

Int. Cl. C07D 11A61K

(Como divisional de la solicitud de patente
Nº 392.228 del 4 junio de 1.971).

Número 419.396

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

New Jersey, USA.

ENUNCIADO: "UN METODO DE PREPARACION DE UN ESTER

DE ACIDO 3-CH₂A-7-HALO-7-AZIDO-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 y
"	5588/71	26-2-71

-1-

Presentadas provisionalmente en estas fechas y completadas en el mismo día del 30-4-71.

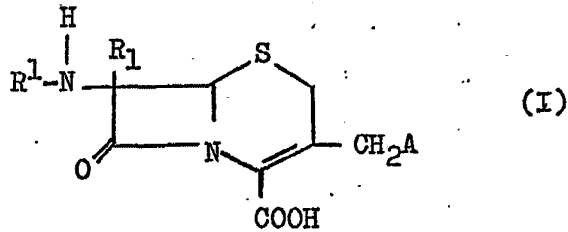
1 Esta invención se refiere a un procedimiento
para preparar nuevos antibióticos. Más especialmente, se re-
fiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de
ácido 7-amino-cefalosporánico con un sustituyente en la po-
5 sición 7.

 El descubrimiento de la penicilina, que ha re-
sultado ser un antibiótico tan importante y efectivo, esti-
muló un gran interés en este campo. Posteriormente, se en-
contraron otros diversos antibióticos como estreptomina,
10 las tetraciclinas, novobicina y similares, que aumentaron
considerablemente el arsenal de los médicos para el trata-
miento de las infecciones debidas a diversos agentes patóge-
nos. Desgraciadamente, el uso de estos antibióticos dió lu-
gar a variedades de patógenos resistentes a estos antibió-
15 ticos conocidos. Además, los antibióticos conocidos tienen
el inconveniente de que solamente son efectivos contra cier-
tos tipos de microorganismos y no son efectivos contra una
amplia gama de agentes patógenos. Por consiguiente, ha pro-
seguido la búsqueda de otros antibióticos.

20 El objeto de esta invención es proporcionar
un procedimiento para preparar nuevas cefalosporinas con ac-
tividad antibiótica.

 Las nuevas cefalosporinas obtenidas mediante
el procedimiento de esta invención, son compuestos en los
25 que el núcleo Δ^3 -cefam, a saber un anillo de deshidrotiazina
na con una beta-lactama fusionada, contiene un sustituyente
en la posición 7. Así, estas nuevas cefalosporinas que pue-
den ser representadas por la fórmula estructural:

1



5

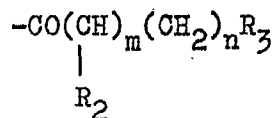
10

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 conocidas. Estos radicales acilo pueden ser representados por la fórmula general:

20



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 acilo:

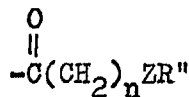
30



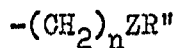
1 donde R" representa un grupo alquilo, alqueno o alquino
de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin sustituir;
arilo, aralquilo; cicloalquilo; o un grupo heteroarilo o he
5 teroaralquilo. Estos grupos pueden estar sin sustituyentes
o pueden estar sustituidos con radicales como alquilo, alco
xi, halógeno, ciano, carboxi, sulfoamino, caramoilo, sulfo
nilo, azido, amino, amino sustituido, haloalquilo, carboxi
alquilo, carbamoiloalquilo, carbamoilalquilo N-sustituido,
guanidino, N-sustituido, guanidinoalquilo y similares. Como
10 ejemplos representativos de estos grupos acilo que pueden
ser mencionados están aquellos en los que R" es bencilo, p-
hidroxibencilo, 4-amino-4-carboxibutilo, metilo cianometi
lo, 2-pentenilo, n-amilo, n-heptilo, etilo, 3- ó 4-nitroben
cilo, fenetilo, beta,beta-difeniletilo, metildifenilmetilo,
15 trifenilmetilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,4-6-
trimetoxifenilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 3-butil-5-metil-
4-isoxazolilo, 5-metil-3-fenil-3-fenil-4-isoxazolilo, 3-(2-
clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-
metil-4-isoxazolilo, D-4-amino-4-carboxibutilo, D-4-N-benzo
20 ilamino-4-carboxi-n-butilo, p-aminobencilo, o-aminobencilo,
m-aminobencilo, (3-piridil)metilo, 2-etoxi-1-naftilo, 3-car
boxi-2-quinoxalinilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-furil)-4-
isoxazolilo, 3-fenil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(4-guanidino
fenil)-4-isoxazolilo, 4-guanidinometilfenilo, 4-guanidino
25 tilbencilo, 4-guanidinobencilo, 4-guanidinofenilo, 2,6-dime
toxi-4-guanidinofenilo, o-sulfobencilo, p-carboximetilbenci
lo, p-carbamoilmetilbencilo, m-fluorbencilo, m-bromobenci
lo, p-clorobencilo, p-metoxibencilo, 1-naftilmetilo, 3-iso
tiazolilmetilo, 4-isotiazolilmetilo, 5-isotiazolilmetilo,
30 4-piridilmetilo, 5-isoxazolilmetilo, 4-metoxi-5-isoxazolil-

1 metilo, 4-metil-5-isoxazolilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-
benzofuranilmetilo, 2-indolilmetilo, 2-fenilvinilo, 2-feni
5 letinilo, 2-(5-nitrofuranyl)vinilo, fenilo, o-metoxifenilo,
o-clorofenilo, -fenilfenilo, p-aminometilbencilo, 1-(5-cia
notriazolil)metilo, difluormetilo, diclorometilo, dibromome
tilo, 1-(3-metilimidazolil)metilo, 2- 6 3-(5-carboximetil-
tienil)metilo, 2- 6 3-(4-carbamoyltienil)metilo, 2- 6 3-(5-
metiltienil)metilo, 2- 6 3-(5-metoxitienil)metilo, 2- 6 3-
10 3-(5-carboxitienil)-metilo, 3-(1,2,5-tiadiazolil)metilo, 3-
(4-metoxi-1,2,5-tiadiazolil)metilo, 2-(5-nitrofuril)metilo,
3-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo y tetrazolil-
metilo.

15 El grupo acilo también puede ser un radical
de fórmula



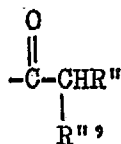
20 donde n es 0-4, Z representa oxígeno o azufre y R'' es el de
finido anteriormente. Son miembros representativos del sus-
tituyente



25 que pueden ser mencionados los siguientes: aliltiometilo,
feniltiometilo, butilmercaptometilo, alfa-clorocrotilmercap
tometilo, fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxibutilo, fenoxi-
bencilo, difenoximetilo, dimetilmetoximetilo, dimetilbutoxi
metilo, dimetilfenoximetilo, 4-guanidinofenosimetilo, 4-piri
diltiometilo, p-(carboximetil)fenoximetilo, p-(carboximetil)-
30 feniltiometilo, 2-tiazoliltiometilo, p-(sulfo)fenoximetilo,

1 p-(sulfo)feniltiometilo, p-(carboxi)fenoximetilo, p-(carboxi)feniltiometilo, p-(carboximetil)fenoximetilo, p-(carboximetil)feniltiometilo, 2-pirimidiniltiometilo, fenetiltiometilo, 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftil)oxometilo, 6,8-bis(metil)octanoílo.

5 Alternativamente, el grupo acilo puede ser un radical de fórmula



15 donde R'' es el definido anteriormente y R''' es un radical como amino, hidroxilo, azido, carbamoilo, guanidino, aciloxi, halógeno, sulfamino, tetrazolilo, sulfo, carboxi, carboalcoxi y similares. Son miembros representativos del sustituyente



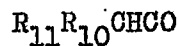
25 que pueden ser mencionados los siguientes: alfa-aminobencilo, alfa-amino-2-tenilo, alfa-metilaminobencilo, alfa-amino- γ -metilmercaptopropilo, alfa-amino-3 ó 4-clorobencilo, alfa-amino-3 ó 4-hidroxibencilo, alfa-amino-2,4-diclorobencilo, alfa-amino-3,4-diclorobencilo, D(-)-alfa-hidroxibencilo, alfa-carboxibencilo,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

30

1 D(-)-alfa-guanidinobencilo, alfa-guanilureidobencilo, alfa-
hidroxibencilo, alfa-azidobencilo, alfa-fluorbencilo, 4-(5-
metoxi-1,3-oxadiazol)-aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadia
5 zol)hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)carboximetilo,
4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-
sulfadiazol)hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)car
boximetilo, 2-(5-clorotienil)aminometilo, 2-(5-clorotienil)-
hidroximetilo, 2-(5-clorotienil)carboximetilo, 3-(1,2-tia
10 zol)aminometilo, 3-(1,2-tiazol)hidroximetilo, 3-(1,2-tiazol)-
carboximetilo, 2-(1,4-tiazolil)aminometilo, 2-(1,4-tiazo-
lil)hidroximetilo, 2-(1,4-tiazolil)carboximetilo, 2-benzo
tienilaminometilo, 2-benzotienilhidroximetilo, 2-benzotie
nilcarboximetilo, 2-azidoetil-3-fenil-3-azidometilo, alfa-
sulfobencilo y alfa-fosfonobencilo.

15 H
Alternativamente, el grupo R'-N- puede ser un
grupo sulfonamido como fenilsulfonamido, etilsulfonamido,
bencilsulfonamido, 2,5-dimetilsulfonamido, 4-clorosulfonami
do, 4-clorofenilsulfonamido, 4-metoxisulfonamido y simila
res.

20 Los sustituyentes acilo de fórmula general



25 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, ha
lógeno, amino, guanidino, fosfono, hidroxilo, tetrazolilo,
carboxi, sulfo o sulfamino. R₁₁ representa fenilo, fenilo
30 sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6
miembros conteniendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o

1 nitrógeno en el anillo, heterociclos sustituidos, feniltio,
grupos tioheterocíclico o heterocíclico sustituido o ciano.
Los sustituyentes pueden ser halógeno, carboximetilo, guani
5 dino, guanidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, ni
tro, metoxi o metilo, Como ejemplos de estos sustituyentes
preferidos podemos mencionar los siguientes: fenacetilo, 3-
bromofenilacetilo, p-aminometilfenilacetilo, 4-carboxilme
tilfenilacetilo, 4-carboxamidometilfenilacetilo, 2-furilace
tilo, 5-nitrofurilacetilo, 3-furilacetilo, 2-tienilacetilo,
10 5-clorotienilacetilo, 5-metoxitienilacetilo, alfa-guanidi
no-2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 4-metiltienilacetilo,
3-isotiazolilacetilo, 4-metoxi-isotiazolilacetilo, 4-isotia
zolilacetilo, 3-metilisotiazolilacetilo, 5-isotiazolilace
tilo, 3-cloroisotiazolilacetilo, 3-metil-1,2,5-oxadiazolila
15 ceto, 1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazo
lil-4-acetilo, 3-cloro-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, 3-meto
xi-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, feniltiacetilo, 4-piridil
tioacetilo, tetrazolilacetilo, alfa-fluorfenilacetilo, D-fe
nilglicilo, 3-hidroxi-D-fenilglicilo, 2-tienilglicilo, 3-
20 tienilglicilo, fenilmalonilo, 3-clorofenilmalonilo, 2-tie
nilmalonilo, 3-tienilmalonilo, alfa-fosfonofenilacetilo, al
fa-sulfaminofenilacetilo, alfa-hidroxi-fenilacetilo, alfa-
tetrazolilfenilacetilo, alfa-sulfofenilacetilo.

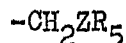
25 El sustituyente A en la fórmula I anterior pue
de ser hidrógeno, hidroxilo, halógeno, mercapto, aciloxi, acil
tio, hidroxilo sustituido, mercapto sustituido, un grupo amo
nio cuaternario, azido, amino o un grupo amino N-sustitui
do. Alternativamente, CH_2A puede ser sustituido por un gru
po formilo.

30 Así, CH_2A puede ser halometilo como clorometi

1 lo, bromometilo o fluorometilo.

Quando A es un grupo hidroxí sustituido o mer-
capto sustituido, puede ser descrito mediante la fórmula

5



10

donde Z es oxígeno o azufre y R₅ es un grupo acilo; un gru-
po alquilo, alqueno o alquino inferior, de cadena li-
neal o ramificada; un grupo arilo; un grupo aralquilo; o un
grupo heterocíclico como heteroarilo o heteroalquilo. Estos
grupos pueden estar sin sustituir o pueden estar sustitui-
dos con radicales como alquilo, alcoxi, halógeno, ciano,
carboxi, carbamoilo, azido, sulfo, amino, amino sustituido,
haloalquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, carbamoilal-
quilo N-sustituido, guanidino, guanidino N-sustituido, gua-
nidoalquilo, sulfamilo, sulfamilo sustituido y similares.

15

Son representativos de los grupos así representados que pue-
den ser mencionados los siguientes: metoximetilo, n-propoxi-
metilo, metiltiometilo, acetoximetilo, propioniloximetilo,

20

benzoiloximetilo, (p-clorobenzoil)oximetilo, (p-metilben-
zoil)oximetilo, pivaloiloximetilo, (1-adamantil)carboximeti-
lo, butanoiloximetilo, carbamoiloximetilo, (N-metilcarba-
moil)oximetilo, (N-etilcarbamoil)oximetilo, $\sqrt{\text{N}}$ -(2-cloro-
etil)carbamoil/oximetilo, (N-fenilcarbamoil)oximetilo, (N-

25

p-sulfofenilcarbamoil)oximetilo, p-carboximetilcarbamoiloxi-
metilo, metoxicarboniloximetilo, isobutanoiloximetilo, ci-
clobutilcarboniloximetilo, carbamoiltiometilo, (etoxitiocar-
bonil)tiometilo, (n-propoxitiocarbonil)tiometilo, (ciclopentano-
xitiocarbonil)tiometilo, metiltiometilo, N,N-dietiltio-

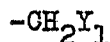
30

carbamoiltiometilo, N-metilpiperazinio-1-tiocarboniltiome-

1 tilo, N,N-dimetilpiperazinio-1-tiocarboniltiometilo, 2-fu
roiltiometilo, isotiouroniometilo, (5-metil-1,3,4-tiadia-
zol-2-il)tiometilo, p-tolilsulfoniltiometilo, mesiloximetri-
5 lo, 1-metil-1,2,3,4-tetrazolil-5-tiometilo, tosiloximetilo,
sulfamoiloximetilo, 1-naftoiloximetilo, 2-furilacetoximetri-
lo, cinamoiloximetilo, p-hidroxicinamoiloximetilo, p-sulfo-
cinamoiloximetilo y 1R:2S-epoxipropilfosfoniloximetilo.

Alternativamente cuando CH_2A es hidroximetri-
lo, la cefalosporina también puede existir como la lactona
10 que se forma por esterificación interna con el grupo carbo-
xi.

El sustituyente CH_2A también puede ser un gru-
po de fórmula general



donde Y_1 representa amino o amino sustituido incluidos los
grupos heterociclos nitrogenados y heterociclos sustituidos.
Como ejemplos de estos grupos podemos mencionar los siguien-
20 tes: aminometilo, acetamidometilo, carbamoilaminometilo,
N,N-dimetilaminometilo, N-(2-cloroetil)aminometilo, 5-ciano-
triazol-1-ilmetilo, 4-metoxicarboniltriazol-1-ilmetilo.

Cuando A es amino, el compuesto de cefalospori-
na también puede existir como la lactama formada por pérdi-
25 da de agua con el grupo carboxi adyacente.

Son representativos de los grupos amonio cua-
ternario que representan A los siguientes: piridinio, 3-me-
tilpiridinio, 4-metilpiridinio, 3-cloropiridinio, 3-bromopi-
ridinio, 3-yodopiridinio, 4-carbamoilpiridinio, 4-(N-hidro-
30 ximetilcarbamoil)piridinio, 4-(N-carbometoxicarbamoil)piri-

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

5 Los grupos preferidos que representan A son hidrógeno, halógeno, azido, ciano, hidroxí, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclooxi, mercapto, alquiltio, ariltio, aralquiltio, heterociclotio, amino, alquilamino, alcanoilamino, hidroxifenilo, aciltio, aciloxi, isotiouronio, sulfamiloxi, amonio cuaternario, una amina terciaria heterocíclica, alquilsulfoniloxi y (cis-1,2-epoxipropil)fosfeno.

10 Los heterociclos pueden ser un heteroanillo de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre. El grupo acilo puede ser un grupo alcanóilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, carbamoilo o tiocarbamoilo y los derivados N-alquílicos o N,N-dialquílicos del mismo.

15 El grupo alquilo de los sustituyentes anteriores contiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede contener otros radicales sustituyentes tales como alcoxi, halógeno, amino, ciano, carboxi, sulfo y similares.

