosgeno. La mezcla se enfría de nuevo en
15 un baño de hielo y se agita mientras se añade gota a gota,
a lo largo de 45 minutos, una solución de 17,58 g de di-p-
metoxibencilamina y 9,6 ml de trietilamina en 70 ml de ben-
ceno seco. Se retira el baño refrigerante y la mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante la noche. Se separa
20 por filtración el hidrocloreuro de trietilamina y se lava
con benceno. El filtrado se lava con agua, solución regula-
dora de fosfato 0,5 M a pH 2, agua y salmuera saturada,
se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío
hasta dar un semisólido. Por recristalización del producto
25 crudo de metanol se obtiene (N,N-di-p-metoxibencil)carbo-

413634



1 moiloxiacetato de metilo en forma de polvo blanco, p.f.
66-67°.

IR (CHCl₃): 5,67, 5,87, 6,22, 6,66, 6,87, 6,99, 8,90
y 9,72 μ; RMN (CDCl₃) τ: 6,20 (s, 9, OCH₃), 5,63 (s, 4,
5 NCH₂), 5,28 (s, 2, OCH₂) y 3,17, 2,82 (dd, 8, J = 9 Hz,
ArH).

Etapa 2. Acido (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacético

Se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas
una mezcla de 12,66 g de (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoil-
10 oxiacetato de metilo, 300 ml de metanol y 38 ml de solu-
ción acuosa de hidróxido sódico 1 N. El disolvente se sepa-
ra a vacío. El residuo se recoge en 300 ml de agua y se
filtra para separar una pequeña cantidad de materia inso-
luble. El filtrado acuoso se cubre con 200 ml de acetato
15 de etilo y se acidula a pH 2,5 con ácido clorhídrico con-
centrado. Se separa la fase acuosa y se extrae con una can-
tidad adicional de acetato de etilo. Los extractos orgáni-
cos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran
y evaporan a vacío para dar ácido (N,N-di-p-metoxibencil)-
20 carbamoiloxiacético en forma de polvo blanco, p.f. 122-123°.

IR (CHCl₃): 5,74 (hombro), 5,87, 6,19, 6,61, 6,82,
8,83 y 9,64 μ; RMN (CDCl₃) τ: 6,20 (s, 6, OCH₃), 5,60 (s,
4, NCH₂), 5,20 (s, 2, OCH₂), 3,12, 2,77 (dd, 8 J = 9 Hz.
ArH) y 0,07 (s, 1, OH).

25

413634



1 Etapa 3. Cloruro de (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-
acetilo

Una suspensión de 9,5 g de ácido (N,N-di-p-metoxiben-
cil)carbamoiloxiacético en 300 ml de benceno anhidro se agi-
5 ta y enfría en un baño de hielo. Se añaden 4,47 ml de clo-
ruro de oxalilo y 0,45 ml de dimetilformamida y la mezcla
se agita durante 1 hora a 5° y 1 hora a la temperatura am-
biente. La solución resultante se lava con salmuera enfria-
da con hielo, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y
10 evapora a vacío para dar cloruro de (N,N-di-p-metoxiben-
cil)carbamoiloxiacetilo en forma de aceite transparente.

IR (neto): 5,53, 5,85, 6,20, 6,62, 6,85, 6,97, 8,02,
8,51, 8,87 y 9,67 μ ; RMN (CDCl_3) τ : 6,19 (s, 6, OCH_3),
5,62 (s, 4, NCH_2), 4,98 (s, 2, OCH_2), y 3,10, 2,80 (dd, 8,
15 J = 9 Hz, ArH).

Etapa 4. 1-Cloro-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-2-
propanona

Se añaden gota a gota, a lo largo de 45 minutos, 10,4 g
de cloruro de (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacetilo en
20 125 ml de éter anhidro a una solución agitada y enfriada
con hielo de 3,7 ml de trietilamina y un exceso de diazo-
metano (obtenido a partir de 15 g de N-metil-N-nitrosourea)
en 150 ml de éter. La mezcla se agita durante 1 hora más en
frío y después se purga con nitrógeno para expulsar el ex-
25 ceso de diazometano. Se filtra la mezcla y el filtrado se

413631



1 trógeno enfriando en un baño de hielo. Se añaden de una so-
la vez 1,95 ml de trietilamina, seguido de la adición gota
a gota de 1,22 ml de cloruro de azidoacetilo en 85 ml de clo-
5 ruro de metileno durante 90 minutos. La solución oscura re-
sultante se lava cuatro veces con 100 ml de agua, se seca
con sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío hasta for-
mar un aceite oscuro. Este material se cromatografía sobre
gel de sílice. Por elución de los productos con acetato de
etilo al 5 % en benceno se obtiene dl-7 α -azido-3-(N,N-di-p-
10 metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-
metoxibencilo en forma de goma.

IR (CHCl₃): 4,73, 5,60, 5,81, 5,91, 6,20, 6,64, 6,85,
7,68, 8,02, 8,05, 8,94 y 9,64 μ ; RMN (CDCl₃) τ : 6,94, 6,58
(dd, 2, J = 18 Hz, SCH₂), 6,20 (s, 9, OCH₃), 5,67 (s, ancho,
15 4, NCH₂), 5,47 (m, 2, H₆ y H₇), 5,17, 4,85 (dd, 2, J = 13 Hz,
NCO₂CH₂), 4,77 (m, 2, OCH₂Ar) y 3,3-2,5 (m, 12, ArH).

EJEMPLO 111

dl-7 α -Amino-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-ce- fem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

20 Se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 3 horas una
mezcla de 3,00 g de dl-7 α -azido-3-(N,N-di-p-metoxibencil)car-
bamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo,
1,50 g de óxido de platino y 150 ml de benceno. La mezcla se
evapora a vacío hasta formar un aceite negro. Este material
25 se recoge en acetato de etilo y se filtra a través de una

413634



1 capa de una mezcla 1:1 de Supercel/gel de sílice G. El filtrado se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío dando dl-7 α -amino-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

5 IR (CHCl₃): 2,94, 5,62, 5,79, 5,81, 6,20, 6,62, 8,03, 8,51, 8,97 y 9,66 μ .

EJEMPLO 112

dl-7 α -(p-Nitrobencilidenamino)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

10

Se agita a la temperatura ambiente, durante 15 horas, una mezcla de 2,35 g de dl-7 α -amino-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 0,56 g de p-nitrobenzaldehido, 10,0 g de sulfato magnésico y 100 ml de cloruro de metileno. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío hasta formar una goma. Este material se disuelve en benceno y el disolvente se evapora para dar dl-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

15

EJEMPLO 113

dl-7 β -(p-nitrobencilidenamino)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

20

Se enfría a -78° bajo nitrógeno una solución de 0,77 g de dl-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en

25

413634



1 15 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añaden rápidamente y
agitando 0,44 ml de una solución 2,3 M de fenil-litio en una
mezcla 7:3 de benceno-éter. Entonces se añaden gota a gota,
durante un período de 5 minutos, 19 ml de dimetilformamida.
5 Después de agitar 1 minuto más a -78° , la mezcla de reacción
se apaga por adición de 0,18 ml de agua y 0,14 ml de ácido
acético en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se deja ca-
lentar a la temperatura ambiente. Se añaden 250 ml de bence-
no y la solución se lava seis veces con 100 ml de agua cada
10 vez. El segundo lavado se acidula con solución reguladora de
fosfato a pH 3 y el quinto se alcaliniza con solución regula-
dora de fosfato a pH 9. La solución bencénica se seca con
sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío para dar una
mezcla de dl-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-(N,N-di-p-metoxi-
15 bencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxi-
bencilo y dl-7 β -(p-nitrobencilidenamino)-3-(N,N-di-p-metoxi-
bencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxi-
bencilo.

EJEMPLO 114

20 dl-7 β -Amino-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-ce-
fem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

Una mezcla de 0,169 g de monohidrato de ácido p-toluen-
sulfónico y 0,175 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 25 ml de
etanol se agita a la temperatura ambiente durante 45 minutos.
25 Se añaden 0,675 g de una mezcla de isómeros 7 α y 7 β de dl-7-

413600



1 (p-nitrobencilidenamino)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoil
oximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 5 ml
de cloroformo y la mezcla resultante se agita a la tempera-
tura ambiente durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y el
5 filtrado se evapora a vacío. El residuo se trata con 2 ml
de fosfato dipotásico hidrógeno 1 M y 13 ml de agua y se ex-
trae tres veces con 20 ml de éter cada vez. Los extractos
etéreos se lavan con agua y salmuera saturada, se secan con
sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío para dar
10 una mezcla de dl-7 α -amino-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoil-
oximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y dl-7 β -
amino-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-
carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 115

15 dl-7 α -(2-Tienilacetamido)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoil-
oximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y dl-7 β -(2-
tienilacetamido)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-
3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

20 Una solución agitada y enfriada con hielo de 0,538 g
de una mezcla de los isómeros 7 α y 7 β de dl-7-amino-3-(N,N-
di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato
de p-metoxibencilo en 10 ml de cloruro de metileno anhidro
se trata con 0,30 ml de piridina y 0,11 ml de cloruro de
2-tienilacetilo. Después de agitar durante 15 minutos a 0 $^{\circ}$,
25 la mezcla de reacción se diluye con 50 ml de benceno. La so-

413634



1 lución bencénica se lava con solución acuosa fría de áci-
do fosfórico al 1 %, solución acuosa fría de bicarbonato
sódico al 5 % y agua, se seca con sulfato magnésico y se
filtra. Por evaporación de los disolventes a vacío queda
5 un residuo oleoso. Este material se purifica por cromato-
grafía sobre gel de sílice, dando dl-7 α -(2-tienilacetamido)-
3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-car-
boxilato de p-metoxibencilo y dl-7 β -(2-tienilacetamido)-
3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-car-
10 boxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 116

Acido dl-7 β -(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-
4-carboxílico

15 Se recogen 0,254 g de dl-7 β -(2-tienilacetamido)-3-(N,N-
di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato
de p-metoxibencilo en 2,5 ml de anisol y se trata con
12,5 ml de ácido trifluoracético. La solución resultante
se mantiene a la temperatura ambiente durante 30 minutos y
después se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se
20 recoge en solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrae
con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidula a pH 2,5
y se extrae con acetato de etilo. Por evaporación del ace-
tato de etilo, después de secar sobre sulfato magnésico, se
25 obtiene ácido dl-7 β -(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloxime-
til-3-cefem-4-carboxílico.

