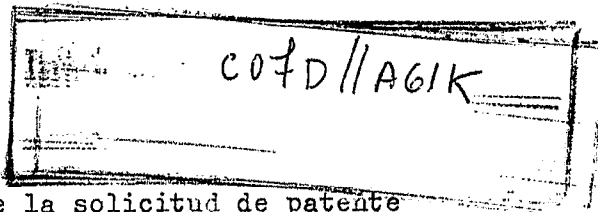


ref: Case No. 14346YA - DIV. I  
18-22.



Como divisional de la solicitud de patente  
nº. 392.228 del 14 de junio de 1971.

NUMERO 419.393

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

New Jersey, USA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE ACIDO 3-CH<sub>2</sub>A-7-R<sub>1</sub>-ACILAMIDO-3-

CEFEM-4-CARBOXILICO".

Prioridad: Patente británicas ..... n.º 29158/70 del 16-6-70  
" 46556/70 30-9-70  
" 3296/71 27-1-71  
" 3297/71 27-1-71  
" 3298/71 27-1-71  
4179/71 8-2-71  
4479/71 11-2-71  
4480/71 11-2-71  
5588/71 26-2-71

Presentadas provisionalmente en esas fechas y completadas en el mismo día 30-4-1971.

1 Esta invención se refiere a un proce-  
dimiento para preparar nuevos antibióticos. Más especialmen-  
te, se refiere a un procedimiento para preparar nuevos deri-  
vados de ácido 7-aminocefalosporánico con un sustituyente en  
5 la posición 7.

El descubrimiento de la penicilina, -  
que ha resultado ser un antibiótico tan importante y efecti-  
vo, estimuló un gran interés en este campo.

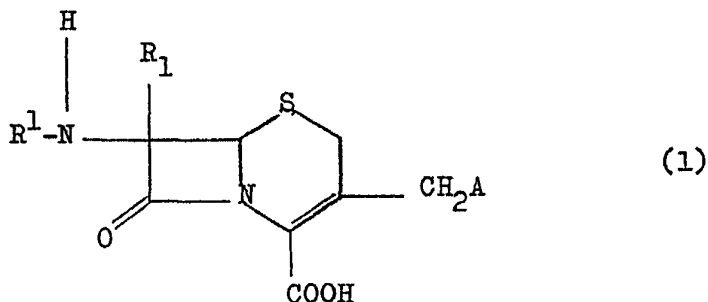
10 Posteriormente, se encontraron otros  
diversos antibióticos como estreptomina, las tetraciclinas,  
novobicina y similares, que aumentaron considerablemente el  
arsenal de los médicos para el tratamiento de las infeccio-  
nes debidas a diversos agentes patógenos. Desgraciadamente,  
el uso de estos antibióticos dió lugar a variedades de pató-  
15 genos resistentes a estos antibióticos conocidos.

Además, los antibióticos conocidos --  
tienen el inconveniente de que solamente son efectivos con--  
tra ciertos tipos de microorganismo y no son efectivos con--  
tra una amplia gama de agentes patógenos.

20 Por consiguiente, ha proseguido la --  
búsqueda de otros antibióticos.

El objeto de esta invención es propor-  
cionar un procedimiento para preparar nuevas cefalosporinas  
con actividad antibiótica.

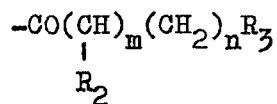
25 Las nuevas cefalosporinas obtenidas -  
mediante el procedimiento de esta invención, son compuestos  
en los que el núcleo  $\triangle^3$ -cefam, a saber un anillo de deshi-  
drotiazina con una beta-lactama fusionada, contiene un sus-  
tituyente en la posición 7. Así, estas nuevas cefalosporinas  
30 que pueden ser representadas por la fórmula estructural:



10 [donde R' representa un grupo acilo, A representa un radical o grupo orgánico y R<sup>1</sup> representa un radical o grupo que sustituye al hidrógeno y los derivados de las mismas, como ésteres, amidas y sales], son nuevas y valiosas sustancias antibióticas.

15 El radical acilo representado por R' puede ser un radical de ácido carboxílico alifático, aromático o heterocíclico, aralifático o heterocicloalifático, sin sustituyentes o sustituido, o un radical de ácido carboxílico como los radicales acilo de cefalosporinas y penicilinas conocidas. Estos radicales acilo pueden ser representados por la

20 fórmula general:



25 donde R<sub>2</sub> es un radical del grupo definido a continuación, m y n representa 0-4 y R<sub>3</sub> representa R'' o ZR'', que son definidos más adelante.

Un grupo de radicales acilo puede ser representado por la fórmula general del grupo acilo:

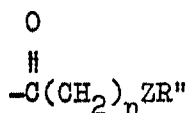


1 donde R" representa un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo  
de cadena lineal o ramificada, -sustituido o sin sustituir;  
arilo, aralquilo; cicloalquilo; o un grupo heteroarilo o he-  
teroaralquilo. Estos grupos pueden estar sin sustituyentes o  
5 pueden estar sustituidos con radicales como alquilo, alcoxi,  
halógeno, ciano, carboxi, sulfoamino, caramólo, sulfonilo,  
azido, amino, amino sustituido, haloalquilo, carboxialquilo,  
carbamoiloalquilo, carbamoilalquilo N-sustituido, guanidino,  
N-sustituido, guanidinoalquilo y similares. Como ejemplos -  
10 representativos de estos grupos acilo que pueden ser mencio-  
nados están aquellos en los que R" es bencilo, p-hidroxibencilo,  
4-amino-4-carboxibutilo, metilo cianometilo, 2-pentenilo, -  
n-amilo, n-heptilo, etilo, 3-6 4-nitrobencilo, fenetilo, be-  
ta, beta-difeniletilo, metildifenilmetilo, trifenilmetilo, -  
15 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,4-6-trimetoxifenilo, -  
3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 3-butil-5-metil-4-isoxazolilo, 5-  
metil-3-fenil-3-fenil-4-isoxazolilo, 3-(2-clorofenil)-5-me-  
til-4-isoxazolilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazoli-  
lo, D-4-amino-4-carboxibutilo, D-4-N-benzoilamino-4-carboxi-  
n-butilo, p-aminobencilo, o-aminobencilo, m-aminobencilo, -  
20 (3-piridil)metilo, 2-etoxi-1-naftilo, 3-carboxi-2-quinoxali-  
nilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-furil)-4-isoxazolilo, 3-fe-  
nil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(4-guanidinofenil)-4-isoxazoli-  
lo, 4-guanidinometilfenilo, 4-guanidinometilbencilo, 4-guani-  
25 dinobencilo, 4-guanidinofenilo, 2-6-dimetoxi-4-guanidinofeni-  
lo, o-sulfobencilo, p-carboximetilbencilo, p-carbomilmetil-  
bencilo, m-fluorbencilo, m-bromobencilo, p-clorobencilo, p-  
metoxibencilo, 1-naftilmetilo, 3-isotiazolilmetilo, 4-iso-  
30 tazolilmetilo, 5-isotiazolilmetilo, 4-piridilmetilo, 5-iso-  
xazolilmetilo, 4-metoxi-5-isoxazolilmetilo, 4-metil-5-iso-

1      razolilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-benzofuranilmetilo, 2-  
indolilmetilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 2-(5-nitrofu-  
ranil) vinilo, fenilo, o-metoxifenilo, o-clorofenilo, -fenil  
fenilo, p-aminometilbencilo, 1-(5-cianotriazolil)metilo, di-  
5      fluormetilo, diclorometilo, dibromometilo, 1-(3-metilimida-  
zolid)metilo, 2- ó 3-(5-carboximetiltienil)metilo, 2- ó 3-(4-  
carbamoiltienil)metilo, 2- ó 3-(5metiltienil)-metilo, 2- ó  
3-(5-metoxitienil)metilo, 2- ó 3-(4-clorotienil)-metilo, 2-  
ó 3-(5-sulfotienil)metilo, 2- ó 3-(5-carboxitienil)-metilo,  
10     3- (1,2,5-tiadiazolid)metilo, 3-(4-metoxi-1,2,5-tiadiazolid)  
metilo, 2-(5-nitrofuril)metilo, 3-furilmetilo, 2-tienilmeti-  
lo, 3-tienilmetilo y tetrazolilmetilo.

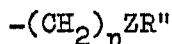
El grupo acilo también puede ser un radi-  
cal de fórmula

15



donde n es 0-4, Z representa oxígeno o azufre y R'' es el de-  
finido anteriormente. Son miembros representativos del susti-  
tuyente

20



25

que pueden ser mencionados los siguientes: aliltiometilo, fe-  
niltiometilo, butilmercaptometilo, alfa-clorocrotilmercapto-  
metilo, fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxibutilo, fenoxibenci-  
lo, difenoximetilo, dimetilmetoximetilo, dimetilbutoximetilo,  
dimetilfenoximetilo, 4-guanidinofenosimetilo, 4-piridiltiome-  
tilo, p-(carboximetil)fenoximetilo, p-(carboximetil)feniltio-  
metilo, 2-tiazoliltiometilo, p-(sulfo)fenoximetilo, p-(sulfo)-

30

1 feniltiométilo, p-(carboxi)fenoximétilo, p-(carboxi)fenil-  
tiométilo, p-(carboximétil)fenoximétilo, p-(carboximétil)  
feniltiométilo, 2-pirimidiniltiométilo, fenetiltiométilo,  
5 1-(5,6-7,8-tetrahidronaftil)oxométilo, 6,8-bis)metiltio)oc-  
tanoílo.

Alternativamente, el grupo acilo puede -  
ser un radical de fórmula:



donde R'' es el definido anteriormente y R''' es un radical -  
como amino, hidroxí, azido, carbamoílo, uanidino, aciloxi,  
15 halógeno, sulfamino, tetrazolilo, sulfo, carboxi, carboalco-  
xi y similares. Son miembros representativos del sustituyen-  
te:

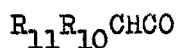


que pueden ser mencionados los siguiente: alfa-aminobencilo,  
alfa-amino-2-tenilo, alfa-metilaminobencilo, alfa-amino- -  
metilmercaptopropilo, alfa-amino-3 ó 4-clorobencilo, alfa-  
-amino- 3 ó 4-hidroxibencilo, alfa-amino-2,4-diclorobencilo,  
25 alfa-amino-3,4-diclorobencilo, D(-)-alfa-hidroxibencilo, al-  
fa-carboxibencilo, alfa-amino-3-tenilo, alfa-amino-2-tenilo,  
D(-)-alfa-amino-3-cloro-4-hidroxibencilo, D(-)-alfa-amino-3-  
tenilo, 1-aminociclohexilo, alfa-(5-tetrazolil)bencilo, al-  
fa-sulfaminobencilo, alfa-sulfamino-3-tenilo, alfa-(N-metil  
30 sulfamino)bencilo, D(-)-alfa-guanidino-2-tenilo, D(-)-alfa-

1 guanidinobencilo, alfa-guanilureidobencilo, alfa-hidroxiben-  
cilo, alfa-azidobencilo, alfa-fluorbencilo, 4-(5-metoxi-1,3-  
oxadiazol)-aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)hidroximetil  
5 lo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)carboximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-  
sulfadiazol)aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol) hidro-  
ximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)carboximetilo, 2-(5-  
clorotienil)aminometilo, 2-(5-clorotienil)hidroximetilo, 2-  
(5-clorotienil)carboximetilo, 3-(1,2-tiazol)aminometilo, -  
3-(1,2-tiazol)hidroximetilo, 3-(1,2-tiazol)carboximetilo, 2-  
10 (1,4-tiazolil)aminometilo, 2-(1,4-tiazolil)hidroximetilo, -  
2-(1,4-tiazolil)aminometilo, 2-(1,4-tiazolil)hidroximetilo,  
2-(1,4-tiazolil)carboximetilo, 2-benzotienilaminometilo, 2-  
benzotienilhidroximetilo, 2-benzotienilcarboximetilo, 2-azi-  
dooctil-3-fenil-3-azidometilo, alfa-sulfobencilo y alfa-fos-  
15 fonobencilo.

Alternativamente, el grupo  $R^1-N-\overset{H}{\text{N}}$  puede -  
ser un grupo sulfonamido como fenilsulfonamido, etilsulfona-  
mido, bencilsulfonamido, 2,5-dimetilsulfonamido, 4-clorosul-  
fonamido, 4-clorofenilsulfonamido, 4-metoxisulfonamido y si-  
20 milares.

Los sustituyentes acilo de fórmula gene-  
ral:



25 donde  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son los definidos más adelante, representan  
un grupo preferido de sustituyentes debido a su actividad -  
antibiótica generalmente útil.  $R_{10}$  representa hidrógeno, ha-  
lógeno, amino, guanidino, fosfeno, hidroxilo, tetrazolilo, car-  
boxi, sulfo o sulfamino.  $R_{11}$  representa fenilo, fenilo sus-  
30 tituído, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miem-

1 bros conteniendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, heterociclos sustituidos, feniltio, grupos tio heterociclico o heterociclico sustituido o ciano. Los sustituyentes pueden ser halógeno, carboximetilo, guanidino, guanidimetilo, carboxamidometilo, aminometilo, nitro, metoxi o metilo. Como ejemplos de estos sustituyentes preferidos podemos mencionar los siguientes: fenacetilo, 3-bromofenilacetilo, p-aminometilfenilacetilo, 4-carboximetilfenilacetilo, 4-carboxamidometilfenilacetilo, 2-furilacetilo, 5-nitrofurilacetilo, 3-furilacetilo, 2-tienilacetilo, 5-clorotienilacetilo, 5-metoxitienilacetilo, alfa-guanidino-2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 4-metiltienilacetilo, 3-isotiazolilacetilo, 4-metoxi-isotiazolilacetilo, 4-isotiazolilacetilo, 3-metilisotiazolilacetilo, 5-isotiazolilacetilo, 3-cloroisotiazolilacetilo, 3-metil-1,2,5-oxadiazolilacetilo, 1,2,5-tiazolil-4-acetilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, 3-cloro-1,2,5-tidiazolil-4-acetilo, 3-metoxi-1,2,5-tidiazolil-4-acetilo, feniltiacetilo, 4-piridiltioacetilo, tetrazolilacetilo, alfa-fluorfenilacetilo, D-fenilglicilo, 3-hidroxi-D-fenilglicilo, 2-tienilglicilo, 3-tienilglicilo, fenilmalonilo, 3-clorofenilmalonilo, 2-tienilmalonilo, 3-tienilmalonilo, alfa-fosfonofenilacetilo, alfa-sulfaminofenilacetilo, alfa-hidroxifenilacetilo, alfa-tetrazolilfenilacetilo, alfa-sulfofenilacetilo.

25 El sustituyente A en la fórmula I anterior puede ser hidrógeno, hidroxí, halógeno, mercapto, aciloxi, aciltio hidroxí sustituido, mercapto sustituido, un grupo amonio cuaternario, azido, amino o un grupo amino N-sustituido. Alternativamente,  $\text{CH}_2\text{A}$  puede ser sustituido por un grupo formilo.

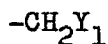
30 Así,  $\text{CH}_2\text{A}$  puede ser halometilo como clorometilo, bromometilo o fluormetilo.



1 (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilo, p-tolilsulfoniltio-  
metilo, mesiloximetilo, 1-metil-1,2,3,4-tetrazolil-5-tiometi  
5 lo, tosiloximetilo, sulfamoiloximetilo, 1-naftoiloximetilo,  
2-furilacetoximetilo, cinamoiloximetilo, p-hidroxicinamoiloxi-  
metilo, p-sulfocinamoiloximetilo y 1R:2S-epoxipropilfosfoniloximetilo.

Alternativamente, cuando  $\text{CH}_2\text{A}$  es hidroximetilo, la cefalosporina también puede existir como la lactona que se forma por esterificación interna con el grupo carboxi.

10 El sustituyente  $\text{CH}_2\text{A}$  también puede ser un grupo de fórmula general



15 donde  $\text{Y}_1$  representa amino o amino sustituido incluidos los grupos heterociclos nitrogenados y heterociclos sustituidos. Como ejemplos de estos grupos podemos mencionar los siguientes: aminometilo, acetamidometilo, carbamoilaminometilo, N,-  
N,dimetilaminometilo, N-(2-cloroetil)aminometilo, 5-ciano-  
triazol-1-ilmetilo, 4-metoxicarboniltriazol-1-ilmetilo.

20 Cuando A es amino, el compuesto de cefalosporina también puede existir como la lactama formada por pérdida de agua con el grupo carboxi adyacente.

25 Son representativos de los grupos amonio cuaternario que representan A los siguientes: piridinio, 3-metilpiridinio, 4-metilpiridinio, 3-cloropiridinio, 3-bromopiridinio, 3-yodopiridinio, 4-carbamoilpiridinio, 4-(N-hidro-  
ximetilcarbamoil)piridinio, 4-(N-carbometoxicarbamoil)piridinio, 4-(N-cianocarbamoil)piridinio, 4-carboximetil)piridinio, 4-hidroximetil)piridinio, 4-trifluormetil)piridinio, quino-  
linio, picolinio y lutidinio.

30 Los grupos preferidos que representan A son hidrógeno, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloxi, mercapto, alquiltio, aril-

1       tio, aralquiltio, heterociclotio, amino, alquilamino, alca-  
noilamino, hidroxifenilo, aciltio, aciloxi, isotiouronio, -  
sulfamoiloxi, amonio cuaternario, una amina terciaria hete-  
5       rocíclica, alquilsulfoniloxi y (cis-1,2-epoxipropil) fosfo-  
no. Los heterociclos pueden ser un heteroanillo de 5 ó 6 --  
miembros conteniendo uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno  
o azufre. El grupo acilo puede ser un grupo alcanóilo infe-  
rior de 2 a 6 átomos de carbono, carbamoilo tiocarbamoilo y  
los derivados N-alquílicos o N,N-dialquílicos del mismo. El  
10       grupo alquilo de los sustituyentes anteriores contiene de 1  
a 6 átomos de carbono y puede contener otros radicales sus-  
tituyentes tales como alcoxi, halógeno, amino, ciano, carbo-  
xi, sulfo y similares.

15       El sustituyente  $R_1$  en la fórmula I ante-  
rior puede ser hidroxilo, mercapto o grupos hidroxilo y mercap-  
to sustituidos; un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo susti-  
tuido; ciano o un sustituyente conteniendo carbonilo o tio-  
carbonilo unido por dicho radical carbonilo o tiocarbonilo;  
un grupo combinado con nitrógeno; halógeno; o un grupo fosfo-  
20       no o fosfono sustituido.

25       El sustituyente oxi o tio representado -  
por  $R_1$  en la fórmula I puede ser hidroxilo o mercapto o un --  
grupo hidroxilo o mercapto sustituido tal como  $-XR'_1$ , donde X  
es oxígeno o azufre y  $R'_1$  es un grupo hidrocarbilo, preferi-  
blemente un grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramifi-  
cada y de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo infe-  
rior o alquimilo inferior de cadena lineal o ramificada y de  
3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo monocíclico como fe-  
nilo o un grupo aralquilo como bencilo. Estos grupos alquilo  
30       alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo pueden estar sustitui-

1 dos con grupos como hidroxí, halógeno, nitro, amino, carboxi,  
sulfo y similares. Otros sustituyentes específicos represen-  
tados por  $R_1$  que podemos mencionar son los grupos de fórmu-  
la  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-ONR_3R_4$ ,  $-SNR_3R_4$ ,  $-OAc$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3R_2$ ,  $-SAc$ ,  
5  $-SO_2NH_2$ ,  $-OCD_3$ ,  $-SO_2NR_3R_4$ ,  $-SO_2R_2$ ,  $-SO_2NR_3R_4$ ,  $-OCOOR_2$ ,  $-SOR_2$ ,  
 $-OCOSR_2$ ,  $-OCONR_3R_4$  y similares, donde Ac representa un gru-  
po acilo como alcanóilo inferior,  $R_3$  y  $R_4$  representan hidró-  
geno, alquilo inferior, acilo y alcoxi inferior y  $R_2$  repre-  
senta alquilo inferior, haloalquilo inferior, arilo aralqui-  
10 lo y derivados sustituidos de estos grupos.

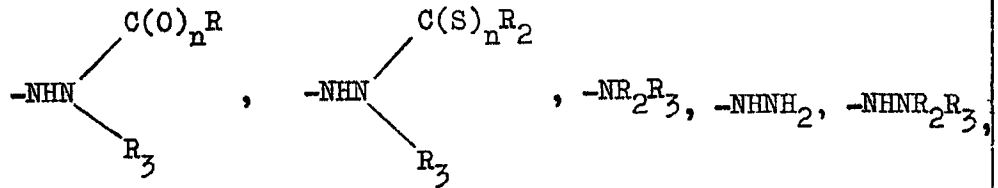
Quando  $R_1$  es hidrocarbilo o hidrocarbilo  
sustituido, puede ser alquilo inferior, alqueno inferior,  
alquinilo inferior, aralquilo, cicloalquilo, un grupo arilo  
monocíclico o un grupo heterocíclico monocíclico que también  
15 puede estar sustituido con uno o más grupos como halógeno, -  
hidróxi, alcoxi, amino, nitro, sulfonilo, sulfamoílo, acilo-  
xi, carbamoiloxi, carboxi, carboxamido y carboxamido N-sus-  
tituido.

$R_1$  en la fórmula I anterior representa -  
20 ciano o un grupo de fórmula general  $-CX'R''$ , donde X' es oxí-  
geno o azufre y R'' es hidrógeno, halógeno, hidroxí, mercap-  
to, amino, amino sustituido, un radical alifático, un radi-  
cal aromático, un radical oxialifático o un radical oxiaromá-  
tico. Como ejemplos de estos sustituyentes podemos mencionar  
25 los siguientes:

$-COOH$ ,  $-CSSH$ ,  $-COR_2$ ,  $-COOR_2$ ,  $-COSR_2$ ,  $-CSSR_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CSNH_2$ ,  
 $-CSR_2$ ,  $-CONHR_2$ ,  $-CSNH$ ,  $-CONR_3R_4$ , y  $-CSNR_3R_4$  donde  $R_2$  repre-  
senta un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a  
6 átomos de carbono y  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno o  $R_2$ .

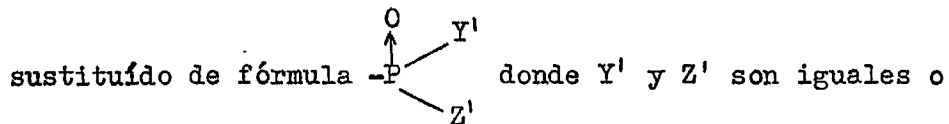
30  $R_1$  en la fórmula I anterior representa -

1 un grupo combinado con nitrógeno tal como amino o amino sus-  
tituido, nitro, azido, nitroso, isocianato, isotiocianato e  
hidroxiamino. Como ejemplos específicos de grupos combina-  
dos con nitrógeno podemos mencionar los siguiente:  $-NH_2$ ,  
5  $-NHR_2$ ,  $-NHC(O)_nR_2$ ,  $-NHC(S)_nR_2$ ,



10  $-NNR_2$ ,  $-NR_3OH$ ,  $-NHCNENH_2$ ,  $-NHCNHNH_2R_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-NO$ ,  $-NCO$ ,  $N_3$  y  
 $-NCS$ , donde  $R_2$  representa un grupo alquilo inferior de cade-  
na lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono,  $R_3$  repre-  
senta  $R_2$  ó hidrógeno y n representa el número entero 1 ó 2.

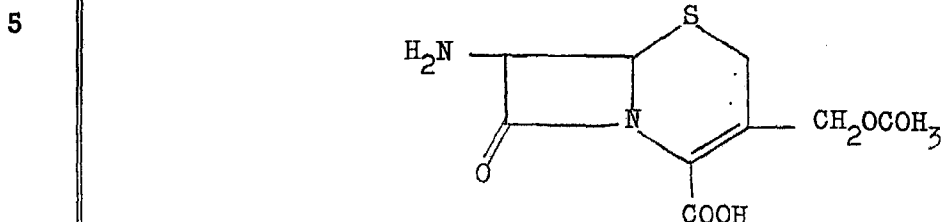
15 El sustituyente  $R_1$  en la fórmula I repre-  
senta fosfono o una sal metálica a amínica del mismo, o un  
grupo fosfono



20 diferentes y representan  $-OR_2$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-NR-CH-COOH$ ,  $-NR_2-NR_3$   
 $R_4$ ,  $-NR_2N^=CR_3R_4$ ,  $-NR_2-C(=NR_2)-NR_3R_4$ ,  $-NH-C(=X')R_2$ ,  $-NH-C(=X')-NR_3R_4$ ,  $NC^=$   
25  $X'$ ,  $-OCOR_2$  y  $-N_3$ , donde  $R_2$  representa hidrógeno o un radi-  
cal hidrocarbilo,  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno, hidrocarbilo,  
alcoxi o un radical acilo y  $X'$  representa oxígeno o azu-  
fre.

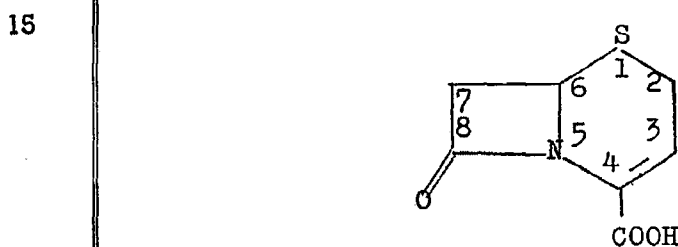
30 De acuerdo con la nomenclatura de los com-  
puestos de cefalosporina utilizada en esta técnica, el com-

1 puesto obtenido por hidrólisis de cefalosporina C, que puede ser representado por la fórmula estructural:

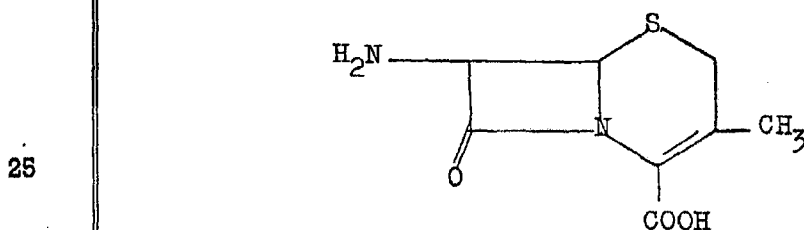


10 es denominado ácido 7-aminocefalosporánico ó 7-ACA.

El término "ácido decephalosporánico" utilizado aquí para describir ciertos productos, debido a su aplicación en esta técnica, representa el núcleo heterocíclico básico de fórmula estructural:



20 Por lo tanto, un compuesto de fórmula:

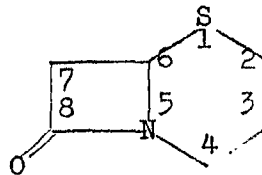


es denominado ácido 3-metil-7-aminodecephalosporánico utilizando este sistema de nomenclatura.

30 Los compuestos de cefalosporina también son designados convenientemente como compuestos "cefam" con-

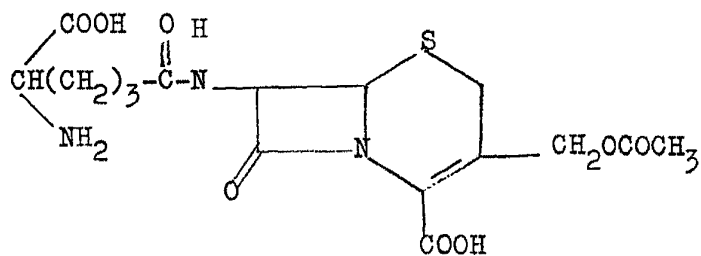
1       teniendo la estructura básica de beta-lactama y tiazina de  
anillo fusionados

5



10       que es conocida por cefam. Por lo tanto, los compuestos de  
cefalosporina son denominados "cefam" refiriéndose a la es-  
tructura básica con un enlace olefínico único. Por ejemplo,  
en este sistema de nomenclatura, la cefalosporina C de fór-  
mula estructural

15



20

es denominada ácido 7-(5-aminoadipamido)-3-acetoximetil-3-  
cefam-4-carboxílico.

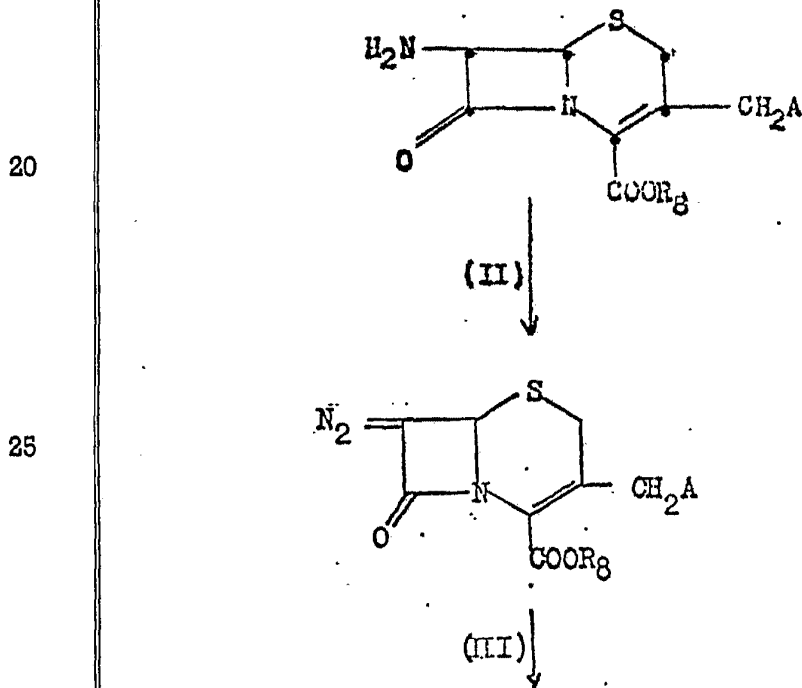
25

De acuerdo con la presente invención, se  
propone un procedimiento para la preparación de ácido 3-CH<sub>2</sub>  
A-7-R<sub>1</sub>-7-acilamido-3-cefem-4-carboxílico o una sal del mis-  
mo y el correspondiente S-óxido, donde A es un miembro seleccio-  
nado de la serie que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halóge-  
no, azido, ciano, mercapto, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, -

30

1 heterociclooxi, ariltio, heterociclotio, sulfamoiloxi, al--  
quiltio, aralquiltio, aciloxi, aciltio, isotiouronio, alquil  
sulfoniloxi y una amina terciaria heterocíclica y R<sub>1</sub> es un --  
5 miembro seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo, --  
mercapto, hidroxilo sustituido, mercapto sustituido, hidrocar-  
bilo, hidrocarbilo sustituido, un grupo combinado a nitróge-  
no, ciano, un sustituyente conteniendo un miembro seleccio--  
nado de la serie que consiste en carbonilo y tiocarbonilo --  
unido por dicho radical seleccionado entre carbonilo y tio--  
10 carbonilo, halógeno, fosfeno y un grupo fosfeno sustituido,  
caracterizado dicho procedimiento porque consiste en escin-  
dir un éster de ácido 3-CH<sub>2</sub>A-7-R<sub>1</sub>-7-acilamido-3-cefem-4-car-  
boxílico, donde A y R<sub>1</sub> son lo. definidos anteriormente.

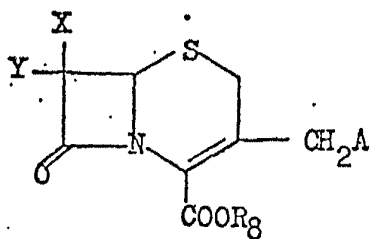
15 Se ha encontrado que las nuevas cefalospo-  
rinas pueden ser preparadas por procedimientos que pueden ser  
descritos mediante las siguientes ecuaciones:



1



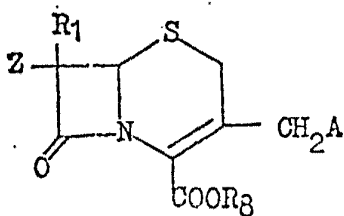
5



(IV)



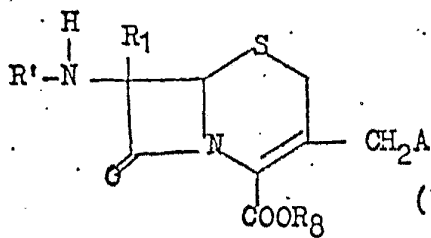
10



(V)



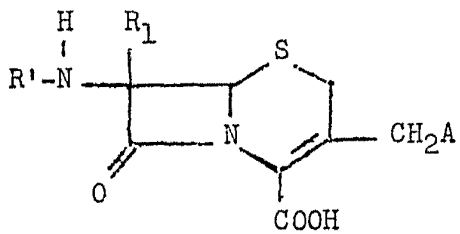
15



(VI)



20



(I)

25

30

1 donde R', R<sub>1</sub> y A son los definidos anteriormente.

En el esquema de reacción anterior, el compuesto de partida es un derivado del ácido 7-aminocefalosporánico (II), también denominado aquí 7-ACA, donde el grupo carboxi está preferiblemente bloqueado, por ejemplo mediante la formación de un éster adecuado. Por lo tanto, el 7-ACA o sus análogos con un sustituyente diferente en 3 pueden ser esterificados por métodos conocidos en esta técnica para obtener, por ejemplo, los ésteres donde R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo o alquilo sustituido tal como metilo, terc-butilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo y similares, un haloalquilo como tricloroetilo, un grupo alqueno como alilo, un grupo alquínilo como propargilo, un grupo aralquilo como bencilo, benzohidrilo, o-nitrobencilo, 3,5-dinitrobencilo o p-metoxibencilo, un grupo arilo como fenacilo, un grupo organometálico, por ejemplo un grupo sililo como trimetilsililo o un grupo estannilo como tributilestaño, fenacilo o tricloroetoxicarbonilo. El éster (II) es convertido en el correspondiente éster de ácido 7-diazocefalosporánico o éster de ácido 3-CH<sub>2</sub>A-7-diazocefalosporánico (III) por reacción con nitrito. El 7-diazoéster (III) es convertido por reacción con un compuesto o compuestos pseudohalogenados o con un compuesto que actúa como pseudohalógeno, para formar el producto intermedio (IV) donde X representa halógeno del grupo formado por bromo, cloro y yodo u otro grupo saliente e Y es un sustituyente nitrogenado ó R<sub>1</sub>. El compuesto intermedio (IV) es convertido después en el compuesto (V), donde R<sub>1</sub> representa un sustituyente distinto del hidrógeno y Z representa un grupo nitrogenado que es fácilmente convertible en amino o acilamino. El compuesto (V) se convierte después

5

10

15

20

25

30

1 en el éster de cefalosporina deseado (VI) que se puede hacer  
reaccionar para obtener el correspondiente ácido de cefalos-  
porina o una sal del mismo. Asimismo, el sustituyente en la  
posición 3 del núcleo de  $\triangle^3$ -cefam puede ser convertido en -  
5 los otros sustituyentes de la fórmula  $-\text{CH}_2\text{A}$  por métodos cono-  
cidos en esta técnica y por los descriptos aquí. Los proce-  
dimientos para efectuar las diversas etapas del esquema de -  
reacción anterior se comprenderán más fácilmente mediante --  
las descripciones detalladas de los métodos que pueden ser -  
10 utilizados para efectuar estos procesos, dadas a continua--  
ción.

El material de partida en el proceso an--  
terior puede ser 7-ACA o un ácido 3- $\text{CH}_2\text{A}$ -7-aminodecefalospo-  
ránico que se hace reaccionar primero para bloquear o prote-  
15 ger el grupo carboxi. Uno de estos grupos protectores es el  
trialquil(inferior)sililo, que es empleado por tratamiento -  
del ácido cefalosporánico de partida, por ejemplo ácido 3-  
carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporánico, con hexametildi-  
silazano para dar el correspondiente 3-carbamoiloximetil-7-  
20 aminodecefalosporanato de trimetilsililo. Como ejemplos de -  
ácidos 3- $\text{CH}_2\text{A}$ -7-aminodecefalosporánicos especialmente adecua-  
dos podemos mencionar aquellos en los que A representa hidró-  
geno, hidroxí, azido, halógeno, una amina terciaria, isotio-  
uronio, un grupo alcoxi inferior o alquiltio inferior, un -  
25 grupo aciloxi o aciltio o un sustituyente oxiheterocíclico o  
tioheterocíclico. Cuando A es halógeno, puede ser fluor, --  
cloro o bromo. Cuando A representa un grupo alcoxi inferior  
o alquil (inferior)tio puede ser un grupo como metoxi, metil-  
tio, terc-butiloxi, terc-butiltio y similares. Cuando A re-  
30 presenta un grupo aciloxi o aciltio, puede ser un grupo como

1 acetoxi, benzoiloxi, cinamoiloxi, p-sulfocinamoiloxi, isobu-  
tiriloxi, pivaloiloxi, adamantoiloxi, carbamoiloxi, n-metil-  
carbamoiloxi, N-p-sulfofenilcarbamoiloxi, N-p-carboximetilfe-  
nilcarbamoiloxi, N-cloroetilcarbamoiloxi, N,N-dietilditiocar-  
5 bamoiloxi, N,N-dimetilpiperidinoditiocarbamoiloxi, mesiloxi,  
sulfamoiloxi y 1R:2S-1,2-epoxipropilfosfoniloxi. Cuando A es  
un grupo oxiheterocíclico o tiheterocíclico, puede ser un -  
grupo como 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tio y 4-carboxamido-1,  
3,4-tiadiazolil-2-tio. Cuando A representa una amina tercia-  
10 ria, puede ser piridinio y similares.

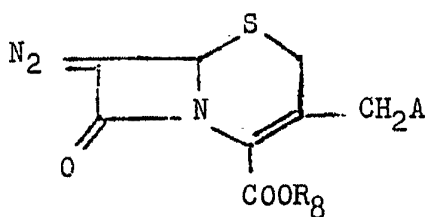
Los 3-metil-7-aminodecefalosporanatos que  
son empleados como intermediarios, son sintetizados por tra-  
tamiento del ácido 3-metil-7-aminodecefalosporánico apropia-  
do con un agente acilante como haluro de tricloroetoxicarbo-  
15 nilo o terc-butoxicloroformiato para dar ácido 3-metil-7beta-  
tricloroetoxicarboxamidodecefalosporánico o ácido 3-benzoil-  
tiometil-7beta-terc-butoxicarboxamidodecefalosporánico. El -  
ácido 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporáni-  
co intermedio así obtenido puede ser tratado después con bro-  
20 muro de p-metoxibencilo o bromuro de o-nitrobencilo para dar  
3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporanato de  
p-metoxibencilo ó 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidode-  
cefalosporanato de o-nitrobencilo y el compuesto así obteni-  
do es tratado después con cinc en una solución ácida para -  
25 dar el 3-metil-7-aminodecefalosporanato de p-metoxibencilo o  
el 3-metil-7-aminodecefalosporanato de p-nitrobencilo desea-  
do.

