

P.- 55.166

HOE 72/F 269

28



MEMORIA DESCRIPTIVA

41R27U

Int. Cl.: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 7-AMINO-
-3-CEFEM-CARBOXILICOS (Clase Internacional C07d)



Objeto del presente invento es un nuevo procedimiento para la preparación de ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxílicos, de sus ésteres y de sus sales.

5 Ya es sabido (véase patente belga 718.824) que pueden prepararse ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxílicos, transformando los correspondientes compuestos 7-acilamínicos en los ésteres silílicos y tratando luego a éstos a bajas temperaturas, por ejemplo de -40°C, con pentacloruro de fósforo, una base y un alcohol, y sometiénolos luego a hidrólisis. Estos compuestos son prácticamente insolubles en disolventes orgánicos y por lo tanto deben ser hechos reaccionar en medio acuoso en forma de sus sales. No obstante, una gran cantidad de reacciones sólo pueden llevarse a cabo en medio anhidro. Por lo tanto era deseable poseer un procedimiento que hiciera accesibles de buena manera los ésteres de ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxílicos bien solubles en disolventes orgánicos.

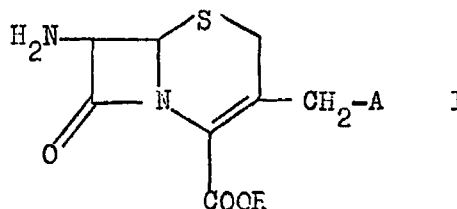
Es sabido además (véase memoria de patente belga 717.741 y 719.712) que por tratamiento de ésteres de ácidos 7-acilamino-3-cefem-4-carboxílicos con pentacloruro de fósforo, una base, un alcohol, y subsiguiente hidrólisis pueden obtenerse los correspondientes ésteres de aminoácidos con un grupo amino libre. Sin embargo esta reacción conocida no transcurre satisfactoriamente - especialmente en lo que se refiere a los rendimientos.

14.8.73

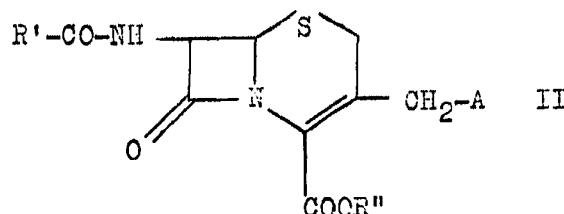


También la esterificación de ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxílicos plantea considerables dificultades y por lo tanto no entra en consideración en la práctica como método utilizable.

Se ha encontrado ahora que pueden prepararse ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxílicos y sus ésteres de la fórmula general I



en la que A representa hidrógeno, alcoholo, aciloxi, alcoholoxi o hidroxí y R representa hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificada, cicloalcoholo, arilo, aralcoholo, ariloxialcoholo, alcoholoxialcoholo, aciloxialcoholo, aroilalcoholo eventualmente sustituidos o un radical heterocíclico, y sus sales, haciendo reaccionar ésteres de ácidos 7-acilamino-3-cefem-4-carboxílicos de la fórmula general II



25
14.8.73



en la que R' representa alcoholo eventualmente sustituido,
arilo, aralcoholo, ariloxialcoholo, elcoxialcoholo o un ra-
dical heterociclico y R'' posee los significados de R, pero
no puede representar hidrógeno y A posee los significados
5 arriba indicados, en un disolvente inerte, con un agente de
sililación en presencia de una base, transformando el grupo
amido activado por la sililación, mediante adición de un agen-
te de halogenación, en el iminohalogenuro, haciendo reaccionar
a éste con un alcohol para formar el halohidrato de iminoéter,
10 hidrolizando el halohidrato de iminoéter y desdoblado even-
tualmente los ésteres de ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxíli-
cos de la fórmula general I, así obtenidos, para formar los
correspondientes ácidos libres.

