



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	426.124	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		9-5-74	

PATENTE DE INVENCION

P.- 57.504

FP/374-74/MS
File: 1126

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
52312/1973	10-5-73	Japón
76785/1973	6-7-73	"
16552/1974	7-2-74	"
16550/1974	8-2-74	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO CEFALOSPORANICO"

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

Takashi Kamiya, Kunihiko Tanaka, Yoshihisa Saito, Teiji Kishimoto, Hisatoyo Yazawa, Tsutomu Teraji, Keiji Takai y Yoshiharu Nakai.

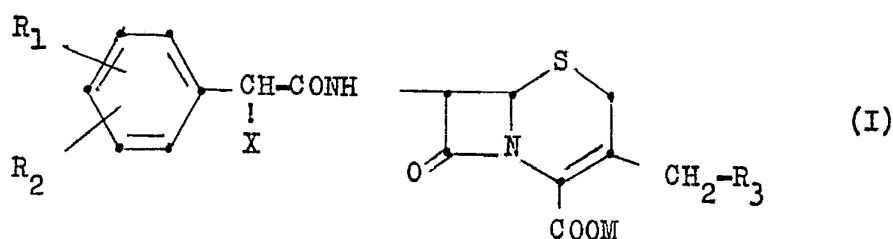
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados del ácido cefalosporánico que poseen una actividad antibacteriana.

5 Los derivados del ácido cefalosporánico de esta invención se pueden representar por la fórmula general siguiente:



15 en la que R_1 es un grupo nitro, un grupo alcoxi, un grupo alcanosulfonamido o un grupo alcohilaminosulfonamido; R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, con tal que R_2 sea un grupo hidroxilo cuando R_1 es un grupo nitro o un grupo alcoxi; R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo heterocíclico-tio, en el cual el grupo heterocíclico puede estar sustituido con un grupo alcoholo, con tal que R_3 sea un átomo de hidrógeno cuando R_1 es un grupo alcoxi y R_2 es un grupo hidroxilo; X es un grupo amino o un grupo amino protegido, y M es un átomo de hidrógeno o un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable, y sus derivados en el grupo carboxi.

25 El término "grupo alcoxi" representado por R_1 significa metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares.

30 El término "grupo alcanosulfonamido" representado por R_1 significa mesilamido, etanosulfonamido, propanosulfonamido, isopropanosulfonamido, butanosulfonamido, isobutanosulfonamido, terc-butanosulfonamido, pentanosulfonamido, he-

1 xanosulfonamido, y similares.

El término "grupo alcoholamino sulfonilamido" representado por R_1 significa un grupo aminosulfonilamido sustituido con alcohol, en el cual el grupo alcohol tiene el mismo significado que el resto alcohol en el "grupo alcanosulfonamido" arriba mencionado.

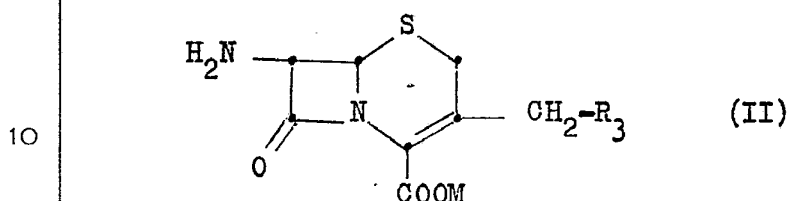
El término "grupo heterocíclico-tio" representado por R_3 significa un resto de un compuesto tioalcohólico que tiene un grupo heterocíclico, en el cual el grupo heterocíclico significa un resto de furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, tiatriazol, oxatriazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzotiofeno, benzofurano, indol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzoxazol, purina, quinoleína, isoquinoleína, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, y similares. El resto heterocíclico del "grupo heterocíclico-tio" puede estar sustituido con uno o más grupos alcohol, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, y similares.