20 El sustituyente R_1 en la fórmula I anterior puede ser hidroxí, mercapto o grupos hidroxí y mercapto sustituidos; un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; ciano o un sustituyente conteniendo carbonilo o tiocarbonilo unido por dicho radical carbonilo o tiocarbonilo; un grupo

25 combinado con nitrógeno; halógeno; o un grupo fosfeno o fosfeno sustituido.

30 El sustituyente oxi o tio representado por R_1 en la fórmula I puede ser hidroxí o mercapto o un grupo hidroxí o mercapto sustituido tal como $-XR'_1$, donde X es oxígeno o azufre y R'_1 es un grupo hidrocarbilo, preferiblemente

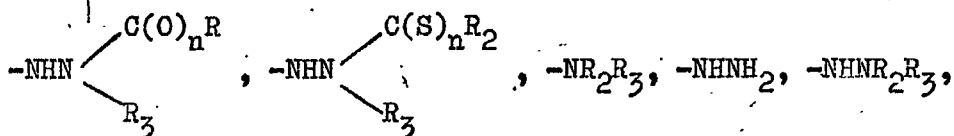
1 te un grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramificada
y de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno inferior o
alquino inferior de cadena lineal o ramificada y de 3 a 6
5 átomos de carbono, un grupo arilo monocíclico como fenilo o
un grupo aralquilo como bencilo. Estos grupos alquilo, al-
queno inferior, alquino inferior, arilo o aralquilo pueden estar sustitui-
dos con grupos como hidroxilo, halógeno, nitro, amino, carbo-
xi, sulfo y similares. Otros sustituyentes específicos re-
presentados por R_1 que podemos mencionar son los grupos de
10 fórmula $-OCN$, $-SCN$, $-ONR_3R_4$, $-SNR_3R_4$, $-OAc$, $-SO_3H$, $-SO_3R_2$,
 $-SAc$, $-SO_2NH_2$, $-OCD_3$, $-SO_2NR_3R_4$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_3R_4$, $-OCOOR_2$,
 $-SOR_2$, $-OCOSR_2$, $-OCONR_3R_4$ y similares, donde Ac representa
un grupo acilo como alcanilo inferior, R_3 y R_4 representan
hidrógeno, alquilo inferior, acilo y alcoxi inferior y R_2
15 representa alquilo inferior, haloalquilo inferior, arilo,
aralquilo y derivados sustituidos de estos grupos.

20 Cuando R_1 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sus-
tituido, puede ser alquilo inferior, alqueno inferior, al-
quino inferior, aralquilo, cicloalquilo, un grupo arilo
monocíclico o un grupo heterocíclico monocíclico que tam-
bién puede estar sustituido con uno o más grupos como haló-
geno, hidróxilo, alcoxi, amino, nitro, sulfonilo, sulfamilo,
aciloxi, carbamilo, carboxi, carboxamido y carboxamido
N-sustituido.

25 R_1 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, ami-
no, amino sustituido, un radical alifático, un radical aro-
mático, un radical oxialifático o un radical oxiaromático.
30 Como ejemplos de estos sustituyentes podemos mencionar los

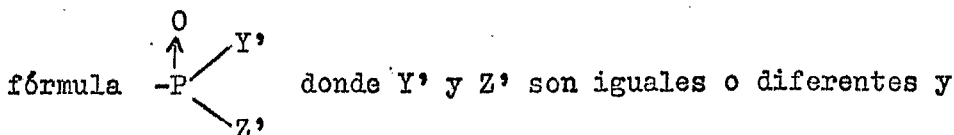
1 siguientes: $-\text{COOH}$, $-\text{CSSH}$, $-\text{COR}_2$, $-\text{COOR}_2$, $-\text{COSR}_2$, $-\text{CSSR}_2$,
 5 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CSNH}_2$, $-\text{CSR}_2$, $-\text{CONHR}_2$, $-\text{CSNH}$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ y $-\text{CSNR}_3\text{R}_4$
 donde R_2 representa un grupo alquilo de cadena lineal o ra-
 mificada de 1 a 6 átomos de carbono y R_3 y R_4 representan
 hidrógeno ó R_2 .

R_1 en la fórmula I anterior representa un gru-
 po combinado con nitrógeno tal como amino o amino sustitui-
 do, nitro, azido, nitroso, isocianato, isotiocianato e hi-
 droxiamino. Como ejemplos específicos de grupos combinados
 10 con nitrógeno podemos mencionar los siguientes: $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_2$,
 $-\text{NHC}(\text{O})_n\text{R}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})_n\text{R}_2$,



15 $-\text{NHR}_2$, $-\text{NR}_3\text{OH}$, $-\text{NHCNHNH}_2$, $-\text{NHCNHR}_2\text{R}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NO}$, $-\text{NCO}$, N_3
 y $-\text{NCS}$, donde R_2 representa un grupo alquilo inferior de
 cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, R_3
 representa R_2 ó hidrógeno y n representa el número entero
 1 ó 2.

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

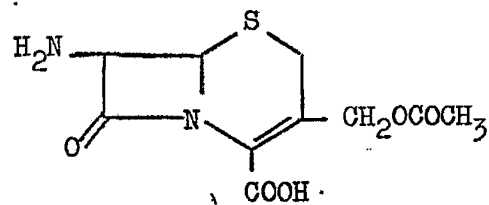


representan $-\text{OR}_2$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}-\overset{\text{R}_2}{\text{C}}-\text{COOH}$, $-\text{NR}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_2\text{N}=\text{CR}_3\text{R}_4$,
 30 $-\text{NR}_2-\overset{\text{NR}_2}{\parallel}\text{C}-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NH}-\overset{\text{X}'}{\parallel}\text{C}-\text{X}'\text{R}_2$, $-\text{NH}-\overset{\text{X}'}{\parallel}\text{C}-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NC}=\text{X}'$, $-\text{OCOR}_2$

1 y $-N_3$, donde R_2 representan hidrógeno o un radical hidrocar-
bilo, R_3 y R_4 representan hidrógeno, hidrocarbilo, alcoxi
o un radical acilo y X' representa oxígeno o azufre.

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

10



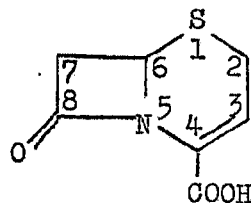
15

es denominado ácido 7-aminocefalosporánico ó 7-ACA.

20

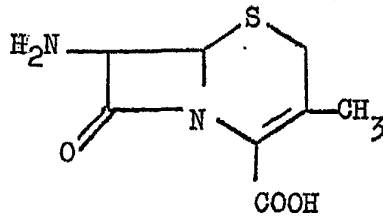
El término "ácido decefalosporánico" utiliza-
do aquí para describir ciertos productos, debido a su apli-
cación en esta técnica, representa el núcleo heterocíclico
básico de fórmula estructural:

25



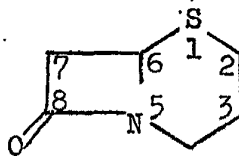
30

Por lo tanto, un compuesto de fórmula



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

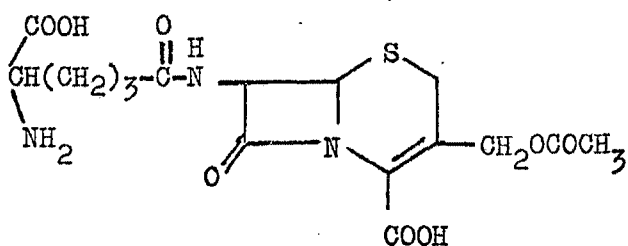
Los compuestos de cefalosporina también son designados convenientemente como compuestos "cefam" conteniendo la estructura básica de beta-lactama y tiazina de anillo fusionados



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

1

5



10

15

20

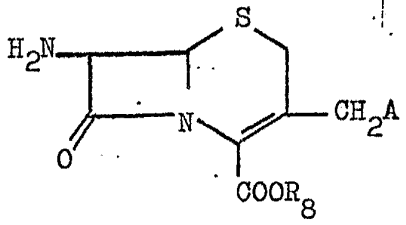
25

es denominada ácido 7-(5'-aminoadipamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico. De acuerdo con la presente invención, se provee un método de preparación de un éster de ácido 3-CH₂A-7-halo-7-azido-3-cefem-4-carboxílico y el correspondiente S-óxido, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un miembro seleccionado de la serie que consiste en un éster de ácido 3-CH₂A-7-diazo-3-cefem-4-carboxílico y el S-óxido correspondiente, donde A representa un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, azido, ciano, mercapto, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclooxi, ariltio, heterociclotio, sulfamiloxi, alquiltio, aralquiltio, aciloxi, aciltio, isotiouronio, alquilsulfoniloxi y una amina terciaria heterocíclica, con una haloazida donde el halógeno está seleccionado entre cloro, bromo y yodo y en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una azida seleccionada entre una azida de metal alcalino y una azida de amonio terciario.

30

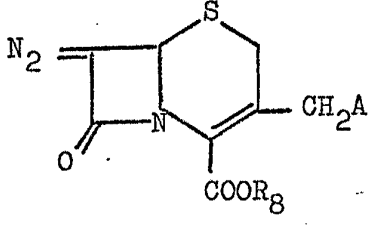
Se ha encontrado que las nuevas cefalosporinas pueden ser preparadas por procedimientos que pueden ser descritos mediante las siguientes ecuaciones:

1



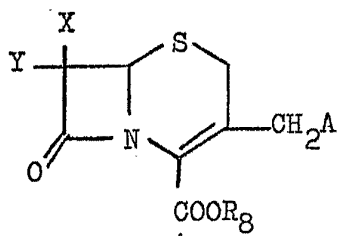
5

(II)



10

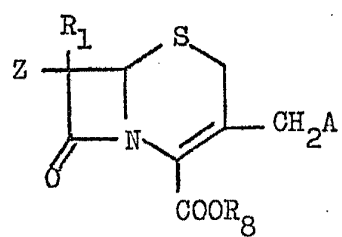
(III)



15

20

(IV)



25

30

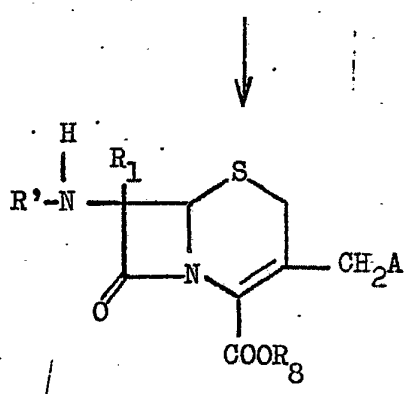
(V)

1

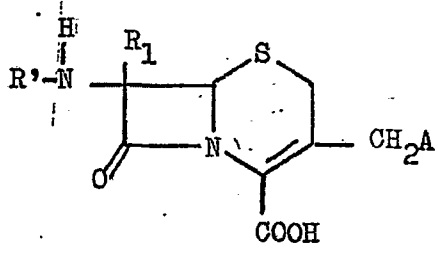
5

10

15



(VI)



(I)

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-butilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo y similares, un haloalquilo como tricloroetilo, un grupo alqueno como alilo, un

1 grupo alquinilo como propargilo, un grupo aralquilo como ben-
cilo, benzohidrilo, o-nitrobencilo, 3,5-dinitrobencilo o p-
metoxibencilo, un grupo arilo como fenacilo, un grupo orga-
5 nometálico, por ejemplo un grupo sililo como trimetilsililo
o un grupo estannilo como tributilestaño, fenacilo o triclo-
roetoxicarbonilo. El éster (II) es convertido en el corres-
pondiente éster de ácido 7-diazocefalosporánico o éster de
ácido 3-CH₂A-7-diazocefalosporánico (III) por reacción con
10 nitrito. El 7-diazoéster (III) es convertido por reacción
con un compuesto o compuestos pseudohalogenados o con un
compuesto que actúa como pseudohalógeno, para formar el pro-
ducto intermedio (IV) donde X representa halógeno del grupo
formado por bromo, cloro y yodo u otro grupo saliente e Y
15 es un sustituyente nitrogenado ó R₁. El compuesto interme-
dio (IV) es convertido después en el compuesto (V), donde R₁
representa un sustituyente distinto del hidrógeno y Z repre-
senta un grupo nitrogenado que es fácilmente convertible en
amino o acilamino. El compuesto (V) se convierte después en
20 el éster de cefalosporina deseado (VI) que se puede hacer
reaccionar para obtener el correspondiente ácido de cefalog-
porina o una sal del mismo. Asimismo, el sustituyente en la
posición 3 del núcleo de Δ^3 -cefam puede ser convertido en
los otros sustituyentes de la fórmula -CH₂A por métodos co-
25 nocidos en esta técnica y por los descritos aquí. Los proce-
dimientos para efectuar las diversas etapas del esquema de
reacción anterior se comprenderán más fácilmente mediante
las descripciones detalladas de los métodos que pueden ser
utilizados para efectuar estos procesos, dadas a continua-
30 ción.

El material de partida en el proceso anterior

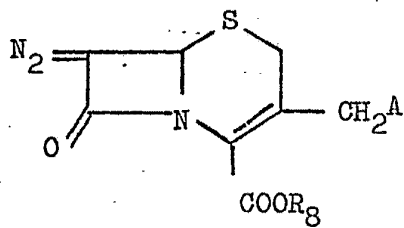
1 puede ser 7-ACA o un ácido 3-CH₂A-7-aminodecefalosporánico
que se hace reaccionar primero para bloquear o proteger el
grupo carboxi. Uno de estos grupos protectores es el tri-
alquil(inferior)sililo, que es empleado por tratamiento del
5 ácido cefalosporánico de partida, por ejemplo ácido 3-carba-
moiloximetil-7-aminodecefalosporánico, con hexametildisila-
zano para dar el correspondiente 3-carbamoiloximetil-7-ami-
nodecefalosporanato de trimetilsililo. Como ejemplos de áci-
dos 3-CH₂A-7-aminodecefalosporánicos especialmente adecua-
10 dos podemos mencionar aquellos en los A representa hidróge-
no, hidroxilo, azido, halógeno, una amina terciaria, isotiou-
ronio, un grupo alcoxi inferior o alquiltio inferior, un
grupo aciloxi o aciltio o un sustituyente oxiheterocíclico
o tiheterocíclico. Cuando A es halógeno, puede ser fluor,
15 cloro o bromo. Cuando A representa un grupo alcoxi inferior
o alquil(inferior)tio puede ser un grupo como metoxi, metil-
tio, terc-butiloxi, terc-butiltio y similares. Cuando A re-
presenta un grupo aciloxi o aciltio, puede ser un grupo co-
mo acetoxi, benzoiloxi, cinamoiloxi, p-sulfocinamoiloxi,
20 isobutiriloxi, pivaloiloxi, adamantoiloxi, carbamoiloxi, n-
metilcarbamoiloxi, N-p-sulfofenilcarbamoiloxi, N-p-carboxi-
metilfenilcarbamoiloxi, N-cloroetilcarbamoiloxi, N,N-dietil-
ditiocarbamoiloxi, N,N-dimetilpiperidinoditiocarbamoiloxi,
mesiloxi, sulfamoiloxi y 1R:2S-1,2-epoxipropilfosfoniloxi.
25 Cuando A es un grupo oxiheterocíclico o tiheterocíclico,
puede ser un grupo como 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tio y
4-carboxamido-1,3,4-tiadiazolil-2-tio. Cuando A representa
una amina terciaria, puede ser piridinio y similares. Los
3-metil-7-aminodecefalosporanatos que son empleados como in-
30 termediarios son sintetizados por tratamiento del ácido 3-

1 metil-7-aminodecefalosporánico apropiado con un agente aci-
lante como haluro de tricloroetoxicarbonilo o terc-butoxi-
cloroformiato para dar ácido 3-metil-7beta-tricloroeroxicar-
boxamidodecefalosporánico o ácido 3-benzoiltiometil-7beta-
5 terc-butoxicarboxamidodecefalosporánico. El ácido 3-metil-
7beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporánico intermedio
así obtenido puede ser tratado después con bromuro de p-meto-
xibencilo o bromuro de o-nitrobencilo para dar 3-metil-7be-
ta-tricloroetoxicarboxamidodecefalosporanato de p-metoxiben-
10 cilo ó 3-metil-7beta-tricloroetoxicarboxamidodecefalospora-
nato de o-nitrobencilo y el compuesto así obtenido es trata-
do después con cinc en una solución ácida para dar el 3-me-
til-7-aminodecefalosporanato de p-metoxibencilo o el 3-me-
til-7-aminodecefalosporanato de o-nitrobencilo deseado.

15 La diazotación del 7-aminoéster se realiza
por procedimientos muy conocidos en esta técnica. Así, se
efectúa convenientemente en un medio disolvente acuoso o hi-
droorgánico, por ejemplo por reacción con nitrilo sódico en
presencia de un ácido o por reacción con un nitrito orgáni-
20 co. Los disolventes orgánicos adecuados para efectuar esta
reacción son los que no contienen un hidrógeno activo. Como
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
25 comprendidas entre 0 y 50°C aproximadamente; habitualmente
lo más conveniente es efectuarla a la temperatura ambiente.
El aislamiento del compuesto diazo deseado se realiza fácil-
mente por métodos conocidos.