Toda vez que el desdoblamiento del grupo acilo de
15 ésteres arriba citado, sin la etapa de sililación llevada a
cabo de acuerdo con el invento sólo traía consigo rendimien-
tos insatisfactorios, debe ser considerado como sorprenden-
te el hecho de que en el procedimiento de acuerdo con el
invento el rendimiento aumente de modo esencial. No podía
20 esperarse que mediante la sililación del grupo amido efectua-
da de acuerdo con el invento se aumentase tan fuertemente
su capacidad de reacción que las reacciones que le siguen
pudiesen ser acrecentadas a bajas temperaturas hasta ren-
dimientos de más de 90%. Debe considerarse además como ser-
25 prendente el hecho de que el grupo amido pudiera incluso ser

14.8.73



sililado de acuerdo con el invento.

En los compuestos empleados como materiales de partida R' puede representar un radical alcoholo eventualmente sustituido, especialmente un radical alcoholo con 1 a 8, preferiblemente 1 a 5 átomos de carbono, entrando en consideración en calidad de sustituyentes preferiblemente un grupo amino o un grupo carboxilo. En calidad de radical arilo eventualmente sustituido se citará especialmente el radical fenilo, que por ejemplo puede estar sustituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, alcoxi de bajo peso molecular, preferiblemente metoxi o hidroxilo. Si R' representa un radical aralcoholo, se citarán especialmente el radical bencilo, que en el anillo aromático puede estar sustituido por ejemplo con halógeno, preferiblemente cloro, alcoxi de bajo peso molecular o hidroxilo y en la porción alcohólica puede estar sustituido por ejemplo con alcoholo de bajo peso molecular, preferiblemente metilo, etilo, propilo, el grupo amino, halógeno, preferiblemente cloro, un grupo azido, alcoxi de bajo peso molecular, preferiblemente metoxi, aciloxi de bajo peso molecular, preferiblemente acetoxi. Si R' tiene el significado de un grupo ariloxialcoholo, entra en consideración especialmente un radical feniloxialcoholo, pudiendo representar la porción alcohólica un grupo alcoholo de bajo peso molecular eventualmente ramificado, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, y debiendo poseer las ramificaciones eventualmente presentes preferiblemente de 1 a 2 átomos de

5

10

15

20

25

14.8.73



5 carbono. La porción aromática puede estar sustituida por ejemplo con halógeno, preferiblemente cloro, alcoxi de bajo peso molecular o hidroxilo. En calidad de radical alcoxi-alcoholo encuentra utilización preferiblemente un radical de bajo peso molecular. Si se emplea un compuesto de la fórmula II con un radical heterocíclico R', éste puede estar unido al grupo carbonilo bien sea directamente bien sea a través de un grupo alcoholo u oxialcoholo de bajo peso molecular, preferiblemente un grupo metilo u oximetilo. Por lo tanto
10 entra en consideración por ejemplo un grupo tieniloximetilo, tienilmetilo, piridilmetilo e isoxalilo.

Si A representa alcoholo, entra en consideración especialmente un grupo alcoholo de bajo peso molecular de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente metilo. Si A tiene
15 el significado de aciloxi, se citará especialmente un grupo aciloxi alifático de bajo peso molecular con 1 a 5 átomos de carbono, tal como por ejemplo acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi; si A representa alcoholoxi entran en consideración especialmente grupos alcoholoxi de bajo peso
20 molecular con 1 a 5 átomos de carbono, tales como por ejemplo metoxi, etoxi, butoxi, pentoxi, etc.