El término "grupo amino protegido" representado por X significa un grupo amino protegido por los grupos convencionales protectores del grupo amino, tales como benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, aralcóxicarbonilo, adamantiloxycarbonilo, tritilo, feniltio sustituido, aralcoholideno sustituido, alcoholideno sustituido, cicloalcoholideno sustituido, y similares.

30 El término "catión no tóxico y farmacéuticamente

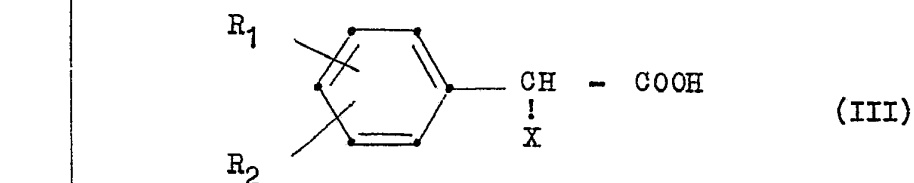
1 acceptable" representado por M significa un catión de metal alcalino tal como sodio, potasio, y similares.

Los derivados del ácido cefalosporánico (I) buscados como objetivo se pueden preparar haciendo reaccionar
5 ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxílicos sustituidos en la posición 3, de fórmula:



en la que R_3 y M son como se ha definido arriba, o sus derivados en el grupo amino y/o en el grupo carboxilo, con fenilglicina sustituida de fórmula:

15



en la que R_1 , R_2 y X son como se ha definido arriba, o sus derivados reactivos en el grupo carboxilo.

El derivado en el grupo carboxilo del compuesto (II) puede ser una sal tal como sal de magnesio, sal de calcio, sal de trietilamina, etc.; un éster tal como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster butílico, éster pentílico, éster de trimetilsililo, éster de 2-mesiletilo, éster de 2-yodoetilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster bencílico, éster de 4-metoxibencilo, éster de 4-nitroben
30 cilo, éster de fenacilo, éster de fenetilo, éster de triti-

1 lo, éster de difenilmetilo, éster de bis(metoxifenil)meti-
lo, éster de 3,4-dimetoxibencilo, éster de (1-ciclopropil)-
etilo, éster de etinilo, éster de 4-hidroxi-3,5-di-terc-bu-
tilbencilo, etc.; una amida activada; un anhídrido de ácido;
5 un haluro de ácido, y similares.

El derivado en el grupo amino del compuesto (II) puede ser el producto de reacción del compuesto (II) y un compuesto de sililo tal como bis(trimetilsilil)acetamido, o análogos.

10 El derivado reactivo en el grupo carboxilo de la fenilglicina sustituida (III) puede ser un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activa-
do, o similares. Los ejemplos adecuados pueden ser un cloru-
ro de ácido, una azida de ácido, un anhídrido de ácido mix-
15 to con un ácido tal como ácido dialcohilfosfórico, ácido fe-
nilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfóri-
co, ácido fosfórico halogenado, ácido dialcohilfosforoso,
ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido
alcohilcarbónico, ácido carboxílico alifático (por ejemplo,
20 ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido
2-etilbutírico o ácido tricloroacético) o un ácido carboxíli-
co aromático (por ejemplo ácido benzoico), o un anhídrido de
ácido simétrico; una amida de ácido con imidazol, imidazol
sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetra-
25 zol; o un éster (por ejemplo, éster cianometílico, éster me-
toximetílico, éster vinílico, éster propargílico, éster de
p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de tricloro-
fenilo, éster de pentaclorofenilo, éster de metanosulfonilfe-
nilo, éster de fenilazofenilo, tioéster fenílico, tioéster
30 de p-nitrofenilo, tioéster de p-cresilo, tioéster de carboxi

1 metilo, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidí-
lico, tioéster de 8-quinolilo, o un éster con N,N-dimetilhi-
droxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisucci-nimi-
da ó N-hidroxi-ftalimida), o similares. El derivado adecuado
5 se puede seleccionar opcionalmente de entre ellos de acuer-
do con la clase de fenilglicina sustituida (III) que se uti-
lice en la práctica.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un di-
solvente tal como acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo,
10 mo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofura-
no, acetato de etilo, dimetilformamida, piridina o cual-
quier otro disolvente orgánico inerte en lo que se refiere
a la reacción. Entre estos disolventes, los disolventes hi-
drófilicos se pueden emplear en mezcla con agua.

