

Int. Cl. C07D//A61K

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

NUMERO 419.395

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un_a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

New Jersey, USA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UN ESTER DE ACIDO 3-CH₂A-7-AMINO-7-

R₁-3-CEFEM-4-CARBOXILICO".

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

-1-

Presentadas provisionalmente en esas fechas y completadas
en el mismo día 30-4-71

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-aminocefalospo-
ránico con un sustituyente en la posición 7.

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

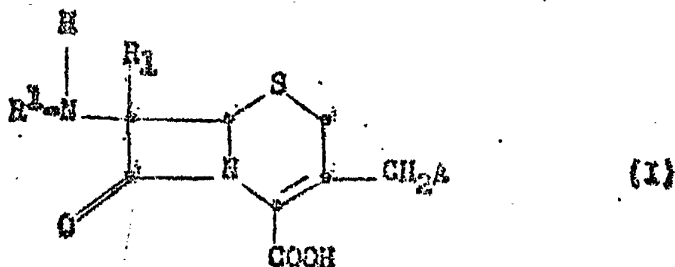
20 Además, los antibióticos conocidos tienen el inconveniente de que solamente son efectivos contra ciertos tipos de microorganismos y no son efectivos contra una --
amplia gama de agentes patógenos.

 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 Δ^3 -cefam, a saber un anillo de deshidrotiazina con una beta-lactama fusionada, contiene un sustituyente --
en la posición 7. Así, estas nuevas cefalosporinas que pue-

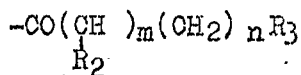
1 den ser representadas por la fórmula estructural:



10 [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 antibióticas.

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

Estos radicales acilo pueden representados por la fórmula general:



25 donde R₂ es un radical del 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 del grupo ácido:

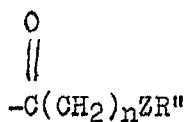
30



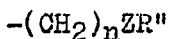
1 donde R'' representa un grupo alquilo, alqueni-
lo de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin susti-
5 tuir; arilo, aralquilo; cicloalquilo; o un grupo heteroa-
rilo o hereroaralquilo. Estos grupos pueden estar sin sus-
tituyentes o pueden estar sustituidos con radicales de al-
quilo, alcoxi, halogeno, ciano, carboxi, sulfoamino, cara-
moilo, sulfonilo, azido, amino, amino sustituido, haloal-
10 quilo, 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,
15 metilo cianometilo, 2-pentenilo, n-amilo, n-heptilo, etilo,
3-ó 4-nitrobencilo, fenetilo, beta, beta-difeniletilo, me-
tildifenilmetilo, trifenilmetilo, 2-metoxifenilo, 2,6- di-
metoxifenilo, 2,4,-6-trimetoxifenilo, 3,5-dimetil-4-isoxa-
zolilo, 3-butil-5-metil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-fenil-3-
20 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-bezoilamino-4-carboxi-n-butilo, p-ami-
nobencilo, o-aminobencilo, m-aminobencilo, (3-piridil)metilo,
2-etoxi-1-naftilo, 3-carboxi-2-quinoxalinilo, 3-(2,6-diclo-
25 rofenil)-5-(2-furil)-4-isoxazolilo, 3-fenil-4-isoxazolilo,
5-metil-3-(4-guanidinofenil)-4-isoxazolilo, 4-guanidinometil-
fenilo, 4-guanidinometilbencilo, 4-guanidinobencilo, 4-
fuanidinofenilo, 2,6-dimetoxi-4-guanidinofenilo, o-sulfoben-
cilo, p-carboximetilbencilo, p-carbamoilmetilbencilo, n-
30 fluorbencilo, m-bromobencilo, p-clorobencilo, p-metoxibenci-

1 lo, 1-naftilmetilo, 3-isotiazolilmetilo, 4-isotiazolilme
tilo, 5-isotiazolilmetilo, 4-piridilmetilo, 5-isoxazolil-
metilo, 4-metoxi-5-isoxazolimetilo, 4-metil-5-isoxazolil
5 metilo, 1-imidazolilmetilo, 2-benzofuranilmetilo, 2-indo
lilmetilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 2-(5-nitrofura-
nil) vinilo, fenilo, o-metoxifenilo, o-clorofenilo, fenil
fenilo, p-aminometilbencilo, 1-(5-cianotriazolil) metilo,
difluormetilo, diclorometilo, dibrometilo, 1-(3-metilimida
10 zolil) metilo, 2-ó 3- (5-carboximetiltienil) metilo, 2-ó 3-
(4-carbamoyltienil) metilo, 2-ó 3-(5-metiltienil)-metilo,
2-ó 3-(5-metoxitienil) metilo, 2-ó 3-(4-clorotienil)-meti-
lo, 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) metilo, 2-(5-nitroduril) metilo, 3-furilmeti-
15 lo, 2-tienilmetilo, 3-tienil metilo y tetrazolilmetilo.

El grupo acilo también puede ser un radical de fórmula



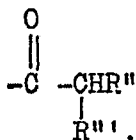
20 donde n es 0-4, Z representa oxígeno o azufre y R'' es el
definido anteriormente. Son miembros representativos del
sustituyente



25 que pueden ser mencionados los siguientes: aliltiométilo,
feniltiométilo, butilmercaptometilo, alfa-clorocrotilmer-
captometilo, fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxibutilo, feno-
xibencilo, difenoximetilo, dimetilmetoximetilo, dimetilbu-
toximetilo, dimetilfenoximetilo, 4-buanidinofenosimetilo,
4-piridiltiométilo, p-(carboximetil)fenoximetilo, p-(carbo-
30 ximetil) feniltiométilo, 2-tiazoliltiométilo, p-(sulfo) fe-

1 noximetilo, p-(sulfo)-feniltiometoilo, p-(carboxi) fenoxime-
tilo, p-(carboxi) feniltiometoilo, p-(carboximetil) fenoxi-
metilo, p-(carboximetil) finiltiometoilo, 2-pirimidiniltio-
metilo, feniltiometoilo, 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftil) oxome-
5 tilo, 6,8-bis(metiltio) octanoilo.

Alternativamente, el grupo acilo puede ser un ra-
dical de fórmula



10

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



15

20

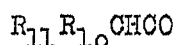
que pueden ser mencionados los siguientes: alfa-aminobencilo,
alfa-amino-2-tenilo, alfa-metilaminobencilo, alfa-amino- γ -
metilmercaptopropilo, alfa-amino-3- ó 4-clorobencilo, alfa-
amino-3 ó 4- hidroxibencilo, alfa-amino-2,4-diclorobencilo,
alfa-amino-3,4-diclorobencilo, D(-)-alfa-hidroxibencilo,
alfa-carboxibencilo, alfa-amino-3-tenilo, alfa-amino-2-te-
nilo, D(-)-alfa-amino-3-cloro-4-hidroxibencilo, D(-)-alfa-
25 amino-3-tenilo, 1-aminocicloexilo, alfa-(5-tetrazolil)benci-
lo, alfa-sulfaminobencilo, alfa-sulfamino-3-tenilo-, alfa-
(N-metilsulfamino)bencilo, D(-)-alfa-guanidino-2-tenilo, D
(-)-alfa-guanidinobencilo, alfa-guanilureidobencilo, alfa-
hidroxibencilo, alfa-azidobencilo, alfa-fluorbencilo, 4-(5-
30 metoxi-1,3-oxadiazol)-aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)

30

1 hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)carboximetilo, 4-
(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-sul
5 fadiazol)hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)carboxi
metilo, 2-(5-clorotienil)aminometilo, 2-(5-clorotienil)hidro
ximetilo, 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-benzotienil
aminometilo, 2-benzotienilhidroximetilo, 2-benzotienilcarbo
10 ximetilo, 2-azidoocetil-3-fenil-3-azidometilo, alfa-sulfoben-
cilo y alfa-fosfonobencilo.

Alternativamente, el grupo R'-^HN- puede ser un gru
po sulfonamido como fenilsulfonamido, etilsulfonamido, ben
cilsulfonamido, 2,5-dimetilsulfonamido, 4-clorosulfonamido,
15 4-clorofenilsulfonamido, 4-metoxisulfonamido y similares.

Los sustituyentes acilo de fórmula general



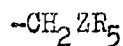
20 donde R₁₀ y R₁₁ son los definidos más adelante, representan
un grupo preferido de sustituyentes debido a su actividad -
antibiótica generalmente útil. R₁₀ representa hidrógeno haló-
geno, amino, guanidino, fosfona, hidroxil, tetrazolilo, car-
boxisulfo o sulfamino. R₁₁ representa fenilo, fenilo susti-
tuido, un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis
25 miembros conteniendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o
nitrógeno en el anillo, heterociclos sustituidos, feniltio,
grupos tioheterocíclico o heterocíclico sustituido o ciano.
Los sustituyentes pueden ser halógeno, carboximetilo, guani-
dino, guanidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, ni-
30 tro, metoxi o metilo. Como ejemplos de estos sustituyentes

1 preferidos podemos mencionar los siguientes: fenacetilo,
3-bromofenilacetilo, p-aminometilfenilacetilo, 4-carboxil
metilfenilacetilo, 4-carboxamidometilfenilacetilo, 2-furil
5 acetilo, 5-nitrofurilacetilo, 3-furilacetilo, 2-tienilace-
tilo, 5-clorotienilacetilo, 5-metoxicienilacetilo, alfa-
guanidino-2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 4-metiltienila-
cétilo, 3- isotiazolilacetilo, 4-metoxi-isotiazolilacetilo,
4-isotiazolilacetilo, 3-metilisotiazolilacetilo, 5-isotia-
10 zolilacetilo, 3-cloroisotiazolilacetilo, 3-metil-1,2,5-oxa-
diazolilacetilo, 1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, 3-metil-1,2,
5-tiadiazolil-4-acetilo; 3-cloro-1,2,5-tiadiazolil-4-aceti-
15 lo, 3-metoxi-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, feniltiacetilo,
4-piridiltioacetilo, tetrazolilacetilo, alfa-fluorfenilace-
tilo, D-fenilglicilo, 3-hidroxi-D-fenilglicilo, 2-tienilgli-
cilo, 3-tienilglicilo, fenilmalonilo, 3-clorofenilmalonilo,
2-tienilmalonilo, 3-tienilmalonilo, alfa-fosfonofenilaceti-
18 lo, alfa-sulfaminofenilacetilo, alfa-hidroxifenilacetilo,
alfa-tetrazolilfenilacetilo, alfa-sulfofenilacetilo.

20 El sustituyente A en la fórmula I anterior puede
ser hidrógeno, hidroxilo, halógeno, mercapto, aciloxi, acil-
tio, hidroxilo sustituido, mercapto sustituido, un grupo amo-
nio cuaternario, azido, amino, o un grupo amino N-sustitui-
do. Alternativamente, CH₂A puede ser sustituido por un grupo
formilo.

25 Así, CH₂A puede ser halometilo como clorometilo,
bromometilo o fluormetilo.

Quando A es un grupo hidroxilo sustituido o mercap-
to sustituido, puede ser descrito mediante la fórmula



30

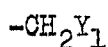
1 donde Z es oxígeno o azufre y R₅ es un grupo acilo; un grupo alquilo, alqueno o alquino inferior, de cadena lineal o ramificada; un grupo arilo; un grupo aralquilo; o un grupo heterocíclico como heteroarilo o heteroalquilo.

5 Estos grupos pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos con radicales como alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, carboxi, carbamoilo, azido, sulfo, amino, sustituido, haloalquilo, carboxialquilo, 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, metiltiometilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, benzoiloximetilo, (p-clorobenzoil)oximetilo, (p-metilbenzoil)oximetilo, pivaloiloiloximetilo, (1-adamantil)carboximetilo, butanoiloximetilo, carbanoiloximetilo, (N-metilcarbamoil)oximetilo, (N-etilcarbamoil)oximetilo, N-(2-cloroetil)carbamoil oximetilo, (N-fenilcarbamoil)oximetilo, (N-p-sulfonilcarbamoil)oximetilo, p-carboximetilcarbamoiloximetilo, metoxicarboniloximetilo, isobutanoiloximetilo, ciclobutilcarboniloximetilo, carbamoiltiometilo, (etoxitiocarbonil)tiometilo, (n-propoxitiocarbonil)tiometilo, (ciclopentanoxitiocarbonil)tiometilo, metiltiometilo, N,N-dietiltiocarbamoiltiometilo, N-metilpiperazinio-1-tiocarboniltiometilo, N,N-dimetilpiperazinio-1-tiocarboniltiometilo, 2-furoiltiometilo, isotiouronometilo, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilo, p-tolilsulfoniltiometilo, mesiloximetilo, 1-metil-1,2,3,4-tetrazolil-5-tiometilo, tosiloiloximetilo, sulfamoiloximetilo, 1-naftoiloiloximetilo, 2-furilacetoximetilo, cinamoiloximetilo, p-hidroxicinamoiloximetilo, p-sulfocinamoiloximetilo y 1R:2S-epoxipro

1 pilfosfoniloximetilo.

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

5 El sustituyente CH_2A también puede ser un grupo de fórmula general:



10 donde Y representa amino o amino sustituidos incluidos los grupos heterociclos nitrogenados y heterociclos sustituidos. Como ejemplos de estos grupos podemos mencionar los siguientes: aminometilo, acetamodometilo, carbamoilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo, N-(2-cloroetil)aminometilo, 5-cianotriazol-1-ilmetilo, 4-metoxicarboniltriazo-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-bromo piridinio, 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, aralquiloxi, heterociclooxi, mercapto, alquiltio, ariltio, aralquiltio, heterociclotio, amino, alquilamino, alcanoil-

30

1 mino, hidroxifenilo, aciltio, aciloxi, isotiouronio, sul-
famoilloxi, amonio cuaternario, una amina terciaria hetero
cíclica, alquilsulfoniloxi y (cis-1,2-epoxipropil)fosfona.
5 Los heterociclos pueden ser un heteroanillo de 5 ó 6 miem-
bros conteniendo uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno,
o azúfre. El grupo acilo puede ser un grupo alcanóilo in-
ferior de 2 a 6 átomos de carbono, carbamoílo tiocarbamoí-
lo y los derivados N-alquílicos o N,N-dialquílicos del -
mismo, El grupo alquilo de los sustituyentes anteriores -
10 contiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede contener otros
radicales sustituyentes tales como alcoxi, halógeno, amino,
ciano, carboxi, sulfo y similares.

15 El sustituyente R_1 en la fórmula I anterior pue-
de ser hidroxí, mercapto, o grupos hidroxí y mercapto sus-
tituidos; un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituidos;
ciano o un sustituyente conteniendo carbonilo o tiocarboni-
lo unido por dicho radical carbonilo o tiocarbonilo; un -
grupo combinado con nitrógeno; halógeno; o un grupo fosfo-
no o fosfona sustituido.

20 El sustituyente oxi o tio representado por R_1 en
la fórmula I puede ser hidroxí o mercapto o un grupo hidro-
xi o mercapto sustituido tal como $-XR'$, donde X es oxígeno
o azúfre y R'_1 es un grupo hidrocarbilo, preferiblemente un
grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramificada y de
25 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquénilo inferior o al-
quinilo inferior de cadena lineal o ramificada y de 3 a 6
átomos de carbono, un grupo arilo monocíclico como ferilo
o un grupo aralquilo como bencilo. Estos grupos alquilo,
alquénilo, alquinilo, arilo o aralquilo pueden estar susti-
30 tuídos con grupos como hidroxí, halógeno, nitro, amino, -

1 carboxi, sulfo y similares. Otros sustituyentes específicos representados por R₁ que podemos mencionar son los --
grupos de fórmula -OCN, -SCN, -ONR₃ R₄, -OAc, -SO₃R₂, -
5 SAc, -SO₂NH₂, -OCD₃, -SO₂NR₃R₄, -SO₂NR₃R₄, -OCOOR₂, -
SOR₂, -OCOSR₂, -OCONR₃R₄ y similares, donde Ac representa
un grupo acilo como alcanoilo inferior, R₃ y R₄ representan hidrógeno, alquilo inferior, acilo y alcoxi inferior
-y R₂ representa alquilo inferior, haloalquilo inferior, arilo, aralquilo y derivados sustituidos de estos grupos.

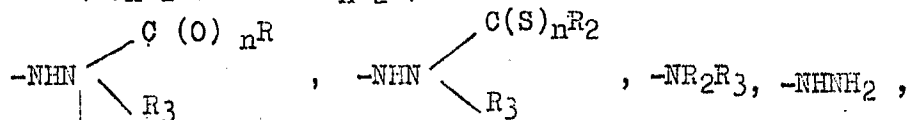
10 Cuando R₁ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, puede ser alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, aralquilo, cicloalquilo, un grupo arilo monocíclico o un grupo heterocíclico monocíclico que también puede estar sustituido como uno ó más grupos como halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, nitro, sulfonilo, sulfamilo,
15 lo, aciloxi, carbamoilo, carboxi, carboxamido y carboxamido N-sustituido.

R₁ en la fórmula I anterior representa ciano o un grupo de fórmula general -CX' R'', donde X' es oxígeno o azufre y R'' es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto,
20 amino, amino sustituido, un radical alifático, un radical aromático, un radical oxialifático, o un radical oxiaromático. Como ejemplos de estos sustituyentes podemos mencionar los siguientes:

25 -COOH, -CSSH, -COR₂, -COOR₂, -COSR₂, -CSSR₂, -CONH₂, -CSNH₂,
-CSR₂, -CONHR₂, -CSNH, -CONR₃R₄ y -CSNR₃R₄ donde R₂ representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y R₃ y R₄ representan hidrógeno ó R₂.

30 R₁ en la fórmula I anterior representa un grupo combinado con nitrógeno tal como amino ó amino sustituido,

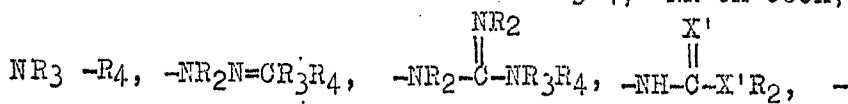
1 nitro, azido, nitroso, isocianato, isotiocianato e hidroxia-
mino. Como ejemplos específicos de grupos combinados con
nitrógeno podemos mencionar los siguientes: $-NH_2$, $-NHR_2$,
5 $NHC(O)_nR_2$, $-NHC(S)_nR_2$,



10 $-NHNHR_2R_3$, $-NNR_2$, NR_3OH , $-NHCNHNH_2$, $-NHCNHNHR_2R_3$, $-NO_2$, NO ,
 $-NCO$, N_3 y $-NCS$, donde R_2 representa un grupo alquilo in-
ferior de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de car-
bono, R_3 representa R_2 ó hidrógeno y n representa el nú-
mero entero 1 ó 2.