Si R tiene el significado de alcoholo de cadena recta o ramificada, entra en consideración especialmente un grupo alcoholo de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemen
25 te de 1 a 5 átomos de carbono, especialmente metilo y ter.-

14.8.73



-butilo. En calidad de sustituyentes se pueden citar a modo de ejemplo átomos de halógeno, preferiblemente cloro y yodo. Sustituyentes adecuados serían por ejemplo el 2,2,2-tricloroetilo o el 2-yodoetilo. En calidad de radicales cicloalcoholo entran en consideración especialmente los que tienen 5 a 10 átomos de carbono, tales como por ejemplo ciclohexilo, isobornilo o adamantilo. En calidad de radical arilo se puede citar especialmente fenilo, y en calidad de radicales aralcoholo se pueden citar los que tienen un grupo alcoholo de bajo peso molecular, tales como especialmente bencilo o benzhidrilo, que pueden estar sustituidos con grupos alcoxi de bajo peso molecular o grupos nitro. Como ejemplos de ellos se pueden citar para-metoxibencilo o para-nitrobencilo. En calidad de grupos ariloxialcoholo y alcoholoxialcoholo entran en consideración especialmente los que tienen grupos alcoholo de bajo peso molecular, tales como preferiblemente fenoximetilo o metoximetilo. También entre los grupos aciloxialcoholo tienen interés los que tienen grupos acilo y alcoholo de bajo peso molecular, tales como por ejemplo acetoximetilo o pivaloiloximetilo. De los grupos aroilalcoholo con alcoholo de bajo peso molecular se puede citar a modo de ejemplo el radical benzoilmetilo; como ejemplo de un radical heterocíclico puede citarse el radical tienilo.

Los productos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados de diferentes modos. Los compuestos en los que A representa hidrógeno, pueden obtenerse por trans-



posición de los ésteres de sulfóxido de penicilina en presen-
 cia de sales de fosfonio o con una mezcla de ácido para-to-
 luensulfónico y N,N-dimetilacetamida en metil-isobutil-ceto-
 na. Para la reacción de acuerdo con el invento se prefieren
 5 de modo especial los ésteres para-metoxibencílicos, los cuales
 pueden ser desdoblados en condiciones suaves y son accesi-
 bles de modo especialmente fácil, haciendo reaccionar sa-
 les de penicilina con cloruro de para-metoxibencilo y oxi-
 dando los ésteres obtenidos por ejemplo con per-ácidos y
 10 sometiénolos a continuación a transposición. Compuestos
 de partida de la fórmula II, en los cuales A representa
 aciloxi, pueden obtenerse asimismo de diferentes maneras.
 Así, por ejemplo, a partir de cefalosporina C, que está
 protegida de modo apropiado en el grupo amino, se obtiene
 15 el éster di-para-metoxibencílico, haciendo reaccionar la
 sal disódica con cloruro de para-metoxibencilo o llevando
 a reacción el ácido con alcoholes en presencia de dicitclohe-
 xilcarbodiimida o, por ejemplo, para la preparación del
 éster dibenzhidrílico, con difenildiazometano. Los compues-
 20 tos de la fórmula II, en la que A representa alcoxi o
 hidroxí, pueden ser preparados de acuerdo con procedimien-
 tos conocidos a partir de los compuestos acetoxílicos.

Los ésteres de la fórmula general II son hechos
 reaccionar de acuerdo con el invento en un disolvente iner-
 25 te con reactivos de silitación en presencia de bases.

14.8.73



En calidad de disolventes inertes entran en consideración, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas y ésteres.

5 En calidad de agentes de sililación se pueden
citar preferiblemente reactivos de sililación fuertes, tales como por ejemplo trimetilclorosilano, dimetildiclorosilano, metiltriclorosilano, trietilclorosilano, trimetilbromosilano, feniltriclorosilano, metoxitriclorosilano,
10 N,O-bistrimetilsililacetamida y trimetilsilil trifluoracetamida. Preferiblemente encuentran utilización el trimetilclorosilano y el dimetildiclorosilano.

Se obtienen rendimientos especialmente altos si se trabaja con cantidades equimolares, pero especialmente con un exceso tal como por ejemplo una cantidad de 1,5 a
15 2 veces mayor de agentes de sililación. No obstante, también con cantidades menores que las equimolares puede lograrse un aumento del rendimiento.