41305



1

EJEMPLO 117

dl-7-Azido-7-bromo-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxime-
til-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

5

10

15

20

25

Una solución de 0,634 g de dl-7-amino-3-(N,N-di-p-me-
toxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-me
toxibencilo en 25 ml de cloruro de metileno se trata con
25 ml de agua y 0,138 g de nitrito sódico. La mezcla se
agita a 0° bajo nitrógeno. Se añaden 0,75 ml de una solu-
ción 2 N de ácido sulfúrico y la mezcla se agita a 0° duran-
te 45 minutos. Se separa la capa de cloruro de metileno,
se seca con sulfato magnésico, se filtra y concentra a va-
cío hasta 5 ml. Esta solución se enfría a -20° bajo nitró-
geno y se trata con 5 ml de una solución 0,3 N de azida de
trietilamonio en cloruro de metileno y 5 ml de una solución
0,3 N de bromoazida en cloruro de metileno. La solución re-
sultante se agita a -20° durante 10 minutos y después se de-
ja calentar a 0°. Se añade solución acuosa de fosfato dipo-
tásico hidrógeno y se separan las capas. La fase de cloruro
de metileno se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y
evapora a vacío. Por cromatografía del residuo sobre gel
de sílice se obtiene dl-7-azido-7-bromo-3-(N,N-di-p-metoxi-
bencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxi-
bencilo.

413034



EJEMPLO 118

dl-7 β -Azido-7-metoxi-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-
metil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

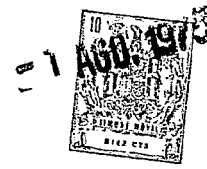
1
5
10
15
Se tratan 0,44 g de dl-7-azido-7-bromo-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 20 ml de metanol anhidro con 0,05 ml de piridina y 0,12 g de tetrafluoroborato de plata. La mezcla resultante se agita durante dos horas y media a la temperatura ambiente y después se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en 10 ml de cloruro de metileno y se filtra. El filtrado se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío para dar dl-7 β -azido-7-metoxi-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 119

dl-7 β -Amino-7-metoxi-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-
metil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

20
25
Se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 1 hora una mezcla de 0,40 g de dl-7 β -azido-7-metoxi-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y 0,40 g de óxido de platino en 40 ml de dioxano. Se añaden 0,40 g más de catalizador y la hidrogenación se prosigue durante 2 horas más. El dioxano se evapora a vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y la

4136



1 mezcla se filtra a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se evapora a vacío para dar dl-7 β -amino-7-metoxi-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

5

EJEMPLO 120

dl-7 α -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

10

Se disuelven 0,33 g de dl-7 β -amino-7-metoxi-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 4 ml de cloruro de metileno anhidro y la solución se enfría a 0° bajo nitrógeno. Se añaden 0,20 ml de piridina seguido de una solución de 0,08 g de cloruro de 2-tienilacetilo en 2 ml de cloruro de metileno.

15

Después de agitar a 0° durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluye con 40 ml de benceno. La solución se lava con solución acuosa diluída de ácido fosfórico, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío hasta formar un aceite. Este material se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, dando dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

20

EJEMPLO 121

25

Acido dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

Se disuelven 0,30 g de dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilaceta-

41363



1 mido)-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-cefem-
4-carboxilato de p-metoxibencilo en una mezcla de 3,0 ml
de anisol y 15,0 ml de ácido trifluoracético. La solución
se mantiene a la temperatura ambiente durante 30 minutos
5 y después se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se
recoge en 10 ml de agua conteniendo 0,35 g de bicarbonato
sódico y la solución se extrae con cloruro de metileno. La
fase acuosa se cubre con acetato de etilo y el pH se ajusta
a 2,5 con ácido clorhídrico 6 N. Se separa la capa de
10 acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico y se evapora
a vacío para dar ácido dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 122

dl-7-Azido-7-bromo-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de
p-metoxibencilo

15 Se disuelven 0,79 g de una mezcla de los isómeros 7 α -
y 7 β de dl-7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de
p-metoxibencilo en 50 ml de cloruro de metileno y se trata
con 50 ml de agua y 0,28 g de nitrito sódico. La mezcla se
20 agita bajo nitrógeno enfriando en un baño de hielo. Se añaden
1,5 ml de una solución 2 N de ácido sulfúrico y la mezcla
se agita durante 50 minutos en frío. Se separa la capa
de cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y concentra a vacío hasta 10 ml. A esta solución
25 de dl-7-diazo-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-me-

413634



1 toxibencilo crudo, enfriada a -20° bajo nitrógeno, se añaden de una sola vez 10 ml de una solución 0,3 N de azida de trietilamonio en cloruro de metileno, seguido inmediatamente de 10 ml de una solución 0,3 N de bromoazida en cloruro de metileno a lo largo de 1-2 minutos. La mezcla resultante se agita a -15° durante 5 minutos y después se deja calentar a 0° . Se añade solución acuosa de fosfato dipotásico hidrógeno y se separan las capas. La fase de cloruro de metileno se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, dando dl-7-azido-7-bromo-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 123

dl-7β-Azido-7-metoxi-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

15 Se añaden 0,08 ml de piridina y 0,195 g de tetrafluoroborato de plata a una solución de 0,497 g de dl-7-azido-7-bromo-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 35 ml de metanol anhidro. La mezcla resultante se agita durante 2,5 horas a la temperatura ambiente y después se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en 20 ml de cloruro de metileno y se filtra. El filtrado se lava con 10 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío. Por cristalización del

20

25

413634



1 residuo se obtiene dl-7 β -azido-7-metoxi-3-acetoximetil-3-
cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 124

dl-7 β -Amino-7-metoxi-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato
5 de p-metoxibencilo

Se hidrogenan 0,20 g de dl-7 β -azido-7-metoxi-3-aceto-
ximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 20 ml
de dioxano durante 1 hora con 0,20 g de óxido de platino
y después durante 2 horas más con otros 0,20 g de óxido de
10 platino. El dioxano se separa a vacío. El residuo se reco-
ge en acetato de etilo y se filtra a través de una capa de
una mezcla 1:1 de gel de sílice G/Supercel. Por separación
del acetato de etilo a vacío se obtiene dl-7 β -amino-7-meto-
xi-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 125

15 dl-7 α -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-
4-carboxilato de p-metoxibencilo

Una solución de 0,12 g de dl-7 β -amino-7-metoxi-3-aceto-
ximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 4 ml de
20 cloruro de metileno se enfría en un baño de hielo y se agi-
ta bajo nitrógeno. Se añaden 0,12 ml de piridina y 0,035 ml
de cloruro de 2-tienilacetilo. La mezcla de reacción se
agita a 0° durante 15 minutos y después se diluye con bence-
no. La solución se lava con solución acuosa de ácido fos-
fórico al 1 %, solución acuosa de bicarbonato sódico al
25

413654



1 5 % y agua, se seca con sulfato magnésico y se filtra. Por
evaporación de los disolventes a vacío queda dl-7 α -metoxi-
7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato
de p-metoxibencilo.

5 EJEMPLO 126

dl-7 α -Metoxi-7-(p-nitrobencilidénamino)-3-acetoximetil-3-
cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

Se disuelven 1,05 g de dl-7 α -(p-nitrobencilidénamino)-
3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en
10 25 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo nitrógeno. La solu-
ción se enfría a -78° y se añaden 0,87 ml de una solución
2,3 M de fenil-litio en benceno-éter, agitando a lo largo
de 1 minuto. Después de agitar durante 1 minuto más a -78°,
la solución se trata con 0,366 g de N-bromosuccinimida en
15 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se mantie-
ne a -78° durante 2 minutos y después se deja calentar a
la temperatura ambiente. El disolvente se separa a vacío
hasta un volumen de unos 10 ml. El residuo se diluye con
100 ml de cloruro de metileno y la solución se lava dos
20 veces con solución reguladora de fosfato a pH 7. La fase
orgánica se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapo-
ra a vacío hasta 20 ml. Esta solución de base de bromo-
Schiff se agrega gota a gota a lo largo de 20 minutos so-
bre una suspensión agitada de 0,93 g de óxido de plata en
25 40 ml de metanol anhidro. La mezcla resultante se agita du-

413634



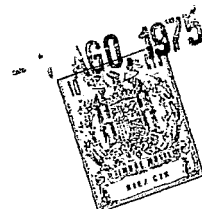
1 rante otros 60 minutos a la temperatura ambiente. Las sa-
les de plata se separan por filtración y el filtrado se
evapora a sequedad. El residuo se recoge en cloruro de me-
tileno y la solución se lava dos veces con solución regu-
5 ladora de fosfato a pH 7, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y concentra a vacío. Por cromatografía del resi-
duo sobre gel de sílice se obtiene dl-7 α -metoxi-7-(p-nitro-
bencilidenamino)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de
p-metoxibencilo.

10 EJEMPLO 127

dl-7 α -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-
4-carboxilato de p-metoxibencilo

Una solución de 0,67 g de dl-7 α -metoxi-7-(p-nitrobenci-
lidenamino)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-meto-
15 xibencilo en 25 ml de tetrahidrofurano se diluye con 4 ml
de agua y se trata con 0,11 g de cloruro de paladio. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas
y después se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se
recoge en 50 ml de cloruro de metileno, se seca con sulfa-
20 to magnésico, se filtra y concentra a vacío hasta 15 ml.
Esta solución, después de enfriada a 0 $^{\circ}$, se trata con
0,70 ml de piridina y 0,23 g de cloruro de 2-tienilacetilo.
La mezcla de reacción se agita a 0 $^{\circ}$ durante 15 minutos y
después se deja calentar en los 15 minutos siguientes. La
25 mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno y se

418851



1 lava con solución reguladora de fosfato a pH 2 y solución
reguladora de fosfato a pH 7. La fase orgánica se seca con
sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtiene dl-7 α -
5 metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 128

dl-7 α -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato sódico

10 Se tratan a 0° durante 5 minutos, 0,41 g de dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo con 0,6 ml de anisol y 3,0 ml de ácido trifluoracético. El ácido trifluoracético se separa a 0° a vacío y el anisol a 30°. Se añade más anisol y se
15 evapora como antes. El residuo se recoge en 5 ml de agua conteniendo 0,07 g de bicarbonato sódico y se liofiliza hasta formar un polvo. Este se lava con éter y se seca para dar dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato sódico.

