

Como divisional de la solicitud de patente nº 392.228 del 14.6.71

449.394



No 419.394

Int. Cl. e07D//A61K

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 DE PRODUCCION DE UN

ESTER DE ACIDO 3-CH₂A-7-R₁-7-ACILAMINO-

3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

	291.58/70	del	16.6.70
	46556/70	del	30.9.70
Prioridad: Patente britanicas.	3296/71	del	27.1.71
	3297/71	del	27.1.71
	3298/71	del	27.1.71
	4179/71	del	8.2.71
	4479/71	del	11.2.71
	4480/71	del	11.2.71
	5588/71	del	26.2.71



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos antibióticos.

5 Más especialmente, se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de ácido 7-aminocefalosporánico con un sustituyente en la posición 7.

 El descubrimiento de la penicilina, que ha resultado ser un antibiótico tan importante y efectivo, 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 infecciones debidas a diversos agentes patógenos.

15 Desgraciadamente, el uso de estos antibióticos dió lugar a variedades de patógenos resistentes a estos antibióticos conocidos.

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

 Por consiguiente, ha proseguido la búsqueda de otros antibióticos.

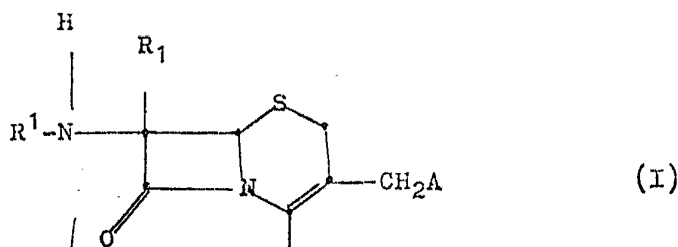
25 El objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento para preparar nuevas cefalosporinas con actividad antibiótica.

30 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 deshidrotiazina con una beta-lactama fusionada, contiene un sustituyente en la posición 7.



176

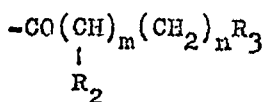
1 Así, estas nuevas cefalosporinas que pueden ser re-
presentadas por la fórmula estructural:



10

15 donde R' representa un grupo acilo, A representa un radical o grupo orgánico y R1 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 anti-bióticas.

20 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 fórmula general:



30 donde R2 es un radical de grupo definido a continuación, m y n representa 0-4 y R3 representa R'' o ZR'', que son definidos más adelante.

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



1978

1



5

10

15

20

25

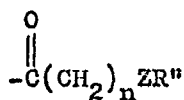
30

donde R'' representa un grupo alquilo, alqueno o alquino de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin sustituir; arilo, aralquilo; cicloalquilo; o un grupo heteroarilo o heteroaralquilo. Estos grupos pueden estar sin sustituyentes o pueden estar sustituidos con radicales como alquilo, alcoxi, halogeno, ciano, carboxi, sulfoamino, caramilo, sulfonilo, azido, amino, amino sustituido, haloalquilo, carboxialquilo, carbamoiloalquilo, carbamoilalquilo N-sustituido, guanidino, N-sustituido, guanidinoalquilo y similares. Como ejemplos representativos de estos grupos acilo que pueden ser mencionados están aquellos en los que R'' es bencilo, p-hidroxibencilo, 4-amino-4-carboxibutilo, metilo cianometilo, 2-pentenilo, n-amilo, n-heptilo, etilo, 3- o 4-nitrobencilo, fenetilo, beta, beta-difeniletilo, metildifenilmetilo, trifenilmetilo, 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-metil-4-isoxazolilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilo, D-4-amino-4-carboxibutilo, D-4-N-benzoilamino-4-carboxin-butilo, p-aminobencilo, o-aminobencilo, m-aminobencilo, (3-piridil)metilo, 2-etoxi-1-naftilo, 3-carboxi-2-quinoxalino, 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-furil)-4-isoxazolilo, 3-fenil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(4-guanidinofenil)-4-isoxazolilo, 4-guanidinometilfenilo, 4-guanidinometilbencilo, 4-guanidinobencilo, 4-guanidinofenilo, 2,6-dimetoxi-4-guanidinofenilo, o-sulfobencilo, p-carboximetilbencilo, p-carbamoilmetilbencilo, m-fluorbencilo, m-bromobencilo, p-clorobencilo, p-metoxibencilo, 1-naftilmetilo, 3-isotiazolilmetilo, 4-isotia-

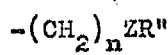


1 zolilmetilo, 5-isotiazolilmetilo, 4-piridilmetilo, 5-isoxa-
 zolilmetilo, 4-metoxi-5-isoxazolilmetilo, 4-metil-5-isoxazo-
 5 zolilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-benzofuranilmetilo, 2-indo-
 lilmtilmetilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 2-(5-nitrofuranil)
 vinilo, fenilo, o-metoxifenilo, o-clorofenilo, -fenilfenilo,
 p-aminometilbencilo, 1-(5-cianotriazolil)metilo, difluorme-
 10 tilo, diclorometilo, dibromometilo, 1-(3-metilimidazolil)me-
 tilo, 2- ó 3-(5-carboximetiltienil) metilo, 2- ó 3-(4-carba-
 moiltienil)metilo, 2- ó 3-(5-metiltienil)-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, 3-
 (1,2,5-tiadiazolil)metilo, 3-(4-metoxi-1,2,5-tiadiazolil)me-
 15 tilo, 2-(5-nitrofuril)metilo, 3-furilmetilo, 2-tienilmetilo,
 3-tienilmetilo y tetrazolilmetilo.

15 El grupo acilo también puede ser un radical de fór-
 mula



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



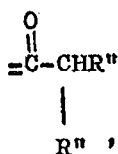
25 que pueden ser mencionados los siguientes: aliltiomtilo, fe-
 niltiomtilo, butilmercaptometilo, alfa-clorocrotilmercapto-
 metilo, fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxibutilo, fenoxibenci-
 30 lo, difenoximetilo, dimetilmetoximetilo, dimetilbutoximetilo,
 dimetilfenoximetilo, 4-guanidinofenosimetilo, 4-piridiltiome-



Ab. 1910

1 tilo, p-(carboximetil)fenoximetilo, p(carboximetil)feniltio-
 metilo, 2-tiazoliltiometilo, p-(sulfo)fenoximetilo, p-(sulfo)-
 feniltiometilo, p-(carboxi)fenosimetilo, p-(carboxi)feniltio-
 5 metilo, p-(carboximetil)fenoximetilo, p-carboximetil)fenil-
 tiometilo, 2-pirimidiniltiometilo, fenetiltiometilo, 1-(5,6-
 7,8-tetrahidronaftil)oxometilo, 6,8-bis(metiltio)octanoilo.

Alternativamente, el grupo acilo puede ser un radi-
 cal de fórmula



10 donde R'' es el definido anteriormente y R'' ' es un radical co-
 mo amino, hidroxilo, azido, carbamilo, guanidino, aciloxi, ha-
 15 lógeno, sulfamino, tetrazolilo, sulfo, carboxi, carboalcoxi
 y similares. Son miembros representativos del sustituyente



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

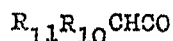
112 412

1 midinobencilo, alfa-guanilureidobencilo, alfa-hidroxibencilo,
alfa-azidobencilo, alfa-fluorbencilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)-aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)carboximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)hidroximetilo, 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-(1,4-tiazolil)aminometilo, 2-(1,4-tiazolil)hidroximetilo, 2-(1,4-tiazolil)carboximetilo, 2-benzotienilaminometilo, 2-benzotienilhidroximetilo, 2-benzotienilcarboximetilo, 2-azidoocetil-3-fenil-3-azidometilo, alfa-sulfobencilo y alfa-fosfonobencilo.

15 Alternativamente, el grupo $R^f-N-\overset{H}{\text{---}}$ puede ser un grupo sulfonamido como fenilsulfonamido, etilsulfonamido, bencil-sulfonamido, 2,5-dimetilsulfonamido, 4-clorosulfonamido, 4-clorofenilsulfonamido, 4-metoxisulfonamido y similares.

Los sustituyentes acilo de fórmula general

20



25

donde R_{10} y R_{11} son definidos más adelante, representan un grupo preferido de sustituyentes debido a su actividad antibiótica generalmente útil. R_{10} representa hidrógeno, halógeno, amino, guanidino, fosfeno, hidroxilo, tetrazolilo, carboxi, sulfuro o sulfamino. R_{11} representa fenilo, fenilo sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, heterocíclulos sustituidos, feniltio, grupos tio heterocíclico o heterocíclico sustituido o ciano. Los susti-

30



1 tuyentes pueden ser halógeno, carboximetilo, guanidino, gua-
nidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, nitro, metoxi o
metilo. Como ejemplos de estos sustituyentes preferidos pode-
mos mencionar los siguientes: fenacetilo, 3-bromofenilaceti-
5 lo, p-aminometilfenilacetilo, 4-carboxilmetilfenilacetilo, 4-
carboxamidometilfenilacetilo, 2-furilacetilo, 5-nitrofurila-
cetilo, 3-furilacetilo, 2-tienilacetilo, 5-clorotienilaceti-
lo, 5-metoxitienilacetilo, alfa-guanidino-2-tienilacetilo,
3-tienilacetilo, 4-metiltienilacetilo, 3-isotiazolilacetilo y
10 4-metoxi-isotiazolilacetilo, 4-isotiazolilacetilo, 3-metili-
sotiazolilacetilo, 5-isotiazolilacetilo, 3-cloroisotiazolila-
cetilo, 3-metil-1,2,5-oxadiazolilacetilo, 1,2,5-tiadiazolil-
4-acetilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, 3-cloro-1,2,
5-tiadiazolil-4-acetilo, 3-metoxi-1,2,5-tiadiazolil-4-aceti-
15 lo, feniltiacetilo, 4-piridiltioacetilo, tetrazolilacetilo,
alfa-fluorfenilacetilo, D-fenilglicilo, 3-hidroxi-D-fenilgli-
cilo, 2-tienilglicilo, 3-tienilglicilo, fenilmalonilo, 3-clo-
rofenilmalonilo, 2-tienilmalonilo, 3-tienilmalonilo, alfa-
fosfonofenilacetilo, alfa-sulfaminofenilacetilo, alfa-hidro-
20 xifenilacetilo, alfa-tetrazolilfenilacetilo, alfa-sulfofenil-
acetilo.

El sustituyente A en la fórmula I anterior puede ser
hidrógeno, hidroxilo, halógeno, mercapto, aciloxi, aciltio, hi-
droxi sustituido, mercapto sustituido, un grupo amonio cua-
25 ternario, azido, amino o un grupo amino N-sustituido. Alter-
nativamente, CH_2A puede ser sustituido por un grupo formilo.

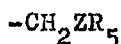
Así, CH_2A puede ser halometilo como clorometilo,
bromometilo o fluorometilo.

Cuando A es un grupo hidroxilo sustituido o mercapto
30 sustituido, puede ser descrito mediante la fórmula



FEB. 1976

1



5

10

15

20

25

30

donde Z es oxígeno o azufre y R_5 es un grupo acilo; un grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo inferior, de cadena lineal o ramificada; un grupo arilo; un grupo aralquilo; o un grupo heterocíclico como heteroarilo o heteroalquilo. Estos grupos pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos con radicales como alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, carboxi, carbamoilo, azido, sulfo, amino, amino sustituido, haloalquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquilo N-sustituido, guanidino, guanidino N-sustituido, guanidoalquilo, sulfamilo, sulfamilo sustituido y similares. Son representativos de los grupos así representados que pueden ser mencionados los siguientes: metoximetilo, n-propoximetilo, metiltio metilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, benzoiloximetilo, (p-clorobenzoil)oximetilo, (p-metilbenzoil)oximetilo, pivalo iloximetilo, (1-adamantil)carboximetilo, butanoiloximetilo, carbamoiloximetilo, (N-metilcarbamoil)oximetilo, (N-etilcarbamoil)oximetilo, $\sqrt{\text{N-(2-cloroetil)carbamoil}}$ oximetilo, (N-fenilcarbamoil)oximetilo, (N-p-sulfofenilcarbamoil)oximetilo, p-carboximetilcarbamoiloximetilo, metoxicarboniloximetilo, isobutanoiloximetilo, ciclobutilcarboniloximetilo, carbamoil-tiometilo, (etoxitio carbonil)tiometilo, (n-propoxitio carbonil)tiometilo, (ciclopentanoxitio carbonil)tiometilo, metil-tiometilo, N,N-diethyltiocarbamoiiltiometilo, N-metilpiperazinio-1-tiocarboniltiometilo, N,N-dimetilpiperazinio-1-tiocarboniltiometilo, 2-furoiltiometilo, isotiouroniometilo, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilo, p-tolilsulfoniltiometilo, mesiloximetilo, 1-metil-1,2,3,4-tetrazolil-5-tiometilo,



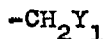
1976

1 tosiloximetilo, sulfamoiloximetilo, 1-naftoiloximetilo, 2-furilacetoximetilo, cinamoiloximetilo, p-hidroxicinamoiloximetilo, p-sulfocinamoiloximetilo y IR:2S-epoxipropilfosfoniloximetilo.

5 Alternativamente, cuando CH_2A es hidroximetilo, la cefalosporina también puede existir como la lactona que se forma por esterificación interna con el grupo carboxi.

El sustituyente CH_2A también puede ser un grupo de fórmula general

10



donde 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-cianotriazol-1-ilmetilo, 4-metoxicarboniltriazol-1-ilmetilo.

15

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

20

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-hidroximetilcarbamoil)piridinio, 4-(N-carbometoxicarbamoil)piridinio, 4-(N-cianocarbamoil)piridinio, 4-(carboximetil)piridinio, 4-(hidroximetil)piridinio, 4-(trifluormetil)piridinio, quinolinio, picolinio y lutidinio.

25

Los grupos preferidos que representan A son hidrógeno, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aral-

30

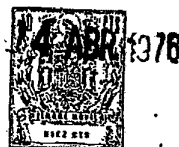


4 ABR. 1977

1 quiloxi, heterocidooxi, mercapto, alquiltio, ariltio, aral-
quiltio, heterocidotio, amino, alquilamino, alcanoilamino, hi-
droxifenilo, aciltio, aciloxi isotiouronio, sulfamoiloxi,
amonio cuaternario, una amina terciaria heterocíclica, alquil
5 sulfoniloxi y (cis-1,2-epoxipropil)fosfeno. 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 inferior de 2 a 6 átomos de car-
bono, carbamoílo tiocarbamoílo y los derivados N-alquílicos
10 o N_yN-dialquílicos del mismo. El grupo alquilo de sus susti-
tuyentes anteriores contiene de 1 a 6 átomos de carbono y
puede contener otros radicales sustituyentes tales como alco-
xi, halógeno, amino, ciano, carboxi, sulfo y similares.

15 El sustituyente R₁ en la fórmula I anterior puede ser
hidroxi, mercapto o grupos hidroxi y mercapto sustituidos; un
grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; ciano o un sus-
tituyente conteniendo carbonilo o tiocarbonilo unido por di-
cho radical carbonilo o tiocarbonilo; un grupo combinado con
nitrógeno; halógeno; o un grupo fosfeno o fosfeno sustituido.

20 El sustituyente oxi o tio representado por R₁ en la
fórmula I puede ser hidroxi o mercapto o un grupo hidroxi o
mercapto sustituido tal como -XR'₁, donde X es oxígeno o azu-
fre y R'₁ es un grupo hidrocarbilo, preferiblemente un grupo
alquilo inferior de cadena lineal o ramificada y de 1 a 6
25 átomos de carbono, un grupo alqueno inferior o alquino
inferior de cadena lineal o ramificada y de 3 a 6 átomos de
carbono, un grupo arilo monocíclico como fenilo o un grupo
aralquilo como bencilo. Estos grupos alquilo, alqueno, al-
quino, arilo o aralquilo pueden estar sustituidos con gru-
30 pos como hidroxi, halógeno, nitro, amino, carboxi, sulfo y



1 similares . Otros sustituyentes específicos representados por
R₁ que podemos mencionar son los grupos de fórmula -OCN, -SCN,
-ONR₃R₄, -SNR₃R₄, -OAc, -SO₃H, SO₃R₂, -SAc, -SO₂NH₂, -OCD₃,
5 -SO₂NR₃R₄, -SO₂R₂, -SO₂NR₃R₄, -OCOOR₂, -SOR₂, -OCOSR₂,
-OCONR₃R₄ y similares, donde Ac representa un grupo acilo co-
mo alcanóilo inferior, R₃ y R₄ representan hidrógeno, alquilo
inferior, acilo y alcoxi inferior y R₂ representa alquilo in-
ferior, haloalquilo inferior, arilo, aralquilo y derivados
sustituídos de estos grupos.

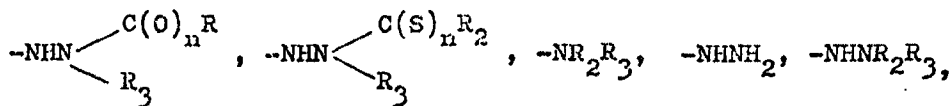
10 Cuando R₁ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,
puede ser alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo
inferior, aralquilo, cicloalquilo, un grupo arilo monocícli-
co o un grupo heterocíclico monocíclico que también puede es-
tar sustituido con uno o más grupos como halógeno, hidróxi-
15 alcoxi, amino, nitro, sulfonilo, sulfamóilo, aciloxi, carba-
moiloxi, carboxi, carboxamido y carboxamido N-sustituido.

R₁ en la fórmula I anterior representa ciano o un gru-
po de fórmula general -CX'R", donde X' es oxígeno o azufre y
R" es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, amino
20 sustituido, un radical alifático, un radical aromático, un
radical oxialifático o un radical oxiaromático. Como ejemplos
de estos sustituyentes podemos mencionar los siguientes:
-COOH, -CSSH, -COR₂, -COOR₂, -COSR₂, -CSSR₂, -CONH₂, -CSNH₂,
25 -CSR₂, -CONHR₂, -CSNH, -CONR₃R₄ y -CSNR₃R₄ donde R₂ represen-
ta un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6
átomos de carbono y R₃ y R₄ representan hidrógeno ó R₂.

R₁ en la fórmula I anterior representa un grupo combi-
nado con nitrógeno tal como amino o amino sustituido, nitro,
azido, nitroso, isocianato, isotiocianato e hidroxiamino. Co-
30 mo ejemplos específicos de grupos combinados con nitrógeno



1 podemos mencionar los siguientes: $-NH_2$, $-NHR_2$, $-NHC(O)_nR_2$,
5 $-NHC(S)_nR_2$,



10 $-NNR_2$, $-NR_3OH$, $-NHCNHNH_2$, $-NHCNHR_2R_3$, $-NO_2$, $-NO$, $-NCO$, N_3 y
 $-NCS$, donde R_2 representa un grupo alquilo inferior de cadena
lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, R_3 represen-
ta R_2 ó hidrógeno y n representa el número entero 1 ó 2.

10 El sustituyente R_1 en la fórmula I representa fosfono
o una sal metálica o amínica del mismo, o un grupo fosfono

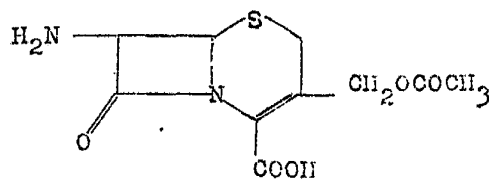
15 sustituido de fórmula $-P \begin{matrix} O \\ | \\ Y' \\ | \\ Z' \end{matrix}$ donde Y' y Z' son iguales o

15 diferentes y representan $-OR_2$, $-NR_3R_4$, $-NR \begin{matrix} R_2 \\ | \\ CH \\ | \\ COOH \end{matrix}$, $-NR_2-NR_3$

20 R_4 , $-NR_2N^=CR_3R_4$, $-NR_2 \begin{matrix} NR_2 \\ | \\ C \\ | \\ NR_3R_4 \end{matrix}$, $-NH \begin{matrix} X' \\ || \\ C \\ | \\ X'R_2 \end{matrix}$, $-NH \begin{matrix} X' \\ || \\ C \\ | \\ NR_3R_4 \end{matrix}$, $-NC=$

20 X' , $-OCOR_2$ y N_3 , donde R_2 representa hidrógeno o un radical
hidrocarbilo, R_3 y R_4 representa hidrógeno, hidrocarbilo,
alcoxi o un radical acilo y X' representa oxígeno o azufre.