30 Las nuevas cefalosporinas se pueden obtener
mediante los siguientes procesos:

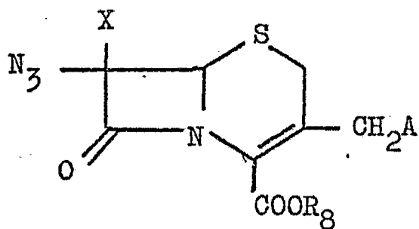
1



5

(III)

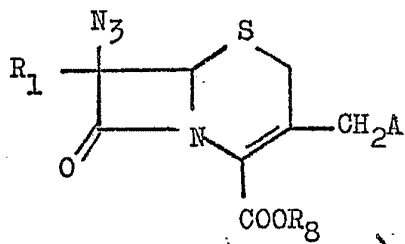
10



15

(VII)

20

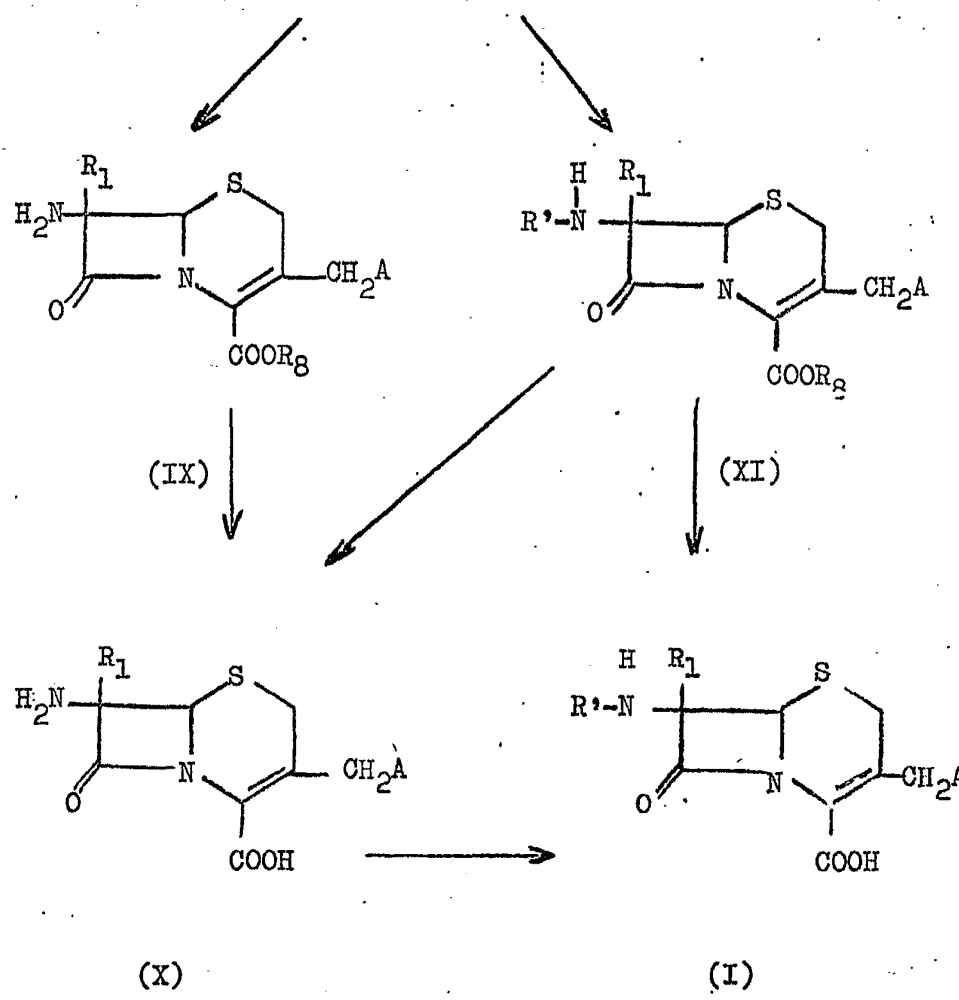


25

(VIII)

30

1
5
10
15
20
25
30



donde los sustituyentes son los definidos anteriormente.

En el procedimiento anterior, el éster de ácido 7-diazocefalosporánico (III) se hace reaccionar con una haloazida del grupo formado por bromoazida, cloroazida o yodoazida, preferiblemente en presencia de una azida de amina terciaria, para producir el éster de ácido 7-halo-7-azidocefalosporánico intermedio (VII) que por reacción con un reactivo nucleófilo adecuado es convertido en el éster de ácido 7-R₁-7-azidocefalosporánico deseado (VIII). Este producto intermedio es reducido y acilado en una etapa para formar el éster cefalosporánico sustituido (XI) que después puede

1 ser escindido para separar el grupo bloqueante y obtener el
ácido cefalosporánico o una sal del mismo (X). Alternativa-
mente, como indica el esquema de reacción, el éster de áci-
do 7-R₁-7-azidocefalosporánico (VIII) es reducido al éster
5 de ácido 7-R₁-7-aminodecefalosporánico (IX) que puede ser
acilado para producir el éster de ácido 7-R₁-7-acilaminoce-
falosporánico (XI). De esta forma se puede obtener el si-
guiente compuesto: 7-(alfa-benzohidriloxicarbonilfenilaceta-
mido)-7-(1-2-benzohidriloxicarbonil-2-terc-butoxicarbonila-
10 minoetoxi)cefalosporanato de benzohidrilo y este interme-
diario puede ser tratado con ácido trifluoracético y bicar-
bonato sódico para dar 7-(1-2-carboxi-2-aminoetoxi)-7-(al-
fa-carboxifenilacetamido)cefalosporanato disódico. Alterna-
tivamente, el grupo éster del compuesto (IX) puede ser es-
15 cindido para obtener el ácido libre (X) que puede ser acila-
do para formar la cefalosporina sustituida deseada o una
sal de la misma. La etapa de separación del grupo bloquean-
te se efectúa fácilmente por métodos conocidos en esta téc-
nica. Por ejemplo, un grupo aralquílico como el éster bencí-
20 lico se separa por reducción, un éster silílico puede ser
separado por hidrólisis para formar el ácido libre o una
sal del mismo y un grupo benzohidrilo se escinde fácilmente
por reacción con ácido trifluoracético en presencia de ani-
sol. En este proceso, se pueden utilizar otros ésteres que
25 son fácilmente separables para formar el ácido libre, ta-
les como los ésteres tricloroetílico, ftalimidometílico,
succinimidometílico, p-metoxibencílico, o-nitrobencílico,
fenacílico, terc-butílico y similares. Asimismo, como ya se
ha discutido, el 3-sustituyente en el núcleo de Δ^3 -cefam
30 puede ser modificado siguiendo procedimientos conocidos en

1 la técnica para obtener las cefalosporinas sustituidas de
fórmula I. De esta forma, puede prepararse el 3-benzoyltio-
metil-7-aminodecefalosporanato de fenacilo (obtenido por
tratamiento de ácido 3-benzoyltiometil-7beta-terc-butoxicar-
5 boxamidodecefalosporánico con alfa-bromoacetofenona) median-
te reacción de 3-benzoyltiometil-7beta-terc-butoxicarboxami-
docefalosporanato de fenacilo con ácido trifluoracético.
Además, el ácido 7-(D-alfa-aminofenilacetamido)-7-metoxice-
falosporánico puede ser preparado por este método y conver-
10 tido a su vez en la sal disódica de ácido 7-(D-alfa-sulfoa-
minofenilacetamido)-7-metoxicefalosporánico por tratamiento
con trimetilamina/trióxido de azufre. De acuerdo con otro
método, el éster bencilico de estos productos, por ejemplo
3-metil-7-(2-furilacetamido)-7-metoxidecefalosporanato de
15 o-nitrobencilo, puede ser sometido a irradiación en una at-
mósfera inerte y tratado con una base adecuada como bicar-
bonado sódico para dar el correspondiente producto 3-metil-
7-(2-furilacetamido)-7-metoxidecefalosporanato sódico.

La etapa de producción de la haloazida inter-
20 media se realiza haciendo reaccionar el compuesto diazo con
una haloazida a una temperatura comprendida entre 0° y 50°
durante un tiempo suficiente para completar la formación
del compuesto deseado. La reacción se lleva a cabo preferi-
blemente en un medio disolvente orgánico adecuado que sea
25 inerte frente a las sustancias reaccionantes. Varios disol-
ventes que no contienen un hidrógeno activo, como cloruro
de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, éter y similares
o mezclas de los mismos proporcionan medios adecuados para
efectuar la reacción. En general, se prefiere efectuar la
30 reacción en presencia de una segunda azida, como azida de

1 litio o una azida de amonio terciario, por ejemplo azida de
trietilamonio, ya que bajo estas condiciones se evita la
formación del compuesto 7-dibromo indeseado. La haloazida
se utiliza en ligero exceso sobre las cantidades estequiomé
5 tricás. La cantidad de segunda azida no es crítica y gene-
ralmente es conveniente utilizar un exceso con objeto de ob-
tener rendimientos máximos del compuesto haloazido bajo las
condiciones óptimas. Una vez completa la formación de la ha-
loazida, el producto es recuperado y puede ser purificado,
10 por ejemplo por cromatografía, de acuerdo con procedimien-
tos muy conocidos en esta técnica.

La siguiente etapa del procedimiento que com-
prende la sustitución del sustituyente halo por un grupo nu-
cleofílico se efectúa haciendo reaccionar la haloazida con
15 una sustancia capaz de proporcionar un grupo que reemplace
al halógeno. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente
en presencia de un disolvente no reactivo adecuado, como
cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, éter,
éter de petróleo y similares; de nuevo es conveniente evi-
20 tar el uso de cualquier disolvente que contenga un hidróge-
no activo. Así, de acuerdo con una realización específica
de esta invención, el reactivo de desplazamiento nucleofili-
co puede ser un alcohol como metanol, etanol, fenol, alco-
hol bencílico, un alcohol sustituido como 2-bromoetanol, 2-
25 metoxietanol, glicolamida, un éster de ácido glicólico y si-
milares, que da lugar al desplazamiento del grupo halógeno
y a la introducción de un sustituyente metoxi, etoxi, feno-
xi, benciloxi, 2-bromoetoxi, metoxi, 2-metoxietoxi, carboni-
metoxi o carbonilmetoxi esterificado, respectivamente. La
30 reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un

1 . cación de metal pesado tal como una sal de plata. Cuando
la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar una sal de
un ácido orgánico, preferiblemente una sal de metal pesado
como la sal de plata, se obtiene el correspondiente compues-
5 to 7-aciloxi. Por ejemplo, por reacción de la haloazida con
acetato de plata, benzoato de plata, terc-butilacetato de
plata, fenilacetato de plata, se obtiene el correspondiente
intermediario 7-acetoxi, 7-benzoiloxi, 7-terc-butilacetoxi
y 7-fenilacetoxi. Los grupos acilo de estos diversos com-
10 puestos aciloxi pueden ser separados después para obtener
el correspondiente compuesto 7-hidroxi. De esta forma se
puede preparar el compuesto 7-(2-tienilacetamido)-7-hidroxi
cefalosporanato sódico. Alternativamente, en este proceso
de preparación de los compuestos 7-aciloxi la reacción pue-
15 de ser llevada a cabo utilizando una sal del ácido apropiado
y efectuando la reacción en presencia de una sal de metal
pesado 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
20 de aminosulfonilo, se obtienen respectivamente los deriva-
dos 7-amino-carboniloxi, 7-metoxicarboniloxi y 7-aminosulfo-
niloxi del 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidri-
lo.

25 En la siguiente etapa del procedimiento antes
descrito, el compuesto 7-azido-7-R₁ es reducido después pa-
ra dar el correspondiente compuesto 7-amino-7-R₁. Se pueden
emplear varios métodos para efectuar esta reducción, pero
generalmente se prefiere llevar a cabo la reducción del gru-
po azido a grupo amino por hidrogenación catalítica emplean-
30 do un catalizador de metal noble como platino, paladio u

1 óxidos de los mismos. Estos procesos se llevan a cabo por
procedimientos muy conocidos en esta técnica. Alternativa-
mente, la reducción puede ser efectuada en presencia de un
agente acilante adecuado para producir el compuesto 7-acila-
5 mido-7-R₁ deseado. El compuesto 7-amino puede reaccionar
con agentes acilantes adecuados utilizando procedimientos
conocidos en esta técnica para obtener los compuestos 7-aci-
lamido deseados. Así, en el procedimiento antes descrito en
el que el sustituyente R es un grupo halógeno, por ejemplo
10 cloro, bromo o yodo, el compuesto 7-amido-7-halógeno puede
ser reducido a la correspondiente amina y este último com-
puesto puede ser acilado después para obtener el producto
7-acilamino-7-halógeno. Alternativamente, como ya se ha dis-
cutido, las etapas de reducción y acilación pueden ser com-
15 binadas para producir el compuesto 7-acilamido sin separa-
ción y acilación del intermediario 7-acilamido.

Los 7-amidocefalosporanatos producidos en los
que el sustituyente en la posición 7 del núcleo cefam está
unido al carbono 7 a través de un átomo de nitrógeno son
20 sintetizados convenientemente a partir de sus correspondien-
tes precursores 7-halo-7-azido. De acuerdo con este método
de preparación, un 7-halo-7-azidocefalosporanato es conver-
tido en el correspondiente 7,7-diazidocefalosporanato por
tratamiento con una azida de metal alcalino y este interme-
25 diario es sometido después a reducción por hidrogenación en
presencia de un catalizador adecuado como, por ejemplo, un
catalizador de paladio en carbón. El 7-amino-7-azidocefalog-
poranato resultante es después acilado por tratamiento con
un haluro de acilo, un anhídrido de ácido carboxílico o un
30 haluro de sulfonilo y el 7-amido-7-azidocefalosporanato así

1 obtenido es sometido de nuevo a reducción y después conver-
tido en el ácido libre por medios convencionales para dar
el producto deseado. La siguiente ecuación, en la que el
agente acilante empleado es un haluro de acilo, ilustra es-
5 te método de preparación; sin embargo, debe entenderse que
se puede utilizar cualquier otro agente acilante en una reac-
ción por lo demás análoga para dar el producto ácido 7-ami-
do- ó 7-sulfonamidocefalosporánico deseado:

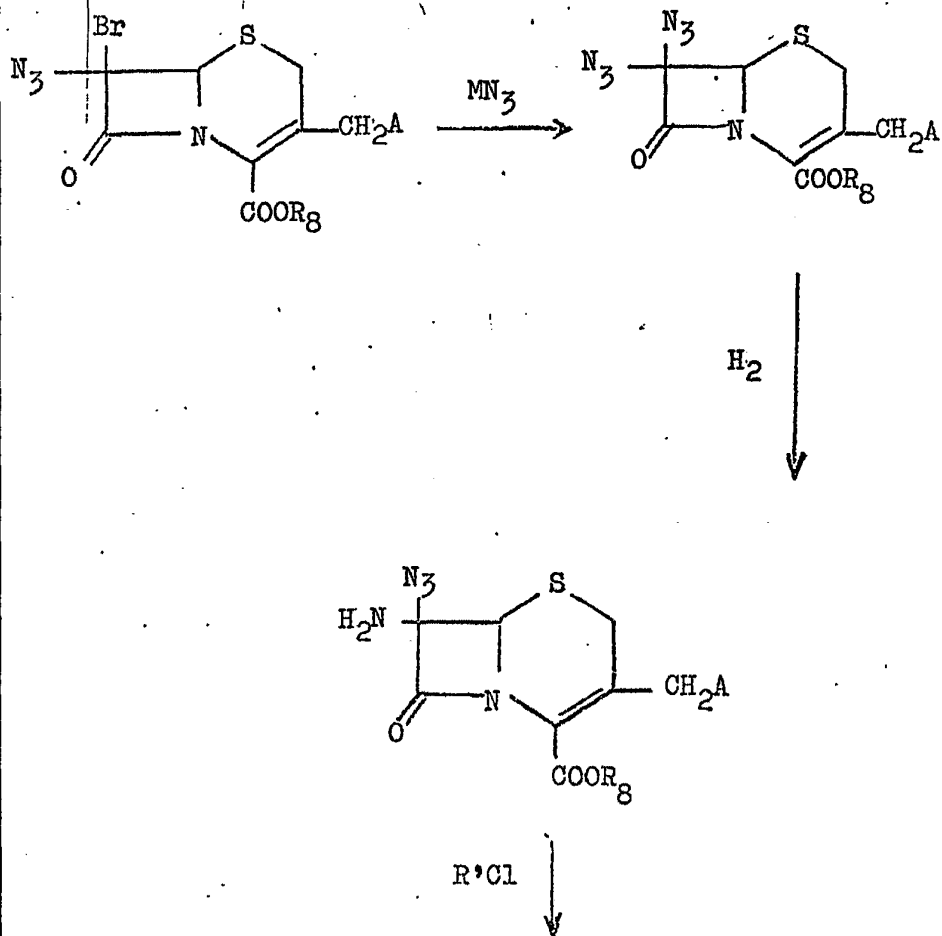
10

15

20

25

30



30

25

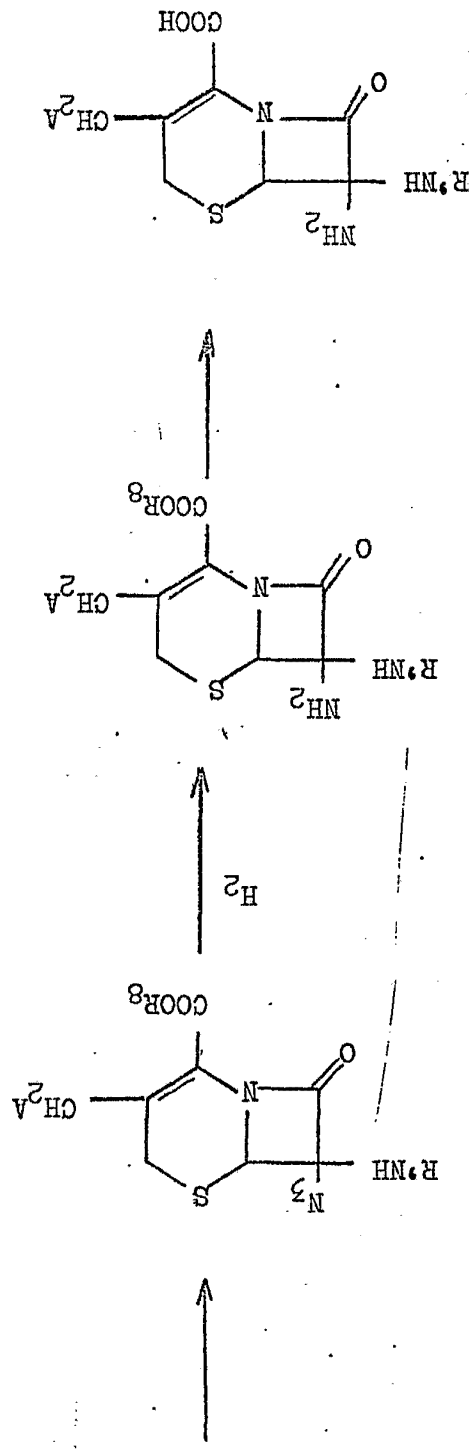
20

15

10

5

1



1. De esta forma es posible preparar el producto
7-(2-tienilacetamido)-7-aminocefalosporanato de benzohidri-
lo que, por tratamiento con ácido trifluoracético, da el co-
rrespondiente ácido libre. Los ácidos 7-amido-7-aminocefa-
5 losporánicos son intermediarios que reaccionarán en el átomo de nitrógeno amínico con una amplia variedad de reactivos para dar los derivados N-sustituídos y N,N-disustituídos de los mismos. Así, por ejemplo, un ácido 7-amido-7-aminocefalosporánico puede reaccionar con uno o más equivalentes de un aldehído, como formaldehído, acetaldehído o propionaldehído y similares o un araldehído como benzaldehído y similares, para dar el correspondiente ácido 7-amido-
10 7-N-alquil(o aralquil)cefalosporánico. De esta forma, se pueden preparar los siguientes productos: ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metilaminocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-(N,N-dimetilamino)cefalosporánico.

15 Además de la reacción con aldehídos, un ácido 7-amido-7-aminocefalosporánico puede ser tratado con un agente acilante y sulfonante tal como un haluro de acilo, anhídrido de ácido carboxílico, haluro de alcanosulfonilo o un complejo de piridina-trióxido de azufre para dar el correspondiente producto ácido 7-amido-7-acilamido (ó 7-sulfonamido)cefalosporánico. De esta forma, se pueden obtener los
20 siguientes productos: ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-sulfonamidocefalosporánico, ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-acetamidocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metanosulfonamidocefalosporánico.

25 Los ácidos 7-amido-7-aminocefalosporánicos en los que el radical 7-amino es sustituido por ureido o un
30 N,N-dialquilureido son obtenidos convenientemente por trata

1 miento del primero con el haluro de carbamoilo o el haluro
de N,N-dialquilcarbamoilo apropiado. De esta forma es posi-
ble sintetizar los siguientes productos: ácido 7-(2-tienila
5 cetamido)-7-ureidocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilaceta-
mido)-7-(N,N-dimetilureido)cefalosporánico. Análogamente,
los derivados de ácido 7-amido-7-guanidinocefalosporánicos
se obtienen tratando simplemente el precursor ácido 7-ami-
do-7-aminocefalosporánico con N-amidino-3,5-dimetilpirazol.
De esta forma se obtiene el producto ácido 7-(2-tienilaceta-
10 mido)-7-guanidinocefalosporánico.

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

Alternativamente, las 7-aminocefalosporinas
se obtienen también utilizando un éster benzohidrílico del
20 compuesto 7-azido-7-halo de fórmula VII como material de
partida.

Este compuesto se hace reaccionar con carbama-
to de terc-butilo para producir el correspondiente compues-
to 7-terc-butilcarbonilamino. Por reducción de este produc-
to intermedio con hidrógeno en presencia de óxido de plati-
25 no se obtiene el éster 7-amino-7-terc-butilcarbamoilamino-
benzohidrílico. Este último compuesto es acilado después pa-
ra producir el compuesto benzohidril-7-acilamido-7-terc-bu-
tilcarbamoilamino que por tratamiento con ácido trifluoracé-
30 tico en presencia de anisol de la 7-aminocefalosporina.

1 Este método es utilizado para preparar 7-(terc-
butoxicarbonilaminoacetoxi)-7-(2-furilacetamido)cefalospora
nato de benzohidrilo y ácido 7-aminoacetoxi-7-(2-furilaceta
5 mido)cefalosporánico y sales como el trifluoracetato y com-
puestos similares que contienen grupos tetrazolilacetamido,
tienilacetamido o fenilacetamido en lugar de furilacetamido
en la posición 7. Los compuestos 7-amido-7-fosfono y los pro
ductos 7-amido-7-fosfinilo y sus correspondientes sales y
ésteres son obtenidos por tratamiento de un compuesto de 7-
10 azido-7-halocefalosporanato con un fosfito, un ácido fosfo-
namídico 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 com-
puesto 7-azido-7-fosfono (ó 7-fosfinilo) así obtenido es re
15 ducido después al correspondiente 7-amino-7-fosfono (ó 7-
fosfinil)cefalosporanato y sometido a acilación por trata-
miento con un haluro de acilo, un anhídrido de ácido carbo-
xílico o un haluro de sulfinilo, para dar el correspondien-
te compuesto 7-amido-7-fosfono (o fosfinilo) y este interme
20 diario puede ser aislado entonces y purificado o, si se de-
sea, dicho éster puede ser convertido en el ácido libre co-
rrespondiente como se ha descrito antes. Asimismo, por tra-
tamiento con una base, dicho ácido puede ser convertido en
su correspondiente sal 7-amido-7-fosfono (o fosfinilo).

25 De esta forma se pueden preparar los siguien-
tes compuestos: 7- α -(α -aminofenil)acetamido-7-(dime-
tilfosfono)cefalosporanato sódico, 7-(α -2-furilacetami-
do)-7- α -(dimetilamino)metoxifosfinil/cefalosporanato sódico
y 7beta-(α -carboxifenil)acetamido-7- β -(bis(dimetilamino)-
30 fosfinil/cefalosporanato disódico, por reacción de 7-azido-

1 7-bromocefalosporanato de benzohidrilo con dimetilfosfito de plata, ácido N,N,O-trimetilfosfonamídico y ácido tetrametildiamidofosforoso, respectivamente.

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

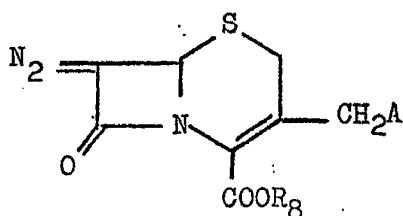
15 Cuando el compuesto de haloazida se hace reaccionar con dióxido de carbono o disulfuro de carbono en presencia de fenil-litio, se obtiene el correspondiente compuesto 7-azido-7-carboxi ó 7-azido-7-tiocarboxi. Estos compuestos carboxi o tiocarboxi pueden ser convertidos en el correspondiente compuesto haloformílico por reacción con agentes halogenantes siguiendo procedimientos muy conocidos. Por ejemplo, el compuesto 7-carboxi, -7-azido, por reacción con cloruro de tionilo, es convertido en el compuesto 7-cloroformil-7-azido que puede ser reducido al compuesto 7-amino-7-cloroformilo y acilado para producir los compuestos deseados de ácido cefalosporánico o de ácido decefalosporánico.
20 Además, el compuesto 7-haloformílico, por reacción con un alcohol como metanol, fenol o alcohol bencílico, es convertido en el correspondiente compuesto 7-metoxycarbonilo, 7-fenoxycarbonilo ó 7-benciloxycarbonilo. Por reacción del compuesto 7-haloformílico con una amina como dimetilamina, dibencilamina, difenilamina, monoetilamina, monobencilamina, monofenilamina, fenetilamina, hidrazina o una hidrazina
25 sustituida, es convertido en el correspondiente compuesto
30

1 7-carboxamido. Los compuestos de ácido 7-carboxicefalosporán
nico y decefalospóránico se obtienen también por oxidación
de los compuestos 7-formílicos correspondientes con óxido
5 argéntico. Los compuestos 7-formílicos se preparan por tra-
tamiento de los productos sustituidos con 7-hidroximetilo
con ácido fosfórico a pH 2-3, para obtener el compuesto 7-
hidroxi y después oxidación de estos últimos productos con
el complejo de trióxido de cromo y piridina.

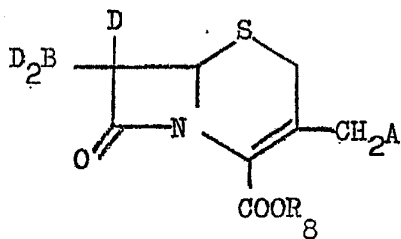
De esta forma se puede obtener 7alfa-formil-
10 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico a partir del
compuesto 7alfa-hidroximetílico.

Los nuevos ácidos cefalosporánicos y decefa-
losporánicos donde R_1 es un grupo hidrocarbilo se preparan
por las reacciones indicadas en la siguiente ecuación:

15



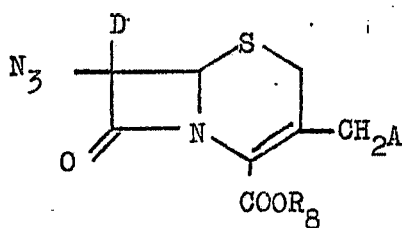
20



25

30

1

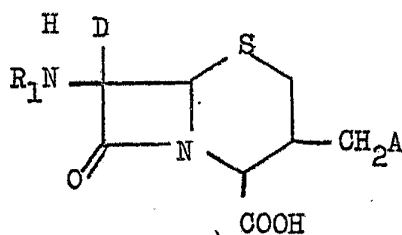


5

(XVIII)



10



15

(XIX)

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

20

De acuerdo con el esquema de reacción anterior, el compuesto de diazocefalosporina se hace reaccionar con un compuesto de trihidrocarbiliboro a temperaturas bajas, es decir entre -50°C y -100°C, durante un tiempo suficiente para producir el intermediario 7-dihidrocarbiliboro-7-hidrocarburo (XVII). Por reacción de este intermediario con una haloazida como bromoazida a la temperatura ambiente, se obtiene el compuesto 7-hidrocarbilo-7-azido (XVIII). Este último compuesto es reducido después catalíticamente, acilado y separado el grupo éster por los procedimientos antes descritos, para producir el ácido 7-hidrocarbilo-7-acilamidocefa-

25

30

1 losporánico o decefalosporánico deseado (XIX) o una sal del mismo.

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

15 De esta forma se preparan a través del éster benzohidrílico los siguientes compuestos: 7-metil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico, 7-etinil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico, ácido 7alfa-fenil-7-(2-(4-piridiltio)acetamido)cefalosporánico, ácido 7alfa-etil-7-(D-2-amino-alfa-fenilacetamido)cefalosporánico, 7alfa-bencil-7-(p-carboximetilfenilacetamido)cefalosporanato disódico y ácido 7alfa-vinil-7-(fenilacetamido)cefalosporánico.

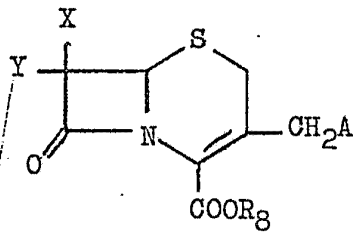
20 Mediante una modificación de este procedimiento, procediendo a través del 7-difluormetilen, 7-trifluormetil-7-bromo y 7-trifluormetil-7-aminocefalosporanato, se obtiene 7-(2-tiofenacetamido)-7-trifluormetilcefalosporanato sódico.

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

30 Se obtienen nuevas cefalosporinas con un sus-

1 tituyente 7-carboxi o carboxi sustituido por los siguientes
procesos:

5

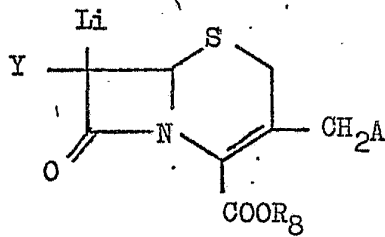


10

(IV)



15

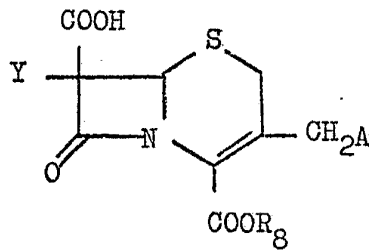


20

(XX)



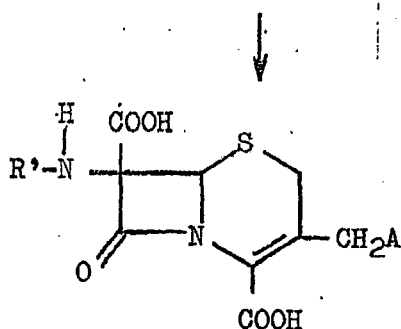
25



30

(XXI)





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

15 reaccionar con dióxido de carbono para producir el compuesto 7alfa-carboxi (XXI). Este intermediario se convierte en la carboxi-7-cefalosporina (XXII) utilizando los métodos antes indicados o el sustituyente carboxi puede ser convertido en un derivado de ácido carboxílico tal como un éster,

20 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).

25 El 7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato 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 compuesto de 3-piridinometilo con yoduro potásico en piridina. Otros productos que se pueden obtener por este procedi-

30

1 miento son el 7-hidrazinocarboxil-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico y el 7-tiocarboxilmetil-7-(2-furilacetamido)cefalosporanato sódico.

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

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

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

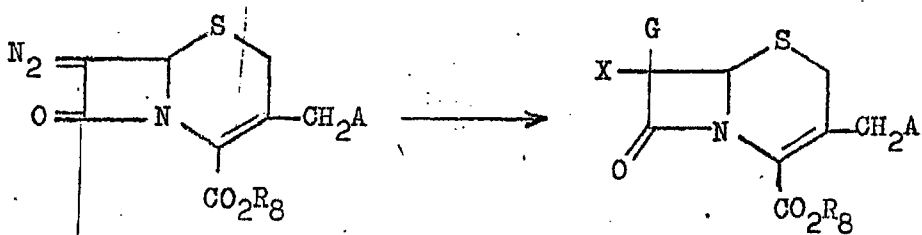
20 25 Las cefalosporinas 7-halogenadas se preparan sometiendo a reducción los intermediarios 7-halo-7-azido de fórmula VII anterior para dar el correspondiente compuesto

30

1 7-halo-7-amino y este intermediario es acilado para dar el
correspondiente compuesto 7-acilamido-7-halocefalosporina.
El éster resultante es escindido después y convertido en su
5 correspondiente carboxilato por medios convencionales como,
por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético y
una solución acuosa de una base.

