



417362

FC 18-11-75

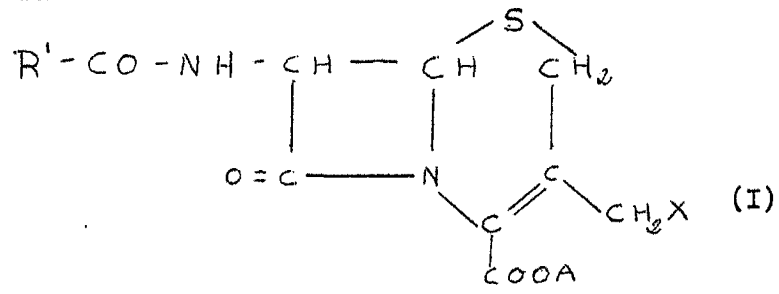
Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 años, para todo el territorio español, por: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE - CEFALOSPORINAS SEMI-SINTETICAS Y DE NUEVOS INTERMEDIARIOS APROPIADOS PARA SU OBTENCION, a favor de Don Artur Pereira da Luz, de nacionalidad Portuguesa, residente en Lisboa, Av. Gomes Pereira, 74.

-----:oOo:-----

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de Cefalosporinas semi-sintéticas o sus sales de fórmula general:



417362



5 en la que R1 es un radical orgánico diferente del ácido
4-amino-4-carboxílico-n-butilo, que puede contener gru-
pos alquílicos, arílicos, aralquílicos o heterocíclicos
pudiendo además contener uno o más sustituyentes, tales
como funciones amina, hidroxido o alcóxido, átomos de -
10 halógeno u otros; X es un átomo de hidrógeno o un radi-
cal orgánico que puede ser hidróxido, acilóxido, hetero-
ciclóxido o un resto de amina y A puede ser hidrógeno,
un metal alcalino o alcalinotérreo o un grupo amonio --
eventualmente sustituido por radicales orgánicos.

15 Es también objeto de la presente invención --
ofrecer un proceso de preparación de nuevos intermedia-
rios de Cefalosporinas, útiles en la preparación de de-
rivados de Cefalosporinas semi-sintéticas, así como de
utilización de estos nuevos intermediarios.

20 Las Cefalosporinas semi-sintéticas constitu-
yen una importante familia de sustancias antibióticas de
gran valor en el tratamiento de diversas infecciones de
bido a su, en general, amplio espectro de acción anti-
bacteriana, a su resistencia a la penicilinasa y, en al-
25 gunos casos, a su buena resistencia a los ácidos, permi-
tiendo así una eficiente administración oral.

Existen numerosos procesos de preparación de
Cefalosporinas semi-sintéticas descritos tanto en la li-
teratura científica como en patentes de invención. Es--
30 tos procesos se basan todos en la formación de un enla-
ce peptídico entre un ácido orgánico, que va a consti-
tuir la cadena lateral y un derivado del núcleo de la -

417362



35 Cefalosporina, o sea, de un ácido cefalosporánico even-
tualmente modificado, siendo de especial importancia --
los derivados del ácido 7-aminocefalosporánico y del --
ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico. La obtención de
estos ácidos cefalosporánicos, que constituyen los nú--
cleos de las cefalosporinas, y que por los métodos cla--
sicos de preparación de las cefalosporinas semi-sinté--
40 ticas son requeridos como materia prima, es difícil y -
costosa. El ácido 7-amino-cefalosporánico se obtiene --
generalmente por deacilación enzimática o química de --
una cefalosporina proveniente de una fermentación, en -
general la Cefalosporina C, siendo cualquiera de los --
45 métodos conocidos de difícil realización y de bajo ren-
dimiento. En cuanto al ácido 7-aminodesacetoxicefalospo
ránico, se obtiene, en general, por un vía independien-
te que parte de una penicilina o de un derivado del áci-
do 6-aminopenicilánico, cuyo sulfóxido da, por expan--
50 sión del anillo de tiazolidina para un anillo de dihi--
drotiazina, un compuesto de la serie de las desacetoxi-
cefalosporinas.

Otros ácidos cefalosporánicos, modificados --
en la posición 3 del núcleo (nomenclatura según MORIN,
55 J. Am. Chem. Soc., 84: 3400 (1.962)) se obtienen en ge--
neral a partir del ácido 7-aminocefalosporánico por di-
versos métodos. En cualquiera de las hipótesis, es nece-
sario aislar, al término de las transformaciones descri-
tas, los ácidos cefalosporánicos repectivos. Este aisla-
60 miento implica siempre un descenso del rendimiento aún
agravado por el hecho de no ser posible obtener un áci-

417362

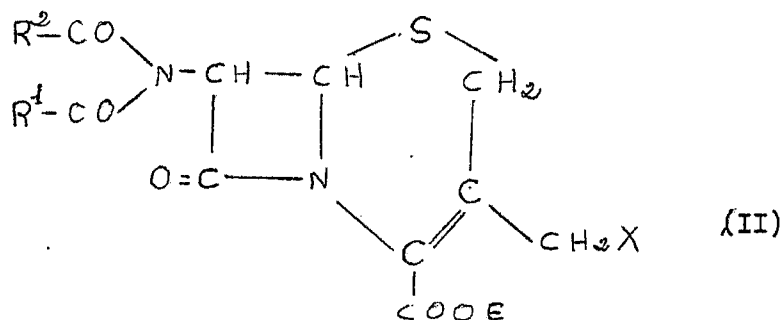


65 do cefalosporánico aceptable para la posterior utiliza-
 ción como materia prima de cefalosporinas semi-sintéti-
 cas sin recurrir a una posterior operación de purifica-
 ción que lo libere de impurezas, que son susceptibles -
 de provocar reacciones adversas en los enfermos tratados
 con las cefalosporinas a partir de las sintetizadas.

70 El método de la presente invención tiene como
 fundamento el hecho de evitar los inconvenientes des-
 critos, pues según él, se pueden obtener derivados de -
 las cefalosporinas semi-sintéticas sin utilizar los áci-
 dos 7-aminocefalosporánicos (incluyendo en esta designa-
 ción genérica no solo el ácido 7-aminocefalosporánico -
 propiamente dicho, así como también el ácido 7-amirode-
 75 sacetoxicefalosporánico y otros derivados modificados -
 en posición 3).

80 Según este método es posible, de un modo ante-
 ramente nuevo, pasar de las cefalosporinas obtenidas di-
 rectamente de la fermentación o por transformación de -
 penicilinas, a las cefalosporinas semi-sintéticas desea-
 das sin necesidad de obtener previamente, aislar y puri-
 ficar, los ácidos cefalosporánicos respectivos.

85 Se funda el presente método en la formación -
 como intermediarios de derivados de diacilcefalospori-
 nas de fórmula:

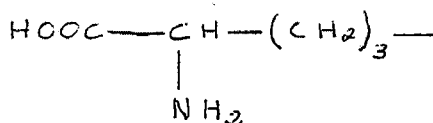




417362

SE, Synthesis of Penicillin, Cephalosporin C. and Ana-
logs, Marcel Dekker, Inc. New York (1.969) y R. B. MO--
RIN y B. G. JACKOSN, Fortschritte Chem Org. Naturstoffe,
28: 343 (1.970).