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

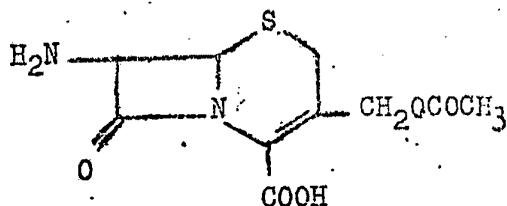
sustituído de fórmula $-P \begin{cases} O \\ Y' \\ Z' \end{cases}$ donde Y' y Z' son iguales o
diferentes y representan $-OR_2$, $-NR_3R_4$, $-NR-CH-COOH$, $-NR_2$



$-NH-\overset{X'}{\parallel}C-NR_3R_4$, $-NC=X'$, $-OCOR_2$ y $-N_3$, donde R_2 represen-
ta hidrógeno o un radical hidrocarbilo, R_3 y R_4 represen-
tan hidrógeno, hidrocarbilo, alcoxi o un radical acilo y X'
25 representa oxígeno o azufre.

De acuerdo con la nomenclatura de los compuestos
de cefalosporina utilizada en esta técnica, el compuesto -
obtenido por hidrólisis de cefalosporina C, que puede ser
representado por la fórmula estructural

1

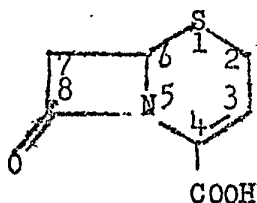


5

es denominado ácido 7-aminocefalosporánico ó 7-ACA.

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

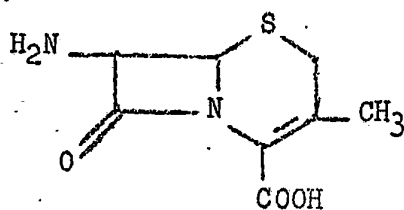
10



15

Por lo tanto, un compuesto de fórmula

20

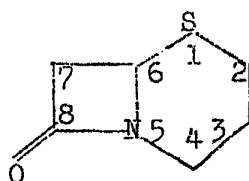


es denominado ácido 3-metil-7-aminodecephalosporánico utilizado este sistema de nomenclatura.

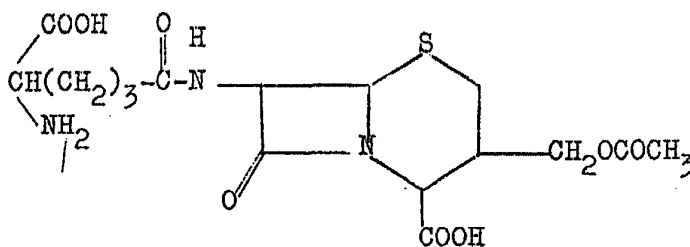
25

Los compuestos de cefalosporina también son designados convenientemente como compuestos "cefam" conteniendo la estructura básica de beta-lactama y tiazina de anillo fusionados

30



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



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

De acuerdo con la presente invención, se provee
un procedimiento para la preparación de un éster de ácido
15 3-CH₂A-7-amino-7-R₁-3-cefem-4-carboxílico y el correspon-
diente S-óxido, donde A representa un miembro seleccionado
de la serie que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno,
azido, ciano, mercapto, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, hete-
rociclooxi, ariltio, heterociclotio, sulfamiloxi, alquil-
20 tio, aralquiltio, aciloxi, aciltio, isotiouronio, alquilsul-
foniloxi y una amina terciaria heterocíclica y R₁ represen-
ta un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidro-
xi, mercapto, hidroxilo sustituido, mercapto sustituido, hidro-
carbilo, hidrocarbilo sustituido, ciano, un sustituyente -
25 conteniendo un miembro seleccionado de la serie que consis-
te en carbonilo y tiocarbonilo unido por dicho radical se-
leccionado entre carbonilo y tiocarbonilo, halógeno, fosfono
y un grupo fosfono sustituido, caracterizado dicho procedi-
miento porque consiste en hacer reaccionar un miembro selec-
30 cionado de la serie que consiste en un éster de ácido - -

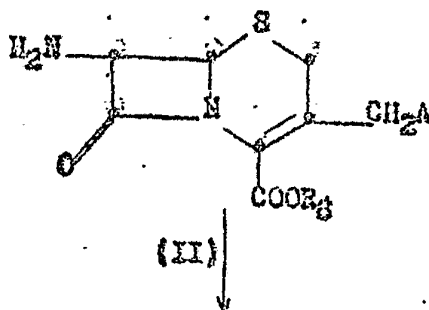
1

3-CH₂A-7-azido-7-R₁-3-cefem-4-carboxílico y el S-óxido correspondiente, donde A y R₁ son los definidos anteriormente, con un agente reductor y preferiblemente con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble. Se ha encontrado que las nuevas cefalosporinas pueden ser preparadas por procedimientos que pueden ser descritos mediante las siguientes ecuaciones:

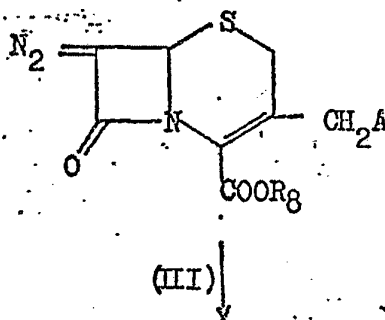
5

te las siguientes ecuaciones:

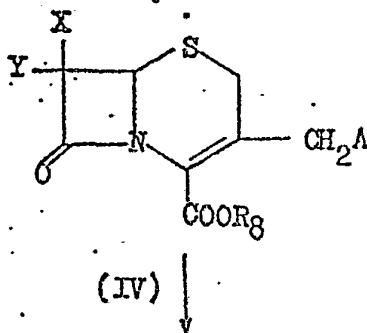
10



15



20



25

30

1

5

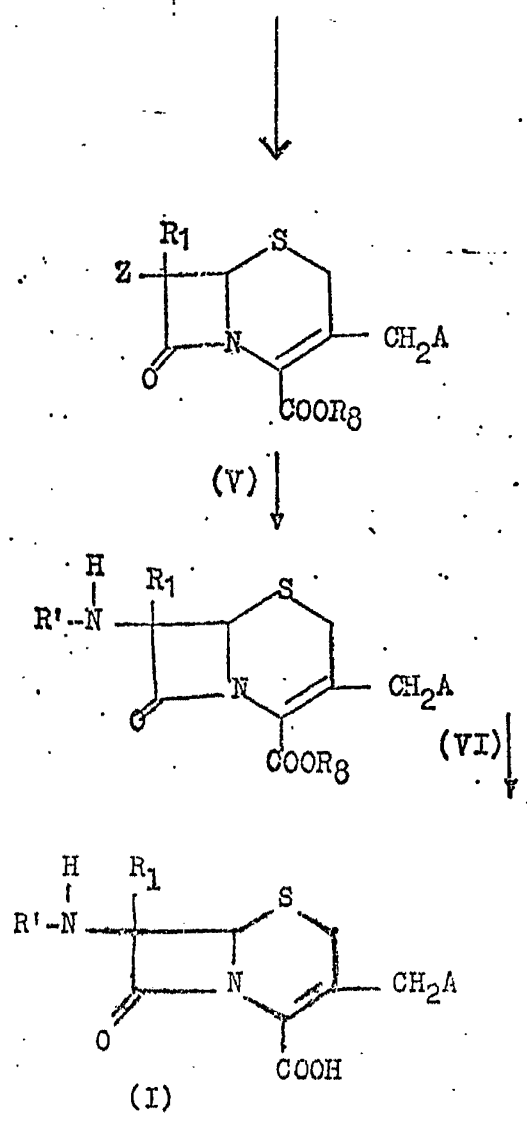
10

15

20

25

30



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

En el esquema de reacción anterior, el compuesto de partida es un derivado del ácido 7-aminocefalosporánico (II), también denominado aquí 7-ACA, donde el grupo carboxi está preferiblemente bloqueado, por ejemplo mediante la formación de un éster adecuado. Por lo tanto, el 7-ACA o sus análogos con un sustituyente diferente en 3 pueden ser esterificados por métodos conocidos en esta técnica para obtener, por ejemplo, los ésteres donde R₈ representa un grupo alquilo o alquilo sustituido tal como metilo, terc-

1 butilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo y similares, un
haloalquilo como triclوروetilo, un grupo alqueno como -
alilo, un grupo alquino como propargilo, un grupo aral-
quilo como bencilo, benzohidrilo, o-nitrobencilo, 3,5-dini-
5 trobencilo 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 tricloroacetoxycarbonilo. El éster (II) es con-
vertido en el correspondiente éster de ácido 7-diazocefalo-
10 poránico o éster de ácido 3-CH₂A-7-diazocefalosporánico -
(III) por reacción con nitrito. El 7-diaziéster (III) es
convertido por reacción con un compuesto o compuestos pseu-
dohalogenados o con un compuesto que actúa como pseudohaló-
15 geno, para formar el producto intermedio (IV) donde X re-
presenta halógeno del grupo formado por bromo, cloro y yo-
do u otro grupo saliente e Y es un sustituyente nitrogena-
do ó R₁. El compuesto intermedio (IV) es convertido des- -
pués en el compuesto (V), donde R₁ representa un sustituye-
yente distinto del hidrógeno y Z representa un grupo nitro-
20 genado que es fácilmente convertible en amino o acilamino.
El compuesto (V) se convierte después en el éster de cefa-
losporina deseado (VI) que se puede hacer reaccionar para
obtener el correspondiente ácido de cefalosporina o una sal
del mismo. Asimismo, el sustituyente en la posición 3 del
25 núcleo de Δ^3 -cefam puede ser convertido en los otros sus-
tituyentes de la fórmula -CH₂A por métodos conocidos en es-
ta técnica y por los descritos aquí. Los procedimientos pa-
ra efectuar las diversas etapas del esquema de reacción an-
terior se comprenderán más fácilmente mediante las descrip-
30 ciones detalladas de los métodos que pueden ser utilizados

1 para efectuar estos procesos, dadas a continuación.

El material de partida en el proceso anterior --
puede ser 7-ACA o un ácido 3-CH₂A-7-aminodecefalosporánico
que se hace reaccionar primero para bloquear o proteger el
5 grupo carboxi. Uno de estos grupos protectores es el trial
quil(inferior) sililo, que es empleado por tratamiento del
ácido cefalosporánico de partida, por ejemplo ácido 3-carba
moiloximetil-7-aminodecefalosporánico, con hexanetildisila
zано para dar el correspondiente 3-carbamoiloximetil-7-ami
10 nodecefalosporanato de trimetilsililo. Como ejemplos de --
ácidos 3-CH₂A-7-aminodecefalosporánicos especialmente ade
cuados podemos mencionar aquellos en los que A representa
hidrógeno, hidroxí, azidó, halógeno, una amina terciaria,
isotiocuronio, un grupo alcoxi inferior o alquiltio inferior,
15 un grupo aciloxi o aciltio o un sustituyente oxiheterocíclico
o tiheterocíclico. Cuando A es halógeno, puede ser -
fluor, cloro o bromo. Cuando A representa un grupo alcoxi -
inferior o alquil (inferior) tio puede ser un grupo como me
toxi, metiltio, terc-butiloxi, terc-butiltio y similares.
20 Cuando A representa un grupo aciloxi o aciltio, puede ser un
grupo como acetoxi, benzoiloxi, cinamoiloxi, p-sulfocinamoil
loxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi, adamantoiloxi, carbamoilo
xi, n-metilcarbamoiloxi, N-p-sulfofenilcarbamoiloxi, N-p-
carboximetilfenilcarbamoiloxi, N-cloroetilcarbamoiloxi, N,N-
25 dietilditiocarbamoiloxi, N,N-dimetilpiperidinoditiocarbamoil
loxi, mesiloxi, sulfamoiloxi y 1R:2-1,2-epexipropilfosfonilo
xi, Cuando A es un grupo oxiheterocíclico o tiheterocíclico,
puede ser un grupo como 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tio y
4-carboxamido-1,3,4-tiadiazolil-2-tio. Cuando A representa
30 una amina terciaria, puede ser piridinio y similares.

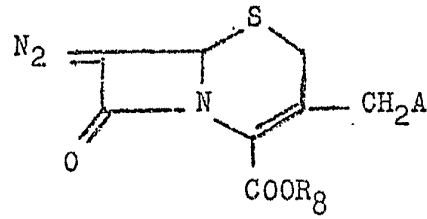
1 Los 3-metil-7-aminodecefalosporanatos que son
empleados como intermediarios son sintetizados por trata-
miento del ácido 3-metil-7-aminodecefalosporánico apropia-
do con un agente acilante como haluro de tricloroetoxicar-
5 bonilo o ter-butocicloroformiato para dar ácido 3-metil-7
beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporánico o ácido 3-
benzoiltiometil-7beta-terc-butoxicarboxamidodecefalosporá-
nico. El ácido 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodece-
falosporánico intermedio así obtenido puede ser tratado --
10 después con bromuro de p-metoxibencilo o bromuro de o-nitro
bencilo para dar 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodece-
falosporanato de p-metoxibencilo ó 3-metil-7beta-tricloroe-
toxicarboxamidodecefalosporanato de O-nitrobencilo y el com-
puesto así obtenido es tratado después con cic en una solu-
15 ción ácida para dar el 3-metil-7-aminodecefalosporanato de
p-metoxibencilo o el 3-metil-7-aminodecefalosporanato de -
O-nitrobencilo deseado.

 La diazotación del 7-aminoéster se realiza por --
procedimientos muy conocidos en esta técnica. Así, se efec-
20 túan convenientemente en un medio disolvente acuoso o hidro
orgánico, por ejemplo por reacción con nitrito sódico en --
presencia de un ácido o por reacción con un nitrito orgáni-
co. Los disolventes orgánicos adecuados para efectuar esta
reacción son los que no contienen un hidrógeno activo. Como
25 ejemplos de estos disolventes podemos mencionar el cloruro
de metileno, éter, benceno, tolueno, cloroformo y similares.
La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas
comprendidas entre 0 y 50 °C aproximadamente; habitualmente
lo más conveniente es efectuarla a la temperatura ambiente.
30 El aislamiento del compuesto diazo deseado se realiza fácil

1 mente por métodos conocidos.

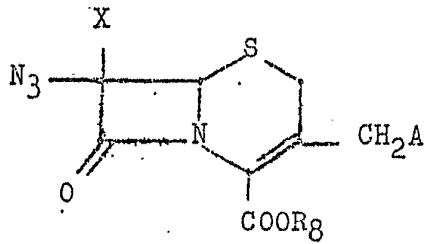
Las nuevas cefalosporinas se pueden obtener mediante los siguientes procesos:

5



10

(III)



15

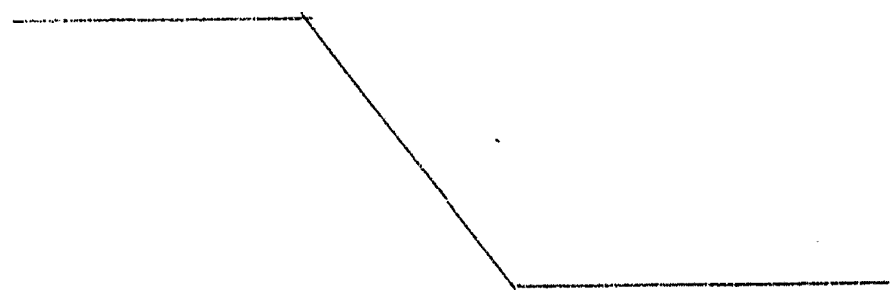
(VII)



20

25

30



1

5

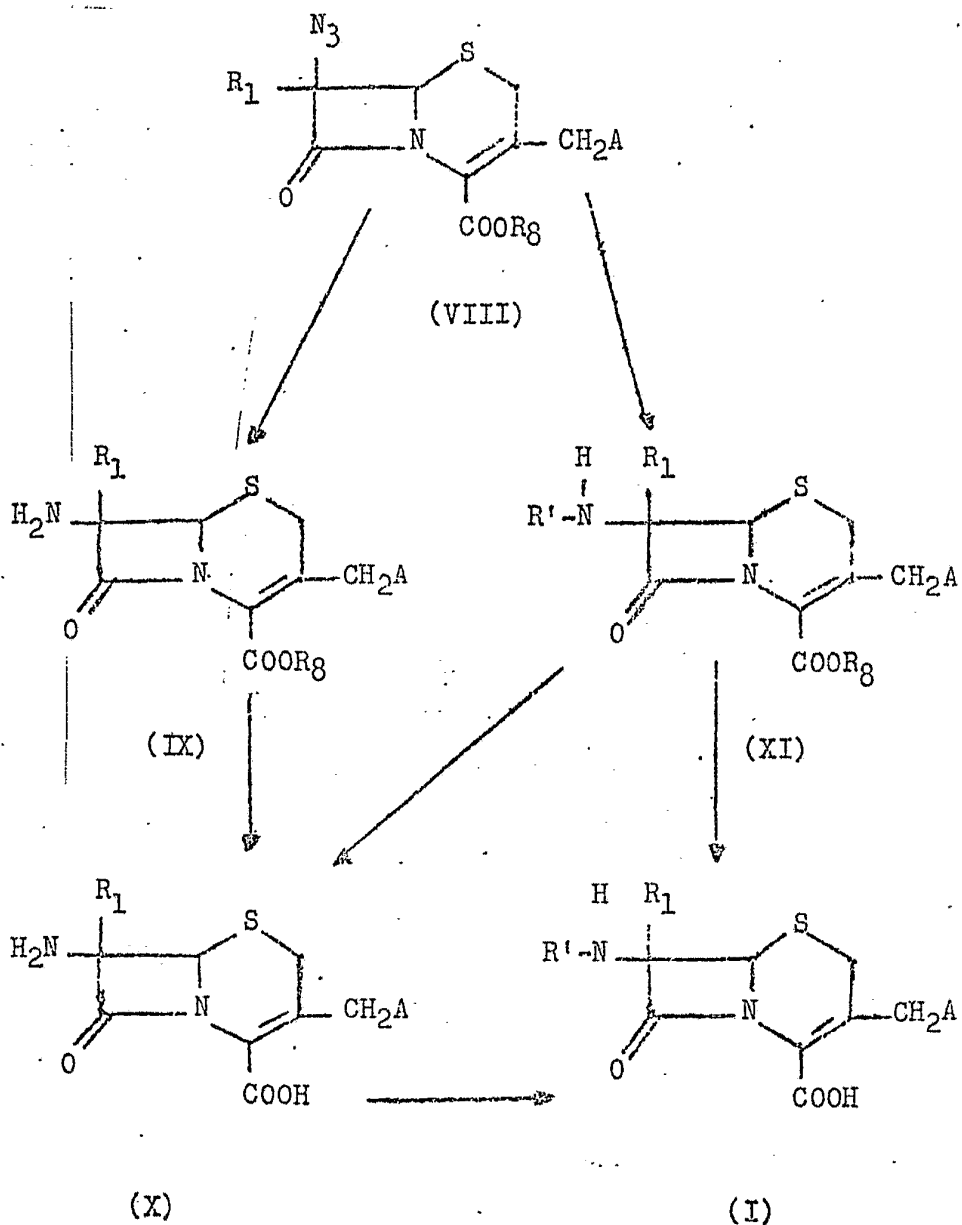
10

15

20

25

30



donde los sutituyentes son los definidos anteriormente.