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

10

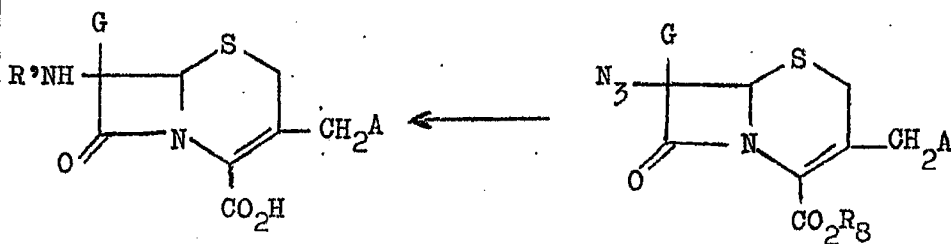


15

III

XXIII

20



XXIV

25

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

30

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 alcohol en presencia

1 de un halógeno positivo tal como N-haloamida, por ejemplo
N-bromoacetamida, N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida y si
milares, que reaccionan como si fueran el correspondiente
hipohalito. El éster 7-halo-7-hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio
5 resultante (XXIII) es frecuentemente una mezcla de epí-
meros en 7, que son fácilmente separables por cromatografía.
Sin embargo, cuando solamente se obtiene un epímero, puede
ser equilibrado a una mezcla de epímeros por tratamiento
con un haluro orgánico en un disolvente polar. Para epimeri-
10 zar estos compuestos intermedios es especialmente útil una
sal de litio del haluro apropiado en dimetilformamida. El
producto 7-halo-7-hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio puede
reaccionar después con una azida, como azida de litio, para
formar el éster 7-hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio-7-azidoce-
15 falosporánico (XXIV). Este último compuesto puede ser redu-
cido entonces con hidrógeno o con un agente reductor inorgá-
nico para formar el 7-hidrocarbiloxi o hidrocarbilitio-7-ami-
noéster intermedio (XXV) ($R' = H$). Este último compuesto
puede ser acilado para producir el éster de cefalosporina
20 sustituida. Alternativamente, la reducción del intermedia-
rio azido puede realizarse en presencia de un agente acilan-
te para producir directamente estos ésteres. Estos compues-
tos pueden ser convertidos después en la cefalosporina de-
seada de fórmula XXV o en sus sales, utilizando los procedi-
25 mientos antes descritos.

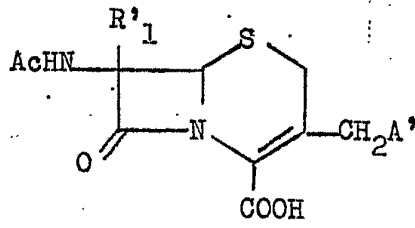
Por tratamiento de los productos 7-amido-7-
hidroxicefalosporanato descritos en el párrafo anterior con
un cloruro de carbonilo, un haluro de sulfamoilo o un halu-
ro de alcoxi (inferior)carbonilo, se pueden obtener los co-
30 rrespondientes productos 7-amido-7-carbamoiloxicefalospora-

1 nato y 7-amido-7-alcoxicarboniloxicefalosporanato. De esta
forma, se preparan los siguientes productos: 7-(2-tienilace
tamido)-7-(aminocarboniloxi)cefalosporanato sódico, 7-(2-
tienilacetamido)-7-(aminosulfoniloxi)cefalosporanato sódico
5 y 7-(2-tienilacetamido)-7-(metoxicarboniloxi)cefalosporana-
to sódico.

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

Los diversos procedimientos antes descritos
pueden dar lugar a la producción de un epímero particular
en 7 ó de una mezcla de epímeros en 7; es decir, un compues
15 to 7alfa-halo-7beta-R₁ ó 7beta-halo-7alfa-R₁. Cuando se ob-
tiene una mezcla de epímeros, estos pueden ser fácilmente
separados por métodos conocidos en esta técnica, tales como
cromatografía. En algunos casos, cuando solamente se obtie-
ne un epímero, puede ser equilibrado para producir una mez-
20 cla de epímeros por procedimientos conocidos. También se ob-
tienen nuevos productos mediante un nuevo procedimiento en
el que el grupo acilo del compuesto de 7-acilamidocefalospo
rina es sustituido por un sustituyente acilo diferente. De
acuerdo con este nuevo procedimiento, el compuesto de 7-aci
25 lamidocefalosporina se hace reaccionar con un agente acilan
te 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
30 es ilustrado en el siguiente esquema de reacción:

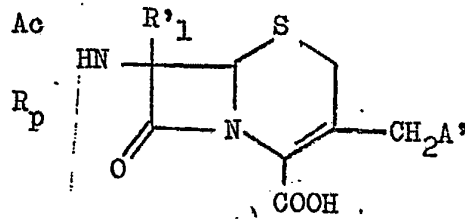
1



5



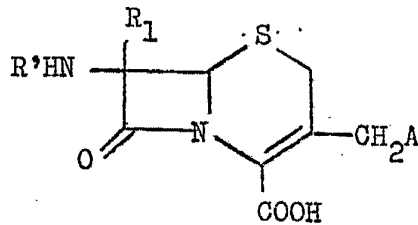
10



15



20



25

donde Ac representa un grupo acilo, A', R'1 y R'p representan, respectivamente, sustituyentes definidos como A, R1 y R', respectivamente o son convertibles en los mismos por separación de cualquier grupo protector o bloqueante.

30

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

La primera etapa de este procedimiento consis-
te en hacer reaccionar el compuesto de cefalosporina, o un
derivado del mismo en el que grupo carboxilo está bloqueado,
10 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 pa-
ra separar el sustituyente acilo original y producir el com-
puesto de cefalosporina con el nuevo sustituyente 7-acilami-
15 do.

La primera etapa de producción del producto
diacilado se efectúa mejor poniendo en contacto íntimo el
compuesto de cefalosporina y el agente acilante en un medio
disolvente adecuado, en presencia de un derivado silílico
20 trisustituído de una amida negativamente sustituida. La tem-
peratura a la cual se lleva a cabo la reacción no es espe-
cialmente crítica y son generalmente satisfactorias unas
temperaturas del orden de -20°C a 100°C, aunque preferimos
efectuar la reacción a temperaturas de unos 25° a 40°C. Va-
rios disolventes que no contienen un hidrógeno activo como
25 cloroformo, acetonitrilo, cloruro de metileno, dioxano, ben-
ceno, halobenceno, tetracloruro de carbono y éter dietílico
son los más adecuados como medios en la reacción.

30 Se pueden utilizar varios compuestos trihidro-
carbilsilílicos en los que el sustituyente hidrocarbilo es

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

En general, se prefiere llevar a cabo las reac-
ciones anteriores con un compuesto de cefalosporina en el
que el grupo carboxi está bloqueado o protegido, ya que con
estos derivados se obtienen rendimientos máximos del produ-
20 to deseado. Para este fin, el sustituyente carboxi es blo-
queado formando un éster adecuado como éster bencílico, ben-
zohidrílico, p-nitrofenílico, trimetilsilílico, tricloroeto-
xi, p-metoxibencílico, ftalimidometílico o succinimidometí-
lico, que son fácilmente separados por procedimientos muy
25 conocidos. Además, en general se prefiere bloquear o prote-
ger cualquier grupo amino presente en el compuesto de cefa-
losporina de partida, ya que con estos derivados se obtie-
nen rendimientos máximos de los productos deseados. Para es-
te fin, los grupos son preferiblemente bloqueados con susti-
30 tuyentes que son fácilmente separados. Estos grupos son muy

1 conocidos en la técnica. Por ejemplo, la forma más convenien
te de bloquear el grupo amino es empleando un grupo como
tricloroetoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benzoilmetoxi
5 carbonilo, trimetilsililo, p-metoxibenciloxi, o-nitrofenil
tio y similares.

La etapa de separar el grupo acilo original
puede ser efectuada por varios métodos, a saber, prolongan-
do el tiempo de reacción, mediante adición de un alcohol co
mo un alcohol inferior o un alquiltiol inferior o por hidró
10 lisis 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 car
bono, un alcohol como alcohol bencílico o el correspon-
15 diente tiol. La escisión proporciona el compuesto de cefa-
losporina monoacilado indeseado o también puede dar lugar a
la producción de una mezcla de los compuestos monoacilados.
En este último caso, el compuesto de cefalosporina monoaci-
lado deseado se recupera por procedimientos de separación
20 como cromatografía que son muy conocidos en la técnica.

Este procedimiento es especialmente adecuado
para reemplazar el grupo aminoadipoilo de la cadena lateral
7-(amino-adipoilamido) de las cefalosporinas, como las obte
nidas por fermentación y derivados de las mismas, que con-
25 tienen otros sustituyentes en la posición 3. Así, de acuer-
do con una realización específica de este proceso, un com-
puesto de cefalosporina como la cefalosporina C o ácido 7-
(D-5'-amino-5'-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-me-
toxi-3-cefem-4-carboxílico o derivados de la misma, se hace
30 reaccionar con un agente acilante en presencia de un radi-

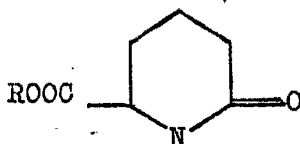
1 cal sililo trisustituído para obtener el derivado 7-diacila
mido conteniendo dos grupos acilo diferentes. El producto
diacilado puede ser escindido selectivamente para separar
5 el grupo alfa-aminoadipoilo y obtener el compuesto diferen-
te de 7-acilamidocefalosporina deseado. Aunque el compuesto
de cefalosporina per se puede ser transesterificado median-
te nuestro procedimiento, hemos encontrado que el proceso
es facilitado y que se obtienen rendimientos máximos del
nuevo compuesto 7-acilamido bajo condiciones óptimas cuando
10 los sustituyentes amino y carboxi del compuesto de cefalos-
porina están bloqueados o protegidos durante la realización
del proceso. Los diversos grupos bloqueantes o protectores
antes mencionados son también adecuados para este fin.

Así, por ejemplo, para reemplazar el alfa-ami-
15 noadipoilo de la cadena lateral de las cefalosporinas antes
mencionadas por otro grupo acilo, tanto el grupo carboxi de
la posición 4 como el grupo carboxi del sustituyente amino-
adipoilo son bloqueados y el grupo amino es protegido de
forma análoga. El derivado bloqueado resultante se hace
20 reaccionar con un agente acilante, preferiblemente un halu-
ro de ácido como el cloruro, en presencia del derivado silí-
lico trisustituído de la amida o imida negativamente susti-
tuída para producir el derivado 7-diacilamido. Durante esta
reacción de acilación se produce cierta escisión del grupo
25 alfa-aminoadipoilo, pero la mayor parte del producto se ob-
tiene en forma de derivado diacilado.

Quando el grupo protector del sustituyente
amino de la porción aminoadipoilo, tal como un grupo triclo-
roetoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo, se separa por me-
30 dios adecuados, se produce una escisión selectiva del grupo

1 aminoadipilo. Esta separación del grupo protector de la
función amino da lugar aparentemente a una ciclación inter-
na del grupo aminoadipilo y el resultado es la escisión
del grupo como éster alfa-carboxílico de fórmula:

5



10

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
15 que el producto es escindido en alguna otra forma.

La escisión de los grupos protectores sobre
las funciones amino y carboxi se realiza por procedimientos
muy conocidos.

20

Así, por ejemplo, el grupo tricloroetoxicar-
bonilo es separado por reacción con cinc y ácido acético y
los grupos terc-butoxicarbonilo y benzohidrilo son separa-
dos por reacción con ácido trifluoroacético.

25

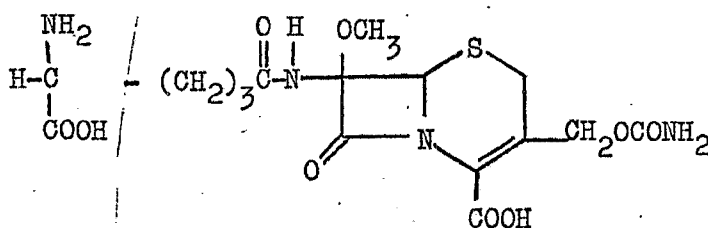
Los nuevos compuestos 7-diacilamido no sola-
mente son útiles como intermediarios en la preparación de
cefalosporinas monoaciladas sino que son útiles productos
antimicrobianos, activos contra varios microorganismos pató-
genos.

30

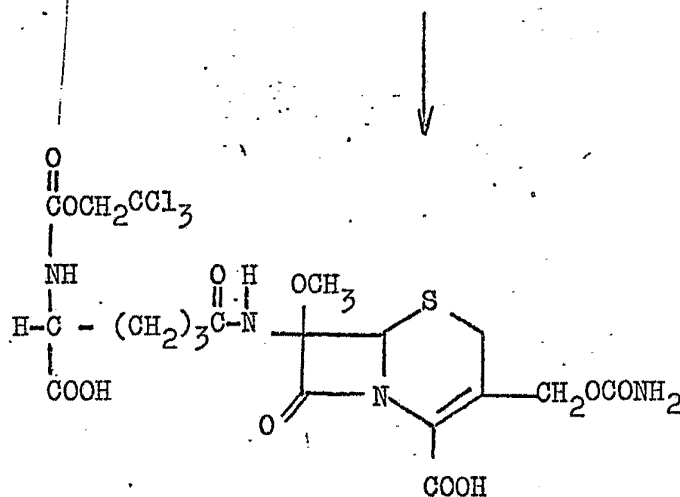
El ácido 7-(D-5'-amino-5'-carboxivaleramido)-
3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico se puede
convertir en el correspondiente compuesto 7-(2-tienilaceta-

1 mido) según los procedimientos del siguiente esquema de reac
ción:

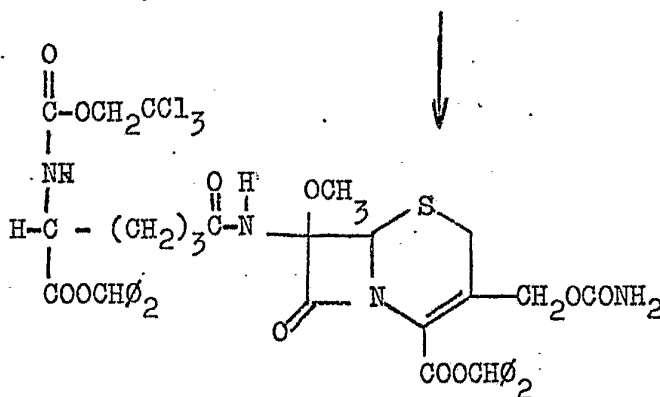
5



10



15



20

25

30

30

25

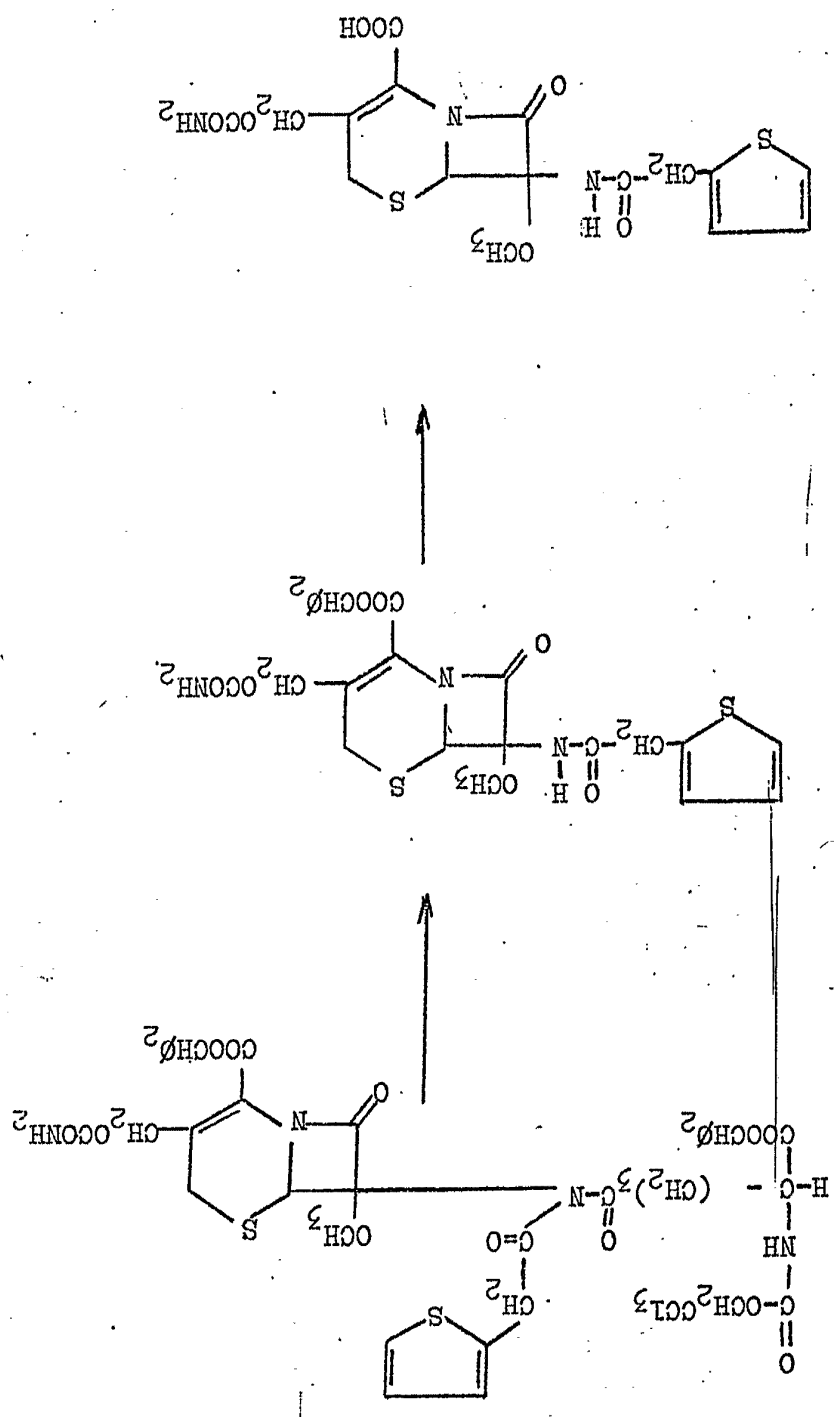
20

15

10

5

1

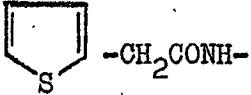
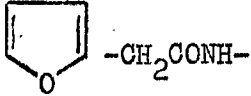
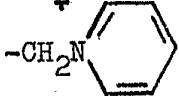
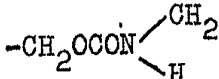


1 En el procedimiento anterior, el compuesto
inicial es acilado por reacción con cloruro de tricloroeto-
xicarbonilo para producir el derivado N-tricloroetoxicarbo-
nílico que, por alquilación con difenildiazometano, es con-
5 vertido en el éster dibenzohidrílico. Por reacción del com-
puesto de cefalosporina resultante con trimetilsililtri-
fluoracetamida y cloruro de 2-tienilacetilo, se obtiene el
compuesto 7-[(D-5'-tricloroetoxicarbonilamino-5'-carboxiva-
10 leril)-(2-tienil-acetilamino)]. Este grupo aminoadipóilo
es después escindido por reacción con cinc en presencia de
ácido para obtener el éster benzohidrílico del ácido 5-car-
boiloximetil-7-(2-tienil)acetamidodecefalosporánico, que es
desbloqueado después para separar el grupo benzohidrilo y
formar el ácido libre. Este producto puede ser convertido
15 en una sal por métodos conocidos.