EJEMPLO 129

20 dl-7 α -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-carboxilato potásico

25 Se disuelven 0,31 g de dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato sódico en 8,5 ml de acetilesterasa cítrica. La solución se agita en un baño

413054



1 de agua mantenido a 30° y el pH se mantiene en 6,6 por adición de hidróxido sódico 1 N. Al cabo de 1 hora se añaden otros 1,5 ml de solución de enzima. El pH se mantiene en 6,6 hasta que permanece constante durante casi media hora.
5 Después de enfriar a la temperatura ambiente, la solución se trata con 3,0 g de cloruro sódico, se cubre con 10 ml de acetato de etilo y se acidula a pH 2,1 con ácido clorhídrico 6 N. La fase de acetato de etilo se separa y lava con agua. Después la capa orgánica se cubre con 25 ml de agua
10 y el pH se ajusta a 5,6 con hidróxido potásico 6 N. La fase acuosa se separa y liofiliza. Por recristalización del residuo de metanol-isopropanol se obtiene dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato potásico.

EJEMPLO 130

15 Acido dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

20 Se añaden 0,15 ml de isocianato de clorosulfonilo a una suspensión enfriada en hielo de 0,20 g de dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato potásico en 5 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se agita en frío durante 90 minutos. Por evaporación del disolvente queda un residuo que se recoge en 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. El pH de la capa acuosa se
25 ajusta a 1,6 con ácido clorhídrico 2,5 N y la mezcla se

413634



1 agita durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. Después
el pH se ajusta a 8 con fosfato tripotásico acuoso. Se se-
para la fase acuosa, se acidula a pH 2,5 con ácido clorhí-
drico y se extrae con acetato de etilo. La solución en ace-
5 tato de etilo, después de secada sobre sulfato sódico, se
evapora a vacío para dar ácido dl-7 α -metoxi-7-(2-tienilace-
tamido)-3-carbamiloiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 131

dl-7 β -Azido-7-metil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato
10 de p-metoxibencilo y dl-7 α -azido-7-metil-3-acetoximetil-
3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

Una solución de 0,67 g de 5-acetoximetil-6H-1,3-tia-
zin-4-carboxilato de p-metoxibencilo y 0,30 g de trietil-
amina en 15 ml de cloruro de metileno anhidro se enfría a
15 0° bajo nitrógeno. Se añade gota a gota y agitando, durante
un periodo de 2 horas, una solución de 0,40 g de cloruro de
2-azidopropionilo en 10 ml de cloruro de metileno anhidro.
La solución resultante se agita durante 1 hora más a 0° y
1 hora a la temperatura ambiente. Se añaden 25 ml de clo-
20 ruro de metileno y la solución se lava cuatro veces con
25 ml de agua cada vez y una vez con 25 ml de salmuera sa-
turada. Por evaporación del disolvente, después de secar
sobre sulfato magnésico, se obtiene un aceite oscuro. Este
material se purifica por cromatografía de columna sobre
25 gel de sílice, dando dl-7 β -azido-7-metil-3-acetoximetil-3-

413634



1 cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y dl-7 α -azido-7-metil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 132

5 Acido dl-7 β -(2-tienilacetamido)-7-metil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico

Se hidrogenan a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 2 horas, con 0,050 g de óxido de platino, 0,050 g de dl-7 β -azido-7-metil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 5 ml de benceno. El catalizador se separa por filtración a través de una capa de Supercel, que se lava con más benceno. El filtrado se evapora a vacío dando dl-7 β -amino-7-metil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

15 Se tratan 80 mg del compuesto anterior en 3 ml de CH₂Cl₂ con 0,1 ml de piridina y 27 mg de cloruro de 2-tienilacetilo. Después de 5 minutos a 25°C, se añaden 25 ml de benceno y la solución se lava con solución acuosa reguladora de fosfato a pH 2, agua y solución acuosa reguladora de fosfato a pH 8. Después de secar con sulfato magnésico, filtrar y evaporar el disolvente, el producto se purifica por cromatografía sobre 5 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de cloroformo-acetato de etilo, dando dl-7 β -(2-tienilacetamido)-7-metil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

41803



1 El éster se trata durante 4 minutos a 0°C con 0,1 ml
de anisol y 0,5 ml de ácido trifluoracético. Este último
se bombea a 0°C/0,1 mm y el anisol a 30°C/0,1 mm. Se añade
5 1 ml de anisol y se bombea para garantizar la eliminación
completa del ácido trifluoracético. El residuo se trata
con 1 ml de agua que contiene 13 mg de bicarbonato sódico,
se lava dos veces con CH₂Cl₂ y se liofiliza, dando ácido
dl-7β-(2-tienilacetamido)-7-metil-3-acetoximetil-3-cefam-
4-carboxílico.

10 EJEMPLO 133

dl-7α-Metil-7β-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

A. dl-7α-Metil-7β-aminocefalosporanato de p-metoxibencilo

15 Se tratan 303 mg de dl-7α-metil-7β-(p-nitrobencili-
denamino)cefalosporanato de p-metoxibencilo, preparado co-
mo se describe más adelante, con 109 mg de 2,4-dinitrofe-
nilhidrazina y 106 mg de hidrato de ácido p-toluensulfóni-
co en 10 ml de etanol durante media hora. Se filtra la mez-
cla y el sólido se lava varias veces con etanol. El filtra-
do se evapora a vacío, se trata en solución acuosa regula-
20 dora a pH 8 y se extrae dos veces con éter. La solución
etérea se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora
y el residuo se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice,
eluyendo con una mezcla 4:1 de cloroformo-acetato de etilo.
Se obtiene dl-7α-metil-7β-aminocefalosporanato de p-meto-
25 xibencilo.

41354



1 B. dl-7 α -Metil-7 β -(2-tienilacetamido)cefalosporanato de
p-metoxibencilo

5 Se tratan 72 mg de dl-7 α -metil-7 β -aminocefalosporana-
to de p-metoxibencilo en 3 ml de CH₂Cl₂ con 0,1 ml de piri-
dina y 27 mg de cloruro de 2-tienilacetilo. Después de 5 mi-
nutos a 25°C, se añaden 25 ml de benceno y la solución se
lava con solución acuosa reguladora de fosfato a pH 2, agua
y solución acuosa reguladora de fosfato a pH 8. Después de
10 secar con sulfato magnésico, filtrar y evaporar el disol-
vente, el producto pesa 89 mg. Se purifica por cromatogra-
fía sobre 5 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1
de cloroformo-acetato de etilo, dando dl-7 α -metil-7 β -(2-
tienilacetamido)cefalosporanato de p-metoxibencilo.

15 C. dl-7 α -Metil-7 β -(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

Se tratan 73 mg de dl-7 α -metil-7 β -(2-tienilacetamido)-
cefalosporanato de p-metoxibencilo, durante 4 minutos a
0°C, con 0,1 ml de anisol y 0,5 ml de ácido trifluoracéti-
co. Este último se bombea a 0°C/0,1 mm y el anisol a
30°C/0,1 mm. Se añade 1 ml de anisol y se bombea para ga-
rantizar la separación completa del ácido trifluoracético.
20 El residuo se trata con 1 ml de agua que contiene 13 mg
de bicarbonato sódico, se lava dos veces con CH₂Cl₂ y se
liofiliza, dando dl-7 α -metil-7 β -(2-tienilacetamido)cefalos-
poranato sódico.

25 El dl-7 α -metil-7 β -(p-nitrobencilidenamino)cefalospo-

415034



1 ranato de p-metoxibencilo de partida, se prepara como si-
gue:

5 Se prepara dl-7 α -(p-nitrobencilidenamino)cefalospora-
nato de p-metoxibencilo calentando una mezcla de 196 mg
de dl-7 α -aminocefalosporanato de p-metoxibencilo y 75 mg
de 4-nitrobenzaldehido bajo nitrógeno en 15 ml de benceno
y separando azeotrópicamente el agua formada. El producto
se recupera evaporando la solución a presión reducida.

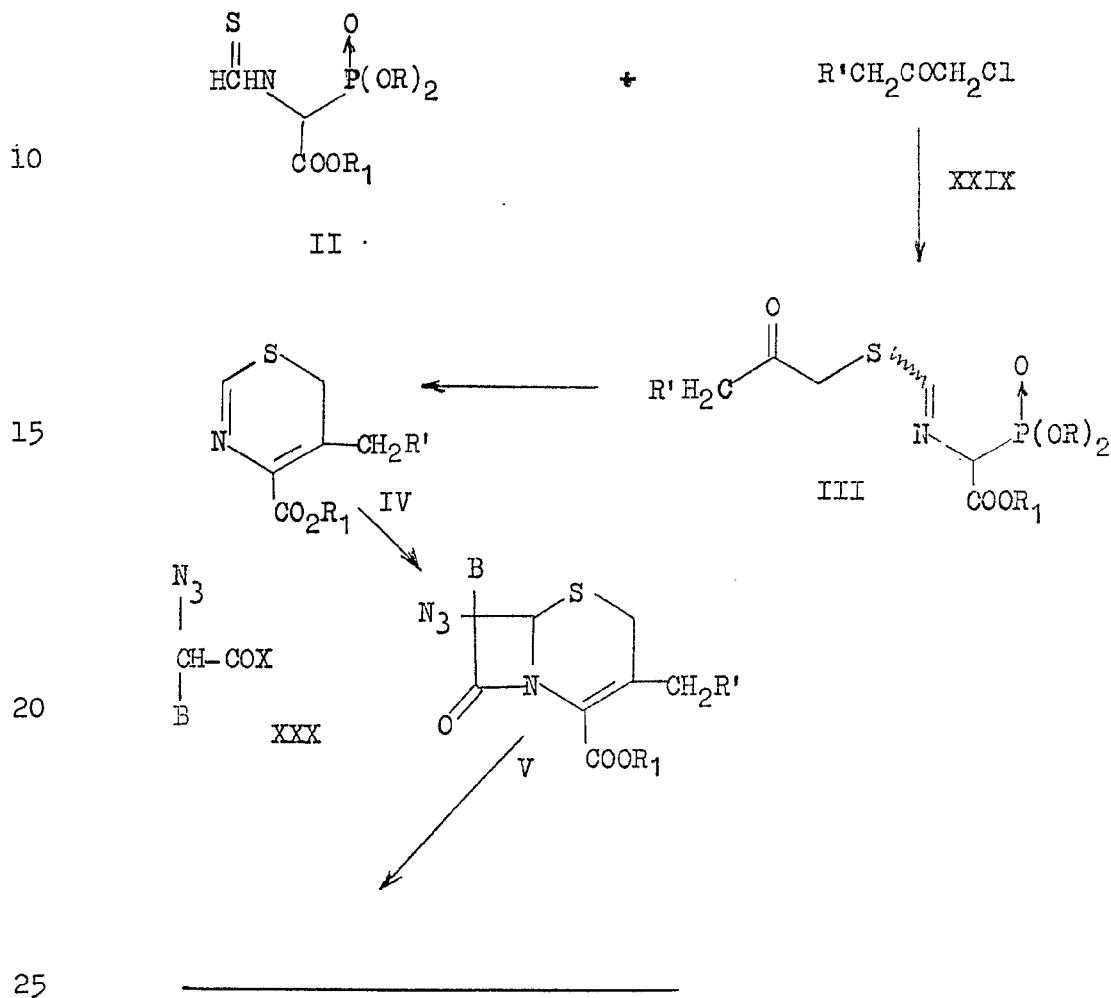
10 El producto así obtenido se disuelve en 8 ml de tetra-
hidrofurano y a -78°C, bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden
0,218 ml de fenil-litio 2,3 M en tetrahidrofurano. A
la solución resultante de 7-litio-7-(p-nitrobencilidenami-
no)cefalosporanato de p-metoxibencilo se añade a -78°C, ba-
jo nitrógeno, una solución de 0,4 ml de yoduro de metilo en
15 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante 5 mi-
nutos a -78°C, la mezcla de reacción se deja calentar a la
temperatura ambiente durante media hora. Se añaden 100 ml
de benceno y la solución se lava seis veces con agua; el
segundo lavado se acidula con solución reguladora de fosta-
20 to a pH 2 y el quinto se alcaliniza con solución regulado-
ra de fosfato a pH 8. La solución bencénica se seca con
sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío, dando dl-
7 α -metil-7 β -(p-nitrobencilidenamino)cefalosporanato de p-
metoxibencilo.