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

1 7-halo-7-azidocefalosporánico intermedio (VIII) que por
reacción con un reactivo nucleófilo es convertido en el
éster de ácido 7- R₁ -7- azidocefalosporánico deseado -
(VIII) Este producto intermedio es reducido y acilado en
5 una etapa para formar el éster cefalosporánico sustituido
(XI) que después puede ser escindido para separar el gru-
po bloqueante y obtener el ácido defalosporánico o una sal
del mismo (X). Alternativamente, como indica el esquema de
reacción, el éster de ácido 7-R₁-7-azidocefalosporánico -
10 (VIII) es reducido al éster de ácido 7-R₁-7-aminocefalospo-
ránico (IX) que puede ser acilado para producir el éster
de ácido 7-R₁-7-acilaminocefalosporánico (XI). De esta --
forma se puede obtener el siguiente compuesto: 7-alfa-ben-
zohidriloxicarbonilfenilacetamido)-7-(L-2-benzohidriloxi-
15 carbonil-2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi) cefalosporanato
de benzohidrilo y este intermediario puede ser tratado con
ácido trifluoracético y bicarbonato sódico para dar 7-(1-2
carboxi-2-aminoetoxi)-7-(alfa-carboxifenilacetamido) cefa-
20 losporanato disódico. Alternativamente, el grupo éster del
compuesto (IX) puede ser escindido para obtener el ácido
libre (X) que puede ser acilado para formar la cefalospori-
na sustituida deseada o una sal de la misma. La etapa de
separación del grupo bloqueante se efectúa fácilmente por
25 métodos conocidos en esta técnica. Por ejemplo, un grupo
aralquilo como el éster bencilico se separa por reducción,
un éster sililico puede ser separado por hidrólisis para -
formar el ácido libre o una sal del mismo y un grupo benzob-
hidrilo se escinde fácilmente por reacción con ácido tri-
30 fluoracético en presencia de anisol. En este proceso, se
pueden utilizar otros ésteres que son fácilmente separa---

1 bles para formar el ácido libre, tales como los ésteres
tricloroetílico, ftalimidometílico, succinimidometílico,
p-metoxibencílico, o-nitrobencílico, fenacílico, terc-bu-
tílico y similares. Asimismo, como ya se ha discutido,
5 el 3-sustituyente en el núcleo de \triangle^3 -cefam puede ser
modificado siguiendo procedimientos conocidos en la téc-
nica para obtener las cefalosporinas sustituidas de fór-
mula I. De esta forma, puede prepararse el 3-benzoiltiome-
til-7-aminodecefalosporanato de fenacilo (obtenido - por
10 tratamiento de ácido 3-benzoiltiometil-7beta-terc-butoxi-
carboxamidocefalosporánico con alfa-bromoacetofenona)
mediante reacción de 3-benciltiometil-7beta-terc-butoxi-
carboxamidocefalosporanato de fenacilo con ácido trifluo-
racético. Además, el ácido 7-(D-alfa-aminofenilacetamido)
15 -7-metoxicefalosporánico puede ser preparado por este mé-
todo y convertido a su vez en la sal disódica de ácido 7-
(D-alfa-sulfoaminofenilacetamido)-7-metoxicefalosporánico
por tratamiento con trimetilamina/trióxido de azufre. De
acuerdo con otro método, el éster bencílico de estos pro-
20 ductos, por ejemplo 3-metil-7-(2-furilacetamido)-7-metoxi-
decefalosporanato de o-nitrobencilo, puede ser sometido a
irradiación en una atmósfera inerte y tratado con una ba-
se adecuada como bicarbonato sódico para dar el correspon-
diente producto 3-metil-7-(2-furilacetamido)-7-metoxidece-
25 falosporanato sódico.

La etapa de producción de la haloazida interme-
dia se realiza haciendo reaccionar el compuesto diazo con
una haloazida a una temperatura comprendida entre 0° y -
50°C durante un tiempo suficiente para completar la forma-
30 ción del compuesto deseado. La reacción se lleva a cabo

1 preferiblemente en un medio disolvente orgánico adecuado
que sea inerte frente a las sustancias reaccionantes. Va-
rios disolventes que no contienen un hidrógeno activo,
5 como cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno,
éter y similares o mezclas de los mismos proporcionan me-
dios adecuados para efectuar la reacción . En general, se
prefiere efectuar la reacción en presencia de una segun-
da azida de litio o una azida de amonio terciario, por -
ejemplo azida de trietilamonio, ya que bajo estas condi-
10 ciones se evita la formación del compuesto 7-dibromo inde-
seado. La haloazida se utiliza en ligero exceso sobre -
las cantidades estequiométricas. La cantidad de segunda -
azida no es crítica y generalmente es conveniente utili-
zar un exceso con objeto de obtener rendimientos máximos
15 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 cro-
matografía, de acuerdo con procedimientos muy conocidos
en esta técnica.

20 La siguiente etapa del procedimiento que com-
prende la sustitución del sustituyente halo por un grupo
nucleofílico se efectúa haciendo reaccionar la haloazida
con una sustancia capaz de proporcionar un grupo que reem-
25 place al halógeno. Esta reacción se lleva a cabo preferi-
blemente en presencia de un disolvente no reactivo adecua-
do, como cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno
éter, de petróleo y similares; de nuevo es conveniente e-
vitar el uso de cualquier disolvente que contenga un hidró-
30 geno activo. Así, de acuerdo con una realización específi-
ca de esta invención, el reactivo de desplazamiento nucleo

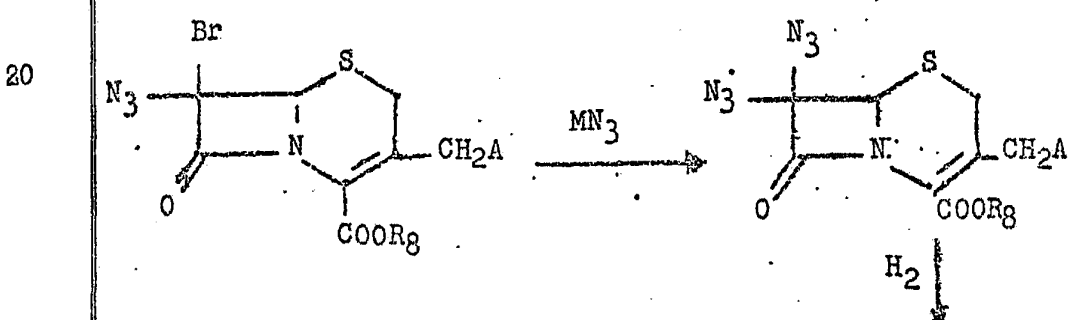
1 fílico puede ser un alcohol con metanol, etanol, fenol,
alcohol bencílico, un alcohol sustituido como 2-bromoeta-
5 nol, 2-metoxietanol, glicolamida, un éster de ácido gli-
cólico y similares, que da lugar al desplazamiento del --
grupo halógeno y a la introducción de un sustituyente me-
toxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, 2-bromoetoxi, metoxi, 2-
metoxietoxi, carbonilmetoxi o carbonilmetoxi esterificado,
respectivamente. La reacción se lleva a cabo preferible-
mente en presencia de un catión de metal pesado tal como
10 una sal de plata. Cuando la reacción se lleva a cabo ha-
ciendo reaccionar una sal de un ácido orgánico, preferible-
mente una sal de metal pesado como la sal de plata, se -
obtiene el correspondiente compuesto 7-aciloxi. Por ejem-
plo, por reacción de la haloazida con acetato de plata, -
15 benzoato de plata, terc-butilacetato de plata, fenilaceta-
to de plata, se obtiene el correspondiente intermediario
7-acetoxi, 7-benzoiloxi, 7-terc-butilacetoxi y 7-fenilace-
toxi. Los grupos acilo de estos diversos compuestos acilo-
xi pueden ser separados después para obtener el correspon-
20 diente compuesto 7-hidroxi. De esta forma se puede prepa-
rar el compuesto 7-(2-tienilacetamido)-7-hidroxicefalospo-
ranato sódico. Alternativamente, en este proceso de prepa-
ración de los compuestos 7-aciloxi la reacción puede ser -
llevada a cabo utilizando una sal del ácido apropiado y --
25 efectuando la reacción en presencia de una sal de metal pe-
sado como óxido de plata o tetrafluorborato de plata. Ha-
ciendo reaccionar el compuesto 7-hidroxi apropiado con clo-
ruro de aminocarbonilo, clorocarbonato de metilo y cloruro
de aminosulfonilo, se obtienen respectivamente los deriva-
30 dos 7-aminocarboniloxi, 7-metoxicarboniloxi y 7-aminosulfo

1 niloxi del 7-(2-tenilacetamido)cefalosporanato de benzo-
hidrilo.

5 En la siguiente etapa del procedimiento antes
descrito, el compuesto 7-azido-7-R₁ es reducido después
para dar el correspondiente compuesto 7-amino-7-R₁. Se -
pueden emplear varios métodos para efectuar esta reduc-
ción, pero generalmente se prefiere llevar a cabo la reduc-
10 ción del grupo azido a grupo amino por hidrogenación ca-
talítica empleando un catalizador de metal noble como pla-
tino, paladio u óxidos de los mismos. Estos procesos se -
llevan a cabo por procedimientos muy conocidos en esta --
técnica. Alternativamente, la reducción puede ser efectua-
da en presencia de un agente acilante adecuado para produ-
cir el compuesto 7-acilamido-7-R₁ deseado. El compuesto
15 7-amino puede reaccionar con agentes acilantes adecuados
utilizando procedimientos conocidos en esta técnica para
obtener los compuestos 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
20 compuesto --amido-7-halógeno puede ser reducido a la co-
rrespondiente amina y este último compuesto puede ser aci-
lado después para obtener el producto 7-acilamino-7-haló-
geno. Alternativamente, como ya se ha discutido, las eta-
pas de reducción y acilación pueden ser combinadas para -
25 producir el compuesto 7-acilamido sin separación y acila-
ción del intermediario 7-acilamido.

30 Los 7-amidocefalosporanatos producidos en los -
que el sustituyente en la posición 7 del núcleo cefam es-
tá unido al carbono 7 a través de sus correspondientes -
precursores 7-halo-7-azido. De acuerdo con este método de

1 preparación, un 7-halo-7-azidocefalosporanato es converti
do en el correspondiente 7,7-diazidocefalosporanato por
tratamiento con una azida de metal alcalino y este inter-
mediario es sometido después a reducción por hidrogena-
5 ción en presencia de un catalizador adecuado como, por -
ejemplo, un catalizador de paladio en carbón. El 7-amino-
7-azidocefalosporanato resultante es después acilado por
tratamiento con un haluro de acilo, un anhídrido de ácido
carboxílico o un haluro de sulfonilo y el 7-amido-7-azido
10 cefalosporanato así obtenido es sometido de nuevo a reduc-
ción y después convertido en el ácido libre por medios --
convencionales para dar el producto deseado. La siguiente
ecuación, en la que el agente acilante empleado es un halu
ro de acilo, ilustra este método de preparación; sin embar
15 go, debe entenderse que se puede utilizar cualquier otro
agente acilante en una reacción por lo demás análoga para
dar el producto ácido 7-amido- ó 7-sulfonamidocefalosporá
nico deseado:



1

5

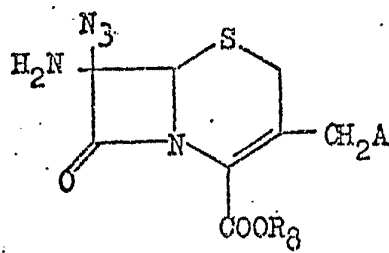
10

15

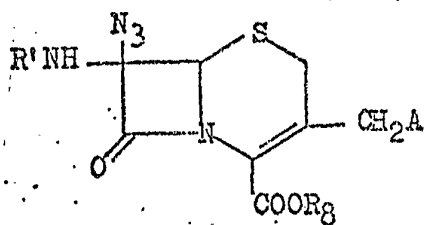
20

25

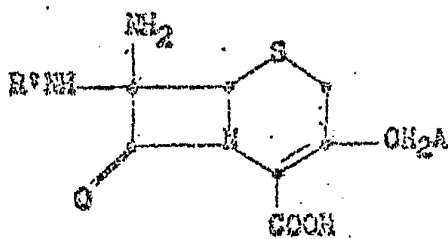
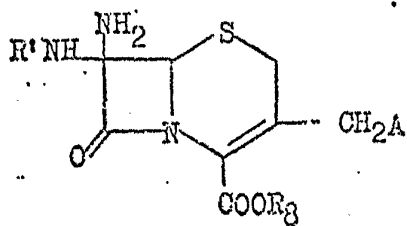
30



R' Cl



H2



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

5 Los ácidos 7-amido-7-aminocefalosporánicos son
intermediarios que reaccionarán en el átomo de nitrógeno
aminico con una amplia variedad de reactivos para dar los
derivados N-sustituídos y N,N-disustituídos de los mismos.
10 Así, por ejemplo, un ácido 7-amido-7-aminocefalosporánico
puede reaccionar con uno o más equivalentes de un aldehi-
do, como formaldehído, acetaldehído o propionaldehído y
similares o un aralcaldehído como benzaldehído y simila-
res, para dar el correspondiente ácido 7-amido-7-N-alqui-
l(o aralquil) cefalosporánico. De esta forma, se pueden
15 preparar los siguientes productos: ácido 7-(2-tienilaceta-
mido)-7-metilaminocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilaceta-
mido)-7-(N,N-dimetilamino)cefalosporánico.

20 Además de la reacción con aldehídos, un ácido 7-
amido-7-aminocefalosporánico puede ser tratado con un agen-
te 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-
25 sulfonamido) cefalosporánico. De esta forma, se pueden ob-
tener los siguientes productos: ácido 7-(2-tienilacetami-
do)-7-sulfonamidocefalosporánico, ácido 7-(2-tienilacetami-
do)-7-acetamidocéfalosporánico y ácido 7-(2-tienilacetami-
do)-7-metanosulfonamidocefalosporánico.

30 Los ácidos 7-amido-7-aminocefalosporánicos en
los que el radical 7-amino es sustituido por ureido o un

1 N,N-dialquillureido son obtenidos convenientemente por -
tratamiento del primero con el haluro de carbamoilo o el
haluro de N,N-dialquilcarbamoilo apropiado. De esta forma
es posible sintetizar los siguientes productos: ácido 7-
5 (2-tienilacetamido)-7-ureidocedalosporánico y ácido 7-
(2-tienilacetamido)-7-(N,N-dimetilureido)cefalosporánico.
Análogamente, los derivados de ácido 7-amido-7-guanidino-
cefalosporánicos se obtienen tratando simplemente el pre-
cursor ácido 7-amido-7-aminocefalosporánico con N-amidino-
10 3,5-dimetilpirazol. De esta forma se obtiene el producto
ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-guanidinocefalosporánico.

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

Alternativamente, las 7-aminocefalosporinas se
20 obtienen también utilizando un éster benzohidrílico del -
compuesto 7-azido-7-halo de fórmula VII como material de
partida. Este compuesto se hace reaccionar con carbamato -
de terc-butilo para producir el correspondiente compuesto
7-terc-butilcarbonilamino. Por reducción de este producto
intermedio con hidrógeno en presencia de óxido de platino
25 se obtiene el éster 7-amino-7-terc-butilcarbamoilaminoben-
zohidrílico. Este último compuesto es acilado después para
producir el compuesto benzohidril-7-acilamido-7-terc-butil-
carbamoilamino que por tratamiento con ácido trifluoracéti-
30 co es presencia de anisol da la 7-aminocefalosporina.

1

Este método es utilizado para preparar 7-(terc-butoxicarbonilaminoacetoxi)-7-(2-furilacetamido) cefalosporanato de benzohidrilo y ácido 7-aminoacetoxi-7-(2-furilacetamido) cefalosporánico y sales como el trifluoraceta

5

to y compuestos similares que contienen grupos tetraoxolilacetamido, tienilacetamido o fenilacetamido en lugar de furilacetamido en la posición 7.

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 dosfonámico 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 fosfinilo) así obtenido es reducido después al correspondiente 7-amino-7-fosfono (ó 7-fosfonil)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 intermediario puede ser aislado entonces y purificado o, si se desea, dicho éster puede ser convertido en el ácido libre correspondiente como se ha dejado 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) cefalosporanatos sódico, 7-(alfa-2-furilacetamido)-7-[(dimetilamino)metoxifosfinil] cefalosporanato sódico.

1 co y 7beta-(alfa-carboxifenil)acetamido-7-bis(dimetilami
no)fosfonil/cefalosporanato disódico, por reacción de 7-
azido-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo con dimetil-
fosfito de plata, ácido N,N,O-trimetilfosfonamídico y áci
5 do tetrametildiamidofosforoso, respectivamente.

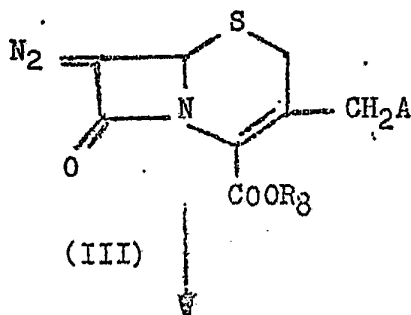
El 7-fosfono7beta-(2-tienilacetamido) cefalospo
ranato trisódico se obtiene por tratamiento de 7-azido-7-
bromocefalosporanato de benzohidrilo con fosfito de di-
terc-butlio para dar el compuesto 7-azido-7-di-terc-butil
10 fosfono y, en su momento, por tratamiento de 7-di-terc-
butilfosfono-7beta-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de
benzohidrilo con ácido trifluoracético y bicarbonato sódico.