La diazotación del 7-aminoéster se reali-  
za por procedimientos muy conocidos en esta técnica. Así, se  
30 efectúa convenientemente en un medio disolvente acuoso o --

1 hidroorgánico, 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 un hidrógeno activo. Como  
5 ejemplos de estos disolventes podemos mencionar el cloruro -  
de metileno, éter, benceno, tolueno, cloroformo y similares.  
La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas -  
comprendidas entre 0 y 50 °C aproximadamente; habitualmente  
lo más conveniente es efectuarla a la temperatura ambiente-.  
10 El aislamiento del compuesto diazo deseado se realiza facil-  
mente por métodos conocidos.

Las nuevas cefalosporinas se pueden obte-  
ner mediante los siguientes procesos:

15

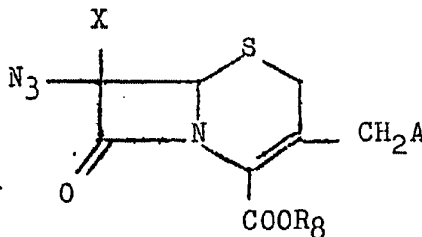


20

(III)



25



30

(VII)





1 reactivo nucleófilo adecuado es convertido en el éster de -  
ácido 7-R<sub>1</sub>-7-azidocefalosporánico deseado (VIII). Este pro-  
ducto intermedio es reducido y acilado en una etapa para for-  
mar el éster cefalosporánico sustituido (XI) que después --  
5 puede ser escindido para separar el grupo bloqueante y obte-  
ner el ácido cefalosporánico o una sal del mismo (X). Alter-  
nativamente, como indica el esquema de reacción, el éster de  
ácido 7-R<sub>1</sub>-7-azidocefalosporánico (VIII) es reducido al és-  
ter de ácido 7-R<sub>1</sub>-7-aminocefalosporánico (IX) que puede ser  
10 acilado para producir el éster de ácido 7-R<sub>1</sub>-7-acilaminoce-  
falosporánico (XI). De esta forma se puede obtener el siguien-  
te compuesto: 7-(alfa-benzohidriloxicarbonilfenilacetamido)  
-7-(L-2-benzohidriloxicarbonil-2-terc-butoxicarbonilaminoe-  
toxi)cefalosporanato de benzohidrilo y este intermediario -  
15 puede ser tratado con ácido trifluoracético y bicarbonato so-  
dico para dar 7-(1-2-carboxi-2-aminoetoxi)-7-(alfa-carboxife-  
nilacetamido)cefalosporanato disódico. Alternativamente, el  
grupo éster del compuesto (IX) puede ser escindido para ob-  
tener el ácido libre (X) que puede ser acilado para formar  
20 la cefalosporina sustituida deseada o una sal de la misma.  
La etapa de separación del grupo bloqueante se efectúa fa-  
cilmente por métodos conocidos en esta técnica. Por ejemplo,  
un grupo aralquílico como el éster bencílico se separa por  
reducción, un éster silílico puede ser separado por hidróli-  
25 sis para formar el ácido libre o una sal del mismo y un gru-  
po benzohidrilo se escinde fácilmente por reacción con áci-  
do trifluoracético en presencia del anisol. En este proceso,  
se pueden utilizar otros ésteres que son fácilmente separa-  
bles para formar el ácido libre, tales como los ésteres tri-  
30 cloroetilico, ftalimidometílico, succinimidometílico, p-meto

1 xibencílico, o-nitrobencílico, fenacílico, terc-butílico y  
similares. Asimismo, como ya se ha discutido, el 3-sustitu-  
yente en el núcleo de  $\triangle^3$ -cefam puede ser modificado siguiendo  
do procedimientos conocidos en la técnica para obtener las  
5 cefalosporinas sustituidas de fórmula I. De esta forma, puede  
prepararse el 3-benzoiltiometil-7-aminodecefalosporanato  
de fenacilo (obtenido por tratamiento de ácido 3-benzciltio-  
metil-7beta-terc-butoxicarboxamidodecefalosporánico con al-  
fa-bromoacetofenona) mediante reacción de 3-benciltiometil-  
10 7beta-terc-butoxicarboxamidocefalosporanato de fenacilo con  
ácido trifluoracético. Además, el ácido 7-(D-alfa-aminofeni-  
lacetamido)-7- metoxicefalosporánico puede ser preparado --  
por este método y convertido a su vez en la sal disódica de  
ácido 7-(D-alfa-sulfoaminofenilacetamido)-7-metoxicefalospo-  
15 ránico por tratamiento con trimetilamina/trióxido de azufre.  
De acuerdo con otro método, el éster bencílico de estos --  
productos, por ejemplo 3-metil-7-(2-furilacetamido)-7-metoxi-  
decefalosporanato de o-nitrobencilo, puede ser sometido a -  
irradiación en una atmósfera inerte y tratado con una base  
20 adecuada como bicarbonato sódico para dar el correspondiente  
producto 3-metil-7-(2-furilacetamido)-7-metoxidecefalospo-  
rato sódico.

La etapa de producción de la haloazida -  
intermedia se realiza haciendo reaccionar el compuesto diazo  
25 con una haloazida a una temperatura comprendida entre 0° y  
50° C durante un tiempo suficiente para completar la forma-  
ción del compuesto deseado. La reacción se lleva a cabo pre-  
feriblemente en un medio disolvente orgánico adecuado que -  
sea inerte frente a las sustancias, reaccionantes. Varios -  
30 disolventes que no contienen un hidrógeno activo, como clo-

1 ruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, éter y simi-  
lares o mezclas de los mismos proporcionan medios adecua-  
dos para efectuar la reacción. En general, se prefiere efec-  
tuar la reacción en presencia de una segunda azida, como --  
5 azida de litio o una azida de amonio terciaria, por ejemplo  
azida de trietilamonio, ya que bajo estas condiciones se --  
evita la formación del compuesto 7-dibromo indeseado. La ha-  
loazida se utiliza en ligero exceso sobre las cantidades es-  
tequiométricas. La cantidad de segunda azida no es crítica  
10 y generalmente es conveniente utilizar un exceso con objeto  
de obtener rendimientos máximos del compuesto haloazido bajo  
las condiciones óptimas. Una vez completa la formación de  
la haloazida, el producto es recuperado y puede ser purifi-  
cado, por ejemplo por cromatografía, de acuerdo con proce-  
15 dimientos muy conocidos en esta técnica.

La siguiente etapa del procedimiento que  
comprende la sustitución del sustituyente halo por un grupo  
nucleofílico se efectúa haciendo reaccionar la haloazida --  
con una sustancia capaz de proporcionar un grupo que reem--  
20 place al halógeno. Esta reacción se lleva a cabo preferible-  
mente en presencia de un disolvente no reactivo adecuado, -  
como cloruro de metilo, cloroformo, benceno, tolueno, éter,  
éter de petróleo y similares; de nuevo es conveniente evi--  
tar el uso de cualquier disolvente que contenga un hidróge-  
25 no activo. Así, de acuerdo con una realización específica  
de esta invención, el reactivo de desplazamiento nucleofílico  
puede ser un alcohol como metanol, etanol, fenol, alcohol --  
bencílico, un alcohol sustituido como 2-bromoetanol, 2-meto-  
xietanol, glicolamida, un éster de ácido glicólico y simila-  
30 res, que da lugar al desplazamiento del grupo halógeno y a -

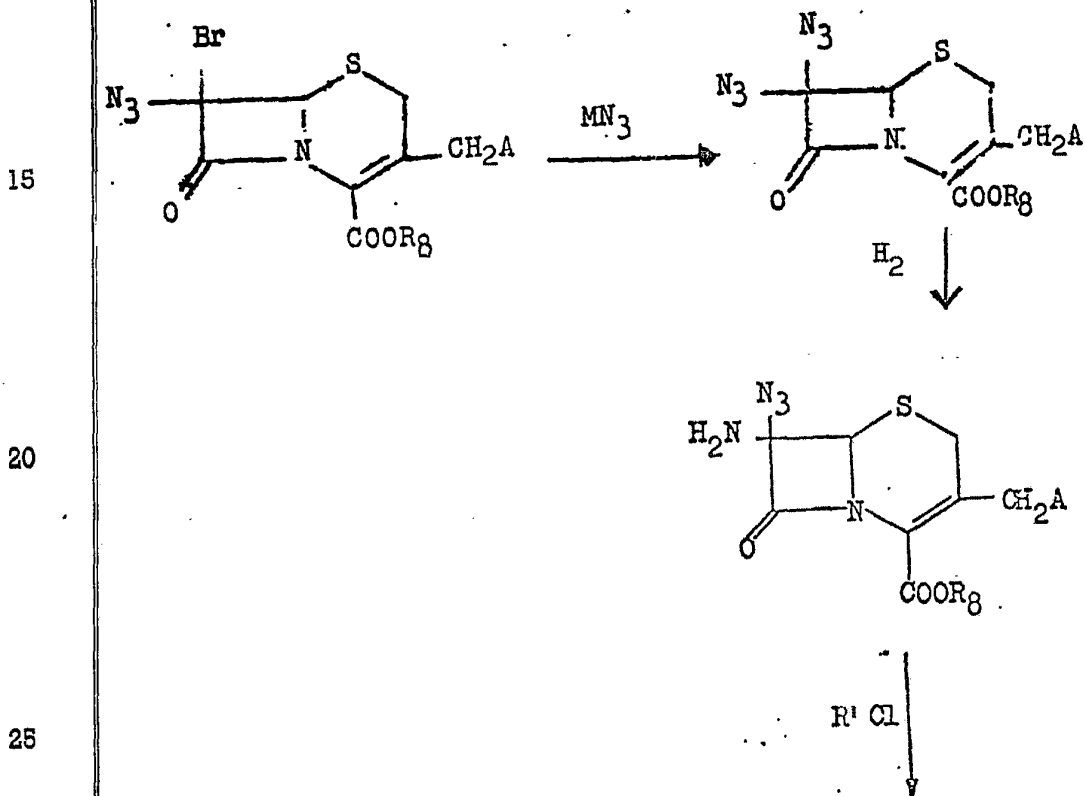
1 la introducción de un sustituyente metoxi, etoxi, fenoxi, -  
benciloxi, 2-bromoetoxi, metoxi, 2-metoxietoxi, carbonilme-  
toxi o carbonilmetoxi esterificado, respectivamente, La --  
reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un  
5 cación de metal pesado tal como una sal de plata. Cuando la  
reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar una sal de un  
ácido orgánico, preferiblemente una sal de metal pesado co-  
mo la sal de plata, se obtiene el correspondiente compuesto  
7-aciloxi. Por ejemplo, por reacción de la haloazida con -  
10 acetato de plata, benzoato de plata, terc-butilacetado de  
plata, fenilacetato de plata, se obtiene el correspondien-  
te intermediario 7-acetoxi, 7-benzoiloxi, 7-terc-butilaceto  
xi y 7-fenilacetoxi. Los grupos acilo de estos diversos --  
compuestos aciloxi puede ser separados después para obtener  
15 el correspondiente compuesto 7-hidroxi. De esta forma se -  
puede preparar el compuesto 7-(2-tienilacetamido)-7-hidroxi  
cefalosporanato sódico. Alternativamente, en este proceso  
de preparación de los compuestos 7-aciloxi la reacción pue-  
de ser llevada a cabo utilizando una sal del ácido apropia-  
20 do y efectuando la reacción en presencia de una sal de me-  
tal pesado como óxido de plata o tetrafluorborato de plata.  
Haciendo reaccionar el compuesto 7-hidroxi apropiado con -  
cloruro de aminocarbonilo, clorocarbonato de metilo y cloru  
ro de aminosulfonilo, se obtienen respectivamente los deri-  
25 vados 7-aminocarboniloxi, 7-metoxicarboniloxi y 7-aminosulfo  
niloxi del 7-(2-tenilacetamido)cefalosporanato de benxohidri  
lo.

En la siguiente etapa del procedimiento  
antes descripto, el compuesto 7-azido-7-R<sub>1</sub> es reducido des-  
30 pués para dar el correspondiente compuesto 7-amino-7-R<sub>1</sub>. Se  
pueden emplear varios métodos para efectuar esta reducción,

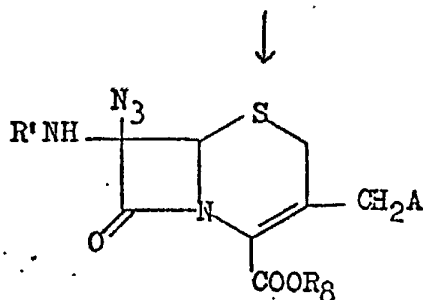
1 pero generalmente se prefiere llevar a cabo la reducción -  
del grupo azido a grupo amino por hidrogenación catalítica  
empleando un catalizador de metal noble como platino, pala-  
dio u óxidos de los mismos. Estos procesos se llevan a cabo  
5 por procedimientos muy conocidos en esta técnica. Alternati-  
vamente, la reducción puede ser efectuada en presencia de -  
un agente acilante adecuado para producir el compuesto 7-  
acilamido-7-R<sub>1</sub> deseado. El compuesto 7-amino puede reaccio-  
nar con agentes acilantes adecuados utilizando procedimien-  
10 tos conocidos en esta técnica para obtener los compuestos -  
7-acilamido deseados. Así, en el procedimiento antes descrip-  
to en el que el sustituyente R es un grupo halógeno, por --  
ejemplo cloro, bromo o yodo, el compuesto 7-amido-7-halóge-  
no puede ser reducido a la correspondiente amina y este úl-  
15 timo compuesto puede ser acilado después para obtener el -  
producto 7-acilamino-7-halógeno. Alternativamente, como ya  
se ha discutido, las etapas de reducción y acilación pueden  
ser combinadas para producir el compuesto 7-acilamido sin  
separación y acilación del intermediario 7-acilamido.

20 Los 7-amidocefalosporanatos producidos  
en los que el sustituyente en la posición 7 del núcleo ce-  
fan está unido al carbono 7 a través de un átomo de nitróge-  
no son sintetizados convenientemente a partir de sus corres-  
pondientes precursores 7-halo-7-azido. De acuerdo con este  
25 método de preparación, un 7-halo-7-azidocefalosporanato es  
convertido en el correspondiente 7,7-diazidocefalosporanato  
por tratamiento con una azida de metal alcalino y este inter-  
mediario es sometido después a reducción por hidrogenación  
en presencia de un catalizador adecuado como, por ejemplo,  
30 un catalizador de paladio en carbón. El 7-amino-7-azidocefa-

1 losporanato resultante es después acilado por tratamiento -  
con un haluro de acilo, un anhídrido de ácido carboxílico o  
un haluro de sulfonilo y el 7-amido-7-azidocefalosporanato  
así obtenido es sometido de nuevo a reducción y después con  
5 vertido en el ácido libre por medios convencionales para --  
dar el producto deseado. La siguiente ecuación, en la que -  
el agente acilante empleado es un haluro de acilo, ilustra  
este método de preparación; sin embargo, debe entenderse -  
que se puede utilizar cualquier otro agente acilante en una  
10 reacción por lo demás análoga para dar el producto ácido 7-  
amido- ó 7-sulfonamidocefalosporánico deseado:

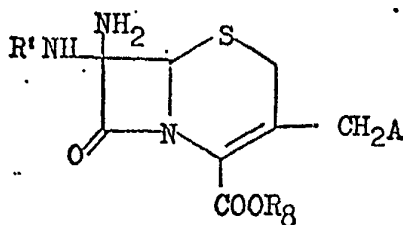


1

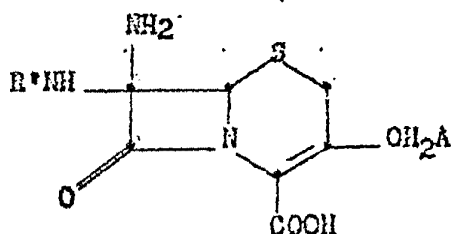


5

H<sub>2</sub>



10



15

20

De esta forma es posible preparar el producto 7-(2-tienilacetamido)-7-aminocefalosporanato de benzo hidrilo que, por tratamiento con ácido trifluoracético, da el correspondiente ácido libre.

25

Los ácidos 7-amido-7-aminocefalosporánicos son intermediarios que reaccionarán en el átomo de nitrógeno amínico con una amplia variedad de reactivos para dar los derivados N-sustituídos y N,N-disustituídos de los mismos. Así, por ejemplo, un ácido 7-amido-7-aminocefalosporánico puede reaccionar con uno o más equivalentes de un aldehído, como formaldehído, acetaldehído o propionaldehído y similares o un aralcaldehído como benzaldehído y similares,

30

1 para dar el correspondiente ácido 7-amido-7-N-alquil(o aral  
quil) cefalosporánico. De esta forma, se pueden preparar -  
los siguientes productos: ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-  
5 metilaminocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-  
(N,N-dimetilamino)cefalosporánico.

Además de la reacción con aldehidos, un  
ácido 7-amido-7-aminocefalosporánico puede ser tratado con  
un agente acilante y sulfonante tal como un haluro de aci-  
lo, anhídrido de ácido carboxílico, haluro de alcanosulfo-  
10 nilo o un complejo de piridina-trióxido de azufre para dar  
el correspondiente producto ácido 7-amido-7-acilamido (ó 7-  
sulfonamido) cefalosporánico. De esta forma, se pueden ob-  
tener los siguientes productos: ácido 7-(2-tienilacetamido)-  
-7-sulfonamidocefalosporánico, ácido 7-(2-tienilacetamido)-  
15 7-acetamidocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilacetamido-7-me-  
tanosulfonamidocefalosporánico.

Los ácidos 7-amido-7-aminocefalosporáni-  
cos en los que el radical 7-amino es sustituido por ureido  
o un N,N-dialquilureido son obtenidos convenientemente por  
20 tratamiento de primero con el haluro de carbamoilo o el ha-  
luro de N,N-dialquilcarbamoilo apropiado. De esta forma es  
posible sintetizar los siguientes productos: ácido 7-(2-  
tienilacetamido)-7-ureidocefalosporánico y ácido 7-(2-tie-  
nilacetamido)-7-(N,N-dimetilureido)cefalosporánico. Análoga  
25 mente, los derivados de ácido 7-amido-7-guanidinocefalospo-  
ránicos se obtienen tratando simplemente el precursor áci-  
do 7-amido-7-aminocefalosporánico con N-amidino-3,5-dimetil  
pirazol. De esta forma se obtienen el producto ácido 7-(2-  
tienilacetamido)-7-guanidinocefalosporánico.

30 Los derivados de ácido 7-amido(7-amidi

1 noureido)cefalosporánico se obtienen tratando primero el -  
precursor ácido 7-amido-7-aminocefalosporánico con fosgeno  
para dar un ácido 7-amido-7-(haloformamido)cefalosporánico  
intermedio que, por tratamiento con guanidina, da el produc  
5 to deseado. De esta forma, se obtiene el producto ácido 7-  
(2-tienilacetamido)-7-(N-amidinoureido)cefalosporánico.

Alternativamente, las 7-aminocefalospori  
nas se obtienen también utilizando un éster benzohidrílico  
del compuesto 7-azido -7-halo de fórmula VII como material  
de pérdida. Este compuesto se hace reaccionar con carbamato  
10 de terc-butilo para producir el correspondiente compuesto 7-  
terc-butylcarbonilamino. Por reducción de este producto in-  
termedio con hidrógeno en presencia de óxido de platino se  
obtiene el éster 7-amino-7-terc-butylcarbamoilaminobenzohi-  
15 drílico. Este último compuesto es acilado después para pro-  
ducir el compuesto benzohidril-7-acilamido-7-terc-butylcar-  
bamoilamino que por tratamiento con ácido trifluoracético -  
en presencia de anisol da la 7-aminocefalosporina.

Este método es utilizado para preparar 7-  
20 (terc-butoxicarbonilaminoacetoxi)-7-(2-furilacetamido)cefa-  
losporinato de benzohidrilo y ácido 7-aminoacetoxi-7-(2-furil  
acetamido)cefalosporánico y sales como el trifluoracetato y  
compuestos similares que contienen grupos tetrazolilacetami-  
do, tienilacetamido o fenilacetamido en lugar de furilaceta-  
25 mido en la posición 7.

Los compuestos 7-amido-7-fosfono y los -  
productos 7-amido-7-fosfinilo y sus correspondientes sales  
y ésteres son obtenidos por tratamiento de un compuesto de -  
7-azido-7-halocefalosporinato con un fosfito, un ácido fos-  
30 fonamídico o un ácido diamidofosforoso apropiado, en presen-

1      cia de una sal metálica, es decir una sal de plata como óxi-  
do de plata o tetrafluorborato de plata y similares. El com-  
puesto 7-azido-7-fosfono (ó 7-fosfinilo) así obtenido es re-  
ducido después al correspondiente 7-amino-7-fosfono )ó 7-  
5      fosfinil)cefalosporanato y sometido a acilación por trata-  
miento con un haluro de acilo, un anhídrido de ácido carbo-  
xílico o un haluro de sulfinilo, para dar el correspondien-  
te compuesto 7-amido-7-fosfono (o fosfinilo) y este interme-  
diario puede ser aislado entonces y purificado o, si se de-  
10     sea, dicho éster puede ser convertido en el ácido libre co-  
rrespondiente como se ha descrito antes. Asimismo, por tra-  
tamiento con una base, dicho ácido puede ser convertido en  
su correspondiente sal 7-amido-7-fosfono (o fosfinilo).

15                   De esta forma se pueden preparar los si-  
guientes compuestos: 7-[alfa-(alfa-aminofenil)acetamido]-7-  
(dimetilfosfono)cefalosporanato sódico, 7-(alfa-2-furilace-  
tamido)-7-[(dimetilamino)metoxifosfinil]cefalosporanato só-  
dico y 7beta-(alfa-carboxifenil)acetamido-7-[bis(dimetilami-  
no)fosfinil] cefalosporanato disódico, por reacción de 7-  
20     azido-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo con dimetilfos-  
fito de plata, ácido N,N,O-trimetilfosfonamídico y ácido -  
tetrametildiamido-fosforoso, respectivamente.

25                   El 7-fosfono-7beta-(2-tienilacetamido)ce-  
falosporanato trisódico se obtiene por tratamiento de 7-azi-  
do-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo con fosfito de di-  
terc-butilo para dar el compuesto 7-azido-7-di-terc-butilfos-  
fono y, en su momento, por tratamiento de 7-di-terc-butilfos-  
fono-7-beta-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidri-  
lo con ácido trifluoracético y bicarbonato sódico.

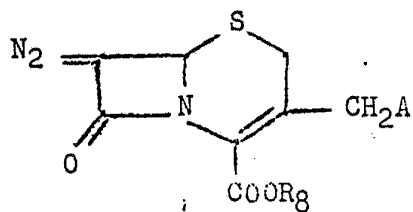
30                   Cuando el compuesto de haloazida se hace  
reaccionar con dióxido de carbono o disulfuro de carbono en

1 presencia de fenil-litio, se obtiene el correspondiente com-  
puesto 7-acido-7-carboxi ó 7-azido-7-tiocarboxi. Estos com-  
puestos carboxi o tiocarboxi pueden ser convertidos en el -  
correspondiente compuesto haloformílico por reacción con --  
5 agentes halogenantes siguiendo procedimientos muy conocidos.  
Por ejemplo, el compuesto 7-carboxi,-7-azido, por reaccion  
con cloruro de tionilo, es convertido en el compuesto 7-clo  
roformil-7-azido que puede ser reducido al compuesto 7-ami-  
no-7-cloroformilo y acilado para producir los compuestos de  
10 seados de ácido cefalosporánico o de ácido decefalosporáni-  
co. Además, el compuesto 7-haloformílico, por reacción con  
un alcohol como metanol, fenol o alcohol bencílico, es con-  
vertido en el correspondiente compuesto 7-metoxicarbonilo,  
7-fenoxicarbonilo ó 7-benciloxicarbonilo. Por reacción del  
15 compuesto 7-haloformílico con una amina como dimetilamina,  
dibencilamina, difenilamina, monoetilamina, monobencilami-  
na, monofenilamina, fenetilamina, hidrazina o una hidrazina  
sustituída, es convertido en el correspondiente compuesto -  
7-carboxamido. Los compuestos de ácido 7-carboxicefalosporáni-  
20 nico y decefalosporánico se obtienen también por oxidación  
de los compuestos 7-formílicos correspondientes con óxido  
argéntico. Los compuestos 7-formílicos se preparan por trata-  
miento de los productos sustituidos con 7-hidroximetilo con  
ácido fosfórico a pH 2-3, para obtener el compuesto 7-hidroxi  
25 y después oxidación de estos últimos productos con el comple-  
jo de trióxido de cromo y piridina.

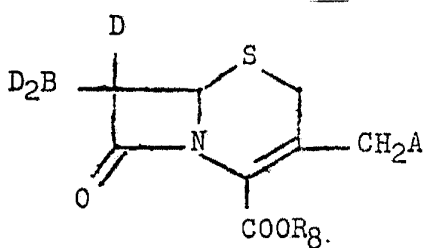
De esta forma se puede obtener 7alfa-  
formil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico a partir  
del compuesto 7alfa-hidroximetílico.

30 Los nuevos ácidos cefalosporánicos y de

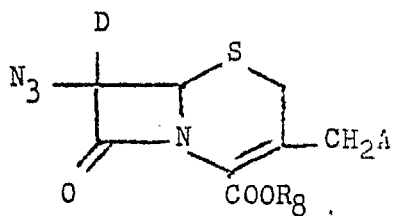
1 cefalosporánicos donde  $R_1$  es un grupo hidrocarbilo se pre-  
paran por las reacciones indicadas en la siguiente ecuación:



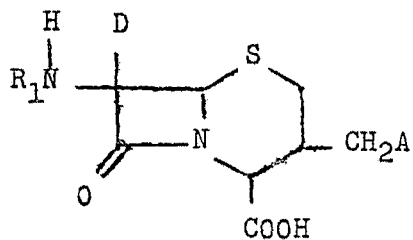
(III)



(XVII)



(XVIII)



(XIX)

30

1 donde D es un hidrocarbilo y  $R_1$  y A son los definidos anteriormente.

5 De acuerdo con el esquema de reacción anterior, el compuesto de diazocefalosporina se hace reaccionar con un compuesto de trihidrocarbilo boro a temperaturas -  
bajas, es decir entre  $-50^{\circ}$  C y  $-100^{\circ}$  C, durante un tiempo -  
suficiente para producir el intermediario 7-dihidrocarbilo boro-7-hidrocarburo (XVII). Por reacción de este intermediario  
10 con una haloazida como bromoazida a la temperatura ambiente, se obtiene el compuesto 7-hidrocarbilo-7-azido (XVIII). Este último compuesto es reducido después catalíticamente, acilado y separado el grupo éster por los procedimientos antes -  
descriptos, para producir el ácido 7-hidrocarbilo-7-acilamidocefalosporánico o decefalosporánico deseado (XIX) o una -  
15 sal del mismo.

Al efectuar la primera etapa de este proceso, el grupo hidrocarbilo del compuesto de boro puede ser un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un -  
grupo alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo como bencilo o un grupo arilo como fenilo. Así,  
20 utilizando estos compuestos de boro trisustituídos, se obtienen los correspondientes compuestos de ácido 7-alquil, alquenoil, alquinil, aralquil o arilcefalosporánico.

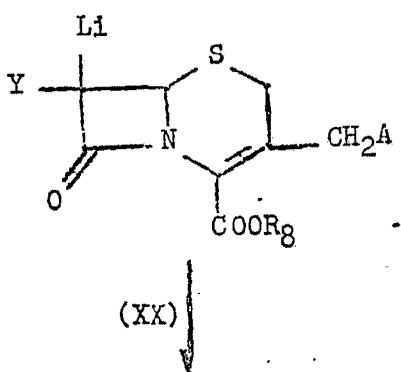
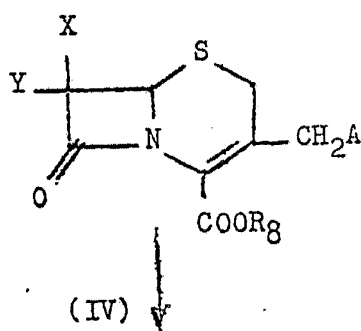
25 De esta forma se preparan a través del éster benzohidrílico los siguientes compuestos: 7-metil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporinato sódico, 7-etinil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporinato sódico, ácido 7-alfa-fenil-7- $\sqrt{2}$ -(4-piridiltio) acetamidocefalosporánico, ácido 7-alfa-etil-7-

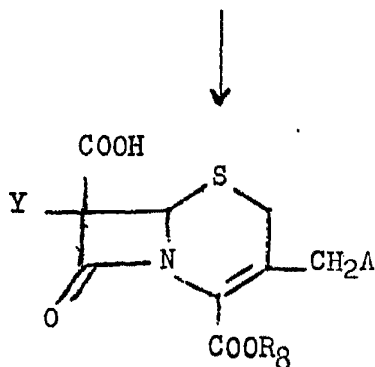
30

1 (D-2-amino-alfa-fenilacetamido)cefalosporánico, 7alfa-ben  
cil-7-(carboximetilfenilacetamido)cefalosporanato disódico  
y ácido 7alfa-vinil-7-(fenilacetamido)cefalosporánico. Me-  
diante una modificación de este procedimiento, procedien--  
5 do a través del 7-difluormetilen, 7-trifluormetil-7-bromo y  
7-trifluormetil-7-aminocefalosporanato, se obtiene 7-(2-tio  
fenacetamido)-7-trifluormetilcefalosporanato sódico.

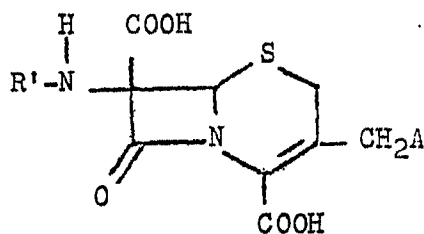
El 7beta-(2-tienilacetamido)-7alfa-tri  
fluormetilcafalosporanato sódico se obtiene por tratamiento  
10 de 7-diazocefalosporanato de benzohidrilo con azida de  $CF_3$ Li  
triethylamonio a la luz ultravioleta para dar 7-azido-7-tri  
fluormetilcefalosporanato de benzohidrilo y procediendo des  
pués en la forma aquí descrita.

Se obtienen nuevas cefalosporinas con un  
15 sustituyente 7-carboxi o carboxi sustituido por los siguien  
tes procesos:





(XXI)



(XXII)

15

20

25

30

Así, según uno de los procedimientos anteriores, el producto intermedio (IV) obtenido en la forma antes descrita se hace reaccionar con un compuesto de hidrocarbilo-litio de fórmula  $R_{10}Li$ , donde  $R_{10}$  representa un grupo hidrocarbilo como alquilo inferior o arilo, por ejemplo n-butillitio, para formar el compuesto 7-litio (XX) que se hace reaccionar con dióxido de carbono para producir el compuesto 7-alfa-carboxi (XXI). Este intermediario se convierte en la carboxi-7-cefalosporina (XXII) utilizando los métodos antes indicados o el sustituyente carboxi puede ser convertido en un derivado de ácido carboxílico tal como un éster, una amida, una hidrazida, una azida o un ácido hidroxámico utilizando procedimientos conocidos. Alternativamente, cuando el compuesto 7-litio se hace reaccionar con disulfuro de carbono en lugar de dióxido de carbono, se obtiene el corres

1 pondiente compuesto 7-ditiocarboxi (-CSSH)..

El 7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido) cefalosporanato sódico se prepara de esta forma a través - del 7-carboxi (y 7-cloroformil)cefalosporanato de benzohi-  
5 drilo. El compuesto puede ser convertido en el correspon-  
diente compuesto de 3-piridinometilo con yoduro potásico en piridina. Otros productos que se pueden obtener por este procedimiento son el 7-hidrazinocarboxil-7-(2-furilacetamido) cefalosporanato sódico y el 7-tiocarboxilmetil-7-(2-furila-  
10 cetamido)cefalosporanato sódico.

Las 7-cianocefalosporinas se preparan - por reacción de 7-halo-7-azido intermedio de fórmula VII an-  
terior con cianuro de tetrabutilamonio para obtener el com-  
puesto 7-ciano-7-azido. Este producto intermedio es reduci-  
15 do después al compuesto 7-ciano-7-amino, este último produc-  
to es acilado y el éster acilado es escindido para obtener la 7-ciano-7-acilamidocefalosporina deseada utilizando los procedimientos antes descritos.

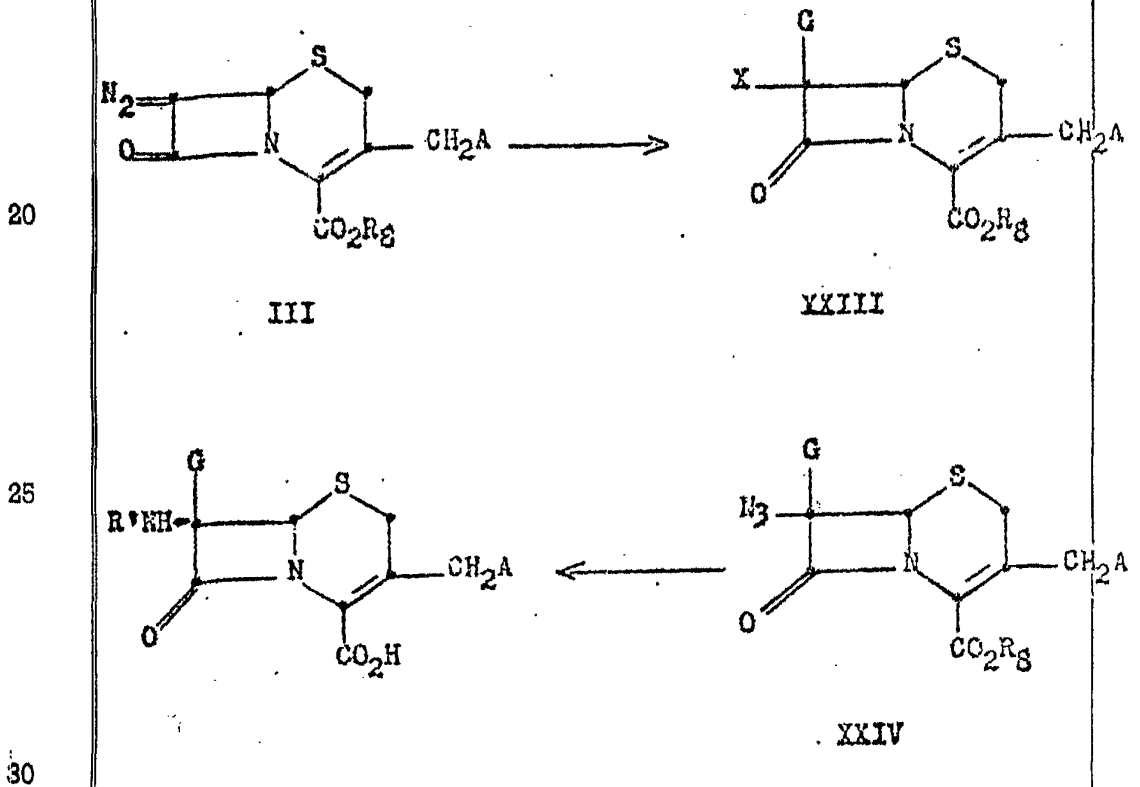
De esta forma se prepara 7alfa-ciano-7-(2-  
20 carboxifenilacetamido)cefalosporanato disódico a partir de 7-bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo. El correspon-  
diente compuesto 7alfa-aminometílico se prepara por reacción de esta sustancia con hidruro de boro en tetrahidrofurano.

Las 7-formilcefalosporinas se preparan  
25 convirtiendo un ácido 7-hidroximetil-7-acilamidocefalospo-  
ránico o el correspondiente ácido 3-CH<sub>2</sub>A-decefalosporánico con un agente oxidante como piridina-trióxido de cromo, pa-  
ra producir el compuesto 7-formílico. Este último compuesto de cefalosporina se convierte en el correspondiente produc-  
30 to 7-carboxi mediante agentes oxidantes suaves, como óxido

1 argéntico. El 7alfa-carboxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico se prepara de esta forma a partir del compues  
to 7-formílico.

5 Las cefalosporinas 7-halogenadas se prepa  
ran sometiendo a reducción los intermediarios 7-halo-7-azido  
de fórmula VII anterior para dar el correspondiente compues  
to 7-halo-7-amino y este intermediario es acilado para dar  
el correspondiente compuesto 7-acilamido-7-halocefalospori  
na. El éster resultante es escindido después y convertido en  
10 su correspondiente carboxilato por medios convencionales co  
mo, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluorecético  
y una solución acuosa de una base.

15 Las nuevas 7-hidrocarbiloxi y 7-hidrocar  
bilitiocefalosporinas pueden ser obtenidas mediante el siguien  
te esquema de reacción:



1 donde R<sub>8</sub> y A son los definidos anteriormente y G representa hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio.