25 De acuerdo con el procedimiento indicado en los ejem-

415051



1 plos anteriores, un éster tioformamido se condensa con una
 2 acetona sustituida para producir el correspondiente com-
 3 puesto tioformimidato que, por reacción con un haluro de
 4 azidoacetilo, se convierte en el compuesto dl-7-azido-3-
 5 cefem- seguido de reducción del dl-7-amino y acilación pa-
 6 ra dar la 7-acilamido-cefalosporina. Este proceso está in-
 7 dicado en el siguiente esquema de reacción:

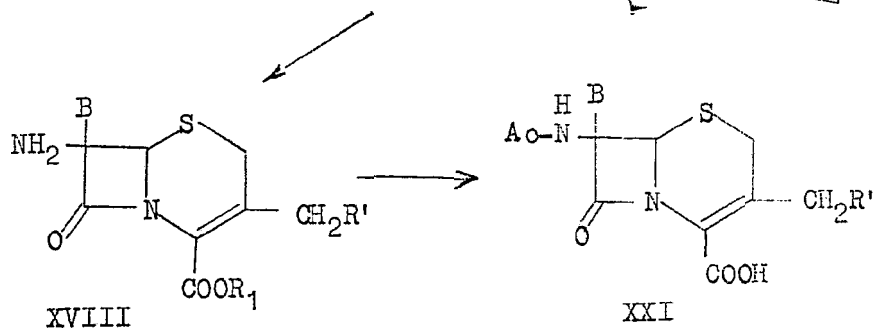


413034

10
E 1 AGO. 1975

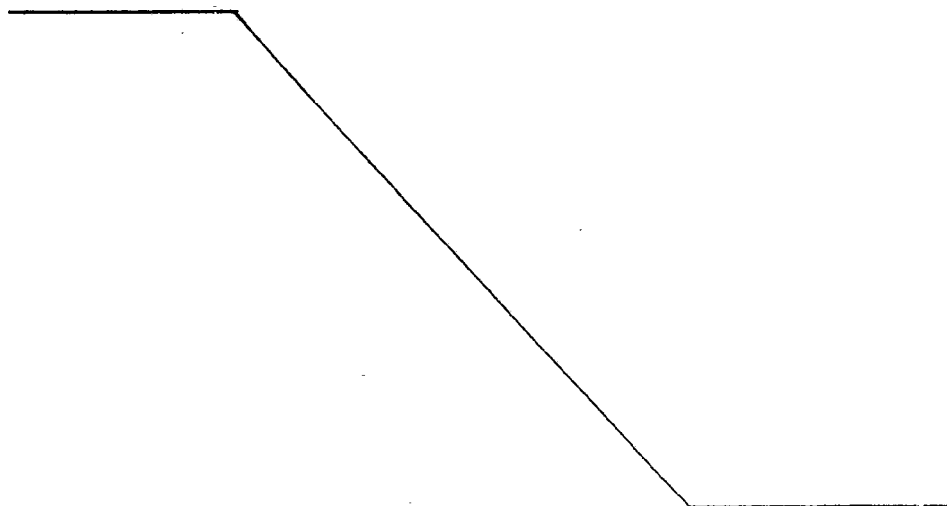
1

5



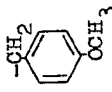
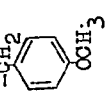
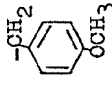
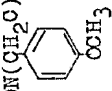
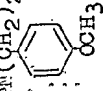
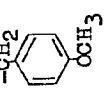
10
15
Análogamente, cuando se condensan otros ésteres tioformamido (II) con diferentes cloroacetonas sustituidas XXIX y el producto resultante se hace reaccionar con un haluro de azidoacetilo, se obtienen otros nuevos compuestos cefem (V).

15
20
25
La siguiente tabla, junto con el esquema de reacción anterior, ilustra la preparación de otros productos que pueden ser obtenidos siguiendo sustancialmente los procedimientos descritos en los ejemplos.



413034

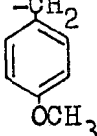
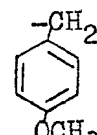
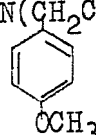
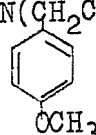


	Compuesto II		Compuesto XXIX	Compuestos XXX Y V, XVIII, XXI		Compuesto V, XVIII, XXI	
	R	R ₁	R'	B	R'	R ₁	
1	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCL ₃	-OCCH ₃	-H	-OCCH ₃	-CH ₂ CCL ₃	
	-CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-OCNH ₂	-H	-OCNH ₂	-CH(C ₆ H ₅) ₂	
5	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CCL ₃	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-CH ₂ CCL ₃	
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ OCH ₃	-OCCH ₃	-H	-OCCH ₃	-CH ₂ OCH ₃	
	-C ₃ H ₇	-CH ₂ CCL ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ CCL ₃	
	-nC ₄ H ₉	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-OCCH(CH ₃) CH ₃	-H	-OCCH(CH ₃) CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂	
10	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCL ₃	-Cl	-H	-Cl	-CH ₂ CCL ₃	
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCL ₃	-OCH ₂ OCH ₃	-H	-OCH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CCL ₃	
	-nC ₄ H ₉	-CH ₂ 	-OCNHCH ₂ CCL ₃	-H	-OCNHCH ₂ CCL ₃	-CH ₂ 	
15	-CH ₃	-CH ₂ 	-OCN(CH ₂) ₂ 	-H	-OCN(CH ₂) ₂ 	-CH ₂ 	
20							
25							

413634

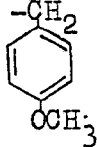
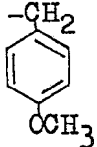
- 153 -

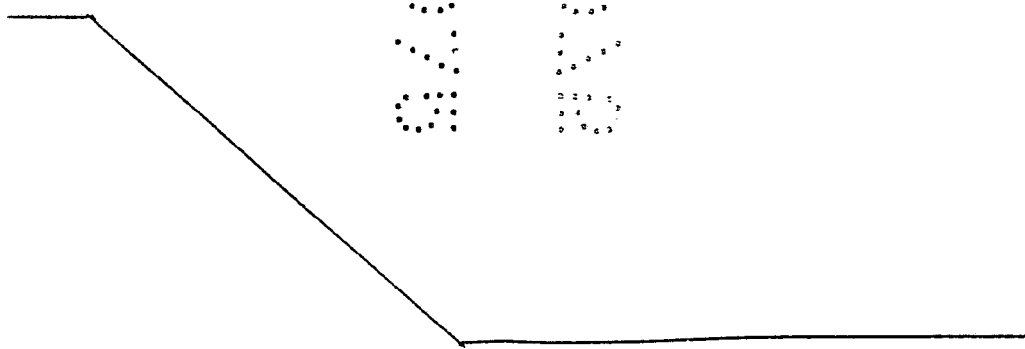
4130

1	Compuesto II		Compuesto XXIX	Compuestos I y V, XVIII, X	
	R	R ₁	R'	B	R
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCOCH ₃	-H	-OCOCH ₃
	-CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-OCONH ₂	-H	-OCONH ₂
5	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCH ₃	-H	-OCH ₃
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ OCH ₃	-OCOCH ₃	-H	-OCOCH ₃
	-C ₃ H ₇	-CH ₂ CCl ₃	-H	-H	-H
	-nC ₄ H ₉	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-OCOCH(CH ₃) ₂	-H	-OCOCH(CH ₃) ₂
10	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-Cl	-H	-Cl
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCH ₂ OCH ₃	-H	-OCH ₂ OCH ₃
	-nC ₄ H ₉	-CH ₂ 	-OCONHCH ₂ CCl ₃	-H	-OCONHCH ₂ CCl ₃
15	-CH ₃	-CH ₂ 	-OCON(CH ₂ C) ₂ 	-H	-OCON(CH ₂ C) ₂ 
20					
25					

4131



Compuesto XXIX	Compuestos XXX y V, XVIII, XXI		Compuesto V, XVIII, XXI
R'	B	R'	R ₁
-OCOCH ₃	-H	-OCOCH ₃	-CH ₂ CCl ₃
-OCONH ₂	-H	-OCONH ₂	-CH(C ₆ H ₅) ₂
-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-CH ₂ CCl ₃
-OCOCH ₃	-H	-OCOCH ₃	-CH ₂ OCH ₃
-H	-H	-H	-CH ₂ CCl ₃
-OCOCHCH ₃ CH ₃	-H	-OCOCHCH ₃ CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂
-Cl	-H	-Cl	-CH ₂ CCl ₃
-OCH ₂ OCH ₃	-H	-OCH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CCl ₃
OCNHCH ₂ CCl ₃	-H	-OCNHCH ₂ CCl ₃	-CH ₂ 
OCN(CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃) ₂	-H	-OCN(CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃) ₂	-CH ₂ 