115 De un modo general, refiriéndonos a los casos
de mayor interés práctico, podemos afirmar que, en gene-
ral, si X es un radical orgánico, los derivados de cefa-
losporina de fórmula (III) pueden obtenerse por fermenta-
ción siendo perfectamente adecuado como material de -
120 partida para la aplicación del método de la presente in-
vención la Cefalosporina C en el que R2 es un radical -
ácido-4-amino-4-carboxílico-n-butilo y de fórmula:



(IV)

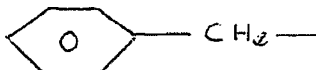
y X un radical acetóxico; según otros ejemplos también
de gran interés, X puede representar, un radical orgáni-
co introducido en la molécula de la cefalosporina por -
125 métodos conocidos en sustitución del radical acetoxi, -
siendo ejemplos de tales radicales el grupo hidróxido y
el grupo piridilo; si por otro lado, X es un átomo de -
hidrógeno, entonces las cefalosporinas de fórmula (III)
130 pueden, en general, ser obtenidas por transformación --
química o enzimática de cefalosporinas naturales o por
métodos conocidos en los que se provoca la expansión -
del anillo de tiazolidina de la penicilina respectiva,

417362



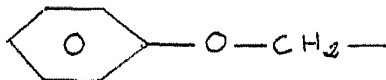
135

siendo ejemplos importantes de este último caso la benzildesacetoxicefalosporina de fórmula (III) en la que R2 es un radical de fórmula:



(V)

o la fenoximetildesacetoxicefalosporina de fórmula (II) en la que R2 es radical de fórmula:



(VI)

140

que son ambas perfectamente adecuadas como material de partida para la aplicación del método de la presente in ven ción.

145

Según el aspecto del método de la presente in ven ción, los derivados de cefalosporinas de fórmula (III) de los que anteriormente fueron dados ejemplos, son transformados en los derivados de diacilcefalosporinas de fórmula (II) por acilación en el átomo de nitrógeno de grupo 7-acilamida. Esta transformación puede ser efectuada con ventaja de modo análogo al del elegante método general para aminas, desarrollado por CRAMER y colaboradores { (ver F. CRAMER y K.O. MUMM, Berichte, 48:397 (1.915) y F. CRAMER y K. BAER, Berichte, 93: 1.232 (1.960) }, ya que fue inclusive aplicado en el campo de

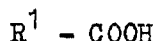
150

417362



175 dical R2 grupos reactivos, denominados funciones amina
o ácido carboxílico, éstos deben ser protegidos antes -
de la reacción de formación del amino-halogenuro.

3) Reacción del compuesto (VII) con un deriva
do de un ácido orgánico de fórmula:



(VIII)

180 en esta fase se obtiene un derivado de diacilcefalospo-
rina con la función ácida protegida, de fórmula (III).

Se puede, caso que se desee, aislar el deriva
do de diacilcefalosporina en estado de ácido libre para,
en general, se utiliza como intermediario en la síntesis
de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas manteniend
do el grupo protector de la función ácido carboxílico.

185 Otros aspectos de la presente invención resi-
den en el método de obtención de derivados de cefalospo
rinas semi-sintéticas a partir de los intermediarios de
fórmula (II) cuyo método de producción se describió. Es
ta transformación, consiste en general, en las siguien-
tes reacciones:

190

4) Eliminación del radical



(IX)

por hidrólisis con un agente selectivo que no provoque
hidrólisis del radical introducido

417362



R¹ -- CO --

(X)

195 estando la selección de tal agente condicionada por la naturaleza de los radicales.

200 5) Hidrólisis del grupo protector de la función ácido carboxílico, que puede ser afectada al término de la reacción anterior; hidrólisis de grupos protectores de funciones reactivas del radical R¹ cuando los hubiese.

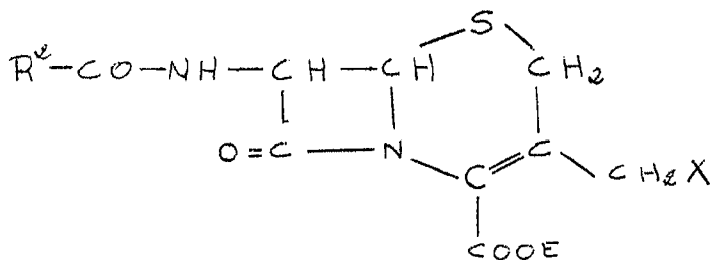
205 Se obtiene entonces el derivado de cefalosporina semi-sintética en la forma de ácido libre que se separa por métodos generales. Es posible también aislar, caso que se desee, el derivado de cefalosporina semi-sintética en estado de una sal por regeneración con un agente apropiado.

210 La protección de la función ácido carboxílico citada como primera fase en la secuencia de las reacciones, puede ser llevada a efecto por esterificación o por formación de otros derivados carboxílicos estables, como por ejemplo, de un anhídrido mixto o de una hidrazina. De cualquier modo, es de preferencia llevarla a efecto con un agente tal, que el grupo protector introducido sea eliminable por hidrólisis a la altura deseada. -

215 Es posible usar también otros grupos protectores removibles en condiciones suaves como por ejemplo, por catálisis. Es de toda conveniencia utilizar agentes que no provoquen isomerización del doble enlace de posición 3 a la posición 2 del núcleo de la cefalosporina.

220 Se obtiene en esta fase un compuesto de fórmula:

417362



(XI)

en los que R² y X tienen los significados ya definidos y en el que E representa el grupo protector de la función ácido carboxílico introducido en esta reacción.

225

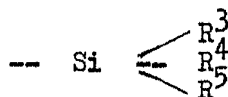
Como grupos protectores de la función ácido carboxílico, apropiados para el método de la presente invención pueden citarse, por ejemplo, los grupos metilo, t-butilo, tricloroetilo, bencidrilo, trifenilmetilo, p-nitrofenilo, 2,4 -dinitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,5 - dimetoxibencilo, 4,4 -dimetoxibencilo fenacilo o p-bromofenacilo, siendo aún posible utilizar otros grupos protectores de la función ácido carboxílico conocidos de la síntesis de péptidos en general y de la química de los antibióticos de β-lactama en particular.

230

235

Son también adecuados para proteger la función ácido carboxílico de la cefalosporina, durante las reacciones del método de la presente invención, los grupos conteniendo un átomo de silicio en enlace con radicales orgánicos, tales como trimetilsililio y dimetilsililio y, de un modo general, los grupos de la fórmula:

240



(XII)

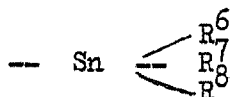
417362



245 en la que R3, R4 y R5, que son iguales o diferentes, re-
presentan grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o -
en tal caso, cuando R3 y R4 tienen el significado dado
y R5 representa un resto de cefalosporina de fórmula --
(III).

La introducción de estos grupos, que caben --
aún dentro de la categoría de los ésteres, es consigui-
da por reacción de la cefalosporina con un derivado ha-
lógenado de silicio o con un disilazano.

250 Otra serie de grupos protectores adecuados pa-
ra el método de la presente invención, es la constituida
por los derivados organo-estánicos, tales como el tri-n-
butiestanilo, o el trifenilestanilo, o el tri-n-propi-
lestanilo y de un modo general, los grupos de fórmula:



(XIII)

255 en el que R6, R7 y R8 que son iguales o diferentes, re-
presentan grupos alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o -
grupos arilo.

260 Los derivados de cefalosporinas así protegi-
dos, que entran aún dentro de la categoría de los éste-
res, son obtenidos por reacción del derivado de cefalos-
porina de fórmula (III) con un óxido de estaño tri-sub-
tituido, un hidróxido de estaño tri-substituido o un de-
rivado halogenado de estaño tri-substituido.

Como ejemplo de un grupo protector de la fun-



417362

265 ción ácido carboxílico formando un anhídrido mixto, se --
 puede citar el acetilo. Como ejemplo de un grupo protec-
 tor formando una hidrazina se puede citar el grupo N, N'
 -di-isopropil hidrazina. Es evidente que esta primera -
 reacción de protección de la función ácido carboxílico
 270 de la cefalosporina es necesaria si la cefalosporina de
 que se parte fue obtenida anteriormente ya de una forma
 protegida utilizable, lo que puede ocurrir tanto en los
 casos de cefalosporinas obtenidas por fermentación en -
 las que, para facilitar la respectiva extracción del me-
 275 dio de fermentación, fue necesario transformarla en un
 derivado esterificado u otro, como en el caso de cefalos-
 porinas obtenidas por expansión del anillo de penicilina-
 nas en que es posible conservar el mismo grupo protec-
 tor utilizado para aquella transformación si es suficien-
 280 temente estable durante las reacciones siguientes.