Otros agentes acilantes como los definidos en
R₁ pueden ser utilizados en lugar del cloruro de 2-tienila-
cetilo 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
evitar el uso de agentes acilantes que contengan sustituyen-
tes que serían afectados durante las reacciones. Así, los
sustituyentes amino, carboxi, o hidroxil del agente acilante
deben ser bloqueados o protegidos con grupos como los men-
25 cionados antes y después posteriormente separados. Son ejem-
plos de otros agentes acilantes específicos que podemos men-
cionar el cloruro de fenilacetilo, cloruro de 2-furilaceti-
lo, cloruro de tiofenoxiacetilo, cloruro de alfa-azidofeni-
lacetilo y similares. Alternativamente, en lugar de los ha-
30 luros de ácido se pueden utilizar otros agentes acilantes

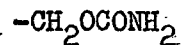
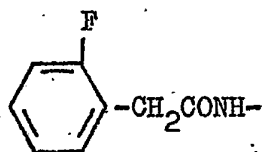
1 como los anhídridos mixtos. Este método de trans-acilación
 es en realidad un valioso avance en esta técnica ya que pro
 5 porciona un medio de preparación de cefalosporinas conte-
 niendo diferentes sustituyentes 7-acilamido en lugar del
 grupo aminoadipoilamido y con ello evita la necesidad de
 convertir en primer lugar las cefalosporinas conocidas al
 correspondiente compuesto de ácido 7-aminocefalosporánico y
 después acilar este producto. Además de utilizar cefalospo-
 10 rinas producidas por fermentación como materiales de parti-
 da en este procedimiento, se pueden utilizar los derivados
 de estas cefalosporinas que contienen otros sustituyentes
 en 3 en lugar del sustituyente carbamoiloximetilo o acetoxi
 metilo como 3-sustituyentes de fórmula general CH_2A defini-
 dos anteriormente. Alternativamente, se pueden preparar
 15 otras cefalosporinas 3-sustituídas, por ejemplo, a partir
 de las 3-acetoximetil-7-acilamidocefalosporinas, por méto-
 dos muy conocidos en esta técnica.

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

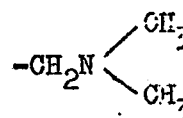
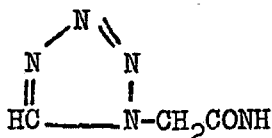
<u>sustituyente 7-acilamido</u>	<u>3-sustituyente</u>
	-CH ₃
	+ 
$\phi-S-CH_2-CONH-$	

30

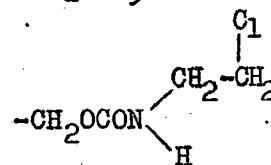
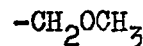
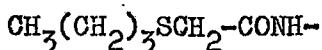
1



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, polihidroxibenceno, N-alquil(inferior)indol, tiourea, mercaptanos, pentacloruro de fósforo, tiocianatos, xantatos de cicloalquilo, piridina, ácido tiobenzoico, N-alquil y N,N-dialquiltioureas o N-alquil y N,N-dialquiltiocarbamatos de metales alcalinos y similares. De esta forma, se pueden preparar los siguientes productos: ácido 3-piridinometil-7-metoxi-7-(2-furilacetamido)decefalosporánico, 3-tiouronio-metil-7-metoxi-7-fenilacetamidocefalosporanato, ácido 3-(etil-tiourea-

1 til)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido
3-(N,N-dimetiltiocarbamoiltiometil)-7-metoxi-7-tetrazolila-
5 cetamidodecefalosporánico, ácido 7-etoxicarbonilamino-7-(2-
tienilacetamido)-3-piridiniodecefalosporánico, ácido 3-(ben-
zoiltiometil)-7-metoxi-7-(2-carboxi-3-fenilacetamido)dece-
falosporánico, ácido 3-(toluen-p-sulfonilmetil)-7-metoxi-7-
(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(azidometil)-
7-metoxi-7-(2-furilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-
(2,4-dihidroxibencil)-7-metiltio-7-fenilacetamidodecefalos-
10 poránico, ácido 3-(N-metilindol-3-il)-7-benciloxi-7-fenila-
cetamidodecefalosporánico, ácido 3-(amidinotiometil)-7-meto-
xi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido 3-(4-metil-
tiazol-2-ilmercaptometil)-7-metiltio-7-(2-tienilacetamido)-
decefalosporánico, ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilmercaptome-
15 til)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico, ácido
3-(tiocianatometil)-7-metoxi-7-(2-furailacetamido)decefalos-
poránico, trifluoracetato de ácido 3-(clorometil)-7-metoxi-
7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico y ácido 3-piridinio-
metil-7-carbometoxi-7-(2-tienilacetamido)-decefalosporáni-
20 co.

Además, el 7-acetoxi-7-(2-tienilacetamido)ce-
falosporanato sódico puede ser tratado con acetilesterasa
cítrica en presencia de hidróxido sódico para dar 3-hidroxi-
metil-7-hidroxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico
25 y este último compuesto puede ser tratado con isocianato de
clorosulfonilo para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-carba-
moiiloxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico. Asimismo,
por tratamiento de ácido 7-acetamido-7-metoxicefalosporáni-
co con acetilesterasa se obtiene ácido 3-hidroximetil-7-ace-
30 tamido-7-metoxidecefalosporánico, cuyo compuesto puede ser

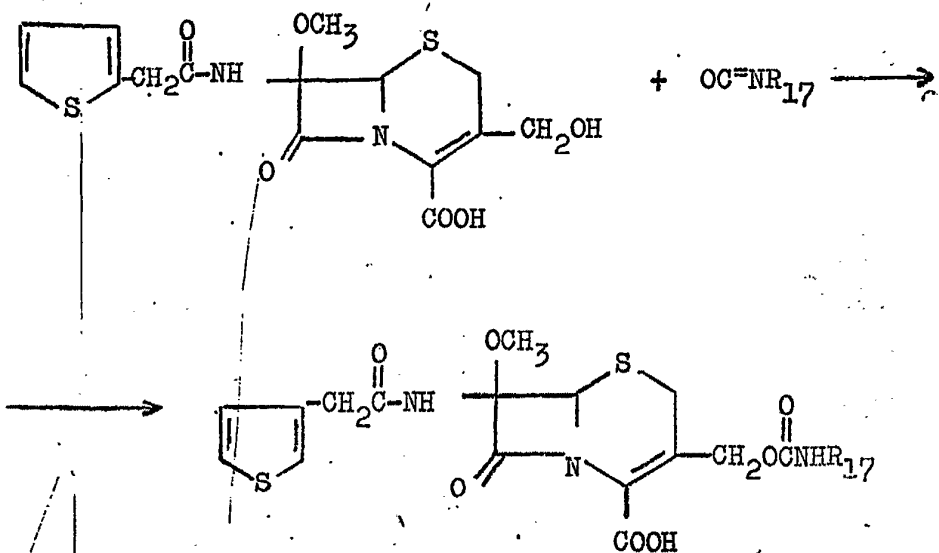
1 convertido en la correspondiente sal sódica por medios con-
vencionales. Siguiendo este procedimiento, también se puede
preparar el siguiente producto: 3-hidroximetil-7-metoxi-7-
(p-guanidinofenilacetamido)decefalosporanato sódico. El pro-
5 ducto ácido 3-metil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalos-
poránico se obtiene por hidrogenación de 7-metoxi-7-(2-tie-
nilacetamido)cefalosporanato sódico en presencia de un ca-
talizador adecuado.

10 Un método para la introducción de una porción
N,N-dialquil(inferior)carbamoiloximetilo o aminocarboniloxi-
metilo heterocíclico en la posición 3 de estos productos
(I) consiste en tratar un análogo 3-hidroximetílico y un
ácido 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalos-
poránico con fosgeno y una dialquil(inferior)amina, en pre-
15 sencia de una base. De esta forma se pueden obtener los si-
guientes productos: 3-(N,N-dimetilcarbamoiloximetil)-7-me-
toxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico y 3-(pi-
rrolidinilcarbamoiloximetil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-
decefalosporanato sódico.

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

30

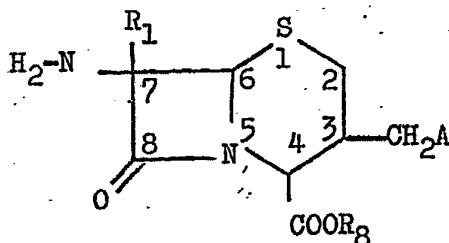
1
5
10
15
20
25
30



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

Una vía alternativa para la preparación de los compuestos 7-R₁-7-amino de fórmula IX anterior consiste en hacer reaccionar un compuesto 7-amino de fórmula II con un aldehído aromático para formar un imino-aducto, tratar este imino-aducto con un reactivo definido que forme un aducto 7-R₁- base de Schiff y después regenerar la porción amino.

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



donde A y R₃ son los definidos anteriormente y R₁ es alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, alcanol inferior, haloalcoxi inferior, haloalquil(inferior)tio, halógeno, haloalquilo inferior, alcanoil(inferior)oxi, (alfa-hidroxi)alquilo inferior, (alfa-hidroxi)alquenilo inferior, derivados de etileno beta-sustituído, alilo, bencilo, ciano, nitroso, carbamilo, carboalcoxi inferior, sulfuro, sulfonilo, alquil(inferior)sulfo, fosfo, nitro, carboxi y ditiocarboxi.

El material de partida es el compuesto 7-NH₂ de fórmula II anterior que se hace reaccionar con un aldehido 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-nitrobenzaldehido.

El material de partida y el aldehido aromático se mezclan entre sí en cantidades aproximadamente equimoleculares, en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno y similares. El aldehido puede ser empleado en exceso molar si se desea. La reacción transcurre

1 rre rápidamente a temperaturas que oscilan entre el ambien-
te y la temperatura de reflujo del disolvente. Como esta
condensación es una reacción de equilibrio y como el agua
es uno de los productos de la reacción, se separa el agua
5 de la participación activa en nuevas reacciones por cual-
quiera de los métodos habituales, incluida la destilación
azeotrópica, tamices moleculares o ésteres bóricos. El méto-
do particular depende de los parámetros exactos de la reac-
ción. La reacción se termina por evaporación del disolvente.
10 El derivado imino es recuperado después y utilizado en la
siguiente etapa.

Esta última implica la introducción del gru-
po R_1 en el átomo de carbono adyacente al nitrógeno imini-
co. Esta reacción tiene lugar en presencia de un disolvente
15 inerte, como los citados anteriormente y en presencia tam-
bién de una base orgánica o inorgánica. Se prefiere utili-
zar bases orgánicas, como aminas terciarias o piridinas. Una
amina terciaria específica preferida es la di-isopropiletiti-
lamina, aunque se puede utilizar cualquier alquil(inferior)-
20 amina terciaria. También se pueden emplear bases inorgánicas
como NaH, NaOH, KOH, carbonatos o bicarbonatos, etc. Por
ejemplo, la reacción se puede efectuar en "vidrio blando"
que contiene una base inorgánica soluble suficiente para ca-
talizar 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.

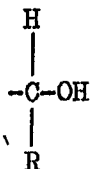
La siguiente lista es útil para la definición
de cada sustancia reaccionante en función del grupo R_1 fi-
30 nal.

	<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>R₁</u>
1	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
10	6. disulfuro de haloalquilo inferior	haloalquil(inferior)tio
	7. hipohalito de terc-butilo o hipohalito de perhalometilo	halógeno
	8. haloalcano inferior	haloalquilo inferior
15	9. peróxido de alcanóilo inferior	alcanóil(inferior)oxi
	10. formaldehido o alquil(inferior)-aldehido	(alfa-hidroxi)-alquilo inferior
	11. alquil(inferior)cetona reactiva	(alfa-hidroxi)-alquilo inferior ramificado
20	12. derivados de etileno reactivos	etilo-beta-sustituído
	13. haluro de alilo	alilo
	14. haluro de bencilo	bencilo
	15. bromuro de cianógeno	ciano
25	16. haluro de nitrosilo	nitroso
	17. haluro de carbamoilo	carbamoilo
	18. haloformiato de alquilo inferior	carboalcoxi inferior
	19. cloruro de sulfurilo	sulfo
30	20. cloruro de sulfamoilo	sulfamoilo

1	<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>R₁</u>
	21. haluro de alquil(inferior)sul- fonilo	alquil(inferior) sulfo
	22. oxiclорuro de fósforo	fosfo
5	23. nitrato de acetona	nitro
	24. dióxido de carbono	carboxi
	25. disulfuro de carbono	ditiocarboxi

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

10

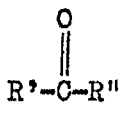


15

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

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

20

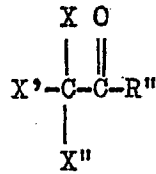


25

donde uno de los radicales R' o R'' es un grupo alquilo infe-
rior 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 car-
bonilo de la cetona, el otro radical R' o R'' es alquilo infe-
rior. Así, como ilustración, un tipo de "alquil(inferior)ce-
tona reactiva" es:

30

1

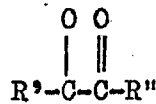


5

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

El otro tipo es

10

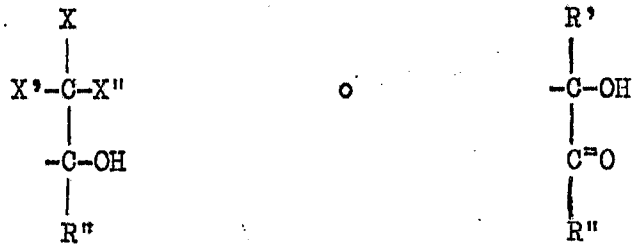


15

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

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

20



25

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

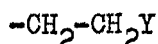
El término "derivado de etileno reactivo" se utiliza para referirse a un compuesto etilénicamente insaturado que es activado por la presencia de uno o más grupos

30

1 fuertes aceptores de electrones. Por ejemplo, están compren-
didados los compuestos de fórmula: $\text{CH}_2=\underset{\text{H}}{\text{C}}\text{HY}$ donde Y es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}=$,

5 $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$, CF_3 y similares.

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



10 donde Y es el definido anteriormente.

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

15 Esta regeneración se efectúa por aminolisis o hidrazinolisis, 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 hidrazina o derivados de hidrazina, como fenilhidrazina, 2,4-dinitrofenilhidrazina y similares, se agrega ácido. Tam-
20 bién se pueden emplear otras hidrazinas o aminas. Los medios preferidos son los alcanoles inferiores, como metanol, etanol y similares. Se pueden emplear los ácidos o bases habituales. Por ejemplo, se puede utilizar ácido clorhídrico, p-
25 toluensulfónico o anilina. La única limitación es que no se produzca ninguna hidrólisis o daños del anillo indeseables.