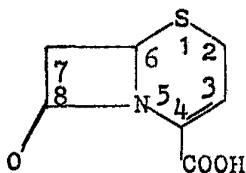
25 De acuerdo con la nomenclatura de los compuestos de
cefalosporina utilizada en esta técnica, el compuesto obteni-
do por hidrólisis de cefalosporina C, que puede ser represen-
tado por la fórmula estructural





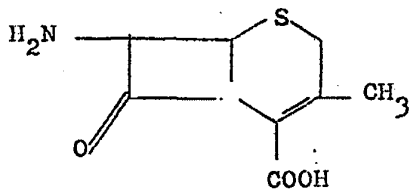
1 es denominado ácido 7-aminocefalosporánico ó 7-ACA.

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



Por lo tanto, un compuesto de fórmula

15



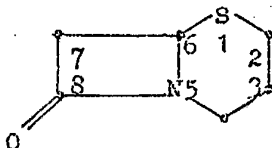
20

es denominado ácido 3-metil-7-aminodecefalosporánico utili-
zando este sistema de nomenclatura.

25

Los compuestos de cefalosporina son designados conve-
nientemente como compuestos "cefam" conteniendo la estructu-
ra básica de beta-lactama y tiazina de anillo fusionados

30

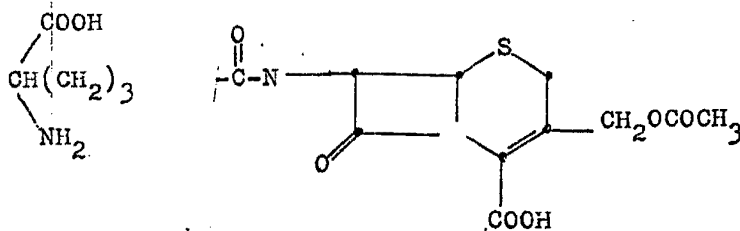




1

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

5



10

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

15

De acuerdo con la presente invención, se provee procedimiento de producción de un éster de ácido 3-CH₂A-7-R₁-7-acilamino-3-cefam-4-carboxílico y los S-óxidos del mismo donde A es un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, azido, ciano, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloxi, ariltio, heterocidotio, sulfamiloxi, alquiltio, aralquiltio, aciloxi, aciltio, isotiouronio, alquilsulfoniloxi y una amina terciaria heterocíclica y R₁ es un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidroxilo sustituido, mercapto, sustituido, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, ciano, un sustituyente conteniendo un miembro seleccionado de la serie que consiste en carbonilo y tiocarbonilo unido por dicho radical seleccionado entre carbonilo y tiocarbonilo, halógeno, fosfeno y un grupo fosfeno sustituido, caracterizado dicho procedimiento porque consiste en acilar un miembro seleccionado de la serie que consiste en un éster de ácido 3-CH₂A-7-R₁-7-amino-3-cefam-4-carboxílico y el S-óxi-

20

25

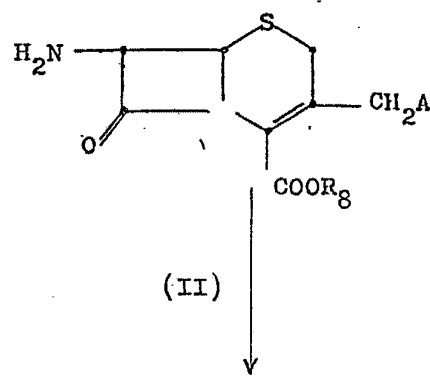
30



1 do correspondiente, preferiblemente utilizando como agente
acilante un miembro seleccionado de la serie que consiste en
un haluro de ácido acílico, un anhídrido de acilo y un ácido
acílico, en presencia de un agente activante.

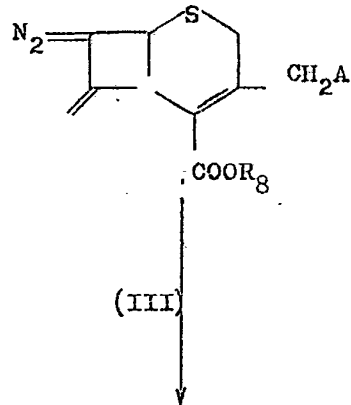
5 Se ha encontrado que las nuevas cefalosporinas pue-
den ser preparadas por procedimientos que pueden ser descri-
tos mediante las siguientes ecuaciones:

10



15

20



25

30

30

25

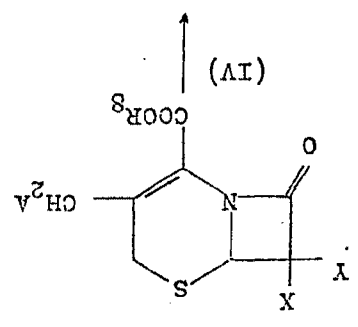
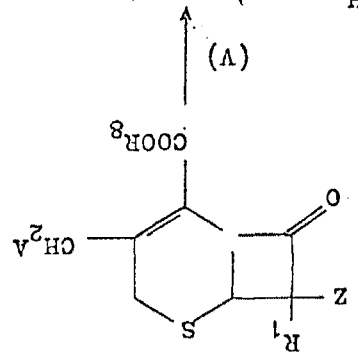
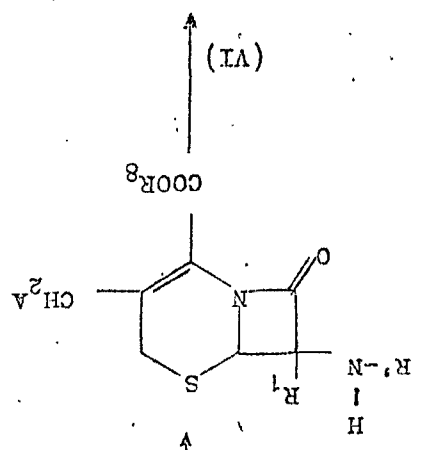
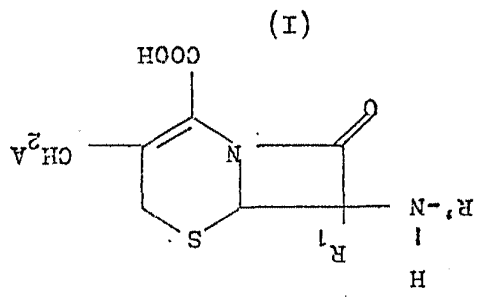
20

15

10

5

1





1 donde R', R₁ y A son los definidos anteriormente.

5 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 R₃ representa un grupo alquilo o alquilo sustituido tal como metilo, terc-butilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo y similares, un haloalquilo como triclороетilo, un grupo alquenilo como alilo, un grupo alquinilo 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 triclороетoxycarbonilo. El éster (II) es convertido en el correspondiente éster de ácido 7-diazocefalosporánico o éster de ácido 3-CH₂A-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, 25 cloro y yodo u otro grupo saliente e Y es un sustituyente nitrogenado ó R₁. El compuesto intermedio (IV) es convertido después en el compuesto (V), donde R₁ representa un sustituyente distinto del hidrógeno y Z representa un grupo nitrogenado que es fácilmente convertible en amino o acilamino. El 30 compuesto (V) se convierte después en el éster de cefalosporina deseado (VI) que se puede hacer reaccionar para obtener



1 el correspondiente ácido de cefalosporina o una sal del mis-
mo. Asimismo, el sustituyente en la posición 3 del núcleo de
2 Δ^3 -cefam puede ser convertido en los otros sustituyente de
la fórmula $-\text{CH}_2\text{A}$ por métodos conocidos en esta técnica y por
5 los descriptos aquí. Los procedimientos para efectuar las di-
versas etapas del esquema de reacción anterior se comprenden-
ran más fácilmente mediante las descripciones detalladas de
los métodos que pueden ser utilizados para efectuar estos
procesos, dadas a continuación.

10 El material de partida en el proceso anterior puede
ser 7-ACA o un ácido 3- CH_2A -7-aminodecefalosporánico que se
hace reaccionar primero para bloquear o proteger el grupo
carboxi. Uno de estos grupos protectores es el trialkil(in-
15 ferior)sililo, que es empleado por tratamiento del ácido ce-
falosporánico de partida, por ejemplo ácido 3-carbamoyloxime-
til-7-aminodecefalosporánico, con hexametildisilazano para
dar el correspondiente 3-carbamoyloximetil-7-aminodecefa-
losporanato de trimetilsililo. Como ejemplos de ácidos 3-
20 CH_2A -7-aminodecefalosporánicos especialmente adecuados po-
demos mencionar aquellos en los que A representa hidrógeno,
hidroxi, azido, halógeno, una amina terciaria, isotiouronio,
un grupo alcoxi inferior o alquiltio inferior, un grupo
aciloxi o aciltio o un sustituyente oxiheterocíclico o tio-
heterocíclico.

25 Cuando A es halógeno, puede ser fluor, cloro o bromo.
Cuando A representa un grupo alcoxi inferior o alquil(infe-
rior)tio puede ser un grupo como metoxi, metiltio, terc-butí-
loxi, terc-butiltio y similares. Cuando A representa un grupo
aciloxi o aciltio, puede ser un grupo como acetoxi, benzoilo-
30 xi, cinamoyloxi, p-sulfocinamoyloxi, isobutiriloxi, pivaloilo



ABE 1976

1 xi, adamantoiloxi, carbamoiloxi, n-metilcarbamoiloxi, N-p-
sulfofenilcarbamoiloxi, N-p-carboximetilfenilcarbamoiloxi,
N-cloroetilcarbamoiloxi, N,N-dietilditiocarbamoiloxi, N,N-
5 dimetilpiperidinoditiocarbamoiloxi, mesiloxi, sulfamoiloxi y
1P:2S-1,2-epoxipropilfosfoniloxi. Cuando A es un grupo oxiheterocíclico o ticheterocíclico, 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 terciaria, puede ser piridinio y similares.

10 Los 3-metil-7-aminodecefalosporanatos que son empleados como intermediarios, son sintetizados por tratamiento del ácido 3-metil-7-aminodecefalosporánico apropiado con un agente acilante como haluro de tricloroetoxicarbonilo o terc-butoxicloroformiato para dar ácido 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporánico o ácido 3-benzoiltiometil-7beta-terc-butoxicarboxamidodecefalosporánico. El ácido 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporánico intermedio así obtenido puede ser tratado después con bromuro de p-metoxibencilo o bromuro de o-nitrobencilo para dar 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporanato de p-metoxibencilo o 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporanato de o-nitrobencilo y el compuesto así obtenido es tratado después con cinc en una solución ácida para dar el 3-metil-7-aminodecefalosporanato de p-metoxibencilo o el 3-metil-7-aminodecefalosporanato de o-nitrobencilo deseado.

25 La diazotación del 7-aminoéster se realiza por procedimientos muy conocidos en esta técnica. Así, se efectúa convenientemente en un medio disolvente acuoso o hidroorgánico, por ejemplo por reacción con nitrito sódico en presencia de

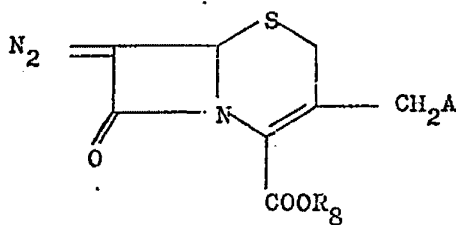
30



1 un ácido o por reacción con un nitrito orgánico. Los disol-
2 ventos orgánicos adecuados para efectuar esta reacción son
3 los que no contienen un hidrógeno activo. Como ejemplos de
4 estos disolventes podemos mencionar el cloruro de metileno,
5 éter, benceno, tolueno, cloroformo y similares. La reacción
6 se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas comprendidas
7 entre 0 y 50 °C aproximadamente; habitualmente lo más conve-
8 niente es efectuarla a la temperatura ambiente. El aislamien-
9 to del compuesto diazo deseado se realiza fácilmente por mé-
10 todos conocidos.

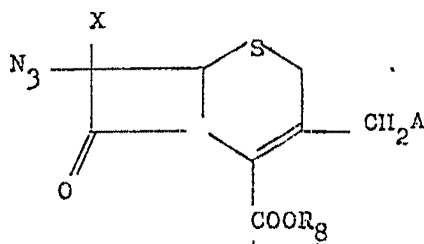
Las nuevas cefalosporinas se pueden obtener mediante los
siguientes procesos:

15



20

(III)



25

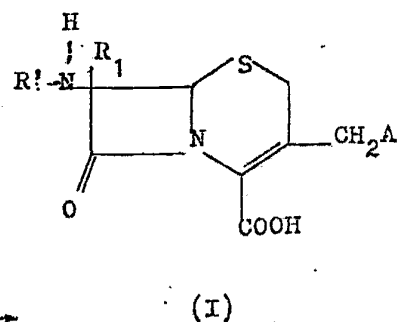
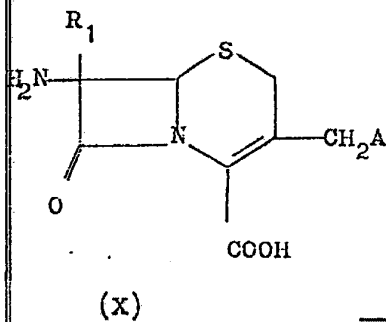
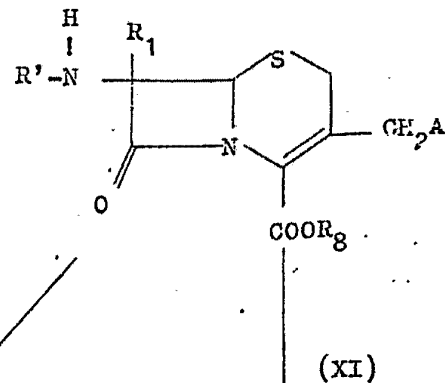
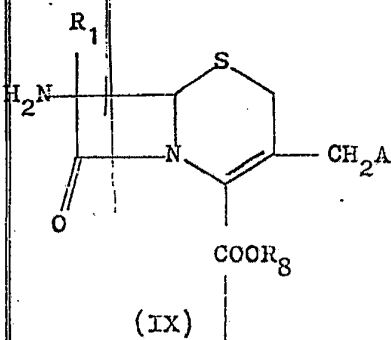
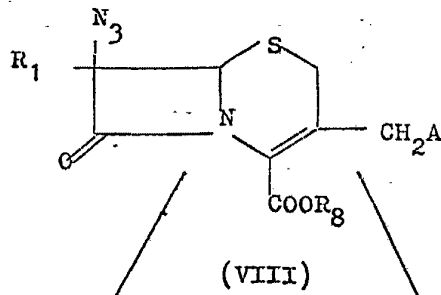
(VII)



30



1
5
10
15
20
25
30



donde los sustituyentes son los definidos anteriormente.

En el procedimiento anterior, el éster de ácido 7-diazocefalosporánico (III) se hace reaccionar con una haloazida del grupo formado por bromoazida, cloroazida o yodoazida, preferiblemente en presencia de una azida de amina ter-



1 ciaria, para producir el éster de ácido 7-halo-7-azidocefa-
losporánico intermedio (VII) que por reacción con un reacti-
vo nucleófilo adecuado es convertido en el éster de ácido 7-
R₁-7-azidocefalosporánico deseado (VIII). Este producto in-
8 termedio es reducido y acilado en una etapa para formar el
éster cefalosporánico sustituido (XI) que después puede ser
escindido para separar el grupo bloqueante y obtener el áci-
do cefalosporánico o una sal del mismo (X). Alternativamen-
te, como indica el esquema de reacción, el éster de ácido 7-
10 R₁-7-azidocefalosporánico (VIII) es reducido al éster de
ácido 7-R₁-7-aminocefalosporánico (IX) que puede ser acilado
para producir el éster de ácido 7-R₁-7-acilaminocefalosporá-
nico (XI). De esta forma se puede obtener el siguiente com-
15 puesto: 7-(alfa-benzohidriloxicarbonilfenilacetamido)-7-(L-
2-benzohidriloxicarbonil-2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)ce-
falosporanato de benzohidrilo y este intermediario puede ser
tratado con ácido trifluoracético y bicarbonato sódico para
dar 7-(1-2-carboxi-2-aminoetoxi)-7-(alfa-carboxifenilaceta-
20 mido)cefalosporanato disódico. Alternativamente, el grupo
éster del compuesto (IX) puede ser escindido para obtener el
ácido libre (X) que pueda ser acilado para formar la cefa-
losporina sustituida deseada o una sal de la misma. La eta-
pa de separación del grupo bloqueante se efectúa fácilmente
por métodos conocidos en esta técnica. Por ejemplo, un gru-
25 po aralquílico como el éster bencílico se separa por reduc-
ción, un éster silílico puede ser separado por hidrólisis
para formar el ácido libre o una sal del mismo y un grupo ben-
zohidrilo se escinde fácilmente por reacción con ácido tri-
30 fluoracético en presencia de anisol. En este proceso, se pue-
den utilizar otros ésteres que son fácilmente separables para



1 formar el ácido libre, tales como los ésteres tricloroetilí-
co ftalimidometílico, succinimidometílico, p-metoxibencíli-
co, o-nitrobencílico, fenacílico, terc-butílico y similares.
Asímismo, como ya se ha discutido, el 3-sustituyente en el
5 núcleo de \triangle 3-cefam puede ser modificado siguiendo procedi-
mientos conocidos en la técnica para obtener las cefalospori-
nas sustituidas de fórmula I. De esta forma, puede prepararse
el 3-benzoiltiometil-7-aminodecefalosporanato de fenacilo
(obtenido por tratamiento de ácido 3-benzoiltiometil-7beta-
10 terc-butoxicarboxamidodecefalosporánico con alfa-bromoaceto-
fenona) mediante reacción de 3-benciltiometil-7beta-terc-buto-
xicarboxamidocefalosporanato de fenacilo con ácido trifluora-
cético. Además, el ácido 7-(D-alfa-aminofenilacetamido)-7-
metoxicefalosporánico puede ser preparado por este método y
15 convertido a su vez en la sal disódica de ácido 7-(D-alfa-
sulfoaminofenilacetamido)-7-metoxicefalosporánico por trata-
miento con trimetilamina/trióxido de azufre. De acuerdo con
otro método, el éster bencílico de estos productos, por ejem-
plo 3-metil-7-(2-furilacetamido)-7-metoxidecefalosporanato de
20 o-nitrobencilo, puede ser sometido a irradiación en una at-
mósfera inerte y tratado con una base adecuada como bicarbo-
nato sódico para dar el correspondiente producto 3-metil-7-
(2-furilacetamido)-7-metoxidecefalosporanato sódico.