De acuerdo con el esquema de reacción anterior, el compuesto de partida, un éster de un compuesto  
5 7-diazo definido en III, se hace reaccionar con un hipohalito de un alcohol o de un tiol, o con un alcohol en presencia de un halógeno positivo tal como una N-haloamida, por ejemplo N-bromoacetamida, N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida y similares, que reaccionan como si fueran el correspondiente hipohalito. El éster 7-halo-7-hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio resultante (XXIII) es frecuentemente una mezcla de epímeros en 7, que son fácilmente separables por cromatografía. Sin embargo, cuando solamente se obtiene un epímero, puede ser equilibrado a una mezcla de epímeros por tratamiento con un haluro orgánico en un disolvente polar. Para epimerizar estos compuestos intermedios es especialmente útil una sal de litio del haluro apropiado en dimetilformamida.  
10 El producto 7-halo-7-hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio puede reaccionar después con una azida, como azida de litio, para formar el éster 7-hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio-7-azidocefalosporánico (XXIV). Este último compuesto puede ser reducido entonces con hidrógeno o con un agente reductor inorgánico para formar el 7-hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio-7-aminoéster intermedio (XXV) (R' = H). Este último compuesto  
20 puede ser acilado para producir el éster de cefalosporina sustituida. Alternativamente, la reducción del intermediario azido puede realizarse en presencia de un agente acilante para producir directamente estos ésteres. Estos compuestos pueden ser convertidos después en la cefalosporina deseada de fórmula XXV o en sus sales, utilizando los procedimientos

25  
30

1       tos antes descritos.

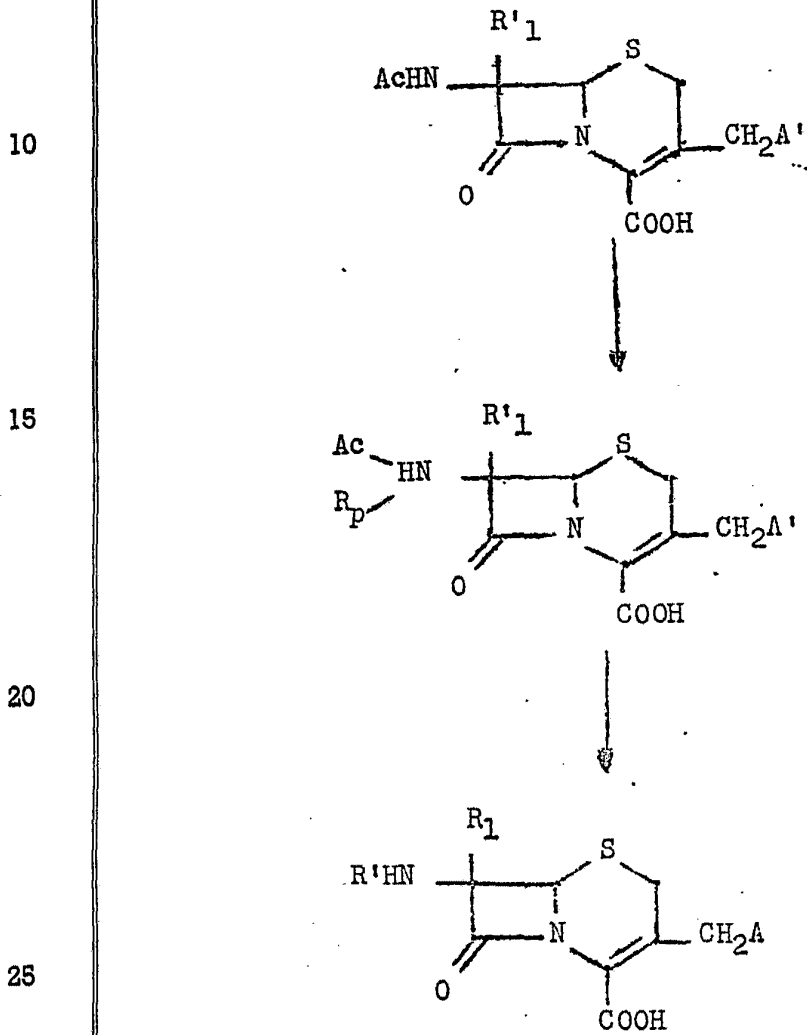
5                               Por tratamiento de los productos 7-amido-7-hidroxicefalosporanato descritos en el párrafo anterior -- con un cloruro de carbonilo, un haluro de sulfamoilo o un --  
5       haluro de alcoxi (inferior) carbonilo, se pueden obtener los correspondientes productos 7-amido-7-carbamoiloxicefalospo-  
nato y 7-amido-7-alcoxicarboniloxicefalospo-  
nato. De esta --  
forma, se preparan los siguientes productos: 7-(2-tienilace-  
tamido)-7-(aminocarboniloxi)cefalosporanato sódico, 7-(2-tie-  
10       nilacetamido)-7-(aminosulfoniloxi)cefalosporanato sódico y 7-(2-tienilacetamido)-7-(metoxicarboniloxi)-cefalosporanato sódico.

15                               Además, se produce el 7alfa-azido-7-beta-  
metoxi (y 7beta-azido-7alfa-metoxi)cefalosporanato de benzo-  
hidrido y el compuesto 7beta-metoxi se convierte en 7beta-me-  
toxi-7-alfa-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidri-  
lo.

20                               Los diversos procedimientos antes descri-  
tos pueden dar lugar a la producción de un epímero particu-  
lar en 7 ó de una mezcla de epímeros en 7; es decir, un com-  
puesto 7alfa-halo-7beta-R<sub>1</sub> ó 7beta-halo-7alfa-R<sub>1</sub>. Cuando se  
obtiene una mezcla de epímeros, estos pueden ser facilmente  
separados por métodos conocidos en esta técnica, tales como  
cromatografía. En algunos casos, cuando solamente se obtie-  
25       ne un epímero, puede ser equilibrado para producir una mez-  
cla de epímeros por procedimientos conocidos.

30                               También se obtienen nuevos productos me-  
diante un nuevo procedimiento en el que el grupo acilo del  
compuesto de 7-acilamidocefalospo-  
rina es sustituido por un  
sustituyente acilo diferente. De acuerdo con este nuevo pro-

1 cedimiento, el compuesto de 7-acilamidocefalosporina se ha-  
ce reaccionar con un agente acilante para obtener una 7-dia-  
cilamidocefalosporina intermedia conteniendo dos sustituyen-  
tes acilo diferentes y el grupo acilo original es después -  
5 separado para obtener un nuevo compuesto de 7-acilamidocefa-  
losporina. Este procedimiento es ilustrado en el siguiente  
esquema de reacción:



1 donde Ac representa un grupo acilo, A', R'<sub>1</sub> y R<sub>p</sub> representan, respectivamente, sustituyentes definidos como A, R<sub>1</sub> y R', - respectivamente o son convertibles en los mismos por separación de cualquier grupo protector o bloqueante.

5 En el procedimiento descrito en el esquema de reacción anterior, las reacciones pueden efectuarse con el ácido libre, aunque en general se ha encontrado que es preferible bloquear o proteger el grupo carboxi por formación de un éster adecuado que puede ser separado fácilmente al final de proceso.

10 La primera etapa de este procedimiento consiste en hacer reaccionar el compuesto de cefalosporina, o un derivado del mismo en el que grupo carboxilo está bloqueado, con un agente acilante, preferiblemente un haluro de acilo, en presencia de un grupo sililo para producir el compuesto 7- diacilamido. Este producto se hace reaccionar después para separar el sustituyente acilo original y producir el compuesto de cefalosporina con el nuevo sustituyente 7-acilamido.

20 La primera etapa de producción del producto diacilado se efectúa mejor poniendo en contacto íntimo el compuesto de cefalosporina y el agente acilante en un medio disolvente adecuado, en presencia de un derivado silílico trisustituido de una amida negativamente sustituida. La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción no es especialmente crítica y son generalmente satisfactorias unas temperaturas del orden de -20 °C a 100 °C, aunque preferimos efectuar la reacción a temperaturas de unos 25° a 40 °C. Varios disolventes que no contienen un hidrógeno activo como cloroformo, acetonitrilo, cloruro de metileno, dioxano, ben

25

30

1 ceno, halobenceno, tetracloruro de carbono y éter dietílico  
son los más adecuados como medios en la reacción.

5 Se pueden utilizar varios compuestos tri-  
hidrocarbilsilílicos en los que el sustituyente hidrocarbilo  
es un alquilo inferior (1 a 6 átomos de carbono), arilo como  
fenilo o un grupo aralquilo como bencilo. Estos compuestos  
se preparan fácilmente por reacción de cantidades equimole-  
culares y un haluro de trihidrocarbilsililo con una amida o  
imida negativamente sustituida. Sin embargo, generalmente -  
10 se prefiere utilizar un derivado de trialquil (inferior) si-  
lilo y en especial el derivado trimetilsilílico ya que este  
producto es barato y fácilmente asequible. Las amidas e iri-  
das negativamente sustituidas que pueden ser mencionadas son  
succinimida, ftalimida, cianocetamida, trifluoracetamida, -  
15 benzamida, p-nitrobenzamida, tricloroacetamida, sulfonamida  
y similares. Son ejemplos de derivados trialquil (inferior)  
silílicos especialmente útiles que pueden ser mencionados -  
la N-trimetilsililtrifluoracetamida y la N-trimetilsililftal  
amida.

20 En general, se prefiere llevar a cabo --  
las reacciones anteriores con un compuesto de cefalosporina  
en el que el grupo carboxi está bloqueado o protegido, ya -  
que con estos derivados se obtienen rendimientos máximos --  
del producto deseado. Para este fin, el sustituyente carboxi  
25 es bloqueado formando un éster adecuado como éster bencílico,  
benzohidrílico, p-nitrofenílico, trimetilsilílico, tricloroe  
toxi, p-metoxibencílico, ftalimidometílico o succinimidometí  
lico, que son fácilmente separados por procedimientos muy -  
conocidos. Además, en general se prefiere bloquear o prote-  
30 ger cualquier grupo amino presente en el compuesto de cefa-

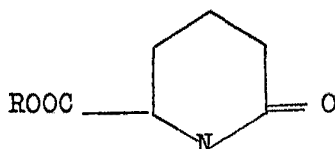
1 losporina de partida, ya que con estos derivados se obtienen  
rendimientos máximos de los productos deseados. Para este -  
fin, los grupos son preferiblemente bloqueados con sustituyentes que son fácilmente separados. Estos grupos son muy -  
5 conocidos en la técnica. Por ejemplo, la forma más conveniente de bloquear el grupo amino es empleando un grupo como -  
tricloroetoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benzoilmetoxi-  
carbonilo, trimetilsililo, p-metoxi-benciloxi, o-nitrofenil-  
tio y similares.

10 La etapa de separar el grupo acilo original puede ser efectuada por varios métodos, a saber, prolongando el tiempo de reacción, mediante adición de un alcohol como un alcohol inferior o un alquiltiol inferior o por hidrólisis en una solución acuosa conteniendo una pequeña -  
15 cantidad de un ácido o de una base. Así, en algunos casos la escisión es efectuada por adición de un alcohol inferior o de un alquil (inferior) tiol conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, un alcohol como alcohol bencílico o el correspondiente tiol. La escisión proporciona el compuesto de cefalosporina monoacilado indeseado o también puede dar lugar a la producción de una mezcla de los compuestos monoacilados. En este último caso, el compuesto de cefalosporina monoacilados deseado se recupera por procedimientos de separación como cromatografía que son muy conocidos en la técnica.

25 Este procedimiento es especialmente adecuado para reemplazar el grupo aminoacilado de la cadena lateral 7-(aminoacilamido) de las cefalosporinas, como las obtenidas por fermentación y derivados de las mismas, que -  
30 contienen otros sustituyentes en la posición 3. Así, de acuerdo con una realización específica de este proceso, un compues

1 to de cefalosporina como la cefalosporina C o ácido 7-(D-5'  
-amino-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-  
cefam-4-carboxílico o derivados de la misma, se hace reaccio  
nar con un agente acilante en presencia de un radical sili-  
5 lo trisustituido para obtener el derivado 7-diacilamido con-  
teniendo dos grupos acilo diferentes. El producto diacilado  
puede ser escindido selectivamente para separar el grupo -  
alfa-aminoadipoílo y obtener el compuesto diferente de 7-  
acilamidocefalosporina deseado. Aunque el compuesto de cefa-  
10 losporina per se puede ser transesterificado mediante nues-  
tro procedimiento, hemos encontrado que el proceso es favori-  
tado y que se obtienen rendimientos máximos del nuevo com-  
puesto 7-acilamido bajo condiciones óptimas cuando los sus-  
tituyentes amino y carboxi del compuesto de cefalosporina es-  
15 tán bloqueados o protegidos durante la realización del pro-  
ceso. Los diversos grupos bloqueantes o protectores antes -  
mencionados son también adecuados para este fin. Así, por -  
ejemplo, para reemplazar el alfa-aminoadipoílo de la cadena -  
lateral de las cefalosporinas antes mencionadas por otro --  
20 grupo acilo, tanto el grupo carboxi de la posición 4 como -  
el grupo carboxi del sustituyente aminoadipoílo son bloquea-  
dos y el grupo amino es protegido de forma análoga. El deri-  
vado bloqueado resultante se hace reaccionar con un agente  
acilante, preferiblemente un haluro de ácido como el cloru-  
25 ro, en presencia del derivado silílico trisustituido de la  
amida o imida negativamente sustituida para producir el de-  
rivado 7-diacilamido. Durante esta reacción de acilación se  
produce cierta escisión del grupo alfa-aminoadipoílo, pero  
la mayor parte del producto se obtiene en forma de derivado  
30 diacilado.

1                    Cuando el grupo protector del sustituyen-  
te amino de la porción aminoadipóilo, tal como un grupo tri-  
cloroetoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo, se separa por me-  
dios adecuados, se produce una escisión selectiva del grupo  
5    aminoadipóilo. Esta separación del grupo protector de la fun-  
ción amino da lugar aparentemente a una ciclación interna -  
del grupo aminoadipóilo y el resultado es la escisión del -  
grupo como éster alfa-carboxílico de fórmula:



15                    Nuestra evidencia actual indica que este  
es el mecanismo de esta escisión, sin embargo no deseamos -  
quedar comprometidos por esta explicación de como se produ-  
ce la escisión ya que estudios posteriores pueden establecer  
que el producto es escindido en alguna otra forma.

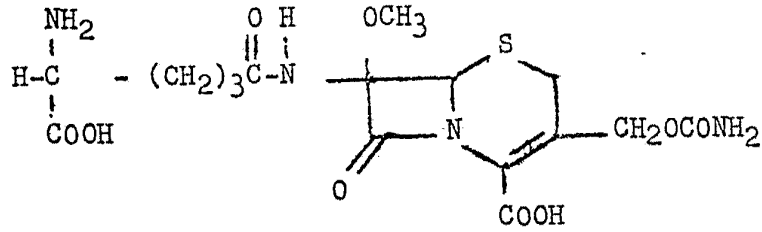
20                    La escisión de los grupos protectores so-  
bre las funciones amino y carboxi se realiza por procedimien-  
tos muy conocidos. Así, por ejemplo, el grupo tricloroetoxi-  
carbonilo es separado por reacción con cinc y ácido acético  
y los grupos terc-butoxicarbonilo y benzohidrilo son separa-  
dos por reacción con ácido trifluoracético.

25                    Los nuevos compuestos 7-diacilamido no  
solamente son útiles como intermediarios en la preparación de  
cefalosporinas monoaciladas sino que son útiles productos an-  
timicrobianos, activos contra varios microorganismos patóge-  
nos.

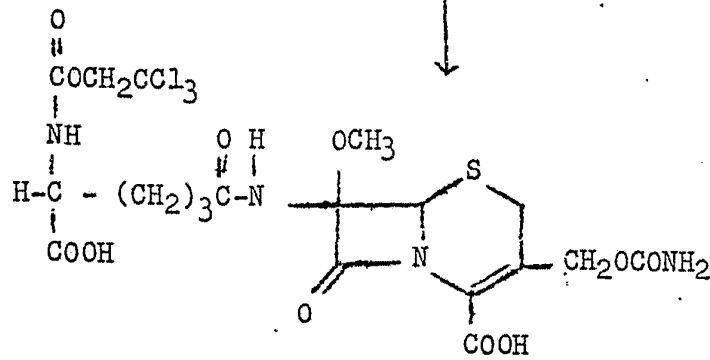
30                    El ácido 7-(D-5'-amino-5'-carboxivalera-

1 mido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico se  
puede convertir en el correspondiente compuesto 7-(2-tienil  
acetamido) según los procedimientos del siguiente esquema -  
de reacción:

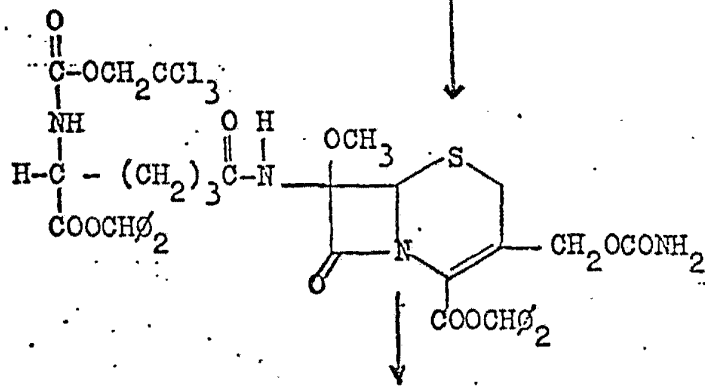
5



10



15



25

30

1

5

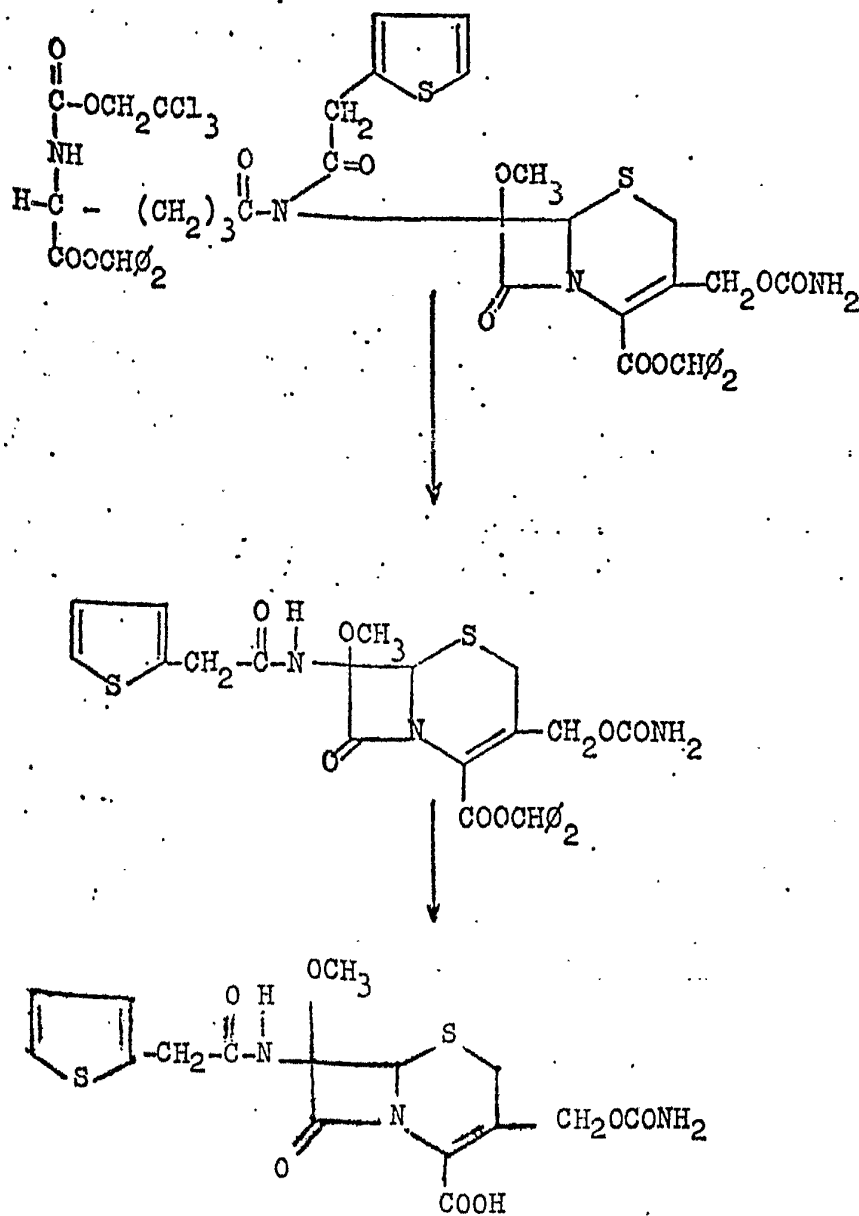
10

15

20

25

30



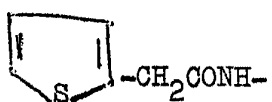
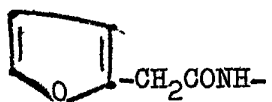
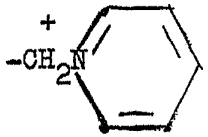
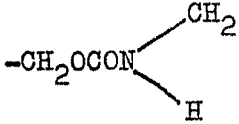
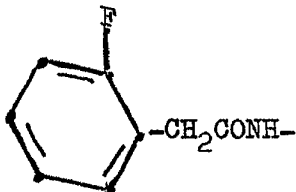
En el procedimiento anterior, el compuesto inicial es acilado por reacción con cloruro de tricloroetoxicarbonilo para producir el derivado N-tricloroetoxicarbonílico que, por alquilación con difenildiazometano, es convertido en el éster dibenzohidrílico. Por reacción del compuesto de cefalosporina resultante con trimetilsililtrifluorace-

1 tamida y cloruro de 2-tienilacetilo, se obtiene el compuesto  
7-[(D-5'-tricloroetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)-(2-  
tienil-acetilamino)]7. Este grupo aminoadipóilo es después es  
5 cindido por reacción con cinc en presencia de ácido para ob-  
tener el éster benzohidrílico del ácido 3-carboiloximetil-7-  
(2-tienil)acetamidodecefalosporánico, que es desbloqueado -  
después para separar el grupo benzohidrilo y formar el áci-  
do libre. Este producto puede ser convertido en una sal por  
métodos conocidos.

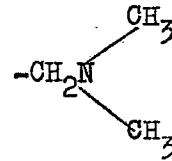
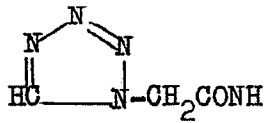
10 Otros agentes acilantes como los defini-  
dos en R<sub>1</sub> pueden ser utilizados en lugar del cloruro de 2-  
tienilacetilo indicado en el esquema de reacción anterior  
para producir los correspondientes compuestos 7-acilamido-  
cefem. Cuando se utilizan estos agentes acilantes, es nece-  
15 sario evitar el uso de agentes acilantes que contengan sus-  
tituyentes que serían afectados durante las reacciones. Así,  
los sustituyentes amino, carboxi o hidroxí del agente aci-  
lante deben ser bloqueados o protegidos con grupos como los  
mencionados antes y después posteriormente separados. Son -  
20 ejemplos de otros agentes acilantes específicos que podemos  
mencionar el cloruro de fenilacetilo, cloruro de 2-furilace-  
tilo, cloruro de tiofenoxiacetilo, cloruro de alfa-azidofen-  
lacetilo y similares. Alternativamente, en lugar de los ha-  
luros de ácido se pueden utilizar otros agentes acilantes -  
25 como los anhídridos mixtos. Este método de trans-acilación  
es en realidad un valioso avance en esta técnica ya que pro-  
porciona un medio de preparación de cefalosporinas contien-  
do diferentes sustituyentes 7-acilamido en lugar del grupo  
aminoadipóilamido y con ello evita la necesidad de conver-  
30 tir en primer lugar las cefalosporinas conocidas al corres-

1 pondiente compuesto de ácido 7-aminocefalosporánico y des-  
 pués acilar este producto. Además de utilizar cefalospori-  
 nas producidas por fermentación como materiales de partida  
 en este procedimiento, se pueden utilizar los derivados de  
 5 estas cefalosporinas que contienen otros sustituyentes en  
 3 en lugar del sustituyente carbamoiloximetilo o acetoxime-  
 tilo como 3-sustituyentes de fórmula general  $\text{CH}_2\text{A}$  defini-  
 dos anteriormente. Alternativamente, se pueden preparar --  
 otras cefalosporinas 3-sustituídas, por ejemplo, a partir -  
 10 de las 3-acetoximetil-7-acilamidocefalosporinas, por métodos  
 muy conocidos en esta técnica.

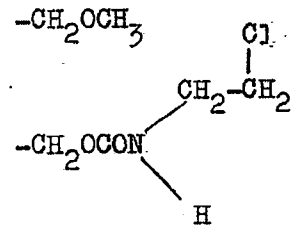
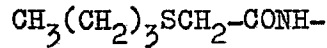
Así, en la siguiente tabla damos algunos  
 ejemplos de otras cefalosporinas con un sustituyente 7-meto-  
 xi ó 7-hidrógeno que pueden ser preparadas por los procedi-  
 15 mientos antes descritos:

	<u>sustituyentes 7-acilamido</u>	<u>3-sustituyente</u>
		$-\text{CH}_3$
20		+ 
25	$\text{Ø-S-CH}_2\text{-CONH-}$	
30		$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$

1



5



10

Por tratamiento de los 3-acetoximetil-cefalosporanatos con un reactivo o combinación de reactivos adecuados, es posible introducir diversos sustituyentes en la posición 3 del núcleo de cefalosporina en lugar del grupo acetoxi. Los reactivos adecuados son, por ejemplo, fosgeno y una amina secundaria, isocianatos, toluensuccinatos de metales alcalinos, azidas de metales alcalinos, polihidroxibenceno, N-alquil(inferior)indol, tiourea, mercaptanos, pentacloruro de fósforo, tiocianatos, xantatos de cilcoalquilo, piridina, ácido tiobenzóico, N-alquil y N, -N-dialquiltioureas o N-alquil y N,N-dialquiltiocarbamatos de metales alcalinos y similares. De esta forma, se pueden preparar los siguientes productos: ácido 3-piridinometil-7-metoxi-7-(2-furilacetamido)decefalosporánico, 3-tiouronio-metil-7-metoxi-7-fenilacetamidodecefalosporanato, ácido 3-(etil-tiometil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(N,N-dimetiltiocarbamoiltiometil)-7-metoxi-7-tetrazolilacetamidodecefalosporánico, ácido 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido)-3-piridinodecefalosporánico, ácido 3-(benzoiltiometil)-7-metoxi-7-(2-carboxi-3-fenilacetamido)decefalosporáni-

15

20

25

30

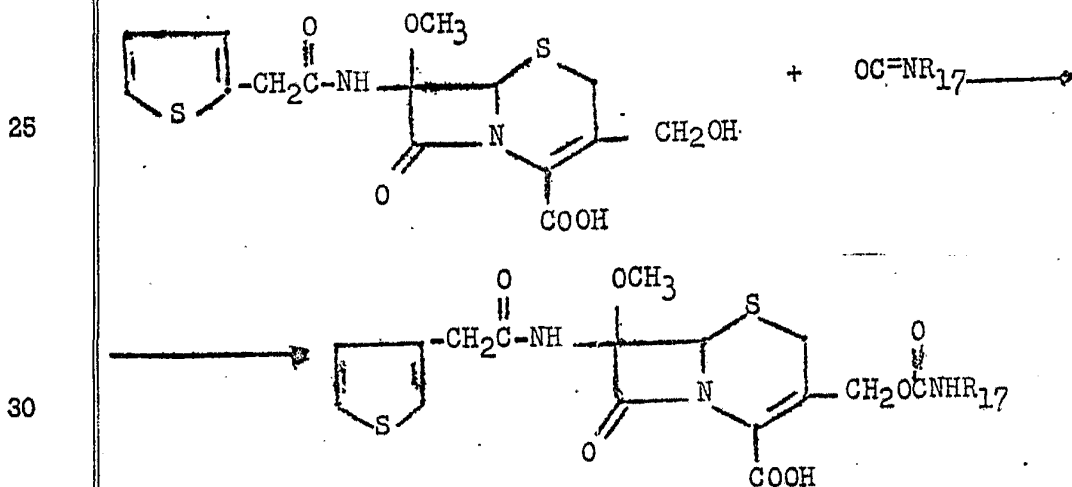
1 co, ácido 3-(toluen-p-sulfonilmetil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(azidometil)-7-metoxi-  
7-(2-furilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(2,4-dihidro  
5 xibencil)-7-metiltio-7-fenilacetamidodecefalosporánico, áci  
do 3-(N-metilindol-3-il)-7-benciloxi-7-fenilacetamido decefa  
losporánico, ácido 3-(amidinotiometil)-7-metoxi-7-(2-tieni-  
lacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(4-metiltiazol-2-il  
10 mercaptometil)-7-metiltio-7-(2-tienilacetamido)decefalospo-  
ránico, ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilmercaptometil)-7-meto-  
xi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(tiociana  
tometil)-7-metoxi-7-(2-furailacetamido)decefalosporánico, -  
trifluoracetato de ácido 3-(clorometil)-7-metoxi-7-(2-tieni  
lacetamido)decefalosporánico y ácido 3-piridiniometil-7-  
carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)-decefalosporánico.

15 Además, el 7-acetoxi-7-(2-tienilacetami-  
do)cefalosporanato sódico puede ser tratado con acetileste-  
rasa cítrica en presencia de hidróxido sódico para dar 3-  
hidroximetil-7-hidroxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporana-  
to sódico y este último compuesto puede ser tratado con iso  
20 cianato de clorosulfonilo para dar ácido 3-carbamoiloxime-  
til-7-carbamoiloxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico.  
Asimismo, por tratamiento de ácido 7-acetamido-7-metoxice-  
falosporánico con acetilesterasa se obtiene ácido 3-hidroxi  
metil-7-acetamido-7-metoxidecefalosporánico, cuyo compuesto  
25 puede ser convertido en la correspondiente sal sódica por -  
medios convencionales. Siguiendo este procedimiento, tam--  
bién se puede preparar el siguiente producto: 3-hidroximetil-  
7-metoxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)decefalosporanato só-  
dico. El producto ácido 3-metil-7-metoxi-7-(2-tienilaceta-  
30 mido)cefalosporánico se obtiene por hidrogenación de 7-me-  
toxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico en presen-

1 cia de un catalizador adecuado.

Un método para la introducción de una -  
porción N,N-dialquil(inferior) carbamoiloximetilo o amino-  
carboniloximetilo heterocíclico en la posición 3 de estos  
5 productos (I) consiste en tratar un análogo 3-hidroximetílico  
y un ácido 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)  
cefalosporánico con fosgeno y una dialquil(inferior)amina,  
en presencia de una base. De esta forma se pueden obtener  
los siguientes productos: 3-(N,N-dimetilcarbamoiloximetil)  
10 -7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico y 3-  
(pirrolidinilcarboniloximetil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetami-  
do)-decefalosporanato sódico.

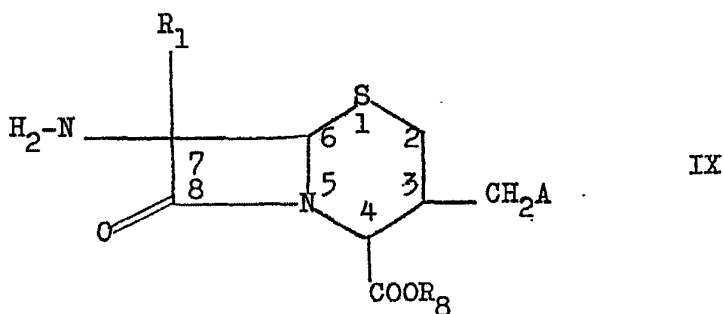
Los productos de carbamoiloximetilcefalos-  
porina N-monosustituídos (1) se obtienen por tratamiento de  
15 un 3-hidroximetil-7-amidodecefalosporanato con un isociana-  
to adecuado. De esta forma se obtiene 3-(N-metilcarbamoilo-  
ximetil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato -  
sódico por tratamiento de 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tie-  
nilacetamido)decefalosporanato sódico con isocianato de me-  
20 tilo, en presencia de bicarbonato sódico. Siguiendo este --  
procedimiento ilustrado, en el siguiente esquema de reac-  
ción, se pueden obtener los correspondientes productos:



1 donde R<sub>17</sub> es clorometilo, 2-cloroetilo, terc-butilo, etilo, etoxycarbonilo, p-tolilsulfonilo, fenilo o benzohidrilo.

5 Una via alternativa para la preparaci3n de los compuestos 7-R<sub>1</sub>-7-amino de f3rmula IX anterior consiste en hacer reaccionar un compuesto 7-amino de f3rmula II con un aldehido arom3tico para formar un imino-aducto, - tratar este imino-aducto con un reactivo definido que - forma un aducto 7-R<sub>1</sub>-base de Schiff y despu3s regenerar la porci3n amino.

10 M3s espec3ficamente, esta via alternativa puede ser utilizada para preparar compuestos de la siguiente f3rmula:



20 donde A y R<sub>8</sub> son los definidos anteriormente y R<sub>1</sub> es alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior) tio, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquil(inferior)tio, hal3geno, haloalquilo inferior, alcanoil(inferior)oxi, (alfa-hidroxi)alquilo inferior, (alfa-hidroxi)alqueno inferior, derivados de etileno beta-sustituido, alilo, bencilo, ciano, nitroso, carbamo3ilo, carboalcoxi inferior, sulfo, - sulfonoilo, alquil(inferior)sulfo, fosfo, nitro, carboxi y ditiocarboxi.

30 El material de partida es el compuesto -

1 7-NH<sub>2</sub> de fórmula II anterior que se hace reaccionar con un  
alhehido aromático, preferiblemente uno que contenga como -  
5 mínimo un sustituyente o- ó p-electronegativo, seleccionado  
entre el grupo formado por nitro, metilsulfonilo, ciano, -  
carboxilo, derivados y similares. La sustancia reaccionante  
preferida es el p-nitrobenzaldehido.

El material de partida y el aldehido aro-  
mático se mezclan entre sí en cantidades aproximadamente equi-  
moleculares, en un disolvente inerte. Los disolventes ade-  
10 cuados son dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetil  
sulfóxido, benceno, tolueno y similares. El aldehido puede --  
ser empleado en exceso molar si se desea. La reacción trans-  
curre rapidamente a temperaturas que oscilan entre el ambieu-  
te y la temperatura de reflujo del disolvente. Como esta -  
15 condensación es una reacción de equilibrio y como el agua -  
es uno de los productos de la reacción, se separa el agua -  
de la participación activa en nuevas reacciones por cualquier  
20 ra de los métodos habituales, incluida la destilación azeo-  
trópica, tamices moleculares o ésteres bóricos. El método -  
particular depende de los parámetros exactos de la reacción.  
La reacción se termina por evaporación del disolvente. El -  
derivado imino es recuperado después y utilizado en la si--  
guiente etapa.

Esta última implica la introducción del  
25 grupo R<sub>1</sub> en el átomo de carbono adyacente al nitrógeno imí-  
nico. Esta reacción tiene lugar en presencia de un disolven-  
te inerte, como los citados anteriormente y en presencia --  
también de una base orgánica o inorgánica. Se prefiere uti-  
lizar bases orgánicas, como aminas terciarias o piridinas.  
30 Una amina terciaria específica preferida es la di-isopro--

1 piletilamina, aunque se puede utilizar cualquier alquil(inferior)amina terciaria. También se pueden emplear bases --  
 5 inorgánicas, como NaH, NaOH, KOH, carbonatos o bicarbonatos, etc. Por ejemplo, la reacción se puede efectuar en "vidrio blando" que contiene una base inorgánica soluble suficiente para catalizar la reacción.

10 La sustancia reaccionante específica empleada en la reacción con el compuesto amínico para dar el grupo  $R_1$  elegido depende evidentemente del grupo  $R_1$  deseado.

La siguiente lista es útil para la definición de cada sustancia reaccionante en función del grupo  $R_1$  final.

<u>Sustancia reaccionante</u>	<u><math>R_1</math></u>
1. sulfato o haluro de alquilo inferior	alquilo inferior
2. haluro de alcanóilo inferior	alcanóilo inferior
3. peróxido de alquilo inferior	alcoxi inferior
4. peróxido de haloalquilo inferior	haloalcoxi inferior
5. disulfuro de alquilo inferior	alquil(inferior)tio
6. disulfuro de haloalquilo inferior	haloalquil(inferior)tio
7. hipohalito de terc-butilo o hipohalito de perhalometilo	halógeno
8. haloalcano inferior	haloalquilo inferior
9. peróxido de alcanóilo inferior	alcanoil (inferior)oxi
10. formaldehido o alquil(inferior)-aldehido	(alfa-hidroxi)alquilo inferior
11. alquil(inferior)cetona reactiva	(alfa-hidroxi)alquilo inferior ramificado

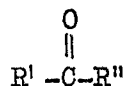
	<u>Sustancia reaccionate</u>	<u>R<sub>1</sub></u>
1	12. derivados de etileno reactivos	etilo-beta-sustituído
	13. haluro de alilo	alilo
	14. haluro de bencilo	bencilo
5	15. bromuro de cianógeno	ciano
	16. haluro de nitrosilo	nitroso
	17. haluro de carbamoilo	carbamoilo
	18. haloformiato de alquilo inferior	carboalcoxi inferior
	19. cloruro de sulfurilo	sulfo
10	20. cloruro de sulfamoilo	sulfamoilo
	21. haluro de alquil(inferior). sulfonilo	alquil(inferior) sulfo
	22. oxiclорuro de fósforo	fosfo
	23. nitrato de acetónacianhidrina	nitro
15	24. dióxido de carbono	carboxi
	25. disulfuro de carbono	ditiocarboxi

El término "(alfa-hidroxi)alquilo inferior"  
se utiliza para designar un grupo de fórmula:



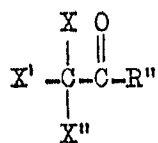
donde R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

25 El término "alquil(inferior cetona reactiva" se utiliza para designar una cetona de fórmula



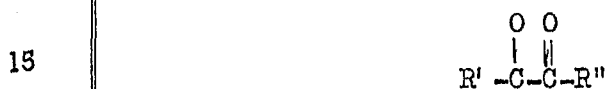
30 donde uno de los radicales R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es un grupo alquilo inferior halogenado, siendo el carbono halogenado adyacente a la

1 función carbonilo; o uno de los radicales R' o R" es un gru  
po alquilcarbonilo. Siendo el carbonilo adyacente al carboni  
lo de la cetona, el otro radical R o R" es alquilo inferior.  
Así, como ilustración, un tipo de "alquil(inferior)-cetona  
5 reactiva" es:



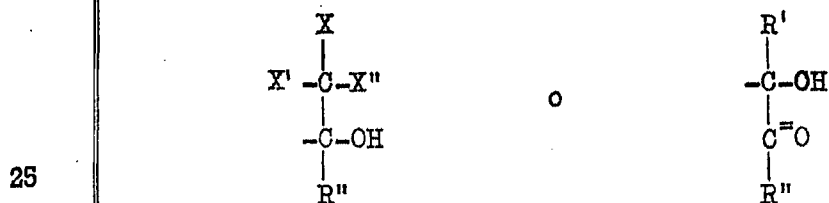
10 donde X es halógeno, X" es halógeno o hidrógeno y X' es ha  
lógeno, hidrógeno o alquilo inferior; y R" es alquilo infe  
rior.