Si el radical R2 del derivado de cefalosporina,
 utilizado como materia prima, contuviera funciones
 amina:ó ácido carboxílico, como sucede por ejemplo en --
 la Cefalosporina G, éste deberá ser protegido antes de
 285 las próximas reacciones. La protección del grupo ácido
 carboxílico puede ser hecha con ventaja, simultáneamen-
 te a la protección del grupo ácido carboxílico unido al
 átomo de carbono en posición 4 del anillo de di-hidro--
 tiazina y por el mismo agente. La protección del grupo
 amina puede ser efectuada por métodos conocidos de la -
 290 química de los péptidos. Como ejemplo de grupos protec-
 tores utilizables pueden citarse los grupos trifenilme-
 tilo, o-tolueno-sulfonilo, bencilsulfonilo, o-nitroben-

417362



295 cil-sulfonilo, t-butoxicarbonilo, 2,2,2 -tricloroetoxi-
carbonilo, trifluoracetilo y formilo, aunque otros mu-
chos puedan ser utilizados.

300 El derivado de cefalosporinas de fórmula (XI)
obtenido en esta primera fase puede ser convertido en -
un imino-halogenuro de fórmula (VII). Esta transforma-
ción puede ser conseguida por reacción con un agente ha-
logenado de formación de iminas, tal como un halogenuro
de fósforo por ejemplo, oxiclорuro de fósforo, pentaclo-
ruro de fósforo o pentabromuro de fósforo. Esta trans-
305 formación debe ser realizada preferentemente en un sol-
vente orgánico inerte y anhidro, ya que los imino-halo-
genuros son generalmente inestables en presencia de agua.
Son solventes apropiados, por ejemplo, los solventes clo-
rados tales como diclorometano, tricloroetileno, diclo-
roetano, triclorometano, solventes aromáticos, tales co-
310 mo el benceno o el tolueno, o aún éteres acíclicos o ci-
clicos, tales como el éter etílico, el éter isopropili-
co o el tetra-hidrofurano.

315 La reacción de obtención del imino-halogenuro
descrita, discurre en condiciones favorables, de prefe-
rencia en presencia de un receptor de protones. Como re-
ceptor de protones se usa, en general, una base soluble
en el medio reaccional. Son apropiadas las bases orgáni-
cas escogidas entre las aminas terciarias y, en particu-
lar la dimetilánilina, la quinolina y la piridina. Este
320 receptor de protones es, en general, adicionado al me-
dio reaccional antes de la adición del agente de forma-
ción de iminas.

Esta reacción discurre satisfactoriamente, en

417362



325 general, a temperatura de + 25°C a - 60°C, habiéndose -
comprobado que los rendimientos más altos se obtienen -
cuando la temperatura de reacción se situa entre -10°C
y -45°C.

330 El imino-halogenuro formado no es generalmen-
te aislado del medio reaccional, dado que es un compues-
to inestable. De este modo, se procede inmediatamente a
la acilación mediante un derivado del ácido orgánico --
apropiado (VIII), derivado este que será de preferencia
una sal.



(XIV)

335 en que M representa un ión. Se comprueba que la reacción
de acilación del imino-halogenuro transcurre en general
satisfactoriamente cuando el ión M en el derivado (XIV)
de ácido orgánico (VIII) es un ión metálico. En general
se puede utilizar una sal de sodio, de potasio o de li-
tio, sin embargo también es posible utilizar sales de -
340 metales no alcalinos.

345 El radical orgánico R1 ya fue antes definido.
Es evidente que él tendrá que ser escogido según el pro-
ducto al que se pretende llegar. Como ejemplo de radica-
les a los cuales se puede aplicar el método de la presen-
te invención, podemos citar el radical α -aminobencilo --
con el grupo protegido por un grupo protector convenien-
te, y sus derivados sustituidos en el anillo bencénico
por uno o más sustituyentes escogidos de entre el grupo:
hidróxido, alcoxido, halogeno, amina o ácido carboxili-

417362



350 co; el radical aminometilciclohexilo con el grupo amina protegido; el radical aminometilciclohexadienilo con el grupo amina protegido; el radical 2-tenilo o el radical aminometil - 2 - tienilo - con el grupo amina protegido como anteriormente. En el caso de existir en el radical
355 un átomo de carbono asimétrico, el método de la presente invención es aplicable tanto a la forma racémica como a las formas ópticamente activas tomadas por separado.

Como grupos protectores de aminas apropiadas
360 para proteger el grupo amina de los radicales citados, cuando estos lo contengan, podemos citar por ejemplo: - trifenilmetilo, o- toluenosulfonilo, bencilsulfonilo, o-nitrobencilsulfonilo, t-butoxicarbonilo, 2, 2,2 - tricloroetoxicarbonilo, trifluoracetilo, formilo, 1 - metil - 2
365 -benzoilvinilo, 1 - metil - 2 - benzoilvinilo, 1 - metil - 2 - acetilvinilo, 1 - metil - 2 - etoxicarbonilvinilo y otros grupos protectores conocidos de la química de los péptidos y, en particular, de la química de los antibióticos de β -lactama. La remoción de estos grupos protectores es conseguida por métodos conocidos y podrá ser,
370 en general, efectuada de forma conveniente próximo al término de la secuencia de reacciones, inmediatamente antes o después, y a veces, simultáneamente, a la remoción del grupo protector de la función ácido carboxílico.

375 La reacción de acilación mencionada puede ser efectuada, en general, en un disolvente orgánico inerte siendo a veces apropiado el mismo solvente en el que se procedió a la reacción anterior. Con todo el posible, si así se pretende, modificar el medio reaccional por concentración o dilución con otro solvente. En general la
380



385 reacción discurre en buenas condiciones a temperaturas comprendidas entre + 50°C y -10°C, debiéndose establecer la temperatura óptima para cada caso; de acuerdo con la velocidad de reacción de tal forma que se evite el peligro de descomposición del núcleo de las cefalosporinas que aumenta con la temperatura.

390 El producto obtenido de la acilación del amino-halogenuro de la cefalosporina por el proceso indicado es una diacilcefalosporina de fórmula (II) que podrá en el caso de que se desee, ser aislada del medio reaccional y purificada, pero que igualmente puede ser mantenida en solución y utilizada para la obtención de la cefalosporina semi-sintética pretendida en el mismo medio, después de la eliminación del exceso de reactivos y de los productos secundarios. Esta eliminación puede, 395 en general, ser efectuada por simples lavados con agua o con solución acuosa de un ácido mineral, y por filtración.

400 El método para la obtención de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas a partir de derivados de diacilcefalosporinas de fórmula (II) consiste fundamentalmente en la eliminación del radical (IX) por hidrólisis con un agente selectivo. Este agente debe ser escogido de acuerdo con los radicales R1 y R2 de modo que 405 el radical (IX) sea eliminado conservándose el radical (X) que se introdujo. En general esta selección no ofrece dificultades a los especialistas ya que los radicales R2 y R1 son siempre de diferente carácter químico. En los casos más comunes el radical R2 es un grupo bencilo,

417362



410 fenoximetilo o ácido 4-amino- 4 - carboxilo - n - buti-
lo, la eliminación puede ser conseguida de un modo gene-
ral por diversos métodos que incluyen: calentamiento, -
reacción con un agente reductor, reacción con aminas y
415 diaminas primarias o secundarias, y reacción con un de-
rivado de un fenol o de un tiofenol. De entre las ami-
nas o diaminas apropiadas se pueden citar varias aminas
de cadena no ramificada como la butilamina, la pentila-
mina, la hexilamina, la heptilamina, la actilamina, etc.
420 varias dialquilaminoalquinoaminas, como por ejemplo la
dimetilaminoetilamina, la dimetilaminopropilamina, la -
dimetilaminobutilamina, aminas cíclicas como la ciclo--
hexilamina, etc. De entre los derivados de fenoles o de
tiofenoles apropiados tienen especial interés los fenó-
xidos o tiofenóxidos de los que son ejemplos el tiofenó
425 xido de sodio o el tiofenóxido de potasio.