En calidad de bases utilizadas de acuerdo con el invento entran en consideración preferiblemente bases orgánicas, especialmente aminas terciarias, que pueden estar
20 sustituidas de igual modo o de diferente modo, tales como por ejemplo trietilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metilpiperidina y N-etilmorfolina, pero también aminas aromáticas tales como piridina y sus productos
25 de sustitución con sustituyentes inertes, tales como por

14.8.73



ejemplo picolina o también quinoleína y sus productos de sustitución inertes. De acuerdo con el invento es especialmente apropiada la N,N-dimetilanilina.

5 Las bases son empleadas en cantidades por lo menos equimolares, referidas al agente de sililación. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0° y aproximadamente 100°C, preferiblemente entre 10° y 60°C. Si la reacción se lleva a cabo, de modo especialmente preferido, a la temperatura ambiente, está terminada ya
10 después de corto tiempo.

El grupo acilamino activado mediante la sililación efectuada de acuerdo con el invento es hecho reaccionar con agentes de halogenación en presencia de bases para formar el iminohalogenuro a bajas temperaturas. Para
15 ello pueden encontrar utilización halogenuros de ácido, tales como, por ejemplo, oxiclorigenuro de fósforo, pentaclorigenuro de fósforo, triclorigenuro de fósforo, clorigenuro de tionilo, fosgeno o clorigenuro de oxalilo. Especialmente entra en consideración de acuerdo con el invento el pentaclorigenuro de
20 fósforo.

La transformación en el grupo iminohalogenuro se efectúa también en un disolvente inerte. Con vistas a una simplificación de las condiciones experimentales se aconseja utilizar los mismos disolventes que en la reacción
25 de sililación, e incorporar el agente formador de iminoha-
14.8.73



logenuro en forma de sustancia o en solución.

También para esta reacción es necesaria la presencia de bases. En calidad de bases entran en consideración las bases orgánicas ya citadas, especialmente aminas terciarias. También en este caso se emplearán convenientemente las mismas que se habían utilizado en la sililación. La base puede ser añadida en dos porciones, a saber en la sililación del grupo amido y en la transformación en el iminohalogenuro. No obstante, es más conveniente agregar ya en la previa sililación la totalidad de la cantidad de bases que es necesaria para ambas etapas.

La formación de iminohalogenuro puede llevarse a cabo dentro de un amplio margen de temperaturas de desde -100 hasta + 100°C. No obstante, para lograr altos rendimientos se aconseja trabajar en el margen de 0 a -80°C, preferiblemente entre -30 y -50°C.

La transformación del iminohalogenuro en un iminoéter se efectúa de manera de por sí conocida por adición de alcoholes a la mezcla de reacción. En este caso se utiliza convenientemente un exceso de aproximadamente 5 a 40 moles de alcohol por mol de iminohalogenuro. En calidad de alcoholes entran en consideración aquí especialmente los alcoholes alifáticos inferiores beratos, tales como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol. Para evitar reacciones secundarias indeseables debe trabajarse con alcoholes

14.8.73



lo más anhidros que sea posible y a bajas temperaturas de aproximadamente + 30 hasta -80°C, especialmente a alrededor de -30 hasta -50°C.

5 La subsiguiente hidrólisis de los iminoéteres se efectúa de manera de por sí conocida, especialmente vertiendo la mezcla de reacción enfriada a baja temperatura en una cantidad 2 a 3 veces mayor de agua, agitando durante algún tiempo y luego aislando el éster de la fórmula general I que se ha formado.

10 El aislamiento puede efectuarse de diferentes modos, separando por filtración el compuesto por ejemplo en forma de una sal difícilmente soluble que se ha formado en la reacción, tal como por ejemplo el clorhidrato, o poniendo en libertad el éster a partir de una de tales sales por adición de bases inorgánicas, pudiendo este éster ser separado junto con la fase orgánica y aislado de modo directo o también en forma de sales. En calidad de sales entran en consideración para ello, por ejemplo, los sulfonatos tales como para-toluensulfonatos o β -naftalensulfonatos o sales de ácidos orgánicos, tales como por ejemplo acetatos.