15 Cuando el compuesto se haloazida se hace reac-
cionar 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
20 con agentes halogenantes siguiendo procedimientos muy co-
nocidos. Por ejemplo, el compuesto 7-carboxi,-7-azido, por
reacción con cloruro de tionilo, es convertido en el com-
puesto 7-cloroformil-7-azido que puede ser reducido al com-
puesto 7-amino-7-cloroformilo y acilado para producir los
25 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-benciloxicarboni-
30 lo. Por reacción del compuesto 7-haloformílico con una ami-

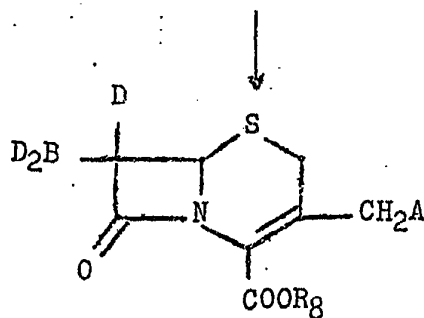
1 na como dimetilamina, debencilamina, difenilamina, mono-
tilamina, monobencilamina, monofenilamina, fenetilamina,
hidrazina o una hidrazina sustituida, es convertido en el
5 correspondiente compuesto 7-carboxamido. Los compuestos -
de ácido 7-carboxicefalosporánico y decefalosporánico se
obtienen también por oxidación de los compuestos 7-formí-
licos correspondientes con óxido argéntico. Los compuestos
7-formílicos se preparan por tratamiento de los productos
10 sustituídos con 7-hidroximetilo con ácido fosfórico a pH
2-3, para obtener el compuesto 7-hidroxi y después oxida-
ción de estos últimos productos con el complejo de trióxi-
do de cromo y piridina.

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

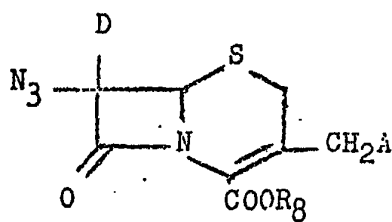
Los nuevos ácidos cefalosporánicos y decefalospo-
ránicos donde R₁ es un grupo hidrocarbilo se preparan por
las reacciones indicadas en la siguiente ecuación:



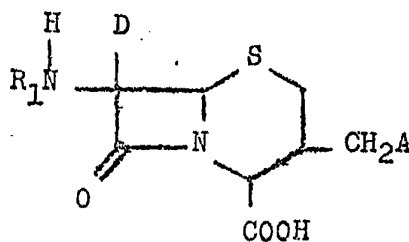
30



(XVII)



(XVIII)



(XIX)

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

De acuerdo con el esquema de reacción anterior, el compuesto de diazocefalosporina se hace reaccionar con un compuesto de trihidrocarbilo a temperaturas bajas, es decir entre -50° C y -100° C, durante un tiempo suficiente para producir el intermediario 7-dihidrocarbilo-7-hidrocarburo (XVIII). Por reacción de este intermdiaro con una haloazida como bromoazida a la temperatura ambiente, se obtiene el compuesto 7-hidrocarbilo-7-azido(XVIII). Este ul

25

30

1 timo compuesto es reducido después catalíticamente, acila
do y separado el grupo éster por los procedimientos antes
descritos, para producir el ácido 7-hidrocarbilo-7-acilamido
5 docefalosporánico o decefalosporánico deseado (XIX) o una
sal del mismo.

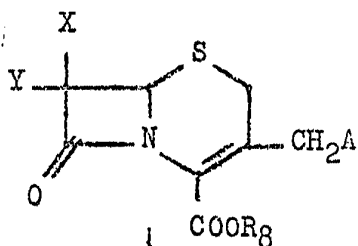
Al efectuar la primera etapa de este proceso, el
grupo hidrocarbilo del compuesto de boro puede ser un gru-
po alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
alquenilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo -
10 alquinilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo al-
quinilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo aral-
quilo como bencilo o un grupo arilo como fenilo. Así, uti-
lizando estos compuestos de boro trisustituídos, se obtie-
nen los correspondientes compuestos de ácido 7-alquil, al-
15 quenil, alquinil, aralquil o arilcefalosporánico.

De esta forma se preparan a través del éster ben-
zohidrílico los siguientes compuestos: 7-metil-7-(2-tienil-
acetamido) cefalosporanato sódico, 7-etinil-7-(2-tienilace-
20 talido) cefalosporanato sódico, ácido 7alfa-fenil-7-(2-
(4-piridiltio) acetamido) cefalosporánico, ácido 7alfa-etil-
-7-(D-2-amino-alfafenilacetamido)cefalosporánico, 7alfa-
bencil-7-(p-carboximetilfenilacetamido)cefalosporanato diso-
dico y ácido 7alfa-vinil-7-(fenilacetamido)cefalosporánico.
Mediante una modificación de este procedimiento, procedien-
25 do a través del 7-difluormetilen, 7-trifluormetil-7-bromo
y 7-trifluormetil-7-aminocefalosporanato, se obtiene 7-
(2-tiofenacetamido)-7-trifluormetilcefalosporanato sódico.

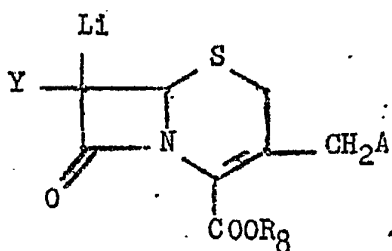
El 7beta-(2-tienilacetamido)-7alfa-trifluormetil-
cefalosporanato sódico se obtiene por tratamiento de 7-dia-
30 zocefalosporanato de benzohidrílico con azida de CF_3 1-trie-

1 tilamonió a la luz ultravioleta para dar 7-azido-7-trifluor
metilcefalosporanato de benzohidrilo y procedimiento des-
pués en la forma aquí descrita.

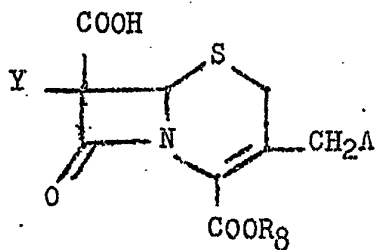
5 Se obtienen nuevas cefalosporinas con un susti-
tuyente 7-carboxi o carboxi sustituido por los siguientes
procesos:



(IV)

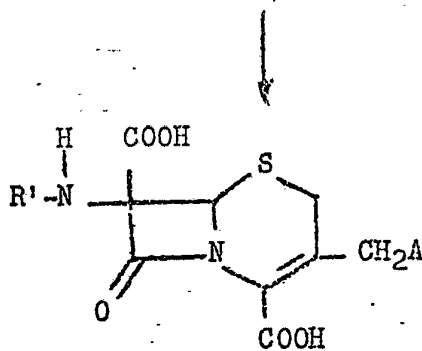


(XX)



(XXI)

30



Así, según uno de los procedimientos anteriores, el producto intermedio (IV) obtenido en la forma antes descrita se hace reaccionar con un compuesto de hidrocarbilo-litio de fórmula $R_{10}Li$, donde R_{10} representa un grupo hidrocarbilo como alquilo inferior o arilo, por ejemplo n-butillitio, para formar el compuesto 7-litio (XX) que se hace reaccionar con dióxido de carbono para producir el compuesto 7alfa-carboxi (XXI). Este intermedio 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).

El 7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido) cephalosporanato sódico se prepara de esta forma a través del 7-carboxi (y 7 cloroformil)cefalosporanato de benzohidrilo. El compuesto puede ser convertido en el correspondiente com-

1 puesto de 3-piridinometilo con yoduro potásico en piri-
dinas. Otros productos que se pueden obtener por este --
procedimiento son el 7-hidrazinocarboxil-7-(2-furilaceta-
5 mido)cefalosporanato sódico y el 7-tiocarboxilmetil-7-
(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico.

Las 7-cianocefalosporinas se preparan por reac-
ción del 7-halo-7-azido intermedio de fórmula VII ante-
rior con cianuro de tetrabutylamonio para obtener el com-
puesto 7-ciano-7-azido. Este producto intermedio es redu-
10 cido después al compuesto 7-ciano-7-amino, este último -
producto es acilado y el éster acilado es escindido para
obtener las 7-ciano-7-acilamidocefalosporinas descada uti-
lizando los procedimientos antes descritos.

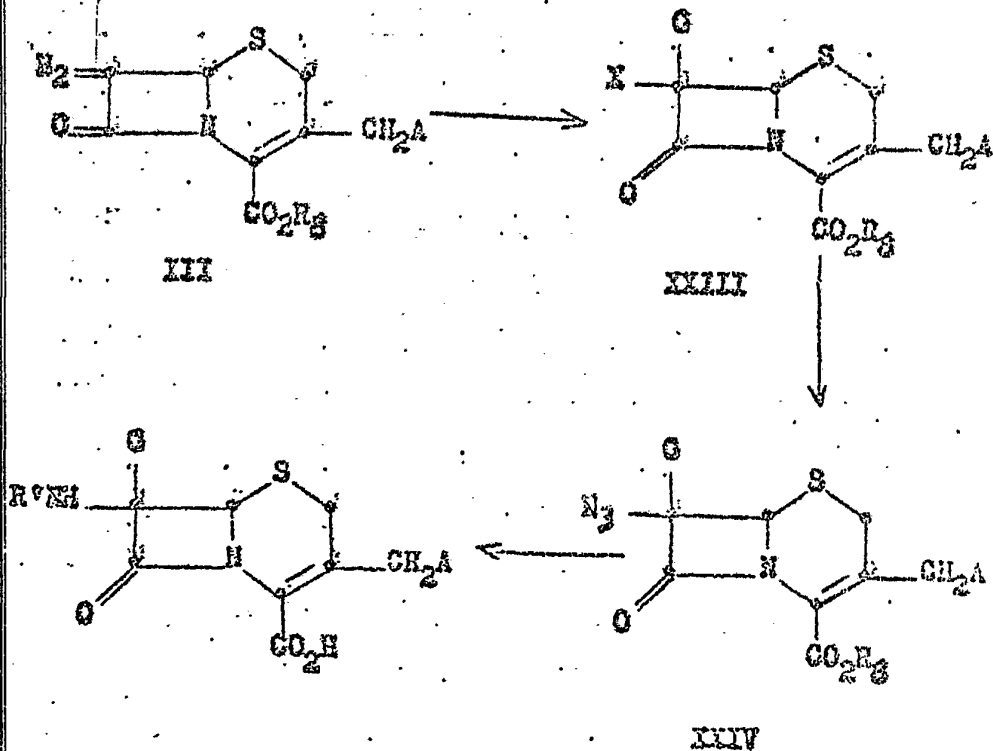
15 De esta forma se prepara 7alfa-ciano-7-(2-carbo-
xifenilacetamido)cefalosporanato disódico a partir de 7-
bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo. El corres-
pondiente compuesto 7alfa-aminometílico se prepara por --
reacción de esta sustancia con hidruro de boro en tetrahi-
drofurano.

20 Las 7-formilcefalosporinas se preparan convir-
tiendo un ácido 7-hidroximetil-7-acilamidocefalosporánico
o el correspondiente ácido 3-CH₂A-decefalosporánico con un
agente oxidante como piridina-trióxido de cromo, para pro-
ducir el compuesto 7-formílico. Este último compuesto de
25 cefalosporina se convierte en el correspondiente producto
7-carboxi mediante agentes oxidantes suaves, como óxido --
argéntico. El 7alfa-carboxi-7-(2-tienilacetamido)cefalos-
poranato sódico se prepara de esta forma a partir del com-
puesto 7-formílico.

30 Las cefalosporinas 7-halogenadas se preparan so-

1 metiendo a reducción los intermediarios 7-halo-7-azido
de fórmula VII anterior para dar el correspondiente com-
puesto 7-halo-7-amino y este intermediario es acilado pa-
5 rra dar el correspondiente compuesto 7-acilamido-7-haloce-
falosporina. El éster resultante es escindido después y
convertido en su correspondiente carboxilato por medios
convencionales como, por ejemplo, por tratamiento con -
ácidos trifluoracético y una solución acuosa de una base.

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



1 donde Rg y A son los definidos anteriormente y G representa hidrocarbiloxi o hidrocarbiltio:

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

1 Por tratamiento de los productos 7-amido-7-hidro
xicefalosporanato descritos en el párrafo anterior con un
cloruro de carbonilo, un haluro de sulfamoilo o un haluro
de alcoxi(inferior)carbonilo, se pueden obtener los co--
5 rrespondientes productos 7-amido-7-carbamoiloxicefalospo-
ranato y 7-amido-7-alcoxicarboxicefalosporanato. De esta
forma, se preparan los siguientes productos: 7-(2-tienila-
cetamido)-7-(aminocarboniloxi) cefalosporanato sódico, 7-
(2-tienilacetamido)-7-(aminosulfoniloxi) cefalosporanato -
10 sódico y 7-(2-tienilacetamido)-7-(metoxicarboniloxi) cefa-
losporanato sódico.

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

Los diversos procedimientos antes descritos pue-
den dar lugar a la producción de un epímero particular en
7 ó de una mezcla de epímeros en 7; es decir, un compues-
20 to 7alfa-halo-7-beta-R₁ ó 7beta-halo-7alfa-R₁. Cuando se
obtiene una mezcla de epímeros, estos pueden ser fácilmen-
te separados por métodos en esta técnica, tales como cromatografía. En algunos casos, cuando solamente se obtiene -
un epímero, puede ser equilibrado para producir una mezcla
25 de epímeros por procedimientos conocidos.

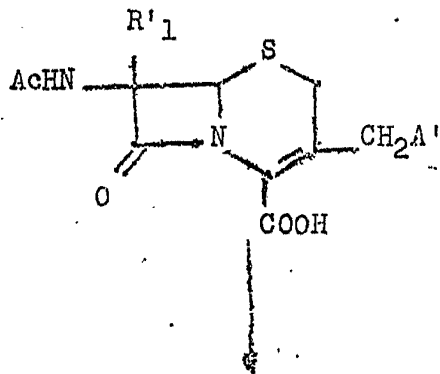
También se obtienen nuevos productos mediante un
nuevo procedimiento en el que el grupo acilo del compuesto
7-acilamidocefalosporina es sustituido por un sustituyente
acilo diferente. De acuerdo con este nuevo procedimiento,
30 el compuesto de 7-acilamidocefalosporina se hace reaccionar

1

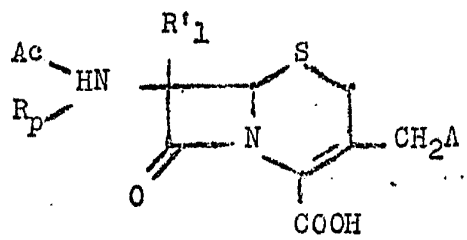
con un agente acilante para obtener una 7-diacilamidocefalosporina intermedia conteniendo dos sustituyentes acilo diferentes y el grupo acilo original es después separado para obtener un nuevo compuesto de 7-acilamidocefalosporina. Este procedimiento es ilustrado en el siguiente esquema de reacción:

5

10

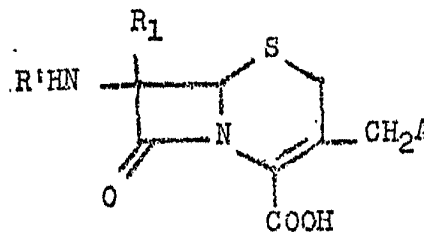


15



20

25



30

1 donde Ac representa un grupo acilo, A', R'₁ y R_p re-
presentan, respectivamente, sustituyentes definidos como
A, R₁ y R', respectivamente o son convertibles en los -
5 mismos por separación de cualquier grupo protector o blo-
queante.

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

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 bloquea
15 do, 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 pro-
ducir el compuesto de cefalosporina con el nuevo sustituy-
20 yente 7-acilamido.

La primera etapa de producción del producto dia-
cilado se efectúa mejor poniendo en contacto íntimo el -
compuesto de cefalosporina y el agente acilante en un me-
dio disolvente adecuado, en presencia de un derivado silí-
25 lico trisustituído 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 -
30 25° a 40 °C. Varios disolventes que no contienen un hidró-

1 geno activo como cloroformo, acetonitrilo, cloruro de me-
tileno, dioxano, benceno, halobenceno, tetracloruro de --
carbono y éter dietílico son los más adecuados como me--
dios en la reacción .

5 Se pueden utilizar varios compuestos trihidro-
carbilsilílicos 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 com-
puestos se preparan fácilmente por reacción de cantida-
10 des equimoleculares y un haluro de trihidrocarbilsililo
con una amida o imida negativamente sustituida. Sin em-
bargo, generalmente se prefiere utilizar un derivado de -
trialquil (inferior) sililo y en especial el derivado tri-
metilsilílico ya que este producto es barato y fácilmente
15 asequible. Las amidas e imidas negativamente sustituidas
que pueden ser mencionadas son succinimida, ftalimida,
cianocetamida, trifluoracetamida, benzamida, p-nitrobenza-
mida, tricloroacetamida, sulfonamida y similares. Son ejem-
plos de derivados trialquil (inferior)silílicos especial-
20 mente útiles que pueden ser mencionados la N-trimetilsilil-
trifluoracetamida y la N-trimetilsililftemida.

 En general, se prefiere llevar a cabo las reac-
ciones anteriores con un compuesto de cafalosporina en el
que el grupo carboxi está bloqueado o protegido, ya que -
25 con estos derivados se obtienen rendimientos máximos del
producto deseado. Para este fin, el sustituyente carboxi
es bloqueado formando un éster adecuado como éster bencilo,
benzohidráulico, p-nitrofenílico, trimetilsilílico, tri-
cloroetoxi, p-metoxibencilico, ftalimidometílico o succini-
30 midometílico, que son fácilmente separados por procedimien-

1 tos muy conocidos. Además, en general se prefiere bloquear
o proteger cualquier grupo amino presente en el compuesto
de cefalosporina de partida, ya que con estos derivados
se obtienen rendimientos máximos de los productos desea-
5 dos. Para este fin, los grupos son preferiblemente bloquea-
dos con sustituyentes que son fácilmente separados. Estos
grupos son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, la
forma más conveniente de bloquear el grupo amino es emplean-
do un grupo como tricloroetoxicarbonilo, terc-butoxicarbo-
10 nilo, benzoilmetoxicarbonilo, trimetilsililo, p-metoxiben-
ciloxi, o-nitrofeniltio y similares.