25 La etapa de producción de la haloazida intermedia se
realiza haciendo reaccionar el compuesto diazo con una halo-
azida a una temperatura comprendida entre 0° y 50° C durante
un tiempo suficiente para completar la formación del compues-
to deseado. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en
un medio disolvente orgánico adecuado que sea inerte frente
30 a las sustancias reaccionantes. Varios disolventes que no



ABR. 1978

1 contienen un hidrógeno activo, como cloruro de metileno, clo-
roformo, benceno, tolueno, éter y similares o mezclas de los
mismos proporcionan medios adecuados para efectuar la reac-
ción. En general, se prefiere efectuar la reacción en pre-
5 sencia de una segunda azida, como azida de litio o una azida
de amonio terciario, por ejemplo azida de trietilamonio, ya
que bajo estas condiciones se evita la formación del compues-
to 7-dibromo indeseado. La haloazida se utiliza en ligero
exceso sobre las cantidades estequiométricas. La cantidad de
10 segunda azida no es crítica 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 purificado, por ejemplo por cromato-
15 grafía, de acuerdo con procedimientos 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 sustan-
20 cia capaz de proporcionar un grupo que reemplace al halóge-
no. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presen-
cia de un disolvente no reactivo adecuado, como cloruro de
metileno, cloroformo, benceno, tolueno, éter, éter de petró-
leo y similares; de nuevo es conveniente evitar el uso de
25 cualquier disolvente que contenga un hidrógeno activo. Así,
de acuerdo con una realización específica de esta invención,
el reactivo de desplazamiento nucleofílico puede ser un alco-
hol como metanol, etanol, fenol, alcohol bencílico, un alco-
hol sustituido como 2-bromoetanol, 2-metoxietanol, glicolami-
30 da, un éster de ácido glicólico y similares, que da lugar al



1 desplazamiento del grupo halógeno y a la introducción de un
sustituyente metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, 2-bromoetoxi,
metoxi, 2-metoxietoxi, carbonilmetoxi o carbonilmetoxi este-
5 rificado, respectivamente. La reacción se lleva a cabo prefe-
riblemente en presencia de un catión 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 como la sal de plata, se obtiene el co-
rrespondiente compuesto 7-aciloxi. Por ejemplo, por reacción
10 de la haloazida con acetato de plata, benzoato de plata, terc
-butilacetato de plata, fenilacetato de plata, se obtiene el
correspondiente intermediario 7-acetoxi, 7-benzoiloxi, 7-terc
-butilacetoxi y 7-fenilacetoxi. Los grupos acilo de estos di-
versos compuestos aciloxi pueden ser separados después para
15 obtener el correspondiente compuesto 7-hidroxi. De esta forma
se puede preparar el compuesto 7-(2-tienilacetamido)-7-hidro-
xicefalosporanato sódico. Alternativamente, en este proceso
de preparación de los compuestos 7-aciloxi la reacción puede
ser llevada a cabo utilizando una sal del ácido apropiado y
20 efectuando la reacción en presencia de una sal de metal pesa-
do como óxido de plata o tetrafluorborato de plata. Haciendo
reaccionar el compuesto 7-hidroxi apropiado con cloruro de
aminocarbonilo, clorocarbonato de metilo y cloruro de amino-
sulfonilo, se obtienen respectivamente los derivados 7-amino-
25 carboniloxi, 7-metoxicarboniloxi y 7-aminosulfoniloxi del 7-
(2-tienilacetamido)cefalosporanato de bencohidrido.

En la siguiente etapa del procedimiento antes descrip-
to, el compuesto 7-azido-7-R₁ es reducido después para dar
el correspondiente compuesto 7-amino-7-R₁. Se pueden emplear
30 varios métodos para efectuar esta reducción, pero generalmen-

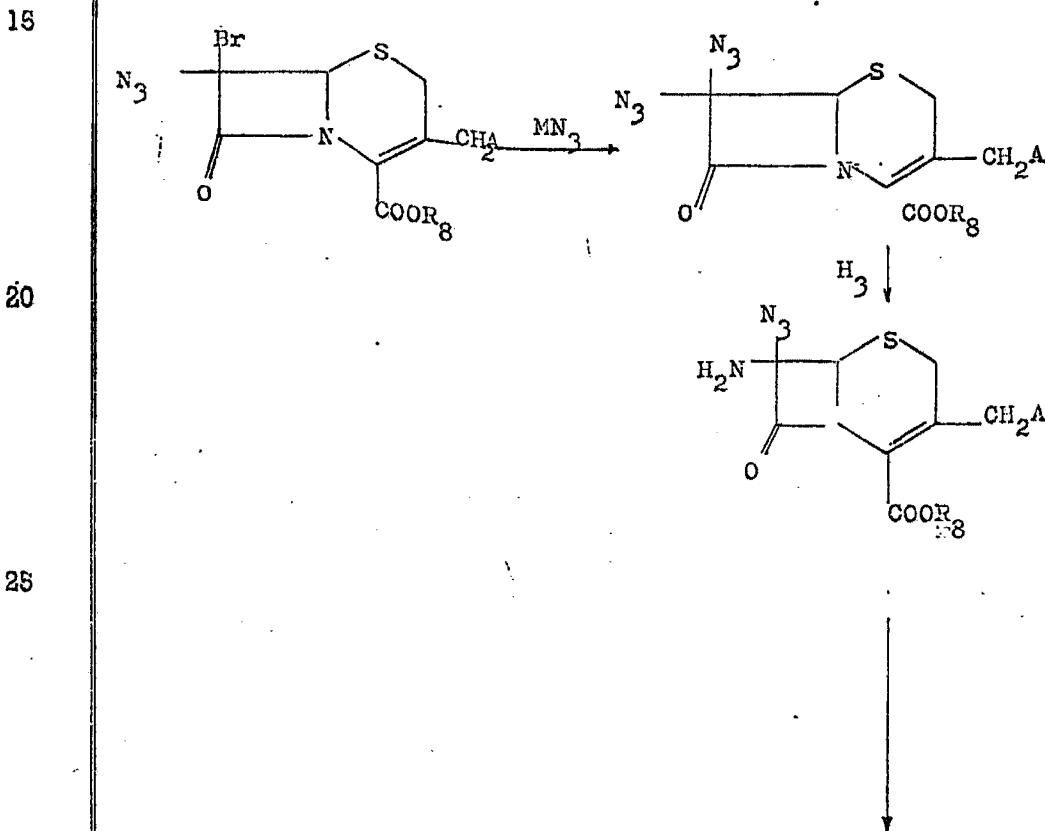


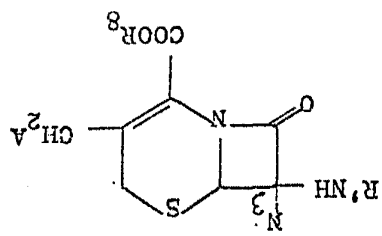
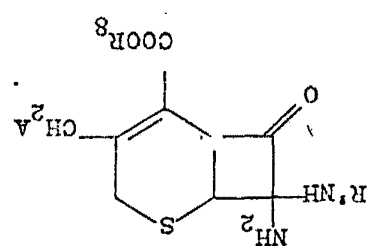
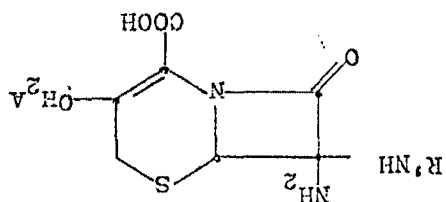
1 te se prefiere llevar a cabo la reducción del grupo azido a
grupo amino por hidrogenación catalítica empleando un catali-
zador de metal noble como platino, paladio u óxidos de los
5 mismos. Estos procesos se llevan a cabo por procedimientos
muy conocidos en esta técnica. Alternativamente, la reduc-
ción puede ser efectuada en presencia de un agente acilante
adecuado para producir el compuesto 7-acilamido-7-R, deseado.
El compuesto 7-amino puede reaccionar con agentes acilantes
adecuados utilizando procedimientos conocidos en esta técnica
10 para obtener los compuesto 7-acilamido deseados. Así, en el
procedimiento antes descrito en el que el sustituyente R es
un grupo halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, el com-
puesto 7-amido-7-halógeno puede ser reducido a la correspon-
diente amina y este último compuesto puede ser acilado des-
15 pués para obtener el producto 7-acilamino-7-halógeno. Alter-
nativamente, como ya se ha discutido, las etapas de reduc-
ción y acilación pueden ser combinadas para producir el com-
puesto 7-acilamido sin separación y acilación del interme-
diario 7-acilamido.

20 Los 7-amidocefalosporanatos producidos en los que el
sustituyente en la posición 7 del núcleo cefam está unido al
carbono 7 a través de un átomo de nitrógeno son sintetizados
convenientemente a partir de sus correspondientes precursores
7-halo-7-azido. De acuerdo con este método de preparación,
25 un 7-halo-7-azidocefalosporanato es convertido en el corres-
pondiente 7,7-diazidocefalosporanato por tratamiento con
una azida de metal alcalino y este intermediario es sometido
después a reducción por hidrogenación en presencia de un
catalizador adecuado como, por ejemplo, un catalizador de pa-
30 ladio en carbón. El 7-amino-7-azidocefalosporanato resultante

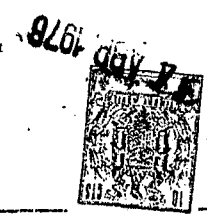


1 es después acilado por tratamiento con un haluro de acilo, un
anhidrido de ácido carboxílico o un haluro de sulfonilo y el
7-amido-7-azidocefalosporanato así obtenido es sometido de
5 nuevo a reducción y después convertido en el ácido libre por
medios convencionales para dar el producto deseado. La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





R'Cl





ABR 1978

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

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

15 Además de la reacción con aldehídos, un ácido 7-amido-7-aminocefalosporánico puede ser tratado con un agente acilante y sulfonante tal como un haluro de acilo, anhídrido de ácido carboxílico, haluro de alcanosulfonilo 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 obtener los siguientes productos: ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-sulfonamidocefalosporánico, ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-acetamidocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metanosulfonamidocefalosporánico.

25 Los ácido 7-amido-7-aminocefalosporánicos en los que el radical 7-amino es sustituido por ureido o un N,N-dial-

30



14 ABR. 1976

1 quilureido son obtenidos convenientemente por tratamiento del
primero con el haluro de carbamoilo o el haluro de N,N-dial-
quilcarbamoilo apropiado. De esta forma es posible sintetizar
5 los siguientes productos: ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-
ureidocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-(N,N-
dimetilureido)cefalosporánico. Análogamente, los derivados
de ácido 7-amido-7-guanidinocefalosporánicos se obtienen tra-
tando simplemente el precursor ácido 7-amido-7-aminocefalos-
poránico con N-amidino-3,5-dimetilpirazol. De esta forma se
10 obtiene el producto ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-guanidino-
cefalosporánico.

Los derivados de ácido 7-amido(7-amidinoureido)cefa-
losporánico se obtienen tratando primero el precursor ácido
7-amido-7-aminocefalosporánico con fosgeno para dar un ácido
15 7-amido-7-(haloformamido)cefalosporánico intermedio que, por
tratamiento con guanidina, da el producto deseado. De esta
forma, se obtiene el producto ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-
(N-amidinoureido)cefalosporánico.

Alternativamente, las 7-aminocefalosporinas se ob-
20 tienen también utilizando un éster benzohidrílico del com-
puesto 7-azido-7-halo de fórmula VII como material de par-
tida. Este compuesto se hace reaccionar con carbamato de
terc-butilo para producir el correspondiente compuesto 7-
terc-butilcarbonilamino. Por reducción de este producto
25 intermedio con hidrógeno en presencia de óxido de platino se
obtiene el éster 7-amino-7-terc-butilcarbamoilaminobenzohi-
drílico. Este último compuesto es acilado después para pro-
ducir el compuesto benzohidril-7-acilamido-7-terc-butilcar-
bamoilamino que por tratamiento con ácido trifluoracético
30 en presencia de anisol da la 7-aminocefalosporina.



14 ABR. 1978

1

Este método es utilizado para preparar 7-(terc-butoxi-carbonilaminoacetoxi)-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato de benzohidrido y ácido 7-aminoacetoxi-7-(2-furilacetamido)cefalosporánico y sales como el trifluoracetato y compuestos similares que contienen grupos tetrazolilacetamido, tienilacetamido o fenilacetamido en lugar de furilacetamido en la posición 7.

5

10

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-halocefalosporanato con un fosfito, un ácido fosfonamídico o un ácido diamidofosforoso apropiado, en presencia de una sal metálica, es decir una sal de plata como óxido de plata o tetrafluorborato de plata y similares. el compuesto 7-azido-7-fosfono (ó 7-fosfinilo) así obtenido es reducido después al correspondiente 7-amino-7-fosfono (ó 7-fosfinil)cefalosporanato y sometido a acilación por tratamiento con un haluro de acilo, un anhídrido de ácido carboxílico o un haluro de sulfinilo, para dar el correspondiente compuesto 7-amido-7-fosfono (o fosfinilo) y este intermedio puede ser aislado entonces y purificado o, si se desea, dicho éster puede ser convertido en el ácido libre correspondiente como se ha descrito antes. Asimismo, por tratamiento con una base, dicho ácido puede ser convertido en su correspondiente sal 7-amido-7-fosfono (o fosfinilo).

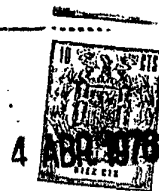
15

20

25

30

De esta forma se pueden preparar los siguientes compuestos: 7-[alfa-(alfa-aminofenil)acetamido]-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato sódico, 7-(alfa-2-furilacetamido)-7-[dimetilamino)metoxifosfinil] cefalosporanato sódico y 7beta-(alfa-carboxifenil)acetamido-7-[bis(dimetilamino)fosfinil]



1 cefalosporanato disódico, por reacción de 7-azido-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo con dimetilfosfito de plata, ácido N,N,O-trimetilfosfonamídico y ácido tetrametildiamidofosforoso, respectivamente.

5 El 7-fosfono-7beta-(2-tienilacetamido)cefalosporanato trisódico se obtiene por tratamiento de 7-azido-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo con fosfito de di-terc-butilo para dar el compuesto 7-azido-7-di-terc-butilfosfono y, en su momento, por tratamiento de 7-di-terc-butilfosfono-7beta-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo con ácido trifluoracético y bicarbonato sódico.

10

Cuando el compuesto de haloazida se hace reaccionar con dióxido de carbono o disulfuro de carbono en presencia de fenil-litio, se obtiene el correspondiente compuesto 7-azido-7-carboxi ó 7-azido-7-tiocarboxi. Estos compuestos carboxi o tiocarboxi pueden ser convertidos en el correspondiente compuesto haloformílico por reacción con agentes halogenantes siguiendo procedimientos muy conocidos. Por ejemplo, el compuesto 7-carboxi,-7-azido, por reacción con cloruro de tionilo, es convertido en el compuesto 7-cloroformil-7-azido que puede ser reducido al compuesto 7-amino-7-cloroformilo y acilado para producir los compuestos deseados de ácido cefalosporánico o de ácido decefalosporánico. Además, el compuesto 7-haloformílico, por reacción con un alcohol como metanol, fenol o alcohol bencílico, es convertido en el correspondiente compuesto 7-metoxicarbonilo, 7-fenoxicarbonilo ó 7-benciloxicarbonilo. Por reacción del compuesto 7-haloformílico con una amina como dimetilamina, dibencilamina, difenilamina, monoetilamina, monobencilamina, monofenilamina, fenetilamina, hidrazina o una hidrazina sustituida, es convertido en el co-

15

20

25

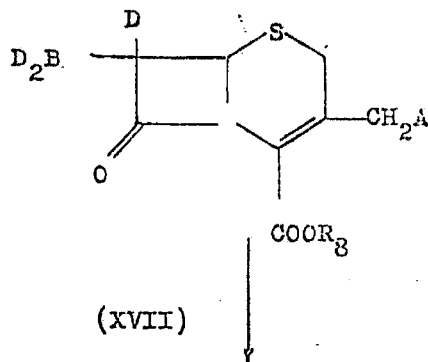
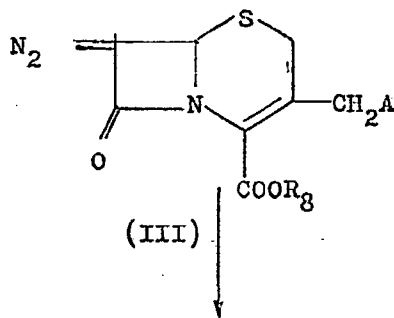
30



1 rrespondiente compuesto 7-carboxamido. Los compuestos de áci-
do 7-carboxicefalosporánico y decefalosporánico se obtienen
también por oxidación de los compuestos 7-formílicos corres-
pondientes con óxido argéntico. Los compuestos 7-formílicos
5 se preparan por tratamiento de los productos sustituidos con
7-hidroximetilo con ácido fosfórico a pH 2-3, para obtener
el compuesto 7-hidroxi y después oxidación de estos últimos
productos con el complejo de trióxido de cromo y piridina.

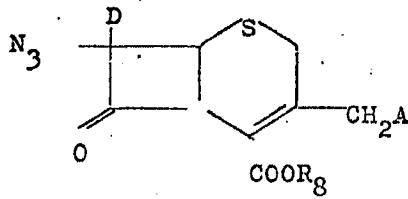
10 De esta forma se puede obtener 7-alfa-formil-7-(2-tie-
nilacetamido)cefalosporanato sódico a partir del compuesto
7-alfa-hidroximetílico.

Los nuevos ácido cefalosporánicos y decefalosporáni-
cos donde R₁ es un grupo hidrocarbilo se preparan por las
reacciones indicadas en la siguiente ecuación:





1

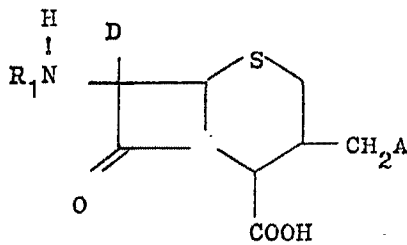


5

(XVIII)



10



15

(XIX)

donde D es un hidrocarbilo y R₁ y A son los definidos anteriormente.

20

De acuerdo con el esquema de reacción anterior, el compuesto de diazocefalosporina se hace reaccionar con un compuesto de trihidrocarbiliboro a temperaturas bajas, es decir entre -50° C y -100° C, durante un tiempo suficiente para producir el intermediario 7-dihidrocarbiliboro-7-hidrocarburo (XVII). Por reacción de este intermediario 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

25

30



1 decefalosporánico deseado (XIX) o una 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 alquínico inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo como bencilo o un grupo arilo como fenilo. Así, utilizando estos compuestos de boro trisustituídos, se obtienen los correspondientes compuestos de ácido 7-alquil-alquenil-alquínico, aralquil o arilcefalosporánico.

De esta forma se preparan a través del éster benzohidrílico los siguientes compuestos: 7-metil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico, 7-etil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico, ácido 7-alfa-fenil-7- β -(4-piridiltio)acetamido/cefalosporánico, ácido 7-alfa-etil-7-(D-2-amino-alfa-fenilacetamido)cefalosporánico, 7-alfa-bencil-7-(p-carboximetilfenilacetamido)cefalosporanato disódico y ácido 7-alfa-vinil-7-(fenilacetamido)cefalosporánico. Mediante una modificación de este procedimiento, procediendo a través del 7-difluormetilen, 7-trifluormetil-7-bromo y 7-trifluormetil-7-aminocefalosporanato, se obtiene 7-(2-tiofenacetamido)-7-trifluormetilcefalosporanato sódico.

El 7-beta-(2-tienilacetamido)-7-alfa-trifluormetilcefalosporanato sódico se obtiene por tratamiento de 7-diazocefalosporanato de benzohidrido con azida de CF_3 -1-trietilamonio a la luz ultravioleta para dar 7-azido-7-trifluormetilcefalosporanato de benzohidrido y procediendo después en la forma aquí descrita.

Se obtienen nuevas cefalosporinas con un sustituyente 7-carboxi o carboxi sustituido por los siguientes pro-

30

25

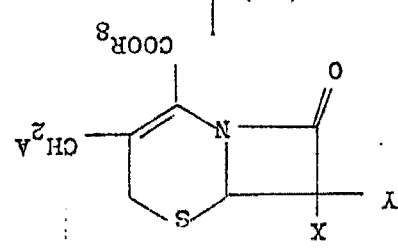
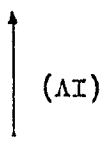
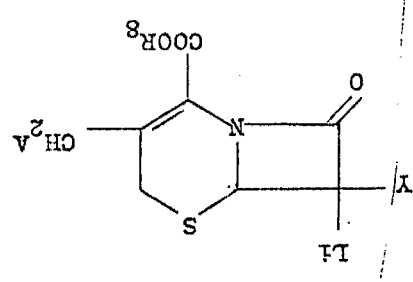
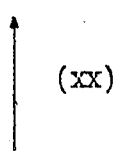
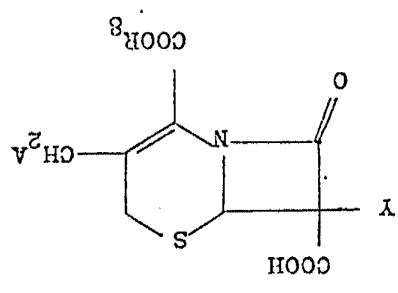
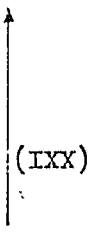
20

15

10

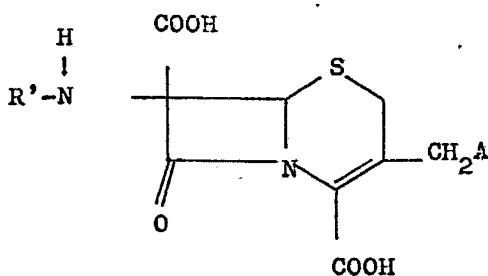
5

1



casos:





(XXII)

10

15

20

25

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 7alfa-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 correspondiente compuesto 7-ditiocarboxi (-CSSH).