20 Los ésteres de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con el invento constituyen valiosos productos intermedios. Permiten por un lado una nueva acilación con derivados de ácidos carboxílicos sensibles a la humedad

25
14.8.73



para formar nuevos ésteres de ácidos 7-acilamidocefemcarboxílicos, que con apropiada elección del componente de éster pueden ser desdoblados con facilidad para formar los ácidos 7-acilamidocefemcarboxílicos, que poseen importancia como valiosos antibióticos.

Por otro lado, los ésteres de la fórmula I obtenidos de acuerdo con el invento pueden ser desdoblados para formar los correspondientes ácidos carboxílicos. El desdoblamiento puede efectuarse entre otras cosas por medios reductivos, por ejemplo por hidrogenólisis tal como por ejemplo, en el caso del éster para-nitrobencílico, con zinc y ácido acético; por ejemplo en el caso del éster tricloroetílico puede efectuarse en medio ácido, tal como por ejemplo en el caso del éster ter.-butílico, del éster para-metoxibencílico o del éster benzhidrílico. Se han acreditado especialmente los ésteres para-metoxibencílico y benzhidrílico, que pueden ser transformados en disolventes orgánicos con ácido trifluoracético en presencia de anisol en los correspondientes ácidos carboxílicos. Este desdoblamiento especialmente preferido se desarrolla de modo cuantitativo y conduce a los ácidos carboxílicos correspondientes a la fórmula general I en forma bien filtrable, que pueden ser utilizados sin purificación adicional para la acilación en medio acuoso. Debe ser considerado como especialmente ventajoso el hecho de que los ácidos

14.8.72



carboxílicos de la fórmula general I puedan ser preparados con muy buenos rendimientos y en forma bien filtrable sin aislamiento de los ésteres de la fórmula I, en un procedimiento sin aislamiento de los productos intermedios, a partir de los compuestos acilamínicos de la fórmula general II.

Los siguientes Ejemplos de realización deben explicar el presente invento, pero sin limitar a éste a dichos Ejemplos.

10 Ejemplo 1

Para-toluensulfonato de éster para-metoxibencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

A 4,68 g de éster para-metoxibencílico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico en 35 ml de cloruro de metileno absoluto se añaden 2,6 ml de N,N-dimetilanilina y 2,0 ml de trimetilclorosilano y se agite a la temperatura ambiente durante una hora.

Después del enfriamiento a -70°C se agregan 2,2 g de pentacloruro de fósforo, se agita durante dos horas a -40°C , se enfría de nuevo a -70°C , se agregan 20 ml de metanol y se sigue agitando durante 2 horas más a -40°C .

Después de ello la solución es vertida en 100 ml de agua, es agitada durante media hora, es neutralizada con bicarbonato de sodio, la fase orgánica es separada, la fase acuosa es extraída todavía dos veces más con cloruro de metileno y las fases orgánicas reunidas son secas.

25
14.8.73



das sobre sulfato de sodio.

Después de la filtración, el disolvente es eliminado en vacío y al residuo se agrega una solución de 3 g de ácido para-toluensulfónico hidratado en 20 ml de acetato de etilo.

El compuesto que se separa por cristalización es filtrado con succión y lavado con acetato de etilo y éter. Rendimiento: 4,9 g de para-toluensulfonato de éster para-metoxibencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico (97% de la teoría), cristales incoloros de punto de fusión 169°C (con descomposición).

Ejemplo 2

La realización es igual que en el Ejemplo 1, utilizando dimetildiclorosilano en lugar de trimetilclorosilano.

Rendimiento: 4,4 g de para-toluensulfonato de éster para-metoxibencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico (87% de la teoría), cristales incoloros de punto de fusión 169°C (con descomposición).