La reacción de eliminación citada discurre en
la mayoría de los casos satisfactoriamente en un medio
reaccional constituido sustancialmente por un solvente
inerte, que en general, puede ser el mismo en el que se
430 efectuaron las reacciones para la obtención de las dia-
cilcefalosporinas. Son también utilizables en esta reac-
ción otros solventes, como por ejemplo la dimetilforma-
mida, la cetona, la metilixobutilcetona y el acetato de
etilo.

435 La temperatura más apropiada para la reacción
se situa, en general, entre -20°C y +40°C, siendo mu-
chas veces posible utilizar la temperatura ambiente o -
un ligero enfriamiento, de modo que la mezcla reacçio-
nal se mantenga entre 0°C y + 25°C. De modo general, es

417362



440 ta temperatura debe ser establecida para cada caso, de-
biéndose tener en cuenta que una temperatura más eleva-
da favorece la velocidad de la reacción pero que puede
provocar, a partir de cierto límite, la degradación de
la cefalosporina. Es deseable, y muchas veces posible,
445 hacer que con la reacción de la eliminación de los gru-
pos protectores existentes en la molécula de la cefalos-
porina sea efectuada simultáneamente la eliminación del
grupo (IX). Este resultado se consigue, por ejemplo, --
cuando el grupo protector de la función ácido carboxili-
450 co es un grupo fenacilo o fenacilo sustituido y se uti-
liza en la reacción anterior un tiofenolato. Cuando la
eliminación de los grupos protectores no es simultánea-
mente efectuada, se puede efectuar posteriormente tanto
de los grupos protectores de la función o funciones aci-
455 do carboxílico como de la función amino, cuando esta e-
xiste. Esta eliminación se hace por métodos conocidos
en cada caso.

El derivado de cefalosporina obtenido puede -
ser aislado por variados métodos como por ejemplo cro--
460 matografía, liofilización, concentración, extracción, -
modificación del medio, formación de sales o derivados
o una combinación de dos o más de estos métodos. Se ob-
tiene así una cefalosporina fórmula (I).

Como ilustración de presente invento, sustan-
465 cialmente descrita en los párrafos anteriores, se presen-
tan los siguientes ejemplos no limitativos:

EJEMPLO I. Preparación del 7 - [N-(N'-carboxi-
benziloxi) - D - 2'- fenil - acetilo] - fenilacetamido-

417362



- 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilato de fenacilo.-

470 Se suspendió 10 g. (0,030mole) de ácido 7-fenilacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxílico en 150 ml. de dimetilformamida seca. Con agitación se juntó rápidamente 0,65 g. de bromuro de fenacilo y seguidamente 3,1 g. de trietilamina. Se agitó 1 hora a temperatura de --

475 25°C. Se echó sobre 800 ml. de agua helada con buena agitación y se extrajo con 150 ml. de acetato de etilo ajustando al pH de la fase acuosa el valor de 1,5 antes de la separación de fases. Se repitió la extracción, se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron éstos --

480 con agua (60 ml).

Se secó el extracto orgánico con sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad evaporando en un -- evaporador rotativo bajo presión reducida.

El residuo obtenido fué vuelto a tomar con --

485 100 ml. de cloroformo seco y exento de etanol. Se juntó con agitación y a una temperatura de 25°C, 9,7 g. de piridina seca. Se enfrió a -5°C y se añadió, a esta temperatura, 6,5 g. de pentacloruro de fósforo finalmente molido. Se agitó 1 hora a -5°C y seguidamente se lavó rápida y sucesivamente con una solución acuosa de carbonato de sodio 0,1 N y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se secó sobre sílica gel y se decantó. Con agitación y manteniendo la temperatura a 30°C, se --

490 adicionó 9,7 g. de D - (N- carbobenziloxi) - 2 - amino-fenilacetato de potasio durante 30 minutos. Se mantuvo bajo agitación durante 15 horas a 25°C.

495

Se lavó rápida y sucesivamente con solución acuosa de ácido clorhídrico 0, 5N, con solución acuosa

417362



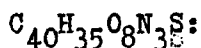
500 de bicarbonato de sodio 1 N y con solución acuosa saturada de cloro sódico. Se secó sobre silica-gel y se concentró hasta un volumen de 40 ml. bajo presión reducida.

505 Se pasó la solución concentrada por una columna de cromatografía conteniendo 50 g. de silica-gel. Se eluyó con una mezcla de cloroformo y acetato de etilo - en las proporciones de 8: 2 (V/V) y por cromatografía en capa fina de las fracciones eluidas, se comprobó que el producto deseado se encontraba en las primeras fracciones que fueron reunidas.

510 Se evaporó en un evaporador rotativo bajo presión reducida hasta casi sequedad, se volvió a tomar con pequeña cantidad de cloroformo y se precipitó con éter de petróleo. Se filtró y se lavó con eter de petróleo.

515 El precipitado obtenido pesó 11,4 g. (53% del teórico)

Análisis elemental correspondiente a



Obtenido	C 69,93%	H 4,91%	N 5,85%
	C 70,12%	H 5,04%	N 3,73%

520 EJEMPLO 2.- Preparación del 7 [N - (N' -2'',2'', 2'' - trocloroetoxi-carbonilo) - D - 2' -amino-2'- fenil-acetilo] - fenoxiacetamido-3-metil-3-defem-4-carboxilato de 2,2,2 - tricloroetilo. Se suspendió 10,44 g. (0,030 mole) de ácido 7 - fenoxiacetamido -3- metil -3-cefem- 525 4-carboxílico en 250 ml. de cloruro de metileno. Con agitación se adicionó una suspensión de 3,6 g. de clorhidrato de piridina en 20 ml. de cloruro de metileno. Se agitó durante 5 minutos y al término de este tiempo se adi

417362



530 cionó gota a gota una solución de 4.55 g. de 2,2,2 -tri-
cloroetanol en 15 ml. de cloruro de metileno. Al término
de esta adición se enfrió rápidamente a 15°C y mantenie
ndo esta temperatura se adicioño además 6,2 g. de diciclo
hexilcarbodiimida en 30 ml. de cloruro de metileno. Se -
535 agitó a 15°C durante 15 horas y se filtraron los produc-
tos insolubles de la reacción. El filtrado fue evaporado
hasta la sequedad a presión reducida en un evaporador ro-
tativo. El residuo sólido fue disuelto en acetato de eti-
lo y fue sucesivamente lavado con solución acuosa de áci-
do clorhídrico 0,1N y solución acuosa de bicarbonato de
540 sodio al 5%. Se secó sobre sílica-gel, se evaporó nueva-
mente, hasta sequedad a presión reducida en un evapora-
dor rotativo.

Se disolvió el residuo sólido en 100 ml. de -
benceno seco y se enfrió a 0°C. Después de agitar duran-
545 te 48 horas a una temperatura entre 0°C y + 5°C se com-
probó la aparición de un residuo sólido que por filtra-
ción se separó de la solución y se despreció después de
haber comprobado que se trataba de impurezas.