El ácido 7-R₁-7-aminocefalosporánico y los ésteres de ácido 7-R₁-7-aminodecefalosporánico de fórmula IX anterior preparados de esta manera pueden ser converti-
30

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

5 La etapa de acilación de los compuestos 7-amino de fórmula IX anterior se efectúa haciendo reaccionar la amina con el ácido de acilo en presencia de un agente ac-
10 tivante como dicitclohexil-di-imida, con el anhídrido de acilo, con un haluro de acilo como cloruro de ácido o con un éster activado del ácido como el éster p-nitrofenílico. En el proceso de acilación reductiva de los compuestos 7-azido de fórmula anterior, la acilación reductiva se efectúa pre-
15 feriblemente en presencia del anhídrido de acilo. Los siguientes ejemplos y en especial los Ejemplos 1B, 2C, 3A, 4C, 5A, y 6A ilustran, aunque no limitan, el procedimiento de la presente invención.

15 EJEMPLO 1

A. 7-Diazocefalosporanato de bencilo

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

B. 7-Azido-7-bromocefalosporanato de benci-
lo

30 A la solución de 7-diazocefalosporanato de bencilo en 40 ml de cloruro de metileno se añaden 40 ml de nitrometano y la solución resultante se enfría en un baño

1 de hielo. A esta solución se añaden 80 ml de azida de trietilamonio en cloruro de metileno, preparada en la forma descrita a continuación. A esta mezcla de reacción se añaden
5 después 40 ml de cloruro de metileno conteniendo la bromoazida preparada en la forma descrita más adelante, con buena agitación. Cuando cesa el desprendimiento de gas, se añaden 200 ml de tiosulfato sódico, 0,1 N y la mezcla se agita fuertemente. Después se separa la capa orgánica y se agregan 200 ml de agua. A esta mezcla se añade entonces bicarbonato sódico sólido en pequeñas porciones hasta que la fase acuosa permanece a pH 7 después de sacudir. Entonces se separa la capa orgánica, se seca con sulfato magnésico y se evapora a presión reducida para dar 4,8 g de 7-azido-7-bromocefalosporanato de bencilo crudo en forma de un aceite pardo. El producto es purificado por cromatografía sobre 15 120 g de gel de sílice utilizando hexano/benceno en la proporción 1:1 y 1:3 para eluir el producto. Las fracciones que contienen producto limpio se combinan y evaporan para dar 7-azido-7-bromocefalosporanato de bencilo. IR (película líquida); 4,7 μ (azida), 5,60 μ (carbonilo de beta-lactama),
20 5,75 μ (ésteres). RMN ^{TMS} (100MHz): 2,01 δ (s, 3H, CH₂C-O),
CDCl₃ $\begin{matrix} \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$
3,42 δ (AB, 2H, S-CH₂-), 4,68 y 4,71 δ (singletes, hidrógenos C-6). Cromatografía en capa delgada: Rf 0,70 sobre gel de sílice G utilizando metanol al 1 % en cloroformo.

25
30 La solución de azida de trietilamonio se prepara mezclando 6,0 g de azida sódica, 20 ml de agua y 50 ml de cloruro de metileno, enfriando esta mezcla de reacción a 0°C y agregando 6 ml de ácido sulfúrico concentrado. La

1 mezcla de reacción resultante se agita durante diez minutos, se separan las capas y la capa acuosa se lava con una
pequeña cantidad de cloruro de metileno que se agrega a la
fase de cloruro de metileno previamente separada. Después
5 de secar con cloruro cálcico, la solución en cloruro de metileno se neutraliza a pH 7 con trietilamina y el volumen final se ajusta a 100 ml con cloruro de metileno.

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

C. 7-Azido-7-metoxicefalosporanato de bencilo

Una solución de 7-azido-7-bromocefalosporanato de bencilo en metanol se trata con un equivalente de fluorborato de plata seco. Forma rápidamente un precipitado de colorante. La mezcla se agita a 22° C durante dos horas y 3/4. El sólido se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar 7-azido-7-metoxicefalosporanato de bencilo
20 crudo. El producto crudo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloroformo al 2 % en benceno. El producto deseado tiene un espectro RMN

25 seado tiene un espectro RMN ^{TMS} (parcial, 100 MHz), 2,02 δ _{CDCl₃}

30 (s, 3H, CH₂C(=O)-O), 3,60 δ (s, 3H, OCH₃). IR (película líquida)

1 da): intensa absorción a 4,70 μ (azida), 5,60 μ (beta-lactama), 6,76 μ (ésteres). Cromatografía en capa delgada: Rf 0,65 sobre gel de sílice G con metanol al 1 % en cloroformo.

5 D. 7-Acetamido-7-metoxicefalosporanato de bencilo

10 Una mezcla de 70,5 mg de 7-azido-7-metoxicefalosporanato de bencilo, 69,5 mg de óxido de platino y 5,0 de anhídrido acético es hidrogenada a la presión atmosférica durante 16 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el producto crudo se cromatografía sobre 12 g de gel de sílice utilizando cloroformo y cloroformo con 1-5 % de metanol. El 7-acetamido-7-metoxicefalosporanato de bencilo crudo eluye con metanol al 1 % en cloroformo. El producto tiene un espectro IR (película líquida): 3,0 μ (NH), 5,60 μ (carbonilo de beta-lactama), 5,75 μ (ésteres), 5,93 y 6,60 μ (amida) y absorción nula a 4,7 μ (azida).

15
20 RMN ^{TMS} (parcial, 100 MHz): 2,01 δ (s, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$), 2,07 y 2,10 δ (singlete, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-NH}$), 3,50 δ (singlete, OCH_3), 5,20 δ (singlete, hidrógeno C-6). Cromatografía en capa delgada: Rf 0,40 en gel de sílice G con 5 % de metanol en cloroformo.

25 E. 7-Acetamido-7-metoxicefalosporanato potásico

30 Una solución de 25 mg de 7-acetamido-7-metoxicefalosporanato de bencilo en 3 ml de metanol acuoso 1:1 se hidrogena utilizando 25 mg de catalizador de paladio al 10 % en carbón a 40 psi (2,8 kg/cm²) de hidrógeno, durante una hora. Se filtra la mezcla y el pH del filtrado se ajusta

1 ta a 8 con bicarbonato potásico. La solución acuosa se lio-
filiza para dar 7-acetamido-7-metoxicefalosporanato potási-
co.

EJEMPLO 2.

5 A. 7-Aminocefalosporanato de benzohidrilo

A una suspensión de 6,8 g (0,025 moles) de
ácido 7-aminocefalosporánico en 300 ml de dioxano exento de
peróxido, a la temperatura ambiente, se añaden con agita-
ción 4,3 g (0,022 moles) de monohidrato de ácido p-toluen-
sulfónico. La solución transparente se concentra a vacío y
10 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 lar-
go de quince minutos, una solución de 10 g (0,05 moles) de
15 difenildiazometano en 25 ml de dioxano. La solución de co-
lor 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
20 K_2HPO_4 (pH 8,5). La fase orgánica se lava con agua, se se-
ca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío para dar un aceite.

El aceite se agita con 100 ml de éter duran-
te 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. En-
contrado: C, 62,7; H, 5,18; N, 5,18. IR en CHCl_3 : 5,6 μ
25 ($\text{C}=\text{O}$ de beta-lactama) y 5,8 μ ($\text{C}=\text{O}$ de éster). RMN en CDCl_3 :
1,85 δ (singlete, NH_2); 2,0 δ (singlete, CH_3C); 3,45 δ (do-
blete, CH_2S); 4,8 δ (singlete, CH_2OAc); 4,7 δ (doblete,
30 C_6H); 4,9 δ (doblete, C_7H); 6,98 δ (doblete, $\begin{matrix} \phi \\ \diagdown \\ \text{CH} \end{matrix}$); y 7,4 δ

1 (singlete, fenilo).

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

5 B. 7-Diazocefalosporanato de benzohidrilo

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 ácido p-toluensulfónico en 5 ml de agua, a lo largo de algunos minutos. La mezcla se agita a 0°C durante veinte minutos, después se separa la fase orgánica, se lava una vez con 10 cc de agua de hielo, se seca sobre Na_2SO_4 a 0°C , se filtra y se concentra a vacío a la temperatura ambiente para dar 900 mg de un vidrio de 7-diazocefalosporanato de benzohidrilo. IR: 4,8 μ ($\text{N}=\text{N}$ intensa), 5,6 μ ($\text{C}=\text{O}$ de beta-lactama) y 5,8 μ ($\text{C}=\text{O}$ de éster). RMN en CDCl_3 : 2,0 δ (singlete, CH_3C); 3,4 δ (doblete, CH_2S); 4,8 δ (singlete, CH_2OAc); 5,6 δ (singlete, C_6H); 6,98 δ (singlete, CH); y 7,4 δ (singlete, fenilo).

Los siguientes compuestos se preparan también de esta forma a partir de las materias primas apropiadas: 3-carbamoiloximetil-7-diazodecefalosporanato de trimetilsililo, 3-piridinometil-7-diazodecefalosporanato de benzohidrilo, 3-N-(2-cloroetil)carbamoiloximetil-7-diazodecefalosporanato de benzohidrilo y 7-diazocefalosporanato de p-metoxibencilo.

30 C. 7-Bromo-7-azidocefalosporanato de benzohidrilo

1 A una solución de 900 mg de 7-diazocefalospo
ranato de benzohidróilo en 20 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de CH_3NO_2
a 0-10° C se añade de una sola vez la solución de azida de
5 trietilamonio ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{N}_3^-$) (preparada en la forma descrita más
adelante) seguido de la solución de BrN_3 (preparada de la
forma descrita más adelante) y después se añaden 50 ml de
agua seguido de adición de NaHCO_3 sólido hasta pH 8. La ca-
pa orgánica se separa y se extrae con dos porciones de 20
10 ml de agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío dan-
do 900 mg (83 %) de 7-bromo-7-azidocefalosporanato de benzo-
hidróilo.

15 El RMN concuerda con la estructura. Por cro-
matografía en capa delgada sobre gel de sílice con CCl_4 se
observa una mancha principal a R_f 0,2. Por cromatografía de
900 mg de producto crudo sobre 25 g de gel de sílice con
 CHCl_3 se obtienen 400 mg (39 %) de una sustancia de mancha
única en forma de aceite.

20 IR en CHCl_3 : 4,72 μ (N_3), 5,56 μ ($\text{C}=\text{O}$ de be-
ta-lactama) y 5,75 μ ($\text{C}=\text{O}$ de éster). RMN en CDCl_3 : 2,0 δ
singlete, CH_3C); 3,38 δ (CH_2S); 4,7 δ (singlete, CH_2O);

4,9 δ (C_6H); 6,95 δ (singlete $\begin{matrix} \emptyset \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \emptyset \end{matrix}$); 7,4 δ (singlete, fe-
nilo.

25 Preparación de solución de BrN_3

A 8 ml de CH_2Cl_2 a 0° C se añaden 2,66 g
(0,04 moles) de NaN_3 seguido de 0,65 g (0,0042 moles) de
bromo. A esta mezcla agitada a 0° C se añaden gota a gota 2
ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita du-
rante tres horas a 0° C.

30

1 ranato de benzohidrilo y 7-azido-7-bromocefalosporanato de
p-metoxibencilo.

D. 7-Metoxi-7-azidocefalosporanato de benzo-
hidrilo

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

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

15 IR en $CHCl_3$: 4,72 μ (banda de N_3); 5,6 μ (be-
ta-lactama) y 5,75 μ ($C=O$ de éster). RMN: 2,0 δ (singlete,
 CH_3C); 3,4 δ (CH_2S); 3,6 δ (singlete, OCH_3); 4,88 δ (single-
te, C_6H); 4,9 δ (CH_2O); 6,98 δ (singlete, \emptyset $\begin{matrix} \nearrow \\ \searrow \end{matrix}$ CH); y 7,4 δ
20 (singlete, fenilo).

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.

25 E. 7-Metoxi-7-aminocefalosporanato de benzo-
hidrilo

30 Se disuelve 1,0 g de 7-azido-7-metoxicefalos-
poranato 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 añ

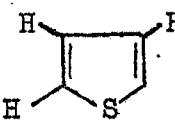
1 de 1,0 g adicional de óxido de platino y la mezcla de reac-
ción se coloca de nuevo bajo hidrógeno y se agita durante
tres horas hasta que la azida ha reaccionado completamente,
5 como se determina por análisis infrarrojo de porciones ali-
cuotas. El disolvente se separa a presión reducida y el re-
siduo se recoge en 50 ml de cloroformo y se filtra a través
de gel de sílice G en cloroformo en un embudo de vidrio sin
terizado de 60 ml. El material se eluye con cloroformo has-
ta que se han recogido 200 ml de cloroformo. Este último se
10 separa a presión reducida dando 0,632 g de 7-metoxi-7-amino-
cefalosporanato de benzohidrilo. El compuesto de partida se
prepara utilizando los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 1, partiendo del éster benzohidrílico de ácido 7-amino-
cefalosporánico.

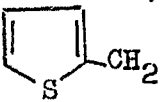
15 De esta forma se preparan los siguientes com-
puestos: 7-amino-7-(2-metoxietoxi)cefalosporanato de p-meto-
xibencilo, 7-amino-7-benciloxicefalosporanato de benzohidri-
lo, 7-amino-7-(1-2-benzohidriloxicarbonil-2-terc-butoxicar-
bonilaminoetoxi)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-amino-7-
20 (carbamoilmetoxi)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-amino-
7-acetoxicefalosporanato de benzohidrilo y 7-amino-7-fenoxi-
cefalosporanato de benzohidrilo.

F. 7-Metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalospo-
nato de benzohidrilo

25 En 25 ml de cloruro de metileno se recogen
0,632 g de 7-metoxi-7-aminocefalosporanato de benzohidrilo
y se enfría a 0° C. Se añaden gota a gota, a lo largo de
treinta segundos, 0,6 ml de cloruro de 2-tienilacetilo, se-
guidos de 0,6 ml de piridina sesenta segundos más tarde. La
30 mezcla de reacción se agita a 0° C durante quince minutos y

1 se vierte sobre hielo machacado. Se agita la mezcla y la ca-
pa 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
5 más con 20 ml de agua. El cloruro de metileno se seca y eva-
pora a sequedad dando 1,417 g de producto crudo. Esta sus-
tancia se introduce en una columna de 60 g de gel de sílice
bajo benceno y la columna se eluye con benceno, tomando
fracciones de 100 ml, seguido de 300 ml de cloruro de meti-
lino/benceno (1:1) en tres fracciones y 500 ml de cloruro
10 de metileno en cinco fracciones. El producto se saca de la
columna eluyendo con 400 ml de cloroformo en cuatro fraccio-
nes, dando 0,592 g. Esta sustancia se recoge en 25 ml de
cloruro de metileno y se agita a la temperatura ambiente
con 20 ml de una solución de 0,120 g de bicarbonato sódico
15 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)cefalospora-
nato de benzohidrilo, que presenta una mancha única en una
placa cromatográfica en capa delgada.

20 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 (proto-
nes de C₆H₅ y ); 4,94 tau (S, 6H); 5,05 tau


25 g(CH₂-OAc); 6,11 tau (S, ); 6,52 tau (S, OCH₃);
6,64 tau (-CH₂-S); 7,99 tau (S, CH₃-C=O).

De forma similar se preparan los siguientes
compuestos: 7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefalosporanato
de benzohidrilo, 7-(D-alfa-azidofenilacetamido)-7-(2-metoxio
30

1 toxi)cefalosporanato de p-metoxibencilo, 7-benciloxi-7-(2-
tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-carba-
moilmetoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohi-
drilo, 7-(benzohidriloxicarbonilmetoxi)-7-(2-tienilacetami-
5 do)cefalosporanato de benzohidrilo, 7-acetoxi-7-(2-tienila-
cetamido)cefalosporanato de benzohidrilo y 7-fenoxi-7-(5-
tiazolilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo.

G. 7-Metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalospo-
nato sódico

10 Se disuelven 0,420 g de 7-metóxi-7-(2-tieni-
lacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo en 3,5 ml de an-
sol y se trata con 10 ml de ácido trifluoracético a la tem-
peratura ambiente, durante diez minutos. El ácido trifluor-
acético y el anisol se separan a presión reducida manteniend-
15 do la temperatura por debajo de 40° C y el residuo se reco-
ge en 25 ml de cloroformo y se trata con 20 ml de agua con-
teniendo 0,120 g de bicarbonato sódico. La mezcla se agita
durante media hora a la temperatura ambiente y la fase or-
gánica se separa y se lava con agua. Las fases acuosas com-
20 binadas se lavan dos veces con cloruro de metileno y se lio-
filizan dando 0,382 g de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefa-
losporanato 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 tie-
25 nilo); 5,04 tau (singlete, 6H); 5,16 tau, g(CH₂-O-C-CH₃);
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array}$$

6,19 tau (singlete,  CH₂), 6,65 tau (singlete, OCH₃);
30 6,77 tau (-S-CH₂); 8,01 tau (CH₃-C).
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array}$$

1 Siguiendo el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2, Etapas D-G, también se prepara el siguiente pro-
ducto: 3-metil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalospora-
nato sódico.