Ejemplo 3

La realización es igual que en el Ejemplo 1, utilizando N,N-dietilanilina en lugar de la N,N-dimetilanilina.

Rendimiento: 4,3 g de para-toluensulfonato de éster para-metoxibencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-

14.8.73



-cefem-4-carboxílico (85% de la teoría), cristales incoloros de punto de fusión 169°C (con descomposición)

Ejemplo 4

Para-toluensulfonato de éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

5 A partir de 4,80 g de éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico se obtienen, de acuerdo con la prescripción del Ejemplo 1, 4,3 g de para-toluensulfonato de éster 2,2,2-tricloroetílico
10 de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico (83% de la teoría) en forma de cristales incoloros de punto de fusión 193-194°C.

Ejemplo 5

Ester para-nitrobencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

15 a) A 4,83 g de éster para-nitrobencílico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico en 35 ml de cloruro de metileno absoluto se añaden 2,6 ml de N,N-dimetil-lanilina y 2,0 ml de trimetilclorosileno y se agita durante una hora a la temperatura ambiente. Después del enfriamiento a -70°C se agregan 2,2 g de pentacloruro de fósforo, se agita durante 2 horas a -40°C, se enfría de nuevo a -70°C, se agregan 24 ml de n-butenol y se agita nuevamente durante 2 horas a -40°C.

25

Luego la solución se vierte en 100 ml de agua,

14.8.73



separándose por cristalización el clorhidrato.

5 El producto es filtrado con succión y lavado con acetona. Rendimiento: 2,8 g de clorhidrato de éster para-nitrobencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico (73% de la teoría), cristales incoloros de punto de fusión 189°C.

10 Las aguas madres son neutralizadas con NaHCO_3 , la fase orgánica es separada, la fase acuosa es extraída dos veces más con cloruro de metileno y las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se elimina el disolvente en vacío y al residuo se agrega 1 g de ácido para-toluensulfónico en 10 ml de acetato de etilo, separándose por cristalización otros 0,73 g (14% de la teoría) de para-toluensulfonato de éster

15 para-nitrobencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico en forma de cristales incoloros de punto de fusión 174 hasta 175°C (con descomposición). Por consiguiente, el rendimiento global es de 87% de la teoría.

20 b) A partir de 4,67 g de éster para-nitrobencílico de ácido 3-metil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico se obtienen, de acuerdo con la prescripción del Ejemplo 4a) 2,7 g (70% de la teoría) de clorhidrato de éster para-nitrobencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico de punto de fusión 192°C (con descomposición).

25 A partir de las aguas madres puede precipitarse, tal como se describe en el Ejemplo 4a), una cantidad adicional de producto en forma de tosilato: 0,85 g (16% de la

14.8.73



teoría) de punto de fusión 174 hasta 175°C (con descomposición) (por consiguiente, el rendimiento global es de 86% de la teoría).

5 c) 5,0g de clorhidrato de éster para-nitrobencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico son disueltos en caliente en 50 ml de metanol y 25 ml de agua, son filtrados y mezclados con solución de bicarbonato de sodio, separándose inmediatamente por cristalización la base libre. Este es filtrada con succión y lavada con agua, metanol
10 y éter.

Rendimiento: 4,3 de éster para-nitrobencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico (95% de la teoría), cristales incoloros de punto de fusión 181 hasta 182°C.

15 Ejemplo 6

Ester benzhidrónico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de éster benzhidrónico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico, tras concentrar las feses orgánicas reunidas y agregar éter de petróleo, se obtienen 7,2 g de éster benzhidrónico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico (95% de la teoría) de punto de fusión 150 hasta 152°C.
20

Para la purificación, el producto es disuelto
25 en acetato de etilo y con una solución de ácido β -nafta

14.8.73



lensulfónico en acetato de etilo se precipita el β -
-naftalensulfonato en forma de cristales incoloros de
punto de fusión 165 hasta 166°C.