Al filtrado, enfriado a 0°C, le fueron adicio-
550 nados 10,8 ml. de piridina seca. Se enfrió a - 2°C y se
añadió una solución de 7,6 g. de pentacloruro de fósforo
en 70 ml. de benceno seco, enfriado para mantener la tem-
peratura inferior a 0°C se agitó durante dos horas a es-
ta temperatura y se filtraron las impurezas insolubles.-
555 Se lavó rápida y sucesivamente con solución saturada acu-
sa de cloruro sódico, con solución acuosa al 5% de bicar-
bonato de sodio y con agua, y se secó sobre sulfato de -

417362



sodio.

560 La solución bencénica seca fue recogida en un matraz y mantenida con agitación a cerca de 25°C durante la adición lenta de 12,4 g. de D - (N-2', 2', 2' tricloroetoxicarbonil) - 2 - aminofenilacetato de potasio. Se calentó durante una hora a 50°C y se dejó enfriar lentamente a la temperatura ambiente. Al término de 15

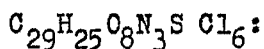
565 horas se filtraron las impurezas insolubles y se concentró el filtrado bajo presión reducida en evaporador rotativo hasta un volumen de 60 ml.

570 Se pasó la solución concentrada por una columna de cromatografía conteniendo 50 g. de silica-gel. Se eluyó con una mezcla de benceno y acetato de etilo en las proporciones de 9: 1 (v/v). Por cromatografía en capa fina de las fracciones eluidas, se comprobó que el producto pretendido se encontraba en las primeras fracciones que fueron reunidas.

575 Se evaporó en un evaporador rotativo bajo presión reducida hasta casi sequedad y se trituró con pequeñas cantidades de éter etílico que provocó cristalización. Se filtró y lavó con pequeña cantidad de éter etílico.

580 El precipitado obtenido pesó 10,8 g. (46% del teórico)

Análisis elemental correspondiente a



	C 44,19%	H 3,20%	N 5,33%
Obtenido	C 44,27%	H 3,30%	N 5,36%

585. EJEMPLO 3.- Preparación del 7- [N-(tiofeno-2"

417362

L 6



-acetilo) - D 5' -(N-2''', 2''', 2'' - tricloroetoxicarbo
nilo) - amino - 5 - carboxilato - valeramido - 3 - ace
toximetilo - 3 - cefem - 4 - carboxilato de dibencidri-
lo. Se suspendió 17.5 g. (0,030 mole) de 7 -(D-5'-ami-
590 no-5'-carboxivaleramide) - 3 - acetoximetil-3-cefem-4-
4carboxilato de sodio en 250 ml. de metanol anhidro. --
Con agitación se adicionó 57.5 ml. de solución metanó-
lica de cloruro de hidrógeno 1,5 N. gota a gota, en --
ambiente anhidro y con enfriamiento para mantener la --
595 temperatura a 25°C. Se evaporó a sequedad bajo presión
reducida en evaporador rotativo. Se disolvió el residuo
en 350 ml. de dimetilformamida seca y se adicionaron di-
rante 20 minutos 34 g. de difenildiazometano agitando a
20°C. Al término de la adición se evaporó bajo presión
600 reducida en un evaporador rotativo, se trituró en peque-
ña cantidad de éter etílico y se evaporó nuevamente ob-
teniéndose una espuma clara.

Se volvió a tomar con 60 ml. de tetra-hidrofuo-
rano. Se enfrió a -5°C y se adicionó lentamente una so-
605 lución de 8,5 g. de 2,2,2, - tricloroetilcloro formato
en 40 ml. de dioxano. Se agitó una hora a -)°C y al tér-
mino de este tiempo se lavó sucesivamente con una solu-
ción acuosa de bicarbonato de sodio al 5% con solución
acuosa de ácido clorhídrico al 5% y con agua hasta neu-
610 tralidad. Se secó la fase orgánica lavaba sobre sulfato
de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un
aceite viscoso que fue disuelto en 600 ml. de benceno -
seco. Se adicionaron 25 ml. de piridina anhidra. Se en-
frió a -20°C y en ambiente anhidro e inerte se adicionó
una solución de 15,6 g. de pentacloruro de fósforo en -



417362

620 200 ml. de benceno seco durante 15 minutos. Se dejó subir la temperatura hasta 12°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se filtraron las impurezas insolubles. La solución benecénica fue lavada rápidamente y sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro sódico, con solución al 5% de bicarbonato de sodio y se secó sobre sílica-gel.

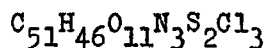
625 A la solución obtenida se adicionó con agitación y a 30°C, 4,5 g. de tiofeno -2- acetato de potasio. Se agitó aún durante 15 horas a 30°C y se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5N, con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sílica-gel y se concentró bajo presión reducida en un evaporador rotativo hasta un volumen de 100 ml.

635 Se pasó la solución concentrada por una columna de cromatografía conteniendo 50 g. de sílica-gel. Se eluyó con una mezcla de benceno y acetato de etilo en las proporciones de 9: 1 (v/v). Por cromatografía en capa fina de las reacciones eluidas, se comprobó que el producto pretendido se encontraba en las primeras fracciones que fueron reunidas.

Se evaporó en evaporador rotativo hasta pequeño volumen y se cristalizó por enfriamiento. Se filtró y lavó con benceno glacial.

640 El precipitado obtenido pesó 8,7 g. (28% del teórico).

Análisis elemental correspondiente a



417362



		C 58,48%	H 4,43%	N 4,01%
645	Obtenido	C 58,00%	H 4,53%	N 4,12%

EJEMPLO 4.- Preparación del ácido 7 N-(N-(N'-

trifenilmetilo) - D - 2' amino - 2'- fenilacetilo - fe-
nilacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilico.-

650 Se suspendió en 10 g. (0,030 mole) de ácido 7 fenilace-
tamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilico en 50
ml. de cloruro de metilo anhidro y se adicionaron 3,8 -
ml. de dimetilamina y 4,25 ml. de trietilamina. Con agi-
tación y enfriamiento se adicionaron 7,2 ml. de dimetil
diclorosilano conservado a temperatura entre 18°C y 22°C.

655 Se agitó durante 40 minutos a 20°C. Se enfrió a -60°C -
durante 15 minutos se adicionó una solución de 6,5 g. -
de pentacloruro de fósforo en 80 ml. de cloruro de meti-
leno. Se dejó subir la temperatura hasta -40°C y se adi-
cionaron 12,5 ml. de dimetilaminilina. Se agitó 2 horas -
660 siempre a -40°C.

Se calentó a +30°C y se adicionó rápidamente
14,8 g. de D - N- trifenilmetilo - 2 - fenilo - 2 - ami-
no-acetato de potasio. Se calentó a +40°C durante 30 mi-
665 nutos y se enfrió a +25°C, agitándose 4 horas a esta --
temperatura. Se filtraron las impurezas insolubles y se
adicionó 50 ml. de agua. La mezcla de 2 fases fué agita-
da durante una hora juntándose durante este periodo so-
lución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 3,5. -
La fase orgánica fué separada y la fase acuosa reextraí-
670 da dos veces con cloruro de metileno siendo los extrac-
tos orgánicos reunidos a la fase orgánica principal. Las
fases orgánicas reunidas, fueron lavadas con solución -
acuosa saturada de cloruro de sodio y después secadas sobre

417362

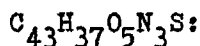


675 sulfato de magnesio anhidro. Se concentró bajo presión reducida en evaporador rotativo hasta un volumen de 60 ml.

680 Se pasó la solución concentrada por una columna de cromatografía conteniendo 45 g. de silica-gel. Se eluyó con una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo en las proporciones de 8: 1 (v/v). Por cromatografía en capa fina de las fracciones eluidas, se determinó que el producto pretendido se encontraba en las primeras fracciones que fueron reunidas.