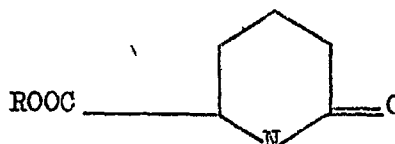
15 La etapa de separar el grupo acilo original pue-
de ser efectuada por varios métodos, a saber, prolongando
el tiempo de reacción, mediante adición de un alcohol como
un alcohol inferior o un alquiltiol inferior o por hidrólisis
en una solución acuosa conteniendo una pequeña canti-
dad de un ácido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

30 Este procedimiento es especialmente adecuado para
reemplazar el grupo aminoadipóilo de la cadena lateral 7-
(aminoadipoilamido) de las cefalosporinas, como las obteni-
das por fermentación y derivados de las mismas, que contie-

1 nen otros sustituyentes en la posición 3. Así, de acuerdo
con una realización específica de este proceso, un com-
puesto de cefalosporina como la defalosporina C o ácido
7-(D-5'-amino-5'-carboxi-valeramido)-3-carbamoiloximetil-
5 7-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-diacilamido conteniendo dos grupos acilo diferentes. El
producto diacilado puede ser escindido selectivamente pa-
10 ra separar el grupo alfa-aminoadipoílo y obtener el com-
puesto diferente de 7-acilamidocefalosporina, deseado.
Aunque el compuesto de cefalosporina per se puede ser --
transesterificado mediante nuestro procedimiento, hemos
encontrado que el proceso es facilitado y que se obtienen
15 rendimientos máximos del nuevo compuesto 7-acilamido bajo
condiciones óptimas cuando los sutituyentes amino y carbo-
xi del compuesto de cefalosporina están bloqueados o pro-
tegidos durante la realización del proceso. Los diversos
grupos bloqueantes o protectores antes mencionados son tam-
20 bién adecuados para este fin. Así, por ejemplo, para reem-
plazar el alfa-aminoadipoílo de la cadena lateral de la -
cadena lateral de las cefalosporinas antes mencionada por
otro grupo acilo, tanto el grupo carboxi de la posición
4 como el grupo carboxi del sustituyente aminoadipoílo son
25 bloqueados y el grupo amino es protegido de forma análoga.
El derivado bloqueado resultante se hace reaccionar con un
agente acilante, preferiblemente un haluro de ácido como
el cloruro, en presencia del derivado silílico trisustitui-
do de la amida o imida negativamente sustituida para pro-
30 ducir el derivado 7-diacilamido. Durante esta reacción de

1 acilación se produce cierta escisión del grupo alfa-amino
adipoilo, pero la mayor parte del producto se obtiene en
forma de derivado diacilado.

5 Cuando el grupo protector del sustituyente amino
de la porción aminoadipoilo, tal como un grupo tricloroe-
toxi carbonilo o terc-butoxicarbonilo, se separan por me-
dios adecuados, se produce una escisión selectiva del gru-
po aminoadipoilo. Esta separación del grupo protector de
10 la función amino dá lugar aparentemente a una ciclación -
interna del grupo aminoadipoilo y el resultado en la es-
cisión del grupo como éster alfa-carboxílico de fórmula:



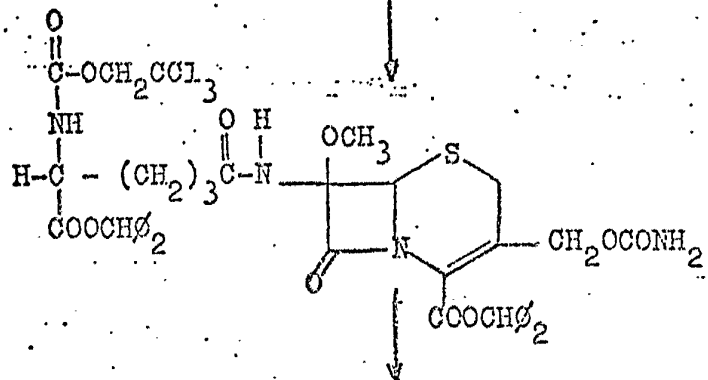
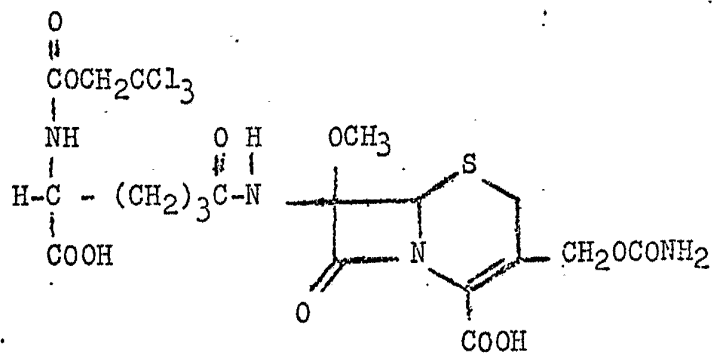
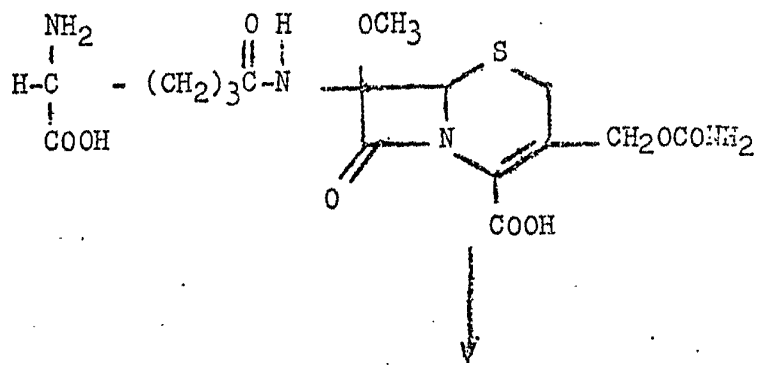
20 Nuestra evidencia actual indica que este es el
mecanismo de esta escisión, sin embargo no deseamos que-
dar comprometidos por esta explicación de cómo se produce
la escisión ya que estudios posteriores pueden establecer
que el producto es escindido en alguna otra forma.

25 La escisión de los grupos protectores sobre las
funciones amino y carboxi se realiza por procedimientos -
muy conocidos. Así por ejemplo, el grupo tricloroetoxicar-
bonilo es separado por reacción con cinc y ácido acético
y los grupos por terc-butoxicarbonilo y benzohidrido son
separados por reacción con ácido trifluoracético.

30 Los nuevos compuestos 7-diacilamido no solamente
son útiles como intermediarios en la preparación de cefa-
losporina monoaciladas, sino que son útiles productos an-
timicrobianos, activos, contra varios microorganismos pató

1 genos.

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



30

30

25

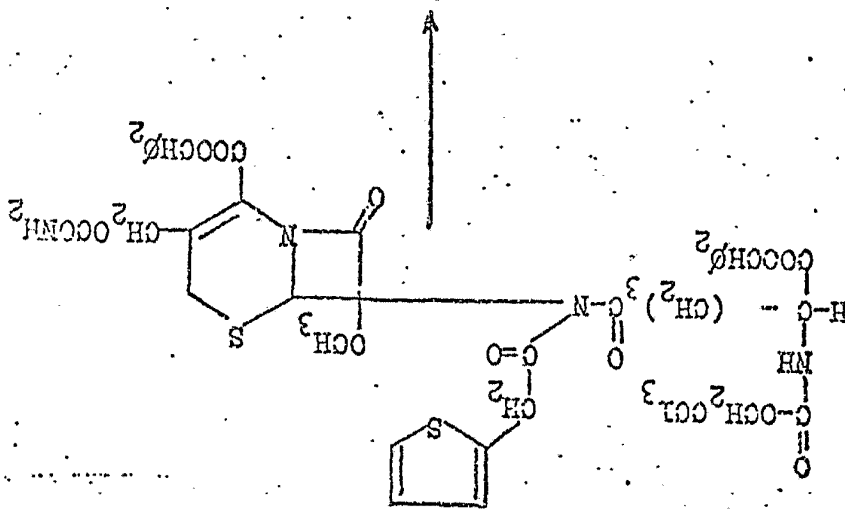
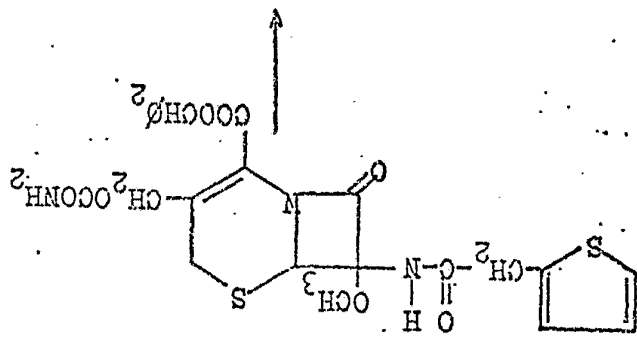
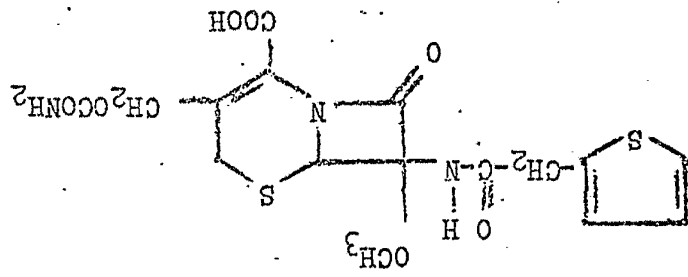
20

15

10

5

1

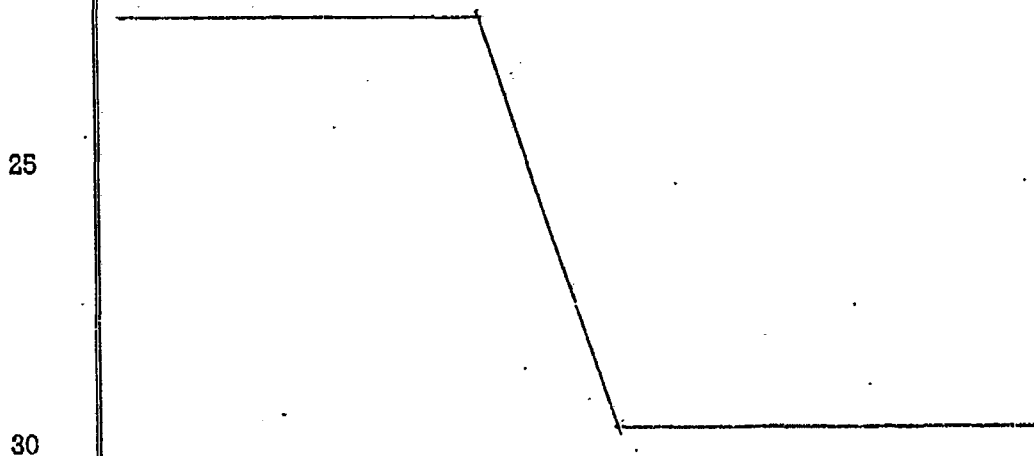


1 En el procedimiento anterior, el compuesto ini-
cial es acilado por reacción con cloruro de tricloroetoxi-
carbonilo para producir el derivado N-tricloroetoxicarboni-
lico, que, por alquilación con difenildiazometano, es conver-
5 tido en el éster dibenzohidrílico. Por reacción del com-
puesto de cefalosporina resultante con trimetilsililtrifluo-
racetamida y cloruro de 2-tienilacetilo, se obtiene el -
compuesto 7-(D-5'-tricloroetoxicarbonilamino-5' -carboxi-
10 valeril)-2(2-tienil-acetilamino). Este grupo aminoedipóí-
lo 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 benzohi-
drilo y formar el ácido libre. Este producto puede ser con-
15 vertido en una sal por métodos conocidos.

 Otros agentes acilantes como los definidos en R₁
pueden ser utilizados en lugar del cloruro de 2-tienilace-
tilo indicado en el esquema de reacción anterior para pro-
ducir los correspondientes compuestos 7-acilamido-cefem.
20 Cuando se utilizan estos agentes acilantes, es necesario e-
vitar el uso de agentes acilantes que contengan sustituyen-
tes que serían afectados durante las reacciones. Así, los
sustituyentes amino, carboxi, o hidroxil del agente acilan-
te deben ser bloqueados o protegidos con grupos como los
25 mencionados antes y después posteriormente separados. Son
ejemplos de otros agentes acilantes específicos que podemos
mencionar el cloruro de fenilacetilo, cloruro de 2-furilace-
tilo, cloruro de tiofenoxia-cetilo, cloruro de alfa-azidofe-
nilacetilo y similares. Alternativamente, en lugar de los
30 haluros de ácido se pueden utilizar otros agentes acilantes

1 como los anhídridos mixtos. Este método de trans-acilación
es en realidad un valioso avance en esta técnica ya que -
proporciona un medio de preparación de cefalosporina con-
5 teniendo diferentes sustituyentes 7-acilamido en lugar del
grupo aminoadipóilamido y con ello evita la necesidad de
convertir el primer lugar las cefalosporinas conocidas al
correspondiente compuesto de ácido 7-aminocefalosporánico
y después acilar este producto. Además de utilizar cefalos-
porinas producidas por fermentación como materiales de par-
10 tida en este procedimiento, se pueden utilizar los deriva-
dos de estas cefalosporinas que contienen otros sustituyen-
tes en 3 en lugar del sustituyente carbamoiloximetilo o -
acetoximetilo como 3-sustituyentes de fórmula general - -
CH₂A definidos anteriormente. Alternativamente, se pueden
15 preparar otras cefalosporinas 3-sustituídas, por ejemplo,
a partir de las 3-acetoximetil-7-acilamidocefalosporinas,
por métodos muy conocidos en esta técnica.

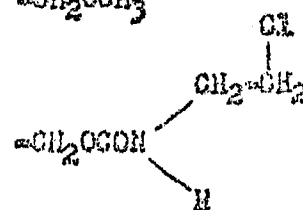
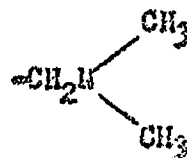
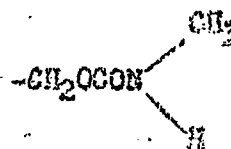
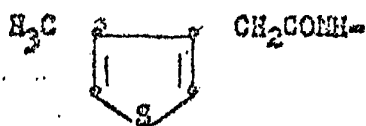
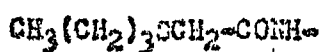
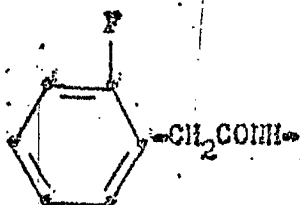
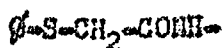
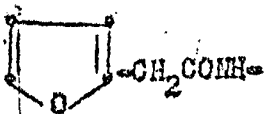
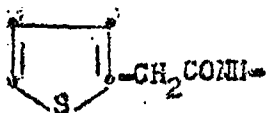
Así, en la siguiente tabla damos algunos ejem-
plos de otras cefalosporinas con un sustituyente 7-metoxi
20 ó 7-hidrógeno que pueden ser preparadas por los procedi-
mientos antes descritos:



sustituyente 7-acilamido

3-sustituyente

1
5
10
15
20
25
30



Por tratamiento de los 3-acetoximetil-cefalosporanatos con un reactivo o combinación de reactivos adecuados, es posible introducir diversos sustituyentes en la posición 3 del núcleo de cefalosporina en lugar del grupo acetoxi. Los reactivos adecuados son, por ejemplo, fosgeno y una amina secundaria, isocianatos, toluensuccinatos de metales alcalinos, azidas de metales alcalinos,

1 polihidroxibenceno, N-alquil(inferior)indol, tiourea, mer-
captos, pentacloruro de fósforo, tiocinatos, xantatos de
cilcoalquilo, piridina, ácido tiobenzoico, N-alquil y N,-
5 N-dialquiltioureas o N-alquil y N,N-dialquiltiocarbamatos
de metales alcalinos y similares. De esta forma, se pueden
preparar los siguientes productos: ácido 3-piridinometil-
7-metoxi-7-(2-furilacetamido)decefalosporánico, 3-tiouro-
nio-metil-7-metoxi 7-fenilacetamidocefalosporanato, ácido
10 3-(etiltiometil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalospo-
ránico, ácido 3-(N,N-dimetiltiocarbamoiltiometil)-7-metoxi
-7-tetrazolilacetamidodecefalosporánico, ácido 7-etoxicar-
bonilamino -7-(2-tienilacetamido)-3-piridiniocefalosporáni-
co, ácido 3-(benzoiltiometil)-7-metoxi-7-(2-carboxi-3-feni-
15 lacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(toluen-p-sulfonilme-
til)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, áci-
do 3-(azidometil)-7-metoxi-7-(2-furilacetamido)decefalospo-
ránico, ácido 3-(2,4-dihidroxibencil)-7-metiltio-7-fenila-
cetamidodecefalosporánico, ácido 3-(N-metilindol-3-il)-7-
20 bebciloci-7-fenilacetamidodecefalosporánico, ácido 3-(ami-
dinotiometil)-7-metoxi-(2-tienilacetamido) decefalosporáni-
co, ácido 3-(4-metiltiazol-2-ilmercaptometil)-7-metiltio-
7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(1,3,4-
tiadiazol-2-ilmercaptometil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)
decefalosporánico, ácido 3-(tiocianatometil)-7-metoxi-7-
25 (2-furailacetamido)decefalosporánico, trifluoracetato de -
ácido 3-(clorometil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido) decefa-
lospor'ánico y ácido 3-piridinometil-7-carbometoxi-7- (2-
tienilacetamido)-decefalosporánico.

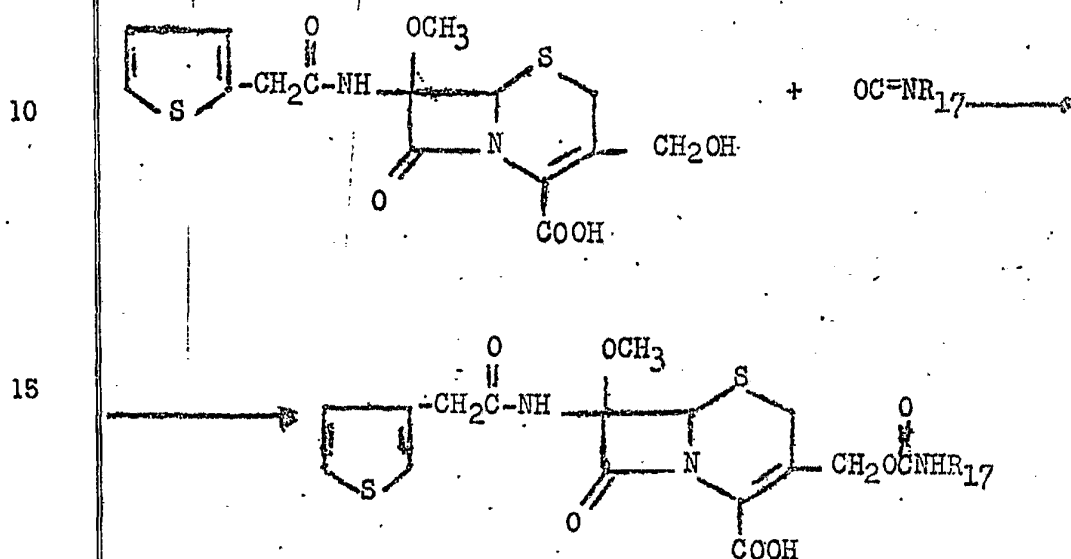
30 Además, el 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalos-
poranato sódico puede ser tratado con acetilesterasa citri-

1 ca en presencia de hidróxido sódico para dar 3-hidroxime
til-7-hidroxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico
y este último compuesto puede ser tratado con isocianato
de clorosulfonilo para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-
5 carbamoiloxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico. Así-
mismo, por tratamiento de ácido 7-acetamido-7-metoxicefa-
losporánico con acetilesterasa se obtiene ácido 3-hidroxi
metil-7-acetamido-7-metoxidecefalosporánico, cuyo compues-
to puede ser convertido en la correspondiente sal sódica
10 por medios convencionales. Siguiendo este procedimiento,
también se puede preparar el siguiente producto: 3-hidroxi
metil-7-metoxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)decefalospo-
ranato sódico. El producto ácido 3-metil-7-metoxi-7-(2-tieni-
lacetamido)cefalosporánico se obtiene por hidrogenación -
15 de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico en
presencia de un catalizador adecuado.