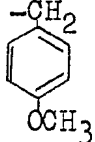

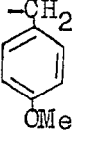
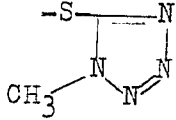



413054



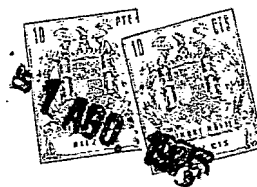
	Compuesto II.	Compuesto XXIX	Compuestos XXX V, XVIII, XXI	Compuesto V, XVIII, XXI	
	R	R'	B	R ₁	
1	-C ₂ H ₅	-COON(CH ₂) ₂ 	-H	-COON(CH ₂) ₂ 	
5	-C ₂ H ₅	-S- 	-H	-S- 	
10	-C ₂ H ₅	-COON(CH ₂) ₂ 	-H	-COON(CH ₂) ₂ 	-CH ₂ CCl ₃
15	-C ₂ H ₅ -CH ₃ -C ₆ H ₅ -C ₂ H ₅ -C ₃ H ₇ -nC ₄ H ₉	-COOCH ₃ -CONH ₂ -OCH ₃ -COOCH ₃ -H -COOCH(CH ₃) CH ₃	-CH ₃ -CH ₃ -CH ₃ -CH ₃ -CH ₃ -CH ₃	-COOCH ₃ -CONH ₂ -OCH ₃ -COOCH ₃ -H -COOCH(CH ₃) CH ₃	-CH ₂ CCl ₃ -CH(C ₆ H ₅) ₂ -CH ₂ CCl ₃ -CH ₂ OCH ₃ -CH ₂ CCl ₃ -CH(C ₆ H ₅) ₂
20					
25					

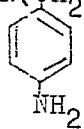
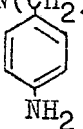
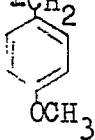
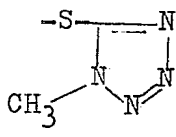
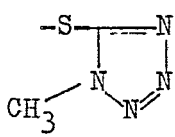
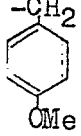




493033

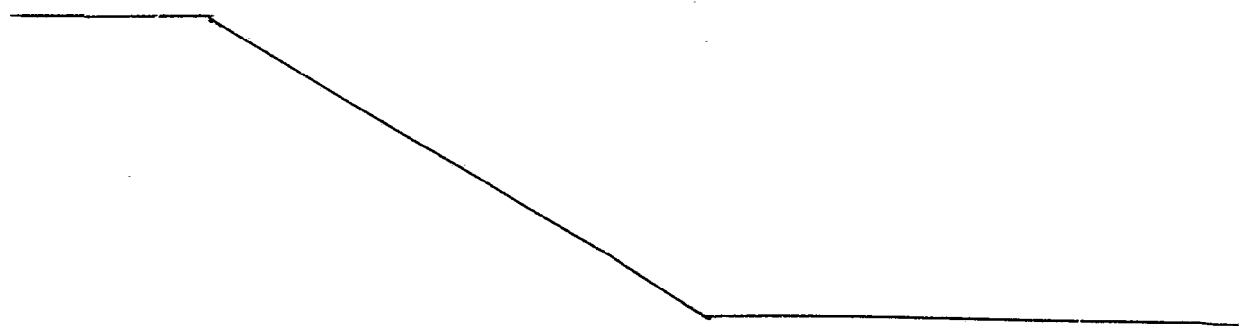
	Compuesto II.		Compuesto XXIX	Compuesto V, XV
	R	R ₁	R'	B
1	-C ₂ H ₅	-CH ₂ 	-OCN(CH ₂) ₂ 	-H
5	-C ₂ H ₅	-CH ₂ 	-S- 	-H CH
10	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCN(CH ₂) ₂ 	-H
15	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-COOCH ₃	-CH ₃
	-CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-CONH ₂	-CH ₃
	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCH ₃	-CH ₃
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ OCH ₃	-COOCH ₃	-CH ₃
	-C ₃ H ₇	-CH ₂ CCl ₃	-H	-CH ₃
	-nC ₄ H ₉	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-COOCH ₂ CH ₃ CH ₃	-CH ₃

20

25



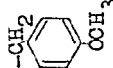
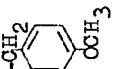
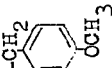
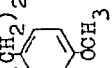
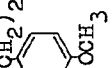
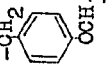
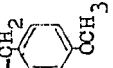
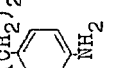
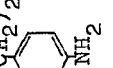
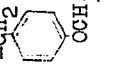


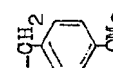
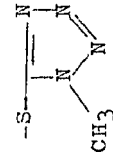
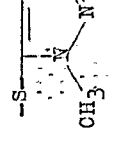
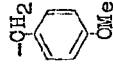
Compuesto XXIX	Compuestos XXX y V, XVIII, XXI		Compuesto V, XVIII, XXI
R'	B	R'	R ₁
$-\text{CON}(\text{CH}_2)_2$ 	-H	$-\text{CON}(\text{CH}_2)_2$ 	$-\text{CH}_2$ 
	-H		$-\text{CH}_2$ 
$-\text{CON}(\text{CH}_2)_2$ 	-H	$-\text{CON}(\text{CH}_2)_2$ 	$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$
$-\text{COOCH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{COOCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$
$-\text{CONH}_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CONH}_2$	$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$
$-\text{COOCH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{COOCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
-H	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$
$-\text{COOCHCH}_3$ 	$-\text{CH}_3$	$-\text{COOCHCH}_3$ 	$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$



41363A

14707A

14607075
14607075

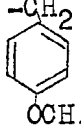
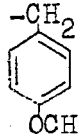
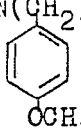
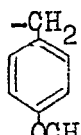
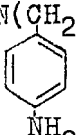
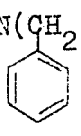
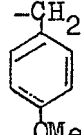
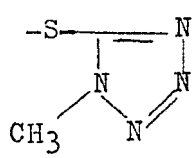
1	Compuesto II		Compuesto XXIX		Compuestos XXX V, XVIII, XXI		Compuesto V, XVIII, XXI	
	R	R ₁	R	R'	B	R'	R ₁	
5	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-Cl		-CH ₃	-Cl		-CH ₂ CCl ₃
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCH ₂ OCH ₃		-CH ₃	-OCH ₂ OCH ₃		-CH ₂ CCl ₃
	-nC ₄ H ₉		-CCONHCH ₂ CCl ₃		-CH ₃	-CCONHCH ₂ CCl ₃		
10	-CH ₃		-CCON(CH ₂) ₂ 		-CH ₃	-CCON(CH ₂) ₂ 		
	-C ₂ H ₅		-CCON(CH ₂) ₂ 		-CH ₃	-CCON(CH ₂) ₂ 		
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-CCON(CH ₂) ₂ 		-CH ₃	-CCON(CH ₂) ₂ 		-CH ₂ CCl ₃
15	-C ₂ H ₅				-CH ₃			

20

25

413634

413634

1	Compuesto II		Compuesto XXIX	Compuestos y V, XVIII,	
	R	R ₁	R'	B	
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-Cl	-CH ₃	-Cl
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCH ₂ OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₂
5	-nC ₄ H ₉	-CH ₂ 	-CCONHCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-CON
	-CH ₃	-CH ₂ 	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₃	-CON
10	-C ₂ H ₅	-CH ₂ 	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₃	-CON
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₃	-CON
15	-C ₂ H ₅	-CH ₂ 	-S- 	-CH ₃	-S- CH ₃
20	-----				
25	-----				

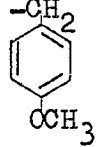
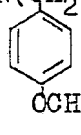
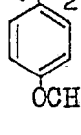
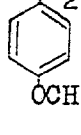
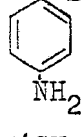
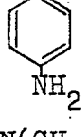
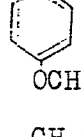
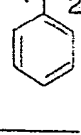

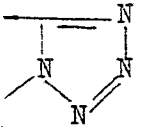
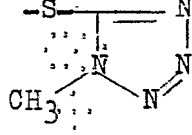
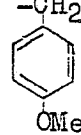
447634



Compuesto
XXIX

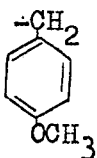
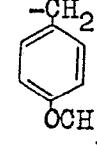
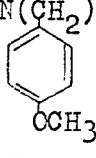

Compuestos XXX
y V, XVIII, XXI

Compuesto V,
XVIII, XXI

R'	B	R'	R ₁
H	-CH ₃	-Cl	-CH ₂ CCl ₃
CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CCl ₃
NHCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-OCONHCH ₂ CCl ₃	-CH ₂ 
CON(CH ₂) ₂ 	-CH ₃	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₂ 
CON(CH ₂) ₂ 	-CH ₃	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₂ 
CON(CH ₂) ₂ 	-CH ₃	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₂ CCl ₂
	-CH ₃	-S- 	-CH ₂ 


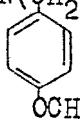


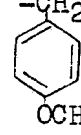
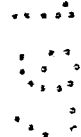

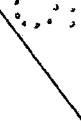

413634

41363
413

1	Compuesto II		Compuesto XXIX	Compuesto y V, XVII	
	R	R ₁	R'	B	
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCOCH ₃	-OCH ₃	-OCOCH ₃
	-CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-OCONH ₂	-OCH ₃	-OCONH ₂
5	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ OCH ₃	-OCOCH ₃	-OCH ₃	-OCOCH ₃
	-C ₃ H ₇	-CH ₂ CCl ₃	-H	-OCH ₃	-H
	-nC ₄ H ₉	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-OCOCH(CH ₃)CH ₃	-OCH ₃	-OCOCH(CH ₃)CH ₃
10	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-Cl	-OCH ₃	-Cl
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CCl ₃	-OCH ₂ OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₂ OCH ₃
	-nC ₄ H ₉	-CH ₂ 	-OCONHCH ₂ CCl ₃	-OCH ₃	-OCONHCH ₂ CCl ₃
15	-CH ₃	-CH ₂ 	-OCON(CH ₂) ₂ 	-OCH ₃	-OCON(CH ₂) ₂ 
20					
25					