685 El producto fue recuperado de la fracción aluida por liofilización de ésta, habiéndose obtenido un sólido que pesó 7,8 g. (37% de teórico)

Análisis elemental correspondiente a



		C 72,96%	H 5,27%	N 5,94%
690	Obtenido	C 73,44%	H 5,34%	N 6,00%

695 EJEMPLO 5-4 Preparación de 7-[N-N'-2", 2", 2", tricloroetoxicarbonilo) - D - 2'- fenilo - 2' - amino-acetilo] - fenoxiacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilato de para-nitrobencilo. Se suspendió 10,44 g. (0,030 mole) de ácido 7-fenoxiacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxílico en 100 ml. de dimetilformamida seca. Con agitación se adicionó 6,9 g. de bromuro de para-nitrobencilo y 4,2 ml. de tietil-amina. Se agitó la mezcla durante 15 horas a 30°C. Se añadieron -

700 300 ml. de acetato de etilo y se lavó una vez con solución acuosa de bicarbonato de sodio y cuatro veces con

417362



705 agua. Se secó sobre sílica-gel y se evaporó bajo presión reducida en evaporador rotativo hasta sequedad. Se obtuvo un sólido amarillento amorfo que se volvió a tomar con 100 ml. de acetato de etilo. La solución obtenida fue lavada dos veces con agua, secada sobre sílica-gel y nuevamente evaporada bajo presión reducida en un evaporador rotativo hasta sequedad. El sólido obtenido fue triturado con pequeña cantidad de éter etílico. El éter etílico, fue separado por filtración y una pequeña cantidad, fue evaporada bajo presión reducida.

715 El sólido cristalino resultante fue disuelto en 100 ml. de cloroformo seco y exento de alcalís, Se añadieron 10,2 ml. de piridina seca y se enfrió a 20°C Se añadieron en aproximadamente 5 minutos 7,95 g. de pentacloruro de fósforo finalmente molido. Se agitó durante dos horas a 20°C. Se filtraron las impurezas sólidas y se lavó rápida y sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y nuevamente con solución acuosa saturada de cloruro de etilo. Se secó sobre sílica-gel.

725 Se adicionó a temperatura ambiente 12,4 g. de N - (2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo) - 2 - fenil - 2 - amino - acetato de potasio. Se calentó a 45°C y se agitó durante 1 hora. Se enfrió y se lavó con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio. Se secó sobre sílica-gel y se separaron por filtración las impurezas insolubles al mismo tiempo que la sílica. Se concentró a presión reducida hasta volumen de 40 ml.

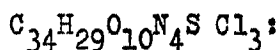
417362



735 Se pasó la solución concentrada por una columna de cromatografía conteniendo 50 g. de silica-gel. Se eluyó con una mezcla de benceno y acetato de etilo en las proporciones de 9: 1 (v/v). Por cromatografía en capa fina las fracciones eluidas, se comprobó que el producto - pretendido se encontraba en las primeras fracciones que fueron reunidas.

740 El producto fue recuperado de la solución eluida por liofilización de ésta, habiéndose obtenido un sólido que pesó 7,3 g. (33% del teórico).

El análisis elemental correspondiente a



	C 51,56%	H 3,69%	N 7,07%
Obtenido	C 51,15%	H 3,55%	N 7,11%

745 EJEMPLO 6.- Preparación del ácido 7 - (N - carbobenziloxi) - 2' - amino - 2' - fenilacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxílico. Se suspendió 10,8 g. (0,015 mole) de 7 - N - (N'- carbobenziloxi) - 2'- amino - 2' - fenilacetilo - fenilacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilato de fenacilo en 40 ml. de dimetilformamida. Con agitación se junta una solución de - 3,95 g. de tiofenoxido de sodio en 15 ml. de dimetilformamida, a temperatura ambiente. Se agitó durante 1 hora a 20°C. Se extrajo con solución acuosa 0,1 M de carbonato de sodio. Se acidificó el extracto hasta pH 2 con ácido clorhídrico y se volvió a extraer 4 veces con 50 ml. de cada vez con acetato de etilo. Se secó sobre silica-gel y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de 25 ml. Se hace precipitar por adición de éter etí

750

755

417362



760 lico y enfriamiento, habiéndose obtenido un sólido blanco que se separó por filtración.

El producto obtenido pesó 3,5 g. (48,5% del teórica)

Análisis elemental correspondiente a

765	$C_{24}H_{23}O_6N_3S$		
	C 59,86%	H 4,81%	N 8,73%
Obtenido	C 59,70%	H 4,68%	N 8,67%

770 EJEMPLO 7.- Preparación del 7 - N - (N' - 2", 2", 2" - tricloroetoxicarbonilo) - D - 2' - amino - 2' - fenilacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilato de 2, 2, 2, tricloroetilo. Se suspendió 7,88 g. (010 mole) de 7 - [N - (N' - 2", 2", 2" - tricloro etoxicarbonilo) - D - 2' - amino - 2' - fenilacetamido] - fenoxiacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilato de 2, 2, 2 - tri

775 cloroetilo en 200 ml. de benceno seco. Con agitación y a una temperatura de 25°C, se adicionó a aquella suspensión 1,26 ml. de ciclohexilamina, gota a gota. Se agitó 1 hora a 25°C. Se lavó con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y seguidamente con solución acuosa saturada de

780 cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se concentró en evaporador rotativo bajo presión reducida hasta un volumen de 50 ml.

785 Se pasó la solución concentrada por una columna de cromatografía conteniendo 40 g. de silica-gel. Se eluyó con una mezcla de benceno y acetato de etilo en las proporciones de 9: 1 (v/v). Por cromatografía en capa fina de las fracciones eluidas, se comprobó que el producto pretendido se encontraba en las primeras fracciones -

417362

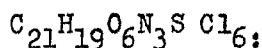


que fueron reunidas.

790

El producto fue recuperado de la solución eluida por liofilización, habiéndose obtenido un sólido que pesó 2,1 g. (32,0% del teórico).

Análisis elemental correspondiente a



795

	C	38,56%	H	2,93%	N	6,42%
Obtenido	C	31,61%	H	3,11%	N	6,36%

EJEMPLO 8.- Preparación del 7 N - tiofeno - 2'-

800

acetamido - 3 - acetoximetilo - 3 - cefem - 4 - carboxilato de sodio. Se disolvieron 14,7 g. (0,014 mole) de 7 - -(tiofeno - 2" - acetilo) - D - 5' - (N' - 2"', 2"', 2"' - tricloroetoxicarbonilo) - amino - 5' - carboxilato - valerámico] - 3 - acetoximetilo - 3 - cefem - 4 - carboxilato de dibencidrilo en 50 ml. de ácido acético al 90% a temperatura ambiente.

805

Se enfrió a 5°C y se adicionaron 1,37 g. de cinco en polvo. Se agitó durante 2 horas a 5°C y se adicionó, al término de este tiempo, 10 ml. de ácido acético al 90%. Se filtró, se lavó el filtro con ácido acético que se reunió al filtrado. Se concentró en evaporador rotativo, bajo presión reducida hasta obtener un residuo oleoso.

810

Este fue disuelto a 40 ml. de ácido trifluoroacético. Se añadieron 12 ml. de anisol. Se agitó 20 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó bajo presión reducida en evaporador rotativo, se volvió a tomar con 100 ml. de acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y con solución acuosa sa

815

41.7362



turada de cloruro de sodio.

820 Se secó sobre sulfato de sodio y se adicionó lentamente una solución de 2,8 g. de 2 - etil-hexanoato de sodio en 20 ml. de acetato de etilo a 5°C. Se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de 40 ml. y se precipitó con éter de petróleo. Se filtró y se lavó con éter etílico.