Un método para la introducción de una porción
N,N-dialquil (inferior) carbamoiloximetilo o aminocarboni-
loximetilo heterocíclico en la posición 3 de estos produc-
20 tos (I) consiste en tratar un análogo 3-hidroximetílico y
un ácido 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)ce-
falosporánico 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)
25 -7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico y 3-(pirro-
lidinilcarboniloximetil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-
decefalosporanato sódico.

Los productos de carbamoiloximetilcefalosporina
N-monosustituídos (I) se obtienen por tratamiento de un 3-
30 hidroximetil-7-amidodecefalosporanato con un isocianato -

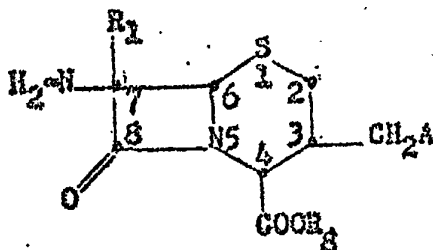
1 adecuado. De esta forma se obtiene 3-(N-metilcarbamoiloxi-
metil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato só-
dico por tratamiento de 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tieni-
5 lacetamido)decefalosporanato sódico con isocianato de meti-
lo, en presencia de bicarbonato sódico. Siguiendo este pro-
cedimiento ilustrado, en el siguiente esquema de reacción,
se pueden obtener los correspondientes productos:



20 donde R_{17} es clorometilo, 2-cloroetilo, terc-butilo, eti-
lo, etoxicarbonilo, p-tolilsulfonilo, fenilo o benzohidrilo.

Una vía alternativa para la preparación de los -
compuestos 7- R_1 -7-amino de fórmula IX anterior consiste -
en hacer reaccionar un compuesto 7-amino de fórmula II con
25 un aldehído aromático para formar un imino-adycto, tratar
este imino-adycto con un reactivo definido que forme un -
adycto 7- R_1 -base de Schiff y después regenerar la porción
amino.

Más específicamente, esta vía alternativa, puede
30 ser utilizada para preparar compuestos de la siguiente fór-
mula:



IX

1
5
10
15
donde A y R₈ son definidos anteriormente y R₁ es alquilo inferior, alcóxi, inferior, alquil(inferior) tio, alcanoil inferior, haloalcoxi, inferior, haloalquil (inferior) tio, halógeno, haloalquilo inferior, alcanoil (inferior)-oxi, (alfa-hidroxi) alquilo inferior, (alfa-hidroxi) alquilo inferior derivados de etileno beta-sustituído, alilo, bencilo, ciano, nitroso, carbamoilo, carboalcoxi inferior, sulfo, sulfonilo, alquil inferior sulfo, fosfono, nitro, carboxi y ditiocarboxi.

20
El material de partida es el compuesto 7-NH₂ de fórmula II anterior que se hace reaccionar con un aldehído aromático, preferiblemente uno que contenga como mínimo un sustituyente o- ó p-electronegativo, seleccionado entre el grupo formado por nitro, metilsulfonilo, ciano, carboxilo, derivados y similares. La sustancia reaccionante preferida es el p-nitrobenzaldehído.

25
30
El material de partida y el aldehído aromático se mezcla entre sí en cantidades aproximadamente equimoleculares, en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno y similares. El aldehído puede ser empleado en 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

1 ción es una reacción de equilibrio y como el agua es uno de
los productos de la reacción, se separa el agua de la parti-
cipación activa en nuevas reacciones por cualquiera de los
5 métodos habituales, incluida la destilación azeotrópica, ta-
mices moleculares o ésteres bóricos. El método particular
depende de los parámetros exactos de la reacción. La reac-
ción se termina por evaporación del disolvente. El derivado
imino es recuperado después y utilizado en la siguiente eta-
pa.

10 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 base orgánica o inorgánica. Se prefiere utilizar bases
15 orgánicas, como aminas terciarias o piridinas. Una amina ter-
ciaria específica preferida es la di-isopropiletilamina, --
aunque se puede utilizar cualquier alquil (inferior)amina --
terciaria. También se pueden emplear bases inorgánicas, co-
mo NaH, NaOH, KOH, carbonatos o bicarbonatos, etc. Por ejem-
20 plo, la reacción se puede efectuar en "vidrio blando" que
contiene una base inorgánica soluble suficiente para catali-
zar la reacción.

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

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

30



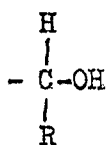
1	<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>R₁</u>
	1. sulfato o haluro de alquilo inferior	alquilo inferior
	2. haluro de alcanóilo inferior	alcanóilo inferior
5	3. peróxido de alquilo inferior	alcoxi inferior
	4. peróxido de haloalquilo inferior	haloalcoxi inferior
	5. disulfuro de alquilo inferior	alquil(inferior)tio
	6. disulfuro de haloalquilo inferior	haloalquil(inferior)tio
10	7. hipohalito de terc-butilo o hipohalito de perhalometilo	halógeno
	8. haloalcano inferior	haloalquilo inferior
	9. peróxido de alcanóilo inferior	alcanóil(inferior)oxi
15	10. formaldehído o alquil(inferior)aldehído	(alfa-hidroxi) alquilo inferior
	11. alquil (inferior) cetona reactiva	(alfa-hidroxi)alquilo inferior ramificado
	12. derivados de etileno reactivos	etilo-beta-sustituido
20	13. haluro de alilo	alilo
	14. haluro de bencilo	bencilo
	15. bromuro de cianógeno	ciano
	16. haluro de nitrosilo.	nitroso
	17. haluro de carbamoilo	carbamoilo
25	18. haloformiato de alquilo inferior	carboalcoxi inferior
	19. cloruro de sulfurilo	sulfo
	20. cloruro de sulfamoilo	sulfamoilo
	21. haluro de alquil(inferior)-sulfonilo	alquil (inferior) sulfo
30	22. oxiclорuro de fósforo	fosfo

1	<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>R₁</u>
	23. nitrato de acetoniacianhidrina	nitro
	24. dióxido de carbono	carboxi
	25. disulfuro de carbono	ditiocarboxi

5

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

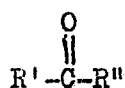
10



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

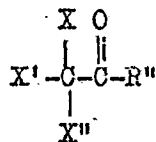
El término "alquil(inferior) cetona reactiva" se utiliza para designar una cetona de fórmula.

15



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:

25

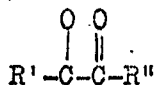


donde X es halógeno, X'' es halógeno o hidrógeno y X' es halógeno, hidrógeno o alquilo inferior; y R'' es alquilo inferior.

30

El otro tipo es

1

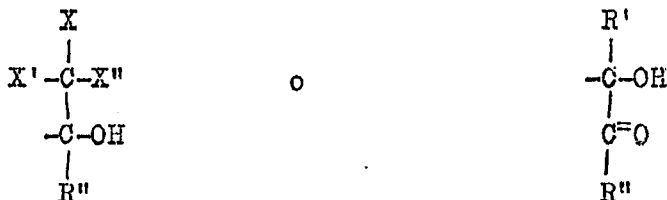


donde R' es hidrógeno o alquilo inferior y donde R'' es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior o haloalcoxi inferior.

5

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

10

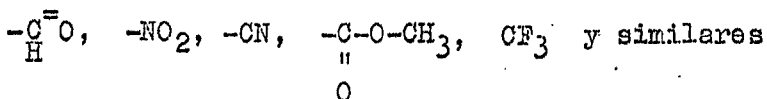


donde X, X', X'', R' y R'' son los definidos anteriormente.

15

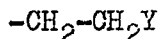
El término "derivado de etileno reactivo" se utiliza para referirse a un compuesto etilénicamente insaturado que es activado por la presencia de uno o más grupos fuertes aceptores de electrones. Por ejemplo, están comprendidos los compuestos de fórmula: CH₂=CHY donde Y es

20



25

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



donde Y es el definido anteriormente.

30

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 amino.

1 Esta regeneración se efectúa por aminólisis o hi-
drazinólisis, en presencia de una cantidad catalítica de
ácido. Se emplea preferiblemente hidrocioruro de anilina que
sirve como fuente de amina y ácido. Cuando se utilizan hi-
5 drazina o derivados de hidrazina, como fenilhidrazina, 2,4-
dinitrofenil hidrazina y similares, se agrega ácido. Tam-
bién se pueden emplear otras hidrazinas o aminas. Los me-
dios preferidos son los alcanoles inferiores, como metanol,
etanol y similares. Se pueden emplear los ácidos o bases ha-
10 bituales. Por ejemplo, se puede utilizar ácido clorhídrico,
o-toluensulfónico o anilina. La única limitación es que no
se produzca ninguna hidrólisis o daños del anillo indesea-
bles.

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

20 La etapa de acilación de los compuestos 7-amino de
fórmula IX anterior se efectúan haciendo reaccionar la amina
con el ácido de acilo en presencia de un agente activante co-
mo dicitclohexil-di-imida, con el anhídrido de acilo, con un
haluro de acilo como cloruro de ácido o con un éster activa-
do del ácido como el éster p-nitrofenílico. En el proceso de
25 acilación reductiva de los compuestos 7-azido de fórmula an-
terior, la acilación reductiva se efectúa preferiblemente en
presencia del anhídrido de acilo. Los siguientes ejemplos, y
en especial los ejemplos 1E, 2, 3C, 4B, 5, 6B, 7B, 8D, 9B,
10B y 11B ilustran aunque no limitan, el procedimiento de la
30 presente invención.

EJEMPLO 1

A. 7-Aminocefalosporanato de benzohidrilo

A una suspensión de 6,8 g (0,025 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico en 300 ml de dioxano axento 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 veces con dioxano.

El residuo se disuelve en 300 ml de dioxano a la temperatura 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 agita durante treinta minutos más y después se añaden 25 ml de MeOH para destruir el $\phi_2\text{CN}_2$ en exceso. La mezcla se concentra a vacío y el residuo se reparte entre 200 cc de CH_2Cl_2 y 200 ml de agua conteniendo 10 g de K_2HPO_4 (pH 8,5). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío para dar un aceite.

El aceite se agita con 100 ml de éter durante una hora. El precipitado se filtra, se lava con éter y se seca hasta un peso constante de 4,7 g (43%), p.f. 126-128 °C. Análisis calculado: C, 63,0; H, 5,01; N, 6,37. Encontrado: C, 62,7; H, 5,18; N, 5,18a IR en CHCl_3 : 5,6 u (C=O de beta-lactama) y 5,8,u (C=O de pester). RMN en CDCl_3 : 1,86 δ (singlete, NH_2); 2,0 δ (singlete, CH_3); 3,45 δ (doblete, CH_2S); 4,8 δ (singlete, CH_2OAc); 4,7 δ (doblete, C_6H); 4,9 δ (doblete C_7H); 6,98 δ (doblete, $\begin{matrix} \delta \\ \text{CH} \\ \delta \end{matrix}$); y 7,4 δ (singlete, fenilo).

Siguiendo este procedimiento, se prepara también 3-

1 picolinoiltiometil-7-diazocefalosporanato de bencilo, uti-
lizando los reactivos apropiados.

B. 7-Diazocefalosporanato de benzohidrilo

5 A una mezcla agitada de 1,6 g de NaNO_2 , 30 ml
de agua y 40 ml de CH_2Cl_2 a 0°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 áci-
do p-toluensulfónico en 5 ml de agua, a lo largo de algu-
10 nos minutos. La mezcla se agita a 0°C durante veinte minu-
tos, 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°C ,
se filtra y se concentra a vacío a la temperatura ambiente
para dar 900 mg. de un vidrio de 7-diazocefalosporanato de
15 benzohidrilo. IR: 4,8 u (N=N intensa), 5,6 u (C=O de beta
lactama) y 5,8 u (C=O de éster). RMN en CDCl_3 : 2,0 (sin-
glete, $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}$); 3,4 (doblete, CH_2S); 4,8
(singlete, CH_2OAc); 5,6 (singlete, C_6H); 6,98 (singlete,
20 $\text{CH} \begin{matrix} \diagup \emptyset \\ \diagdown \emptyset \end{matrix}$); y 7,4 (singlete, fenilo).

Los siguientes compuestos se preparan también de
esta forma a partir de las materias primas apropiadas: 3-
carbamoiloximetil-7-diazodecefalosporanato de trimetilsili-
lo, 3- piridinometil-7-diazodecefalosporanato de benzohi-
25 drilo, 3-N (2-cloroetil) carbamoiloximetil-7-diazodecefalos-
poranato de benzohidrilo y 7-diazocefalosporanato de p-meto-
xibencilo.

C. 7-Bromo-7-azidocedalosporanato de benzohidrilo

30 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 $0-10$

1 20 se añade de una sola vez la solución de azida de trietil-
lamonio (Et_3NHN_3) (preparada en la forma descrita más ade-
lante) seguido de la solución BrN_3 (preparada de la forma
5 descrita más adelante) y después se añaden 50 ml de agua -
seguido de adición de NaHCO_3 sólido hasta pH 8. La capa
orgánica se separa y se extrae con dos porciones de
20 ml de agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a va-
cío dando 900 mg (83%) de 7-bromo-7-azidocefalosporanato
de benzohidrilo.

10 El RMN concuerda con la estructura. Por cromato-
grafía en capa delgada sobre gel de sílico con CHCl_3 se -
observa una mancha crudo sobre 25 g de gel de sílice con -
 CHCl_3 se obtienen 400 mg. (39%) de una sustancia de man-
cha única en forma de aceite.

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

20 6,95 δ (singlete $\begin{matrix} \phi \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \phi \end{matrix}$); 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 mo-
les) 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
extrae una vez con 5 ml. de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas -
combinadas se mantienen a -10 °C.

1 Preparación de solución de Et₃NH₃

5 A una suspensión de 1,5 de NaH₃ en 5 ml de agua y 10 ml de CH₂Cl₂ a -10 °C se añaden gota a gota, entre -10 °C y 0 °C, 4 ml de H₂SO₄ al 50%. La fase orgánica se separa por decantación de la pasta acuosa y el extracto acuoso se lava una vez con 5 cc de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre CaCl₂. La solución decantada en HN₃ se lleva a pH 7 con Et₃ y la azida de trietilamonio así obtenida se mantiene a -10 °C.

10 De esta forma se preparan también los siguientes productos: 3-metil-7-azido-7-bromodecefalosporanato de o-nitrobencilo, ácido 3-carbamoiloximetil-7-azido-7-bromodecefalosporánico, 3-benzoiltiometil-7-azido-7-bromodecefalosporanato de fenacilo, 3-metil-7-azido-bromodecefalosporanato de p-metoxibencilo, 3-picolinoiltiometil-7-azido-7-bromodecefalosporanato de benzohidrilo, 3-metil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de p-metoxibencilo, 7-azido-7-clorocefalosporanato de bencilo, 7-azido-7-clorocefalosporanato de benzohidrilo, 3-benzoiltiometil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de febacilo, 3-carbamoiloximetil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de trimetilsililo, 3-picolinoiltiometil-7-azido-clorodecefalosporanato de bencilo, 3-piridinometil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de benzohidrilo, 3-N-(2-cloroetil) carbamoiloximetil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de benzohidrilo, 7-azido-7-clorocefalosporanato de terc-butilo 3-n-amiloximetil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de benzohidrilo y 7-azido-7-bromocefalosporanato de p-metoxibencilo.

25 D. 7-Metoxi-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo

30 A una solución de 400 mg (0,00072 moles) de 7-

1 bromo 7-azidocefalosporanato de benzohidrilo en 30 ml de metanol se añaden 150 mg (0,0008 moles) de AgBF_4 . La mezcla se agita en la oscuridad durante dos horas y media.

5 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.

10 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_3C); 3,4 δ (singlete, OCH_3); 4,88 δ (singlete, C_6H); 4,9 δ (CH_2O); 6,98 δ (singlete, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$); y 7,4 δ (singlete, fenil).

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

E. 7-Metoxi-7-aminocefalosporato de benzohidrilo

20 Se disuelve 1,0 g de 7-azido-7-metoxicefalosporanato 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 añade 1,0 g adicional de óxido de platino y la mezcla de reacción se coloca de nuevo bajo hidrógeno y se agita durante
25 tres horas hasta que la azida ha reaccionado completamente, como se determina por análisis infrarrojo de porciones alícuotas. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en 50 ml de cloroformo y se filtra a través de gel sílice G en cloroformo en un embudo de vidrio sintetizado de 60 ml. El material se eluye con cloroformo hasta
30

1 que se han recogido 200 ml de cloroformo. Este último se
separa a presión reducida dando 0,632 g de 7-metoxi-amino-
cefalosporanato de benzohidrilo. El compuesto de partida -
se prepara partiendo del éster benzohidrílico de ácido 7-
5 aminocefalosporánico.

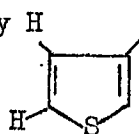
De esta forma se preparan los siguientes compues-
tos: 7-amino-7-(2-metoxietoxi) cefalosporanato de p-metoxi
bencil o, 7-amino-7-benciloxicefalosporanato de benzohidri-
lo, 7-amino-7-(L-2benzohidriloiloxycarbonil-2-terc-butoxicar-
10 bonilaminoetoxi)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-amino-7-
(carbamoilmetoxi) cefalosporanato de benzohidrilo, 7-amino-
7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo y 7-amino-7-fenoxi
cefalosporanato de benzohidrilo.