413634
413



Compuesto XXIX	Compuesto XXX y V, XVIII, XXI		Compuesto V, XVIII, XXI
R'	B	R'	R ₁
-OCOCH ₃	-OCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₂ CCl ₃
-OCNH ₂	-OCH ₃	-OCNH ₂	-CH(C ₆ H ₅) ₂
-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-CH ₂ CCl ₃
-OCOCH ₃	-OCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₂ OCH ₃
-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CCl ₃
-OCOCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-OCOCH(CH ₃) ₂	-CH(C ₆ H ₅) ₂
-Cl	-OCH ₃	-Cl	-CH ₂ CCl ₃
-OCH ₂ OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CCl ₃
-OCONHCH ₂ CCl ₃	-OCH ₃	-OCONHCH ₂ CCl ₃	-CH ₂ 
-OCON(CH ₂) ₂ 	-OCH ₃ 	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₂ 
			
			

415

413634



Compuesto II	Compuesto III	Compuesto V, XVIII, XXI
R	R'	R1
-C ₂ H ₅	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₂
-C ₂ H ₅	-OCON(CH ₂) ₂ 	-CH ₂ CCl ₃
-C ₂ H ₅	-S- 	-CH ₂

1

5

10

15

20

25

413634

4130

1

5

10

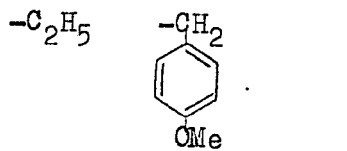
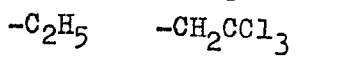
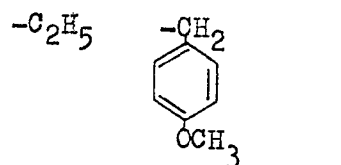
15

20

25

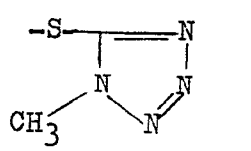
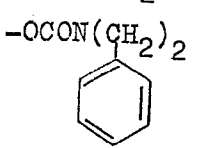
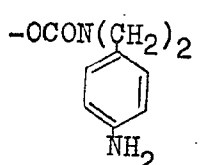
Compuesto II

R R₁



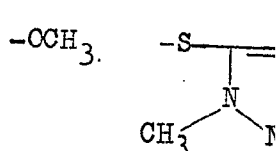
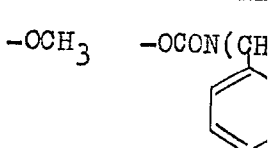
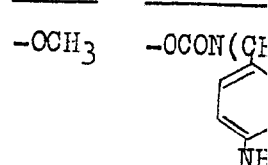
Compuesto XXIX

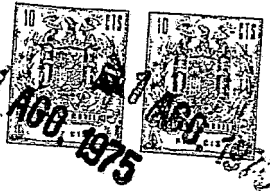
R'



Compuesto III y V, XVIII, etc.

B R'

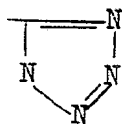
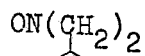
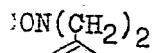




41300

Compuesto
XXIX

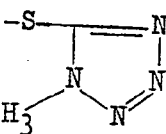
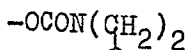
R'



Compuesto XXX
y V, XVIII, XXI

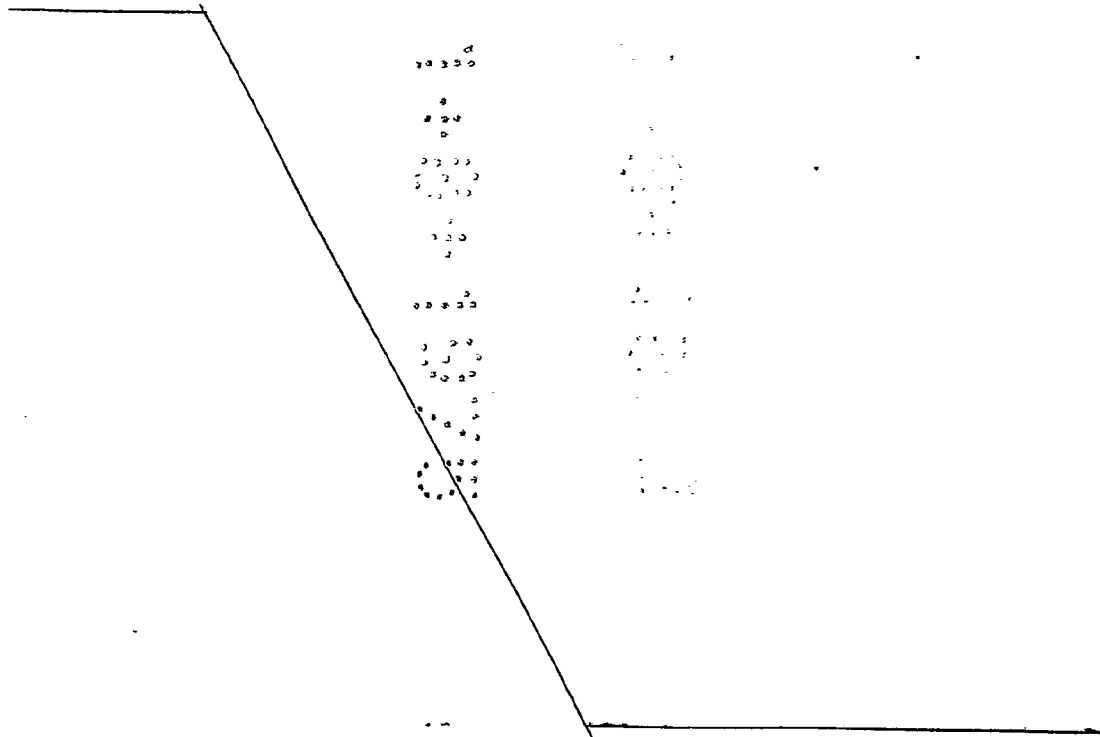
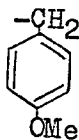
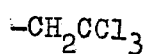
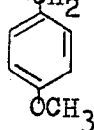
B

R'



Compuesto V,
XVIII, XXI

R₁



413634



1 Como se ha indicado anteriormente, cuando el cloruro
de azidoacetilo se utiliza en reacción con la tiazina, los
ésteres de ácido dl-7 α -azido-3-CH₂R'-3-cefem-4-carboxílico
5 resultantes, preparados de acuerdo con los procedimientos
de esta invención, son útiles como intermediarios en la pre-
paración de compuestos de cefalosporina 7-sustituídos. Así,
estos ésteres pueden ser reducidos a los correspondientes
nuevos compuestos dl-7 α -amino que entonces pueden ser con-
vertidos en los correspondientes compuestos dl-7-diazo. Sin
10 embargo, se prefiere que la conversión al compuesto dl-7-
diazo transcurra a través de la nueva dl-7 β -aminocefalospori-
na. Los compuestos 7-diazo pueden ser convertidos en los com-
puestos de cefalosporina 7 α -sustituídos de acuerdo con los
procedimientos descritos en la patente belga 768.528, publi-
15 cada el 15 de diciembre de 1971, procedimientos que se incor-
poran aquí a título de referencia. Por ejemplo, los compues-
tos dl-7-diazo pueden ser convertidos en ácido dl-7 α -metoxi-
7 β -(2-tienilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, ácido
dl-7 α -metoxi-7 β -(2-furilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-
20 4-carboxílico, ácido dl-7 α -metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-
carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico, ácido dl-7 α -meto-
xi-7 β -bencilamido-3-clorometil-3-cefem-4-carboxílico y áci-
do dl-7 α -metoxi-7 β -(2-fenoxiacetamido)-3-metoximetil-3-cefem-
4-carboxílico. Estos nuevos compuestos de cefalosporina, y
25 especialmente sus sales, como las sales metálicas alcali-

413634



- 1 AGR 1973

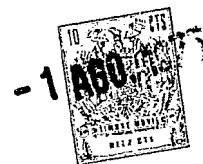
1 nas y sales amínicas, son valiosas sustancias antibióticas
que presentan actividad contra diversas bacterias patógenas
gram-positivas y gram-negativas. Los compuestos de dl-cefa-
losporina pueden ser resueltos por técnicas conocidas como,
5 por ejemplo, por reacción con una base ópticamente activa,
separación de los diastereómeros resultantes y reconversión
de los diastereómeros en el ácido libre o en una sal del mis-
mo.

Alternativamente, los compuestos de ácido dl-7 α -amino-
10 3-CH₂R'-3-cefem-4-carboxílico pueden ser resueltos, por ejem-
plo, por reacción con un ácido ópticamente activo, separa-
ción de los diastereómeros resultantes y reconversión de
los diastereómeros separados en los ácidos d y l-7 α -amino-
3-CH₂R'-3-cefem-4-carboxílicos. Estas formas enantioméricas
15 pueden ser convertidas después en las cefalosporinas como
se ha mencionado antes, siguiendo métodos conocidos.

Los compuestos dl-7 α -amino pueden ser convertidos en
los correspondientes compuestos dl-7 β -amino de acuerdo con
procedimientos descritos en la solicitud de patente estado-
20 unidense de Raymond A. Firestone, número de serie 267.853,
presentada el 30 de Junio de 1972. Así, de acuerdo con los
procedimientos de dicha solicitud, el dl-7 α -aminocefalospo-
ranato de p-metoxibencilo se convierte en el correspondien-
te compuesto 7 β -amino como sigue:

25 Una mezcla de 134 mg (0,34 milimoles) de dl-7 α -amino-

413634



1 cefalosporanato de p-metoxibencilo, 47 mg (0,31 milimoles)
de p-nitrobenzaldehido, 800 mg de sulfato magnésico y 8 ml
de cloruro de metileno se agita en un matraz tapado durante
13 horas a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla y
5 el filtrado se evapora a presión reducida para dar una goma
amarilla. El producto crudo se disuelve tres veces en bence-
no y se evapora a vacío para dar 163 mg de dl-3-acetoxime-
til-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de
p-metoxibencilo en forma de sólido amarillo.