15 Cuando la fenilglicina sustituida (III) se utiliza
en forma del ácido libre o de su sal en esta reacción, di-
cha reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia
de un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodi-
imida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclo-
20 hexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietil-
carbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-di-
metilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonildi(2-metilimida-
zol), pentametilenceteno-N-ciclohexilimina, difenilceten-
-N-ciclohexilimida, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetile-
25 no, fosfato de trialcoholo, poli(fosfato de etilo), poli(fos-
fato de isopropilo), oxiclорuro de fósforo, tricloruro de
fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfos-
fina, sal de 2-etil-7-hidroxi-bencisoxazolio, sal intramolecu-
lar de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)isoxazolio, cloru-
30 ro de (clorometilen)dimetilamonio, y análogos. La sal de la

1 fenilglicina sustituida (III) puede ser una sal de metal al-
calino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio,
una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, dicit-
clohexilamina o análogas.

5 La reacción se puede llevar a cabo en presencia
de una base tal como un bicarbonato de metal alcalino, tri-
alcoholamina, N,N-dialcoholbencilamina, piridina, etcétera.
Cuando la base o el agente de condensación se encuentran en
estado líquido, se pueden utilizar también como disolvente.
10 La temperatura de reacción no es restrictiva, y la reacción
se lleva a cabo usualmente con enfriamiento o a la tempera-
tura ambiente.

Algunos de los grupos protectores del grupo amino
de los grupos amino protegidos representados por el símbolo
15 X en la fenilglicina sustituida (III) se pueden separar en
el curso de la reacción o del post-tratamiento para dar di-
rectamente los compuestos buscados (I) que tienen un grupo
amino libre como X.

20 Cuando el producto de la reacción tiene el grupo
amino protegido, el grupo protector del grupo amino puede se-
pararse del producto de la reacción, cuando se desee, por
aplicación de una reacción de eliminación apropiada como se
menciona más adelante.

25 La reacción de eliminación de grupo protector del
grupo amino se puede llevar a cabo por un método convencio-
nal tal como descomposición por ácido, reducción catalítica,
y similares el cual se selecciona de acuerdo con la clase
del grupo protector del grupo amino. La descomposición por
ácido es uno de los métodos más adecuados y puede aplicarse
30 para la eliminación de los sustituyentes tales como bencilo-

1 xicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, alcoxicarboni-
lo, alcoxicarbonilo sustituido, aralcoxicarbonilo, adaman-
tiloxicarbonilo, tritilo, feniltio sustituido, aralcoholide
no sustituido, alcoholideno sustituido, cicloalcoholideno
5 sustituido, y similares. El ácido aplicado en la reacción
arriba indicada se selecciona de acuerdo con la clase del
grupo protector del grupo amino, y los ácidos adecuados son
ácido fórmico, ácido trifluoroacético, y análogos, los cua-
les se evaporan fácilmente a presión reducida. Cuando la
10 descomposición por ácido se lleva a cabo en un disolvente,
ocasionalmente se utiliza como disolvente un disolvente or-
gánico hidrófilo, agua o una mezcla de los mismos. La reduc-
ción catalítica se puede aplicar para la eliminación del
grupo protector del grupo amino tal como benciloxicarbonilo,
15 benciloxicarbonilo sustituido, 2-piridilmetoxicarbonilo, y
análogos. El catalizador adecuado es paladio, y pueden utili-
zarse también los otros catalizadores aplicados convenciona-
lmente para la reducción catalítica. El grupo trifluoroaceti-
lo puede eliminarse tratando el producto de la reacción con
20 agua, y el grupo alcoxicarbonilo sustituido con halógeno y
el grupo 8-quinoliloxicarbonilo pueden eliminarse tratando
el producto de la reacción con un metal pesado tal como co-
bre, zinc, y similares. La reacción de eliminación del gru-
po protector del grupo amino se puede llevar a cabo sin ais-
25 lar del medio de reacción el producto de la reacción ni puri-
ficarlo.