El otro tipo es:



donde R' es hidrógeno o alquilo inferior y donde R" es al  
quilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior o ha  
loalcoxi inferior.

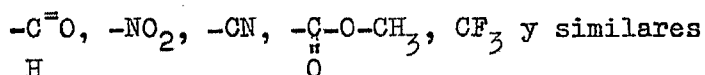
20 El término "(alfa-hidroxi)alquilo inferior  
ramificado" se refiere a un grupo de fórmula:



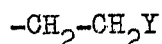
donde X, X', X", R' y R" son los definidos anteriormente.

30 El término "derivado de etileno reactivo"  
se utiliza para referirse a un compuesto etilénicamente in  
saturado que es activado por la presencia de uno o más gru

1 pos fuertes aceptores de electrones. Por ejemplo, están comprendidos los compuestos de fórmula:  $\text{CH}_2=\text{CHY}$  donde Y es:



El término "etilo beta-sustituído" se emplea para referirse al siguiente grupo:



10 donde Y es el definido anteriormente.

Después de la reacción entre el compuesto imino y la sustancia reaccionante para formar los nuevos compuestos 7-R<sup>1</sup>, la porción imino es transformada de nuevo en amino.

15 Esta regeneración se efectúa por aminólisis o hidrazinólisis, en presencia de una cantidad catalítica de ácido. Se emplea preferiblemente hidrocloreuro de anilina que sirve como fuente de amina y ácido. Cuando se utilizan hidrazina o derivados de hidrazina, como fenilhidrazina, 2,4-dinitrofenilhidrazina y similares, se agrega ácido. También se pueden emplear otras hidrazinas o aminas. Los medios preferidos son los alcoholes inferiores, como metanol, etanol y similares. Se pueden emplear los ácidos o bases habituales. Por ejemplo, se puede utilizar ácido clorhídrico, p-toluensulfónico o anilina. La única limitación es que no se produzca ninguna hidrólisis o daños del anillo indeseables.

25 El ácido 7-R<sub>1</sub>-7-aminocefalosporánico y los ésteres de ácido 7-R<sub>1</sub>-7-aminodecefalosporánico de fórmula IX anterior preparados de esta manera pueden ser conver

30

1        tidos después en los compuestos de cefalosporina siguiendo los procedimientos antes descritos.

5        La etapa de acilación de los compuestos 7-amino de fórmula IX anterior se efectúa haciendo reaccionar la amina con el ácido de acilo en presencia de un agente activante como dicitclohexil-di-imida, con el anhídrido de acilo, con un haluro de acilo como cloruro de ácido o con un éster activado del ácido como el éster p-nitrofenílico. En el proceso de acilación reductiva de los  
10        compuestos 7-azido de fórmula anterior, la acilación reductiva se efectúa preferiblemente en presencia del anhídrido de acilo. Los siguientes ejemplos y en especial los ejemplos 1E, 2C, 3B, 4B, 5, 6B, 7E, 8B, 9B, 10C, 11C, 12C, 13B, 14D, 15D, 16D, 17D, 18F, 19C, 20C, 21C, 22C, 23D, 24E, 25, 26D, 27D, 28F, 29D, 30B y 31D ilustran, pero no  
15        limitan, el procedimiento de la presente invención.

EJEMPLO I

A. 7-Diazocefalosporanato de bencilo

20        Una mezcla de 10 g de nitrito sódico, 4,5 g de sal de ácido p-toluensulfónico de 7-aminocefalosporanato de bencilo, 300 ml de cloruro de metileno y 300 ml de agua/hielo se sacude en un embudo de separación. Se añaden 1,6 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en tres  
25        porciones, a lo largo de veinte minutos. El embudo de separación se sacude fuertemente durante este tiempo. Se separa la capa de cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida hasta 40 ml.

B. 7-Azido-7-bromocefalosporanato de bencilo

30        A la solución de 7-diazocefalosporanato

- 1 de bencilo en 40 ml de cloruro de metileno se añaden 40 ml  
de nitrometano y la solución resultante se enfría en un ba-  
ño de hielo. A esta solución se añaden 80 ml de azida de --  
trietilamonio en cloruro de metileno, preparada en la forma  
5 descrita a continuación. A esta mezcla de reacción se añaden  
después 40 ml de cloruro de metileno conteniendo la bromo--  
azida preparada en la forma descrita más adelante, con bue-  
na agitación. Cuando cesa el desprendimiento de gas, se aña-  
den 200 ml de tiosulfato sódico, 0,1 N y la mezcla se agita  
10 fuertemente. Después se separa la capa orgánica y se agre-  
gan 200 ml de agua. A esta mezcla se añade entonces bicar-  
bonato sódico sólido en pequeñas porciones hasta que la fa-  
se acusosa permanece a pH 7 después de sacudir. Entonces se  
separa la capa orgánica, se seca con sulfato magnésico y se  
15 evapora a presión reducida para dar 4,8 g de 7-azido-7-bro-  
mocefalosporanato de bencilo crudo en forma de un aceite -  
pardo. El producto es purificado por cromatografía sobre -  
120 g de gel de sílice utilizando hexano/benceno en la pro-  
porción 1:1 y 1:3 para eluir el producto. Las fracciones --  
20 que contienen producto limpio se combinan y evaporan para -  
dar 7-azido-7-bromocefalosporanato de bencilo.  
IR (película líquida); 4,7  $\mu$  (azida), 5,60  $\mu$  (carbonilo de  
beta-lactama), 5,75  $\mu$  (ésteres). RMN <sup>TMS</sup> (100MHz): 2.01  $\delta$   
GDCl<sub>3</sub>  
25 (S, 3H, CH<sub>3</sub>C-O). 3,42  $\delta$  (AB, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 4,68 y 4,71  $\delta$  (sin-  
gletes, hidrógenos C-6). Cromatografía en capa delgada: Rf  
0,70 sobre gel de sílice G utilizando metanol al 1% en clo-  
roformo.  
30 La solución de azida de trietilamino se -

1 prepara mezclando 6,0 g de azida sódica, 20 ml de agua y  
50 ml de cloruro de metileno, enfriando esta mezcla de reac-  
ción a 0° C y agregando 6 ml de ácido sulfúrico concentrado.  
La mezcla de reacción resultante se agita durante diez minu-  
5 tos, se separan las capas y la capa acuosa se lava con una  
pequeña cantidad de cloruro de metileno que se agrega a la  
fase de cloruro de metileno previamente separada. Después  
de secar con cloruro cálcico, la solución en cloruro de me-  
tileno se neutraliza a pH 7 con trietilamina y el volumen -  
10 final se ajusta a 100 ml con cloruro de metileno.

La solución de bromoazida se prepara en-  
friando a 0°C una mezcla formada por 26 g de azida sódica,  
80 ml de cloruro de metileno y 6,4 g de bromo, agregando 20  
ml de ácido clorhídrico concentrado, agitando la mezcla de  
15 reacción en un baño de hielo durante tres horas, separando  
la fase orgánica, lavando la fase acuosa con una pequeña -  
cantidad de cloruro de metileno que se agrega a la fase or-  
gánica separa y ajustando el volumen a 100 ml con cloruro -  
de metileno.

20

C. 7-Azido-7-metoxicefalosporanato de bencilo

25

Una solución de 7-azido-7-bromocefalospora-  
nato de bencilo en metanol se trata con un equivalente de -  
fluorborato de plata seco. Forma rápidamente un precipitado  
de colorante. La mezcla se agita a 22° C durante dos horas  
y 3/4. El sólido se separa por filtración y el filtrado se -  
evapora para dar 7-azido-7-metoxicefalosporanato de bencilo  
crudo. El producto crudo se cromatografía sobre gel de síli-  
ce utilizando cloroformo al 2% en benceno. El producto desea-  
do tiene un espectro RMN <sup>TMS</sup> (parcial, 100 MHz) 2,02δ(S, 3H,  
30 CDCl<sub>3</sub>)

1  $\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}$ ), 3,60  $\delta$  (S, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). IR (película líquida): inten-  
sa absorción a 4,70  $\mu$  (azida), 5,60  $\mu$  (beta-lactama), 6,76  $\mu$   
5 (ésteres). Cromatografía en capa delgada: Rf 0,65 sobre gel  
de sílice G con metanol al 1% en cloroformo.

D. 7-Acetamido-7-metoxicefalosporanato de bencilo

Una mezcla de 70,5 mg de 7-azido-7-metoxi-  
cefalosporanato de bencilo, 69,5 mg de óxido de platino y  
5,0 de anhídrido acético es hidrogenada a la presión atms-  
10 férica durante 16 horas. El disolvente se evapora a presión  
reducida y el producto crudo se cromatografía sobre 12 g de  
gel de sílice utilizando cloroformo y cloroformo con 1-5 %  
de metanol. El 7-acetamido-7-metoxicefalosporanato de benci-  
lo crudo eluye con metanol al 1 % en cloroformo. El produç-  
15 to tiene un espectro IR (película líquida): 3,0  $\mu$  (NH), 5,60  
 $\mu$  (carbonilo de beta-lactama), 5,75  $\mu$  (ésteres), 5,93 y 6,60  
 $\mu$  (amida) y absorción nula a 4,7  $\mu$  (azida). RMN <sup>TMS</sup> (par-  
cial, 100 MHz): 2,01  $\delta$  (S,  $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ ), 2,07 y 2,10  $\delta$  (singlete,  
20  $\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}$ ), 3,50  $\delta$  (singlete,  $\text{OCH}_3$ ), 5,20  $\delta$  (singlete, hidró-  
geno C-6).

Cromatografía en capa delgada: Rf 0,40 en gel de sílice G  
con 5 % de metanol en cloroformo.

25 E. 7-Acetamido-7-metoxicefalosporanato potásico

Una solución de 25 mg de 7-acetamido-7-  
metoxicefalosporanato de bencilo en 3 ml de metanol acuoso  
líquido se hidrogena utilizando 25 mg de catalizador de paladio  
30 al 10 % en carbón a 40 psi (2,8 Kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno, duran-

1 te una hora. Se filtra la mezcla y el pH del filtrado se -  
ajusta a 8 con bicarbonato potásico. La solución acuosa se  
liofiliza para dar 7-acetamido-7-metoxicefalosporanato po-  
tásico.

5

EJEMPLO 2

A. 7-Aminocefalosporanato de benzohidrilo

A una suspensión de 6,8 g (0,025 moles)  
de ácido 7-aminocefalosporánico en 300 ml de dioxano exen-  
to de peróxido, a la temperatura ambiente, se añaden con -  
10 agitación 4,3 g (0,022 moles) de monohidrato de ácido p-to-  
luensulfónico. La solución transparente se concentra a va-  
cío y se lava dos veces con dioxano.

El residuo se disuelve en 300 ml de dio-  
xano a la temperatura ambiente y se añade gota a gota, a lo  
15 largo de quince minutos, una solución de 10 g (0,05 moles)  
de difenildiazometano en 25 ml de dioxano. La solución de  
color vino se agita durante treinta minutos más y después  
se añaden 25 ml de MeOH para destruir el  $\phi_2\text{CN}_2$  en exceso.  
La mezcla se concentra a vacío y el residuo se reparte entre  
20 200 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 200 ml de agua conteniendo 10 g de  $\text{K}_2$   
 $\text{HPO}_4$  (pH 8,5). La fase orgánica se lava con agua, se seca -  
sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra a vacío para dar un aceite.

El aceite se agita con 100 ml de éter du-  
rante una hora. El precipitado se filtra, se lava con éter  
25 y se seca hasta un peso constante de 4,7 g (43 %), p.f. 126-  
128° C. Análisis calculado: C, 63,0; H, 5,01; N, 6,37. En-  
contrado: C, 62,7; H, 5,18; N, 5,18. IR en  $\text{CHCl}_3$ : 5,6  $\mu$   
( $\text{C}=\text{O}$  de beta-lactama) y 5,8  $\mu$  ( $\text{C}=\text{O}$  de pester). RMN en  $\text{CDCl}_3$ :  
30 1,85  $\delta$  (singlete,  $\text{NH}_2$ ); 2,0  $\delta$  (singlete,  $\text{CH}_3\text{C}$ ); 3,45  $\delta$  (do-



1 p-metoxibencilo.

C. 7-Bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo

5 A una solución de 900 mg de 7-diazocefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 10 ml de  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  a 0-10°C se añade de una sola vez la solución de azida de trietilamonio ( $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{N}_3^-$ ) (preparada en la forma descrita más adelante) seguido de la solución de  $\text{BrN}_3$  (preparada de la forma descrita más adelante) y después se añaden 50 ml de agua seguido de adición de  $\text{NaHCO}_3$  sólido hasta pH 8. La capa orgánica se separa y se extrae con dos porciones de 20 ml de agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra a vacío dando 900 mg (83%) de 7-bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo.

15 El RMN concuerda con la estructura. Por cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice con  $\text{CHCl}_3$  se observa una mancha principal a  $R_f$  0,2. Por cromatografía de 900 mg de producto crudo sobre 25 g de gel de sílice con  $\text{CHCl}_3$  se obtienen 400 mg (39 %) de una sustancia de mancha única en forma de aceite.

20 IR en  $\text{CHCl}_3$ : 4,72  $\mu$  ( $\text{N}_3$ ), 5,56  $\mu$  ( $\text{C}=\text{O}$  de beta-lactama) y 5,75  $\mu$  ( $\text{C}=\text{O}$  de éster). RMN en  $\text{CDCl}_3$ : 2,0  $\delta$  (singlete,  $\text{CH}_3\text{C}$ ); 3,38  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{S}$ ); 4,7  $\delta$  (singlete,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,9  $\delta$  ( $\text{C}_6\text{H}$ ); 6,95 (singlete  $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \end{matrix}$ ); 7,4  $\delta$  (singlete, fenilo).

Preparación de solución de  $\text{BrN}_3$

30 A 8 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C se añaden 2,66 g (0,04 moles) de  $\text{NaN}_3$  seguido de 0,65 g (0,0042 moles) de -

1 bromo. A esta mezcla agitada a 0° C se añaden gota a gota  
2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita -  
durante tres horas a 0° C.

5 Se decanta la capa orgánica y la capa acuosa se extrae una vez con 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se mantienen a -10° C.

Preparación de solución de Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>N<sup>-</sup><sub>3</sub>

10 A una suspensión de 1,5 g de NaN<sub>3</sub> en 5 ml de agua y 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -10° C se añaden gota a gota, entre -10° C y 0° C, 4 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 50 %. La fase orgánica se separa por decantación de la pasta acuosa y el extracto acuoso se lava una vez con 5 cc de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre CaCl<sub>2</sub>. La solución decantada en HN<sub>3</sub> se lleva a pH 7 con Et<sub>3</sub>N y la azida de trietilamonio así obtenida se mantiene a -10° C.

15 De esta forma se preparan también los siguientes productos: 3-metil-7-azido-7-bromodecefalospo-  
nato de o-nitro-bencilo, ácido 3-carbamoiloximetil-7-azido-  
20 7-bromodecefalosporánico, 3-benzoiltiometil-7-azido-7-bro-  
modecefalosporanato de fenacilo, 3-metil-7-azido-7-bromode-  
cefalosporanato de p-metoxibencilo, 3-picolinoiltiometil-7-  
-azido-7-bromodecefalosporanato de bencilo, 3-piridinometil-  
-7-azido-7-bromodecefalosporanato de benzohidrilo, 3-metil-  
25 7-azido-7-clorodecefalosporanato de p-metoxibencilo, 7-azi-  
do-7-clorocefalosporanato de bencilo, 7-azido-7-clorocefa-  
losporanato de benzohidrilo, 3-benzoiltiometil-7-azido-7-clo-  
rodecefalosporanato de fenacilo, 3-carbamoiloximetil-7-azi-  
do-7-clorodecefalosporanato de trimetilsililo, 3-picolinoil-  
30 tiometil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de bencilo, 3-pi-  
ridiniometil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de benzohi-

1 drilo, 3-N-(2-cloroetil)carbamoiloximetil-7-azido-7-clorode  
cefalosporanato de benzohidrilo, 7- azido-7-clorocefalospo-  
renato de terc-butilo, 3-n-amiloximetil-7-azido-7-clorodece-  
5 falosporanato de benzohidrilo y 7-azido-7-bromocefalospora-  
nato de p-metoxibencilo.

D. 7-Metoxi-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo

10 A una solución de 400 mg (0,00072 moles)  
de 7-bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo en 30 ml  
de metanol se añaden 150 mg (0,0008 moles) de  $AgBF_4$ . La mez-  
cla se agita en la oscuridad durante dos horas y media.

15 La mezcla se concentra a vacío y el resi-  
duo se recoge en 50 ml de  $CH_2Cl_2$  y se filtra. El filtrado  
se extrae dos veces con solución saturada de  $NaHCO_3$  y dos  
veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y  
se concentra a vacío dando 300 mg (83 %) de cristales, p.f.  
145-148° C.

20 IR en  $CHCl_3$ : 4,72  $\mu$  (banda de  $N_3$ ); 5,6  $\mu$   
(beta-lactama) y 5,75  $\mu$  ( $C=O$  de éster). RMN: 2,0  $\int$  (single-  
te,  $CH_3C$ ); 3,4  $\int$  ( $CH_2S$ ); 3,6  $\int$  (singlete,  $OCH_3$ ); 4,88  $\int$  (sin-  
glete,  $C_6H$ ); 4,9  $\int$  ( $CH_2O$ ); 6,98  $\int$  (singlete,  $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$ ); y  
7,4  $\int$  (singlete, fenilo).

25 Análisis calculado: C, 58,4; H, 4,45; N, 11,3;  
S, 6,5. Encontrado: C, 58,56; H, 4,65; N, 11,30; S, 5,70.

E. 7-Metoxi-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo

30 Se disuelve 1,0 g de 7-azido-7-metoxice-  
falosporanato de benzohidrilo en 100 ml de dioxano. Se aña-  
de 1,0 g de óxido de platino y la mezcla de reacción se agi

1 ta bajo hidrógeno a la presión atmosférica durante una ho-  
ra. Se añade 1,0 g adicional de óxido de platino y la mez-  
cla de reacción se coloca de nuevo bajo hidrógeno y se agi-  
ta durante tres horas hasta que la azida ha reaccionado com-  
5 pletamente, como se determina por análisis infrarrojo de -  
porciones alicuotas. El disolvente se separa a presión redu-  
cida y el residuo se recoge en 50 ml de cloroformo y se fil-  
tra a través de gel de sílice G en cloroformo en un embudo  
de vidrio sinterizado de 60 ml. El material se eluye con -  
10 cloroformo hasta que se han recogido 200 ml de cloroformo.  
Este último se separa a presión reducida dando 0,632 g de  
7-metoxi-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo. El compues-  
to de partida se prepara utilizando los procedimientos des-  
critos en el Ejemplo I, partiendo del éster benzohidrílico  
15 de ácido 7-aminocefalosporánico.

De esta forma se preparan los siguientes  
compuestos: 7-amino-7-(2-metoxietoxi) cefalosporanato de  
p-metoxibencilo, 7-amino-7-benciloxicefalosporanato de ben-  
zohidrilo, 7-amino-7-(1-2-benzohidriloxicarbonil-2-terc-  
20 butoxicarbonilaminoetoxi)cefalosporanato de benzohidrilo,  
7-amino-7-(carbamoilmetoxi)cefalosporanato de benzohidrilo,  
7-amino-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo y 7-amino-  
7-fenoxicefalosporanato de benzohidrilo.

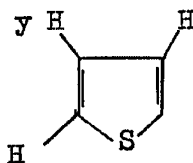
25 F. 7-Metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohi-  
drilo.

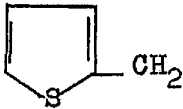
En 25 ml de cloruro de metileno se reco-  
gen 0,632 g de 7-metoxi-7-aminocefalosporanato de benzohi-  
drilo y se enfría a 0° C. Se añaden gota a gota, a lo lar-  
30 go de treinta segundos, 0,6 ml de cloruro de 2-tienilaceti-  
lo, seguidos de 0,6 ml de piridina sesenta segundos más tar-

1 de. La mezcla de reacción se agita a 0° C durante quince mi-  
nutos y se vierte sobre hielo machacado. Se agita la mezcla  
y la capa orgánica se separa y se lava una vez con 20 ml de  
5 agua, una vez con 20 ml de bicarbonato sódico al 5% y otra  
vez más con 20 ml de agua. El cloruro de metileno se seca y  
evapora a sequedad dando 1,417 g de producto crudo. Esta --  
sustancia se introduce en una columna de 60 g de gel de sí-  
lice bajo benceno y la columna se eluye con benceno, tomando  
fracciones de 100 ml, seguido de 300 ml de cloruro de metileno  
10 no/benceno (1:1) en tres fracciones y 500 ml de cloruro de  
metileno en cinco fracciones. El producto se saca de la co-  
lumna eluyendo con 400 ml de cloroformo en cuatro fraccio-  
nes, dando 0,592 g. Esta sustancia se recoge en 25 ml de -  
cloruro de metileno y se agita a la temperatura ambiente -  
15 con 20 ml de una solución de 0,120 g de bicarbonato sódico  
en agua, durante media hora. Se separan las capas y la ca-  
pa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora a seque-  
dad, dando 0,420 g de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalog-  
poranato de benzohidrilo, que presenta una mancha única en  
20 una placa cromatográfica en capa delgada.

IR: 3,05  $\mu$  (NH); 5,62  $\mu$  (C=O de beta-lactama); 5,75  $\mu$  (C=O  
de éster); 5,92  $\mu$  (C=O de amida). RMN: 2,6-3,2 tau (proto-  
nes de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y H ); 4,94 tau (S, 6H); 5,05 tau

25



g (CH<sub>2</sub>-OAc); 6,11 tau (S, ); 6,52 tau (S,  
OCH<sub>3</sub>); 6,64 tau (-CH<sub>2</sub>-S); 7,99 tau (S, CH<sub>3</sub>-C=O).

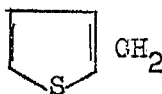
30

1 De forma similar se preparan los siguien-  
tes compuestos: 7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefalospora-  
nato de benzohidrilo, 7-(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-(2-  
metoxietoxi)cefalosporanato de p-metoxibencilo, 7-benciloxi  
5 -7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-  
carbamoilmetoxi-7-(2-tienilacetamido)-cefalosporanato de -  
benzohidrilo, 7-(benzohidriloxicarbonilmetoxi)-7-(2-tienila  
cetamido) cefalosporanato de benzohidrilo, 7-acetoxi-7-(2-  
tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo y 7-fenoxi-  
10 7-(5-tiazolilacetamido) cefalosporanato de benzohidrilo.

G. 7-Metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

Se disuelven 0,420 g de 7-metoxi-7-(2-  
tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de  
15 anisol y se trata con 10 ml de ácido trifluoracético a la -  
temperatura ambiente, durante diez minutos. El ácido tri--  
fluoracético y el anisol se separan a presión reducida man-  
teniendo la temperatura por debajo de 40° C y el residuo se  
recoge en 25 ml de cloroformo y se trata con 20 ml de agua  
20 conteniendo 0,120 g de bicarbonato sódico. La mezcla se agi-  
ta durante media hora a la temperatura ambiente y la fase  
orgánica se separa y se lava con agua. Las fases acuosas -  
combinadas se lavan dos veces con cloruro de metileno y se  
liofilizan dando 0,382 g de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)  
cefalosporanato sódico en forma de sólido parduzco. IR: -  
25 5,65  $\mu$  (beta-lactama), 5,91  $\mu$  (carbonilo de amida). RMN -  
(DMSOD<sub>6</sub>): 2,65 tau (singlete) y 3,06 tau (doblete) (proto-  
nes de tienilo); 5,04 tau (singlete, 6H); 5,16 tau, g(CH<sub>2</sub>-  
O-C-CH<sub>3</sub>); 6,19 tau (singlete,

30



1 glete,  $\text{OCH}_3$ ); 6,77 tau ( $-\text{S}-\text{CH}_2$ ); 8,01 tau ( $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ ).

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapas D-G, también se prepara el siguiente producto: 3-metil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

10 Siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa G, también pueden ser preparados los siguientes productos: 7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefalosporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato sódico, ácido 7-(2-metoxietoxi)-7-(p-guanidinofenilacetamido) cefalosporánico, 7-(2-metoxietoxi)-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-fenilacetamidocefalosporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato sódico, 7-benciloxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico, 7-benciloxi-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico, ácido 7-benciloxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)cefalosporánico, 7-benciloxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato sódico, 7-benciloxi-7-fenilacetamidocefalosporanato sódico, 7-carbamoilmetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico y las correspondientes 7-fenilacetamido, 7-(2-furilacetamido) y 7-tetrazolilacetamido-7-(carbamoilmetoxi)cefalosporinas sódicas, 7-(carboximetoxi)-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato disódico, 7-(2-carboximetoxi)-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato sódico, 7-(2-carboximetoxi)-7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)cefalosporanato sódico y 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

30

---

EJEMPLO 3

A. 7-Metoxi-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato de benzohidrilo

Se añaden de una sola vez 330 mg (1,57 milimoles) de cloruro de benzotiofen-2-acetilo a una solución de 330 mg (0,75 milimoles) de 7-amino-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml de cloruro de metileno a 0 °C. Se añaden 330 µl de piridina seca al cabo de un minuto y la mezcla de reacción homogénea se agita durante quince minutos a la temperatura ambiente y se vierte sobre 10 ml de agua. La capa orgánica se lava una vez con 3 ml de solución acuosa fría de bicarbonato sódico al 5% y una vez con 3 ml de agua fría y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se separa a vacío a la temperatura ambiente y el producto crudo se cromatografía sobre una columna de 2,1 cm (diámetro exterior) conteniendo 30 g de gel de sílice bajo cloruro de metileno. Con 400 ml de cloruro de metileno se eluye todo excepto los contaminantes polares. El eluyente se cambia después a cloroformo para separar el producto. Todas las fracciones que contienen el producto se combinan y se lavan con bicarbonato sódico al 5% y agua. La solución se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad en vacío dando 301 mg de 7-metoxi-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en forma de aceite dorado. IR: 6,65 µ (beta-lactama), 5,78 µ (éster), 5,95 µ (amida). RMN: 8,02 tau (-OCCH<sub>3</sub>), 6,52 tau (-OCH<sub>3</sub>), 6,08 tau (-CH<sub>2</sub>CNH), 4,94 tau -  
 $\begin{matrix} & O & & S & & O \\ & // & & / & & // \\ (HC & & & & & \\ | & & & & & \\ N & & & & & \end{matrix}$ , 5,02-5,02-5,2 tau (-CH<sub>2</sub>OCCCH<sub>3</sub>), 2,5-3,1 tau (protones aromáticos). Cromatografía en capa delgada; gel de -

1 sílice G, 5% EtOAc/CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> Rf = 0,37.

B. 7-Metoxi-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato sódico.

5 Se combinan 2,0 ml de anisol y 5,9 ml de ácido trifluoracético y se agregan a 300 mg de 7-metoxi-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato de benzohidrido y la mezcla de reacción se agita durante diez minutos a la temperatura ambiente. El exceso de anisol y de ácido trifluoracético se separan a vacío y el anisol y el ácido trifluoracético residuales se separan colocando el matraz directamente sobre una bomba de alto vacío durante quince minutos. El aceite oscuro residual se recoge en 15 ml de una mezcla 1:1 de benceno y éter etílico. Una pequeña cantidad de goma insoluble se disuelve por adición de 5 ml de solución de bicarbonato sódico al 5 % en agua. La capa orgánica se lava con agua y las capas acuosas combinadas se liofilizan para dar 185 mg de 7-metoxi-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato sódico en forma de polvo amarillo pálido. RMN: 6,18 tau (-CH<sub>2</sub>CNH-), 8,13 tau (-O=C-CH<sub>3</sub>), 6,52 tau (-OCH<sub>3</sub>).

15 De esta forma se prepara también 7-(2-tianaften-2-acetamido)-7-hidroxicefalosporanato sódico.

EJEMPLO 4

25 A. Hidrocloruro de éster benzohidrílico de ácido 7-metoxi-7-(p.guanidinofenilacetamido)cefalosporánico.

30 A una solución de 250 mg de éster benzohidrílico de ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico, disueltos en 1,5 ml de dimetilformamida seca, se añade de una sola vez, agitando y enfriando, 0,15 g de cloruro de p-guanidino fenilacetilo y 0,15 ml de piridina. La mezcla de reacción -

1 se agita a 5 °C durante cinco minutos y a la temperatura -  
ambiente durante diez minutos. La solución se diluye con 15  
ml de cloruro de metileno y se extrae tres veces con 15 ml  
de agua. La solución en cloruro de metileno se seca y se -  
5 evapora a sequedad en vacío y el residuo se cromatografía  
a través de 20 g de gel de sílice. Por elución con cloro-  
formo, seguido de una mezcla 1:1 de etanol/cloroformo, se  
obtienen 100 mg de hidrocloreto del éster benzohidrílico -  
del ácido 7-metoxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)cefalospo-  
10 ránico. En la cromatografía en capa delgada sobre gel de -  
sílice, utilizando etanol/cloroformo 1:1, aparece una man-  
cha única con un Rf de 0,6. IR: 6,5  $\mu$  (lactama), 5,8  $\mu$  (és-  
ter).

De esta forma se preparan los siguientes  
15 productos:

ácido 7-(D-alfa-azodifenilacetamido)-7-(2-metoxietoxi)cefa-  
losporánico y ácido 7-fenoxi-7-(5-tiazolilacetamido)cefa-  
losporánico.

20 B. Ácido 7-metoxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)cefalospo-  
rá-  
nico.

Una solución de 88 mg del éster anterior  
y 0,7 ml de anisol disueltos en 1,8 ml de ácido trifluora-  
cético se mantiene a la temperatura ambiente durante diez  
25 minutos. La solución se evapora en la bomba de alto vacío  
durante cinco minutos y el residuo se tritura con éter has-  
ta que solidifica. Después de decantar el éter, el sólido  
se agita con 50 ml de agua y se filtra. El filtrado trans-  
parente es liofilizado, dando 40 mg de ácido 7-metoxi-7-  
30 (p-guanidinofenilacetamido) cefalosporánico. Por cromato-  
grafía en papel circular, utilizando butanol-ácido acético

1 en agua (3:1:1) aparece una mancha de Rf 0,25 que da un ensayo positivo de Sakaguchi y presenta bioactividad contra B.subtilis. IR: 5,7  $\mu$  (éster, hombre), 5,65  $\mu$  (lactama).

5 EJEMPLO 5

7-Metoxi-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico

Se hidrogenan 1,00 g de 7-metoxi-7-azido-  
cefalosporanato de benzohidrilo en 100 ml de dioxano, duran-  
te una hora, con un g de PtO<sub>2</sub> y después durante 3 horas más con  
otro tramo de PtO<sub>2</sub>. El disolvente se separa a vacío a una  
10 temperatura inferior a 30 °C. El residuo se recoge en clo-  
roformo y se filtra a través de un lecho de aproximadamente  
una pulgada (2,5 cm) de gel de sílice (calidad para cromato-  
grafía en capa delgada), lavando copiosamente con cloroformo;  
15 volumen total: alrededor de 500 ml. Por separación del cloro-  
formo a vacío se obtiene 7-metoxi-7-aminocefalosporanato de  
benzohidrilo.

Se añaden 40 ml de cloruro de metileno y  
después, a 0 °C, en primer lugar 0,7 ml de cloruro de 2-  
20 furilacetilo y a continuación 1 ml de piridina. Al cabo de  
25 minutos de agitación a 0 °C se agrega agua y se continúa  
agitando durante algunos minutos más. Se separan las capas  
y la parte orgánica se lava sucesivamente con solución acuosa  
al 1 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, agua y solución acuosa saturada de bi-  
carbonato sódico. Después de secar con sulfato magnético la  
solución de cloruro de metileno, filtrar y evaporar el di-  
solvente, se obtienen 7-metoxi-7-(2-furilacetamido)cefalos-  
poranato de benzohidrilo, Se purifica por cromatografía so-  
bre 60 g de gel de sílice neutra (ASTM de 70-325 mallas de  
Brinkmann) y se eluye con cloroformo/acetato de etilo 4:1.  
30 Su Rf sobre la columna es 0,69-0,45 y por cromatografía en

1 capa delgada en el mismo sistema es 0,69-0,57, mancha única.  
Su espectro IR (solución en  $\text{CHCl}_3$ ) presenta bandas a 3,0  $\mu$   
(N-H), 5,61  $\mu$  (beta-lactama), 5,76  $\mu$  (ésteres y 5,9  $\mu$  (amida).  
El espectro RMN en  $\text{CDCl}_3$  presenta bandas a 8,05 tau (3H, single  
5 te,  $-\text{COCH}_3$ ), 6,65, 6,70 tau (2H, S- $\text{CH}_2$ ), 6,55 tau (3H, singlete,  
 $-\text{OCH}_3$ ), 6,32 tau (2H, singlete, furil- $\text{CH}_2$ -), 4,85, 5,05, 5,15,  
5,35 tau (2H, AB cuartete,  $J=14$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,97 tau (1H, sin-  
glete,  $\text{C}_6$ -H-, 3,72 tau (2H, m, beta-H de furilo), 3,09 tau (1H,  
singlete,  $-\text{CH}_2$ ) 2,7 tau (6H, m, alfa-H de fenilo y furilo.

10 De esta forma se prepara 3-metil-7-(2-fu-  
rilacetamido)-7-metoxidecefalosporanato de c-nitrobencilo.

Se tratan 0,57 g de este compuesto, a 0  $^{\circ}\text{C}$   
y durante cinco minutos, con 0,8 ml de anisol y 4,0 ml de -  
ácido trifluoracético. El ácido trifluoracético y el anisol  
15 se separan a vacío por debajo de 30  $^{\circ}\text{C}$  y se añaden 2 ml más  
de anisol y se evapora como antes. El residuo se recoge en  
algunos mililitros de agua conteniendo 0,1 g de  $\text{NaHCO}_3$  y se  
liofiliza hasta formar un polvo que se lava copiosamente --  
con éter y se seca para dar 0,45 g de 7-metoxi-7-(2-furila-  
20 cetamido)cefalosporanato sódico. Su espectro IR (solución  
en  $\text{CHCl}_3$ ) presenta bandas aproximadamente a 3,1  $\mu$  (ancha,  
N-H), 5,67  $\mu$  (beta-lactama), 5,75  $\mu$  (éster), 5,92  $\mu$  (amida)  
y 5,18  $\mu$  ( $\text{COONa}$ ). Su espectro RMN en  $\text{D}_2\text{O}$  presenta bandas a  
7,92 tau (3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 6,60, 6,66 tau (2H, S- $\text{CH}_2$ -), 6,47 tau  
25 (3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,20 tau (2H, furil- $\text{CH}_2$ ), 5,38 tau (HDO), 5,13  
tau (2H,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,88 tau (1H,  $\text{C}_6$ -H), 3,63 tau (2H, beta-  
H de furilo), 2,53 tau (1H, alfa-H de furilo). El espectro  
UV en regulador a pH 7 presenta una  $\lambda_{\text{max}}$  de 263 nm, E % =  
141. Su Rf en cromatografía en capa delgada (gel de sílice,  
30 acetona-AcOH 9:1) es 0,68.

EJEMPLO 6

A. 7-Metoxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato de benzohidrilo.

A una solución de 1,17 g de 7-amino-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo en 100 ml de cloruro de metileno, enfriada a 0-5 °C en un baño de hielo, se añaden 1,78 ml de piridina con agitación, seguido de una solución enfriada de 1,17 g de cloruro de tetrazolilacetilo en 100 ml de cloruro de metileno. La mezcla se deja reaccionar durante diez minutos a 0-5 °C. Después se sacude con 200 ml de solución reguladora de fosfato a pH 2. La capa de cloruro de metileno se seca y evapora. El producto crudo, 1,2g, se eluye a través de 48 g de gel de sílice, utilizando cloroformo como eluyente. El producto deseado se eluye con metanol al 2 % en cloroformo dando 450 mg de 7-metoxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato de benzohidrilo, RMN: 8,0 tau (acetilo, singlete), 6,53 tau (SCH<sub>2</sub>), 4,84 tau (6H, singlete), 3,0 tau (singlete, CH de benzohidrilo), 2,6 tau (singlete, aromático), 1,1 tau (tetrazol H). Cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice en metanol al 5 %/cloroformo: Rf = 0,28.

B. 7-Metoxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato sódico.

Una mezcla de 680 mg de 7-metoxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato de benzohidrilo, 4,4 ml de anisol y 12,2 ml de ácido trifluoroacético se agita a la temperatura ambiente durante ocho minutos. El exceso de ácido se evapora a presión reducida y el residuo se lava dos veces con tetracloruro de carbono y después tres veces con hexano. El residuo sólido se disuelve en acetato de etilo,

1 se ajusta a pH 5,8 con solución de bicarbonato sódico, se -  
extrae con agua y se liofiliza dando 420 mg de 7-metoxi-7-  
tetrazolilacetamidocefalosporanato sódico.  $UV \lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} 265, -$   
E % = 104.

5

EJEMPLO 7

A. 7-Aminodesacetoxicefalosporanato de benzohidrido

A una mezcla de 11,0 g (0,0514 moles) de  
ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico en 1,5 litros de agua,  
contenida en un matraz de tres bocas y cinco litros, provis-  
to de agitador mecánico y embudo de decantación, se añaden  
3,5 g de trifluoruro de boro en 80 ml de dioxano. La mezcla  
se agita durante una hora (pH 2,2), se añaden 1,5 litros de  
acetona y la mezcla se agita durante diez minutos (pH 2,4).