5 Siguiendo el procedimiento descrito en la
Etapa G, también pueden ser preparados los siguientes pro-
ductos: 7-(2-tienilacetamido)-7-acetoxicefalosporanato sódico,
7-(2-metoxietoxi)-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato
sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefa-
10 losporanato sódico, ácido 7-(2-metoxietoxi)-7-(p-guanidino
fenilacetamido)cefalosporánico, 7-(2-metoxietoxi)-7-(2-furi-
lacetamido)cefalosporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-fe-
nilacetamidocefalosporanato sódico, 7-(2-metoxietoxi)-7-te-
trazolilacetamido-cefalosporanato sódico, 7-benciloxi-7-(2-
15 tienilacetamido)cefalosporanato sódico, 7-benciloxi-7-(2-
furilacetamido)cefalosporanato sódico, ácido 7-benciloxi-
7-(p-guanidinofenilacetamido)cefalosporánico, 7-benciloxi-
7-tetrazolilacetamidocefalosporanato sódico, 7-benciloxi-
7-fenilacetamidocefalosporanato sódico, 7-carbamoilmetoxi-
20 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico y las correspon-
dientes 7-fenilacetamido, 7-(2-furilacetamido) y 7-tetrazo-
lilacetamido-7-(carbamoilmetoxi)cefalosporinas sódicas, 7-
(carboximetoxi)-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato disódico,
7-(2-carboximetoxi)-7-(2-tianaften-2-acetamido)cefalos-
25 poranato sódico, 7-(2-carboximetoxi)-7-(2-carboxi-2-fenila-
cetamido)cefalosporanato sódico y 7-acetoxi-7-(2-tienilace-
tamido)cefalosporanato sódico.

EJEMPLO 3

A. 7-Cloro-7-(terc-butoxicarboniltio)cefa-
30 losporanato de benzohidrido

1 Se prepara cloruro de terc-butoxicarbonil-
sulfenilo por adición de terc-butanol a cloruro de clorocar-
bonilsulfenilo en una relación molar de 1:1, a 30°C. Se di-
5 vuelven 10 milimoles de cloruro de terc-butoxicarbonilsulfe-
nilo en 50 ml de CH₂Cl₂ y se añade gota a gota a una solu-
ción de 10 milimoles de 7-diazocefalosporanato de benzohí-
drilo en 50 ml de CH₂Cl₂, enfriado a -40°C en un baño de
hielo seco. La adición se efectúa a lo largo de quince minu-
10 tos y al final se deja que la temperatura aumente gradual-
mente hasta un valor comprendido entre -10°C y -5°C. Se
añade bicarbonato sódico saturado y la capa orgánica se se-
para y se lava con agua. Después de secar sobre sulfato só-
dico se separa el disolvente a vacío. El producto crudo se
evalua por IR (pérdida de diazo a 2100 cm⁻¹, presencia de
15 beta-lactama a 1790 cm⁻¹ y presencia de bandas de éster a
1745 cm⁻¹). Se purifica después por cromatografía en capa
delgada para dar 7-cloro-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalog-
poranato de benzohidrido en forma más pura.

20 B. 7-Azido-7-(terc-butoxicarboniltio)cefa-
losporanato de benzohidrido

A una solución de 5 milimoles de azida de li-
tio en 5 ml de dimetilformamida se añaden 5 milimoles de 7-
cloro-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalosporanato de benzohí-
drilo. La solución se calienta a 40°C durante 3-6 minutos
25 y después se apaga en agua de hielo. La solución de dimetil-
formamida-agua se extrae con dos porciones de 25 ml de
CHCl₃, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico
y con dos porciones de 50 ml de agua y la capa orgánica se
seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente
30 se obtiene 7-azido-7-(terc-butoxicarboniltio)cefalosporana

1 to de benzohidrilo en forma de mezcla de isómeros que pue-
de ser purificada de nuevo por cromatografía convencional
sobre gel de sílice. Los dos isómeros son evaluados por IR
5 (presencia de beta-lactama a 1790 cm^{-1} , presencia de banda
de azida a 2100 cm^{-1} , bandas de éster a 1745 cm^{-1}).

C. 7-(2-Tienilacetamido)-7-(terc-butoxicar-
boniltio)cefalosporanato de benzohidrilo

10 La mezcla de isómeros del compuesto 7-azido
preparado en la Etapa B (5 milimoles) se reduce con 3 g de
catalizador de Bolhoffer (paladio al 10 % en carbón) a 40
psi ($2,8\text{ kg/cm}^2$) y a la temperatura ambiente, en 50 ml de
acetato de etilo y en presencia de 5 milimoles de piridina
y 5 milimoles de anhídrido 2-tienilacético. Al cabo de una
15 hora, se filtra el catalizador y el acetato de etilo se ex-
trae con dos porciones de 10 ml de HCl 1 N, dos porciones
de 50 ml de bicarbo nato sódico al 10 % y dos porciones de
50 ml de agua. El acetato de etilo se seca sobre sulfato
sódico y el disolvente se separa a vacío. El producto cru-
do, una mezcla de isómeros, es evaluado por IR (presencia
20 de beta-lactama a 1790 cm^{-1} , pérdida de azida a 2100 cm^{-1}
y aparición de nuevas bandas de amida a 1680 cm^{-1}).

D. Acido 7-(2-tienilacetamido)-7-mercaptoce-
falosporánico

25 Se disuelven 5 milimoles de éster 2-tienila
cetamidobenzohidrílico preparado en la Etapa C en 10 ml de
anisol y se enfría a 0°C . A esta solución se añaden 20 ml
de ácido trifluoracético. La solución se mantiene a 0°C y
se agita durante 1-3 horas. El ácido trifluoracético y el
anisol en exceso se separan por evaporación en una bomba
30 de vacío. El producto se valora por IR (aparición de carbo-

1 xilo a 1710 cm^{-1} , beta-lactama a 1790 cm^{-1} y pérdida de la banda de éster). El compuesto absorbe en el espectro $UV\lambda_{\text{max}}$ 260-265 ξ (8000).

EJEMPLO 4

5 A. 3-Carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporanato de trimetilsililo

10 Durante toda la noche se agita a la temperatura de reflujo, protegida de la humedad, una mezcla de 0,5 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporánico, 2 ml de hexametildisilazano y 8 ml de cloroformo. El disolvente y el hexametildisilazano en exceso se separan a presión reducida, dejando un residuo que contiene 3-carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporanato de trimetilsililo.

15 B. 3-Carbamoiloximetil-7-diazodecefalosporanato de trimetilsililo

20 Se agita a 0°C una mezcla de 3-carbamoiloximetil-7-aminodecefalosporanato de trimetilsililo, 0,05 ml de ácido trifluoracético y 5 ml de cloroformo y se añaden 0,2 ml de nitrito de isoamilo. Después de agitar durante una hora a 0°C , la mezcla de reacción resultante, que contiene el 3-carbamoiloximetil-7-diazodecefalosporanato de trimetilsililo, se utiliza directamente en la siguiente etapa.

25 C. Acido 3-carbamoiloximetil-7-azido-7-bromo-decefalosporánico

30 A la solución obtenida en B se añaden a 0°C 5 ml de nitrometano. Esto va seguido en rápida sucesión de 1 ml de solución en cloruro de metileno de azida de trimetilamonio y 1,5 ml de solución en cloruro de metileno de bromoazida, estando ambas en considerable exceso sobre la

1 cantidad requerida. La bromoazida es decolorada rápidamente
desprendiéndose nitrógeno. Al cabo de unos 5-10 minutos, se
añaden 20 ml de tiosulfato sódico 0,1 N y se separan las ca
5 pas. La fase acuosa se ajusta a pH 2 por adición de algunas
gotas de ácido clorhídrico y se extrae dos veces con cloru-
ro de metileno. Los extractos combinados se lavan con agua,
se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a pre-
sión reducida para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-azido-
7-bromodecefalosporánico.

10 El ácido 3-carbamoiloximetil-7-aminodecefa-
losporánico utilizado como material de partida en este ejem-
plo puede ser preparado por los siguientes procedimientos:

Se hace reaccionar ácido 7-aminodecefalospo-
15 ránico con terc-butoxicarbonilazida para producir el deri-
vado 7beta-(terc-butoxicarbonílico), por métodos conocidos.
Después este derivado se pone en íntimo contacto con acetyl-
esterasa cítrica en solución reguladora acuosa de fosfato
a pH 6,5-7, durante quince horas, y de la mezcla de reac-
ción resultante se recupera el ácido 3-hidroxiometil-7beta-
20 (terc-butoxicarbonil)aminodecefalosporánico.

A 0,2 g de ácido 3-hidroxiometil-7beta-(terc-
butoxicarbonil)aminodecefalosporánico suspendidos en 5 ml
de acetonitrilo, enfriado a 0° C y mantenido bajo atmósfe-
ra de nitrógeno, se añaden 0,15 ml de isocianato de cloro-
25 sulfonilo. La mezcla de reacción se agita durante setenta
minutos y después se evapora a sequedad bajo presión reduci-
da. El residuo resultante se recoge en 10 ml de acetato de
etiló y 10 ml de solución reguladora de fosfato 0,1 N. El
pH de la capa acuosa se ajusta a 1,6 aproximadamente y la
30 mezcla se agita durante dos horas y media a la temperatura

1 ambiente. Después se ajusta el pH a 8 aproximadamente con
solución acuosa de fosfato tripotásico y se separa la fase
acuosa. La fase orgánica se extrae de nuevo con 10 ml de so-
lución reguladora de fosfato a pH 8. Las fases acuosas com-
5 binadas se ajustan a pH 2,1 con ácido clorhídrico y se ex-
traen dos veces con acetato de etilo. Los extractos en ace-
tato de etilo se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a
presión reducida para dar 0,055 g de residuo. Este residuo
se lava con éter para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7beta-
10 (terc-butoxicarbonil)aminodecefalospóránico que se recupera
en forma de sólido amarillo.

Se agitan 0,5 g de ácido 3-carbamoiloximetil-
7beta-(terc-butoxicarbonil)aminodecefalospóránico en 3,5 ml
de anisol con 2 ml de ácido trifluoracético a 0º C, durante
15 cinco minutos. La mezcla de reacción resultante se evapora
a presión reducida para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-
aminodecefalospóránico que se purifica de nuevo por crista-
lización en isopropanol acuoso.

EJEMPLO 5

A. 3-Metil-7-azido-7-clorodecefalospórاناتو de p-metoxibencilo

Se disuelven 0,9 g de 3-metil-7-diazodecefa-
lospórاناتو de p-metoxibencilo en una mezcla de 10 ml de
cloruro de metileno y 10 ml de nitrometano. A esta solución
25 enfriada a 0-10º C se añade una solución de azida de trieti-
lamonio preparada en la forma descrita en el Ejemplo 2 C y
15 ml de una solución 0,31 N de cloroazida en cloruro de me-
tileno y después 50 ml de agua. La mezcla de reacción re-
sultante se ajusta a pH 8 mediante adición de bicarbonato
30 sódico sólido. La mezcla se deja en reposo y la capa orgá-

1 nica se separa, se extrae con dos porciones de 20 ml de
agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra
a presión reducida para dar 3-metil-7-azido-7-clorodecefa-
losporanoato de p-metoxibencilo.

5 B. Cuando el 3-metil-7-diazodecefalosporáni-
co de p-metoxibencilo es sustituido por una cantidad equi-
valente de 7-diazocefalosporanoato de bencilo, 7-diazocefa-
losporanoato de benzohidrilo, 3-benzoiltiometil-7-diazodece-
falosporanoato de fenacilo, 3-carbamoiloximetil-7-diazodece
falosporanoato de trimetilsililo, 3-picolinoiltiometil-7-
10 diazodecefalosporanoato de bencilo, 3-piridinometil-7-dia
zodecefalosporanoato de benzohidrilo, 3-N-(2-cloroetil)car
bamoiloximetil-7-diazodecefalosporanoato de benzohidrilo,
7-diazocefalosporanoato de terc-butilo ó 3-n-amiloximetil-
15 7-diazodecefalosporanoato de benzohidrilo en el procedimien
to del Ejemplo 42 A, se obtienen los siguientes compues-
tos:

7-azido-7-clorocefalosporanoato de bencilo

7-azido-7-clorocefalosporanoato de benzohidrilo

20 3-benzoiltiometil-7-azido-7-clorodecefalosporanoato de fena-
cilo

3-carbamoiloximetil-7-azido-7-clorodecefalosporanoato de
trimetilsililo

25 3-picolinoiltiometil-7-azido-7-clorodecefalosporanoato de
bencilo

3-piridinometil-7-azido-7-clorodecefalosporanoato de benzo-
hidrilo

3-N-(2-cloroetil)carbamoiloximetil-7-azido-7-clorodecefa-
losporanoato de benzohidrilo

30 7-azido-7-clorocefalosporanoato de terc-butilo

1 3-n-amiloximetil-7-azido-7-clorodecefalosporanato de benzo-
hidrilo.

EJEMPLO 6

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

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

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

20 Preparación de cloroazida: Se mezclan 100 ml
de una solución al 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
acético acuoso preparado por dilución de 4 ml de ácido acé-
tico glacial hasta 10 ml. La adición del ácido acético se
realiza durante un período de quince minutos y la mezcla de
reacción se agita durante quince minutos más a -10° C. Des-
pués se separa la capa acuosa, se congela enfriando en un
25 baño de acetona y dióxido de carbono sólido y la fase orgá-
nica se decanta y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Es-
ta solución en cloruro de metileno se utiliza después en la
reacción antes descrita.

30 Etapa B: 7-Cloro-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

El 7-azido-7-clorocefalosporanato de benzohi

1 drilo obtenido en la Etapa A se reduce con borohidruro sódico para obtener 7-amino-7-clorocefalosporanato de benzohidrido y este producto es acilado después por reacción con anhídrido de ácido 2-tienilacético para dar 7-cloro-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrido.

5 Sustituyendo el 7-bromo-7-fenilacetamidocefalosporanato de benzohidrido del Ejemplo 154, Etapa E, por 7-cloro-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzoilo y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene 7-cloro-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico.

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un método de preparación de un éster de ácido 3-CH₂A-7-halo-7-azido-3-cefem-4-carboxílico y el S-óxido correspondiente, que consiste en hacer reaccionar un éster, y preferiblemente un éster fácilmente escindible, de ácido 3-CH₂A-7-amino-3-cefem-4-carboxílico o el S-óxido correspondiente, donde A representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, azido, ciano, mercapto, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloxi, ariltio, heterociclotio, sulfamiloxi, alquiltio, aralquiltio, aciloxi, aciltio, isotiouonio, alquilsulfoniloxi o una amina terciaria heterocíclica, con un agente de diazotación, preferiblemente un nitrito de metal

20

25 alcalino, en presencia de un ácido, para obtener el compuesto éster de ácido 3-CH₂A-7-halo-7-azido-3-cefem-4-carboxílico o el S-óxido correspondiente y, a continuación, hacer reaccionar el éster de ácido 3-CH₂A-7-diazo-3-cefem-4-carboxílico o el S-óxido correspondiente, donde A representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, azido, ciano, mercapto,

30

1 alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclooxi, ariltio, hete
rociotio, aulfamoiloxi, alquiltio, aralquiltio, aciloxi,
5 aciltio, isotiouronio, alquilsulfoniloxi o una amina terci
aria heterocíclica, con una haloazida, donde el halógeno es
cloro, bromo o yodo y en el que la reacción se lleva a cabo
en presencia de una azida de metal alcalino o de amonio ter
ciario.

2. El procedimiento de la reivindicación 1,
en el que el grupo acilo del sustituyente aciloxi o aciltio
es alcanilo inferior, tiocarbamoilo, carbamoilo, N-alquil-
10 carbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo o carboalcoxi.

3. El procedimiento de la reivindicación 1,
en el que éster es un éster metílico, tricloroetílico, alí-
lico, bencílico, benzohidrílico, o-nitrobencílico, p-metoxi
15 bencílico, trimetilsilílico o fenacílico y el grupo acilo
del sustituyente aciloxi es alcanilo inferior, carbamoilo
o carboalcoxi.

4. El procedimiento de la reivindicación 1,
en el que grupo acilo del sustituyente aciloxi o aciltio es
20 preferiblemente acetilo o carbamoilo.

5. El procedimiento de la reivindicación 4,
en el que el éster es un éster metílico, tricloroetílico,
alílico, bencílico, benzohidrílico, o-nitrobencílico, p-me
toxibencílico, trimetilsilílico o fenacílico.

6. El procedimiento de la reivindicación 1,
en el que el éster es un éster metílico, tricloroetílico,
alílico, bencílico, benzohidrílico, o-nitrobencílico, p-me
25 toxibencílico, trimetilsilílico, o fenacílico y el grupo
acilo del sustituyente aciloxi es acetilo, carbamoilo o
30 carboalcoxi.