Todas las sustancias reaccionantes a emplear en
los diversos procedimientos de la presente invención pueden
ser comercialmente asequibles o pueden prepararse por méto-
30 dos convencionales bien conocidos en la técnica o por una di-

1 versidad de métodos análogos aplicables a la producción de
tales sustancias reaccionantes.

De acuerdo con la presente invención, un precipi-
tado que se forma durante la reacción se separa de la mez-
5 cla de reacción por métodos comúnmente utilizados para este
fin, y el producto de reacción resultante puede someterse a
procedimientos de purificación empleados rutinariamente,
por ejemplo, a recristalización en un disolvente apropiado
o en una mezcla de tales disolventes.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden
convertir por métodos convencionales de formación de sales
a partir de ácidos en sus sales farmacéuticamente acepta-
bles y sustancialmente no tóxicas, por ejemplo, por reac-
ción con un hidróxido de metal alcalino, un bicarbonato de
15 metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, o una base
orgánica, siendo preferida la sal de sodio. El método prefe-
rido de preparación de las sales consiste en disolver el
ácido en un disolvente en el que la sal es insoluble y aña-
dir luego una solución del compuesto formador de sal o la
20 base a aquél. De este modo, la sal precipita de la mezcla
de reacción.

Los compuestos de la presente invención exhiben
una intensa actividad antibacteriana e inhiben el crecimien-
to de cierto número de microorganismos, con inclusión de bac-
25 terias Gram-positivas y Gram-negativas. Para la administra-
ción terapéutica, los compuestos de cefalosporina de acuer-
do con la presente invención se utilizan en la forma de una
preparación farmacéutica que contiene dichos compuestos en
mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgá-
30 nico, farmacéuticamente aceptable, adecuado para administra-

1 ción por vía oral o parenteral. Las preparaciones farmacéu-
ticas pueden hallarse en forma sólida tal como en cápsulas,
tabletas, o grageas, o bien en forma líquida tal como en so-
luciones, suspensiones, o emulsiones. Si se desea, se pue-
5 den incluir en las preparaciones arriba indicadas sustan-
cias auxiliares, agentes estabilizadores, agentes humectan-
tes o emulsificantes, tampones y otros aditivos utilizados
corrientemente.

Si bien la dosificación de los compuestos variará,
10 y dependerá también de la edad y condición del paciente,
una dosis sencilla media de aproximadamente 100 mg, 250 mg,
y 500 mg de los compuestos de acuerdo con la presente inven-
ción ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de enfer-
medades causadas por infecciones bacterianas. Por regla ge-
15 neral, se pueden administrar cantidades comprendidas entre
10 mg y aproximadamente 1000 mg o más aún.

Los ejemplos que siguen se dan con el fin de ilus-
trar la presente invención:

Ejemplo 1

20 Se añadieron D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metoxi-
-4-hidroxifenil)glicina (2,97 g) y trietilamina (1,01 g) a
cloruro de metileno (50 ml), y la mezcla se enfrió a una tem-
peratura comprendida entre -10 y -15°C. Se añadió a la mez-
cla una solución de cloruro de metileno (5 ml) que contenía
25 cloruro de pivaloilo (1,17 g), con agitación, y la mezcla se
agitó a una temperatura comprendida entre 0 y -10°C durante
2 horas. Después de enfriar la mezcla resultante a -20°C, se
añadió a la misma una solución de cloruro de metileno (30
30 -carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (3,34 g) y 2,6-lutidina