Se añaden gota a gota, con buena agitación  
y a lo largo de cuatro horas, 41,4 g (0,162 moles) de dife-  
nildiazometano en 85 ml de acetona, durante cuyo tiempo la  
suspensión se vuelve más clara. Se filtra la mezcla y el só-  
lido se seca al aire y se lava bien con cloroformo dando 3,8  
g de material de partida recuperado. Estos 3,8 g de mate-  
rial de partida son reciclados utilizando 750 ml de agua, 1,2  
g de  $BF_3$  en 30 ml de dioxano, 750 ml de acetona y 11 g de -  
 $Ph_2CN_2$  en 30 ml de acetona, como se ha descrito anteriormen-  
te.

El filtrado de ambas reacciones se evapo-  
ra a presión reducida para separar la acetona. Los residuos  
acuosos se extraen con tres porciones de 250 ml de clorofo-  
rmo y tres porciones de 150 ml del mismo producto. Por secado  
de los extractos en cloroformo con sulfato magnésico y eva-  
poración se obtienen alrededor de 45 g de producto crudo,  
que se cromatografían sobre 125 g de gel de sílice utili-

1 zando cloroformo-metanol (1-3 %) como eluyente. Las fraccio-  
nes 3-8 se trituran individualmente con éter. Se obtienen -  
cristales de las fracciones 4-7: cosecha 1, p.f. 133-143 °C  
5,58 g; cosecha 2, p.f. 95-125 °C, 0,52 g.

5 Los filtrados y las fracciones adyacen--  
tes procedentes de la cromatografía anterior se combinan y  
se cromatografían de nuevo en la misma forma. Las fraccio-  
nes 4-12 se trituran con éter. La fracción 9 cristaliza --  
bien dando la cosecha 3, p.f. 133-142°C, 1,47 g.

10 El rendimiento combinado de 7-aminodesa-  
cetoxicefalosporanato de benzohidrilo es 7,57 g. El material  
de partida se recupera de la fase acuosa concentrando a va-  
cio para separar el agua y ajustando a pH 3,7. El material  
de partida precipita al agitar. Después de filtrar, lavar  
15 el precipitado con agua y acetona y secar, se obtienen 3,19  
g de material de partida recuperado.

El 7-amino-3-desacetoxicefalosporanato de  
benzohidrilo, p.f. 146-150 °C, es caracterizado por análisis  
infrarrojo, RMN y elemental. Calculado para  $C_{21}H_{20}N_2O_3S$ :  
20 C, 66,30 ; H, 5,30; N, 7,36. Encontrado: C, 66,24; H, 5,55;  
N, 7,07.

El ácido 7-aminodesacetoxicefalosporáni-  
co utilizado como material de partida se prepara por hidro-  
genolisis de ácido 7-aminocefalosporánico utilizando catali-  
25 zador de paladio sobre sulfato bórico, de acuerdo con pro-  
cedimientos conocidos en esta técnica.

B. 7-Azido-7-bromo-2-desacetoxicefalosporanato de benzohi-  
drilo

30 Se agita durante una hora en un matraz

1 tapado y enfriado con hielo una mezcla de 7,57 g de 7-amino  
desacetoxicefalosporanato de benzohidrilo, 2,74 g de nitri-  
to sódico, 14,7 ml de ácido sulfúrico 2 N, 400 ml de agua  
5 y 400 ml de cloruro de metileno. Las capas se separan toda-  
vía en frío. La capa acuosa se lava con cloruro de metile--  
no y las capas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  combinadas se seca con sulfato mag-  
nésico y se evaporan a presión reducida a una temperatura -  
igual o menor de 30 °C para dar alrededor de 125 ml de solu-  
ción de 7-diazodesacetoxicefalosporanato de benzohidrilo.  
10 Mientras la mezcla de reacción anterior está siendo agitada,  
se preparan azida de trietilamonio y bromoazida. Una mezcla  
de 11,7 g de azida sódica, 9,7 ml de ácido sulfúrico concen-  
trado diluido hasta 40 ml con agua y 190 ml de cloruro de -  
metileno se agita durante treinta minutos en un sistema ce-  
15 rrado en un baño de hielo. Las capas se separan en frío y  
el residuo acuoso se lava con 10 ml de cloruro de metileno  
frío. Las capas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se combinan, se secan con sulfato  
magnésico mientras se mantienen en un baño de hielo y se di-  
viden en dos partes iguales. A una de ellas se añaden 4,9  
20 ml de trietilamina y a la otra 4,93 g de N-bromosuccinimi-  
da. Ambas soluciones se mantienen en el baño de hielo hasta  
el momento de ser utilizadas.

25 El compuesto 7-díazo en unos 125 ml de -  
cloruro de metileno contenidos en un matraz de fondo redon-  
do de 500 ml, protegido con un tubo de cloruro cálcico y --  
agitado magnéticamente, es enfriado en un baño de  $\text{CO}_2$  sólido/acetona a -40 °C (temperatura interna). Durante la reac-  
ción la temperatura del baño se mantiene entre -40 °C y -50  
30 °C. Se añade de una sola vez la solución de azida de trieti-  
lamonio. La solución de bromoazida se añade durante cinco -

1 minutos entre  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se saca el matraz del baño y se deja alcanzar  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante veinte minutos.

5 Se mezclan 10 g de fosfato disódico hidrógeno en 300 ml de agua con la mezcla de reacción y las capas se separan. La capa de cloruro de metileno se seca con sulfato magnésico y se evapora dando 10,3 g de producto crudo que es cromatografiado sobre 125 g de gel de sílice, utilizando benceno como eluyente. Las fracciones se recogen -- cuando el color amarillo se aproxima al fondo de la columna: fracción 1, 3,8 g; fracción 2, 1,3 g; rendimiento total de 7-azido-7-bromo-3-desacetoxicefalosporanato de benzohidrilo es 5,1, g. Ambas fracciones cristalizan inmediatamente.

15 Una muestra analítica de 7-azido-7-bromo-3-desacetoxicefalosporanato de benzohidrilo, p.f.  $122\text{ }^{\circ}\text{C}$ , es caracterizada por análisis IR, RMN y elemental. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : C, 51,97; H, 3,53; N, 11,54. Encontrado: C, 52,23; H, 3,59; N, 11,63.

20 C.7-Azido-7-metoxi-3-desacetoxicefalosporanato de benzohidrilo.

25 Se prepara una solución de 5,1 g (10,5 milimoles) de 7-azido-7-bromo-3-desacetoxicefalosporanato de benzohidrilo en 50 ml de cloruro de metileno y 200 ml de metanol. Se añaden 0,844 ml (10,5 milimoles) de piridina y 2,084 g (10,7 milimoles) de fluorborato de plata en 10 ml de metanol y la mezcla de reacción se agita a  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas y media. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre 125 g de gel de sílice, utilizando benceno como eluyente. Se recoge la fracción 1 cuando el color amarillo se --

30 aproxima al fondo de la columna. Las fracciones 2-9 se com-

1 binan y se trituran con metanol. Cristaliza la metoxiazida,  
p.f. 115-117 °C, 3,156 g. y se caracteriza por análisis IR  
RMN y elemental . Calculado para  $C_{22}H_{20}N_4O_4S$ : C, 60,54; H,  
4,62; N, 12,84. Encontrado: C, 60,42; H, 4,36; N, 12,93.

5 D. 7-D-alfa-Azidofenilacetamido)-7-metoxi-3-desacetoxicefa-  
losporanato de benzohidrilo.

10 Una mezcla de 1,51 g de 7-azido-7-metoxi-  
3-desacetoxicefalosporanato de benzohidrilo, 150 ml de dio-  
xano y 1,5 g de óxido de platino se agita bajo hidrógeno du-  
rante una hora. Se añaden 1,5 g más de catalizador y la mez-  
cla se hidrogena durante otra hora. La mezcla de reacción -  
se evapora a presión reducida (a una temperatura igual o in-  
ferior a 35°C). El residuo se recoge en cloroformo y se pa-  
15 sa por gel de sílice/tierra de diatomeas (1:1) en un embudo  
sinterizado de 120 ml. Se recogen alrededor de 500 ml de --  
eluyente. El filtrado se evapora y el proceso se repite en  
un embudo sinterizado de 60 ml.

20 El filtrado (alrededor de 500 ml) se eva-  
pora a presión reducida y el residuo se seca con nitrógeno  
para dar alrededor de 2 g de 7-amino-7-metoxidesacetoxicefa-  
losporánato de benzohidrilo.

25 El 7-amino-7-metoxidesacetoxicefalospora-  
nato de benzohidrilo se recoge en 50 ml de cloruro de meti-  
leno y se agita magnéticamente en un baño de hielo. A la so-  
lución se añaden 1,63 g de cloruro de D-alfa-azidofenilaceti-  
lo. Después de tres minutos se agregan 1,4 ml de piridina.

30 La solución se agita en un baño de hielo  
durante 25 minutos, se vierte sobre 50 ml de agua de hielo  
y se separan las capas. La capa de cloruro de metileno se -  
lava con 40 ml de solución acuosa diluida de bicarbonato só

1 dico y 50 ml de agua y se seca durante la noche en un refri-  
gerador con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se eva-  
pora y seca dando 2,0 g de producto. El producto se cromato-  
grafía sobre 100 g de gel de sílice utilizando benceno y --  
5 mezclas de benceno/cloroformo como eluyente. Las fracciones  
16-20 (benceno/cloroformo 1:3) contienen el producto, 7-  
(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-metoxi-3-desacetoxicefalospo-  
ranato de benzohidrilo (834 mg), que se caracteriza por IR  
y RMN.

10 E. Acido 7-(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-metoxi-3-desace-  
xicefalosporánico.

Una solución de 708,4 mg de 7-(D-alfa-azi-  
dofenilacetamido)-7-metoxi-3-desacetoxicefalosporanato de  
15 benzohidrilo en 2 ml de anisol se enfría en un baño de hie-  
lo y se añaden 8 ml de ácido trifluoracético. La solución  
reaccionante se mantiene a 0°C durante diez minutos, hacien-  
do girar el matraz ocasionalmente. La solución se evapora a  
presión reducida y se lava y evapora dos veces con anisol.  
20 El residuo se recoge en 30 ml de cloruro de metileno y se  
extrae con tres porciones de 5 ml de solución acuosa satura-  
da de bicarbonato sódico. Las fases acuosas combinadas se -  
lavan dos veces con 5 ml de cloruro de metileno y el pH se  
ajusta a 1,8 con HCl 2,5 N y después se extrae con cuatro -  
25 porciones de 10 ml de acetato de etilo. Los extractos se se-  
can con sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida  
a una temperatura igual o menor de 45°C y después se conec-  
tan directamente a la bomba. El producto obtenido, ácido 7-  
(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-metoxi-3-desacetoxicefalospo-  
30 ránico (487,4 mg), se caracteriza por IR y RMN.

1 F. Acido 7-D-alfa-aminofenilacetamido)-7-metoxi-3-desaceto-  
xicefalosporánico.

5 A una solución enfriada con hielo de 487,4  
mg de ácido 7-(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-metoxi-3-desaceto-  
xicefalosporánico en 6 ml de ácido acético y 9 ml de --  
agua se añaden 3,1 g de polvo de cinc. La mezcla se agita --  
en un baño de hielo durante diez minutos y después se fil--  
tra. El sólido se lava con 40 ml de agua. Los filtrados acu--  
10 sos combinados se saturan con sulfuro de hidrógeno. Después  
de filtrar, el filtrado se liofiliza para dar 0,5 g de pro-  
ducto crudo. Este producto crudo se disuelve en agua y se  
liofiliza de nuevo dos veces para dar 400 mg de ácido 7-(D-  
alfa-aminofenilacetamido)-7-metoxi-3-desacetoxicefalosporá-  
nico, que se caracteriza por IR, RMN, movilidad en electro-  
15 feresis, reacción con ninhidrina y UV ( $\lambda_{max}$ . 262,5 m $\mu$ ,  $\epsilon$   
=5770).

EJEMPLO 8

A. 7-(D-alfa-Azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporana-  
to de benzohidrilo

20 A una solución de 1 g de 7-amino-7-meto-  
xicefalosporanato de benzohidrilo en 25 ml de cloruro de me-  
tileno a 0°C se añaden 1,1 g de cloruro de D-alfa-azidofe-  
nilacetilo en 15 ml de cloruro de metileno, seguido de 1 ml  
de piridina. Al cabo de quince minutos de agitación a 0°C,  
25 la mezcla se extrae con dos porciones de 5 ml de agua fría,  
tres porciones de 5 ml de ácido fosfórico acuoso al 1%, -  
tres porciones de 5 ml de solución acuosa saturada de bi--  
carbonato sódico y dos porciones de 5 ml de agua. La solu-  
ción en cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnési-  
30 so, se filtra y se concentra a presión reducida para dar -

1 1,1 g de 7-(D-alfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo en forma de aceite. Este producto  
es cromatografiado sobre 60 g de gel de sílice neutra y el  
5 producto es eluido con cloroformo. Por evaporación del disolvente se obtienen 600 mg de 7-)D-alfa-azido-2-fenilaceta  
mido)-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo, cuyo Rf en  
la columna es 0,069-0,047 y en cromatografía en capa delgada (gel de sílice,  $\text{CHCl}_3$ ) es 0,25, mancha única. Su espectro  
10 IR (solución en  $\text{CHCl}_3$ ) presenta bandas a 3,0  $\mu$  (N-H), 4,74  $\mu$  (azida), 5,62  $\mu$  (beta-lactama), 5,76  $\mu$  (éster) y 5,88  $\mu$  (amida). El espectro RMN en  $\text{CDCl}_3$  presenta bandas a 8,05 tau (3H, singlete,  $-\text{COCH}_3$ ), 6,65 tau (doblete, 2H,  $\text{S-CH}_2$ -), 6,55 tau (3H, singlete,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,85, 5,05, 5,15, 5,35, tau (2H, AB, cuartete,  $J = 14$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,97 tau (1H, singlete,  $\text{C}_6$ -H), 4,89 tau (1H, singlete,  $\text{O}(\text{N}_3)\text{C-H}$ ), 3,09 tau (1H, singlete,  $-\text{CH}_2$ ), 2,65, 2,75 tau (15H, fenilos).

15 B. Acido 7-(D-alfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporánico.

20 El producto obtenido en A (600 mg) se trata durante cinco minutos a  $0^\circ\text{C}$  con 1 ml de anisol y 5 ml de ácido trifluoracético. La mezcla de reacción resultante se evapora a  $30^\circ\text{C}$  a 0,1 mm de presión y después se trata dos veces con anisol y se evapora de nuevo. El residuo así  
25 obtenido se disuelve en 25 ml de cloruro de metileno y se extrae con cuatro porciones de 3 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución acuosa se lava una vez con 5 ml de cloruro de metileno, se ajusta a pH 1,8 con ácido fosfórico al 5 % y se extrae con tres porciones de 10 ml de acetato de etilo. La solución en acetato de  
30

1 etilo se seca con sulfato magnésico y se evapora para dar  
370 mg de ácido 7-(D-alfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxi-  
cefalosporánico. El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3-4  $\mu$  (COOH), 4,74  
5  $\mu$  (azida), 5,62  $\mu$  (beta-lactama), 5,75  $\mu$  (éster), 5,85  $\mu$  -  
(amida), aproximadamente 8  $\mu$  ( $\text{C}=\text{O}$  de ácido). Espectro RMN  
( $\text{CDCl}_3$ ): 7,92 tau (3H, singlete,  $-\text{COCH}_3$ ), 6,65 tau (2H, do-  
blote,  $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 6,51 tau (3H, singlete,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,96 tau -  
(2H, doblete,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4,92 tau (1H, singlete,  $\text{C}_6-\text{H}$ ), 4,83  
tau (1H, singlete,  $\text{O}(\text{N}_3)\text{C}-\text{H}$ ), 2,55 tau (5H, fenilo).

10

C. Acido 7-(D-alfa-amino-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalos-  
poránico.

15

A una solución de 620 mg de ácido 7-(D-  
alfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporánico en 6,2  
ml de ácido acético y 9 ml de agua se añaden 3,1 g de cinc  
en polvo y la solución se agita durante seis minutos a  $0^\circ\text{C}$ .  
El cinc se separa por filtración y se lava con 60 ml de --  
agua fría. Los filtrados combinados se saturan a  $0^\circ\text{C}$  con --  
sulfuro de hidrógeno y se pasan por tierra de diatomeas. El  
20 filtrado se lava con tres porciones de 50 ml de acetato de  
etilo y la solución acuosa se calienta a presión reducida  
para separar el acetato de etilo disuelto y finalmente se  
liofiliza para dar 480 mg de ácido 7-(D-alfa-amino-2-fenila  
cetamido)-7-metoxicefalosporánico en forma de polvo blanco.

25

Este producto contiene un equivalente de ácido acético y -  
dos equivalentes de agua y 2% de amoníaco como acetato o -  
~~sa~~ antibiótica. El análisis de aminoácidos indica 1,58 mi-  
cromoles/mg de fenilglicina (84 % del valor teórico). El -  
análisis termogravimétrico da un 17,8 % de pérdida de peso  
30 a  $110^\circ\text{C}$  (99 % del valor teórico). Valoración: inflexiones

1 a pH 5,7 y 8,7 pH 1/2 = 7,0; peso equivalente: 476 (valor  
teórico para el dihidrato de acetato = 515). La electrofore  
sis a pH 7 muestra una mancha única como monoanion. Calcula  
do para  $C_{19}H_{21}N_3O_7 \cdot 2H_2O \cdot AcOH + 2 \% NH_3$ : C, 46,2; H, 5,7; N,  
5 8,8; S, 5,6. Encontrado: C, 47,41; H, 4,99; N, 9,48; S, 6,36.  
Por destilación de solución alcalina y valoración del desti  
lado se encuentra un 2% de  $NH_3$ . UV (regulador a pH 7):  $\lambda_{max}$ .  
= 263, E % = 116 ( $\epsilon = 6170$ ). El espectro RMN (100 MHz,  $D_2O$ )  
presenta bandas a 7,65 tau (AcOH, casi un equivalente), 7,61  
10 tau (singlete,  $-COCH_3$ ), 6,17 tau (singlete,  $-OCH_3$ ), 6,02,  
6,19, 6,45, 6,62 tau (AB, cuartete,  $J = Hz$ ,  $S-CH_2-$ ), 2,13  
tau (singlete, fenilo); el agua monodeuterada (de aquí en -  
adelante, HOD) a 5 tau oscurece los otros protones. Espec  
tro IR (Nujol): 2,8-4,5  $\mu$  ( $NH_3^+$ ), 5,6  $\mu$  ( $\beta$ -lactama), 5,85  
15  $\mu$  (éster), 6,2-6,3  $\mu$  ( $COO^-$ ).

#### EJEMPLO 9

##### A. 7-(2-Carboxi-2-fenilacetamido)-7-metoxitoxicefalospora- nato de benzohidrilo

20 A una solución de 0,5 g de 7-amino-7-meto  
xicefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml de cloruro de me  
tileno se añade el cloruro de monobenzohidrilfenilmalonilo  
(preparado en la forma descrita más adelante) seguido de -  
0,5 ml de piridina. La mezcla de reacción resultante se --  
agita durante 30 minutos y después se añaden 12 ml de agua.  
25 La mezcla acuosa se agita durante 5 minutos y se separan -  
las capas. La porción de cloruro de metileno se lava con -  
HCl 2,5 N, agua, dos veces con solución acuosa de bicarbona  
to sódico y cloruro sódico saturado. La capa disolvere se  
seca después sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora  
30 por debajo de 25°C a presión reducida para dar 0,695 g de

1 7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato de  
benzohidrilo. Este se cromatografía sobre 50 g de gel de -  
sílice neutra y se eluye con cloroformo para dar 400 mg de  
5 producto en forma de vidrio marrón. IR: 3,03  $\mu$  (NH), 5,62  $\mu$   
( $\beta$ -lactama), 5,78  $\mu$  (éster), 5,88  $\mu$  (amida). RMN ( $\text{CCl}_4$ ):  
8,18 tau (3H, singlete, acetilo), 7,0 tau (2H, S- $\text{CH}_2$ -), -  
6,80, 6,73 tau (3H, doblete,  $\text{OCH}_3$  diastereoméricos), 5,2  
tau (4H, multiplete,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , protón  $\text{C}_6$ , CH de malonil),  
3,17 tau (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,8 tau (2OH, aromático), 2,0 tau (1H,  
10 NH de amida).

El cloruro de monobenzohidrilmalonil  
lo utilizado anteriormente se prepara de la siguiente forma:  
A una solución de 19,25 g de ácido fenilmalónico en 165 ml  
de acetato de etilo se agrega una solución de 25 g de dife-  
15 nildiazometano en 100 ml de acetato de etilo, a lo largo de  
15 minutos a 15-20°C. La solución se agita durante 10 minu-  
tos más, se agregan 500 ml de agua y se añade hidróxido só-  
dico al 50 %, a 15°C, en cantidad suficiente para que la --  
mezcla de reacción resulte alcalina. La capa disolvente de  
20 la mezcla se separa, se extrae dos veces con solución acuo-  
sa de bicarbonato sódico. Las soluciones acuosas combina--  
das se lavan dos veces con acetato de etilo, se enfrían, se  
acidulan con ácido clorhídrico y se extraen tres veces con  
acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se la-  
25 van dos veces con agua, una vez con solución saturada de --  
cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magnésico. A  
continuación se evapora el disolvente a una temperatura in-  
ferior a 25°C bajo presión reducida hasta formar un aceite  
que se cristaliza en 200 ml de éter en éter de petróleo 1:3  
30 para dar 20,9 de fenilmalonato de monobenzohidrilo, p.f. -

1 119,5-122°C. A una suspensión de 0,7 g de este monoéster en  
2,5 ml de agua se añaden 2,10 ml de hidróxido sódico 0,962  
N. La solución se agita durante 3 minutos, se filtra y se  
5 liofiliza para obtener la sal sódica del monoéster. A esta  
sal sódica se añaden 5 ml de benceno y la suspensión se tra-  
ta a 0°C con 1,5 ml de cloruro de oxalilo. Al cabo de 10 -  
minutos a 0°C y 5 minutos a 25°C, la mezcla se evapora a -  
una temperatura inferior a 25°C bajo presión reducida y el  
residuo se concentra dos veces de tetracloruro de carbono.  
10 Bajo atmósfera seca, el producto en 5 ml de tetracloruro  
de carbono se filtra y concentra para dar el cloruro de mo-  
nobenzohidrilfenilmalonilo.

15 B. 7-(2-Carboxi-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato  
disódico.

Se tratan 400 mg de 7-(2-carboxi-2-fenil-  
acetamido)-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo a 0° C  
durante dos minutos, con 1,2 ml de anisol y 6 ml de ácido  
trifluoroacético. El producto de reacción resultante se con-  
20 gela después, se destila a temperatura baja y alto vacío,  
se diluye con anisol y se destila una vez más a 25° C. El  
residuo que comprende el ácido libre se recoge en 20 ml de  
solución 1 M de bicarbonato sódico, se lava cuatro veces -  
con pequeñas cantidades de cloruro de metileno, se acidula  
con HCl, se satura con NaCl y se extrae con cuatro porciones  
25 de 10 ml de acetato de etilo. Los extractos en disolvente  
se lavan dos veces con cloruro sódico saturado, se secan -  
sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a presión  
reducida para dar 218 mg de ácido 7-(2-carboxi-2-fenilace-  
tamido)-7-metoxicefalosporánico en forma de jarabe amarillo.  
30

1 Este se disuelve en 5 ml de agua conteniendo 79 mg de bicar  
bonato sódico y se liofiliza. El residuo liofilizado se -  
disuelve en 5 ml de agua, se filtra y se liofiliza de nuevo  
para dar 182 mg de 7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-7-metoxice  
5 falosporanato disódico. El producto así obtenido se combi-  
na con 550 mg del mismo producto obtenido de una segura -  
operación y disuelto en 10 ml de agua. La solución resultan  
te se filtra y liofiliza para dar 647 mg de producto. UV (pH  
7):  $\lambda_{\text{max}}$ . 265 nm,  $\epsilon$  = 6300. RMN ( $D_2O$ ): 7,90 tau (3H, singlete,  
10 acetilo), 6,70, 6,54 tau (2H, 2 cuartetos AB, S- $CH_2$ -diaste-  
reomérico), 6,50, 6,38 tau (3H, doblete,  $OCH_3$  diastereomé-  
ricos), 5,22 tau (2H, s ancha,  $-CH_2O-$ ), 4,85 tau (1H, sin-  
glete, protón  $C_6$ ), 2,55 tau (5H, singlete, aromático). El  
pico HOD mayor cubre la adsorción de protón de malonilo. -  
15 Por electroforesis a pH 7, el producto se mueve como un dia-  
nión, mancha única. El pH de una solución acuosa al 10 % es  
8,8. Calculado para  $C_{20}H_{18}N_2SO_4Na_2 + Na_2CO_3 + 0,4 NaHCO_3 +$   
 $H_2O$ : C, 38,59; H, 3,09; N, 4,21; S, 4,81; cenizas (como Na)  
20 15,19. Encontrado: C, 38,99; H, 3,10; N, 4,17; S, 4,91; ceni-  
zas (como Na) 15,3.

#### EJEMPLO 10

##### A. 7-Azido-7-benciloxicefalosporanato de benzohidrilo

Una mezcla de 2,4 g de 7-azido-7-bromoce-  
falosporanato de benzohidrilo, preparada en la forma descri-  
25 ta en el Ejemplo 2 C, y 1,5 g de tetrafluorborato de plata  
en 10 ml de alcohol bencilico se agita a la temperatura am-  
biente durante tres horas. La mezcla se diluye con 300 ml  
de éter y las sales de plata se separan por filtración. El  
filtrado se lava con bicarbonato sódico acuoso, se seca so-  
30 bre sulfato sódico y se evapora a presión reducida. El alco

1 hol bencílico en exceso se separa en una bomba de alto va-  
cío con agitación magnética durante 18 horas y el residuo  
se cromatografía sobre gel de sílice. Por elución con hexa-  
5 no, seguido de concentraciones crecientes de cloruro de me-  
tileno en hexano y evaporación de las fracciones que contie-  
nen el producto, se obtiene 7-azido-7-benciloxicefalospora-  
nato de benzohidrilo.

10 B. 7-Benciloxi-7-fenilacetamidocefalosporanato de benzohi-  
drilo

Una solución de 1,2 g de 7-azido-7-benci-  
loxicefalosporanato de benzohidrilo en 25 ml de acetato de  
etilo seco es hidrogenada en presencia de 1,2 g de catali-  
zador de paladio al 10 % en carbón, durante 18 horas a la  
15 temperatura ambiente. El catalizador se separa por filtra-  
ción y a la solución filtrada se añaden 1,0 g de anhídrido  
fenilacético y la mezcla se mantiene durante 45 minutos a  
la temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante  
se diluye con 200 ml de éter, se añaden 200 ml de solución  
20 reguladora de fosfato a pH 7 y la mezcla se agita fuertemen-  
te durante media hora. Se separa la capa etérea, se lava con  
agua, se seca y evapora a presión reducida. El residuo se -  
cromatografía sobre 50 g de gel de sílice y se eluye con -  
acetato de etilo al 5% en cloruro de metileno que, por eva-  
poración, da 7-benciloxi-7-fenilacetamidocefalosporanato -  
25 de benzohidrilo.

C- 7-Benciloxi-7-fenilacetamidocefalosporanato sódico.

Una solución de 0,5 g de 7-benciloxi-7-  
fenilacetamidocefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de  
30 anisol se trata con 10 ml de ácido trifluoracético a la tem

1 peratura ambiente, durante 10 minutos. El ácido trifluora-  
cético y el anisol se separan a presión reducida, a una tem-  
peratura inferior a 40°C, y el residuo se recoge en 25 ml  
de cloroformo y se trata con 20 ml de agua conteniendo 0,15  
5 g de bicarbonato sódico. La mezcla se agita durante ½ hora  
a la temperatura ambiente y la fase orgánica se separa y se  
lava con agua. Las fases acuosas combinadas se lavan dos -  
veces con cloruro de metileno y la capa acuosa y las aguas  
de lavado se combinan y liofilizan dando 7-benciloxi-7- fe-  
10 nilacetamidocefalosporanato sódico.

EJEMPLO 11

A. 7-Azido-7-metilmercaptocefalosporanato de benzohidriilo

A una solución de 2 g de 7-diazocefalos-  
poranato de benzohidriilo, preparada en la forma descrita en  
15 el ejemplo 2 B, en 100 ml de cloruro de metileno a -75°C  
bajo atmósfera de nitrógeno, se añade una solución de 1ml  
de cloruro de metilsulfenilo, en 10 ml de cloruro de meti-  
leno con intensa agitación. Inmediatamente se desprende ni-  
trógeno. Después de la adición del reactivo durante un perio-  
20 do de unos 10 minutos, la mezcla se lleva gradualmente a  
-5°C en ½ hora aproximadamente. Se añade bicarbonato sódico  
saturado y la capa orgánica se separa y se lava con --  
agua. Después de secar sobre sulfato sódico se separa el -  
disolvente a la temperatura ambiente bajo presión reducida,  
25 dando 7-cloro-7-metilmercaptocefalosporanato de benzohidri-  
ilo. Este producto se agita con 20 ml de una solución de azi-  
da de trimetilamonio en cloruro de metileno a 0-5°C, bajo -  
nitrógeno, durante una hora y media. La solución se lava -  
después con solución fría saturada de bicarbonato sódico y  
30 agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del -

1 disolvente se obtiene el 7-azido-7-metil-mercaptocefalosporanato de benzohidrilo crudo.

5 B. 7-Metilmercapto-7-fenilacetamidocefalosporanato de benzohidrilo

Una solución de 1,2 g de 7-azido-7-metilmercaptocefalosporanato de benzohidrilo en 25 ml de acetato de etilo seco, conteniendo 0,8 ml de di-isopropiletilamina, se hidrogena en presencia de 1,2 g de catalizador de paladio al 10% en carbón, durante 18 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 0,1 g de anhídrido fenilacético y la mezcla se mantiene durante 45 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 200 ml de éter, se añaden 200 ml de regulador de fosfato a pH 7 y la mezcla se agita fuertemente durante media hora. Se separa la capa etérea, se lava con agua, se seca y evapora para dar 7-metilmercapto-7-fenilacetamidocefalosporanato de benzohidrilo.

15 C. 7-Metilmercapto-7-fenilacetamidocefalosporanato sódico.

Una solución de 0,4 g de 7-metilmercapto-7-fenilacetamidocefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de anisol se trata con 10 ml de ácido trifluoracético a la temperatura ambiente, durante diez minutos. El ácido trifluoracético y el anisol se separan a presión reducida, manteniendo la temperatura por debajo de 40° C, y el residuo se recoge en 25 ml de cloroformo y se trata con 20 ml de agua conteniendo 0,12 g de bicarbonato sódico. La mezcla se agita durante media hora a la temperatura ambiente y la fase orgánica se separa y se lava con agua. La fase acuosa combinada se lava dos veces con cloruro de metileno y después se liofiliza para dar 7-metil-mercapto-7-fenilacetamidoce-

1 cefalosporanato sódico.

EJEMPLO 12

A. 7-Azido-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo

5 A una solución de 217 mg de 7-azido-7-bro-  
mocefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml de etanol abso-  
luto se añaden 31,6 µl de piridina y 78 mg de fluorborato  
de plata y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-  
rante dos horas, protegida de la luz y de la humedad. La -  
mezcla se evapora a sequedad en vacío y el residuo se cro-  
matografía sobre 20 g de gel de sílice. Por elución con --  
10 cloroformo se obtienen 121 mg de 7-azido-7-etoxicefalospo-  
ranato de benzohidrilo, p.f. 144,5-145º C.

B. 7-Etoxi-7-(tienilacetamido)cefalosporanato de benzohi-  
15 drilo

Una solución de 320 mg de 7-azido-7-eto-  
xicefalosporanato de benzohidrilo en 30 ml de dioxano se -  
agita con 320 mg de óxido de platino a la temperatura am-  
biente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante una hora. Se  
20 introducen 320 mg más de catalizador y la hidrogenación se  
prosigue durante cinco horas. La mezcla se evapora a vacío  
a sequedad y el residuo se recoge en cloroformo y se filtra  
a través de 2 pulgadas (5cm) de gel de sílice y se evapora,  
quedando 7-amino-7-etoxicefalosporanato de benzohidrilo en  
25 forma de aceite amarillo. Este se disuelve en cloruro de -  
metileno y a la solución enfriada se añaden con agitación  
0,2 ml de cloruro de tienilacetilo y 0,2 ml de piridina se-  
ca. La mezcla se agita durante 15 minutos a 0ºC y después  
se vierte sobre hielo y la capa de cloruro de metileno se  
30 separa, se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico,  
se seca y evapora. El residuo se cromatografía sobre 20 g -

1 de gel de sílice. Por elución con cloroformo se obtienen -  
120 mg de 7-etoxi-7-(tienilacetamido)cefalosporanato de ben-  
zohidrilo. Cromatografía en capa delgada, 2% de MeOH en CH<sub>2</sub>  
Cl<sub>2</sub>: Rf 0,73. IR: 5,65  $\mu$  (lactama); 5,85, 5,95 (éster); 6,0  
5 (amida). RMN: 8,82 tau (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8,0 tau (singlete, OCCH<sub>3</sub>),  
6,64-6,67 tau (doblete, SCH<sub>2</sub>), 6,14 tau (singlete, CH<sub>2</sub> de  
tienilo), 4,96 tau (singlete, 6H).

C. 7-Benciloxi-7-fenilacetamidocefalosporanato sódico

10 Una solución de 0,5 g de 7-benciloxi-7-  
fenilacetamidocefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de  
anisol se trata con 10 ml de ácido trifluoracético a la --  
temperatura ambiente, durante diez minutos. El ácido trifluor  
15 acético y el anisol se separan a presión reducida, a una -  
temperatura inferior a 40° C, y el residuo se recoge en 25  
ml de cloroformo y se trata con 20 ml de agua conteniendo  
0,15 g de bicarbonato sódico. La mezcla se agita durante -  
media hora a la temperatura ambiente y la fase orgánica se  
20 separa y se lava con agua. Las fases acuosas combinadas se  
lavan dos veces con cloruro de metileno y la capa acuosa y  
las aguas de lavado se combinan y liofilizan dando 7-benci  
loxi-7-fenilacetamidocefalosporanato sódico.

EJEMPLO 13

25 A. 7-(dl- $\alpha$ -Fluorfenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato de  
benzohidrilo

A una solución de 0,9 g de 7-amino-7-meto  
xicefalosporanato de benzohidrilo en 45 ml de cloruro de me  
tileno a 0° C se añaden con agitación 0,96 ml de cloruro de  
dl- $\alpha$ -fluorfenilacetilo. Al cabo de 1 minuto se añaden 0,96  
30 ml de piridina y la mezcla se agita durante 15 minutos. -

1 Después la mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se sa-  
cude y se separa la capa de cloruro de metileno. La capa -  
acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno. Las ca-  
5 pas acuosas combinadas se lavan con bicarbonato sódico azuo  
so y después con agua y se secan sobre sodio. El disolvente  
se evapora para dar 1,2 g de 7-(dl-~~α~~fluorfenilacetamido)-7-  
metoxicefalosporanato de benzohidrilo. El producto en solu-  
ción de cloruro de metileno se cromatografía sobre 90g de  
10 gel de sílice. La columna de gel de sílice se desarrolla su  
cesivamente con 1000 ml de cloruro de metileno, 500 ml de -  
cloruro de metileno conteniendo 5 % de cloroformo y después  
300 ml. cada vez de cloruro de etileno conteniendo respecti-  
vamente 10 %, 25 % y 50 % de cloroformo. Las fracciones reu-  
nidas de los eluatos al 50 % de cloroformo se evaporan a --  
15 presión reducida para dar 370 mg de producto. Análisis cal-  
culado : C, 63,56; H, 4,83; N, 4,63. Encontrado: C, 62,71;  
H, 5,02; N, 4,38. La cromatografía en capa delgada en ace-  
tato de etilo al 5% en cloruro de metileno presenta dos man-  
chas a Rf 0,406 y 0,54.

20 B. 7-(dl-alfa-Fluorfenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato  
sódico.

A una solución de 360 mg de 7-(dl-alfa-fluor  
25 fenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo en -  
2,44 ml de anisol se añaden 6,9 ml de ácido trifluoracético  
y se deja que la reacción transcurra durante quince minutos.  
La mezcla se evapora a presión reducida y el residuo se re-  
coge en una mezcla de agua y cloruro de metileno. El pH de  
la mezcla se ajusta a 6,8 y la capa acuosa se liofiliza para  
30 dar 7-(dl-alfa-fluorfenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato

1 sódico, Rf en butanol-etanol-agua (4:1:5) 0,41 y 0,60.

EJEMPLO 14

A. 7-Cloro-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalosporanato de benzohidrilo

5 Se prepara cloruro de terc-butoxicarbonilsulfenilo por adición de terc-butanol a cloruro de clorocarbonilsulfenilo en una relación molar de 1:1 a 30°C. Se disuelven 10 milimoles de cloruro de terc-butoxicarbonilsulfenilo en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añade gota a gota a una solución de 10 milimoles de 7-diazocefalosporanato de benzohidrilo en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, enfriado a -40°C en un baño de hielo seco. La adición se efectúa a lo largo de quince minutos y al final se deja que la temperatura aumente gradualmente hasta un valor comprendido entre -10°C y -5°C. Se añade bicarbonato sódico saturado y la capa orgánica se separa y se lava con agua. Después de secar sobre sulfato sódico se separa el disolvente a vacío. El producto crudo se evalúa por IR (pérdida de diazo a 2100 cm<sup>-1</sup>, presencia de beta-lactama a 1790 cm<sup>-1</sup> y presencia de bandas de éster a 1745 cm<sup>-1</sup>. Se purifica después por cromatografía en capa delgada para dar 7-cloro-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalosporanato de benzohidrilo en forma más pura.