5 Si se disuelve este sulfonato en metanol y se
agrega una solución acuosa de bicarbonato de sodio, cris-
taliza éster benzhidrílico de ácido 3-metil-7-amino-3-ce-
fem-4-carboxílico puro de punto de fusión 154 hasta 155°C.

Ejemplo 7

10 Para-toluensulfonato de éster para-metoxibencílico de áci-
do 7-amino-cefalosporánico

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 3,0 g de éster pa-
ra-metoxibencílico de ácido 7-(tienil-2-acetamido)-cefa-
losporánico (punto de fusión 150 hasta 151°C) se obtienen
2,4 g de para-toluensulfonato de éster para-metoxibencíli-
co de ácido 7-amino-cefalosporánico (73% de la teoría) en
15 forma de cristales incoloros de punto de fusión 148 hasta
149°C (con descomposición)

Ejemplo 8

3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

20 a) A una suspensión de 500 g de para-toluensulfonato de
éster para-metoxibencílico de ácido 3-metil-7-amino-3-
-cefem-4-carboxílico en 400 ml de anisol y 400 ml de ben-
ceno se añaden gota a gota, con agitación, 400 ml de ácido
trifluoracético. La mezcla de reacción se calienta a aproxi-
25 madamente 35°C, resultando una solución transparente.

14.8.73



Se continúa agitando a la temperatura ambiente durante una hora más, luego se enfría con hielo y se agrega una mezcla de 880 ml de trietilamina en 900 ml de benceno a 0 hasta 10°C. Después de alrededor de 30 minutos a 0°C se filtra con succión el ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico y se lava con benceno y con éter.

Rendimiento: 200 g (95% de la teoría), cristales incoloros.

Para la purificación, el producto es disuelto en solución acuosa de bicarbonato de sodio, la solución es filtrada con carbón activo y acidificada con ácido clorhídrico hasta pH 3,8, separándose por cristalización de nuevo el ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico. Este es filtrado con succión y lavado con agua, con acetona y con éter.

Rendimiento: 193 g (92% de la teoría) de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico.

b) A 4,68 g de éster para-metoxibencílico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico en 35 ml de cloruro de metileno se añaden 2,6 ml de N,N-dimetilanilina y 2,0 ml de trimetilclorosilano y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después del enfriamiento a -70°C se agregan a esto 2,2 g de pentacloruro de fósforo, se agita durante 2 horas a -40°C, se enfría de nuevo a -70°C, se agregan 20 ml de metanol y se agita nuevamente

14.8.73

28


5 durante 2 horas a -70°C . Después de ello se vierte la solución en 100 ml de agua, se agita durante media hora, se neutraliza con bicarbonato de sodio, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa todavía dos veces más con cloruro de metileno y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se eliminan el disolvente y la N,N-dimetilanilina en vacío (finalmente a aproximadamente 0,1 Torr) y se disuelve el
10 residuo en 8 ml de anisol y 8 ml de benceno. A la solución de reacción se añaden luego gota a gota 10 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 1 hora más a la temperatura ambiente. Después se enfría con hielo y se añaden gota a gota, a 0 hasta 10°C , 18,5 ml de trietilamina en
15 18 ml de benceno. El ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico que se separa por cristalización de este modo es filtrado con succión y lavado a fondo con benceno y con éter. Rendimiento: 3,8 g (89% de la teoría).

Ejemplo 9

20 Para-toluensulfonato de éster metílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

De modo análogo el Ejemplo 1, a partir de 14,5 g de éster metílico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico se obtienen 11,6 g (73% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales incoloros de punto de fusión 178°C .

14.8.73



28 Ago. 1973

Ejemplo 10

Para-toluensulfonato de éster metoximetílico de ácido 3-etil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

5 Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 5,0 g de éster metoximetílico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico (punto de fusión 103-104°C) se obtienen 3,5 g (64 % de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales incoloros de punto de fusión 143-144°C.