10 IR (CHCl₃): 5,61, 5,76, 6,10, 6,21, 6,59, 7,41, 8,04
y 9,64 μ ; RMN (CDCl₃) τ : 7,95 (s, 3, CH₃CO), 6,67, 6,28
(dd, 2, J = 18 Hz, 2-CH₂), 6,18 (s, 3, ArOCH₃), 5,22, 4,93
(dd, 2, J = 13 Hz, CH₂OAc), 5,08 (d, 1, J = 2 Hz, H₆), 4,72
(d, 1, J = 2 Hz, H₇), 4,66 (s, 2, ArCH₂), 3,10, 2,60 (dd, 4,
15 J = 9 Hz, MeOArH), 2,05, 1,68 (dd, 4, J = 9 Hz, O₂NArH) y
1,41 (s, 1, -CH=N).

Una solución de 163 mg (0,31 milimoles) de dl-3-aceto-
ximetil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato
p-metoxibencilo en 4,8 ml de tetrahidrofurano seco se pur
20 con nitrógeno y se enfría en un baño de hielo seco-acetona.
Se añaden rápidamente, empleando una jeringa, 135 μ l de una
solución 2,3 M de fenil-litio en una mezcla 7:3 de benceno-
éter para dar una solución azul tinta. Durante un periodo de
4 minutos, se añaden gota a gota a la mezcla de reacción
25 6 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante 1 minu-

41363



1 to más a -78°C , la mezcla de reacción se apaga con una solu-
ción de 56 μl (3,1 milimoles) de agua y 44 μl (0,77 milimo-
les) de ácido acético en 4,8 ml de tetrahidrofurano. La mez-
cla se deja calentar a la temperatura ambiente y después
5 se diluye con 100 ml de benceno y se lava seis veces con
40 ml de agua cada vez. El segundo lavado se acidula con
1 ml de una solución reguladora de fosfato 1 M a pH 3 y el
quinto se alcaliniza con 1 ml de una solución reguladora de
fosfato 1 M a pH 9. La fase orgánica se seca sobre sulfato
10 magnésico, se filtra y evapora a presión reducida para dar
149 mg de una mezcla 3:2 de dl-3-acetoximetil-7 α -(p-nitro-
bencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y
dl-3-acetoximetil-7 β -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-car-
boxilato de p-metoxibencilo como aceite naranja. El isómero
15 7 β presenta bandas características en el espectro RMN a 4,58
(d de d, J = 2 Hz y J = 5 Hz, H₇) y 1,33 (d, J = 2 Hz,
-CH=N \rightarrow).

Se añaden 55,5 mg (0,28 milimoles) de 2,4-dinitrofenil-
hidrazina a una solución agitada de 53,3 mg (0,28 milimoles)
de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 8 ml de eta-
20 nol. La mezcla resultante se agita durante 45 minutos a la
temperatura ambiente y después se trata con una solución de
147 mg (0,28 milimoles) de una mezcla 3:2 de dl-3-acetoxi-
metil-7 α -(p-nitrobencilidenamino)-3-cefem-4-carboxilato de
p-metoxibencilo y dl-3-acetoximetil-7 β -(p-nitrobenciliden-
25

413634



1 amino)-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 1 ml de
cloroformo. Después de agitar durante 30 minutos a la tem-
peratura ambiente, se filtra la mezcla de reacción y el fil-
trado se evapora a vacío. El residuo se diluye con 0,6 ml
5 de solución 1 M de fosfato dipotásico hidrógeno y 4 ml de
agua y se extrae tres veces con 10 ml de éter cada vez. Los
extractos combinados se lavan con 10 ml de agua y 15 ml de
salmuera saturada, se secan sobre sulfato magnésico, se fil-
tran y evaporan a vacío para dar 101 mg de una mezcla 3:2
10 de dl-3-acetoximetil-7 α -amino-3-cefem-4-carboxilato de p-
metoxibencilo y dl-3-acetoximetil-7 β -amino-3-cefem-4-carbo-
xilato de p-metoxibencilo en forma de aceite naranja.

La mezcla de los productos 7 α y 7 β así obtenida es
acilada y los productos acilados se separan y después se des-
bloquean para producir antibióticos cefalosporínicos útiles
15 como se describe en los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 134

dl-3-Acetoximetil-7 α -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxi-
lato de p-metoxibencilo y dl-3-acetoximetil-7 β -(2-tienilace-
20 tamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

En 2 ml de cloruro de metileno seco se disuelven 101 mg
(0,26 milimoles) de una mezcla 3:2 de dl-3-acetoximetil-7 α -
amino-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y dl-3-aceto-
ximetil-7 β -amino-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y
25 la solución se enfría en un baño de hielo en atmósfera de

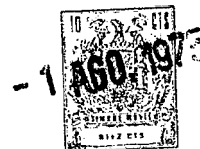
413634



1 nitrógeno. Se añaden 100 μ l de piridina seguido de una so-
lución de 42 mg (0,26 milimoles) de cloruro de tienilaceti-
lo en 1 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción
se agita a 0°C durante 15 minutos y después se diluye con
5 20 ml de benceno. La solución bencénica se lava dos veces
con solución reguladora de fosfato a pH 2, agua, solución
reguladora de fosfato a pH 9, agua y salmuera saturada, se
seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío dando
121 mg de un aceite naranja.

10 El producto crudo se purifica por cromatografía de
columna sobre 10,0 g de gel de sílice, relleno bajo aceta-
to de etilo al 15 % en benceno. Los productos se eluyen con
acetato de etilo al 15 % en benceno, recogién dose 100 frac-
ciones de 2 ml. Las fracciones 38-47 dan 16 mg de dl-3-ace-
toximetil-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de
15 p-metoxibencilo en forma de sólido amarillo pálido: UV
(EtOH): 229 y 226 m μ ; IR (CHCl₃): 5,60, 5,77, 5,93, 6,63,
8,04 y 9,63 μ ; RMN (CDCl₃) τ : 7,98 (s, 3, CH₃CO), 6,77,
6,43 (dd, 2, J = 18 Hz, 2-CH₂), 6,22 (s, 3, ArOCH₃), 6,18
(s, 2, ArCH₂), 5,25, 4,86 (dd, 2, J = 13 Hz, CH₂OAc), 5,10
20 (d, 1, J = 4,5 Hz, H₆), 4,80 (s, 2, ArCH₂), 4,20 (d de d,
1, J = 4,5 Hz y J = 9 Hz) y 3,22-2,55 (m, 8, ArH y NH). Se
combinan las fracciones 61-90 para dar 31 mg de dl-3-ace-
toximetil-7 α -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de
25 p-metoxibencilo como aceite amarillo.

41305A



1

EJEMPLO 135

Acido dl-3-acetoximetil-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico y su sal sódica

5 Se enfría en un baño de hielo una suspensión de 13,8 mg (0,027 milimoles) de dl-3-acetoximetil-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 70 μ l de anisol. Se añaden 350 μ l de ácido trifluoracético enfriado en hielo y la mezcla se hace girar para volverla homogénea. La solución resultante se mantiene a 0°C durante 5 minutos y después se evapora a vacío a 0°C para separar el exceso de ácido trifluoracético. El residuo oleoso se deja calentar a la temperatura ambiente a vacío, después se diluye con 0,5 ml de anisol y se evapora a vacío a 35°C. El semisólido resultante se recoge en 5 ml de agua que contiene 23 mg (0,27 milimoles) de bicarbonato sódico y la solución se extrae tres veces con 2 ml de cloruro de metileno. La fase acuosa (pH 8,65) se acidula a pH 2,6 con fosfato 1 M a pH 2 y se extrae cuatro veces con 3 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío para dar 10,1 mg de ácido dl-3-acetoximetil-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en forma de sólido blanco.

10

15

20

25

IR (neto): 2,8-4,5, 5,60, 5,76, 5,91, 6,50, 7,23, 8,10 y 9,63 μ ; RMN ($\text{Me}_2\text{CO}-\text{D}_6$) τ : 7,96 (s, 3, CH_3CO), 6,58, 6,20 (dd, 2, J = 19 Hz, 2- CH_2), 6,08 (s, 2, ArCH_2), 5,20,

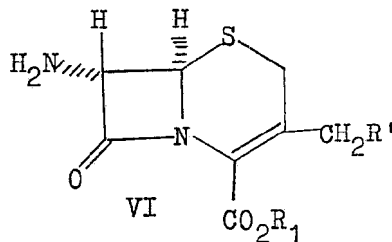
413634

- 1 AGO. 1975

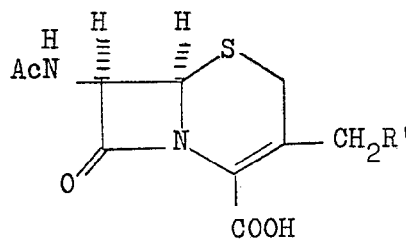
1 4,83 (dd, 2, $J = 13$ Hz, CH_2OAc), 4,86 (d, 1, $J = 4,5$ Hz, H_6), 4,13 (d de d, 1, $J = 4,5$ Hz y $J = 9$ Hz, H_7), 2,85 (m, 3, ArH) y 1,96 (d, 1, $J = 9$ Hz, NH).

5 Se disuelven 0,026 milimoles del ácido libre anterior en 0,94 ml de solución acuosa 0,03 M de bicarbonato sódico y la solución se liofiliza para dar 11,1 mg de dl-3-acetoximetil-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato sódico en forma de polvo blanco: UV (H_2O): 237 y 265 μ .

10 Siguiendo los procedimientos antes descritos, otros nuevos compuestos de 7 α -aminocefalosporina de fórmula:



15 donde R' y R_1 son los definidos anteriormente, se convierten en los correspondientes compuestos 7 β -acilamido de fórmula:



20

25 donde Ac es el definido anteriormente y sus sales y ésteres.

4700



1

5

10

15

20

25

Las sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser formadas utilizando procedimientos muy conocidos en la técnica a partir de los compuestos de la invención son: (a) sales de bases inorgánicas como las de metales alcalinos, v.g. sodio y potasio, metales alcalino-térreos, v.g. calcio y sales de bases orgánicas, v.g. procaína y dibenciletildiamina y (b) sales de adición de ácido, v.g. con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico.

Además de las sales, las nuevas cefalosporinas de la invención pueden ser administradas en forma de ésteres, incluidos los citados antes. De especial interés son los ésteres lábiles como el acetoximetílico, pivaloiloxi y similares.