B. 7-Azido-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalosporanato de benzohidrilo

25 A una solución de 5 milimoles de azida de litio en 5 ml de dimetilformamida se añaden 5 milimoles de 7-cloro-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalosporanato de benzohidrilo. La solución se calienta a 40°C durante 3-6 minutos y después se apaga en agua de hielo. La solución de dimetilformamida-agua se extrae con dos porciones de 25 ml de

30

1 CHCl<sub>3</sub>, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico  
y con dos porciones de 50 ml de agua y la capa orgánica se  
seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente  
se obtiene 7-azido-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalospora-  
5 nato de benzohidrilo en forma de mezcla de isómeros que  
puede ser purificada de nuevo por cromatografía convencio-  
nal sobre gel de sílice. Los dos isómeros son evaluados  
por IR (presencia de beta-lactama a 1790 cm<sup>-1</sup>, presencia de  
banda de azida a 2100 cm<sup>-1</sup>, bandas de éster a 1745 cm<sup>-1</sup>).

10 C. 7-(2-Tenilacetamido)-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalos-  
poranato de benzohidrilo

La mezcla de isómeros del compuesto 7-  
azido preparado en la Etapa B (5 milimoles) se reduce con  
3 g de catalizador de Bolhoffer (paladio al 10 % en carbón)  
15 a 40 psi (2,8 Kg/cm<sup>2</sup>) y a la temperatura ambiente, en 50 ml  
de acetato de etilo y en presencia de 5 milimoles de piri-  
dina y 5 milimoles de anhídrido 2-tienilacético. Al cabo  
de una hora, se filtra el catalizador y el acetato de eti-  
lo se extrae con dos porciones de 10 ml de HCl 1 N, dos  
20 porciones de 50 ml de bicarbonato sódico al 10% y dos por-  
ciones de 50 ml de agua. El acetato de etilo se seca so-  
bre sulfato sódico y el disolvente se separa a vacío. El  
producto crudo, una mezcla de isómeros, es evaluado por  
IR (presencia de beta-lactama a 1790 cm<sup>-1</sup>, pérdida de azi-  
25 da a 2100 cm<sup>-1</sup> y aparición de nuevas bandas de amida a -  
1680 cm<sup>-1</sup>).

D. Acido 7-(2-tienilacetamido)-7-mercaptocefalosporánico

30 Se disuelven 5 milimoles de éster 2-tieni-  
lacetamidobenzohidrílico preparado en la Etapa C en 10 ml  
de anisol y se enfría a 0º C. A esta solución se añaden -

1 20 ml de ácido trifluoracético. La solución se mantiene a  
0°C y se agita durante 1-3 horas. El ácido trifluoracéti-  
co y el anisol en exceso se separan por evaporación en una  
5 bomba de vacío. El producto se valora por IR (aparición de  
carboxilo a  $1710\text{ cm}^{-1}$ , beta-lactama a  $1790\text{ cm}^{-1}$  y pérdida  
de la banda de éster). El compuesto absorbe en el espectro  
UV  $\lambda_{\text{max.}} 260-265\text{ \AA}$  (8000).

EJEMPLO 15

10 A. 7-Cloro-7-(carbamoiltio)cefalosporanato de benzohidrilo

A una solución de 10 milimoles de 7-dia-  
zocefalosporanato de benzohidrilo, mantenida a  $-40^{\circ}\text{ C}$ , se  
añaden gota a gota 10 milimoles de cloruro de carbamoilsu-  
fenilo, formados por la acción de 20 milimoles de amoníaco  
sobre cloruro de clorocarbonilsulfenilo a  $-70^{\circ}\text{ C}$ , en 50 ml  
15 de cloruro de metileno. Al final de la adición, se deja que  
la temperatura aumente lentamente hasta  $-5^{\circ}\text{ C}$ . Se añaden 50  
ml de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa or-  
gánica se separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato  
sódico. El disolvente se separa a vacío para dar una goma.  
20 El producto crudo se valora por Ir (ausencia de diazo a  $-$   
 $2100\text{ cm}^{-1}$ , presencia de beta-lactama, nueva absorción de  $-$   
carbamoilo a  $1680\text{ cm}^{-1}$ ). El producto crudo puede ser purifi-  
cado por cromatografía preparativa en capa delgada.

25 B. 7-Azido-7-(carbamoiltio)cefalosporanato de benzohidrilo

La reacción se lleva a cabo de la misma  
forma que en la preparación de 7-azido-7-(terc-butoxicarbo-  
niltio)cefalosporanato de benzohidrilo en el Ejemplo 14,  
Etapa B, sustituyendo el 7-cloro-7-(terc-butoxicarboniltio)  
30 cefalosporanato de benzohidrilo allícitado por 7-cloro-7-

1 (carbamoiltio)cefalosporanato de benzohidrilo. El producto  
crudo, una mezcla de isómeros, se valora por IR (nueva ban  
da de azida a  $2100\text{ cm}^{-1}$ , beta-lactama a  $1790\text{ cm}^{-1}$  y grupo  
carbamoílo a  $1680\text{ cm}^{-1}$ ).

5 C. 7-(2-Tienilacetamido)-7-(carbamoiltio)cefalosporanato  
de benzohidrilo

La reducción, acilación se lleva a cabo  
en la forma descrita para el 7-azido-7-(terc-butoxicarbo-  
niltio)cefalosporanato de benzohidrilo en el Ejemplo 14,  
10 Etapa C, sustituyendo la mezcla isomérica de 7-azido-7-(terc-  
butoxicarboniltio)cefalosporanato de benzohidrilo allí ci-  
tada por 7-azido-(7-carbamoiltio)cefalosporanato de benzo-  
hidrilo. El producto crudo se valora por Ir (pérdida de --  
azida a  $2100\text{ cm}^{-1}$ , presencia de beta-lactama, nueva amida  
15 a  $1680\text{ cm}^{-1}$ ). Puede ser purificado por cromatografía pre-  
parativa en capa delgada o cromatografía en columna.

D. Acido 7-(2-tienilacetamido)-7-(carbamoiltio)cefalosporá-  
nico

20 La separación del éster benzohidrílico  
del compuesto de la Etapa C se realiza en la misma forma -  
que la del 7-(2-tienilacetamido)-7-butoxicarboniltiocefalos-  
poranato del Ejemplo 14, Etapa D. El producto crudo se va-  
lora por IR (desaparece la banda de éster a  $1740\text{ cm}^{-1}$ , apa-  
rece la banda de ácido a  $1710\text{ cm}^{-1}$ ) y por espectro UV,  $\lambda_{\text{max}}$ .  
25 260-265  $\xi$  (8000).

EJEMPLO 16

A. 7-Bromo-7-metiltiocefalosporanato de benzohidrilo

30 Se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$ , bajo nitrógeno, 10 -  
milimoles de 7-diazocefalosporanato de benzohidrilo disuel

1        tos en 100 ml de cloruro de metileno. A esta mezcla se añaden  
gotita a gotita, con intensa agitación, 12 milimoles de bromuro  
de metilsulfenilo en 100 ml de cloruro de metileno. El desprendimiento  
de nitrógeno es inmediato. Después de la adición del reactivo (quince  
5        minutos) a  $-40^{\circ}\text{C}$ , se deja que la mezcla se caliente gradualmente  
hasta  $-5^{\circ}\text{C}$ . Se añade solución saturada de bicarbonato sódico y la capa  
orgánica se separa y se lava con agua. Después de secar sobre sulfato  
sódico, el disolvente se separa a la temperatura ambiente a vacío.  
10        El producto crudo se valora por IR (pérdida de diazo a  $2100\text{ cm}^{-1}$ ,  
presencia de beta-lactama a  $1790\text{ cm}^{-1}$ ) y el ensayo Beilstein para  
halógenos es positivo. El producto crudo puede ser purificado por  
cromatografía preparativa en capa delgada o cromatografía en columna.

15        B. 7-Azido-7-metiltiocefalosporanato de benzohidrilo

Se calientan durante cuatro minutos a  $68^{\circ}\text{C}$ , 10 milimoles de  
7-bromo-7-metiltiocefalosporanato de benzohidrilo en 60 ml de  
dimetilformamida que contiene 10 milimoles de azida de litio. La  
solución se diluye con 300 ml de agua y se extrae con dos porciones  
de 50 ml de cloroformo. La capa de cloroformo se lava con tres  
porciones de 100 ml de agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro.  
El 7-azido-7-metiltiocefalosporanato de benzohidrilo crudo se  
valora por IR (azida a  $2100\text{ cm}^{-1}$ , beta-lactama a  $1790\text{ cm}^{-1}$ )  
y ensayo Beilstein negativo. El producto crudo se purifica por  
cromatografía preparativa en capa delgada o cromatografía en  
columna.

25        C. 7-(2-Tienilacetamido)-7-metiltiocefalosporanato de benzohidrilo

30        zohidrilo

1 Se disuelven 10 milimoles de 7-azido-7-  
metiltiocefalosporanato de benzohidrilo en 50 ml de aceta-  
to de etilo y se añaden 10 milimoles de anhídrido tienilacéti-  
co, 0,1 ml de piridina y 800 mg de catalizador de Bolhoffer.  
5 La mezcla se hidrogena a la temperatura ambiente durante  
una hora. El catalizador se separa por filtración y el re-  
siduo se evapora a vacío hasta formar un vidrio. El análi-  
sis infrarrojo del producto crudo indica la desaparición de  
azida a  $2100\text{ cm}^{-1}$ , aparición de una nueva amida a  $1680\text{ cm}^{-1}$   
10 y beta-lactama a  $1790\text{ cm}^{-1}$ . El producto crudo puede ser pu-  
rificado por cromatografía preparativa en capa delgada o cro-  
matografía en columna.

D. Acido 7-(2-tienilacetamido)-7-metiltiocefalosporánico

15 Se disuelve un milimol de 7-(2-tienilace-  
tamido)-7-metiltiocefalosporanato de benzohidrilo (mezcla  
de isómeros) en 10 ml de anisol y se enfría a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A la -  
solución se añaden 15 ml de ácido trifluoracético enfriado  
a  $0^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se envejece a la temperatura ambiente du-  
rante una hora. El ácido trifluoracético y el anisol en ex-  
20 ceso se separan por evaporación a vacío y el residuo se la-  
va dos veces con cloroformo y se evapora a sequedad. El --  
producto crudo se valora por IR (pérdida de éster a  $1740\text{ cm}^{-1}$   
y aparición de carboxilo a  $1710\text{ cm}^{-1}$ ) y UV:  $\lambda_{\text{max.}} 260-262$   
25  $\epsilon(8000)$ .

EJEMPLO 17

7-Etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato

sódico

A. 7-Azido-7-(etoxicarbonilamino)cefalosporanato de benzohi-  
30 drilo

1 Se agregan 3,9 g de 7-azido-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo a 36 g de carbamato de etilo mantenidos a 65° C. A la mezcla resultante se añade poco a poco 3,0 g de tetrafluorborato de plata en forma de masa fundida disuelta en 18 g de carbamato de etilo y la mezcla de reacción se mantiene a 67-70° C durante cinco minutos. Después la mezcla se vierte sobre éter con agitación y la suspensión resultante se filtra a través de celite para separar el bromuro de plata. El éter se extrae sucesivamente con 100 ml de agua, 100 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y dos porciones de 100 ml de agua. La solución etérea extraída se seca sobre sulfato sódico y después se evapora a presión reducida. El residuo resultante se tritura tres veces con una pequeña cantidad de agua y después se disuelve en cloroformo. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad dando 2,1 g de 7-azido-7-(etoxicarbonilamino)cefalosporanato de benzohidrilo.

20 8. 7-Amino-7-(etoxicarbonilamino)cefalosporanato de benzohidrilo

25 Se disuelven 1,0 g de 7-azido-7-(etoxicarbonilamino) cefalosporanato de benzohidrilo en 100 ml de dioxano. Se añade 1,0 g de óxido de platino y la mezcla de reacción se agita bajo hidrógeno a la presión atmosférica durante una hora. Se agrega 1,0 g más de óxido de platino y la mezcla de reacción se coloca de nuevo bajo hidrógeno y se agita durante tres horas hasta que la azida ha reaccionado completamente, como se determina por análisis infrarrojo de partes alicuotas. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en 50 ml de cloroformo

1 y se filtra por gel de sílice G en cloroformo en un embudo  
de vidrio sinterizado de 60 ml . El material resultante se  
eluye con cloroformo hasta que se han recogido 200 ml de -  
este disolvente. El cloroformo se separa después a presión  
5 reducida para dar 0,6 de 7-amino-7-(etoxicarbonilamino)ce-  
falosporanato de benzohidrilo.

C. 7-Etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido)cefalosporana-  
to de benzohidrilo

10 Los 0,6 g de 7-amino-7-(etoxicarbonilami-  
no) cefalosporanato de benzohidrilo obtenidos en la Etapa  
B se recogen en 25 ml de cloruro de metileno y se enfría a  
0°C. Se añaden gota a gota, a lo largo de treinta segundos,  
0,6 ml (0,038 moles) de cloruro de 2-tienilacetilo, segui-  
do de la adición de 0,6 ml (0,01 moles) de piridina sesen-  
15 ta segundos más tarde. La mezcla de reacción se agita a 0°C  
durante quince minutos y se vierte sobre hielo machacado.  
Se agita la mezcla y la capa orgánica se separa y se lava una  
vez con 20 ml de agua, una vez con 20 ml de bicarbonato só-  
dico al 5 % y de nuevo otra vez con 20 ml de agua. La mez-  
20 cla de cloruro de metileno se seca después y se evapora a -  
sequedad para dar 1,42 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tieni-  
lacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo. Este material -  
se coloca en una columna de 60 g de gel de sílice bajo ben-  
ceno y la columna se eluye con benceno, tomando fracciones  
25 de 100 ml seguido de 300 ml de cloruro de metileno/benceno  
(1:1) en tres fracciones y 500 ml de cloruro de metileno  
en cinco fracciones. El producto se separa de la columna -  
eluyendo con 400 ml de cloroformo en cuatro fracciones, dan-  
do 0,55 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido) ce-

30

1 falosporanato de benzohidrilo. Este material se recoge en  
25 ml de cloruro de metileno y se agita a la temperatura  
ambiente con 20 ml de una solución de 0,120 g de bicarbo-  
5 nato sódico en agua, durante 0,5 horas. Las capas resultan-  
tes se separan después y la capa orgánica se separa con  
agua, se seca y se evapora a sequedad dando 0,4 g de 7-eto-  
xicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de ben-  
zohidrilo.

10 D. 7-Etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido)cefalospo-  
nato sódico

Se disuelven 0,4 g de 7-etoxicarbonila-  
mino-7-(2-tienilacetamido) cefalosporanato de benzohidri-  
lo en 2,5 ml de anisol y se trata con 10 ml de ácido tri-  
15 fluoracético a la temperatura ambiente, durante 10 minu-  
tos. El ácido trifluoracético y el anisol se separan a --  
presión reducida mientras se mantiene la temperatura por  
debajo de 40° C y el residuo se recoge en 25 ml de cloro-  
formo y se trata con 20 ml de agua conteniendo 0,120 g de  
20 bicarbonato sódico. La mezcla se agita durante 0,5 horas a  
la temperatura ambiente y la fase orgánica se separa y se  
lava con agua. Las fases acuosas combinadas se lavan des-  
pués dos veces con cloruro de metileno y se liofilizan pa-  
ra dar 0,32 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tianilacetami-  
do)cefalosporanato sódico en forma de sólido parduzco.

25 EJEMPLO 18

Acido 7-(2-tienilacetamido)-7-acetiltiocefalosporánico

Se disuelven 10 milimoles de ácido 7-(2-  
tienilacetamido)-7-mercaptocefalosporánico en 50 ml de piri-  
dina a 0° C y se añaden gota a gota 10 milimoles de cloruro  
30 de acetilo, a lo largo de cinco minutos. La mezcla se apaga

1 en agua de hielo y el pH se ajusta a 8 con hidróxido sódico.  
La piridina se separa por extracción con éter y la capa --  
acuosa se liofiliza. El ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-ace-  
5 tiltiocefalosporánico crudo se valora por IR (nuevo carbo-  
nilo a  $1740\text{ cm}^{-1}$ , beta-lactama a  $1790\text{ cm}^{-1}$  y espectro UV:  
 $\lambda_{\text{max}}$ . 260-265  $\xi$  (8000).

EJEMPLO 19

Acido 7-(2-tienilacetamido)-7-metilsulfinilcefalosporánico

10 Se disuelven 10 milimoles de ácido 7-(2-  
tienilacetamido)-7-metiltiocefalosporánico en 50 ml de te-  
trahidrofurano a  $0^{\circ}\text{C}$  y se tratan con 10 milimoles de áci-  
do peracético. La solución se agita a  $0^{\circ}\text{C}$  durante treinta  
minutos. Se añade solución de tiosulfato sódico hasta ensa-  
15 yo negativo con papel de yoduro potásico. Se agregan 100 -  
ml de cloruro sódico saturado y la capa orgánica se separa  
y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se separa a -  
vacio y el ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metilsulfinilcefa-  
losporánico se valora por análisis IR (beta-lactama a  $1790$   
 $\text{cm}^{-1}$ , bandas de sulfinilo a  $1060\text{ cm}^{-1}$  y  $1150\text{ cm}^{-1}$  y espectro  
20 UV:  $\lambda_{\text{max}}$ . 260-265.

EJEMPLO 20

3-N-(2-Cloroetil)carbamoyloximetil-7-7-metoxi-7-(2-tienil-  
acetamido) decefaloporanoato sódico

25 Una suspensión de 100 mg de sal potásica  
de ácido 3-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)decefalosporáni-  
co en 3 ml de dimetilformamida seca se coloca bajo nitróge-  
no y se agita mediante ondas ultrasonoras. Se añaden 0,1 ml  
de trietilamina y 0,16 ml de isocianato de 2-cloroetilo. Al  
30 cabo de 2 horas, la solución se diluye con éter etílico y  
se centrifuga. El éter se decanta y el residuo oleoso se -

1 lava con más éter. Después de centrifugar se decanta de nuevo en éter. El residuo sólido se disuelve en agua y el pH se ajusta a 2 con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrae con acetato de etilo que ha sido lavado con solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 5 %. El acetato de etilo se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y evapora. El residuo se disuelve de nuevo en acetato de etilo y se lava con una solución acuosa de 16 mg de  $\text{NaHCO}_3$ , se ajusta el pH de la solución acuosa a 7,6 con  $\text{NaHCO}_3$  y la mezcla se agita durante  $\frac{1}{2}$  hora. Se separan las capas y la solución acuosa se lava con acetato de etilo y después se liofiliza durante la noche.

Los 61 mg de material crudo así obtenidos se disuelven en metanol y toda la materia insoluble se separa por filtración. Se evapora el metanol y se agrega una pequeña cantidad de éter etílico para iniciar la solidificación. Rendimiento: 55 mg, una mancha en cromatografía en capa delgada,  $R_f$  0,54 en butanol-etanol-agua (4:1:5), capa superior.

EJEMPLO 21

20 Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7 $\beta$ -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico

Etapa A: Acido 7 $\beta$ -(D-5'-tricloroetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

25 Se disuelven 20,5 g de la sal monosódica de ácido 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en una mezcla de 80 ml de acetona y 240 ml de solución acuosa al 10 % de fosfato dipotásico hidrógeno. A esta solución se añade gota a gota 30 25 g (118 milimoles) de cloruro de tricloroetoxicarbonilo

1 en 80 ml de acetona. Durante la adición, el pH de la solu-  
ción se mantiene a 9,1 mediante la adición gradual de solu-  
ción 2,5 N de hidróxido sódico. Al cabo de 30 minutos se  
5 extrae la mezcla con acetato de etilo, se desecha la capa  
de acetato de etilo y la capa acuosa se acidula a pH 2,5  
con ácido clorhídrico concentrado. Este producto precipi-  
tado se extrae con acetato de etilo. Después de secar so-  
bre sulfato sódico y separar el disolvente a vacío, se ob-  
tiene el compuesto del título en forma de aceite.

10 UV: (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{\text{max}}$ . 262,5  $\epsilon$  = 5450.

RMN: (disolvente - DMSO, d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 3,43 (O-CH<sub>3</sub>, s), 4,73

(2-H<sub>2</sub>, parcialmente visible), 4,81 CH<sub>2</sub>-O, s), 5,12  
CCl<sub>3</sub>

(6-H, s),  $\sim$  4,74 (10-H<sub>2</sub>, parcialmente visible).

15 Etapa B: Ester dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5'-triclоро-  
toxicarbonilamino-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoilo-  
loximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

20 A la solución del ácido 7beta-(D-5-tri-  
cloroetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoilo-  
ximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico anterior en 500 ml de  
acetato de etilo se añaden 17 g de difenildiazometano en 200  
ml de éter. Después de agitar la mezcla durante la noche,  
se extrae sucesivamente con soluciones de bicarbonato sódico  
25 y cloruro sódico. El disolvente se evapora de la solu-  
ción seca para dar un producto crudo que se purifica por cro-  
matografía en gel de sílice. Para la elución se utiliza --  
una mezcla de 2:1 de cloroformo y acetato de etilo. Este -  
material presenta una mancha única por cromatografía en --  
30 capa delgada.

1 UV: (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{\text{max}}$  2650  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 7000$

RMN: (disolvente - CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -3,45 (O-CH<sub>3</sub>, s), 3,35 (2-H<sub>2</sub>,  
parcialmente visible), 4,69 (CH<sub>2</sub>-O, s), 5,03 (6-H, s),  
5  $\delta$  4,88 (10-H<sub>2</sub>, parcialmente visible).

10 Etapa C: Ester dibenzohidrílico de ácido 7beta-(D-5'-triclوروetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)fenilacetilamino-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cc-fem-4-carboxílico

Una mezcla de 1,1 g (1,18 milimoles) del éster dibenzohidrílico del ácido 7beta-(D-5'-triclوروetoxicarbonilamino 5'-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cc-fem-4-carboxílico, 5 ml de acetonitrilo y 3 ml de bis-trimetilsililtrifluoracetamida se deja en reposo a temperatura ambiente durante seis horas. Transcurrido este periodo, los productos volátiles se separan en alto vacío y el residuo se disuelve en 3 ml de cloruro de metileno. A esta solución se añaden 0,23 ml (1,79 milimoles) de cloruro de fenilacetilo y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 65 horas. Después de esto, la solución se evapora y el residuo se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano y 0,7 ml de ácido clorhídrico 2,5 N. Al cabo de veinte minutos de reacción, se evapora el disolvente y el residuo se reparte entre cloruro de metileno y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con solución de cloruro sódico, se seca y se evapora a sequedad. El producto crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando cloroformo y acetato de etilo 95:5 como eluyente. El compuesto del título obte-

1 nido es homogéneo por cromatografía en capa delgada.  
UV: (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{\text{max}}$ . 2640  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 6650$   
5 RMN: (disolvente - CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3,50$  (O-CH<sub>3</sub>; s), 3,31 (2-H<sub>2</sub>,  
parcialmente visible), 4,67 (CH<sub>2</sub>-O, s), 5,04 (6-H, s),  
CCl<sub>3</sub>  
 $\sim 4,96$  (10-H<sub>2</sub>, parcialmente visible), 3,95 (13-H<sub>2</sub>, s).

10 Etapa D: Ester benzohidrílico de ácido 3-carbamiloimetil-7-metoxi-7beta-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico.

15 La solución de 104 mg de éster dibenzohidrílico de ácido 7beta-[(D-5'-tricloroetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)fenilacetilamino]-3-carbamiloimetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 1 ml de ácido acético al 90 %  
20 en agua se agita con 100 mg de cinc en polvo durante cinco horas. Después de esto, se filtra la solución y el disolvente se separa a vacío. El residuo se reparte entre cloruro de metileno y agua y la capa de cloruro de metileno se extrae con soluciones de bicarbonato sódico y cloruro sódico.  
Después de secar y evaporar, se obtiene un producto crudo que se purifica por cromatografía en capa delgada utilizando placas de gel de sílice y una mezcla 3:2 de cloroformo y acetato de etilo. El producto se caracteriza por sus espectros IR y RMN.

25 IR: (CHCl<sub>3</sub>) 1780, 1730 y 1680 cm<sup>-1</sup>  
UV: (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{\text{max}}$ . 2640  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 5870$   
30 RMN: (Disolvente - CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3,40$  (O-CH<sub>3</sub>, s), 3,33 (2-H<sub>2</sub>,  
parcialmente visible), 5,01 (6-H, s),  $\sim 4,88$  (10-H<sub>2</sub>,  
parcialmente visible), 3,60 (13-H<sub>2</sub>, s).

1 Etapa E: Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico

5 Se disuelven 17 mg de éster benzohidrílico de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico en 0,2 ml de anisol y se trata con 0,5 ml de ácido trifluoroacético durante cinco minutos. Después de este período, la mezcla se concentra rápidamente en alto vacío y se diluye con acetato de etilo. El producto se separa de la solución de acetato de etilo por extracción --  
10 con un regulador de fosfato sódico a pH 7,5. La solución reguladora se acidula a pH 2,5 con ácido clorhídrico diluido y el compuesto del título se separa por extracción con acetato de etilo. Después de secar y evaporar la solución, se obtiene el producto. Se obtiene una muestra analítica --  
15 por recristalización en acetato de etilo, p.f. 159-161º C.  
UV : (Regulador a pH 7)  $\lambda_{\text{max.}}$  2670  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 8650$   
IR: (CH<sub>3</sub>CN) 1780, 1735 y 1700  
RMN: (Disolvente - CD<sub>3</sub>CN + D<sub>2</sub>O)  $\delta = 3,42$  (O-CH<sub>3</sub>, s), 3,35 (2-H<sub>2</sub>, parcialmente visibles), 5.01 (6-H, s), 4,83 (10-H<sub>2</sub>, d), 3,01 (13-H<sub>2</sub>, s).

Análisis elemental para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S:

Calculado: C, 51,29; H, 4,54

Encontrado: C, 51,47; H, 4,73

25 Se disuelven 2 mg del ácido anterior en una gota de metanol y se trata con una solución de 2 mg de diacetato de dibenciletildiamina en acetato de etilo. La sal de dibenciletildiamina del compuesto del título precipita después de permanecer en reposo, en forma de cristales aciculares, p.f. 140-143º C. UV: (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{\text{max.}}$  263  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 8600$   
30

1 Preparación de sal monosódica de ácido 7 beta-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

5 Procedimiento de fermentación modificado

Etapa 1: Tubos inclinados

Un tubo liofilizado de cultivo de *Streptomyces lactamdurans* (MA-2908) se abre asépticamente y el organismo se transfiere a un medio de la siguiente composición:

10 Medio XI:

1 % de melazas oscuras

1 % de levadura de National Brewer

2,5 % de ágar Difco a pH 7,0

agua hasta el volumen deseado

15 Los tubos inclinados se inoculan durante siete días a 28° C. Cuando se mantienen en frío, los tubos inclinados son estables durante más de trece semanas.

Etapa 2: Fases de siembra: Sistema en dos fases

20 Primera siembra: La primera siembra se inocula directamente del cultivo inclinado de la Etapa 1 en 40 ml de levadura seca primaria al 1 % N.F., pH 7,0 (obtenida de la Yeast Product Corporation) en un matraz Erlenmeyer de 250 ml provisto de tabiques. Los matraces se sacuden después en un sacudidor rotatorio a 220 rpm. con un recorrido de dos pulgadas (5 cm) a 28° C, durante un período de dos a tres días.

25 Segunda siembra: Un inoculum al 2,5 % procedente de la primera fase de siembra se agrega a un matraz conteniendo un autolizado al 2 % de levadura de Fleischmann S-150, pH 7,0. El crecimiento en esta fase es carac-

30

1 terísticamente ligero y la incubación, realizada como en la primera fase, no se prolonga más de 48 horas.

Etapa 3: Medio de producción

5 El medio de producción contiene, por litro de agua destilada: 30 g de solubles de destilerías; 7,5 g de levadura seca primaria N.F. y 0,25 % en volumen/volumen de antiespumante Mobilpar-S. El medio se ajusta a pH 7,0 con una pequeña cantidad de solución concentrada de hidróxido sódico, se dispensa en matraces Erlenmeyes y se  
10 trata en autoclave durante quince o veinte minutos a 121°C. Después de enfriar, el medio recibe un inoculum de 2,5% de la semilla obtenida en la Etapa 2. El tiempo de incubación puede variar entre 50 y 100 horas aproximadamente pero se prefiere un período de incubación del orden de 72 horas.  
15 El volumen de medio en cada matraz puede variar entre 30 y 50 ml pero rutinariamente se utilizan 40 ml . El nivel de inoculum puede variar entre 1 % y 5 % pero, en la práctica, se emplea generalmente un nivel de 2,5 %.

20 Etapa 4. Determinación

Cuando la fermentación es completa, las células se separan por centrifugación y el caldo se diluye con solución reguladora de fosfato a pH 7,0. Se determina la concentración de ácido 7beta-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-(carbamoiloximetil)-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en el caldo de fermentación por el método de determinación biológico en disco, habitualmente utilizado. El organismo de ensayo empleado es Vibrio percolans (ATCC 8461). Unos discos de papel de filtro se sacan de los caldos diluidos y se  
25 colocan sobre la superficie de placas Petri conteniendo ágar  
30

1 que han sido inoculadas con el organismo de ensayo Vibrio  
2 percolans (ATCC 8461). También se colocan sobre estas pla-  
3 cas Petri unos discos que han sido sumergidos previamente  
4 en soluciones patrón conteniendo concentraciones conocidas  
5 de ácido 7beta-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoilo  
6 ximetil)-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico. Los discos se incu-  
7 ban durante la noche a 28° C y se registran los diámetros -  
8 de las zonas de inhibición. La concentración del producto -  
9 y del caldo fermentado se calcula por interpolación a per-  
10 tir de la curva patrón que relaciona el diámetro de zona -  
11 con las concentraciones conocidas de las soluciones patrón  
12 del producto. Mediante este procedimiento se calcula que el  
13 Streptomyces lactamdurans MB-2908 produjo 78,6 µg/ml de áci-  
14 do 7 beta-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloxime-  
15 til-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en el proceso de fermen-  
16 tación modificado.

Etapa 5: Aislamiento

17 El caldo filtrado se ajusta a pH 7,0 con  
18 ácido clorhídrico diluido y se hacen pasar 2900 ml a través  
19 de una columna que contiene 100 g de una resina cambiadora  
20 de anión fuertemente básica, con una matriz de estireno-di-  
21 vinilbenceno(resina Dowex 1 x 2, ciclo de cloruro), a razón  
22 de 10 ml/minuto. El disolvente consumido se recoge en frac-  
23 ciones de 500 ml . La columna de resina se lava con agua y  
24 se eluye con cloruro amónico al 3% en metanol al 90 %. El  
25 eluato se recoge en fracciones de 100 ml. Las fracciones -  
26 consumidas se combinan, se ajusta el pH a 7,2-8,0 con hidró-  
27 xido sódico diluido y se adsorbe sobre una resina cambiadora  
28 de anión fuertemente básica (100 g) con una matriz de esti-  
29 reno-divinilbenceno (resina Dower 1 x 2, ciclo de cloruro) a  
30

1 razón de 14 ml/minuto. La columna se lava con agua y se elu-  
ye con solución acuosa al 5 % de cloruro sódico. El eluato  
se recoge en fracciones de 50 ml y se concentra. El concen-  
5 trado se diluye a 500 ml, se ajusta desde pH 8,8 a pH 2,0 -  
con ácido clorhídrico diluido y se absorbe sobre 25 ml de -  
una resina cambiadora de catión fuertemente ácida, del tipo  
de sulfonato, con una matriz de estireno-divinilbenceno (re-  
sina Dower 50 x 2, ciclo de hidrógeno), a razón de 2,5 ml/  
10 minuto. La columna se lava con 25 ml de agua y después se  
eluye con piridina al 2 % hasta que el pH del efluente de  
la columna asciende a 7 (54 ml). El eluato así obtenido se  
ajusta a pH 8,0 con hidróxido sódico diluido y se concen-  
tra a vacío para separar la piridina y dar la sal monosódi-  
ca de ácido 7beta-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carba-  
15 moiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

Análisis elemental para  $C_{16}H_{21}N_4SO_9Na$ :

Calculado : C, 41,0 %; H, 4,5 %; N, 12,0 %; S, 6,8%

Encontrado: C, 39,31 %; H, 4,76%; N, 11,16 %; S, 6,4%

EJEMPLO 22

20 Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-fenilacetamido-3-  
cefem-4-carboxílico

Etapa A: Ester dibenzohidrílico de ácido 7beta -(D-5'-tri-  
cloroetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)fenila--  
cetilamino/3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-  
25 4-carboxílico.

Se calienta a 40° C, durante veinte horas,  
una solución de 9,3 g (10 milimoles) del éster dibenzohidrí-  
lico de ácido 7beta-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carbo-  
xivaleramido)-3-carbamoiloximeti-7-metoxi-3-cefem-4-carboxí-  
30 lico, 7,8 g (40 milimoles) de N-trimetilsililftalimida y -

1 5,3 ml (40 milimoles) de cloruro de fenilacetilo en 50 ml  
de acetonitrilo. Transcurrido este tiempo, la mezcla se en-  
fria a la temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se  
5 evapora a sequedad y se tritura con hexano. El residuo in-  
soluble, conteniendo éster dibenzohidrílico de ácido 7beta-  
/(D-5'-tricloroetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)fenila-  
cetilamino/7-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxí-  
lico, se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

10 Etapa B: Ester benzohidrílico de ácido 3-carbamoiloximetil-  
7-metoxi-7beta-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxíli-  
co

15 El producto crudo de la Etapa A se disuel-  
ve una mezcla de 50 ml de acetato de etilo, 45 ml de ácido  
acético y 5 ml de agua. A esta solución se añaden 20 g de -  
cinc en polvo y la mezcla se agita a la temperatura ambien-  
te durante cuatro horas. Después de esto, el exceso de cinc  
se separa por filtración y el filtrado se reparte entre ace-  
tato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con una so-  
lución de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora e  
20 disolvente. El producto crudo así obtenido se purifica por  
cromatografía sobre 1 Kg de gel de sílice, utilizando como  
eluyente una mezcla de cloroformo, hexano y metanol (47:47:  
6). El producto obtenido tiene las características físicas  
descritas en el Ejemplo 18, Etapa E.

25 Etapa C: Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-fenilace-  
tamido-3-cefem-4-carboxílico

30 El compuesto del título se prepara por el  
procedimiento descrito en el Ejemplo 18, Etapa F, y tiene las  
mismas características físicas que el producto del Ejemplo 18.

EJEMPLO 23

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

Etapa A: Ester dibenzohidráulico de ácido 7beta-(D-5'-tricloraetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)-2-tienilacetilamino-7-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Se calienta a 47<sup>o</sup> C durante 16 horas una mezcla de 6,0 g (6,3 milimoles) de éster dibenzohidráulico de ácido 7 beta-(D-5'-tricloraetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, 4,7 g (40 milimoles) de N-trimetilsililfluoracetamida, 3,42 ml (25 milimoles) de cloruro de 2-tienilacetilo y 50 ml de cloroformo. Después de separar el disolvente por evaporación, la mezcla de reacción cruda se extrae con hexano y se purifica por cromatografía sobre 1 kg de gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo al 10% en cloroformo.

UV : (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{max}$ . 265  $\mu$ m  $\epsilon$ =5810

RMN:(Disolvente - CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ = 3,53 (-OCH<sub>3</sub>, s), ~3,4 (2-H<sub>2</sub>, d), 4,74 (CH<sub>2</sub>-O, s), 5,05 (6-H, s), ~5,0 CCl<sub>3</sub> (10-H<sub>2</sub>, parcialmente visible), 4,15 (13-H<sub>2</sub>, s).

Etapa B: Ester benzohidráulico de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Se disuelve 4,2 g (3,8 milimoles) de éster dibenzohidráulico de ácido 7beta-(D-5'-tricloraetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)-2-tienilacetilamino-7-3-carba-

1 moiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de ace  
tato de etilo y se añade sobre 30 ml de ácido acético acuoso  
5 al 90 % y 12 g de cinc en polvo. La mezcla se agita fuer  
temente durante cinco horas y media a la temperatura ambien  
te. Después de separar el cinc por filtración, el exceso -  
de ácido acético se elimina por lavado con agua de la solu  
ción de acetato de etilo. El compuesto del título se aisla  
en la forma descrita en el Ejemplo 21, etapa E. Se caracte  
riza por cromatografía en capa delgada (CH<sub>3</sub>OH al 7 % en una  
10 mezcla 1:1 de CHCl<sub>3</sub>/n-hexano) como un material de mancha -  
única.

IR: (CHCl<sub>3</sub>) 1740, 1800 cm<sup>-1</sup>

UV:  $\lambda_{\max}$ . 263  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 5800$

15 RMN: (Disolvente - CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3,45$  (-OCH<sub>3</sub>, s),  $\sim 3,4$   
(2-H<sub>2</sub>, d), 5,02 (6-H, s),  $\sim 4,92$  (10-H<sub>2</sub>, parcialmen  
te visible), 3,85 (13-H<sub>2</sub>, s).

Etapa C: Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-(2-tie  
nilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

20 Una solución fría de 1,36 g de éster ben  
zohidráulico de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-(2-  
tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en 10,88 ml de ani--  
sol se agita con 5,44 ml de ácido trifluoroacético a 0° C  
durante media hora. Los volátiles se separan en alto vacío  
y el producto se recristaliza en acetato de etilo, p.f. 165-  
25 167° C.

UV: (Regulador a pH 7)  $\lambda_{\max}$ . 263  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 8840$   
236  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 1400$   $[\alpha]_D$

(C<sup>=</sup>1, CH<sub>3</sub>OH) = + 199°

30 RMN: (Disolvente - CD<sub>3</sub>CN + D<sub>2</sub>O)  $\delta = 3,48$  (-OCH<sub>3</sub>, s),  $\sim 3,4$

1 (2-H<sub>2</sub>, parcialmente visible), 5,05 (6-H, s), 4,91  
(10-H<sub>2</sub>, d), 3,86 (13-H<sub>2</sub>, s).

Análisis elemental para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>:

Calculado : C, 44,96; H, 4,01; N, 9,83

5 Encontrado: C, 44,86; H, 3,99; N, 9,21; S, 15,00

Etapa D: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-(2-tienilaceta-  
mido)-3-cefem-4-carboxilato sódico

10 Una suspensión de 1 g de ácido 3-carbamoil  
oximetil-7-metoxi-7beta-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-car-  
boxílico en 100 ml de agua destilada se agita a la tempera-  
tura ambiente mientras se añaden gradualmente 0,2 g de bi-  
carbonato sódico. Cuando se consigue la disolución y el pH  
es sustancialmente neutro (pH 6-7), se filtra la mezcla en  
15 un frasco de liofilización. El filtrado es liofilizado.