1 (1,94 g), toda de una vez. La mezcla se agitó a -10°C duran
te 1,5 horas y a la temperatura ambiente durante una hora.
Después de la eliminación del disolvente de la mezcla de
reacción a presión reducida, se añadieron al residuo aceta
5 to de etilo (80 ml) y ácido sulfúrico al 5% (80 ml), y se
agitó la mezcla mediante sacudidas. Se separó la capa de
acetato de etilo, se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico
al 5% (40 ml), con una solución acuosa saturada de cloruro
de sodio, con una solución acuosa saturada de bicarbonato
10 de sodio (40 ml) tres veces, y finalmente, con una solución
acuosa saturada de cloruro de sodio una sola vez, después
de lo cual se secó sobre sulfato de magnesio y se trató fi
nalmente con carbón vegetal activado. Después de separar
el disolvente de la solución a presión reducida, se pulveri
15 zó el residuo con éter diisopropílico para dar un polvo
(4,86 g). El polvo se purificó por cromatografía en columna
sobre gel de sílice (120 g) [eluyente: benceno/acetona =
5/1] para dar 7-[D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metoxi-4-
-hidroxifenil)glicinamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxilato
20 de 2,2,2-tricloroetilo (3,58 g).

Infrarrojo:

Nujol
(cm^{-1}): 3370, 1788, 1683, 1740

R.M.N.:

25 $\int \text{CDCl}_3$ (ppm): 1,41(9H, s), 2,17(3H, s),
3,30(2H, AB-c), 3,83(3H, s),
4,88(2H, AB-c), 4,94(1H, d, J=4Hz),
5,15(1H, d, J=6Hz), 5,6~6,0(3H, m),
6,8~7,1(3H, m)

30 Ejemplo 2

1 7- \square D-N-ter-butoxicarbonil-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)glicini-
namido \int -3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroeti-
lo (3,25 g), que se obtuvo de una manera similar a la del
Ejemplo 1, polvo de zinc (3 g) y ácido acético glacial (3
5 ml) se añadieron a dimetilformamida (30 ml) y la mezcla se
agitó enfriando con hielo durante una hora. Después de fil-
trar la mezcla de reacción, se añadió el filtrado a la mez-
cla de acetato de etilo (60 ml) y ácido clorhídrico acuoso
al 3% (60 ml) con agitación. Después que la mezcla resultan-
10 te se hubo agitado a fondo mediante sacudidas, se separó la
capa de acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa
saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de mag-
nesio, y se concentró después a presión reducida para dar
el ácido 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metoxi-4-hidroxi-
15 fenil)glicinamido \int -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,31 g).

Infrarrojo:

\int Nujol (cm⁻¹): 3350, 1780, 1700, 1518

R.M.N.:

20 \int DMSO-d₆ (ppm): 1,38(9H,s), 1,97(3H,s),
3,40(2H,ABc), 3,78(3H,s),
4,99(1H,d,J=4,5Hz), 5,21
(1H,d,J=8Hz), 5,62(1H,dd,J=
4Hz,7Hz), 6,6-7,2(4H,m),
25 8,93(1H,d,J=9Hz)

Ejemplo 3

El ácido 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metoxi-
4-hidroxifenil)-glicinamido \int -3-metil-3-cefem-4-carboxíli-
co (2,43 g), que se obtuvo de una manera similar a la de
30 los Ejemplos 1 y 2, se añadió a ácido fórmico (20 ml) y la

1 mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas.
 Después que el ácido fórmico se hubo separado de la mezcla
 de reacción a presión reducida, el residuo se pulverizó con
 éter y se añadió al mismo acetonitrilo acuoso al 5% (20 ml).
 5 La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se fil-
 tró luego para dar un polvo amarillo pálido. El polvo se la-
 vó con acetonitrilo y éter sucesivamente y se secó para dar
 el ácido 7-[D-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)glicinamido]-3-
 -metil-3-cefem-4-carboxílico, p. f. 183 a 185°C (descomp.).