Ejemplo 11

10 Ester 3-ftalídico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

15 Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 8,8 g de éster 3-ftalídico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico, después de separar por destilación el cloruro de metileno y recristalizar el residuo en acetato de etilo, se obtienen 4,5 g (71% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales incoloros de punto de fusión 169-170°C.

Ejemplo 12

20 Clorhidrato de éster pivaloiloximetílico de ácido 3-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

25 Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 62,3 g de éster pivaloiloximetílico de ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico, después de separar por destilación el cloruro de metileno y agregar acetato de etilo y un

14.8.73



poco de ácido clorhídrico, se obtienen 30,6 g (62% de la teoría) del compuesto del título. Los cristales incoloros son recristalizados en metanol/éter y funden a 170°C.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 2 de Septiembre de 1972, bajo el N° P 22 43 242.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

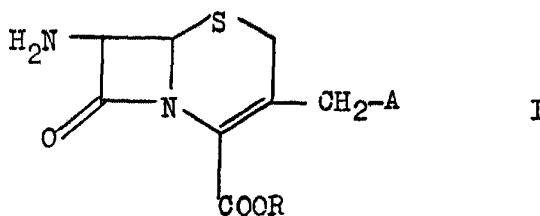
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxílicos y de sus ésteres de la fórmula general I

25

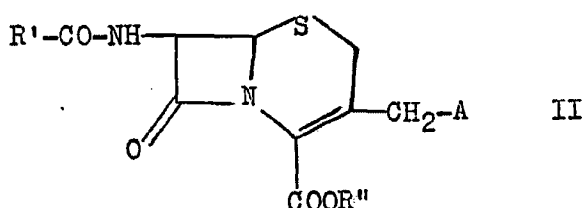
14.8.73





en donde A representa hidrógeno, alcoholo, aciloxi, alcoholoxi o hidroxí y R representa hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificada eventualmente sustituido, cicloalcoholo, arilo, aralcoholo, ariloxialcoholo, alcoholoxialcoholo, aciloxialcoholo, aroilalcoholo o un radical heterocíclico, y de sus sales, caracterizado porque se hacen reaccionar ésteres de ácidos 7-acilamino-3-cefem-4-carboxílicos de la fórmula general II

10



15

en la que R' representa alcoholo, arilo, aralcoholo, ariloxialcoholo, alcoxialcoholo eventualmente sustituidos o un radical heterocíclico, y R'' posee los significados de R, no pudiendo representar sin embargo hidrógeno, y A posee los significados arriba indicados, en un disolvente inerte, con un agente de sililación en presencia de una base, el grupo amido activado por la sililación se transforma, por edición de un agente de halogenación, en el iminohalogenuro, éste se hace reaccionar con un alcohol para formar el halohidrato de iminoéter, se hidroliza el halohidrato de iminoéter y el éster de ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico así obtenido de la fórmula general I

25

14.8.73

Bg

28 AGO



se desdobra eventualmente para formar el ácido libre.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción de sililación se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y +100°C, preferiblemente entre +10 y +60°C.

10 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 2ª, caracterizado porque en calidad de agente de sililación se utilizan trimetilclorosilano, dimetildiclorosilano, metiltriclorosilano, trietilclorosilano, trimetilbromosilano, N,O-bistrimetilsililacetamida y trimetilsililtrifluoracetamida.

15 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la reacción con agentes formadores de iminohalogenuro y la reacción del iminohalogenuro con alcohol se llevan a cabo a temperaturas de +30 hasta -80°C, preferiblemente de -30 hasta -50°C.

5ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos 7-amino-3-cefem-carboxílicos.

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

Este Memoria consta de veinte y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

28 AGO. 1973
Madrid,

P.A.

ALBERTO GARCÍA GONZÁLEZ
Firma

14.8.73
AMF