Las nuevas cefalosporinas son valiosos antibióticos activos contra diversas bacterias gram-positivas y gram-negativas y, por consiguiente, encuentran utilidad en medicina humana y veterinaria. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden ser utilizados como drogas antibacterianas para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gram-positivas o gram-negativas, por ejemplo contra Staphylococcus aureus (resistente a la penicilina), Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhosa, Pseudomonas and Bacterium proteus.

Las cefalosporinas antibacterianas de esta invención

413634



1 pueden ser utilizadas además como aditivos de los piensos
para animales, para preservar los alimentos y como desin-
fectantes. Por ejemplo, pueden ser empleadas en composi-
ciones acuosas a concentraciones comprendidas entre 0,1 y
5 100 partes de antibiótico por millón de partes de solución
con objeto de destruir e inhibir el crecimiento de bacte-
rias perjudiciales sobre el equipo médico y dental y como
bactericidas en aplicaciones industriales, por ejemplo en
las pinturas al agua y en el agua blanca de las fábricas de
10 papel para inhibir el crecimiento de bacterias perjudicia-
les.

Los productos de esta invención pueden ser utilizados
sólos o en combinación como ingrediente activo en cualquie-
ra de diversos preparados farmacéuticos. Estos antibióti-
cos y sus correspondientes sales pueden ser empleados en for-
15 ma de cápsulas o como tabletas, polvos o soluciones líquidas
o como suspensiones o elixires. Pueden ser administrados por
vía oral, intravenosa o intramuscular.

Para medicina veterinaria, la composición puede ser
20 formulada como preparado intramamario en bases de acción
prolongada o de liberación rápida.

La dosis a administrar depende en gran parte del esta-
do del sujeto en tratamiento y del peso del huésped, de la
vía y de la frecuencia de administración, prefiriéndose la
25 vía parenteral para las infecciones generalizadas y la vía

413634



1 oral para las infecciones intestinales. En general, una do-
sis oral diaria consiste en unos 15 a 600 mg de ingrediente
activo por kilogramo de peso corporal del sujeto en una o
más aplicaciones al día. Una dosis diaria preferida para hu
5 manos adultos está comprendida aproximadamente entre 80 y
120 mg de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal.
La dosis diaria preferida para el compuesto de la invención
está comprendida aproximadamente entre 80 y 120 mg de ingre-
diente activo por kilogramo de peso corporal.

10 Las composiciones de este invento pueden ser adminis-
tradas en varias formas unitarias de dosificación como, por
ejemplo, en formas de dosis sólidas o líquidas ingeribles
por vía oral. Las composiciones por dosis unitaria, ya sea
líquida o sólida, pueden contener alrededor de 0,1 a 99 %
15 de material activo, siendo el intervalo preferido de 10 a
60 %. Las composiciones contendrán generalmente alrededor
de 15 mg a 1500 mg de ingrediente activo, calculado sobre el
peso total de la composición; sin embargo, en general, es
preferible emplear una dosis comprendida entre unos 250 mg
20 y 1000 mg. En la administración parenteral, la dosis uni-
taria es habitualmente el compuesto puro en una solución
acuosa estéril ligeramente acidulada o en forma de polvo
soluble destinado a la disolución.

25 Es ilustrativo y representativo de los procedimien-
tos que pueden ser empleados para resolver las nuevas y úti-

413654



1 les dl-cefalosporinas en los enantómeros activos el si-
guiente:

EJEMPLO 136

Acido d-7 β -(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-
5 3-cefem-4-carboxílico

Se disuelven 353 mg de ácido dl-7 β -(2-tienilacetami-
do)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico en
5 ml de metanol y la solución se trata con 104 mg de (-)-1-
feniletilamina. La mezcla se calienta hasta que se produce
10 la disolución y se filtra. Al enfriar lentamente, el filtra-
do forma un precipitado cristalino. Esta materia se recoge,
se lava con metanol frío y se recristaliza. La sal resultan-
te se recoge en 10 ml de agua y se trata con un exceso de
15 bicarbonato sódico. Se filtra la mezcla para separar el agen-
te de resolución. La fase acuosa se lava dos veces con 5 ml
cada vez de cloroformo, se cubre con 10 ml de acetato de
etilo y se acidula a pH 3 con ácido clorhídrico 6 N. Se sepa-
ra la fase de acetato de etilo, se seca con sulfato magné-
sico, se filtra y evapora a vacío para dar ácido d-7 β -(2-
20 tienilacetamido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4- car-
boxílico: $[\alpha]_D + 190^\circ$.

A partir de las aguas madres procedentes de la prime-
ra recristalización se obtiene ácido 1-7 β -(2-tienilacetamido)-
7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico..

25

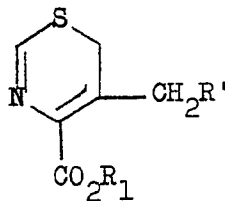
413634



1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

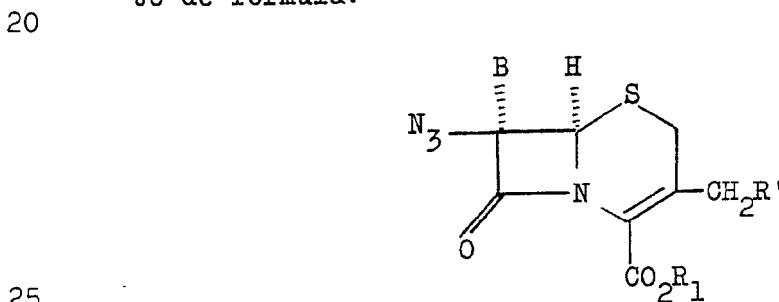
5 1. Un procedimiento para la obtención de compuestos
de dl-7-amino-cefalosporina que consiste en hacer reaccionar
un compuesto de fórmula:



10 donde R' es hidrógeno, halógeno, heterociclotio, aciloxi,
carba iloxi, carbamoiloxi N-sustituido, carbamoiloxi N-N-
disustituido, alquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, o alcoxialcoxi
y R₁ es un grupo de bloqueo, con un compuesto de fórmula:



20 donde B es -OCH₃ o -CH₃ y X es halógeno, OSO₂CF₃ u OSO₂CH₃
en presencia de un aceptor de ácido, para producir un compues-
to de fórmula:



MG

415634



1 donde R', R₁ y B son los definidos anteriormente y reducir
este compuesto azido al correspondiente compuesto 7 β -amino,
y opcionalmente resolver sus isómeros ópticos d y l.

5 2. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
los sustituyentes del grupo carbamoilo pueden ser iguales o
diferentes y son alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, haló-
geno o un grupo aralifático sustituido o no sustituido.

3. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
B es -OCH₃.

10 4. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
la reducción se efectúa por hidrógenación en presencia de
un catalizador de metal noble.

5. El procedimiento de la Reivindicación 3, donde R' es
carbamoiloxi.

15 6. El procedimiento de la Reivindicación 3, donde
R' es (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi.

7. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
R' es aciloxi.

20 8. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
R' es acetoxi.

9. El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
R' es carbamoiloxi.

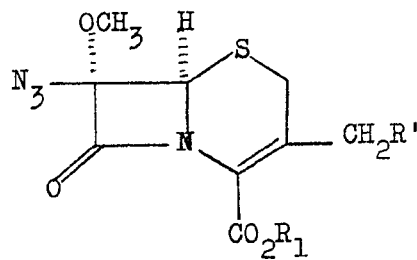
25 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que
consiste en reducir un compuesto dl de fórmula:

mg

41634



1



5

donde R' es hidrógeno, halógeno, aciloxi, heterociclotio, carbamoiloxi, carbamoiloxi N-sustituido, carbamoiloxi N-N-disustituido, alquiloxi, ariloxi, aralquiloxi o alcoxi-alcoxi y R₁ es un grupo de bloqueo, para producir el correspondiente compuesto 7β-amino.

10

11. El procedimiento de la Reivindicación 10, donde los sustituyentes del grupo carbamoilo pueden ser iguales o diferentes y son alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, halógeno o un grupo aralifático sustituido o no sustituido.

15

12. El procedimiento de la Reivindicación 10, donde R' es aciloxi.

13. El procedimiento de la Reivindicación 10, donde R' es carbamoiloxi.

20

14. El procedimiento de la Reivindicación 10, donde R' es (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi.

15. El procedimiento de la Reivindicación 12, donde R' es acetoxi.

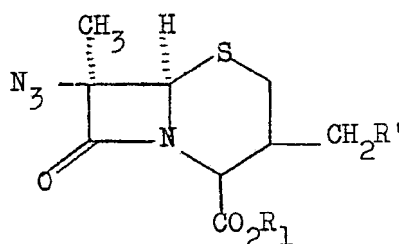
25

16. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en reducir un compuesto dl de fórmula:

417634



1



5

donde R' es hidrógeno, halógeno, aciloxi, heterocíclico, carbamoiloxi, carbamoiloxi N-sustituido, carbamoiloxi N-N-disustituido, alquiloxi, ariloxi, aralquiloxi o alcoxi-alcoxi y R₁ es un grupo de bloqueo, para producir el correspondiente compuesto 7 β -amino.

10

17. El procedimiento de la Reivindicación 16, donde los sustituyentes del grupo carbamoilo pueden ser iguales o diferentes y son alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, halógeno o un grupo aralifático sustituido, o no sustituido.

15

18. El procedimiento de la Reivindicación 16, donde R' es aciloxi.

19. El procedimiento de la Reivindicación 16, donde R' es carbamoiloxi.

20

20. El procedimiento de la Reivindicación 16, donde R' es acetoxi.

21. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R' es halógeno.

22. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R' es hidrógeno.

25

23. El procedimiento según cualquiera de las Reivin-

413634

- 1 AGO 1973

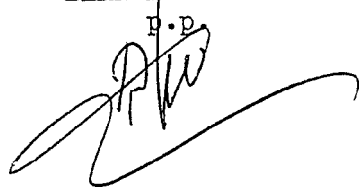


1 dicaciones anteriores donde R_1 es metilo, terc-butilo,
fenacilo, p-bromofenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxi-
bencilo, benzohidrilo, p-nitrobencilo, p-metoxifenoximetilo
o metoximetilo.

5 24. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE DL-7-
AMINO-CEFALOSPORINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ciento setenta
y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de Abril 1.973
BERNARDO UNGRIA

15 
P.P.

15

20

25