825 El producto obtenido pesó 3,4 g. (58% del teórico).

Análisis elemental correspondiente a

	$C_{16}H_{15}O_6N_2S_2Na$		
	C 45,93%	H 3,61%	N 6,70%
Obtenido	C 45,78%	H 3,53%	N 6,56%

830 EJEMPLO 9.- Preparación del 7 - (N - Trifenilmetilo) - D - 2' - amino - 2' - fenilacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilato de para - bromo fenacilo. Se suspendió 7,08 g. (0,010 mole) de ácido 7 - [N - (N' - tri

835 fenilmetilo) - D - 2' - amino - 2' - fenilacetilo] - fenilacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxílico en 50 ml. de dimetilformamida. Se adicionaron 2 ml. de trietilamina y 2,8 g. de bormuro de para-bromofenacilo, se calentó a 40°C y se agitó 15 horas. Se enfrió a 20°C, se diluyó con 40 ml. de benceno y se lavó varias veces con agua.

840 Se secó sobre silica-gel, se enfrió a 5°C y se añadió una solución de 1,25 ml. de 3 - dimetilamino propilamina en 6 ml. de benceno. Se agitó 4 horas a 5°C. Se labó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de sodio con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y con solución acuosa

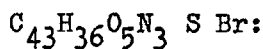
417362



845 sa de bicarbonato de sodio al 5%. Se secó sobre silica-gel y se evaporó en evaporador rotativo bajo presión reducida. Se volvió a tomar en 50 ml. de acetato de etilo y se precipitó con éter de petróleo. Se filtró y se lavó con éter - etílico.

850 El producto obtenido pesó 4,8 g. (61% del teórico).

Análisis elemental correspondiente a



		C 65,65%	H 4,61%	N 5,34%
855	Obtenido	C 66,08%	H 4,71%	N 5,40%

EJEMPLO 10.- Preparación del ácido 7 - (D - 2 - amino - 2 - fenilacetamido) - 3 - metil - 3 - cefem - carboxílico.

860 Se disolvieron 11,9 g. (0,015 mole) de 7 - [N - (N' - 2", 2", 2"- tricloroetoxicarbonilo) - D - 2' - fenilo - 2' - amino - acetilo] - fenoxiacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxilato de para-nitrobencilo en 40 ml. de cloroformo seco. Con agitación se adicionó a 25°C una solución de 1,5 ml. de n-butilamina en 5ml. de cloroformo. Se agitó 1 hora a 25°C. Se lavó sucesivamente con solución acuosa 0,5N de ácido clorhídrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida en evaporador rotativo.

865 El residuo fue vuelto a tomar en 15 ml. de benceno.

870 Se pasó la solución por una columna de cromatografía conteniendo 80 g. de silica-gel. Se eluyó con una mezcla de benceno y acetato de etilo en las proporciones de 9: 1 (v/v). Se comprobó por cromatografía en capa fina

417362



875 que el producto deseado salió en las primeras fracciones del eluido. Se reunieron estas fracciones y se liofilizaron. El producto liofilizado fue suspendido en 15 ml. de dioxano conteniendo 1,5 ml. de agua. Se añadió a temperatura ambiente 6,9 g. de cinc en polvo y 7 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró bajo presión reducida en evaporador rotativo. El residuo fue disuelto en 14 ml. de agua. Se enfrió a 10°C y se adicionó, gota a gota, trietilamina hasta alcanzar un pH de 3,7. Se adicionaron 200 ml. de acetona fría y se agitó 2 horas a 0°C. Se 880 filtró y se lavó con acetona.

Se volvió a tomar el producto sólido en 80 ml. de agua y se calentó la suspensión a 65°C durante 20 minutos. Se enfrió a 10°C y se filtró. Se lavó con pequeña cantidad de agua.

890 El producto obtenido pesó 11,5 g. (21% del teórico). La identidad de este producto fue comprobada como el monohidrato del ácido 7 - (D - 2 - amino - 2 - fenilacetamido) - 3 - metil - 3 - cefem - carboxílico por espectro infrarrojo, por determinación del porcentaje de agua y por cromatografía en capa fina con un patrón auténtico. 895

EJEMPLO 11.- Preparación del ácido 7 - (D - 2 - amino-2-fenilacetamido) - 3 - metil - 3 - cefem - carboxílico. Se suspendió 10 g. (0,030 mole) de ácido 7 - fenilacetamido - 3 - metil - 3 - cefem - 4 - carboxílico en 100 ml. de cloroformo anhidro y se adicionaron 3,8 ml. de dimetilanilina y 4,25 ml. de trietilaminilina. Con agitación 900

417362



905 y enfriamiento se adicionaron 7,2 ml. de dimetildiclorosilano manteniendo la temperatura próxima a los 20°C. Se agitó durante 40 minutos a 20°C. Se enfrió a -60°C y durante 15 minutos se añadieron 6,5 de pentacloruro de fósforo finamente molido. Se dejó durante esta adición subir la temperatura hasta -38°C y se añadieron 12,5 ml. de dimetilamina. Se agitó 2 horas a -38°C.

910 Se calentó hasta +20°C y se adicionó rápidamente 12,4 g. de N - (2', 2', 2'- tricloroetoxicarbonilo) - 2 - fenil - 2 - amino - acetato de potasio. Se calentó a +30°C y se agitó durante 30 minutos. Se enfrió a +10°C y se agitó durante 14 horas.

915 La solución obtenida fue filtrada para separar impurezas sólidas. Se adicionó, gota a gota, una solución de 3,8 g. de tiofenóxido de sodio en 30 ml. de dimetilformamida, manteniendo la mezcla reaccional a 10°C. Se agitó 30 minutos y con agitación se mezcló con 20 ml. de agua - agitando durante unos 30 minutos. Se añadió 2 g. de bicarbonato de sodio, se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con solución acuosa 0,5N de ácido clorhídrico y seguidamente con solución acuosa saturada de sodio se secó sobre sulfato de sodio bajo presión reducida en evaporador rotativo hasta un volumen de 40 ml.

925 La solución concentrada fue pasada por una columna de cromatografía conteniendo 80 g. de sílica-gel. Se eluyó con una mezcla de cloroformo acetato de etilo en las proporciones de 8: 2 (v/v) y se aislaron las fracciones que contenían el producto deseado identificadas por cromatografía en capa fina. Las fracciones separadas fueron evaporadas bajo presión reducida en evaporador rotativo.



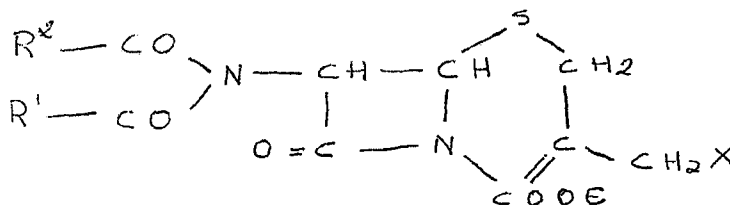
935 El residuo sólido resultante fue vuelto a tomar con 200 -
 ml. de ácido fórmico al 90%. La solución fue enfriada a -
 5°C. Con agitación se adicionaron 1,9 g. de cinc en polvo.
 Se agitó durante 45 minutos a 5°C y se filtró. Se evaporó
 bajo presión reducida en evaporador rotativo, se volvió a
 tomar con benceno y se evaporó nuevamente hasta sequedad.
 Se volvió a tomar en 20 ml. de agua y se adicionó, gota a
 940 gota, trietilamina hasta alcanzar un valor pH de 3,7. A -
 partir de este punto se repitieron exactamente las opera-
 ciones de la parte final del ejemplo 10, habiéndose obte-
 nido el mismo producto con un rendimiento global del 18%.