30

El 7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico se prepara de esta forma a través del 7-carboxi (y 7-cloroformil)cefalosporanato de benzohidrido. El compuesto puede ser convertido en el correspondiente compuesto de 3-piridinometilo con yoduro potásico en piridina. Otros pro-



1 ductos que se pueden obtener por este procedimiento son el 7-
hidrazinocarboxil-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico
y el 7-tiocarboxilmetil-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato.
sódico.

5 Las 7-cianocefalosporinas se preparan por reacción del
7-halo-7-azido intermedio de fórmula VII anterior con cianuro
de tetrabutylamonio para obtener el compuesto 7-ciano-7-azi-
do. Este producto intermedio es reducido después al compuesto
7-ciano-7-amino, este último producto es acilado y el éster
10 acilado es escindido para obtener la 7-ciano-7-acilamidocefa-
losporina deseada utilizando los procedimientos antes descrip-
tos.

15 De esta forma se prepara 7alfa-ciano-7-(2-carboxife-
nilacetamido)cefalosporanato disódico a partir de 7-bromo-7-
azidocefalosporanato de benzohidrilo. El correspondiente com-
puesto 7alfa-aminometílico se prepara por reacción de esta
sustancia con hidruro de boro en tetrahidrofurano.

20 Las 7-formilcefalosporinas se preparan convirtiendo
un ácido 7-hidroximetil-7-acilamidocefalosporánico o el co-
rrespondiente ácido 3-CH₂A-decefalosporánico con un agente
oxidante como piridina-trióxido de cromo, para producir el
compuesto 7-formílico. Este último compuesto de cefalospori-
na se convierte en el correspondiente producto 7-carboxi me-
diante agentes oxidantes suaves, como óxido argéntico. El
25 7alfa-carboxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico se
prepara de esta forma a partir del compuesto 7-formílico.

30 Las cefalosporinas 7-halogenadas se preparan some-
tiendo a reducción los intermediarios 7-halo-7-azido de
fórmula VII anterior para dar el correspondiente compuesto
7-halo-7-amino y este intermediario es acilado para dar el



ABR 1978

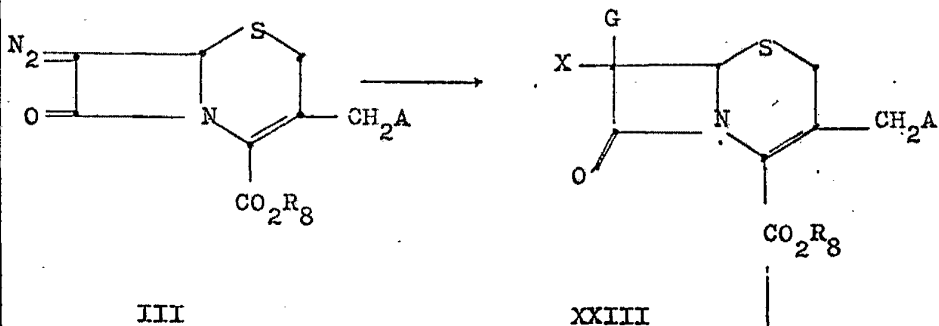
1

correspondiente compuesto 7-acilamido-7-halocefalosporina. El éster resultante es escindido después y convertido en su correspondiente carboxilato por medios convencionales como, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoracético y una solución acuosa de una base.

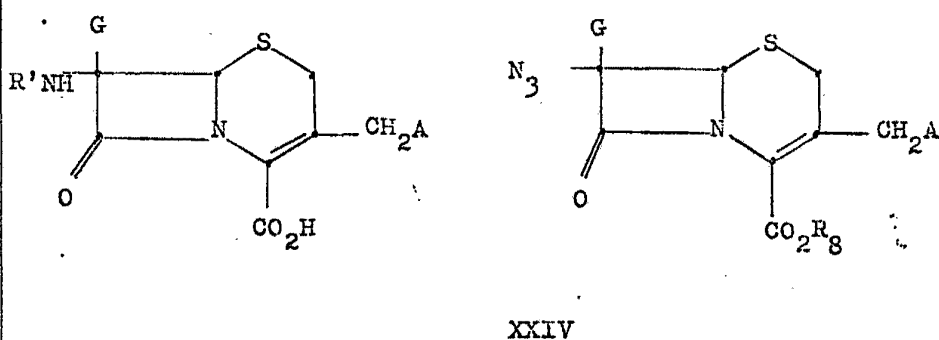
5

Las nuevas 7-hidrocarbiloxi y 7-hidrocarbilitiocefalosporinas pueden ser obtenidas mediante el siguiente esquema de reacción:

10



20



25

30

donde R_8 y A son los definidos anteriormente y G representa hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio.



14 ABR. 1978

1 De acuerdo con el esquema de reacción anterior, el
compuesto de partida, un éster de un compuesto 7-diazo defi-
nido en III, se hace reaccionar con un hipohalito de un alco-
hol o de un tiol, o con un alcohol en presencia de un halóge-
5 no positivo tal como una N-haloamida, por ejemplo N-bromoace-
tamida, N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida y similares, que
reaccionan como si fueran el correspondiente hipohalito. El
éster 7-halo-7-hidrocarbiloxi o hidrocarbiltio resultante
(XXIII) es frecuentemente una mezcla de epímeros en 7, que
10 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 orgá-
nico en un disolvente polar. Para epimerizar estos compuestos
intermedios es especialmente útil una sal de litio del haluro
15 apropiado en dimetilformamida. El producto 7-halo-7-hidrocar-
biloxi o hidrocarbiltio puede reaccionar después con una azi-
da, como azida de litio, para formar el éster 7-hidrocarbilo-
xi o hidrocarbiltio-7-azidocefalosporánico (XXIV). Este últi-
mo compuesto puede ser reducido entonces con hidrógeno o con
20 un agente reductor inorgánico para formar el 7-hidrocarbiloxi
o hidrocarbiltio-7-aminoéster intermedio (XXV) ($R' = H$). Este
último compuesto puede ser acilado para producir el éster de
cefalosporina sustituida. Alternativamente, la reducción del
intermediario azido puede realizarse en presencia de un agen-
25 te 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 proce-
dimientos antes descritos.

30 Por tratamiento de los productos 7-amido-7-hidroxice-
falosporanato descritos en el párrafo anterior con un clo-



174 ABR. 1976

1 ruro de carbonilo, un haluro de sulfamóilo o un haluro de al-
coxi (inferior) carbonilo, se pueden obtener los correspondien-
tes productos 7-amido-7-carbamoiioxicefalosporanato y 7-amido-
5 do-7-alcoxicarboniioxicefalosporanato. De esta forma, se pre-
paran los siguientes productos: 7-(2-tienilacetamido)-7-(ami-
nocarboniioxi)cefalosporanato sódico, 7-(2-tienilacetamido)
-7-(aminosulfoniioxi)cefalosporanato sódico y 7-(2-tienilace-
tamido)-7-(metoxicarboniioxi)cefalosporanato sódico.

10 Además, se produce el 7alfa-azido-7beta-metoxi (y 7be-
ta-azido-7alfa-metoxi)cefalosporanato de benzohidrilo y el
compuesto 7beta-metoxi se convierte en 7beta-metoxi-7alfa-
(2-tionilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

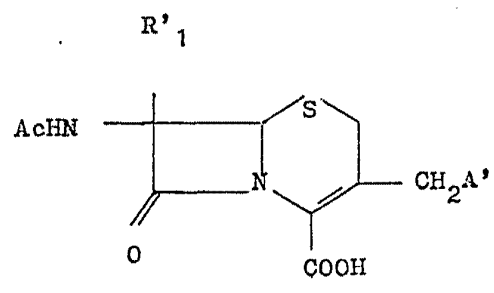
15 Los diversos procedimientos antes descriptos pueden
dar lugar a la producción de un epímero particular en 7 ó de
una mezcla de apímeros en 7; es decir, un compuesto 7alfa-
halo-7beta-R₁ ó 7beta-halo-7alfa-R₁. Cuando se obtiene una
mezcla de epímeros, estos pueden ser fácilmente separados
por métodos conocidos en esta técnica, tales como cromatogra-
fía. En algunos casos, cuando solamente se obtiene un epíme-
20 ro, puede ser equilibrado para producir una mezcla de epíme-
ros por procedimientos conocidos.

25 También se obtienen nuevos productos mediante un nue-
vo procedimiento en el que el grupo acilo del compuesto de 7-
acilamidocefalosporina es sustituido por un sustituyente acilo
diferente. De acuerdo con este nuevo procedimiento, el compues-
to de 7-acilamidocefalosporina se hace reaccionar con un agen-
te acilante para obtener una 7-diacilamidocefalosporina inter-
media conteniendo dos sustituyentes acilo diferentes y el gru-
po acilo original es después separado para obtener un nuevo
30 compuesto de 7-acilamidocefalosporina. Este procedimiento es

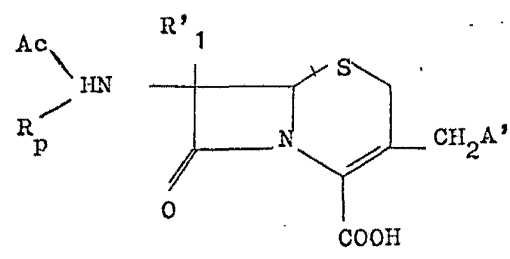


1 ilustrado en el siguiente esquema de reacción:

5

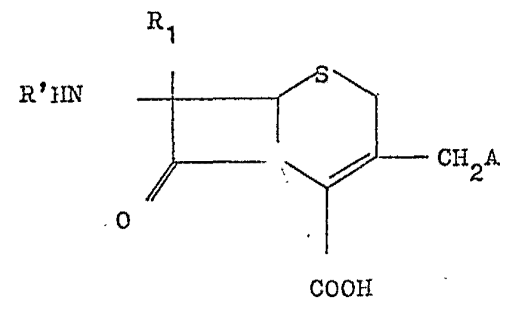


10



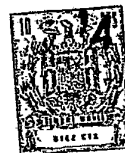
15

20



25

30



14 ABR 1976

1 donde Ac representa un grupo acilo, A', R'₁ y R_p representan, respectivamente, sustituyentes definidos como A, R₁ 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 del 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.

15

20 La primera etapa de producción del producto diacilamido 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, benceno, halobenceno, tetraclo-

25

30 ruro de carbono y éster dietílico son los más adecuados como



6 ABR. 1976

1 medios en la reacción.

5 Se pueden utilizar varios compuestos trihidrocarbilsilícicos 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 equimoleculares y un haluro de trihidrocarbilsililo con una amida o imida negativamente sustituida. Sin embargo, generalmente se prefiere utilizar un derivado de trialquil (inferior) sililo y en 10 especial el derivado trimetilsilílico ya que este producto es barato y fácilmente asequible. Las amidas e imidas negativamente sustituidas que pueden ser mencionadas son succinimida, ftalimida, cianocetamida, trifluoracetamida, benzamida, p-nitrobenzamida, tricloroacetamida, sulfonamida y 15 similares. Son ejemplos de derivados trialquil (inferior) silícicos especialmente útiles que pueden ser mencionados la N-trimetilsililtrifluoracetamida y la N-trimetilsililftalamida.

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 es bloqueado formando 25 un éster adecuado como éster bencílico, benzohidrílico, p-nitrofenílico, trimetilsilílico, tricloroetoxi, p-metoxibencílico, ftalimidometílico o succinimidometílico, que son fácilmente separados por procedimientos muy conocidos. Además, en general se prefiere bloquear o proteger cualquier grupo amino presente en el compuesto de cefalosporina de partida, ya que 30 con estos derivados se obtienen rendimientos máximos de los



1 productos deseados. Para este fin, los grupos son preferible-
mente bloqueados con sustituyentes que son fácilmente separa-
dos. Estos grupos son muy conocidos en la técnica. Por ejem-
plo, la forma más conveniente de bloquear el grupo amino es
5 empleando un grupo como tricloroetoxicarbonilo, terc-butoxi-
carbonilo, benzoilmetoxicarbonilo, trimetilsililo, p-metoxi-
benciloxi, o-nitrofeniltio y similares.

La etapa de separar el grupo acilo original puede ser
efectuada por varios métodos, a saber, prolongando el tiempo
10 de reacción, mediante adición de un alcohol como un alcohol
inferior o un alquiltiol inferior o por hidrólisis en una so-
lución acuosa conteniendo una pequeña 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)
15 tiol conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, un alcohol co-
mo alcohol bencílico o el correspondiente tiol. La escisión
proporciona al compuesto de cefalosporina monoacilado inde-
seado o también puede dar lugar a la producción de una mezcla
de los compuestos monoacilados. En este último caso, el com-
20 puesto de cefalosporina monoacilado deseado se recupera por
procedimientos de separación como cromatografía que son muy
conocidos en la técnica.

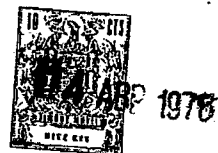
Este procedimiento es especialmente adecuado para
reemplazar el grupo aminoadipóilo de la cadena lateral 7-
25 (aminoadipoilamido) de las cefalosporinas, como las obte-
nidas por fermentación y derivados de las mismas, que con-
tienen otros sustituyentes en la posición 3. Así, de a-
cuerdo con una realización específica de este proceso, un
compuesto de cefalosporina como la cefalosporina C o ácido
30 7-(D-5'-amino-5'-carboxivaleramido)-3-carbamiloiloximetil-7-



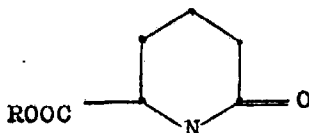
ABR. 1976

1 metoxi-3-cefem-4-carboxílico o derivados de la misma, se
hace reaccionar con un agente acilante en presencia de un
radical sililo trisustituído para obtener el derivado 7-
5 diacilamido conteniendo dos grupos acilo diferentes. El
producto diacilado puede ser escindido selectivamente para
separar el grupo alfa-aminoadipoilo y obtener el compuesto
diferente de 7-acilamidocefalosporina deseado. Aunque el
compuesto de cefalosporina per se puede ser transesterifi-
cado mediante nuestro procedimiento, hemos encontrado que el
10 proceso es facilitado y que se obtienen rendimientos máximos
del nuevo compuesto 7-acilamido bajo condiciones óptimas
cuando los sustituyentes amino y carboxi del compuesto de ce-
falosporina están bloqueados o protegidos durante la reali-
zación del proceso. Los diversos grupos bloqueantes o protec-
15 tores antes mencionados son también adecuados para este fin.
Así, por ejemplo, para reemplazar el alfa-aminoadipoilo de la
cadena lateral de las cefalosporinas antes mencionadas por
otro grupo acilo, tanto el grupo carboxi de la posición 4
como el grupo carboxi del sustituyente aminoadipoilo son blo-
20 queados y el grupo amino es protegido de forma análoga. El
derivado bloqueado resultante se hace reaccionar con un agen-
te acilante, preferiblemente un haluro de ácido como el clo-
ruro, en presencia del derivado silílico trisustituído de la
amida o imida negativamente sustituida para producir el de-
25 rivado 7-diacilamido. Durante esta reacción de acilación se
produce cierta escisión del grupo alfa-aminoadipoilo, pero
la mayor parte del producto se obtiene en forma de derivado
diacilado.

30 Cuando el grupo protector del sustituyente amino de
la porción aminoadipoilo, tal como un grupo tricloroetoxicar-
bonilo o terc-butoxicarbonilo, se separa por medios adecuados



1 se produce una escisión selectiva del grupo aminoadipóilo.
Esta separación del grupo protector de la función amino da
lugar aparentemente a una ciclación interna del grupo amino-
adipóilo y el resultado es la escisión del grupo como éster
5 alfa-carboxílico de fórmula:



10 Nuestra evidencia actual indica que este es el meca-
nismo de esta escisión, sin embargo no deseamos quedar com-
prometidos por esta explicación de cómo se produce la esci-
sión, ya que, estudios posteriores pueden establecer que el
15 producto es escindido en alguna otra forma.

La escisión de los grupos protectores sobre las funci-
ones amino y carboxi se realiza por procedimientos muy co-
nocidos. Así, por ejemplo, el grupo tricloroetoxicarbonilo
es separado por reacción con cinc y ácido acético y los gru-
20 pos terc-butoxicarbonilo y benzohidriilo son separados por
reacción con ácido trifluoracético.

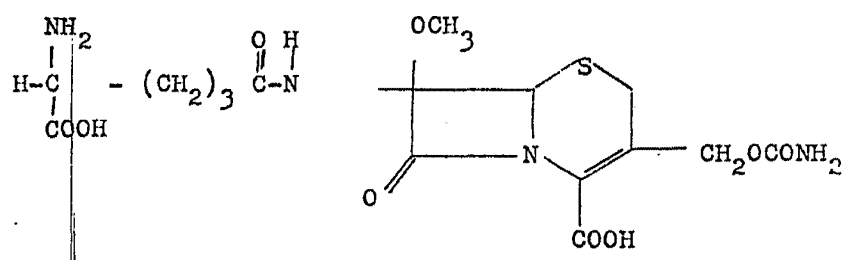
Los nuevos compuestos 7-diacilamido no solamente
son útiles como intermediarios en la preparación de cefa-
losporinas monoaciladas sino que son útiles productos anti-
25 microbianos, activos contra varios microorganismos patóge-
nos.