Se obtiene 1 g de 3-carbamoiloximetil-7-  
metoxi-7beta-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato só-  
dico amorfo, que representa una recuperación del 99 %. UV  
(regulador a pH 7): E % 198 a 262 nm, 315 a 236 nm. IR (Kbr):  
20 1760 (lactama).  $[\alpha]_D^{25} = 183,1^{\circ}$  (C=1, regulador a pH 7).

EJEMPLO 24

Acido 3-carbamoiloximetil-7beta-(2-furilacetamido)-7-metoxi-  
cefem-4-carboxílico

25 Etapa A: Ester dibenzohidráulico de ácido 7beta-((D-5'-tricl  
roetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)-2-furil-  
acetilamino)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-  
4-carboxílico

30 Se calienta a 47<sup>o</sup> C durante 16 horas una  
mezcla de 9,3 g de éster dibenzohidráulico de ácido 7beta-  
(D-5'-tricloroetoxicarbonilamino-5'-carboxivaleramido)-3-

1 carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, 7,0 ml de  
bis (trimetilsilil)-trifluoracetamida, 4,7 ml de cloruro de  
2-furilacetilo y 50 ml de diclorometano. El disolvente se  
5 separa por evaporación, la mezcla de reacción cruda se ex-  
trae con hexano y el residuo se utiliza sin purificación en  
la siguiente etapa.

RMN : (Disolvente -  $\text{CDCl}_3$ )  $\xi$  = 3,48 (- $\text{OCH}_3$ , s), 3,08 (2- $\text{H}_2$ ,  
10 d), 4,63 ( $\begin{array}{c} \text{CCl}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{O} \end{array}$ , s), 5,02 (6-H, s),  $\sim$  4,88 (10- $\text{H}_2$ , d),  
3,72 (13- $\text{H}_2$ , s).

Etapa B: Ester benzohidrílico de ácido 7beta-(2-furilaceta-  
mido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-car-  
15 boxílico

15 El éster dibenzohidrílico de la Etapa A  
se hace reaccionar con cinc en polvo y ácido acético, si-  
guiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, Eta-  
pa B. Después de cristalizar en cloroformo-hexano, el pro-  
ducto puro presenta las siguientes características físicas:

20 P.F: 168-171° C

IR: ( $\text{CHCl}_3$ ) 1800, 1720, 1700

UV:  $\lambda_{\text{max}}$ . 265  $\mu\text{m}$   $\xi$  = 7200

25 RMN: (disolvente -  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\xi$  = 3,43 (- $\text{OCH}_3$ , s), 3,39  
(2- $\text{H}_2$ , parcialmente visible), 5,0 (6-H, s), 4,75  
(10- $\text{H}_2$ , d), 3,64 (13- $\text{H}_2$ , s).

Etapa C: Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-(2-furil-  
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico

30 El ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7be-  
ta-(2-furilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico se prepara a --

1 partir del producto de la etapa B siguiendo el procedimien-  
to descrito en el Ejemplo 20, Etapa C. El producto, des-  
pués de recristalizar en acetato de etilo, tiene un punto  
de fusión de 156-161°C.

5 UV : (Regulador a pH 7)  $\lambda_{max}$ . 265  $\mu m$   $\epsilon = 7200$

IR : Concordante con la estructura

RMN: (Disolvente -  $CD_3CN + D_2O$ )  $\delta = 3,44$  ( $-OCH_3$ , s)  $\sim 3,38$

(2- $H_2$ , parcialmente visible), 5,02 (6-H, s), 4,82

(10- $H_2$ , d), 3,66 (13- $H_2$ , s).

10

EJEMPLO 25

Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-tiofenoxiacetamido

3-cefem-4-carboxílico

15

Etapa A: Ester dibenzohidráulico de ácido 7beta-[(D-5-tri-  
cloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleril)tiofeno-  
xiacetamido]-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-ce-  
fem-4-carboxílico

20

Siguiendo substancialmente el procedi-  
miento descrito en el Ejemplo 24, Etapa A, y sustituyendo  
el cloruro de 2-furilacetilo por una cantidad equimolecu-  
lar de cloruro de feniltioacetilo, se obtiene el éster di-  
benzohidráulico de ácido 7beta-[(D-5-tricloroetoxicarboni-  
lamino-5-carboxivaleril)tiofenoxiacetamido]-3-carbamoi-  
loximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

25

RMN: (Disolvente-  $CDCl_3$ )  $\epsilon = 3,33$  ( $-OCH_3$ , s)  $\sim 3,23$

(2- $H_2$ , parcialmente visible), 4,87  $\begin{matrix} CCl_3 \\ | \\ CH_2, \mu \end{matrix}$ , 5,0  
|  
O-

30

(6-H, s), 4,87 (10- $H_2$ ,  $\mu$ ), 3,68 (13- $H_2$ , s).

1 Etapa B: Ester benzohidrílico de ácido 3-carbamiloximetil  
-7-metoxi-7beta-tiofenoxiacetamido-3-cefem-4-car-  
boxílico

5 Siguiendo substancialmente el procedimien  
to descrito en el Ejemplo 24, Etapa B y sustituyendo el és  
ter benzohidrílico de ácido 7beta-[(D-5'-tricloroetoxi-  
carbonilamino-5'- carboxivaleril)-2-furilacetilamino]-3-car  
bamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico por éster -  
dibenzohidrílico de ácido 7beta-[(D-5-tricloroetoxicarbo-  
10 nilamino-5-carboxivaleril)tiofenoxiacetamido]-3-carbamoil-  
oximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene, des-  
pues de purificación cromatográfica, un producto substan-  
cialmente puro que aparece como mancha única en cromate-  
grafía en capa delgada. El IR está de acuerdo con la es-  
15 tructura.

UV :  $\lambda_{\max}$ . 274  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 11350$

RMN: (disolvente -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -3,34 (- $\text{OCH}_3$ , a), 3,24 (2- $\text{H}_2$ ,  
parcialmente visible), 5,0 (6-H, s), 4,88 (10- $\text{H}_2$ , d),  
3,68 (13- $\text{H}_2$ , s).

20 Etapa C: Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7beta-tiofeno-  
xiacetamido-3-cefem-4-carboxílico

El compuesto del título se prepara a --  
partir del producto de la Etapa B anterior, siguiendo el  
procedimiento del Ejemplo 23 Etapa C. El producto presenta  
25 una mancha única por cromatografía en capa delgada, p.f.  
119-123° C.

UV: (Regulador a pH 7)  $\lambda_{\max}$ . 247  $\mu\text{m}$   $\epsilon = 10400$

RMN: (Disolvente -  $\text{CD}_3\text{CN}$  +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -3,38 (- $\text{OCH}_3$ , s),  
3,34 (2- $\text{H}_2$ , parcialmente visible), 5,0 (6-H, s),  
30 4,82 (10- $\text{H}_2$ , s), 3,71 (13- $\text{H}_2$ , s).

EJEMPLO 26

1 Acido 7beta-(D,L-alfa-azidofenilacetilamido)-3-carbamoiloxi-  
metil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

5 Etapa A: Acido 7beta-(D-5-terc-butoxicarbonilamino-5-carbo-  
xivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-ce-  
fem-4-carboxílico

10 Se disuelven 50,0 g de ácido 7beta-(D-5-amino-  
5-carboxívaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-  
4-carboxílico en una mezcla de 1500 ml de solución acuosa -  
de fosfato dipotásico hidrógeno al 5% y 1000 ml de acetona  
y se ajusta a pH 9,5 con solución 2,5 N de hidróxido sódico.  
A esta solución agitada se añaden 50 ml de azida de terc-  
butoxicarbonilo y el pH se mantiene a 9,5 durante un período  
15 de veinte horas. Después se extrae la mezcla de reacción -  
con acetato de etilo, se desecha la capa de acetato de eti-  
lo y la capa acuosa se enfría a 0° C, se agita con 1200 ml  
de acetato de etilo y se acidula a pH 2,5 con ácido clorhí-  
drico concentrado. Se separa la capa de acetato de etilo, -  
se seca sobre sulfato mónico y se concentra a vacío y el só-  
lido así obtenido puede ser utilizado sin más purificación.

20 IR: 1790 (beta-lactama), 1700

UV: (Regulador a pH 7)  $\lambda_{\max}$ . 263  $\epsilon$  -6820

25 RMN: (Disolvente - DMSO,  $d_6$ )  $\delta$  -3,30 (-OCH<sub>3</sub>, s), 3,42  
(2-H<sub>2</sub>, parcialmente visible), 5,06 (6-H, s), 4,78  
(10-H, d), 1,38 (t-Bu. s).

Etapa B: Ester dibenzohidrílico de ácido 7beta-(D-5-terc-  
butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoil-  
oximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

30 A una solución de 15,0 g de ácido 7beta-(D-5-bu-  
toxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil  
-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 500 ml de acetato de -

1 etilo se añaden 5,5 g de difenildiazometano en 70 ml de éter.  
La mezcla de reacción se calienta a 40° C con agitación y -  
después de treinta minutos se trata con 5,5 g adicionales  
5 de difenildiazometano en 70 ml de éter. Al cabo de tres ho-  
ras, el disolvente se separa a vacío y se sustituye por una  
mezcla de 500 ml de metanol y 20 ml de agua. La solución hi-  
drometanólica se extrae cuatro veces con hexano y después se  
evapora a vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo,  
se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío dando el  
10 compuesto del título que se utiliza sin purificar en la si-  
guiente etapa.

RMN: (Disolvente -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -3,60 ( $\text{OCH}_3$ , s), 3,4 (2-H<sub>2</sub>,  
parcialmente visible), 5,10 (6-H, s), 4,95 (10-H,  
parcialmente visible).

15 Etapa C: Ester dibenzohidrílico de ácido 7beta-(D-5'-terc-  
butoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)-D,L-alfa-  
azidofenilacetilamino-7-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-  
3-cefem-4-carboxílico.

20 Se calienta a 45° C durante 16 horas una mezcla  
de 10,8 g de éster dibenzohidrílico de ácido 7beta-(D-5'-  
terc-butoxicarbonilamino-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoil-  
oximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, 100 ml de clorofo-  
25 mo, 16-2 g de bis-(trimetilsilil)trifluoracetamida y cloruro  
de D,L-alfa-azido-fenilacetilo. La mezcla se diluye con 300  
ml de cloroformo, se lava con solución acuosa al 2 % de bi-  
carbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico,  
se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta formar  
un aceite que se purifica por precipitación del producto en

30

1 solución clorofórmica con hexano. El sólido amarillo pálido se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

IR: 1790 (beta-lactama) 1, 1735, 2100 ( $-N_3$ )

5 RMN: (Disolvente -  $CDCl_3$ )  $\delta$ -3,70 ( $-OCH_3$ , s), 3,2 (2- $H_2$ , parcialmente visible).

Etapa D: Acido 7beta-(D,L-alfa-azidofenilacetilamino)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

10 Una solución de 13,0 g de éster dibenzohidrílico de ácido 7beta-[(D-5'-terc-butoxicarbonilamino-5'-carboxivaleril)-D,L-alfa-azidofenilacetilamino]-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 13 ml de anisol se vierte sobre 65 ml de ácido trifluoracético frío (0° C). Al  
15 cabo de cinco minutos, la solución se vierte sobre 1800 ml de éter frío (0° C) y agitado. El sólido precipitado se recoge y se distribuye entre solución acuosa al 10% de fosfato ácido disódico y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se desecha y la capa cuosa se cubre con acetato de etilo limpio y la mezcla agitada se lleva a pH 2 en frío,  
20 empleando ácido fosfórico acuosa al 60 %. La capa de acetato de etilo se recoge, se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato sódico. Las sustancias volátiles se separan a vacío para dar el compuesto del título.

25 UV: max. 264  $\mu m$   $\epsilon$  = 7537 (regulador a pH 7)  
231  $\mu m$   $\epsilon$  = 13567

IR : 1760 (beta-lactama), 1705, 2105 ( $-N_3$ )

30 RMN: (Disolvente -  $CD_3CN$ )  $\delta$  = 3,36 ( $-OCH_3$ , s), 3,50 ( $-OCH_3$ , s), 3,40 (2- $H_2$ , parcialmente visible), 5,06 (6- $H$ , s),

1

4,86 (10-H, s), 5,15 (13-H, s).

EJEMPLO 27

5

Acido 7beta-(D,L-alfa-aminofenilacetamido)-3-carbamoiloxi-  
metil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

10

Una suspensión de 1,0 g de ácido 7beta-(D,L-alfa-azidofenilacetilamido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml de ácido acético y 90 ml de agua a 0° C se agita con 5,0 g de polvo de cinc durante diez minutos y se filtra. El filtrado se rocía con sulfuro de hidrógeno, se filtra y el filtrado se liofiliza para dar un sólido blanco que se lava con éter y se seca a vacío dando el compuesto del título en forma de polvo blanco.

15

UV: (Regulador a pH 7)  $\lambda_{\text{max}}$  264  $\mu\text{m}$   $\epsilon$  -6525

IR: 1770 (beta-lactama), 2650, 1550 ( $\text{HN}_3^+$ )

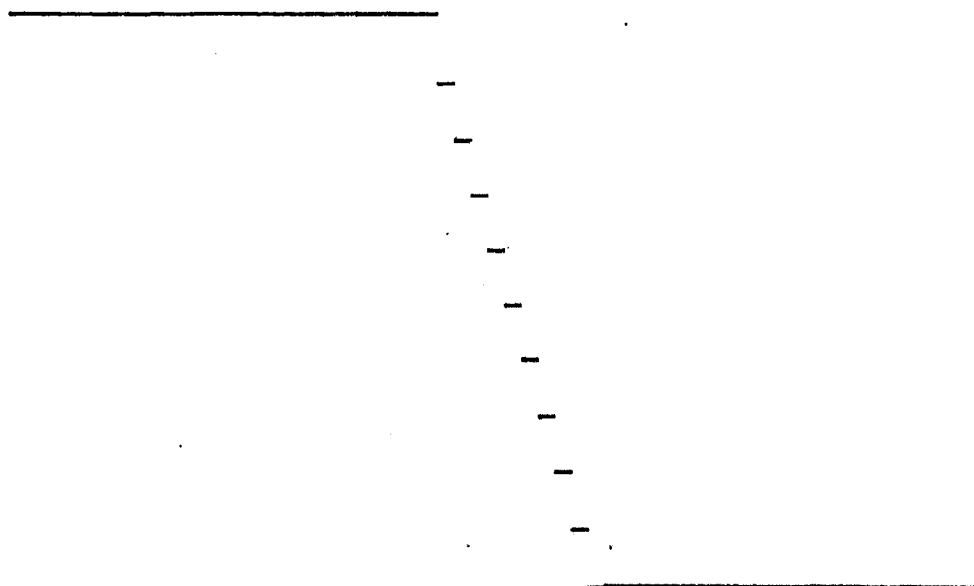
RMN: (Disolvente  $-\text{D}_2\text{O} + \text{HCO}_3^-$ )  $\delta$  = 3,78 ( $-\text{OCH}_3$ , s)

3,84 ( $-\text{OCH}_3$ , s), 3,90 (2- $\text{H}_2$ , parcialmente visible).

20

25

30



1

EJEMPLO 28

7-Hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

A. 7-(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato de benzohidri-  
lo.

5

Se calienta bajo nitrógeno una mezcla equimolecular de 7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y 4-nitrobenzaldehído, en 200 ml. de benceno por gramo de aldehído y el agua se separa azeotropicamente a lo largo de un período de una hora. La solución se evapora a presión reducida para dar una espuma. El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) presenta bandas a 5,60 (beta-lactama) y 5,75  $\mu$  (ésteres), mientras que el espectro RMN (60 Hz) presenta picos a (los números son en Hz de TMS interno en  $\text{CDCl}_3$ ) 518, 516 (1H), 596, 587, 575, 566 (cuarteto AB; 4H), 439 (10H), 416 (1H), 330, 328, 325, 323 (doblete de dobletes; 1H), 311, 306 (1H) 308, 295, 288, 274 (cuarteto AB; 2H), 227, 209, 206, 187 (cuarteto AB; 2H) y 119 (3H). La cromatografía en capa delgada sobre placas de sílice de 250  $\mu$  con acetato de etilo al 10% en cloroformo presenta esencialmente una mancha a  $R_f \cong 0,58$ ; solamente pueden detectarse trazas de los materiales de partida.

10

15

20

B. 7-Hidroximetil-7-(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato  
de benzohidrilo

25

Se hace pasar una lenta corriente de nitrógeno por un vial de medio dracma (7 g) conteniendo 60 mg. de 7-(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato de benzohidrilo y al cabo de unos minutos se añaden 0,3 ml. de N,N-dimetilformamida. Se continúa haciendo burbujear la corriente de nitrógeno a través de la solución pardo verdosa durante unos treinta segundos y después se hace pasar una corriente de

30

1 formaldehido gaseoso en nitrógeno, generado por calefac-  
ción de unos 15 mg. de paraformaldehido en una corriente de  
nitrógeno. Se descarga el color y la solución resultante  
se evapora hasta formar una goma, bajo alto vacío. La goma  
5 se lava disolviéndola en un pequeño volumen de cloroformo  
y evaporando de nuevo hasta formar una goma, bajo alto va-  
cío. El producto presenta un espectro IR (neto) con absor-  
ción de hidroxil, beta-lactama y éster. El espectro RMN en  
CDCl<sub>3</sub> presenta el singlete esperado del protón de bencil-  
10 dino y una nueva absorción asociada con el grupo hidroxil-  
metilo.

C. Sal de Tosilato de 7-hidroximetil-7-aminocefalosporanato  
de benzohidrilo.

15 Una mezcla de 100 mg. de 2,4-dinitrofenilhidra-  
zina en polvo, 85,5 mg. de monohidrato de ácido p-toluensul-  
fónico y 3 ml. de etanol absoluto se agita durante treinta  
minutos. A esta mezcla se añade una solución de 204 mg de  
7-hidroximetil-7(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato de  
20 benzohidrilo en 3 ml. de etanol y 0,5 ml. de cloruro de me-  
tileno. La mezcla se agita durante treinta minutos, se fil-  
tra y después de haber lavado a fondo la torta del filtro -  
con etanol, los filtrados se evaporan a presión reducida a  
la temperatura ambiente o por debajo. El sólido resultante  
se lava varias veces con éter y se seca en una corriente de ni-  
25 trógeno. Los espectros IR y RMN del producto concuerdan con  
la estructura atribuída.

D. 7-Hidroximetil-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo

30 Se prepara una mezcla de 3,5 ml de éter, 0,5  
ml. de acetato de etilo, 2 ml de agua y 22 mg de fosfato -  
dipotásico hidrógeno. A esta mezcla se añaden 100 mg de sal

1 de tosilato de 7-hidroximetil-7-aminocefalosporanato de  
benzohidrilo y la mezcla se sacude fuertemente durante va-  
rios minutos. Después de separar las fases, la fase acuosa  
se extrae de nuevo con éter, las fases orgánicas combina-  
5 das se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan  
a presión reducida hasta formar una goma. El producto se  
lava varias veces disolviéndolo en un pequeño volumen de  
cloroformo y evaporando de nuevo hasta formar una goma, bajo  
alto vacío. El producto así obtenido presenta unos espec-  
10 tros IR y RMN concordantes con la estructura atribuida.  
E. 7-(2-Tienilacetoximetil)-7-(4-nitrobencilidinamino)ce-  
falosporanato de benzohidrilo.

Una solución de 90 mg de 7-hidroximetil-7-  
(4-nitrobencilidinamino)-cefalosporanato de benzohidrilo  
15 en 0,3 ml de cloruro de metileno seco se enfría a 0° y se  
trata con 0,5 ml de cloruro de metileno seco conteniendo  
100 mg de piridina, también enfriado a 0°. A esta mezcla  
se añade, enfriando y agitando durante diez minutos, una  
solución enfriada de 25 mg de cloruro de 2-tienilacetilo en  
20 0,25 ml de cloruro de metileno seco y se mantiene duran-  
te dos horas a 0°. Después la mezcla se sacude con una so-  
lución de 55 mg de fosfato dipotásico hidrógeno en 3 ml. de  
agua, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato mag-  
nésico anhidro y se lleva a formar una goma bajo alto va-  
25 cío. La goma se lava disolviéndola en un pequeño volumen de  
cloroformo y evaporándola de nuevo hasta formar una goma ba-  
jo presión reducida. El producto se purifica por cromato-  
grafía preparativa en capa delgada sobre placas de 1000 µ  
de sílice, con indicador fluorescente. Después de desarro-  
30 llar con acetato de etilo al 5 % en cloroformo, se locali-

1 za la banda deseada con ayuda de luz ultravioleta de longitud de onda corta y larga, se separa y se eluye con acetato de etilo. El producto presenta unos espectros IR y RMN concordantes con la estructura propuesta.

5 F. 7-(2-Tienilacetoximetil)-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo.

Una mezcla de 15,9 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina pulverizada, 13,5 mg. de ácido p-toluensulfónico y 2 ml. de etanol absoluto se agita durante treinta minutos. A esta mezcla se añade una solución de 58 mg de 7-(2-tienilacetoximetil)-7-(4-nitrobenzimidinamino)cefalosporanato de benzohidrilo en 1,5 ml. de etanol y 0,2 ml de cloruro de metileno. Después de agitar durante treinta minutos se filtra la mezcla y la torta se lava a fondo con etanol. El filtrado se evapora a presión reducida a la temperatura ambiente o por debajo y los sólidos resultantes se lavan varias veces con éter. El sólido se sacude con una mezcla de 28 mg de fosfato dipotásico hidrógeno, 2 ml de agua y 4 ml de éter, se separan las fases y la fase acuosa se extrae de nuevo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan hasta formar una goma bajo alto vacío. El producto se purifica por cromatografía preparativa, en capa delgada sobre placas de 1000  $\mu$  de sílice con indicador fluorescente, utilizando como eluyente acetato de etilo, al 30 % en benceno. Después de situar la banda deseada con ayuda de luz ultravioleta de longitud de onda corta y larga, se retira y se eluye con acetato de etilo. El producto presenta las absorciones IR y RMN deseadas y es esencialmente homogéneo en cromatografía en capa delgada.

10

15

20

25

30

1 G. 7-Hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

I - Por migración de acilo O→N

5 El 7-(2-tienilacetoximetil)-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo experimenta una migración espontánea de acilo O a N. Cuando la migración ha transcurrido - hasta un grado satisfactorio, determinado por cromatografía en capa delgada, el producto sustancialmente más polar. -  
10 7-Hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo, puede ser aislado por cromatografía preparativa en capa delgada o cromatografía sobre sílice. Presenta todas las características deseadas en los espectros IR y RMN y es esencialmente homogéneo por cromatografía en capa delgada.

15 II- Por acilación directa con anhídrido

Una mezcla de 100 mg de sal de tosilato de 7-hidroximetil-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y 43 mg de anhídrido 2-tienilacético se agita fuertemente con una mezcla de 2 ml. de agua, 3,5 ml. de éter, 0,5 ml. de acetato de etilo y 30 mg de fosfato dipotásico hidrógeno.  
20 Se separan las fases y la fase acuosa se extrae de nuevo - con éter, se combinan las fases orgánicas, se secan con - sulfato magnésico y concentran hasta unos 0,5 ml. Después de agregar 0,1 ml. de piridina, la mezcla de reacción se  
25 deja en reposo durante 18 horas a la temperatura ambiente y después se evapora bajo alto vacío hasta formar un aceite. El aceite se recoge en 5 ml. de éter y se agita con una mezcla de 25 mg de fosfato dipotásico hidrógeno en 2 ml de agua. Después de separar las fases y extraer de nuevo  
30 la fase acuosa con 3 ml. de éter, las fases orgánicas combi-

1       nadas se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan  
bajo alto vacío hasta un aceite. El producto crudo se lava  
dos veces disolviéndolo en un pequeño volumen de cloroformo  
5       y evaporando de nuevo bajo alto vacío, después de lo  
cual se purifica por cromatografía preparativa en capa del-  
gada. El material así obtenido es idéntico en todos los as-  
pectos al obtenido por el procedimiento de transposición.

III - Por acilación directa con cloruro de ácido

10       Una solución de 7-hidroximetil-7-aminocefa-  
losporinato de bencilo (preparada a partir de 114 mg de la  
sal de tosilato) en 0,2 ml de cloruro de metileno seco en  
tamiz, se enfría a 0°. A esta solución se añaden gota a go-  
ta, con agitación 33 mg de cloruro de 2-tienilacetilo en  
15       0,2 ml de cloruro de metileno seco con tamiz, a lo largo  
de 30 segundos, seguido de la adición gota a gota de 16  
mg de piridina también en 0,2 ml. de cloruro de metileno se-  
cado en tamiz. La mezcla se agita durante 1 hora a 0° y  
después se evapora hasta formar una goma bajo una corriente  
de nitrógeno seco. La goma se sacude fuertemente con una mez-  
20       cla de 77 mg de fosfato dipotásico hidrógeno, 3,5 ml. de -  
éter, 0,5 ml. de acetato de etilo y 2 ml. de agua. Después  
de la separación de fases, la capa acuosa se extrae de nue-  
vo con éter y las fases orgánicas combinadas se secan con  
25       sulfato magnésico anhidro, filtran y evaporan a presión re-  
ducida. La goma resultante se purifica por cromatografía -  
preparativa en capa delgada sobre placas de 1000  $\mu$  de sí-  
lice, con indicador fluorescente. La banda deseada se loca-  
liza mediante luz ultravioleta de longitud de onda corta,  
se separa y se eluye con acetato de etilo. El producto pre-  
30       senta todas las propiedades físicas y espectrales espera-

1 das del compuesto deseado.

H. 7-Hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

5 Una mezcla de 59 mg de 7-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo, 0.5 ml. de anisol y 1,0 ml. de ácido trifluoracético se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual la mezcla se concentra bajo presión reducida hasta formar un aceite. El producto se disuelve en 5 ml. de clo-  
10 roformo y se agita con una mezcla de 5 ml. de agua y 8,4 mg de bicarbonato sódico. Se separan las fases y la fase orgánica se lava de nuevo con agua. Las fases acuosas combinadas se lavan con cloruro de metileno y después se liofilizan dando 42 mg de sólido, que presenta características espectrales IR y RMN concordantes con el producto deseado.  
15

Siguiendo los métodos de las Etapas A, B, C, D, G II o III y H de este ejemplo y utilizando los reactivos indicados a continuación en lugar del formaldehído de la Etapa B anterior, se obtienen: 7-(2-tienilacetamido)-7-ace-  
20 toxicefalosporanato sódico empleando peróxido de acetilo en lugar de formaldehído; 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-7 $\alpha$ -trifluormetoxicefalosporanato sódico empleando peróxido de bis(trifluormetilo) en lugar de formaldehído; 7 $\alpha$ -trifluormetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico con cloro-  
25 difluormetano en lugar de formaldehído; 7-cloro-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico con hipoclorito de terc-butilo en lugar de formaldehído; 7-( $\beta$ -cianoetil)-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico empleando acrilonitrilo en lugar de formaldehído; 7-metil-7-(2-tienilacetamido)  
30 cefalosporanato sódico empleando sulfato de dimetilo en lu-

1 gar de formaldehido; 7-acetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sodico con cloruro de acetilo en lugar de formaldehido; 7-amino-7-alil-( o bencil)cefalosporanato de benzohidridrilo empleando cloruro de alilo o cloruro de bencilo  
5 en lugar de formaldehido; 7-amino-7-carboxi-(o ditiocarboxi)-cefalosporanato de benzohidridrilo empleando dióxido de carbono o disulfuro de carbono en lugar de formaldehido; 7-amino-7-nitrocefalosporanato de benzohidridrilo empleando nitrato de acetona-cianhidrina en lugar de formaldehido.

10 Los compuestos éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-nitroso-cefalosporánico; éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-carbamoil-cefalosporánico; éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-carboetoxi-cefalosporánico;  
15 éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-sulfocefalosporánico; éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-sulfamoil-cefalosporánico; éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-metilsulfo-cefalosporánico; o éster benzohidrílico de ácido  
20 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-fosfo-cefalosporánico - pueden ser preparados utilizando los reactivos cloruro de nitrosilo, cloruro de carbamoilo, cloroformiato de etilo, cloruro de sulfamoilo, cloruro de metanosulfonilo u oxiclорuro de fósforo, respectivamente.

25 Todos los derivados imino anteriores pueden ser regenerados a la funcionalidad amino utilizando hidrocлoruro de anilina ó 2,4-dinitrofenilhidrazina, como se describe más adelante. Los productos así obtenidos son ácido 7-amino-7-nitro-cefalosporánico, ácido 7-amino-7-nitroso-  
30 cefalosporánico, ácido 7-amino-7-carbamoil-cefalosporánico,

1 ácido 7-amino-7-carboetoxi-cefalosporánico, ácido 7-amino-7-  
sulfo-cefalosporánico, ácido 7-amino-7-sulfamoil-cefalos-  
poránico, ácido 7-amino-7-metilsulfo-cefalosporánico y áci-  
do 7-amino-7-fosfo-cefalosporánico, respectivamente. En to-  
5 dos los casos, el éster preparado es el éster benzohidrí-  
lico.

El 7-carboximetil-7-(2-tienilacetamido)ce-  
falosporanato disódico se prepara haciendo reaccionar 7-  
(2,2,2-tricloroetoxicarbonilhidroximevil)-7-(2-tienilaceta-  
10 mido)cefalosporanato de 2,2,2-tricloroetilo (cuyo compuesto  
se obtiene tratando el 7-aminocefalosporanato de 2,2,2-  
tricloroetilo sucesivamente con glioxalato de 2,2,2-triclo-  
roetilo, ácido p-toluensulfónico, 2,4-dinitrofenilhidrazina y  
cloruro de tienilacetilo) con cloruro de metanosulfonilo,  
15 seguido de yoduro sódico y seguido de hidrogenación catalí-  
tica y finalmente reacción del último producto obtenido con  
cinc en polvo en ácido acético.

EJEMPLO 29

20 Acido 3-acetoximetil-7beta-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-  
carboxílico.

Etapa A: Acido 7beta-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-  
carboxivaleramido)-3-acetilmetil-3-cefem-4-car-  
boxílico.

25 A una solución de 2,5 g (0,53 moles) de áci-  
do 7beta-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-acetoximetil-3-  
cefem-4-carboxílico en 13 ml de acetona y 40 ml de solución  
acuosa de fosfato hidrogeno dipotásico al 10 % se añaden  
gota a gota 3,35 g (0,159 moles) de cloruro de tricloroe-  
toxicarbonilo. Durante la adición se mantiene el pH de la  
30 solución entre 8,5 y 9 mediante la adición gradual de una

1 solución acuosa al 17 % de hidróxido sódico. Al cabo de -  
treinta minutos se lava la mezcla con acetato de etilo y  
la capa acuosa se acidula a pH 2,5 con ácido clorhídrico  
concentrado. El producto precipitado se extrae con acetato  
5 de etilo, la solución se seca sobre sulfato sódico, se  
filtra y el disolvente se separa para dar 2,7 g. de ácido  
7 beta-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)  
-3-acetilmetil-3-cefem-4-carboxílico.

10 Etapa B: Ester dibenzohidrílico de ácido 7-(D-5-tricloroeto-  
xicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-acetoxime-  
til-3-cefem-4-carboxílico.

15 A una solución de ácido 7 beta-(D-5-tricloro-  
toxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-acetilmetil-3-ce-  
fem-4-carboxílico en 30 ml. de acetato de etilo se añaden  
2,0 g. de difenildiazometano en 25 ml. de éter. La mezcla  
se agita durante la noche y el disolvente se separa para  
dar 4,0 g de producto crudo. El producto crudo se purifica  
por cromatografía en gel de sílice utilizando clorofórmico -  
como eluyente para dar 2,3 g. de éster dibenzohidrílico de  
20 ácido 7-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)  
-3-acetil-metil-3-cefem-4-carboxílico sustancialmente pu-  
ro.

25 RMN: (Disolvente -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,0 (metilo, s), 4,9 (10-H<sub>2</sub>,  
cuartete), 3,2 (2-H<sub>2</sub>, cuartete), 4,95 (6-H, d), 5,92  
(7-H), 7,0 (protones benzohidrílicos, 2 s).

30 Etapa C: Ester dibenzohidrílico de ácido 7- [(D-5-tricloro-  
etoxicarbonilamino-5-carboxivaleril)-2-tienilace-  
tilamino]-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico.

Se calienta a 40-45° C en un baño de aceite  
bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, una mezcla

1 de 2,0 g (0,02 moles) de éster dibenzohidrílico de ácido  
7 $\beta$  -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-  
3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, 1,65 g. (0,09 moles)  
5 de N-trimetilsililtrifluoracetamida, 1,31 g (0,0815 moles)  
de cloruro de 2-tienilacetilo y 6 ml de cloruro de meti-  
leno. La mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml. de he-  
xano y se filtra a través de tierra de diatomeas. Por se-  
paración del disolvente se obtiene el éster dibenzohidríli-  
co de ácido 7- [D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxi-  
10 valeril)-2-tienilacetilamino] -3-acetoximetil-3-cefem-4-  
carboxílico.

Etapa D: Ester benzohidrílico de ácido 3-acetoximetil-7-  
(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

15 El éster dibenzohidrílico de ácido 7- [(D-  
5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleril)-2-tienilace-  
tilamino] -3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico se disuel-  
ve en 10 ml. de acetato de etilo y se agrega a una mezcla de  
10 ml. de ácido acético acuoso al 90 % y 1,0 g. de cinc en  
20 polvo. La mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura  
ambiente. La mezcla de reacción se filtra para separar el  
cinc. La mezcla de reacción se lava sucesivamente con dos  
porciones de agua, una solución fría de bicarbonato sódi-  
co y después con 15,0 ml. de una solución saturada de clo-  
25 ruro sódico. La solución de acetato de etilo se seca sobre  
sulfato sódico, se filtra y se separa el disolvente para dar  
1,9 g. de producto crudo que es cromatografiado sobre gel  
de sílice utilizando una mezcla de cloroformo y acetato de  
etilo 50:1 como eluyente para dar 0,380 g. de producto que  
30 después de recristalización en acetato de etilo, tiene un  
punto de fusión de 141,5-143 $^{\circ}$ C..

1 UV: (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max. 263  $\xi$  = 7580

Análisis elemental para C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

Calculado: C, 61,91; H, 4,66; N, 4,98

Encontrado: C, 62,14; H, 4,84; N, 4,91

5 Etapa E: Acido 3-(acetoximetil)-7-(2-tienilacetamido)-5-  
cefem-4-carboxílico.

Una solución fría de 100 mg de éster benzo-  
hidrílico de ácido 3-acetoximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-ce-  
fem-4-carboxílico en 1,0 ml. de anisol y 0,5 ml. de ácido  
10 trifluoracético se agita a 0°C durante 35 minutos. Se añe-  
den 50 ml. de tetracloruro de carbono y la mezcla de reac-  
ción se concentra a sequedad. El residuo se tritura con he-  
xano. El hexano se separa por decantación y este residuo se  
disuelve en 10 ml. de acetato de etilo, se concentra a 1 ml  
15 y se añade éter dietílico para dar un precipitado. Este pre-  
cipitado se recristaliza en una mezcla de éter dietílico y  
acetato de etilo para dar 0,025 g. de ácido 3-(acetoximetil)-  
7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 164°C.

EJEMPLO 30

20 7-Hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

A. 7-(4-nitrobenzilidinamino)cefalosporanato de benzohidri-  
lo.

Se calienta bajo nitrógeno una mezcla equi-  
molecular de 7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y 4-  
25 nitrobenzaldehído, en 200 ml. de benceno por gramo de al-  
dehído y el agua se separa azeotrópicamente a lo largo de  
un periodo de 1 hora. La solución se evapora a presión re-  
ducida para dar una espuma. El espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) presenta  
bandas a 5,60 ( $\beta$ -lactama) y 5,75  $\mu$  (ésteres) mientras que  
30 el espectro RMN (60 Hz) presenta picos a (los números son

1 en Hz de TMS interno en  $\text{CDCl}_3$ ) 518, 516 (1H), 596, 587, 575,  
566 (cuarteto AB; 4H), 439 (10H), 416 (1H), 330, 328, 325,  
323 (doblete de dobletes; 1H), 311, 306 (1H), 308, 295, 288,  
5 274 (cuarteto AB; 2H), 227, 209, 206, 187 (cuarteto AB; 2H)  
y 119 (3H). La cromatografía en capa delgada sobre placas  
de sílice de 250  $\mu$  con acetato de etilo al 10 % en cloro-  
formo presenta esencialmente una mancha a  $R_f \approx 0,58$ , sola-  
mente pueden detectarse trazas de los materiales de partida.

10 B. 7-Hidroximetil-7-(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato  
de benzohidrilo

Se hace pasar una lenta corriente de nitró-  
geno por un vial de medio dracma (7 g) conteniendo 60 mg.  
de 7-(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato de benzohidri-  
lo y al cabo de unos minutos se añaden 0,3 ml. de N,N-dime-  
15 tilformamida. Se continua haciendo burbujear la corriente  
de nitrógeno a traves de la solución pardo verdosa durante  
unos 30 segundos y después se hace pasar una corriente de  
formaldehído gaseoso en nitrógeno, generado por calefac-  
ción de unos 15 mg de paraformaldehído en una corriente de  
20 nitrógeno. Se descarga el color y la solución resultante se  
evapora hasta formar una goma, bajo alto vacío. La goma se  
lava disolviéndola en un pequeño volumen de cloroformo y -  
evaporando de nuevo hasta formar una goma, bajo alto va-  
cío. El producto presenta un espectro IR (neto) con absor-  
ción de hidroxilo,  $\beta$ -lactama y éster. El espectro RMN en  
25  $\text{CDCl}_3$  presenta el singlete esperado del protón de bencilidi-  
dino y una nueva absorción asociada con el grupo hidroxime-  
tilo.