15 F. 7-Metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato
de benzohidrilo

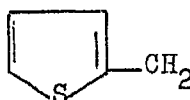
En 25 ml de cloruro de metileno se recogen 0,632
g de 7-metoxi-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo y se
enfria a 0 °C. Se añaden, gota a gota, a lo largo de treir-
ta segundos 0,6 ml de cloruro de 2-tienulacetilo, seguidos
20 de 0,6 ml de piridina sesenta segundo más tarde. La mezcla
de reacción se agita a 0 °C durante quince minutos y se -
vierte sobre hielo machacado. Se agita la mezcla y la capa
orgánica se separa y se lava una vez con 20 ml de agua, una
vez con 20 ml de bicarbonato sódico al 5% y otra vez más -
25 con 20 ml de agua. El cloruro de metileno se seca y evapora
a sequedad dando 1,417 g de producto crudo. Esta sustancia
se introduce en una columna de 60 g de gel de sílice bajo
benceno y la columna se eluye con benceno, tomando fraccio-
nes de 100 ml, seguido de 300 ml de cloruro de metileno/
30 benceno (1:1) en tres fracciones y 500 ml de cloruro de me-

1 tileno en cinco fracciones, El producto se saca de la columna eluyendo con 400 ml de cloroformo en cuatro fracciones, dando 0,592 g. Esta sustancia se recoge en 25 ml de
5 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, durante media hora. Se separan las capas y la capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad, dando 0,420 g de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido) cefalosporanato de benzohidrilo, que presenta una mancha única
10 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 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);



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

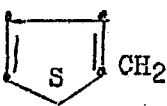
20 De forma similar se preparan los siguientes compuestos: 7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo, 7-(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-(2-metoxietoxi)cefalosporanato de p-metoxibencilo, 7-benciloxi-7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo, 7-(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-(2-metoxietoxi)cefalosporanato de p-metoxibencilo, 7-benciloxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-carbamoilmetoxi-7-(2-tienilacetamido)-cefalosporanato de benzohidrilo, 7-(benzohidriloxicarbonilmetoxi)-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)

25

30

1 cefalosporanato de benzohidrilo y 7-fenoxi-7-(2-tiazolilacetamido) cefalosporanato de benzohidrilo.

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

5 Se disuelven 1,420 g de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido) cefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de anisol y se trata con 10 ml de ácido trifluoroacético a la temperatura ambiente, durante diez minutos. El ácido trifluoroacético 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 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 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); 5,16 tau, g (CH₂-O-C-CH₃); 6,19 tau (singlete, ), 6,65 tau (singlete, OCH₃); 6,77 tau (-S-CH₂); 8,01 tau (CH₃-C).

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, 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:

1 7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefalosporanato sódico,
7-(2-metoxietoxi)-7-(2-tienilacetamido) cefalosporanato
sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-(2-tianaften-2-acetamido) cefa-
5 losporanato sódico, ácido 7-(2-metoxietoxi)-7-(guanidino-
fenilacetamido)cefalosporánico, 7-(2-metoxietoxi)-7-(2-
furilacetamido)cefalosporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)
-7-fenilacetamidocefalosporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)
-7-tetrazolilacetamido-cefalosporanato sódico, 7-bencilo-
xi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico, 7-bencilo
10 xi-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico, ácido 7-
benciloxi-7-(p-guanidinofenilacetamido)cefalosporánico,
7-benciloxi-7-tetrazolilacetamidocefalosporanato sódico,
7-benciloxi-7-fenilacetamidocefalosporanato sódico, 7-
carbamoilmetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico
15 co y las correspondientes 7-fenilacetamido, 7-(2-furilace-
tamido) y 7-tetrazolilacetamido-7-(carbamoilmetoxi) cefa-
losporinas sódicas, 7-(carboximetoxi)-7-(2-tienilacetami-
do)cefalosporanato disódico, 7-(2-carboximetoxi)-7-(2-tia-
naften-2-acetamido)cefalosporanato sódico, 7-(2-carboxime-
20 toxi)-7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)cefalosporanato sódico
co y 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

EJEMPLO 2

7-Amino-7-metoxidefalosporanato de benzohidrílo

25 Se agregan 500 mg de óxido de platino a una so-
lución de 500 mg(1,07 milimoles) de 7-azido-7-metoxicefa-
losporinato de benzohidrílo en 50 ml de p-dioxano conteni-
dos en un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad.
La vasija de reacción se coloca bajo nitrógeno a la tempe-
30 ratura ambiente y a la presión atmosférica, con intensa -

1 agitación magnética. Al cabo de una hora, se agregan 500
mg de óxido de platino limpio y la reacción se prosigue -
bajo las mismas condiciones durante tres horas más. El dic-
xano se separa a vacío a la temperatura ambiente y el re-
5 siduo se recoge en 5 ml de cloroformo. El catalizador se
separa haciendo pasar la mezcla a través de 15 g de gel -
de sílice G introducidos en un embudo de vidrio sinteriza-
do. El producto se eluye con 400 ml de cloroformo emplean-
do vacío. El cloroformo se evapora a vacío dando 300 mg
10 de 7-amino-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo en for-
ma de aceite amarillo.

EJEMPLO 3

A. 7-(D-alfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalospora-
nato de benzohidrilo

15 A una solución de 1 g de 7-amino-7-metoxicefalos-
poranato de benzohidrilo en 25 ml de cloruro de metileno
a 0 °C se añaden 1,1 g de cloruro de D-alfa-azidofenilace-
tilo en 15 ml de cloruro de metileno, seguido de 1 ml de
piridina. Al cabo de quince minutos de agitación a 0 °C,
20 la mezcla se extrae con dos porciones de 5 ml de agua fría,
tres porciones de 5 ml de ácido fosfórico acuoso al 1%,
tres porciones de 5 ml de solución acuosa saturada de bi-
carbonato sódico y dos porciones de 5 ml de agua. La solu-
ción en cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnéti-
co, se filtra y se concentra a presión reducida para dar
25 1,1 g de 7-(D-alfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalos-
poranato 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
30 disolvente se obtienen 600 mg de 7-(D-alfa-azido-2-fenila-

1 cetamido)-7-metoxicefalosporanato de benzohidrilo, cuyo
Rf en la columna es 0,069-0,047 y en cromatografía en ca-
pa delgada (gel de sílice, CHCl₃) es 0,25, mancha única.
Su espectro IR (solución en CHCl₃) presenta bandas a 3,0
5 μ (N-H), 4,74 μ (azida), 5,62 μ (beta-lactama), 5,76 μ
(éster) y 5,88 μ (amida). El espectro RMN en CDCl₃ pre-
senta bandas a 8,05 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, δ
10 (N₃) C-H), 3,09 tau (1H, singlete, -CH₂); 2,65, 2,75 tau
(15H, fenilos).

B. Acido 7-(D-alfa-azido-2-fenilacetamido)-7-metoxicefa-
losporánico

15 El producto obtenido en A (600 mg) se trata du-
rante cinco minutos a 0 °C con 1 ml de anisol y 5 ml de
ácido trifluoroacético. 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 disuelve en 25 ml de cloruro de metileno y se
20 extrae con cuatro porciones de 3 ml de solución acuosa sa-
turada de bicarbonato sódico. La solución acuosa se lava
una vez con 5 ml de cloruro de metileno, se ajusta a pH
1,8 con ácido fosfórico al 5% y se extrae con tres porcio-
nes de 10 ml de acetato de etilo. La solución en acetato -
25 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-lactama), 5,75 μ -
(éster), 5,85 μ (amida), aproximadamente 8μ (C=O de ácido).
30 Espectro RMN (CDCl₃) : 7,92 tau (3H, singlete, -COCH₃);

1 6,65 tau (2H, doblete, S-CH₂ -), 6,51 tau (3H, singlete, -OCH₃), 4,96 tau (2H, doblete, -CH₂OAc), 4,92 tau (1H, singlete, C₆-H), 4,83 tau (1H, singlete, δ(N₃) C-H), 2,55 tau (5H, fenilo).

5 C. Acido 7-(D-alfa-amino-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporánico

10 A una solución de 620 mg. de ácido 7-(D-alfa-amido-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 separa por filtración y se lava con 30 ml de agua fría. Los filtrados combinados se saturan a 0 °C con sulfuro de hidrógeno 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 de ácido 7-(D-alfa-amino-2-fenilacetamido)-7-metoxicefalosporánico 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 aminoácidos indica 1,58 micromoles/mg de fenilglicina (84% del valor teórico). El análisis termogravimétrico da un 17,8 % de pérdida de peso a 110 °C (99 % del valor teórico). Valoración: inflexiones a pH 5,7 y 8,7, pH 1/2 = 7,0; peso equivalente: 476 (valor teórico para el dihidrato de acetato = 515). La electroferisis a pH 7 muestra una mancha única como monoación. Calculado para C₁₉H₂₁N₃O₇·2H₂O·AcOH. 2 % NH₃: C, 46,2; H, 5,7; N, 8,8; S, 5,6. Encontrado: C, 47,41; H, 4,99; N, 9,48; S, 6,36. Por destila

15

20

25

30

1 ción de solución alcalina y valoración del destilado se
encuentra un 2% de NH₃. UV (regulador a pH 7): λ_{max}
=263, E % = 116 (ϵ = 6170). El espectro RMN (100 MHz, D₂O)
5 presenta bandas a 7,65 tau (AcOH, casi un equivalente),
7,61 tau (singlete, -COCH₃), 6,17 tau (singlete, -OCH₃),
6,02, 6,19, 6,45, 6,62 tau (AB, cuartete, J = Hz, S-CH₂-),
213 tau (singlete, fenilo); el agua monodeuterada (de aquí
en adelante HOD) a 5 tau oscurece los otros protones. Es-
pectro IR (Nujos): 2,8-4,5 μ (NH₃), 5,65 μ (beta-lactama)
10 5,85 μ (éster), 6,2, -6,3 μ (COO⁻).

EJEMPLO 4

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

15 A. 7-Azido-7-(etoxicarbonilamino)cefalosporanato de benzo-
hidrilo

Se agregan 3,9 g de 7-azido-7-bromocefalospora-
nato de benzohidrilo a 36 g de carbamato de etilo manteni-
dos a 65 °C. A la mezcla resultante se añade poco a poco
20 3,0 g de tetrafluorborato de plata en forma de masa fun-
dida disuelta en 18 g de carbamato de etilo y la mezcla de
reacción se mantiene a 67-70 °C durante cinco minutos. Des-
pués la mezcla se vierte sobre éter con agitación y la sus-
pensión resultante se filtra a través de celite para sepa-
25 rar el bromuro de plata. El éter se extrae sucesivamente
con 100 ml de agua, 100 ml de solución acuosa saturada de
bicarbonato sódico y dos porciones de 100 ml de agua. La
solución etérea extraída se seca sobre sulfato sódico y -
después se evapora a presión reducida. El residuo resultan-
te se tritura tres veces con una pequeña cantidad de agua
30 y después se disuelve en cloroformo. La solución clorofór

1 mica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad dando 2,1 g de 7-azido-7-(etoxicarbonilamino)cefalosporanato de benzohidrilo.

5 B. 7-Amino-7-(etoxicarbonilamino)cefalosporanato de benzohidrilo

Se disuelve 1,0 g de 7-azido-7-(etoxicarbonilamino) cefalosporanato de benzohidrilo en 100 ml de dioxano. Se añade 1,0 g de óxido de platino y la mezcla de reacción se agita bajo hidrógeno a la presión atmosférica durante una hora. Se agrega 1,0 g más de óxido de platino y la mezcla de reacción se coloca de nuevo bajo hidrógeno y se agita durante tres horas hasta que la azida ha reaccionado completamente, como se determina por análisis infrarrojo de partes alícuotas. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en 50 ml de cloroformo y se filtra por gel de sílice G en cloroformo en un embudo de vidrio sinterizado de 60 ml. El material resultante se eluye con cloroformo hasta que se han recogido 200 ml de este disolvente. El cloroformo se separa después a presión reducida para dar 0,6 de 7-amino-7-(etoxicarbonilamino) cefalosporanato de benzohidrilo.

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

25 Los 0,6 g de 7-amino-7-(etoxicarbonilamino)cefalosporanato de benzohidrilo obtenidos en la Etapa B se recogen en 25 ml de cloruro de metileno y se enfría a 0 °C. Se añaden gota a gota, a lo largo de treinta segundos, 0,6 ml (0,038 moles) de cloruro de 2-tienilacetilo, seguido de la adición de 0,6 ml (0,01 moles) de piridina sesenta segundos más tarde. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 te quince minutos y se vierte sobre hielo machacado. Se -

1 agita la mezcla y al capa orgánica se separa y se lava una
vez con 20 ml de agua, una vez con 20 ml de bicarbonato só
dico al 5% y de nuevo otra vez con 20 ml de agua. La mez-
cla de cloruro de metileno se seca después y se evapora a
5 sequedad para dar 1,42 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tien-
nilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo. Este material
se coloca en una columna de 60 g de gel de sílice bajo ben-
ceno y la columna se eluye con benceno, tomando fracciones
de 100 ml seguido de 300 ml de cloruro de metileno/benceno
10 (1:1) en tres fracciones y 500 ml de cloruro de metileno
en cinco fracciones. El producto se separa de la columna -
eluyendo con 400 ml de coroforno en cuatro fracciones, dan-
do 0,55 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido) ce-
falosporanato de benzohidrilo. Este material se recoge en
15 25 ml de cloruro de metileno y se agita a la temperatura am-
biente con 20 ml de una solución de 0,120 g de bicarbonato
sódico en agua, durante 0,5 horas. Las capas rsultantes se
separan después y la capa orgánica se separa con agua, se
seca y se evapora a sequedad dando 0,4 g de 7-etoxicarboni-
lamino-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

20 D. 7-Etoxicarbonilamino-7-(2-tienilacetamido)cefalosporana-
to sódico

25 Se disuelve 0,4 g de 7-etoxicarbonilamino-7-(2-
tienilacetamido) 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. Al ácido tri-
fluoracético y el anisol se separan a presión reducida mien-
tras se mantiene la temperatura por debajo de 40 °C y el re-
síduo se recoge en 25 ml de cloroformo y se trata con 20 ml
30 de agua conteniendo 0,120 g de bicarbonato sódico. La mezcla

1 se agita durante 0,5 horas a la temperatura ambiente y la
fase orgánica se separa y se lava con agua. Las fases acu-
5 sas combinadas se lavan después dos veces con cloruro de
metileno y se liofilizan para dar 0,32 g de 7-etoxicarboni-
lamino-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico en forma
de sólido pardusco.

EJEMPLO 5

Acido 7beta-(D,L-alfa-aminofenilacetamido;-3-carboiloxime-
10 til-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

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

UV: (Regulador a pH 7) λ_{\max} . 264 um $\epsilon = 6525$

IR: 1770 (beta-lactama), 2650, 1550 (HN₃ -)

20 RMN: (disolvente -D₂O - HCO₃ -) $\delta = 3,78$ (-OCH₃, s),
3,84 (-OCH₃, s), 3,90 (2-H₂, parcialmente visible).

EJEMPLO 6

A. 7-Acetoxi-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo

25 Se agita a la temperatura ambiente durante tres -
horas una mezcla de 2,2 g de 7-azido-7-bromocefalosporanato
de benzohidrilo y 0,8 g de acetato de plata en 10 ml de áci-
do acético. El ácido acético se separa a presión reducida y
el residuo se recoge en cloruro de metileno y se filtra. El
30 filtrado se lava con solución de bicarbonato sódico y des-

1 pués se seca sobre sulfato sódico y evapora. El residuo se
cromatografía sobre 80 g de gel de sílice. Por elución con
cloroformo se obtiene 7-acetoxi-7-azidocefalosporanato de
benzohidrilo.

5 B. 7-Amino-7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo

Se hidrogenan 2 g de 7-acetoxi-7-azidocefalospo-
ranato de benzohidrilo en 200 ml de dioxano seco, a la tem-
peratura ambiente y a la presión atmosférica, en presencia
de 2 g de óxido de platino durante una hora. Se añaden 2 g
10 de catalizador limpio y se prosigue la hidrogenación duran-
te dos horas. El disolvente se evapora y el resultado se di-
suelve en éter y se agita con 10 ml de sulfato magnésico -
anhidro pulverizado y se filtra a través de tierra de dia-
tomeas en un embudo de vidrio fritado. Se evapora el filtra-
do, quedando 7-amino-7-acetoxicefalosporanato de benzohidri-
15 lo.

C: 7-Acetoxi-7-(2-tienilacetamido) cefalosporanato de benzo-
hidrilo

A una solución enfriada de 1,2 g de 7-amino-7-
20 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 quin-
ce minutos y después se vierte sobre hielo. La fase orgánica
se lava sucesivamente con solución de ácido fosfórico al -
25 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 cloro-
formo se obtiene 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalospora-
nato de benzohidrilo.

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

1 Se agita a la temperatura ambiente durante cinco
minutos una solución de 2 g de 7-acetoxi-7-(2-tienilaceta-
mido) cefalosporanato de benzohidrilo en 8 ml de anisol y
5 16 ml de ácido trifluoracético. El exceso de anisol y de --
ácido trifluoracético se separa rápidamente en la bomba de
vacío y el residuo se recoge en 50 ml de cloruro de metile-
no y se extrae dos veces con solución de bicarbonato sódico.
El extracto acuoso se enfría y se cubre con acetato de
etilo y el pH se ajusta a 2,1 con ácido sulfúrico diluido.
10 La capa de acetato de etilo se agita fuertemente con agua
mientras se ajusta el pH a 6,5 (electrodo de vidrio). Por
evaporación del extracto acuoso se obtiene 7-acetoxi-7-
(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

15 EJEMPLO 7

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

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

20 A una solución de 0,543 g (0,001 moles) de 7-bro-
mo-7- azidocefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml de CH₃
Cl se añade una solución de 0,350 g de cianuro de tetrabutil-
amonio en 15 ml de CH₃CN. La mezcla de reacción se agita a
la temperatura ambiente durante la noche, se diluye con -
CH₂Cl₂ y se lava con agua, se seca y evapora. Por cromato-
grafía en gel de sílice se obtiene 7alfa-ciano-7-azidocefa-
25 losporanato de benzohidrilo y 7beta-ciano-7-azidocefalospo-
ranato de benzohidrilo.

El cianuro de tetrabutilamonio se prepara de la
siguiente forma:

30 Se disuelve 1 g de yoduro de tetrabutilamonio en

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

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

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

10 C. 7alfa-ciano-7-(2-benzohidriloxicarbonilfenilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo

15 Se disuelven 0,473 g de 7alfa-ciano-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo en 25 ml de CH_2Cl_2 y se enfría a 0 °C. Después se añaden 0,400 g de cloruro de 2-benzohidriloxicarbonilfenilacetilo seguido de 0,200 g de piridina un minuto más tarde. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 25 minutos y se vierte sobre hielo machacado. Se agita la mezcla y la fase orgánica se separa y se lava una vez con solución de bicarbonato sódico al 5% una vez con solución reguladora de fosfato a pH 2 y una vez con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar el producto crudo. Por cromatografía sobre gel de sílice se obtiene el producto purificado.