El ácido 7-(D-5'-amino-5'-carboxivaleramido)-3-car-
bamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico se puede con-
vertir en el correspondiente compuesto 7-(2-tienilacetamido)
30 según los procedimientos del siguiente esquema de reacción:



1

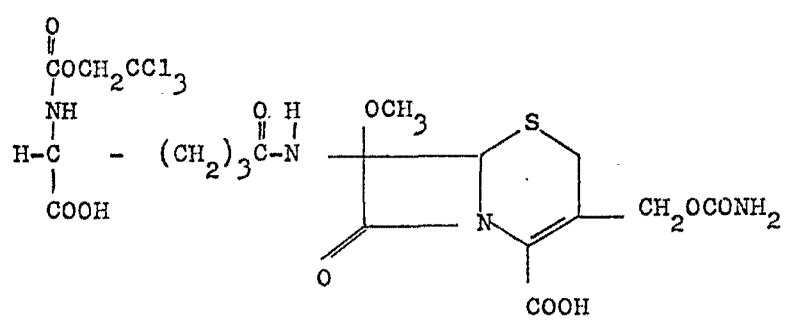
5



10



15

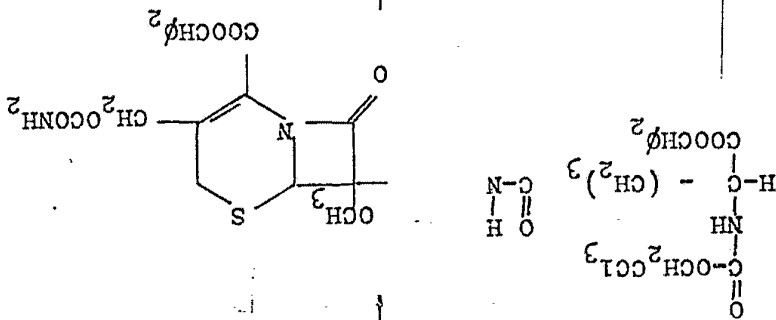
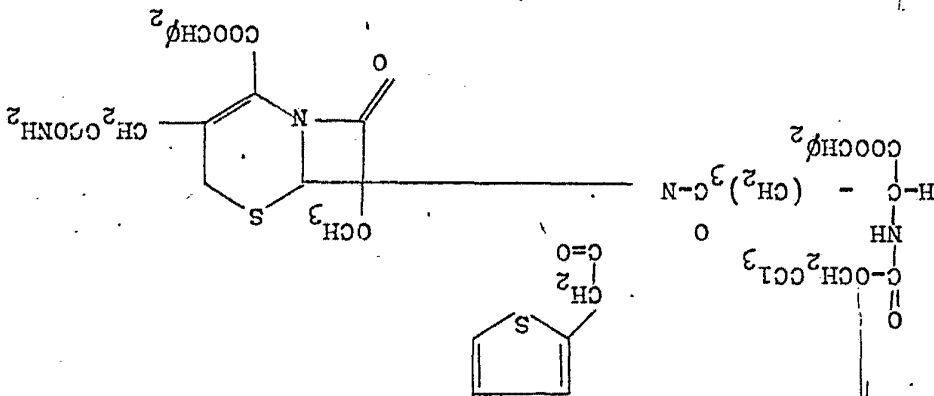
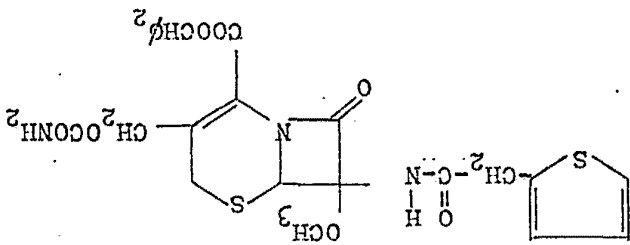


20



25

30



30

25

20

15

10

5

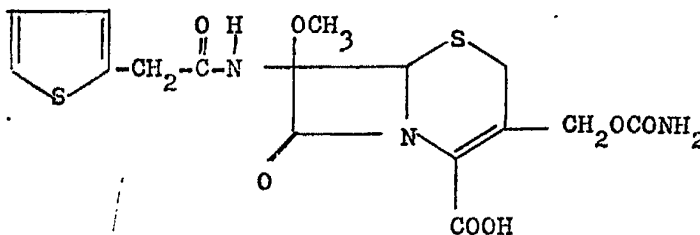
1





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

Otros agentes acilantes como los definidos en R₁ 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 necesario evitar el uso de agentes acilantes que contengan sustituyentes que serían afectados durante las reacciones. Así, los sustituyentes ami-

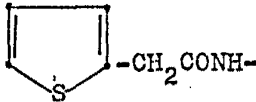
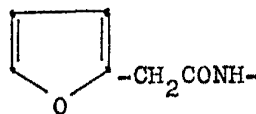



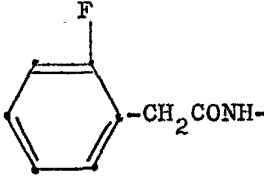
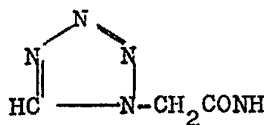

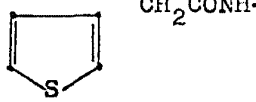



1 no, carboxi o hidroxí del agente acilante deben ser bloquea-
dos o protegidos con grupos como los mencionados antes y des-
pués posteriormente separados. Son ejemplos de otros agentes
5 acilantes específicos que podemos mencionar el cloruro de fe-
nilacetilo, cloruro de 2-furilacetilo, cloruro de tiofenoxia-
cetilo, cloruro de alfa-azidofenilacetilo y similares. Alter-
nativamente, en lugar de los haluros de ácido se pueden uti-
lizar otros agentes acilantes como los anhídridos mixtos. Es-
te método de trans-acilación es en realidad un valioso avance
10 en esta técnica ya que proporciona un medio de preparación de
cefalosporinas conteniendo diferentes sustituyentes 7-acila-
mido en lugar del grupo aminoadipoílamido y con ello evita la
necesidad de convertir en primer lugar las cefalosporinas co-
nocidas al correspondiente compuesto de ácido 7-aminocefalos-
15 poránico y después acilar este producto. Además de utilizar
cefalosporinas producidas por fermentación como materiales de
partida en este procedimiento, se pueden utilizar los deriva-
dos de estas cefalosporinas que contienen otros sustituyentes
en 3 en lugar del sustituyente carbamoiloximetilo o acetoxi-
20 metilo como 3-sustituyentes de fórmula general CH_2A defini-
dos anteriormente. Alternativamente, se pueden preparar
otras cefalosporinas 3-sustituídas, por ejemplo, a partir de
las 3-acetoximetil-7-acilamidocefalosporinas, por métodos
muy conocidos en esta técnica.

25 Así en la siguiente tabla damos algunos ejemplos de
otras cefalosporinas con un sustituyente 7-metoxi ó 7-hidró-
geno que pueden ser preparadas por los procedimientos antes
descriptos:

30



	<u>sustituyente 7-acilamido</u>	<u>3-sustituyente</u>
1		-CH ₃
5	 ϕ-S-CH ₂ -CONH-	+  -CH ₂ N  -CH ₂ OCON  H
10		-CH ₂ OCONH ₂
15		-CH ₂ N  CH ₃
20	CH ₃ (CH ₂) ₃ SCH ₂ -CONH-	-CH ₂ OCH ₃
25	H ₃ C 	-CH ₂ OCON  CH ₂ -CH ₂ H

25

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

30 reactivos adecuados son, por ejemplo, fosfeno y una amina



ABR. 1976

1 secundaria, isocianatos, toluensuccinatos de metales alcali-
linos, azidas de metales alcalinos, polihidroxibenceno, N-
alquil(inferior)indol, tiourea, mercaptanos, pentacloruro
5 de fósforo, tiocianatos, xantatos de cicloalquilo, piridi-
na, ácido tiobenzoico, 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 siguien-
tes productos: ácido 3-piridinometil-7-metoxi-7-(2-furilace-
tamido)decefalosporánico, 3-tiuronio-metil-7-metoxi-7-feni-
10 lacetamidodecefalosporanato, ácido 3-(etiltiometil)-7-me-
toxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-N,N-
dimiltiocarbamoiltiometil)-7-metoxi-7-tetrazolilacetamido-
decefalosporánico, ácido 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tienilace-
tamido)-3-piridinidecefalosporánico, ácido 3-(benzoiltiome-
15 til-7-metoxi-7-(2-carboxi-3-fenilacetamido)decefalosporáni-
co, ácido 3-(toluen-p-sulfonilmetil)-7-metoxi-7-(2-tienilace-
tamido)decefalosporánico, ácido 3-(azidometil)-7-metoxi-7-
(2-furilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(2,4-dihidro-
20 xibencil-7-metiltio-7-fenilacetamidodecefalosporánico, aci-
do 3-(N-metilindol-3-il)-7-benciloxi-7-fenilacetamidodece-
falosporánico, ácido 3-(amidiniometil)-7-metoxi-7-(2-tie-
nilacetamido)decefalosporánico, ácido 3(4-metiltiazol-2-
ilmercaptometil)-7-metiltio-7-(2-tienilacetamido)decefalospo-
25 ránico, ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilmercaptometil-7-me-
toxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(tio-
cianatometil)-7-metoxi-7-(2-furailacetamido)decefalospo-
ránico, trifluoracetato de ácido 3-(clorometil-7-metoxi-
7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico y ácido 3-piridi-
30 niometil-7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)-decefalosporá-
nico.



1 Además, el 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico puede ser tratado con acetilesterasa cítrica en presencia de hidróxido sódico para dar 3-hidroximetil-7-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico y este último compuesto puede ser tratado con isocianato de clorosulfonilo para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-carbamoiloxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, Asimismo, por tratamiento de ácido 7-acetamido-7-metoxicefalosporánico con acetilesterasa se obtiene ácido 3-hidroximetil-7-acetamido-7-metoxidecefalosporánico, cuyo compuesto puede ser convertido en la correspondiente sal sódica por medios convencionales. Siguiendo este procedimiento, también se puede preparar el siguiente producto: 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)decefalosporanato sódico. El producto ácido 3-metil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico se obtiene por hidrogenación de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico en presencia de un catalizador adecuado.

15 Un método para la introducción de una porción N,N-dialquil(inferior)carbamoiloximetilo o aminocarboniloximetilo heterocíclico en la posición 3 de estos 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)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico y 3-(pirrolidinilcarboniloximetil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-decefalosporanato sódico.

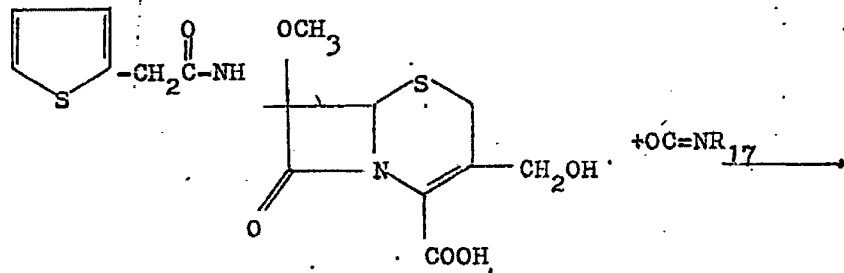
25 Los productos de carbamoiloximetilcefalosporina N-monosustituídos (I) se obtienen por tratamiento de un 3-hidroxime-

30



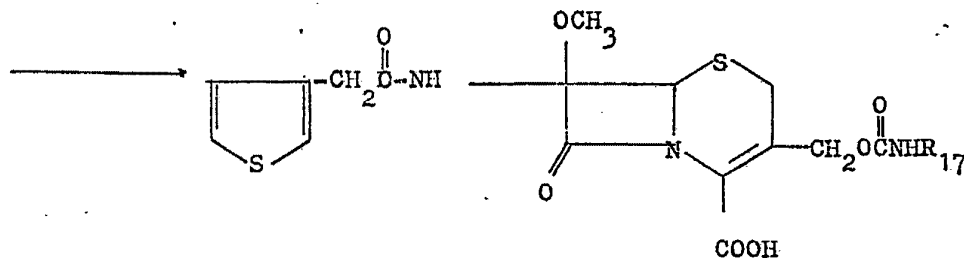
1 til-7-amidodecefalosporanato con un isocianato adecuado.
De esta forma se obtiene 3-(N-metilcarbamoiloximetil)-7-meto-
xi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico por trata-
5 miento de 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)dece-
falosporanato sódico con isocianato de metilo, en presencia
de bicarbonato sódico. Siguiendo este procedimiento ilustra-
do en el siguiente esquema de reacción, se pueden obtener
los correspondientes productos:

10



15

20



25

donde R₁₇ es clorometilo, 2-cloroetilo, terc-butilo, etilo,
etoxicarbonilo, p-tolilsufonilo, fenilo o benzohidrido.

Una vía alternativa para la preparación de los com-
puestos 7-R₁₇-7-amino de fórmula IX anterior consiste en ha-
cer reaccionar un compuesto 7-amino de fórmula II con un al-
dehido aromático para formar un imino-aducto, tratar este

30

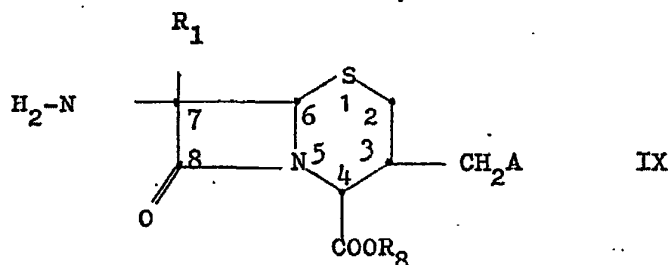


ABR 1978

1 imino-aducto con un reactivo definido que forme un aducto 7-
R₁- base de Schiff y después regenerar la porción amino.

Más específicamente, esta vía alternativa puede ser
utilizada para preparar compuestos de la siguiente fórmula:

5



15 donde A y R₁ son los definidos anteriormente y R₁ es alquilo
inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, alcanilo
inferior, haloalcoxi inferior, haloalquil(inferior)tio, ha-
lógeno, haloalquilo inferior, alcanoil(inferior)oxi, (alfa-
-hidroxi)alquilo inferior, (alfa-hidroxi)alquénilo inferior,
20 derivados de etileno beta-sustituído, alilo, bencilo, ciano,
nitroso, carbamoilo, carboalcoxi inferior, sulfo, sulfonoilo,
alquil(inferior)sulfo, fosfo, nitro, carboxi y ditiocarboxi.

25 El material de partida es el compuesto 7-NH₂ de fórmu-
la II anterior que se hace reaccionar con un aldehido aromá-
tico, preferiblemente uno que contenga como mínimo un susti-
tuyente o- ó p-electronegativo, seleccionado entre el grupo
formado por nitro, metilsulfonilo, ciano, carboxilo, deriva-
dos y similares. La sustancia reaccionante preferida es el p-
nitrobenzaldehido.

30

El material de partida y el aldehido aromático se mez-



ABR. 1976

1 clan entre sí en cantidades aproximadamente equimoleculares,
en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son dio-
xano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ben-
ceno, tolueno y similares. El aldehído puede ser empleado en
5 exceso molar si se desea. La reacción transcurre rápidamente
a temperaturas que oscilan entre el ambiente y la temperatura
de reflujo del disolvente. Como esta condensación es una reac-
ción de equilibrio y como el agua es uno de los productos de
la reacción, se separa el agua de la participación activa en
10 nuevas reacciones por cualquiera de los métodos habituales,
incluida la destilación azeotrópica, tamices moleculares o
ésteres bóricos. El método particular depende de los paráme-
tros exactos de la reacción. La reacción se termina por eva-
poración del disolvente. El derivado imino es recuperado des-
15 pués y utilizado en la siguiente etapa.

Esta última implica la introducción del grupo R_1 en
el átomo de carbono adyacente al nitrógeno imínico. Esta
reacción tiene lugar en presencia de un disolvente inerte,
como los citados anteriormente y en presencia también de una
20 base orgánica o inorgánica. Se prefiere utilizar bases orgá-
nicas, como aminas terciarias o piridinas. Una amina tercia-
ria específica preferida es la di-isopropiletilamina, aunque
se puede utilizar cualquier alquil(inferior)amina terciaria.
También se pueden emplear bases inorgánicas, como NaH, NaOH,
25 KOH, carbonatos o bicarbonatos, etc. Por ejemplo, la reac-
ción se puede efectuar en "vidrio blando" que contiene una
base inorgánica soluble suficiente para catalizar la reac-
ción.

30 La sustancia reaccionante específica empleada en la
reacción con el compuesto amínico para dar el grupo R_1 ele-



ABR 1976

1 gido depende evidentemente del grupo R_1 deseado.

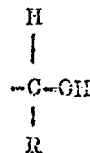
La siguiente lista es útil para la definición de cada sustancia reaccionante en función del grupo R_1 final.

5	<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>R_1</u>
	1. Sulfato o haluro de alquilo inferior	alquilo inferior
	2. haluro de alcanóilo inferior	alcanóilo inferior
	3. peróxido de alquilo inferior	alcoxi inferior
10	4. peróxido de haloalquilo inferior	haloalcoxi inferior
	5. disulfuro de alquilo inferior	alquil(inferior)tio
	6. disulfuro de haloalquilo inferior	haloalquil(inferior)tio
15	7. hipohalito de terc-butilo o hipohalito de perhalometilo	halógeno
	8. haloalcano inferior	haloalquilo inferior
	9. peróxido de alcanóilo inferior	alcanoil(inferior)oxi
20	10. formaldehido o alquil(inferior)-aldehido	(alfa-hidroxi)alquilo inferior
	11. alquil(inferior) cetona reactiva	(alfa-hidroxi)alquilo inferior ramificado
	12. derivados de etileno reactivos	etilo-beta-sustituído
	13. haluro de alilo	alilo
25	14. haluro de bencilo	bencilo
	15. bromuro de cianógeno	ciano
	16. haluro de nitrosilo	nitroso
	17. haluro de carbamoilo	carbamoilo
30	18. haloformiato de alquilo inferior	carboalcoxi inferior



1	<u>Sustancia reaccionante:</u>	<u>R₁</u>
	19. cloruro de sulfurilo	sulfo
	20. cloruro de sulfamilo	sulfamilo
5	21. haluro de alquil(inferior)- sulfonilo	alquil(inferior)- sulfo
	22. oxiclорuro de fósforo	fosfo
	23. nitrato de acetonaclorhidrina	nitro
	24. dióxido de carbono	carboxi
	25. disulfuro de carbono	ditiocarboxi

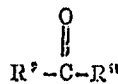
10 El término "(alfa-hidroxi)alquilo inferior" se utiliza para designar un grupo de fórmula:



15

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

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



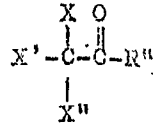
20

donde uno de los radicales R' o R'' es un grupo alquilo inferior halogenado, siendo el carbono halogenado adyacente a la función carbonilo; o uno de los radicales R' o R'' es un grupo alquilcarbonilo. Siendo el carbonilo adyacente al carbonilo de la cetona, el otro radical R' o R'' es alquilo inferior. Así, como ilustración, un tipo de "Alquil(inferior)cetona reactiva" es:

30



1

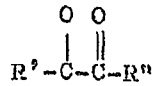


5

donde X es halógeno, X'' es halógeno o hidrógeno y X' es halógeno, hidrógeno o alquilo inferior; y R'' es alquilo inferior.

El otro tipo es

10

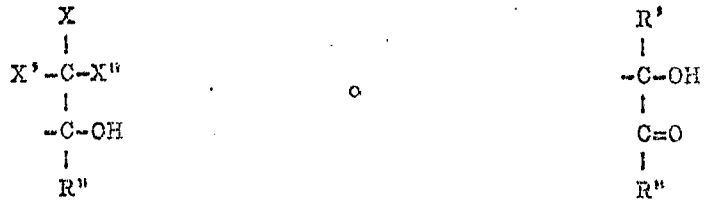


donde R' es hidrógeno o alquilo inferior y donde R'' es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior o haloalcoxi inferior.

15

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

20



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

25

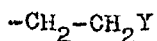
El término "derivado de etileno reactivo" se utiliza para referirse a un compuesto etilénicamente insaturado que es activado por la presencia de uno o más grupos fuertes aceptores de electrones. Por ejemplo, están comprendidos los compuestos de fórmula: CH₂=CHY donde Y es -C(=O)_{II}, -NO₂,

30

-CN, -C(=O)-CH₃, CF₃ y similares.



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



5 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', la porción imino es transformada de nuevo en amina.

10 Esta regeneración se efectúa por aminólisis o hidrazinolisis, 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.

15 El ácido 7-R₁-7-aminocefalosporánico y los ésteres de ácido 7R₁-7-aminodecefalosporánico de fórmula IX anterior preparados de esta manera pueden ser convertidos después en los compuestos de cefalosporina siguiendo los procedimientos antes descritos.

25 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 diciclohexil-dimida, con el anhídrido de acilo, con un haluro de acilo como cloruro de ácido o con un éster ac-

30



1 tivado del ácido como el éster p-nitrofenílico. En el proce-
so de acilación reductiva de los compuestos 7-azido de fórmu-
la anterior, la acilación reductiva se efectúa preferiblemen-
te en presencia del anhídrido de acilo. Los siguientes ejem-
5 plos y en especial los Ejemplos 1F, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A,
8C, 9C, 10C, 11E, y 12C ilustran, aunque no limitan, el pro-
cedimiento de la presente invención.

EJEMPLO 1

A. 7-Aminocefalosporanato de benzohidrido

10 A una suspensión de 6,8 g (0,025 moles) de ácido 7-
aminocefalosporánico en 300 ml de dioxano exento de peróxido,
a la temperatura ambiente, se añaden con agitación 4,3 g
(0,022 moles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. La
solución transparente se concentra a vacío y se lava dos ve-
15 ces con dioxano.