30 C. Sal de tosilato de 7-hidroximetil-7-aminocefalosporanato  
de benzohidrilo.

1 Una mezcla de 100 mg. de 2,4-dinitrofenil-  
hidrazina en polvo, 85,5 mg. de monohidrato de ácido p-  
toluensulfónico y 3 ml. de etanol absoluto se agita duran-  
te 30 minutos. A esta mezcla se añade una solución de 204  
5 mg. de 7-hidroximetil-7-(4-nitrobencilidinamino)cefalospo-  
ranato de benzohidrilo en 3 ml. de etanol y 0,5 ml. de clo-  
ruro de metileno. La mezcla se agita durante 30 minutos,  
se filtra y después de haber lavado a fondo la torta del  
filtro con etanol, los filtrados se evaporan a presión re-  
ducida a la temperatura ambiente o por debajo. El sólido re-  
10 sultante se lava varias veces con éter y se seca en una co-  
rriente de nitrógeno. Los espectros IR y RMN del producto  
conducen a la estructura atribuída.

D. 7-Hidroximetil-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo

15 Se prepara una mezcla de 3,5 ml. de éter  
0,5 ml. de acetato de etilo, 2 ml de agua y 22 mg de fos-  
fato dipotásico hidrógeno. A esta mezcla se añaden 100 mg.  
de sal de tosilato de 7-hidroximetil-7-aminocefalosporana-  
to de benzohidrilo y la mezcla se sacude fuertemente duran-  
te varios minutos. Después de separar las fases, la fase  
acuosa se extrae de nuevo con éter, las fases orgánicas  
combinadas se secan con sulfato magnésico anhidro y se eva-  
poran a presión reducida hasta formar una goma. El produc-  
to se lava varias veces disolviéndolo en un pequeño volumen  
de cloroformo y evaporando de nuevo hasta formar una goma,  
20 bajo alto vacío. El producto así obtenido presenta unos  
espectros IR y RMN concordantes con la estructura atribuí-  
da.

25 E. 7-(2-Tienilacetoximetil)-7-(4-nitrobencilidinamino)ce-  
falosporanato de benzohidrilo.

30



1 Después de agitar durante 30 minutos, se filtra la mezcla  
y la torta se lava a fondo con etanol. El filtrado se eva-  
5 pora a presión reducida a la temperatura ambiente o por de-  
bajo y los sólidos resultantes se lavan varias veces con -  
éter. El sólido se sacude con una mezcla de 28 mg. de fos-  
fato dipotásico hidrógeno, 2 ml. de agua y 4 ml. de éter  
se separan las fases y la fase acuosa se extrae de nuevo  
con éter.

10 Las fases orgánicas combinadas, se secan con  
sulfato magnésico anhidro y se evaporan hasta formar una  
goma bajo alto vacío. El producto se purifica por cromato-  
grafía preparativa en capa delgada sobre placas de 1000  $\mu$   
de sílice con indicador fluorescente, utilizando como elu-  
yente acetato de etilo al 30 % en benceno. Después de situar  
15 la banda deseada con ayuda de luz ultravioleta de longitud  
de onda corta y larga se retira y se eluye con acetato de  
etilo. El producto presenta las absorciones IR y RMN deseadas  
y es esencialmente homogéneo en cromatografía en capa del-  
gada.

20 G. 7-Hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de  
benzohidrilo.

I - Por migración de acilo O  $\rightarrow$  N

25 El 7-(2-tienilacetoximetil)-7-aminocefalospo-  
ranato de benzohidrilo experimenta una migración espontá-  
nea de acilo O a N. Cuando la migración ha transcurrido has-  
ta un grado satisfactorio, determinado por cromatografía en  
capa delgada, el producto sustancialmente más polar, 7-hidro-  
ximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidri-  
lo, puede ser aislado por cromatografía preparativa en ca-  
30 pa delgada o cromatografía sobre sílice. Presenta todas

1 las características deseadas en los espectros IR y RMN y es esencialmente homogéneo por cromatografía en capa delgada.

II - Por acilación directa con anhídrido.

5 Una mezcla de 100 mg de sal de tosilato de 7-hidroxi-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y 43 mg. de anhídrido 2-tienilacético se agita fuertemente con una mezcla de 2 ml. de agua, 3,5 ml. de éter, 0,5 ml. de acetato de etilo y 30 mg. de fosfato dipotásico hidrógeno. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae de nuevo con éter, se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y concentran hasta unos 0,5 ml. Después de agregar 0,1 ml. de piridina, la mezcla de reacción se deja en reposo durante 18 horas a la temperatura ambiente y después se evapora bajo alto vacío hasta formar un aceite. El aceite se recoge en 5 ml. de éter y se agita con una mezcla de 25 mg. de fosfato dipotásico hidrógeno en 2 ml. de agua. Después de separar las fases y extraer de nuevo la fase acuosa con 3 ml. de éter, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan bajo alto vacío hasta un aceite. El producto crudo se lava dos veces disolviéndolo en un pequeño volumen de cloroformo y evaporando de nuevo bajo alto vacío, después de lo cual se purifica por cromatografía preparativa en capa delgada. El material así obtenido es idéntico en todos los aspectos al obtenido por el procedimiento de transposición.

III - Por acilación directa con cloruro de ácido.

30 Una solución de 7-hidroxi-7-aminocefalosporanato de bencilo (preparada a partir de 114 mg. de la sal de tosilato) en 0,2 ml. de cloruro de metileno seca-

1 do en tamiz, se enfría a 0°. A esta solución se añaden go-  
ta a gota, con agitación 33 mg. de cloruro de 2-tienilacetilo  
5 en 0,2 ml. de cloruro de metileno secado con tamiz, a lo  
largo de 30 segundos, seguido de la adición gota a gota,  
de 16 mg. de piridina también en 0,2 ml. de cloruro de me-  
tileno secado en tamiz. La mezcla se agita durante 1 hora  
a 0° y después se evapora hasta formar una goma bajo una  
corriente de nitrógeno seco. La goma se sacude fuertemente  
con una mezcla de 77 mg. de fosfato dipotásico hidrógeno,  
10 3,5 ml. de éter, 0,5 ml. de acetato de etilo y 2 ml. de -  
agua. Después de la separación de fases, la capa acuosa  
se extrae de nuevo con éter y las fases orgánicas combina-  
das se secan con sulfato magnésico anhidro, filtran y eva-  
poran a presión reducida. La goma resultante se purifica  
15 por cromatografía preparativa en capa delgada sobre pla-  
cas de 1000  $\mu$  de sílice, con indicador fluorescente. La  
banda deseada se localiza mediante luz ultravioleta de lon-  
gitud de onda corta, se separa y se eluye con acetato de  
etilo. El producto presenta todas las propiedades físicas  
20 y espectrales esperadas del compuesto deseado.

H. 7-Hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato  
sódico.

Una mezcla de 59 mg. de 7-hidroximetil-7-  
25 (2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrido, 0,5 ml.  
de anisol y 1,0 ml. de ácido trifluoracético se deja en -  
reposó a la temperatura ambiente durante diez minutos, des-  
pués de lo cual la mezcla se concentra bajo presión redu-  
cida hasta formar un aceite. El producto se disuelve en  
5 ml. de cloroformo y se agita con una mezcla de 5 ml. de  
30 agua y 8,4 mg. de bicarbonato sódico. Se separan las fases

1 y la fase orgánica se lava de nuevo con agua. Las fases  
acuosas combinadas se lavan con cloruro de metileno y des-  
pués se liofilizan dando 42 mg. de sólido, que presenta  
características espectrales IR y RMN concordantes con el -  
5 producto deseado.

Siguiendo los métodos de las Etapas A, B, C,  
D, G II o III y H de este ejemplo y utilizando los reacti-  
vos indicados a continuación en el lugar del formaldehido  
de la Etapa B anterior, se obtienen: 7-(2-tienilacetamido)-  
10 7-acetoxicefalosporanato sodico empleando peróxido de acetilo  
en lugar de formaldehido; 7beta-(2-tienilacetamido)-7alfa-tri  
fluormetoxicefalosporanato sódico empleando peróxido de -  
bis (trifluormetilo) en lugar de formaldehido; 7alfa-tri-  
fluormetil-7-(2-tietilacetamido)cefalosporanato sódico -  
15 con clorodifluorometano en lugar de formaldehido; 7-cloro-7-  
(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico con hipoclorito  
de terc-butilo en lugar de formaldehido; 7-( $\beta$ -cianoetil)-  
7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico empleando acri-  
lonitrilo en lugar de formaldehido; 7-metil-7-(2-tienila-  
20 cetamido)cefalosporanato sódico empleando sulfato de dimetilo  
en lugar de formaldehido; 7-acetil-7-(2-tienilacetamido)  
cefalosporanato sódico con cloruro de acetilo en lugar de  
formaldehido; 7-amino-7-alil-( o bencil)cefalosporanato  
de benzohidrilo empleando cloruro de alilo o cloruro de  
25 bencilo en lugar de formaldehido; 7-amino-7-carboxi-( o -  
ditiocarboxi)-cefalosporanato de benzohidrilo empleando  
dióxido de carbono o disulfuro de carbono en lugar de for-  
maldehido; 7-amino-7-nitrocefalosporanato de benzohidrilo  
empleando nitrato de acetona-cianhidrina en lugar de for-  
30 maldehido.

1 Los compuestos éster benzohidrílico de áci-  
do 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-nitroso-cefalosporánico;  
éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-  
5 carbamoil-cefalosporánico; éster benzohidrílico de ácido  
7-(p-nitrobencilidenamino)-7-carboetoxi-cefalosporánico:  
éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-  
7-sulfocefalosporánico- éster benzohidrílico de ácido 7-(p-  
nitrobencilidenamino)-7-sulfamoil-cefalosporánico; éster  
benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-metil-  
10 sulfo-cefalosporánico; o éster benzohidrílico de ácido 7-  
(p-nitrobencilidenamino)-7-fosfo-cefalosporánico pueden -  
ser preparados utilizando los reactivos cloruro de nitrosi-  
lo, cloruro de carbamoilo, cloroformiato de etilo, cloruro de  
sulfamoilo, cloruro de metanosulfonilo u oxiclорuro de fós-  
15 foro, respectivamente.

Todos los derivados imino anteriores pueden  
ser regenerados a la funcionalidad amino utilizando hidro-  
cloruro de anilina ó 2,4-dinitrofenilhidrazina, como se des-  
cribe más adelante. Los productos así obtenidos son ácido  
20 7-amino-7-nitro-cefalosporánico, ácido 7-amino-7-nitroso-  
cefalosporánico, ácido 7-amino-7-carbamoil-cefalosporánico,  
ácido 7-amino-7-carboetoxi-cefalosporánico, ácido 7-amino-  
7-sulfo-cefalosporánico, ácido 7-amino-7-sulfamoil-cefalos-  
poránico, ácido 7-amino-7-metilsulfo-cefalosporánico y áci-  
do 7-amino-7-fosfo-cefalosporánico, respectivamente. En to-  
dos los casos, el éster preparado es el éster benzohidríli-  
co.

El 7-carboximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalos-  
poranato disódico se prepara haciendo reaccionar 7-(2,2,2-  
30 tricloroetoxicarbonilhidroximetil)-7-(2-tienilacetamido)ce-

1 falosporanato de 2,2,2-tricloroetilo (cuyo compuesto se ob-  
tiene tratando el 7-aminocefalosporanato de 2,2,2-tricloro-  
roetilo sucesivamente con glioxalato de 2,2,2-tricloroetilo,  
5 ácido p-toluensulfónico, 2,4-dinitrofenilhidrazina y clo-  
ruro de tienilacetilo) con cloruro de metanosulfonilo, se-  
guido de yoduro sódico y seguido de hidrogenación catalíti-  
ca y finalmente reacción del último producto obtenido con  
cinc en polvo en ácido acético.

EJEMPLO 31

10 A. 7-acetoxi-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo

Se agita a la temperatura ambiente durante  
tres horas una mezcla de 2,2 g. de 7-azido-7-bromocefalos-  
poranato de benzohidrilo y 0,8 g. de acetato de plata en  
10 ml. de ácido acético. El ácido acético se separa a pre-  
15 sión reducida y el residuo se recoge en cloruro de meti-  
leno y se filtra. El filtrado se lava con solución de bi-  
carbonato sódico y después se seca sobre sulfato sódico y  
evapora. El residuo se cromatografía sobre 80 g. de gel de  
sílice. Por elución con cloroformo se obtiene 7-acetoxi-  
20 7-azidocefalosporanato de benzohidrilo.

B. 7-Amino-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo

Se hidrogenan 2 g. de 7-acetoxi-7-azidocefa-  
losporanato de benzohidrilo en 200 ml. de dioxano seco, a  
la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, en pre-  
25 sencia de 2 g. de óxido de platino durante una hora. Se -  
añaden 2 g. de catalizador limpio y se prosigue la hidroge-  
nación durante dos horas. El disolvente se evapora y el re-  
siduo se disuelve en éter y se agita con 10 ml. de sul-  
fato magnésico anhidro pulverizado y se filtra a través  
30 de tierra de diatomeas en un embudo de vidrio filtrado. Se

1       evapora el filtrado, quedando 7-amino-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo.

C. 7-Acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

5                               A una solución enfriada de 1,2 g. de 7-amino-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml. de cloruro de metileno se añaden 0,8 ml. de cloruro de tienilacetilo y 0,8 ml. de piridina. La mezcla se agita a 0°C durante quince minutos y después se vierte sobre hielo. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución de ácido fosfórico al 2 %, agua y solución de bicarbonato sódico al 2 %, se seca sobre sulfato sódico anhidro y evapora. El residuo se cromatografía sobre 50 g. de gel de sílice. Por elución con cloroformo se obtiene 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

10

15

D. 7-Acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

                              Se agita a la temperatura ambiente durante cinco minutos una solución de 2 g. de 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 8 ml. de anisól y 16 ml. de ácido trifluoracético. El exceso de anisól y de ácido trifluoracético se separan rápidamente en la bomba de vacío y el residuo se recoge en 50 ml. de cloruro de metileno y se extrae dos veces con solución de bicarbonato sódico. El extracto acuoso se enfría y se cubre con acetato de etilo y el pH se ajusta a 2,1 con ácido sulfúrico diluído. La capa de acetato de etilo se agita fuertemente con agua mientras se ajusta el pH a 6,5 (electrodo de vidrio). Por evaporación del extracto acuoso se obtiene 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

20

25

30

EJEMPLO 32

7alfa-ciano-7-(2-carboxifenilacetamido)cefalosporanato di-sódico.

A. 7alfa-ciano-7-cefalosporanato de benzohidrilo

A una solución de 0,543 g. (0,001 moles) de 7-bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml. de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añade una solución de 0,350 g. de cianuro de tetrabutilamonio en 15 ml. de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante la noche, se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con agua, se seca y evapora. Por cromatografía en gel de sílice se obtiene 7alfa-ciano-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo y 7beta-ciano-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo.

El cianuro de tetrabutilamonio se prepara de la siguiente forma:

Se disuelve 1 g. de yoduro de tetrabutilamonio en 10 ml. de solución acuosa al 20 % de NaCl. Se desecha la fase acuosa. La fase orgánica se trata con tres porciones más de 5 ml. de solución de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar cianuro de tetrabutilamonio.

B. 7alfa-ciano-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo

Se disuelven 0,500 g. de 7alfa-ciano-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo en 50 ml. de acetato de etilo, se añaden 0,500 g. de catalizador de paladio al 10 % en carbón y la mezcla se agita durante la noche bajo hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice para separar el material de partida del producto.

1 C. 7alfa-ciano-7-(2-benzohidriloxicarbonilfenilacetamido)  
cefalosporanato de benzohidrido.

5 Se disuelven 0,473 g. de 7alfa-ciano-7-ami-  
nocefalosporanato de benzohidrido en 25 ml. de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  
se enfría a 0° C. Después se añaden 0,400 g. de cloruro de  
2-benzohidriloxicarbonilfenilacetilo seguido de 0,200 g.  
de piridina un minuto más tarde. La mezcla de reacción se  
agita a 0° C durante 25 minutos y se vierte sobre hielo ma-  
chacado. Se agita la mezcla y la fase orgánica se separa y  
10 se lava una vez con solución de bicarbonato sódico al 5%,  
una vez con solución reguladora de fosfato a pH 2 y una vez  
con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y  
se evapora para dar el producto crudo. Por cromatografía  
sobre gel de sílice se obtiene el producto purificado.

15 D. 7alfa-ciano-7-(2-carboxifenilacetamido)cefalosporanato  
disódico.

20 Se disuelven 0,350 g. de 7alfa-ciano-7-(2-  
benzohidriloxicarbonilfenilacetamido)cefalosporanato de  
benzohidrido en 3 ml. de anisol y se tratan con 10 ml. de  
ácido trifluoracético a la temperatura ambiente, durante  
diez minutos. El ácido trifluoracético y el anisol se se-  
paran a presión reducida por debajo de 40° C y el residuo  
se recoge en 25 ml. de metil-isobutil-cetona y se trata  
25 con 0,300 g. de bicarbonato sódico en 30 ml. de agua. La  
mezcla se agita durante media hora, se separa la fase or-  
gánica y la fase acuosa se lava dos veces con cloruro de  
metileno y después se liofiliza. El producto sólido se puri-  
fica por cristalización en metanol/isopropanol.

EJEMPLO 33

30 A. 7-Azido-7-carboxicefalosporanato de benzohidrido

1                    Se disuelven 5,43 g. (0,01 moles) de 7-azido-  
7-bromocefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml. de éter  
seco y se enfría a -20°C, añadiendo lentamente, con inten-  
sa agitación, 10 ml. de solución de fenil-litio 1 M. Al ca-  
5                    bo de una hora a la temperatura ambiente, la mezcla se -  
vierte sobre hielo seco pulverizado. El residuo se extrae -  
con agua y se acidula para dar 7-azido-7-carboxicefalospo-  
nato de benzohidrilo.

B. 7-Azido-7-cloroformilcefalosporanato de benzohidrilo

10                    Se añaden 4,0 g. de 7-azido-7-carboxicefalospo-  
poranato de benzohidrilo a 15 ml. de cloruro de tionilo y  
la mezcla se agita en un baño de hielo durante una hora.  
El exceso de cloruro de tionilo se separa a vacío y el resi-  
duo se lava con acetona seca dando 7-azido-7-cloroformilcefa  
15                    losporanato de benzohidrilo crudo.

C. 7-Azido-7-carbometoxicefalosporanato de benzohidrilo

20                    Se disuelven 2,63 g. (0,005 moles) de 7-azi-  
do-7-cloroformilcefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml.  
de cloruro de metileno a 5°C. Se añaden lentamente 40 mg. de  
piridina y 1,0 ml. de metanol. El disolvente se separa a  
vacío y el producto se aísla por cromatografía en gel de  
sílice.

D. 7-Amino-7-carbometoxicefalosporanato de benzohidrilo

25                    Se disuelven 1,0 g. de 7-azido-7-carbometo-  
xicefalosporanato de benzohidrilo en 100 ml. de dioxano.  
Se añade 1,0 g. de óxido de platino y la mezcla de reac-  
ción se agita bajo hidrógeno a la presión atmosférica du-  
rante una hora. Se añade otro gramo de óxido de platino y  
la mezcla de reacción se coloca de nuevo bajo hidrógeno  
30                    y se agita durante tres horas hasta que la azida ha reac-

1 cionado completamente, como se determina por análisis in-  
frarrojo de partes alícuotas. El disolvente se separa a pre-  
sión reducida y el residuo se recoge en 50 ml. de cloro-  
formo y se filtra por gel de sílice G en cloroformo en un  
5 embudo de vidrio sinterizado de 60 ml. La sustancia se  
eluye con cloroformo hasta que se han recogido 200 ml. de  
este disolvente. El cloroformo se separa a presión reduci-  
da dando 0,632 g. de 7-amino-7-carbometoxicefalosporana-  
to de benzohidrilo que es acilado directamente sin puri-  
10 ficación.

E. 7-Carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

15 Se recogen 0,632 g. de 7-amino-7-carbometo-  
xicefalosporanato de benzohidrilo en 25 ml. de cloruro de  
metileno y se enfría a 0° C. Se añaden gota a gota, a lo  
largo de treinta segundos, 0,6 ml. (0,038 moles) de clo-  
ruro de 2-tienilacetilo seguido de 0,6 ml. (0,01 moles),  
de piridina sesenta segundos más tarde. La mezcla de reac-  
ción se agita a 0° C durante quince minutos y se vierte  
20 sobre hielo machacado. Se agita la mezcla y la capa orgá-  
nica se separa y lava una vez con 20 ml. de agua, una vez  
con 20 ml. de bicarbonato sódico al 5 % y de nuevo otra  
vez con 20 ml. de agua. El cloruro de metileno se seca y  
evapora a sequedad dando 1,417 g. de producto crudo. Esta  
25 sustancia se coloca en una columna de 60 g. de gel de sí-  
lice bajo benceno y la columna se eluye con benceno, toman-  
do fracciones de 100 ml., seguido de 300 ml. de cloruro de  
metileno/benceno (1:1) en tres fracciones y 500 ml. de -  
cloruro de metileno en cinco fracciones. El producto se  
30 saca de la columna eluyendo con 400 ml. de cloroformo en

1        cuatro fracciones, dando 0,592 g. Este material se recoge en  
25 ml. de cloruro de metileno y se agita a la temperatura  
ambiente con 20 ml. de una solución de 0,120 g. de bicar-  
bonato sódico en agua, durante media hora. Se separan las  
5        capas y la capa orgánica se lava con agua, se seca y eva-  
pora a sequedad, dando 0,420 g. de 7-carbometoxi-7-(2-  
tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

F. 7-Carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato só-  
dico

10                    Se disuelven 0,420 g. de 7-carbometoxi-7-  
(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 3,5  
ml. de anisol y se trata con 10 ml. de ácido trifluoracéti-  
co a la temperatura ambiente, durante diez minutos. El á-  
cido trifluoracético y el anisol se separan a presión re-  
15        ducida manteniendo la temperatura por debajo de 40° C y  
el residuo se recoge en 25 ml. de cloroformo y se trata con  
20 ml. de agua conteniendo 0,120 g. de bicarbonato só-  
dico. La mezcla se agita durante media hora a la tempera-  
tura ambiente y la fase orgánica se separa y se lava con  
20        agua. Las fases acuosas combinadas se lavan dos veces con  
cloruro de metileno y liofilizan para dar 0,382 g. de  
7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.  
en forma de sólido parduzco.

EJEMPLO 34

25        A. 7-Etinil-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo

Una solución agitada de 0,900 g. de 7-diazo-  
cefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml. de cloruro de  
metileno y 10 ml. de éter se enfría a -78° C en atmósfera  
de nitrógeno y se trata gota a gota con una solución de -  
30        trietinilboro. La adición se interrumpe periódicamente -

1 y se determina el progreso de la reacción por análisis in-  
frarrojo de pequeñas partes alícuotas. Cuando el compues-  
to diazo ha reaccionado completamente, se desecha la solu-  
ción de trietnilboro restante. Después se añaden 25 ml.  
5 de una solución 0,28 N de bromoazida en cloruro de meti-  
leno, a lo largo de un periodo de veinte minutos. Se reti-  
ra el baño refrigerante y la mezcla se agita durante se-  
senta minutos más a la temperatura ambiente.

10 La mezcla de reacción se vierte sobre una  
solución de 20 ml. de tiosulfato sódico 0,1 N y 20 ml. de  
solución reguladora de fosfato 0,5 M a pH y se agita. La  
fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera sa-  
turada, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se eva-  
pora a vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de -  
15 sílice utilizando benceno como eluyente para dar 7alfa-  
etinil-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo y 7beta-  
etinil-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo.

20 La solución de trietnilboro utilizada an-  
tenormente, se prepara de la siguiente forma: Una solución  
de 5,42 g. de trifluoruro de boro en 20 ml. de éter se agi-  
ta a 78° C bajo atmósfera de nitrógeno mientras se añaden  
2,88 g. de acetiluro sódico en 20 ml. de xileno, durante  
un periodo de noventa minutos. La mezcla de reacción, que  
es un sólido blanco suspendido en un líquido transparente,  
25 se transfiere rápidamente a una caja seca y se filtra en  
un embudo de decantación provisto de una camisa de hielo  
seco. Esta solución se utiliza inmediatamente. En ningún  
momento se permite que la temperatura del trietnilboro  
sea superior a -60° C.  
30

1 B. 7alfa-etinil-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo

5 A una solución agitada de 0,028 g. de bromuro de cobalto (II) anhidro en 20 ml. de etanol absoluto se añaden 0,061 g. de 2,2'-bipiridina. Después de que se ha  
10 disuelto toda la piridina, se añade una solución de 0,315 g. de 7alfa-etinil-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo en 5 ml. de etanol absoluto, seguido de 0,073 g. de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita durante quince minutos a la temperatura ambiente y después se apaga -  
15 por adición de ácido acético acuoso frío. La mezcla se diluye con 25 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 20 ml. de éter. Los extractos combinados se lavan con solución reguladora de fosfato a pH 7 y salmuera saturada y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtiene 7alfa-etinil-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo. Este producto es acilado sin nueva purificación.

20 C. 7alfa-etinil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

25 Una solución agitada y enfriada con hielo de 0,274 g. de 7alfa-etinil-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml. de cloruro de metileno se trata con 0,25 ml. de cloruro de 2-tienilacetilo durante treinta segundos, seguido de 0,25 ml. de piridina un minuto más tarde. La mezcla  
30 de reacción se agita durante quince minutos más a 0° C y después se vierte sobre hielo machacado. Se separa la fase de cloruro de metileno, se lava con 10 ml. de agua, dos porciones de 40 ml. de solución reguladora de fosfato a pH 2 y 10 ml. de agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

Por evaporación del disolvente queda una goma

1 amarilla que se cromatografía sobre 15 g. de gel de sílice.  
La columna se eluye con 75 ml. de benceno, 150 ml. de ben-  
ceno-cloruro de metileno 1:1, 150 ml. de cloruro de metile-  
no y 300 ml. de cloroformo. Por evaporación de la fracción  
5 de cloroformo a presión reducida se obtiene un aceite que  
se recoge en 10 ml. de cloruro de metileno y se agita du-  
rante treinta minutos con una solución de 0,050 g. de bi-  
carbonato sódico en 5 ml. de agua. Se separa la fase de -  
cloruro de metileno, se lava con 5 ml. de agua, se seca -  
10 sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar 7 $\alpha$ -  
fa-etinil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzo--  
hidrilo.

D. 7 $\alpha$ -Etinil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

15 Se disuelven 0, 179 g. de 7 $\alpha$ -etinil-7-  
(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 1,5  
ml. de anisol y se tratan con 4,5 ml. de ácido trifluor-  
acético. Después de mantener a la temperatura ambiente -  
durante 10 minutos, la solución se evapora a vacío para  
separar el exceso de reactivos. El residuo se disuelve en  
20 10 ml. de cloruro de metileno y se agita durante 30 minu-  
tos con una solución de 0,045 g. de bicarbonato sódico -  
y 7,5 ml. de agua. Se separan las fases, la fase orgánica  
se extrae con 4 ml. de agua y las soluciones acuosas com-  
binadas se lavan con tres porciones de 4 ml. de cloruro de  
25 metileno y se liofilizan para dar un polvo. El producto  
crudo se disuelve parcialmente en metanol anhidro y se -  
filtra. Por evaporación del disolvente del filtrado se  
obtiene 7 $\alpha$ -etinil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato só-  
dico.

30

Siguiendo los procedimientos descritos en

1 las Etapas B, C y D, el 7  $\beta$ -etinil-7-azidocefalosporanato  
de benzohidrilo puede ser convertido en 7  $\beta$ -etinil-7-(2-  
tienilacetamido)cefalosporanato sódico. El grupo acetoxi-  
metilo de este compuesto y del compuesto 7  $\alpha$ -etinílico pue-  
5 de ser convertido en otras cefalosporinas 3-sustituídas en  
la forma descrita en los ejemplos anteriores. El grupo ace-  
toxi puede ser desplazado por bases nitrogenadas y con -  
otros compuestos de mayor nucleofilicidad que el nucleófilo  
oxigenado. También se pueden preparar otros compuestos 3-  
10 sustituidos, como el 3-hidroximetílico, derivándolo después  
para producir nuevos compuestos. Los correspondientes deri-  
vados 3-desacetilo también pueden ser preparados utilizan-  
do 7-diazodesacetoxicefalosporanato de benzohidrilo en la  
Etapa A de la secuencia antes descrita. Análogamente, se pue-  
15 den preparar otros compuestos 7-acilamido por los procedi-  
mientos descritos en otros ejemplos.

EJEMPLO 35

7-Cloro-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

Etapa A: 7-Azido-7-clorocefalosporanato de benzohidrilo

20 A una solución de 900 mg. de 7-diazocefalos-  
poranato de benzohidrilo en 20 ml. de cloruro de metileno y  
10 ml. de nitrometano a 0-10) C se añade azida de trietila-  
monio, seguido de la adición de cloroazida (preparado en  
la forma descrita más adelante). A esta mezcla de reacción  
25 se añaden 50 ml. de agua y bicarbonato sódico sólido sufi-  
ciente para llevar el pH de la mezcla a 8. La capa orgánica  
se separa y extrae con dos porciones de 20 ml. de agua, se  
seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida  
para dar 7-azido-7-clorocefalosporanato de benzohidrilo.

30 Preparación de cloroazida: Se mezclan 100 ml.

1 de una solución al 5,25 % de hipoclorito sódico con 50 ml.  
de cloro y se enfría a  $-10^{\circ}$  C. A esta mezcla se añaden 4,3  
5 g. de azida sódica, seguido de la adición de 10 ml. de ácido  
acético acuoso preparado por dilución de 4 ml. de ácido  
acético glacial hasta 10 ml. La adición del ácido acético  
se realiza durante un periodo de quince minutos y la mez-  
cla de reacción se agita durante quince minutos más a  $-10^{\circ}$ C.  
Después se separa la capa acuosa, se congela enfriando en un  
baño de acetona y dióxido de carbono sólido y la fase or-  
10 gánica se decanta y se seca sobre sulfato sódico anhidro.  
Esta solución en cloruro de metileno se utiliza después en  
la reacción antes descrita.

Etapla B: 7-Cloro-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato só-  
dico

15 El 7-azido-7-clorocefalosporanato de benzo-  
hidrilo obtenido en la Etapa A se reduce con borohidru-  
ro sódico, para obtener 7-amino-7-clorocefalosporanato de benzo-  
hidrilo y este producto es acilado después por reacción -  
con anhídrido de ácido 2-tienilacético para dar 7-cloro-7-  
20 (2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

Sustituyendo el 7-bromo-7-fenilacetamidoce-  
falosporanato de benzohidrilo por 7-cloro-7-(2-tienilace-  
tamido)cefalosporanato de benzoílo y siguiendo el procedi-  
miento allí descrito, se obtiene 7-cloro-7-(2-tienilaceta-  
25 mido)cefalosporanato sódico.

EJEMPLO 36

7- [alfa-(alfa-Aminofenil)acetamido] -7-(dimetilfosfono)ce-  
falosporanato sódico.

30 Etapa A: 7-Azido-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de ben-  
zohidrilo.

1 A una solución de 272 mg (0,0005 moles) de  
7-azido-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml.  
de dimetoxietano se añaden 120 mg. (0,00055 moles) de di-  
5 metilfosfito de plata (preparado mezclando cantidades equi-  
moleculares de fosfito de dimetilo y óxido de plata en agua  
y filtrando el sólido que se forma lentamente). La mezcla  
se agita durante la noche a la temperatura ambiente prote-  
gida de la luz, del aire y de la humedad. La materia inor-  
gánica se filtra y el filtrado se concentra a temperatura y  
10 presión bajas. El residuo se disuelve en cloruro de metile-  
no y la solución se lava con una solución acuosa diluída  
y fría de bicarbonato sódico. Se seca y concentra a presión  
reducida. El residuo se disuelve de nuevo en una pequeña  
cantidad de cloroformo y la mezcla se purifica por crome-  
15 tografía en gel de sílice utilizando cloroformo como disol-  
vente de elución. El eluato inicial contiene un poco de ma-  
terial de partida recuperado. La segunda fracción eluída  
se concentra a presión reducida para dar 7-azido-7-(dime-  
tilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo.

20 Etapa B: 7-Amino-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de ben-  
zohidrilo.

Se disuelven 200 mg. de 7-azido-7-(dimetil-  
fosfono)cefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml. de dioxa-  
no y se hidrogena a la temperatura ambiente y presión nor-  
25 mal durante una hora utilizando 200 mg. de óxido de plati-  
no como catalizador. Se añaden 200 mg. de catalizador lim-  
pio y la hidrogenación se prosigue durante dos horas más.  
El disolvente se separa a temperatura y presión bajas. El  
residuo seco se disuelve en cloroformo y la solución se  
30 filtra por succión a través de una capa de gel de sílice

1 para separar el catalizador suspendido consumido. El gel  
de sílice se lava copiosamente con cloroformo para eluir  
cualquier material absorbido. El filtrado se concentra  
a presión reducida dando 7-amino-7-(dimetilfosfona)cefalospo-  
5 ranato de benzohidrilo adecuado para uso en la siguiente  
te etapa sin purificación.

Etapa C: 7- [alfa-(alfa-Aminofenil)acetamido] -7-(dimetil-  
fosfona)cefalosporanato de benzohidrilo.

Una solución de 273 mg. de 7-amino-7-(di-  
10 metilfosfona)cefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml. de  
cloruro de metileno se agita a 0°C y se añaden 220 mg. de  
hidrocloruro de cloruro de alfa-amino-alfa-fenilacetilo. In-  
mediatamente después se añaden 0,5 ml. de piridina y la mezcla  
se agita a 0° C durante quince minutos y después se vierte  
15 sobre hielo machacado conteniendo un ligero exceso de áci-  
do clorhídrico. Se separan las capas y la fase orgánica se  
lava con un exceso de solución acuosa diluida y fría de  
bicarbonato sódico. Se seca y concentra dando 7- beta-  
20 (alfa-aminofenil)acetamida -7-(dimetilfosfona)cefalospo-  
ranato de benzohidrilo. El material crudo se purifica por  
cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo como agen-  
te eluyente. También se aísla de la mezcla cromatografía-  
da una pequeña cantidad del isómero 7- [alfa-(alfa-aminofe-  
nil)acetamido] -7-(dimetilfosfona)cefalosporanato de ben-  
25 zohidrilo.

Etapa D: 7- beta-(alfa-Aminofenil)acetamido -7-(dimetil-  
fosfona)cefalosporanato sódico.

Una solución de 70 mg. de 7- [beta-(alfa-ami-  
30 nofenil)acetamido] -7-(dimetilfosfona)cefalosporanato de -  
benzohidrilo y 11 mg. de anisol en 0,5 ml. de cloruro de -

1 metileno se agita en un baño de hielo. Se añade en por-  
ciones una solución fría de 23 mg. de ácido trifluoracé-  
tico en 0,2 ml. de cloruro de metileno, durante un perio-  
do de cinco minutos. Después de treinta minutos más, la -  
5 mezcla se concentra mediante una bomba de alto vacío. El  
residuo se recoge en 5 ml. de benceno y se añaden 3 ml.  
de una solución acuosa de 8,4 mg. de bicarbonato sódico.  
Después la mezcla se agita bien a la temperatura ambiente  
durante quince minutos, se separan las capas y la fase or-  
gánica se agita una vez más con agua (2 ml.), después de  
10 lo cual se separan de nuevo las capas. Los extractos acuo-  
sos combinados se lavan una vez con éter y se liofilizan  
para dar 7- [beta-(alfa-aminofenil)acetamido] -7-(dimetil-  
fosfono)cefalosporanato sódico.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de  
ácido 3-CH<sub>2</sub>A-7-R<sub>1</sub>-7-acilamino-3-cefem-4-carboxílico o una  
20 sal del mismo y el correspondiente S-óxido, donde A es  
hidrógeno, hidroxilo, halógeno, azido, ciano, mercapto, al-  
coxi, ariloxi, aralquilo, heterociclooxi, ariltio, hete-  
rocíclotio, sulfamoiloxi, alquiltio, aralquiltio, aciloxi,  
aciltio, isotiouronio, alquilsulfoniloxi o una amina ter-  
25 ciaria heterocíclica y R<sub>1</sub> es hidroxilo, mercapto, hidroxilo -  
sustituído, mercapto sustituído, hidrocarbilo, hidrocarbilo  
sustituído, un grupo combinado a nitrógeno, ciano, un  
sustituyente conteniendo carbonilo o tiocarbonilo unido por  
dicho radical carbonilo o tiocarbonilo, halógeno, fosfono  
30 o un grupo fosfono sustituído, cuyo procedimiento consiste

1 en escindir un éster de ácido 3-CH<sub>2</sub>A-7-R<sub>1</sub>-7-acilamido-3-  
cefem-4-carboxílico, donde A y R<sub>1</sub> son los definidos ante-  
riormente.

5 2. El procedimiento de la reivindicación 1,  
en el que el éster es un éster metílico, tricloroetílico,  
alílico, bencílico, benzohidrílico, o-nitrobencílico, p-  
metoxibencílico, trimetilsilílico o fenacílico.

10 3. El procedimiento de la reivindicación 2,  
en el que el grupo acilo del sustituyente aciloxi o acil-  
tio es alcanilo inferior, tiocarbamoilo, carbamoilo, N-  
alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo o carboalcoxi-

4. El procedimiento de la reivindicación 2,  
en el que A es hidrógeno, alcoxi o piridinio.

15 5. El procedimiento de la reivindicación 1,  
en el que es escindido 3-carbamiloimetil-7-metoxi-7-(2-  
tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo,  
3-acetoximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-  
carboxilato de benzohidrilo o 3-metoximetil-7-metoxi-7-  
20 (2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo  
para formar el ácido libre o una sal del mismo.

6. Se reivindica por último, como objeto so-  
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-  
licita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO -  
25 3-CH<sub>2</sub>A-7-R<sub>1</sub>-7-ACILAMIDO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

25

30

1

Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de ciento sesenta y cinco páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 5 de Octubre de 1.973

BERNARDO UNGRIA  
E.P.



10

15

20

25

30