10 Infrarrojo:

) Nujol (cm⁻¹): 2500, 3500, 1775, 1697, 1570,
 1626

R.M.N.

∫ D₂O+DCl (ppm): 2,10(3H,s), 3,36(2H,Abq),
 15 3,93(3H,s), 5,08(1H,d,J=4Hz),
 5,32(1H,s), 5,70(1H,d,J=4Hz),
 7,0-7,3(3H,m)

Ultravioleta:

tampón de fosfato de pH 6,4 237,3 m μ , E=274

20 $\lambda_{\text{máx}}$

tampón de fosfato de pH 6,4 266 m μ , E=193

$\lambda_{\text{máx}}$

Ejemplo 4

25 Se añadieron DL-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metoxi-
 -4-hidroxifenil)glicina (2,97 g) y trietilamina (1,11 g) a
 tetrahidrofurano (25 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Des-
 pués de añadir una solución de tetrahidrofurano (5 ml) que
 contenía cloruro de pivaloilo (1,36 g) a la misma, la mez-
 30 cla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos. La solu-

1 ción de ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,14
g) y trietilamina (1,01 g) en acetona acuosa al 50% (30 ml)
se añadió a la mezcla a 0°C, en una sola vez, y se agitó a
la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de sepa-
5 rar el disolvente orgánico de la mezcla de reacción a pre-
sión reducida, se añadió al residuo una solución acuosa sa-
turada (30 ml) de bicarbonato de sodio y acetato de etilo
(50 ml). Se ajustó la capa acuosa a pH2 con ácido clorhídri-
co acuoso al 10%, y después de ello se separó la capa de ace-
10 tato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de eti-
lo (50 ml) dos veces, y este extracto se reunió con la solu-
ción de acetato de etilo previamente obtenida. Después que
se hubo secado la solución sobre sulfato de magnesio, se se-
paró el acetato de etilo a presión reducida. El residuo se
15 pulverizó con éter diisopropílico para dar el ácido 7- \square DL-
-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)glicinami-
do \square -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (3 g), p.f. 127 a 130°C
(descomp.)

Infrarrojo:

20 $\sqrt{\text{Nujol}}$
(cm^{-1}): 3350, 2650, 1770, 1718, 1695, 1680,
1518, 1275, 1250, 1160, 1055, 1032,
860, 782, 720

Ejemplo 5

25 El ácido 7- \square DL-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metoxi-
-4-hidroxifenil)-glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxílico
(2,0 g), que se obtuvo de una manera similar a la del Ejem-
plo 4, se disolvió en ácido fórmico (20 ml) y la solución se
agitó a 40°C durante 4 horas. Después de separar el ácido
fórmico de la solución a presión reducida, el residuo se pul-
30 verizó con acetonitrilo. Se añadió el polvo a acetonitrilo

1 acuoso al 10%, se trituro con una varilla de vidrio para fa
cilitar la pulverización, y se filtró después. El polvo así
obtenido se lavó con acetonitrilo y éter sucesivamente, y
se secó para dar el ácido 7- \square DL-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)
5 glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,10 g), p.f.
193 a 197°C (descomp.).

Infrarrojo:

ν Nujol (cm⁻¹): 1760, 1690

Ultravioleta:

10 tampón de fosfato de pH 6,4 (m μ) 237, E=275

λ_{\max}

tampón de fosfato de pH 6,4 (m μ) 265,5, E=189

15 λ_{\max}

Ejemplo 6

Se disolvió D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-nitro-
-4-hidroxifenil) glicina (5 g) en cloruro de metileno abso-
luto (100 ml). Se añadió a la solución 2,6-lutidina (1,9 g)
20 y la mezcla se enfrió a una temperatura comprendida entre
-10 y -15°C. Se añadió gota a gota a aquélla cloruro de pi-
valofilo (1,9 g) y se agitó la mezcla a -15°C durante 3 ho-
ras. A esta mezcla, se añadió, toda de una vez, entre -5 y
-10°C, una solución preparada añadiendo N,O-bis(trimetilsil-
25 lil)acetamida (10 ml) a una suspensión de ácido 7-amino-3-
-metil-3-cefem-4-carboxílico (3,45 g) y cloruro de metileno
(50 ml) y agitando la mezcla a la temperatura ambiente du-
rante 3 horas. La mezcla así obtenida se agitó entre -10 y
-15°C durante 3 horas, y el disolvente se expulsó a presión
30 reducida. Se añadieron al residuo acetato de etilo y ácido