El residuo se disuelve en 300 ml de dioxano a la tem-
peratura ambiente y se añade gota a gota, a lo largo de
quince minutos, una solución de 10 g (0,05 moles) de difenil-
diazometano en 25 ml de dioxano. La solución de color vino se
20 agita durante treinta minutos más y después se añaden 25 ml
de KOH para destruir el $\phi_2\text{CN}_2$ en exceso. La mezcla se con-
centra a vacío y el residuo se reparte entre 200 cc de
 CH_2Cl_2 y 200 ml de agua conteniendo 10 g de K_2HPO_4 (pH 9,5).
La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se
25 concentra a vacío para dar un aceite.

El aceite se agita con 100 ml de éter durante una ho-
ra. El precipitado se filtra, se lava con éter y se seca has-
ta un peso constante de 4,7 g (43%); p.f. 126-128 °C. Análi-
sis calculado: C, 63,0; H, 5,01; N, 6,37. Encontrado: C,
30 62,7; H, 5,18; N, 5,18. IR en CHCl_3 : 5,6 μ (C=O de beta-lac-



ABR 1976

1 tama) y 5,8 μ (C=O de pester). RMN en $CDCl_3$: 1,85 δ (single-
 te, NH_2); 2,0 δ (singlete, CH_3); 3,45 δ (doblete, CH_2S);
 4,8 δ (singlote, CH_2OAc); 4,7 δ (doblete, C_6H); 4,9 δ (doble-
 5 te, C_7H); 6,98 δ (doblete, $\begin{matrix} \phi \\ \searrow \\ CH \end{matrix}$); y 7,4 δ (singlete, fenilo)

Siguiendo este procedimiento, se prepara también 3-
 picolinoiltiometil-7-diazocefalosporanato de bencilo, utili-
 zando los reactivos apropiados.

B. 7-Diazocefalosporanato de benzohidrilo

10 A una mezcla agitada de 1,6 g de $NaNO_2$, 30 ml de agua
 y 40 ml de CH_2Cl_2 a 0 $^{\circ}C$ se añaden 880 mg (0,002 moles) de
 7-aminocefalosporanato de benzohidrilo, seguido de adición de
 una solución de 760 mg (0,004 moles) de ácido p-toluensulfó-
 15 nico en 5 ml de agua, a lo largo de algunos minutos. La mez-
 cla se agita a 0 $^{\circ}C$ durante veinte minutos, después se separa
 la fase orgánica, se lava una vez con 10 cc de agua de hielo,
 se seca sobre Na_2SO_4 a 0 $^{\circ}C$, se filtra y se concentra a vacío
 a la temperatura ambiente para dar 900 mg de un vidrio de 7-
 diazocefalosporanato de benzohidrilo. IR: 4,8 μ (N=N inten-
 20 sa), 5,6 μ (C=O de beta-lactama) y 5,8 μ (C=O de éster). RMN
 en $CDCl_3$: 2,0 (singlete, CH_3); (doblete, CH_2S); 4,8
 (singlete, CH_2OAc); 5,6 (singlete, C_6H); 6,98 (singlete,

25 $\begin{matrix} \phi \\ \searrow \\ CH \end{matrix}$); y 7,4 (singlete, fenilo).

Los siguientes compuestos se preparan también de es-
 ta forma a partir de las materias primas apropiadas: 3-carba-
 moiloximetil-7-diazodecefalosporanato de trimetilsililo, 3-
 piridinometil-7-diazodecefalosporanato de benzohidrilo, 3-N-
 30 (2-cloroetil)carbamoloximetil-7-diazodecefalosporanato de



14 ABR. 1976

1 benzohidrilo y 7-diazocefalosporanato de 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 CH_2Cl_2 y 10 ml de CH_3NO_2 a 0-10 °C se añade de una sola vez la solución de azida de trietilam-
nio (Et_3NHN_3) (preparada en la forma descrita más adelante) seguido de la solución de BrN_3 (preparada de la forma des-
cripta más adelante) y después se añaden 50 ml de agua segui-
do de adición de NaHCO_3 sólido hasta pH 8. La capa orgánica
10 se separa y se extrae con dos porciones de 20 ml de agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío dando 900 mg (99 %) de 7-bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo.

15 El RMN concuerda con la estructura. Por cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice con 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 CHCl_3 se obtienen 400 mg (39%) de una sustancia de mancha única en forma de aceite.

20 IR en CHCl_3 : 4,72 μ (N_3), 5,56 μ (=O de beta-lactama) y 5,75 μ (C=O de éster). RMN en CDCl_3 : 2,0 δ (singlete, CH_3C); 3,38 δ (CH_2S); 4,7 δ (singlete, CH_2O); 4,9 δ (C_6H); 6,95 δ (singlete ϕ CH); 7,4 δ (singlete, fenilo).

Preparación de solución de BrN_3

25 A 8 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C se añaden 2,66 g (0,04 moles) de NaN_3 seguido de 0,65 g (0,0042 moles) de 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.

30 Se decanta la capa orgánica y la capa acuosa se ex-



1 trae una vez con 5 ml de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combina-
das se mantienen a -10°C .

Preparación de solución de Et_3NH_3^+

5 A una suspensión de 1,5 g de NaN_3 en 5 ml de agua y 10 ml
de CH_2Cl_2 a -10°C se añaden gota a gota, entre -10°C y
0 $^\circ\text{C}$, 4 ml de H_2SO_4 al 50 %. La fase orgánica se separa por
decantación de la pasta acuosa y el extracto acuoso se lava
10 una vez con 5 cc de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se
secan sobre CaCl_2 . La solución decantada en HN_3 se lleva a pH
7 con Et_3N y la azida de trietilamonio así obtenida se mantie-
ne a -10°C .

De esta forma se preparan también los siguientes pro-
ductos: 3 metil-7-azido-7-bromodecefalosporanato de o-nitro-
15 bencilo, ácido 3-carbamoyloximetil-7-azido-7-bromodecefalos-
poránico, 3-benzoiltiometil-7-azido-7-bromodecefalosporanato
de fenacilo, 3-metil-7-azido-7-bromodecefalosporanato de p-
metoxibencilo, 3-picolinoiltiometil-7-azido-7-bromodecefalos-
poranato de bencilo, 3-piridinometil-7-azido-7-bromodecefa-
20 losporanato de benzohidrilo, 3-metil-7-azido-7-clorodecefa-
losporanato de p-metoxibencilo, 7-azido-7-clorocefalosporana-
to de bencilo, 7-azido-7-clorocefalosporanato de benzohidri-
lo, 3-benzoiltiometil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de fe-
nacilo, 3-carbamoyloximetil-7-azido-7-clorodecefalosporanato
25 de trimetilsililo, 3-picolinoiltiometil-7-azido-7-clorodece-
falosporanato de bencilo, 3-piridinometil-7-azido-7-clorode-
cefalosporanato de benzohidrilo, 3-N-(2-cloroetil)carbamoylo-
ximetil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de benzohidrilo, 7-
azido-7-clorocefalosporanato de terc-butilo, 3-n-amiloxima-
30 til-7-azido-7-clorodecefalosporanato de benzohidrilo y 7-



ABR. 1976

1 azido-7-bromocefalosporanato de p-metoxibencilo.

D. 7-Metoxi-7-azidocefalosporanato de benzohidrido

5 A una solución de 400 mg (0,00072 moles) de 7-bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrido en 30 ml de metanol se añadem 150 mg (0,0008 moles) de AgBF_4 . La mezcla se agita en la oscuridad durante dos horas y media.

10 La mezcla se concentra a vacío y el residuo 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.

15 IR en CHCl_3 : 4,72 μ (banda de N_3); 5,6 μ (beta-lactama) y 5,75 μ (C=O de éster). RMN: 2,0 δ (singlete, CH_3); 3,4 δ (CH_2S); 3,6 δ (singlete, OCH_3); 4,88 δ (singlete, C_3H); 4,9 δ (CH_2O); 6,98 δ (singlete, $\begin{matrix} \phi \\ \diagdown \\ \phi \end{matrix} \text{CH}$); y 7,4 δ (singlete, fenilo).

Análisis calculado: C, 58,4; H, 4,45; N, 11,3; S, 6,5.

20 Encontrado: C, 58,56; H, 4,65; N, 11,30; S, 5,70.

E. 7-Metoxi-7-aminocefalosporanato de benzohidrido

25 Se disuelve 1,0 g de 7-azido-7-metoxicéfalosporanato de benzohidrido 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 añade 1,0 g adicional 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 porciones alicuotas. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en 50



1 ml de cloroformo y se filtra a través del gel de sílice G en
cloroformo en un embudo de vidrio sinterizado de 60 ml. El
material se eluye con cloroformo hasta que se han recogido
5 200 ml de cloroformo. Este último se separa a presión reduci-
da dando 0,632 g de 7-metoxi-7-aminocefalosporanato de benzo-
hidrilo. El compuesto de partida se prepara partiendo del és-
ter benzohidrílico de ácido 7-aminocefalosporánico.

De esta forma se preparan los siguientes compuestos:
7-amino-7-(2-metoxicetoxi)cefalosporanato de p-metoxibencilo,
10 7-amino-7-benciloxicefalosporanato de benzohidrilo, 7-amino-
7-(L-2-benzohidriloxicarbonil-2-terc-butoxicarbonilaminoeto-
xi)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-amino-7-(carbamoilmeto-
xi)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-amino-7-acetoxicefalos-
poranato de benzohidrilo y 7-amino-7-fenoxicefalosporanato de
15 benzohidrilo.

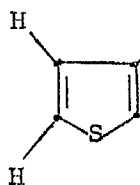
F. 7-Metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohi-
drilo

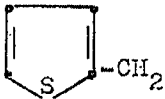
En 25 ml de cloruro de metileno se recogen 0,632 g de
7-metoxi-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y se enfría a
20 0 °C. Se añaden gota a gota, a lo largo de treinta segundos,
0,6 ml de cloruro de 2-tienilacetilo, seguidos de 0,6 ml de
piridina sesenta segundos más tarde. La mezcla de reacción se
agita a 0 °C durante quince minutos y se vierte sobre hielo
machacado. Se agita la mezcla y la capa orgánica se separa y
25 se lava una vez con 20 ml de agua, una vez con 20 ml de bi-
carbonato 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 co-
lumna de 60 g de gel sílice bajo benceno y la columna se
30 eluye con benceno, tomando fracciones de 100 ml, seguido de



1 300 ml de cloruro de metileno/benceno (1:1) en tres fraccio-
nes y 500 ml de cloruro de metileno en cinco fracciones. El
producto se saca de la columna eluyendo con 400 ml de cloro-
formo en cuatro fracciones, dando 0,592 g. Esta sustancia se
5 recoge en 25 ml de cloruro de metileno y se agita a la tempe-
ratura ambiente con 20 ml de una solución de 0,120 g de bi-
carbonato sódico en agua, durante media hora. Se separan las
capas y la capa orgánica se lava con agua, se seca y se eva-
pora a sequedad, dando 0,420 g de 7-metoxi-7-(2-tienilaceta-
10 mido)cefalósporanato de benzohidrilo, que presenta una mancha
única en una placa cromatográfica en capa delgada.

IR: 3,05 μ (NH); 5,62 μ (C=O) de beta-lactama; 5,75 μ (C=O de
éster); 5,92 μ (C=O de amida). RMN: 2,6-3,2 tau (protones de
15 C_6H_5 y H); 4,94 tau (S, 6H); 5,05 tau



g(CH_2-OAc); 6,11 tau (S, ); 6,52 tau (S, OCH_3);

20 6,64 tau ($-CH_2-S$); 7,99 tau (S, $CH_3-C=O$).

De forma similar se preparan los siguientes compues-
tos: 7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefalosporanato de benzo-
hidrilo, 7-(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-(2-metoxietoxi) ce-
25 falosporanato de p-metoxivencilo, 7-benciloxi-7-(2-tienilace-
tamido)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-carbamoilmetoxi-7-
(2-tienilacetamido)-cefalosporanato de benzohidrilo, 7-(ben-
zohidriloxicarbonilmetoxi)-7-(2-tienilacetamido)cefalospo-
ranato de benzohidrilo, 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalos-
30 poranato de benzohidrilo y 7-fenoxi-7-(5-tiazolilacetamido)



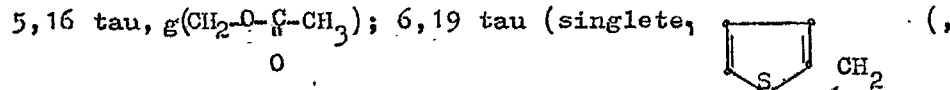
1 cefalosporanato de benzohidrilo.

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

5 Se disuelven 0,420 g de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido) cefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de anisol y 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 0,120 g

10 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. 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

15 de sólido parduzco. IR: 5,65 μ (beta-lactama), 5,91 μ (carbonilo de amida). RMN (DMSOD₆): 2,65 tau (singlete) y 3,06 tau (doblete) (protones de tienilo); 5,04 tau (singlete, 6H);



20 6,65 tau (singlete, OCH₃); 6,77 tau (-S-CH₂); 8,01 tau (CH₃-C).
" "
" "

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

30 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-



1 (2-metoxietoxi)-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato
sódico, ácido 7-(2-metoxietoxi)-7-(p-guanidinofenilacetamido)
cefalosporánico, 7-(2-metoxietoxi)-7-(2-furilacetamido)cefa-
5 losporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-fenilacetamidocefa-
losporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-tetrazolilacetamido-
cefalosporanato sódico, 7-benciloxi-7-(2-tienilacetamido)ce-
falosporanato sódico, 7-benciloxi-7-(2-furilacetamido)cefa-
losporanato sódico, ácido 7-benciloxi-7-(p-guanidinofenilace-
tamido)cefalosporánico, 7-benciloxi-7-tetrazolilacetamidoce-
10 falosporanato sódico, 7-benciloxi-7-fenilacetamidocefalospo-
ranato sódico, 7-carbamoilmetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefa-
losporanato sódico y las correspondientes 7-fenilacetamido,
7-(2-furilacetamido) y 7 tetrazolilacetamido-7-(carbamoilme-
toxi)cefalosporinas sódicas, 7-(carboximetoxi)-7-(2-tienila-
15 cetamido)cefalosporanato disódico, 7-(2-carboximetoxi)-7-(2-
tianaften-2-acetamido)cefalosporanato sódico, 7-(2-carboxime-
toxi-7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)cefalosporanato sódico y
7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

EJEMPLO 2

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

Se añaden de una sola vez 330 mg (1,57 milimoles) de
cloruro de benzenotiofen-2-acetilo a una solución de 330 mg
(0,75 milimoles) de 7-amino-7-metoxicefalosporanato de benzo-
25 hidrido 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 tem-
peratura ambiente y se vierte sobre 10 ml de agua. La capa
orgánica se lava una vez con 3 ml de solución acuosa fría de
30 bicarbonato sódico al 5% y una vez con 3 ml de agua fría y se



ABR. 1976

1 seca sobre sulfato sódico. El disolvente se separa a va-
 cío a la temperatura ambiente y el producto crudo se cromato-
 grafía sobre una columna de 2,1 cm (diámetro exterior) conte-
 niendo 30 g de gel de sílice bajo cloruro de metileno. Con
 5 400 ml de cloruro de metileno se eluye todo excepto los con-
 taminantes polares. El eluyente se cambia después a cloroformo
 para separar el producto. Todas las fracciones que contie-
 nen el producto se combinan y se lavan con bicarbonato sódico
 al 5% y agua. La solución se seca sobre sulfato sódico y se
 10 evapora a sequedad en vacío dando 301 mg de 7-metoxi-7-(2-
 tianaften-2-acetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en for-
 ma de aceite dorado. IR: 6,65 μ (beta lactama), 5,78 (és-
 ter), 5,95 μ (amida). RMN: 8,02 tau (-OCCH₃), 6,52 tau
 0

15 (-OCH₃), 6,08 tau (-CH₂CNH), 4,94 tau (HC^S), 5,02-5,02
 0 N
 5,2 tau (-CH₂OCCCH₃), 2,5-3,1 tau (protones aromáticos). Cro-
 0
 20 matografía en capa delgada: gel de sílice G, 5 % EtOAc/CH₂
 Cl₂ Rf = 0,37.

B. 7-Metoxi-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalosporanato sódico
 Se combinan 2,0 ml de anisol y 5,9 ml de ácido tri-
 25 fluoracético y se agregan a 300 mg de 7-metoxi-7-(2-tianaft-
 ten-2-acetamido)cefalosporanato de benzohidrilo 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 resi-
 30 duales se separan colocando el matraz directamente sobre una
 bomba de alto vacío durante quince minutos. El aceite oscuro



1 residual se recoge en 15 ml de una mezcla 1:1 de benceno y
éter etílico. Una pequeña cantidad de goma insoluble se di-
suelve por adición de 5 ml de solución de bicarbonato sódico
al 5 % en agua. La capa orgánica se lava con agua y las capas
5 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 (-CH₂CNH-), 8,13 tau
(-O=C-CH₃), 6,52 tau (-OCH₃).

De esta forma se prepara también 7-(2-tienilacetamido)
10 7-hidroxicefalosporanato sódico.

EJEMPLO 3

A. Hidrocloruro de éster benzohidráulico de ácido 7-metoxi-7-
7-(p-guadinidnofenilacetamido)cefalosporánico

15 A una solución de 250 mg de éster benzohidráulico 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-guanidinofenilacetilo y
0,15 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita a 5 °C
20 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 solu-
ción en cloruro de metileno se seca y se evapora a sequedad
en vacío y el residuo se cromatografía a través de 20 g de
25 gel de sílice. Por elución con cloroformo, seguido de una mez-
cla 1:1 de etanol/cloroformo, se obtienen 100 mg de hidrocloruro del éster benzohidráulico del ácido 7-metoxi-7-(p-guani-
dinofenilacetamido)cefalosporánico. En la cromatografía en
capa delgada sobre gel de sílice, utilizando etanol/cloroformo
30 1:1, aparece una mancha única con un R_f de 0,6. IR: 6,5 μ
(lactama), 5,8 μ (éster).



1 De esta forma se preparan los siguientes productos:
ácido 7-(D-alfa-azodifenilacetamido)-7-(2-metoxietoxi)cefalosporánico y ácido 7-fenoxi-7-(5-tiazolilacetamido)cefalosporánico.

5 B. Acido 7-metoxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)cefalosporánico

Una solución de 88 mg del éster anterior y 0,7 ml de anisol disueltos en 1,8 ml de ácido trifluoracético se mantiene a la temperatura ambiente durante diez minutos. La solución se evapora en la bomba de alto vacío durante cinco minutos y el residuo se tritura con éter hasta que solidifica. Después de decantar el éter, el sólido se agita con 50 ml de agua y se filtra. El filtrado transparente es liofilizado, dando 40 mg de ácido 7-metoxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)cefalosporánico. Por cromatografía en papel circular, utilizando butanol-ácido acético 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 μ (éster, hombre), 5,65 μ (lactama).

10

15

20

EJEMPLO 4

A. 7-Metoxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato de benzohidrido

25

A una solución de 1,17 g de 7-amino-7-metoxicefalosporanato de benzohidrido 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

30



1 seca y evapora. El producto crudo, 1,2 g, se eluye a través
de 48 g de gel de sílice, utilizando cloroformo como eluyen-
te. El producto deseado se eluye con metanol al 2 % en cloro-
5 formo dando 450 mg de 7-metoxi-7-tetrazolilacetamidocefalos-
poranato de benzohidrilo, RNN: 8,0 tau (acetilo, singlete),
6,53 tau (SCH₂), 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 sí-
lice en metanol al 5 %/cloroformo: Rf =, 028.

10 B. 7-Metoxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato sódico

Una mezcla de 680 mg de 7-metoxi-7-tetrazolilacetami-
docefalosporanato de benzohidrilo, 4,4 ml de anisol y 12,2 ml
de ácido trifluoracético se agita a la temperatura ambiente
15 durante ocho minutos. El exceso de ácido se evapora 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 acetado de etilo, se ajusta a pH 5,8 con solución
de bicarbonato sódico, se extrae con agua y se liofiliza dan-
do 420 mg. de 7-metoxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato
20 sódico. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 265, E % = 104.