= N O T A =

945 Se declaran de novedad y de propia invención --
 las siguientes:

= R E I V I N D I C A C I O N E S =

950 1ª.- Procedimiento de preparación de derivados
 de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermedia-
 rios apropiados para su obtención, de fórmula general:



955 en la que R1 es un radical orgánico diferente del ácido -
 4 - amino - 4 - carboxílico -n- butilo que puede contener
 grupos alquílicos, arílicos, aralquílicos o heterocíclicos,
 pudiendo aún contar con uno o más sutituyentes, tales co-
 mo funciones amina, hidróxido o alcóxido, átomos de haló-

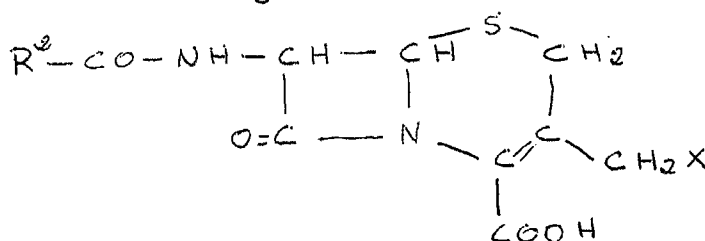
417362



960

geno u otros; R2 es un radical orgánico proveniente del -
 susstrato utilizado escogido de entre el grupo ácido 4-
 amino - 4 - carboxilico -n- butilo, benzilo, fenoximetilo,
 2 - pentenilo, pentanilo, heptanilo o para-hidroxi-benzi-
 lo; X es un átomo de hidrógeno o un radical orgánico que
 puede ser hidróxido, acilóxido, heterociclóxido, o un res-
 to de amina y E puede ser hidrógeno o un grupo protector
 de la función ácido carboxilico caracterizado por acilar
 en el átomo de nitrógeno del grupo 7 - acilamina una cefa-
 losporina de fórmula general:

965



en el que R2 y X tienen los significados anteriormente de-
 finidos, o un derivado suyo con la función ácido carboxi-
 lico protegida.

970

2ª.- Procedimiento de preparación de derivados
 de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermedia-
 rios apropiados para su obtención, según la primera reivin-
 dicación, caracterizado porque la acilación en el átomo -
 de nitrógeno del grupo 7 - acilamida es conseguida por reac-
 ción con un derivado de un ácido orgánico de fórmula:

975



en el que R1 tiene el significado antes descrito con el -
 derivado imino-halogenuro de la cefalosporina que sirve -
 de substrato o de derivado suyo con las funciones ácido -

417362



28

carboxilico y amina protegidas.

980

3ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermedarios apropiados para su obtención, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, en el que la función ácido carboxilico de la cefalosporina que sirve de substrato es protegida por un

985

grupo metilo, t-butilo, 2, 2, 2 - tricloroetilo, benzidrilo, trifenilmetilo, p-nitrofenilo, 2, 4 - dinitrofenilo, benzilo, p-metoxibencilo, 3, 5 - dimetoxibenzilo, 4, 4 - dimetoxibencilo, fenacilo, p-bromofenacilo, trimetilsililo, dimetilsililo, tri-n-butilestanilo, trifenilestanilo,

990

tri-n-propilestanilo, acetilo ó N, N'-di-idopropil-hidrazina.

995

4ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermedarios apropiados para su obtención, según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, en que E representa un átomo de hidrógeno determinado por removerse el grupo protector de la función ácido carboxilico al término del proceso mencionado de acilación.

1000

5ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermedarios apropiados para su obtención, según la segunda reivindicación, en que el imino halogenuro de la cefalosporina que sirve de substrato es obtenido por reacción de ésta con un agente halogenado de formación de iminas.

1005

6ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermedarios apropiados para su obtención, según la quinta reivindicación, en que el agente halogenado de formación de imi

RG



nas es un halogenuro de fósforo.

28

1010

7ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermediarios apropiados para su obtención, según las reivindicaciones 5ª y 6ª, en que la formación de imina-halogenuro está obtenida en presencia de un receptor de protones.

1015

8ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermediarios apropiados para su obtención, según la segunda reivindicación, en que el derivado del ácido orgánico es una sal de fórmula:



1020

en que M representa un átomo metálico.

9ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermediarios apropiados para su obtención, según la octava reivindicación, en que M representa un metal alcalino no escogido de entre el grupo sodio, potasio o litio.

1025

10ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermediarios apropiados para su obtención, según la primera reivindicación, en la que la radical R1 representa un radical - escogido de entre el grupo: un radical α aminobenzilo con el grupo amina protegido opcionalmente sustituido en el anillo benzénico por una o más sutituyentes escogidos entre hidróxidos, alcóxidos, halogeno, amina o ácido carboxílico; un radical aminometilciclohexadienilo con el grupo amina protegido; un radical 2 - tenilo o un radical -- aminometil - 2 - tienilo con el grupo amina protegido. --

1035

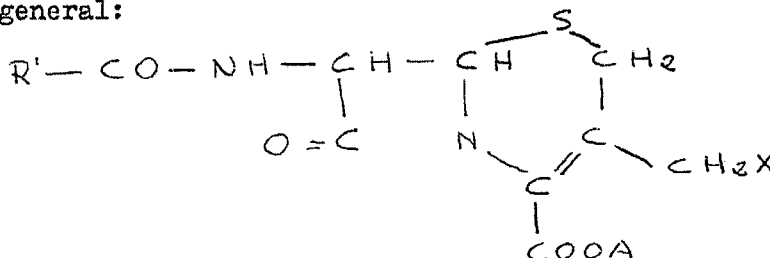
1035

417362



1040

11ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermediarios apropiados para su obtención, o sus derivados de fórmula general:



1045

en que R1 y X tiene el significado anteriormente descrito y A puede ser hidrógeno, un metal alcalino o alcalino-térreo o un grupo amonio eventualmente sustituido por radicales orgánicos, caracterizado por someter los nuevos compuestos intermediarios, obtenidos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una reacción de deacilación selectiva..

1050

12ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermediarios apropiados para su obtención, según la onceava reivindicación, en que sigue a la reacción de deacilación selectiva, una separación del grupo protector de la función ácido carboxílico, una separación del grupo protector de la función amina si la hubiese y el aislamiento de la cefalosporina semi-sintética obtenida.

1055

1060

13ª.- Procedimiento de preparación de derivados de las cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermediarios apropiados para su obtención, según las reivindicaciones 11ª y 12ª, en que el aislamiento de la cefalosporina semi-sintética obtenida es conseguida por cromatografía

pe



417362

fía, liofilización, por concentración, modificación del medio, formación de sales o una combinación de dos o más de estos métodos.

1065 14ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermedarios apropiados para su obtención, según las reivindicaciones 11ª y 12ª, en que la acilación mencionada es conseguida por cualquiera de los métodos siguientes: calentamiento, reacción con un agente reductor; reacción con una amina o con una diamina primaria o secundaria, reacción con un derivado de un fenol o de un tiofenol.

1070 15ª.- Procedimiento de preparación de derivados de cefalosporinas semi-sintéticas y de nuevos intermedarios apropiados para su obtención, según la treceava reivindicación, en que el agente de deacilación usado es escogido de entre el grupo butilamina, pantilamina, hexilamina, tiofenóxido de sodio y tiofenoxido de potasio.

1075 16ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFALOSPORINAS SEMI-SINTETICAS Y DE NUEVOS INTERMEDIARIOS APROPIADOS PARA SU OBTENCION.

1080 Todo ello tal y como se describe en la presente Memoria Descriptiva que consta de cuarenta y una hojas mecanografiadas por una sola de sus caras y debidamente numeradas.

1085

Madrid, 28 de Julio de 1.973

VICENTE OCHOA
P.R.