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

25 Se disuelven 0,350 g de 7alfa-ciano-7-(2-benzohi-

1 driloxicarbonilfenilacetamido)cefalosporanato de benzohi-
drilo en 3 ml de anisol y se tratan con 10 ml de ácido -
trifluoracético a la temperatura ambiente, durante diez mi-
5 presión reducida por debajo de 40 °C y el residuo se reco-
ge en 25 ml de metil-isobutil-cetona y se trata con 0,300
g de bicarbonato sódico en 30 ml de agua. La mezcla se -
agita durante medio hora, se separa la fase orgánica y la
10 fase acuosa se lava dos veces con cloruro de metileno y
después se liofiliza. El producto sólido se purifica por
cristalización en metanol/isopropanol.

EJEMPLO 8

A. 7-Azido-7-carboxicefalosporanato de benzohidrilo

15 Se disuelven 5,43 g (0,01 moles) de 7-azido-7-
bromocefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml de éter seco
y se enfría a -20 °C, añadiendo lentamente, con intensa -
agitación, 10 ml de solución de fenil-litio 1 M. Al cabo de
una hora a la temperatura ambiente, la mezcla se vierte so-
20 bre hielo seco 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-carboxicefalosporana-
to de benzohidrilo a 15 ml de cloruro de tionilo y la mez-
cla se agita en un baño de hielo durante una hora. El exceso
de cloruro de tionilo se separa a vacío y el residuo se lava
con acetona seca dando 7-azido-7-cloroformilcefalosporana-
to de benzohidrilo crudo.

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

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

10 D. 7-Amino-7-carbometoxicefalosporanato de benzohidrilo

15 Se disuelven 1,0 g de 7-azido-7-carbometoxicefalosporanato 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 añade otro gramo 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 sílice G en cloroformo en un embudo de vidrio sinterizado de 60 ml. La sustancia se eluye con cloroformo hasta que se han recogido 200 ml de este disolvente. El cloroformo se separa a presión reducida dando 0,632 g de 7-amino-7-carbometoxicefalosporanato de benzohidrilo que es acilado directamente sin purificación.

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

30 Se recogen 0,632 g de 7-amino-7-carbometoxicefalosporanato de benzohidrilo en 25 ml de cloruro de metileno y se enfría a 0 °C. Se añaden gota a gota, a lo largo de treinta segundos, 0,6 ml (0,038 moles) de cloruro de 2-tie

1 nilacetilo seguido de 0,6 ml (0,01 moles) de piridina se-
senta segundos más tarde. La mezcla de reacción se agita a
0 °C durante quince minutos y se vierte sobre hielo mecha-
5 va una vez con 20 ml de agua, una vez con 20 ml de bicarbo-
nato sódico al 5 % y de nuevo otra vez con 20 ml de agua.
El cloruro de metileno se seca y evapora a sequedad dando
1,417 g de producto crudo. Esta sustancia se coloca en una
columna de 60 g de gel de sílice bajo benceno y la colu,na
10 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 ml de cloruro de metileno en cinco frac-
ciones. El producto se saca de la columna eluyendo con 400
ml de cloroformo en cuatro fracciones, dando 0,592 g. Este
15 material se recoge en 25 ml de cloruro de metileno y se agi-
ta a la temperatura ambiente con 20 ml de una solución de
0,120 g de bicarbonato sódico en agua, durante media hora.
Se separan las capas y la capa orgánica se lava con agua, se
seca y evapora a sequedad, dando 0,420 g de 7-carbometoxi-
20 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

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

Se disuelven 0,420 g de 7-carbometoxi-7-(2-tieni-
25 lacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de ani-
sol y se trata con 10 ml de ácido trifluoroacético a la tem-
peratura ambiente, durante diez minutos. El ácido trifluora-
cético 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 conte-
niendo 0,120 g de bicarbonato sódico. La mezcla se agita du-
30 rante media hora a la temperatura ambiente y la fase orgáni-

1 ca se separa y se lava con agua. Las fases acuosas combina
das se lavan dos veces con cloruro de metileno y liofilizan
para dar 0,382 g de 7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)ce-
falosporanato sódico en forma de sólido parduzco.

5

EJEMPLO 9

A. 7-Etinil-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo

10 Una solución agitada de 0,900 g de 7-diazcefalos
poranato de benzohidrilo en 10 ml de cloruro de metileno y
10 ml de éter se enfría a -78 °C en atmósfera de nitrógeno
y se trata gota a gota con una solución de trietnilboro.
La adición se interrumpe periódicamente y se determina el
progreso de la reacción por análisis infrarrojo de pequeñas
partes alícuotas. Cuando el compuesto diazo ha reaccionado
15 completamente, se desecha la solución de trietnilboro res-
tante. Después se añaden 25 ml de una solución 0,28 N de -
bromoazida en cloruro de metileno, a lo largo de un periodo
de veinte minutos. Se retira el baño refrigerante y la mez-
cla se agita durante sesenta minutos más a la temperatura
20 ambiente.

20

La mezcla de reacción se vierte sobre una solu-
ción de 20 ml de tiosulfato sódico 0,1 N y 20 ml de solu-
ción reguladora de fosfato 0,5 M a pH y se agita. La fase
orgánica se separa, se lava con agua y salmuera saturada,
se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a va-
25 cío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utili-
zando benceno como eluyente para dar 7alfa-7-azidocefalospo-
ranato de benzohidrilo y 7beta-etinil-7-azidocefalosporana-
to de benzohidrilo.

25

30 La solución de trietnilboro utilizada anterior-

30

1 mente se prepara de la siguiente forma: una solución de
5,42 g de trifluoruro de boro en 20 ml de éter se agita
a 78 °C bajo atmósfera de nitrógeno mientras se añaden
2,88 g de acetiluro sódico en 20 ml de xileno, durante
5 un periodo de 90 minutos. La mezcla de reacción, es un sólido
blanco suspendido en un líquido transparente, se
transfiere rápidamente a una caja seca y se filtra en un
embudo de decantación provisto de una camisa de hielo seco.
Esta solución se utiliza inmediatamente. En ningún momento
10 se permite que la temperatura del trietnilboro sea superior a -60 °C.

B. 7alfa-etinil-7-aminocefalosporanato de benzohidrido

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

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

1
5
10
15
20
25
30

1 Una solución agitada y enfriada con hielo de --
0,274 g de 7alfa-etinil-7-aminocefalosporanato de benzohi-
drilo en 10 ml de cloruro de metileno se trata con 0,25 -
5 ml de cloruro de 2-tienilacetilo durante 30 segundos, se-
guido de 0,25 ml de piridina un minuto más tarde. La mez-
cla de reacción se agita durante quince minutos más a ---
0 °C y después de vierte sobre hielo machacado. Se separa
la fase de cloruro de metileno, se lava con 10 ml de agua,
dos porciones de 40 ml de solución reguladora de fosfato -
10 a pH 2 y 10 ml de agua y se seca sobre sulfato magnésico -
anhidro. Por evaporación del disolvente queda una goma --
amarilla que se cromatografía sobre 15 g de gel de sílice.
La columna se eluye con 75 ml de benceno, 150 ml de bence-
no-cloruro de metileno 1:1 150 ml de cloruro de metileno
15 y 300 ml de cloroformo. Por evaporación de la fracción --
de cloroformo a presión reducida se obtiene un aceite que
se recoge en 10 ml de cloruro de metileno y se agita du-
rante 30 minutos con una solución de 0,050 g de bicarbona-
to sódico en 5 ml de agua. Se separa la fase de cloruro -
20 de metileno, se lava con 5 ml de agua, se seca sobre sulfa-
to magnésico anhidro y se evapora para dar 7alfa-etinil-7-
(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

D. 7alfa-etinil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

25 Se disuelve 0,179 g de 7alfa-etinil-7-(2-tienil-
acetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 1, 5 ml de ani-
sol y se tratan con 4,5 ml de ácido trifluoracético. Des-
pués de mantener a la temperatura ambiente durante diez -
minutos, la solución se evapora a vacío para separar el ex-
ceso de reactivos. El residuo se disuelve en 10 ml de clo-
30 ruro de metileno y se agita durante 30 minutos con una solu

1 ción de 0,045 g de bicarbonato sódico y 7,5 ml de agua.
Se separan las fases, la fase orgánica se extrae con 4 ml
de agua y las soluciones acuosas combinadas se lavan con
5 tres porciones de 4 ml de cloruro de metileno y se liofiliz
zan para dar un polvo. El producto crudo se disuelve par
cialmente en metanol anhidro y se filtra. Por evaporación
del disolvente del filtrado se obtiene 7alfa-etinil-7-(2-
tienilacetamido) cefalosporanato sódico.

10 Siguiendo los procedimientos descritos en las
Etapas B, C y D, el 7beta-etinil-7-azidocefalosporanato -
de benzohidrilo puede ser convertido en 7beta-etinil-7-
(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico. El grupo aceto-
ximetilo de este compuesto y del compuesto 7alfa-etinílico
puede ser convertido en otras cefalosporinas 3-sustituídas
15 en la forma descrita en los ejemplos anteriores. El grupo
acetoxi puede ser desplazado por bases nitrogenadas y con
otros compuestos de mayor nucleofilicidad que el nucleófi-
lo oxigenado. También se pueden preparar otros compuestos
3-sustituídos, como el 3-hidroximetílico, derivándolo des-
20 pués para producir nuevos compuestos. Los correspondientes
derivados 3-desacetilo también pueden ser preparados utili-
zando 7-diazodesacetoxicefalosporanato de benzohidrilo en
la Etapa A de la secuencia antes descrita. Análogamente, se
pueden preparar otros compuestos 7-acilamido por los pro-
25 cedimientos descritos en otros ejemplos.

EJEMPLO 10

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

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

30 A una solución de 900 mg de 7-diazocefalospora-
nato de benzohidrilo en 20 ml de cloruro de metileno y --

1 10 ml de nitrometano a 0-10) C se añade azida de trietila
monio, seguido de la adición de cloroazida (preparado en
la forma descrita más adelante). A esta mezcla de reac-
5 ción se añaden 50 ml de agua y bicarbonato sódico sólido
suficiente para llevar el pH de mezcla a 8. La capa orgá-
nica se separa y se extrae con dos porciones de 20 ml de
agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a pre-
sión reducida para dar 7-azido-7-clorocefalosporanato de
benzohidrilo.

10 Preparación de cloroazida: Se mezclan 100 ml de
una solución de 5,25 % de hipoclorito sódico con 50 ml --
de cloro y se enfría a -10 °C. A esta mezcla se añaden 4,3
g de azida sódica, seguido de la adición de 10 ml de ácido
15 acético acuoso preparado por dilución de 4 ml de ácido --
acético glacial hasta 10 ml. La adición del ácido acéti-
co se realiza durante un periodo de quince minutos y la
mezcla de reacción se agita durante quince minutos más a
-10 °C. Después se separa la capa acuosa, se congela en -
firiendo en un baño de acetona y dióxido de carbono sólido
20 y la fase orgánica se decanta y se seca sobre sulfato só-
dico anhidro. Esta solución en cloruro de metileno se utili-
za después en la reacción antes descrita.

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

25 El 7-azido-7-clorocefalosporanato de benzohidri-
lo obtenido en la Etapa A se reduce con borohidruro sódico,
para obtener 7-amino-7-clorocefalosporanato de benzohidri-
lo y éste producto es acilado después por reacción con un
hidrido de ácido 2-tienilacético para dar 7-cloro-7-(2-
30 tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

1 Sustituyendo el 7-bromo-7-fenilacetamidocefalos-
poranato de benzohidrilo, por 7-cloro-7-(2-tienilacetamido)
cefalosporanato de benzóilo y siguiendo el procedimiento -
allí descrito, se obtiene 7-cloro-7-(2-tienilacetamido) ce-
5 falosporanato sódico.

EJEMPLO 11

7- α -(α -aminofenil)acetamido-7-dimetilfosfona)
cefalosporanato sódico

10 Etapa A: 7-Azido-7-(dimetilfosfona)cefalosporanato de ben-
zohidrilo

 A una solución de 272 mg (0,0005 moles) de 7-
azido-7-bromocefalosporanato de benzohidrilo en 10 ml de
dimetoxietano se añaden 120 mg (0,00055 moles) de dimetil
15 fosfito de plata (preparado mezclando cantidades equimole-
culares 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 temperatura ambiente protegi-
da de la luz, del aire y de la humedad. La amteria inorgá-
20 nica se filtra y el filtrado se concentra a temperatura -
y presión bajs. El residuo se disuelve en cloruro de me-
tileno y la solución se lava con una solución acuosa dilui-
da y fría de bicarbonato sódico. Se seca y concentra a --
25 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 frac-
ción eluida se concentra a presión reducida para dar 7-
30 azido-7-(dimetilfosfona)cefalosporanato de benzohidrilo.

1 Etapa B: 7-amino-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo

5 Se disuelven 200 ml de 7-azido-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato 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. 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 eludir cualquier material absorbido. El filtrado se concentra a presión reducida dando 7-amino-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo adecuado para uso en la siguiente etapa sin purificación.

10

15

Etapa C: 7- α -(α -amino-fenil)acetamido/ -7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo

20 Una solución de 273 mg de 7-amino-7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml de cloruro de metileno se agita a 0 °C y se añaden 220 mg de hidrocloreuro 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 15 minutos y después se vierte sobre hielo machacado conteniendo un ligero exceso de ácido clorídrico. 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- β -(α -amino-fenil) acetamido/ -7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de benzo

25

30

1 hidrilo. El material crudo se purifica por cromatografía
sobre gel de sílice con cloroformo, como agente eluyente.
También se aisla de la mezcla cromatográfica una pequeña
cantidad del isómero 7-alfa-(alfa-aminofenil)-acetamido/
5 -7-(dimetilfosfono)cefalosporanato.

Etapas D: 7- β -(alfa-aminofenil)acetamido/-7-(dimetil-
fosfono)cefalosporanato sódico

Una solución de 70 mg de 7- β -(alfa-aminofe-
nil) acetamido -7-(dimetilfosfono)cefalosporanato de ben-
10 zohidrilo y 11 mg de anisol en 0,5 ml de cloruro de metile-
no se agita en un baño de hielo. Se añade en porciones -
una solución fría de 23 mg de ácido trifluoracético en -
0,2 ml de cloruro de metileno, durante un periodo de cinco
15 minutos. Después de treinta segundos más la mezcla se con-
centra mediante una bomba de alto vacío. El residuo se re-
coge en 5 ml de benceno y se añaden 3 ml de una solución
acuosa de 8,4 mg de bicarbonato sódico. Después la mezcla
se agita bien a la temperatura ambiente durante quince mi-
20 nutos, se separan las capas y la fase orgánica se agita una
vez más con agua (2 ml), después de lo cual se separan de
nuevo las capas. Los extractos acuosos combinados se lavan
una vez con éter y se liofilizan para dar 7- β -(alfa-
aminofenil) acetamido -7-(dimetilfosfono)cefalosporanato
sódico.

25 En resumen la patente de invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un és
30 ter de ácido 3-CH₂A-7-amino-7-R₁-3-cefem-4-carboxílico y el
correspondiente S-óxido, donde A representa hidrógeno, hi-

- 1 droxi, halógeno, azido, ciano, mercapto, alooxi, ariloxi,
aralquiloxi, heterociclooxi, ariltio, heterociclotio, sul-
famoiloxi, alquiltio, aralquiltio, aciloxi, aciltio, iso-
5 tiouronio, alquilsulfoniloxi o una amina terciaria hetero-
cíclica y R₁ representa hidroxio, mercapto, hidroxio sus-
tituído, mercapto sustituído, hidrocarbilo, hidrocarbilo
sustituído, ciano, un sustituyente conteniendo carbonilo
o tiocarbonilo unido por dicho radical carbonilo o tiocar-
10 bonilo, halógeno, fosfono o un grupo fosfono sustituído
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un éster
de ácido 3-CH₂A-7-azido-7-R₁-3-cefem-4-carboxílico o el S-
óxido correspondiente, donde A y R₁ son los definidos an-
teriormente con un agente reductor y preferiblemente con
hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble.
- 15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que el éster es un éster metílico, tricloroetílico, -
alílico, bencílico, benzohidráulico, o-nitrobencílico, p-
metoxibencílico, trimetilsilílico o fenacílico.
- 20 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en
el que la porción acilo del sustituyente aciloxi o aciltio
es alcanilo inferior, tiocarbamoilo, carbamoilo, N-al-
quilocarbamoilo, N,N-dialquilocarbamoilo o carboalcoxi.
- 25 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que A es acetoxi o carbamoiloxi.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que A es hidrógeno, alcoxi, preferiblemente metoxi o -
piridinio.
- 30 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que R₁ es hidroxio, mercapto, hidroxio sustituído o mer-
capto sustituído.

1 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que R_1 es XR'_1 donde X representa oxígeno o azufre y
5 R'_1 representa alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo
o arilo y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo
o arilo sustituidos conteniendo uno o más sustituyentes --
hidroxi, halógeno, nitro, amino, carboxi o sulfo y preferi-
blemente X es oxígeno y R'_1 es metilo.

10 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que 3-acetoximetil-7-azido-7-metoxi-3-cefem-4-carboxila-
to de benzohidrilo es reducido a 3-acetoximetil-7-amino-
7-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo y el 3-
carbamoiloxi-7-azido-7-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de ben-
zohidrilo es reducido a 3-carbamoiloximetil-7-amino-7-me-
15 toxi-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo.

15 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que R_1 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, pre-
feriblemente metilo.

20 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en
el que el sustituyente del grupo hidrocarbilo es uno o más
del grupo formado por halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, ni-
tro, sulfonilo, sulfamoilo, aciloxi, carbamoiloxi, carbo-
xiéster, carboxamido y carboxamido N-sustituido.

25 11. El procedimiento de la reivindicación 1 en
el que R_1 representa ciano o $-CX'R''$ donde X' es oxígeno
o azufre y R'' es hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto,
amino, amino sustituido, un radical alifático, un radical
aromático, un radical oxialifático o un radical oxiaromá-
tico.

30 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en
el que R_1 representa un grupo combinado a nitrógeno, prefe-

1 riblemente amino, amino sustituido, nitro, azido y nitro-
so.

5 13. El procedimiento de la reivindicación 1,
en el que R₁ representa fosfono, un grupo fosfono susti-
tuido o halógeno.

14. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER DE
ACIDO 3-CH₂A-7-AMINO-7-R₁-3-CETEM-4-CARBOXILICO".

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

Madrid, 5 de octubre 1973

15 BERNARDO JUNGRIA

p.p.



20

25

30