EJEMPLO 5

A. 7-(Dalfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato
de benzohidrilo

25 A una solución de 1 g de 7-amino-7-metoxicefalospora-
nato de benzohidrilo en 25 ml de cloruro de metileno a 0 °C
se añaden 1,1 g de cloruro de D-alfa-azidofenilacetilo en 15
ml de cloruro de metileno, seguido de 1 ml de piridina. Al
cabo de quince minutos de agitación a 0 °C, la mezcla se ex-
trae con dos porciones de 5 ml de agua fría, tres porciones
30



1 de 5 ml de ácido fosfórico acuoso al 1 %, tres porciones de
5 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y dos
porciones de 5 ml de agua. La solución en cloruro de metile-
no se seca sobre sulfato magnético, se filtra y se concentra
5 a presión reducida para dar 1,1 g de 7-(D-alfa-azido-2-feni-
lacetamido)-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo en forma
de aceite. Este producto es cromatografiado sobre 60 g de gel
de sílice neutra y el producto es eluido con cloroformo. Por
evaporación del disolvente se obtienen 600 mg de 7-(D-alfa-
10 azido-2-fenilacetamido)-7-ietoxicefalosporanato de benzohi-
drilo, cuyo Rf en la columna es 0,069-0,047 y en cromatogra-
fía en capa delgada (gel de sílice, CHCl₃) es 0,25 mancha
única. Su espectro IR (solución en CHCl₃) presenta bandas a
3,0 μ (N-H), 4,74 μ (azida), 5,62 μ (beta-lactama), 5,76 μ
15 (éster) y 5, 88 μ (amida). El espectro RMN en CDCl₃ presenta
bandas a 5,05 tau (3H, singlete, -COCH₃), 6,65 tau (doblete,
2H, S-CH₂-), 6,55 tau (3H, singlete, -OCH₃), 4,85, 5,05,
5,15, 5,35 tau (2H, AB, cuartete, J = 14 Hz, -CH₂OAc), 4,97
tau (1H, singlete, C₆-H), 4,89 tau (1H, singlete, φ(N₃)C-H),
20 3,09 tau (1H, singlete, -CHφ₂), 2,65, 2,75 tau (15H, feni-
los).

B. Acido 7-(D-alfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalospo-
ránico

25 El producto obtenido en A (600 mg) se trata durante
cinco minutos a 0 °C con 1 ml de anisol y 5 ml de ácido tri-
fluoracético. La mezcla de reacción resultante se evapora a
30°C a 0,1 mm de presión y después se trata dos veces con
anisol y se evapora de nuevo. El residuo así obtenido se di-
suelve en 25 ml de cloruro de metileno y se extrae con cua-
30 tro porciones de 3 ml de solución acuosa saturada de bicarbo-



1 nato 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
5 etilo. La solución en acetato de etilo se seca con sulfato
magnésico y se evapora para dar 370 mg de ácido 7-(D-alfa-
azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporánico. El espectro
IR (CHCl₃): 3-4 μ (COOH), 4,74 μ (azida), 5,62 μ (beta-lac-
tama), 5,75 μ (éster), 5,85 μ (amida), aproximadamente 8 μ
10 (C=O de ácido). Espectro RMN (CDCl₃): 7,92 tau (3H, singlete,
-COCH₃), 6,65 tau (2H, doblete, S-CH₂-), 6,51 tau (3H, sin-
glete, -OCH₃), 4,96 tau (2H, doblete, -CH₂OAc); 4,92 tau
(1H, singlete, C₆-H), 4,83 tau (1H, singlete, φ(N₃)C-H),
2,55 tau (5H, fenilo).

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

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 °C. El cinc se se-
20 para por filtración y se lava con 60 ml de agua fría. Los
filtrados combinados se saturan a 0 °C con sulfuro de hidró-
geno y se pasan por tierra de diatomeas. El 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
25 de ácido 7-(D-alfa-amino-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalospo-
ránico en forma de polvo blanco. Este producto contiene un
equivalente de ácido acético y dos equivalentes de agua y 2%
de amoníaco como acetato o sal antibiótica. El análisis de
30 aminoácidos indica 1,58 micromoles/mg de fenilglicina (84 %



1 del valor teórico). El análisis termogravimétrico da un 17,8
% de pérdida de peso a 110 °C (99 % del valor teórico). Valo-
ración: inflexiones a pH 5,7 y 8,7 pH 1/2 = 7,0; peso equiva-
5 lente : 476 (valor teórico para el dihidrato de acetato =
515). La electroforesis a pH 7 muestra una mancha única como
monoanión. Calculado para $C_{19}H_{21}N_3O_7 \cdot 2H_2O \cdot AcOH \cdot 2\% NH_3$: C,
46,2; H, 5,7; N, 8,8; S, 5,6. Encontrado: C, 47,41; H, 4,99;
H, 9,48; S, 6,36. Por destilación de solución alcalina y va-
loración del destilado se encuentra un 2 % de NH_3 . UV (regu-
10 lador a pH 7): $\lambda_{max} = 263$, E % = 116 ($\epsilon = 6170$). El espec-
tro RMN (100 MHz, D_2O) presenta bandas a 7,65 tau (AcOH, casi
un equivalente) 7,61 tau (singlete, $-COCH_3$); 6,17 tau (sin-
un equivalente), 7,61 tau (singlete, $-COCH_3$), 6,17 tau (sin-
glete, $-OCH_3$), 6,02, 6,19, 6,45, 6,62 tau (AB, cuartete, J =
15 Hz, S- CH_2 -), 2,13 tau (singlete, fenilo); el agua monodeute-
rada (de aquí en adelante MOD) a 5 tau oscurece los otros
protones. Espectro IR (Kujol): 2,8-4,5 μ (NH_3^+), 5,65 μ (beta-
lactama), 5,85 μ (éster), 6,2-6,3 μ (COO^-).

EJEMPLO 6

20 A. 7-(2-Carboxi-2-fenilacetamido)7-metoxicefalosporanato
de benzohidrilo

A una solución de 0,5 g de 7-amino-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml de cloruro de metileno se
añade el cloruro de monobenzohidrilo fenilmalonilo (preparado
25 en la forma descripta más adelante) seguido de 0,5 ml de pi-
ridina. La mezcla de reacción resultante se agita durante
treinta minutos y después se añaden 12 ml de agua. La mezcla
acuosa se agita durante cinco minutos y se separan las capas.
La porción de cloruro de metileno se lava con HCl 2,5 N,
30 agua, dos veces con solución acuosa de bicarbonato sódico y



1 cloruro sódico saturado. La capa disolvente se seca después
sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora por debajo de
25°C a presión reducida para dar 0,695 g de 7-(2-carboxi-2-
5 fenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato de benzohidrido. Este
se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice neutra y se elu-
ye con cloroformo para dar 400 mg de producto en forma de vi-
drio marrón. IR: 3,03 μ (NH), 5,62 μ (beta-lactama), 5,78 μ
(éster), 5,88 μ (amida). RMN (CCl_4): 8,18 tau (3H, singlete,
acetilo), 7,0 tau (2H, S- CH_2 -), 6,80, 6,73 tau (3H, doblete,
10 OCH_3 diastereoméricos), 5,2 tau (4H multiplete, $-\text{CH}_2\text{O}-$, pro-
tón C_6 , CH de malonilo), 3,17 tau (2H, CH_2), 2,8 tau (20H,
aroiático), 2,0 tau (1H, NH de amida).

15 El cloruro de monobenzohidrilfenilmalonilo utilizado
anteriormente se prepara de la siguiente forma: A una solu-
ción de 19,25 g de ácido fenilmalónico en 165 ml de acetato
de etilo se agrega una solución de 25 g de difenildiazometano
en 100 ml de acetato de etilo, a lo largo de quince minutos
a 15-20 °C. La solución se agita durante diez minutos más,
se agregan 500 ml de agua y se añade hidróxido sódico al 50 %,
20 a 15 °C, en cantidad suficiente para que la mezcla de reac-
ción resulte alcalina. La capa disolvente de la mezcla se
separa, se extrae dos veces con solución acuosa de bicarbona-
to sódico. Las soluciones acuosas combinadas se lavan dos ve-
ces con acetato de etilo, se enfrían, se acidulan con ácido
25 clorhídrico y se extraen tres veces con acetato de etilo. Los
extractos en acetato de etilo se lavan 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 inferior a 25 °C bajo presión
30 reducida hasta formar un aceite que se cristaliza en 200 ml



1 de éter en éter de petróleo 1:3 para dar 20,9 de fenilmalo-
nato de monobenzohidrilo, p.f. 119,5-122 °C. A una suspensión
de 0,7 g de este monoéster en 2,5 ml de agua se añaden 2,10
5 ml de hidróxido sódico 0,962 N. La solución se agita durante
tres minutos, se filtra y se liofiliza para obtener la sal
sódica del monoéster. A esta sal sódica se añaden 5 ml de ben-
ceno y la suspensión se trata a 0 °C con 1,5 ml de cloruro de
oxalido. Al cabo de diez minutos a 0 °C y cinco minutos a 25
10 °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. Bajo atmósfera seca, el producto en
5 ml de tetracloruro de carbono se filtra y concentra para
dar el cloruro de monobenzohidrilfenilmalonilo.

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

Se tratan 400 mg de 7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-7-
metoxicefalosporanato de benzohidrilo a 0 °C durante dos mi-
nutos, con 1,2 ml de anisol y 6 ml de ácido trifluoracético.
20 El producto de reacción resultante se congela después, se des-
tila 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 clo-
25 ruro de metileno, se acidula con HCl, se satura con NaCl y se
extrae con cuatro porciones 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 eva-
poran a presión reducida para dar 218 mg de ácido 7-(2-carbo-
30 xi-2-fenilacetamido)7-metoxicefalosporánico en forma de ja-
rabe amarillo. Este se disuelve en 5 ml de agua conteniendo



1 79 mg de bicarbonato sódico y se liofiliza. El residuo liofi-
lizado 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-
metoxicefalosporanato disódico. El producto así obtenido se
5 combina con 550 mg del mismo producto obtenido de una segunda
operación y disuelto en 10 ml de agua. La solución resultante
se filtra y liofiliza para dar 647 mg de producto. UV (pH 7):
 λ_{max} 265 nm, $\epsilon = 6300$. RMN (D_2O): 7,90 tau (3H, singlete,
acetilo), 6,70, 6,54 tau (2H, 2 cuartetos AB, S- CH_2 -diaste-
10 reomérico), 6,50, 6,38 tau (3H, doblete, OCH_3 diastereoméri-
cos), 5,22 tau (2H, a ancha, $-CH_2O-$), 4,85 tau (1H, singlete,
protón C_6) 2,55 tau (5H, singlete aromático), El pico HOD
mayor cubre la absorción de protón de malonilo. Por electro-
foresis a pH 7, el producto se mueve como un dianión, mancha
15 única. El pH de una solución acuosa al 10 % es 8,8. Calcula-
do 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) 15,19. Encontra-
do: C, 38,99; H, 3,10; N, 4,17; S, 4,91; cenizas (como Na)
15,3.

20 EJEMPLO 7

A. 7-(dl-alfa-fluorfenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato
de benzohidrilo

A una solución de 0,9 g de 7 amino-7-metoxicefalospo-
ranato de benzohidrilo en 45 ml de cloruro de metileno a 0°C
25 se añaden con agitación 0,96 ml de cloruro de dl-alfa-fluor-
fenilacetilo. Al cabo de un minuto se añaden 0,96 ml de piri-
dina y la mezcla se agita durante quince minutos. Después la
mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se sacude y se se-
para la capa de cloruro de metileno. La capa acuosa se extrae
30 dos veces con cloruro de metileno. Las capas acuosas combina-



1 das se lavan con bicarbonato sódico acuoso y después con agua
y se secan sobre sodio. El disolvente se evapora para dar 1,2
5 g de 7-(dl-alfa-fluorfenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato
de benzohidrilo. El producto en solución de cloruro de meti-
leno se cromatografía sobre 90 g de gél de sílice. La columna
de gel de sílice se desarrolla sucesivamente con 100ml de
cloruro de metileno, 500 ml de cloruro de metileno contien-
do 5% de cloroformo y después 300 ml cada vez de cloruro de
10 etileno conteniendo respectivamente 10 %, 25 % y 50 % de clo-
roformo. Las fracciones reunidas de los eluatos al 50. % de
cloroformo se evaporan a presión reducida para dar 370 mg de
producto. Análisis calculado: 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 acetato de etilo al 5 % en cloruro de metile-
15 no presenta dos manchas a Rf 0,406 y 0,54.

B. 7-(dl-alfa-fluorfenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato
sódico

20 A una solución de 360 mg de 7-(dl-alfa-fluorfenilace-
tamido)-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo en 2,44 ml de
anisol se añaden 6,9ml de ácido trifluoracético y se deja que
la reacción transcurra durante quince minutos. La mezcla
se evapora a presión reducida y el residuo se recoge 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 dar 7-(dl-
25 alfa-fluorfenilacetamido)-7-metoxicefalosporanato sódico, Rf
en butanol-etanol-agua (4:1:5) 0,41 y 0,60.

EJEMPLO 8

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

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



1 drilo

Se agregan 3,9 g de 7-azido-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo a 36 g de carbamato de etilo mantenidos a 65 °C.

5 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.

10 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.

15 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 B. 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 agrga 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 alícuotas. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en 50 ml de cloroformo y se filtra por gel de síli-

30



1 ce 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 reducida para dar 0,6 de 7-amino-7-
5 (etoxicarbonilamino)cefalosporanato de benzohidrilo.

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

Los 0,6 g de 7-amino-7-(etoxicarbonilamino)cefalospo-
ranato de benzohidrilo obtenidos en la Etapa B se recogen en
10 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 (0,033
moles) de cloruro de 2-tienilacetilo, seguido de la adición
de 0,6 ml (0,01 moles) de piridiná sesenta segundos más tar-
de. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante quince mi-
15 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
agua, una vez con 20 ml de bicarbonato sódico al 5 % y de
nuevo otra vez con 20 ml de agua. La mezcla de cloruro de me-
tileno se seca después y se evapora a sequedad para dar 1,42
20 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido)cefalosporana-
to de benzohidrilo. Este material se coloca en una columna de
60 g de gel de sílice bajo benceno y la columna se eluye con
benceno, tomando fracciones de 100 ml seguido de 300 ml de
cloruro de metileno/benceno (1:1) en tres fracciones y 500
25 ml de cloruro de metileno en cinco fracciones. El producto se
separa de la columna eluyendo con 400 ml de cloroformo en
cuatro fracciones, dando 0,55 g de 7-etoxicarbonilamino-7-
(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo. Este ma-
terial se recoge en 25 ml de cloruro de metileno y se agita
30 a la temperatura ambiente con 20 ml de una solución de 0,120



1 g de bicarbonato sódico en agua, durante 0,5 horas. Las capas
resultantes se separan después y la capa orgánica se separa
con agua, se seca y se evapora a sequedad dando 0,4 g de 7-
5 etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de
benzohidrilo.

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

10 Se disuelven 0,4 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tie-
nilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 2,5 ml de
anisol y se trata con 10 ml de ácido trifluoracético a la
temperatura ambiente, durante diez minutos. El ácido trifluo-
racético y el anisol se separan a presión reducida mientras
se mantiene la temperatura por debajo de 40 °C y el residuo
15 se recoge en 25 ml de cloroformo y se trata con 20 ml de agua
conteniendo 0,120 g de bicarbonato sódico. La mezcla se agita
durante 0,5 horas a la temperatura ambiente y la fase orgáni-
ca se separa y se lava con agua. Las fases acuosas combinadas
se lavan después dos veces con cloruro de metileno y se lio-
filizan para dar 0,32 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tienila-
20 cetamido)cefalosporanato sódico en forma de sólido parduzco.

EJEMPLO 9

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

A. 7-(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato de benzohidrilo

25 Se calienta bajo nitrógeno una mezcla equimolecular de
7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y 4-nitrobenzaldehido,
en 200 ml de benceno por gramo de aldehido y el agua se sepa-
ra azeotrópicamente a lo largo de un período de una hora. La
solución se evapora a presión reducida para dar una espuma.
El espectro IR (CHCl₃) presenta bandas a 5,60 (beta-lactama)
30 y 5,75 μ (ésteres), mientras que el espectro RMN (60 Hz) pre-



1 senta picos a (los números son en Hz de TMS interno en 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),
5 227, 209, 206, 187 (cuarteto AB; 2H) y 119 (3H. La cromato-
grafía en capa delgada sobre placas de sílice de 250 μ con
acetato de etilo al 10 % en cloroformo presenta esencialmente
una mancha a $R_f \approx 0,58$; solamente pueden detectarse trazas
de los materiales de partida.

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

Se hace pasar una lenta corriente de nitrógeno por un
vial de medio dracma (7 g) conteniendo 60 mg de 7-(4-nitro-
encilidinamino)cefalosporanato de benzohidrilo y al cabo de
15 unos minutos se añaden 0,3 ml de N,N-dimetilformamida. Se
continúa haciendo burbujear la corriente de nitrógeno a tra-
vés de la solución pardo verdosa durante unos treinta segun-
dos y después se hace pasar una corriente de formaldehido ga-
seoso en nitrógeno, generado por calefacción de unos 15 mg
20 de paraformaldehido en una corriente de nitrógeno. Se descar-
ga 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
25 formar una goma, bajo alto vacío. El producto presenta un es-
pectro IR (neto) con absorción de hidroxilo, beta-lactama y és-
ter. El espectro RMN en CDCl_3 presenta el singlete esperado
del protón de encilidino y una nueva absorción asociada con
el grupo hidroximetilo.

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



1 Una mezcla de 100 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina en
polvo, 85,5 mg de monohidrato de ácido ptoluensulfónico y 3
ml de etanol absoluto se agita durante treinta minutos. A es-
ta mezcla se añade una solución de 204 mg de 7-hidroxi-
5 7-(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato de benzohidrilo en
3 ml de etanol y 0,5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se
agita durante treinta minutos, se filtra 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
10 por debajo. El sólido resultante se lava varias veces con
éter y se seca en una corriente de nitrógeno. Los espectros
IR y RMN del producto concuerdan con la estructura atribuida.

D. 7-Hidroxi-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 fosfato dipotásico
hidrógeno. A esta mezcla se añaden 100 mg de sal de tosilato
de 7-hidroxi-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y la
mezcla se sacude fuertemente durante varios minutos. Después
de separar las fases, la fase acuosa se extrae de nuevo con
20 éter, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato
magnésico anhidro y se evaporan a presión reducida hasta for-
mar 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 obteni-
25 do presenta unos espectros IR y RMN concordantes con la es-
tructura atribuida.

E. 7-(2-Tienilacetoximetil)-7-(4-nitrobencilidinamino) cefa-
losporano de benzohidrilo

30 Una solución de 90 mg de 7-hidroxi-7-(4-nitroben-
cildidinamino)cefalosporanato de benzohidrilo en 0,3 ml de



APR 1976

1 cloruro de metileno seco se enfría a 0° y se trata con 0,5
ml de cloruro de metileno seco conteniendo 100 mg de piridi-
na, también enfriado a 0°. A esta mezcla se añade, enfriando
y agitando durante diez minutos, una solución enfriada de 25
5 mg de cloruro de 2-tienilacetilo en 0,25 ml de cloruro de me-
tileno seco y se mantiene durante dos horas a 0°. Después, la
mezcla se sacude con una solución de 55 mg de fosfato dipo-
tásico hidrógeno en 3 ml de agua, se separa la fase orgánica,
se seca con sulfato magnésico anhidro y se lleva a formar
10 una goma bajo alto vacío. La goma se lava disolviéndola en
un pequeño volumen de cloroformo y evaporándola de nuevo has-
ta formar una goma bajo presión reducida. El producto se pu-
rifica por cromatografía preparativa en capa delgada sobre pla-
cas de 1000 μ de sílice, con indicador fluorescente. Después
15 de desarrollar con acetato de etilo al 5 % en cloroformo, se
localiza la banda deseada con ayuda de luz ultravioleta de
longitud de onda corta y larga, se separa y se eluye con ace-
tato de etilo. El producto presenta unos espectros IR y RMN
concordantes con la estructura propuesta.

20 F. 7-(2-Tienilacetoximetil)-7-aminocefalosporanato de benzo-
hidrilo

Una mezcla de 15,9 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina
pulverizada, 13,5 mg de ácido p-toluensulfónico y 2 ml de
25 etanol absoluto se agita durante treinta minutos. A esta mez-
cla se añade una solución de 58 mg de 7-(2-tienilacetoxime-
til)-7-(4-nitrobencilidinamino)cefalosporanato de benzohidri-
lo en 1,5 ml de etanol y 0,2 ml de cloruro de metileno. Des-
pués de agitar durante treinta minutos, se filtra la mezcla
y la torta se lava a fondo con etanol. El filtrado se evapo-
30 ra a presión reducida a la temperatura ambiente o por debajo



1 y los sólidos resultantes se lavan varias veces con éter. El
sólido se sacude con una mezcla de 28 mg de fosfato dipotásico
5 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
10 sobre placas de 1000 μ 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.

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

I - Por migración de acilo O \longrightarrow N

El 7-(2-tienilacetoximetil)-7-aminocefalosporanato de
20 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, 7-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de
25 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.

II - Por acilación directa con anhídrido

30 Una mezcla de 100 mg de sal de tosilato de 7-hidroximetil-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y 43 mg de anhídrido



74 ABR 1976

1 drido 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
5 mg de fosfato dipotásico hidrógeno. Se separan las fases y la
fase acuosa se extrae de nuevo con éter, se combinan las fa-
ses 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 has-
ta formar un aceite. El aceite se recoge en 5 ml de éter y se
10 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 evapo-
ran bajo alto vacío hasta un aceite. El producto crudo se la-
15 va 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.

20 III - Por acilación directa con cloruro de ácido

Una solución de 7-hidroxiacetil-7-aminocefalosporana-
to de bencilo (preparada a partir de 114 mg de la sal de tosi-
lato) en 0,2 ml de cloruro de metileno secado en tamiz, se en-
fría a 0°. A esta solución se añaden gota a gota, con agita-
25 ción, 33 mg de cloruro de 2-tienilacetilo en 0,2 ml de cloru-
ro de metileno secado con tamiz, a lo largo de treinta segun-
dos, seguido de la adición gota a gota de 16 mg de piridina
también en 0,2 ml de cloruro de metileno secado en tamiz. La
mezcla se agita durante una hora a 0° y después se evapora
30 hasta formar una goma bajo una corriente de nitrógeno seco.



1 La goma se sacude fuertemente con una mezcla de 77 mg de fos-
fato 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,
5 la capa acuosa se extrae de nuevo con éter y las fases orgá-
nicas combinadas se secan con sulfato magnésico anhidro, fil-
tran y evaporan a presión reducida. La goma resultante se pu-
rifica por cromatografía preparativa en capa delgada sobre
10 placas de 1000 μ de sílice, con indicador fluorescente. La
banda deseada se localiza mediante luz ultravioleta de longi-
tud de onda corta, se separa y se eluye con acetato de etilo.
El producto presenta todas las propiedades físicas y espec-
trales esperadas del compuesto deseado.

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

15 Una mezcla de 59 mg de 7-hidroximetil-7-(2-tienilace-
tamido)cefalosporanato de benzohidrilo, 0,5 ml de anisol y
1,0 ml de ácido trifluoracético se deja en reposo a la tempe-
ratura ambiente durante diez minutos, después de lo cual la
mezcla se concentra bajo presión reducida hasta formar un
aceite. El producto se disuelve en 5 ml de cloroformo y se
20 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
25 concordante con el producto deseado.

30 Siguiendo los métodos de las Etapas A, B, C, D, G II
ó III y H de este ejemplo y utilizando los reactivos indica-
dos a continuación en lugar del formaldehído de la Etapa B
anterior, se obtienen: 7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefa-
losporánato sódico empleando peróxido de acetilo en lugar de



1 formaldehido: 7beta-(2-tienilacetamido)-7-alfa-trifluormetoxi-
cefalosporanato sódico empleando peróxido de bis (trifluor-
metilo) en lugar de formaldehido; 7alfa-trifluormetil-7-(2-
5 tienilacetamido)cefalosporanato sódico con clorofluormetano
en lugar de formaldehido; 7-cloro-7-(2-tienilacetamido) cefa-
losporanato sódico con hipoclorito de terc-butilo en lugar de
formaldehido; 7-beta dianoetil)-7-(2-furilacetamido) cefalos-
poranato sódico empleando acrilonitrilo en lugar de formalde-
hidro; 7 metil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico em-
10 pleando sulfato de dimetilo en lugar de formaldehido; 7-
acetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico con cloru-
ro de acetilo en lugar de formaldehido; 7-amino-7-alil-(oben-
cil)cefalosporanato de benzohidrilo empleando cloruro de ali-
lo o cloruro de bencilo en lugar de formaldehido; 7-amino-7-
15 carboxi-(o ditiocarboxi)-cefalosporanato de benzohidrilo em-
pleando dióxido de carbono o disulfuro de carbono en lugar de
formaldehido; 7-amino-7-nitrocefalosporanato de benzohidrilo
empleando nitrato de acetona--cianhidrina en lugar de formal-
dehido.

20 Los compuesto éster benzohidrílico de ácido 7-(p-ni-
trobencilidenamino)-7-nitroso-cefalosporánico; éster benzohi-
drílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7-carbamoil-cefa-
losporánico ; éster benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencil-
denamido)-7-carboetoxi-cefalosporánico; éster benzohidrílico
25 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 és-
ter benzohidrílico de ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-7- fos-
30 fo-cefalosporánico pueden ser preparados utilizando los reac-



BR. 1176

1 trado se lava con solución de bicarbonato sódico y después se
seca sobre sulfato sódico y evapora. El residuo se cromato-
grafía sobre 80 g de gel de sílice. Por elución con cloroformo se obtiene 7-acetoxi-7-azidocefalosporanato de benzohidri-
5 lo.

B. 7-Amino-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo

Se hidrogenan 2 g de 7-acetoxi-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo en 200 ml de dioxano seco, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, en presencia de 2 g de óxido de platino durante una hora. Se añaden 2 g de catalizador limpio y se prosigue la hidrogenación durante dos horas. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en éter y se agita con 10 ml de sulfato magnético anhidro pulverizado y se filtra a través de tierra de diatomeas en un embudo de vidrio fritado. Se evapora el filtrado, quedando 7-amino-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo.
10
15

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

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.
20
25

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

30



1 Se agita a la temperatura ambiente durante cinco mi-
nutos una solución de 2 g de 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)
cefalosporanato de benzohidrilo en 8 ml de anisol y 16 ml de
ácido trifluoracético. El exceso de anisol y de ácido tri-
5 fluoracético se separan rápidamente en la bomba de vacío y
el residuo se recoge en 50 ml de cloruro de metileno y se ex-
trae dos veces con solución de bicarbonato sódico. El extrac-
to acuoso se enfría y se cubre con acetato de etilo y el pH
se ajusta a 2,1 con ácido sulfúrico diluido. La capa de ace-
10 tato de etilo se agita fuertemente con agua mientras se ajus-
ta el pH a 6,5 (electrodo de vidrio). Por evaporación del
extracto acuoso se obtiene 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)
cefalosporanato sódico.

15 EJEMPLO 11

A. 7-azido-7-carboxicefalosporanato de benzohidrilo

Se disuelven 5,43 g (0,01 moles) de 7-azido-7-bromo-
cefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml de éter seco y se
enfria a -20 °C, añadiendo lentamente, con intensa agitación
10 ml de solución de fenil-litio 1 M. Al cabo de una hora a
20 la temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre hielo se-
co pulverizado. El residuo se extrae con agua y se acidula
para dar 7-azido-7-carboxicefalosporanato de benzohidrilo.

B. 7-Azido-7-cloroformilcefalosporanato de benzohidrilo

25 Se añaden 4,0 g de 7-azido-7-carboxicefalosporanato
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 clo-
ruro de tionilo se separa a vacío y el residuo se lava con
acetona seca dando 7-azido-7-cloroformilcefalosporanato de
benzohidrilo crudo.

30 C. 7-Azido-7-carbometoxicefalosporanato de benzohidrilo



1 Se disuelven 2,63 g (0,005 moles) de 7-azido-7-cloro-
formilcefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml de cloruro de
metileno a 5 °C. Se añaden lentamente 40 mg de piridina y 1,0
5 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

10 Se disuelven 1,0 g de 7-azido-7-carbometoxicefalospo-
ranato de benzohidrilo en 100 ml de dioxano. Se añade 1,0 g
de óxido de platino y la mezcla de reacción se agita bajo hi-
drógeno a la presión atmosférica durante una hora. Se añade
otro gramo de óxido de platino y la mezcla de reacción se co-
15 loca de nuevo bajo hidrógeno y se agita durante tres horas
hasta que la azida ha reaccionado completamente, como se de-
termina por análisis infrarrojo de partes alícuotas. El di-
solvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge
en 50 ml de cloroformo y se filtra por gel de sílice G en clo-
roformo en un embudo de vidrio sinterizado de 60 ml. La sus-
tancia se eluye con cloroformo hasta que se han recogido 200
20 ml de este disolvente. El cloroformo se separa a presión re-
ducida dando 0,632 g de 7-amino-7-carbometoxicefalosporanato
de benzohidrilo que es acilado directamente sin purificación.

E. 7-Carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de ben-
zohidrilo

25 Se recogen 0,632 g de 7-amino-7-carbometoxicefalospo-
ranato de benzohidrilo en 25 ml de cloruro de metileno y se
enfria 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
seguido de 0,6 ml (0,01 moles) de piridina sesenta segundos
30 más tarde. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante
quince minutos y se vierte sobre hielo machacado. Se agita



1976

1 la mezcla y la capa orgánica 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.
5 Esta sustancia se coloca 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 metile-
no/benceno (1:1) en tres fracciones y 500 ml de cloruro de
metileno en cinco fracciones. El producto se saca de la co-
10 lumna eluyendo con 400 ml de cloroformo en 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 bicarbonato sódico en agua, duran-
te media hora. Se separan las capas y la capa orgánica se la-
15 va con agua, se seca y evapora a sequedad, dando 0,420 g de
7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzo-
hidrilo.

F. 7-Carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

20 Se disuelven 0,420 g de 7-carbometoxi-7-(2-tienilace-
tamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de anisol y
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 tempera-
25 tura 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 sódico. La mezcla se agita 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 ve-
ces con cloruro de metileno y liofilizan para dar 0,382 g de
30 7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico en



1 forma de sólido parduzco.

EJEMPLO 12

7- α -(α -aminofenil)acetamido-7-(dimetilfosfono)cefa-
losporاناتo sódico

5 Etapa A: 7-Azido-7-(dimetilfosfono)cefalosporاناتo de benzo-
hidrilo

A una solución de 272 mg (0,0005 moles) de 7-azido-7-bromocefalosporاناتo de benzohidrilo en 10 ml de dimetoxietano se añaden 120 mg (0,00055) moles de dimetilfosfito de plata (preparado mezclando cantidades equimoleculares 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 protegida de la luz, del aire y de la humedad. La materia inorgánica se filtra y el filtrado se concentra a temperatura y presión bajas. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y la solución se lava con una solución acuosa diluida 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 cromatografía en gel de sílice utilizando cloroformo como disolvente de elución. El eluato inicial contiene un poco de material de partida recuperado. La segunda fracción eluida se concentra a presión reducida para dar 7-azido-7-(dimetilfosfono)cefalosporاناتo de benzohidrilo.

25 Etapa B: 7-amino-7-(dimetilfosfono)cefalosporاناتo de benzo-
hidrilo

30 Se disuelven 200 mg de 7-azido-7-(dimetilfosfono)cefalosporاناتo de benzohidrilo en 20 ml de dioxano y se hidrogena a la temperatura ambiente y presión normal durante una hora utilizando 200 mg de óxido de platino como catalizador.



1 Se añaden 200 mg de catalizador limpio 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 filtra por succión a través de una capa de gel de sílice 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-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo adecuado para usc en la siguiente etapa sin purificación.

10 Etapa C: 7- $\sqrt{\alpha}$ -(α -aminofenil)acetamido7-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo

15 Una solución de 273 mg de 7-amino-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml de cloruro de metilo no se agita a 0 °C y se añaden 220 mg de hidrocioruro de cloruro de α -amino- α -fenilacetilo. Inmediatamente después se añaden 0,5 ml de piridina y la mezcla se agita a 0 °C durante quince minutos y después se vierte sobre hielo machadado conteniendo un ligero exceso de ácido 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- $\sqrt{\beta}$ -(α -aminofenil)acetamido7-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo. El material crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo como agente eluyente. También se aísla de la mezcla comatografiada una pequeña cantidad del isómero 7- $\sqrt{\alpha}$ -(α -aminofenil)acetamido7-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo.

25
30 Etapa D: 7- $\sqrt{\beta}$ -(α -aminofenil)acetamido7-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato sódico



ABR. 1976

1 Una solución de 70 mg de 7-[beta-(alfa-aminofenil)ace-
tamido]-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo y
11 mg de anisol en 0,5 ml de cloruro de metileno se agita en
un baño de hielo. Se añade en porciones una solución fría de
5 23 mg de ácido trifluoracético en 0,2 ml de cloruro de meti-
leno, durante un periodo de cinco minutos. Después de treinta
minutos más, la 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.
10 Después la mezcla se agita bien a la temperatura ambiente
durante quince minutos, se separan las capas y la fase orgánica
se agita una vez más con agua (2 ml), después de lo
cual se separan las capas de nuevo. Los extractos acuosos com-
binados se lavan una vez con éter y se liofilizan para dar 7-
15 [beta-(alfa-aminofenil)acetamido]-7-(dimetilfosfono)cefalos-
poranato sódico.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un éster de
ácido 3-CH₂A-7-R₁-7-acilamino-3-cefem-4-carboxílico y los
S-óxidos del mismo, donde A es hidrógeno, halógeno, azido,
ciano, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclooxi, ariltio,
25 heterociclotio, sulfamoiloxi, alquiltio, aralquiltio, aciloxi,
aciltio, isotiouronio, alquilsulfoniloxi o una amina terciaria
heterocíclica y R₁ es hidroxilo sustituido, mercapto sustitui-
do, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, ciano, un susti-
tuyente conteniendo carbonilo o tiocarbonilo unido por dicho
radical carbonilo o tiocarbonilo, halógeno, fosfono o un gru-

30



ABR 1976

1 po fosfono sustituido, cuyo procedimiento consiste en aci-
lar un éster de ácido 3-CH₂A-7-R₁-7-amino o 7-azido-3-cefem-
4-carboxílico o el S-óxido correspondiente, preferiblemen-
te utilizando como agente acilante un haluro de ácido ací-
lico, un anhídrido de acilo o un ácido acílico, en presen-
5 cia de un agente activante, con la condición de que cuando
el sustituyente de la posición 7 es azido, A no puede ser
azido y efectuando el proceso en este caso en presencia de
un agente reductor.

10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que el haluro de ácido es un compuesto de fórmula
R₁₁R₁₀CHCOX, donde X es halógeno, R₁₀ representa hidróge-
no, halógeno, guanidino, tetrazolilo, o un grupo amiro
bloqueado, fosfono, hidroxilo, carboxi o sulfo y R₁₁ repre-
15 senta fenilo, fenilo sustituido, un anillo heterocíclico
monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más áto-
mos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, hetero-
ciclos sustituidos, feniltio, grupos tio heterocíclico
o heterocíclico sustituido, ciano o un derivado del mis-
mo y el éster es éster metílico, tricloroetílico, alílico,
20 bencílico, benzohidrílico, o-nitrobencílico, p-metoxiben-
cílico, trimetilsilílico o fenacílico.

25 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que el grupo acilo del sustituyente aciloxi o aciltio
A es alcanoilo inferior, tiocarbamoilo, carbamoilo, N-al-
quilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo o carboalcoxi.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que A representa hidrógeno, alcoxi o piridinio.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que R₁ representa hidroxilo sustituido o mercapto sus-

30



1 tituído y preferiblemente metoxi.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R_1 representa hidrocarbilo, preferiblemente metilo, hidrocarbilo sustituído, ciano, halógeno o un grupo fosfona o fosfona sustituído.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se trata con un agente acilante el éster de ácido 3-acetoximetil o 3-carbamoiioximetil-7-amino-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

10 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R_1 representa un grupo combinado a nitrógeno o un $-CX'R''$ donde X' es oxígeno o azufre y R'' es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, amino sustituído, un radical alifático, un radical aromático, un radical oxialifático o un radical oxiaromático.

15 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un éster de ácido 3- CH_2A -7-acilamino-7- R_1 -3-cefem-4-carboxílico y el S-óxido correspondiente, donde A representa hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclooxi, ariltio, heterociclotio, sulfamoiioxo, alquiltio, aralquiltio, aciloxi, aciltio, isotiouronio, alquilsulfoniloxi o una amina terciaria heterocíclica y R_1 representa hidroxilo sustituído, mercapto sustituído, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituído, ciano, un grupo combinado a nitrógeno, un sustituyente conteniendo carbonilo o tiocarbonilo unido por dicho radical carbonilo o tiocarbonilo, halógeno, fosfona, o un grupo fosfona sustituído, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un éster de ácido 3- CH_2A -7-azido-7- R_1 -3-cefem-4-carboxílico o el S-óxido correspondiente

20

25

30

be



1 donde A y R₁ son los definidos anteriormente, con un agente reductor en presencia de un agente acilante, preferiblemente un anhídrido de ácido.

5 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el agente reductor es hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal noble.

10 11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el agente acilante es un anhídrido de un ácido de fórmula R₁₁R₁₀CHCOOH donde R₁₀ representa hidrógeno, halógeno, guanidino, tetrazolilo o un grupo amino bloqueado, fosfono, hidroxilo, carboxi o sulfo y R₁₁ representa fenilo, fenilo sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, heterociclos sustituidos, feniltio, grupos tio heterocíclico o heterocíclico sustituido, ciano, o un derivado del mismo.

15 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el éster es éster metílico, tricloroetílico, alílico, bencílico, benzohidrílico, o-nitrobencílico, p-me-toxibencílico, trimetilsilílico o fenacílico y A es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclooxi, ariltio, heterociclotio, sulfamoiloxi, alquiltio, aralquiltio, aciloxi, aciltio, isotiouronio, alquilsulfoniloxi o una amina terciaria heterocíclica.

20 25 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que R₁ representa hidroxilo sustituido o mercapto sustituido, preferiblemente alcoxi y todavía mejor metoxi.

30 14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que R₁ representa hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, preferiblemente metilo.

Be



1

15. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que R_1 representa ciano o $-CX'R''$ donde X' es oxígeno o azufre y R'' es hidrógeno, amino, amino sustituido, un radical alifático, un radical aromático, un radical oxialifático o un radical oxiaromático.

5

16. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que R_1 representa un grupo combinado a nitrógeno y preferiblemente amino sustituido.

10

17. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que R_1 representa fosfono, fosfono sustituido o halógeno.

15

18. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que se hace reaccionar con un agente reductor, en presencia de un agente acilante, un éster fácilmente escindible de ácido 3-carbamoiloximetil o 3-acetoximetil-7-azido-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

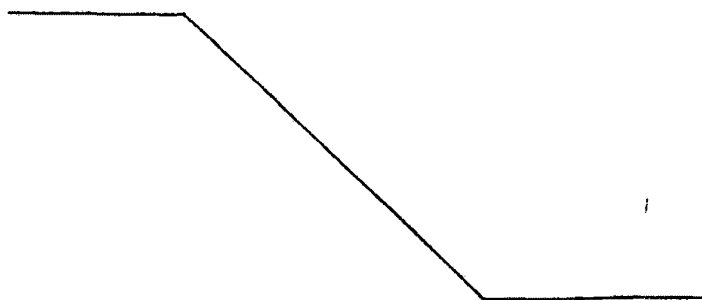
20

19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el agente acilante es cloruro de tienilacetilo o anhídrido tienilacético.

25

20. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UN ESTER DE ACIDO 3- CH_2A -7- R_1 -7-ACILAMINO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO".

30





ABP

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de ciento cinco páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 5 de octubre de 1973.

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

15

20

25

30