1 sulfúrico al 5%, y se separó la capa de acetato de etilo.
Se añadió al extracto de acetato de etilo una solución acuosa
de bicarbonato de sodio y se separó la capa acuosa. La
solución acuosa se acidificó con ácido sulfúrico y se extra
5 jo por retroceso con acetato de etilo. El extracto de acetato
de etilo se lavó con agua y con una solución acuosa saturada
de cloruro de sodio sucesivamente, y se secó sobre sulfato
de magnesio. La eliminación del disolvente de la solución a
presión reducida dió un polvo (6,0 g) de ácido 7-D-
10 -N-terc-butoxicarbonil-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)-glicinamido
7-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 150 a 155°C (descomp.).

Infrarrojo:

15 ν Nujol (cm⁻¹): 1755, 1700, 1690, 1670

R.M.N.

20 \int DMSO-d₆ (ppm): 1,40(9H,s), 2,03(3H,s),
3,38(2H,s ancho), 4,99(1H,
d,J=4,5Hz), 5,32(1H,d,J=8,5Hz),
5,60(H,dd,J=4,5,8,0Hz),
7,10(1H,d,J=8Hz), 7,2 ~ 7,55
(1H,m), 7,65(1H,dd,J=2,0,
8,0Hz), 8,05(1H,d,J=2Hz), 9,13
(1H,d,J=8Hz)

25 Ejemplo 7

El ácido 7-D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-nitro-
-4-hidroxifenil)-glicinamido 7-3-metil-3-cefem-4-carboxíli-
co (5 g), que se obtuvo de una manera similar a la del Ejem-
plo 6, se disolvió en ácido fórmico (40 ml) y la solución
30 se agitó a la temperatura ambiente durante 4,5 horas. Des-

1 pués de separar el disolvente de la solución a presión redu-
cida, se pulverizó el residuo con éter y se filtró. El pol-
vo así obtenido se lavó con éter, acetato de etilo y aceto-
nitrilo sucesivamente, y después se suspendió en acetonitri-
5 lo (40 ml). Se añadió agua (4 ml), gota a gota, a la suspen-
sión con agitación, y se agitó la mezcla a la temperatura
ambiente durante una noche. Los cristales formados se fil-
traron, se lavaron con acetonitrilo y se secaron para dar
ácido 7- \square D-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)glicinamido \square -3-metil-
10 -3-cefem-4-carboxílico (2,64 g), p.f. 170 a 172°C (descomp.)

Infrarrojo:

\int Nujol (cm⁻¹): 3200, 1763, 1702, 1628, 1546

R.M.N.

15 \int D₂O+DCI (ppm): 2,15(3H,s), 3,4(2H,d,J=4Hz),
5,13(1H,d,J=4,5Hz), 5,54(1H,
s), 5,70(1H,d,J=4,5Hz),
7,38(1H,d,J=8,5Hz), 7,91
(1H,dd,J=2,5,8,5Hz), 8,45
20 (1H,d,J=2,5Hz)

Ultravioleta

tampón de fosfato de pH 6,4
 $\lambda_{\text{máx}}$ (m) 242, E=434

Ejemplo 8

25 A una solución de D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-
-nitro-4-hidroxifenil)glicina (1 g) en cloruro de metileno
(20 ml), se añadió 2,6-lutidina (0,38 g) y la mezcla se en-
frió entre -15 y -20°C. Se añadió a aquella una solución en
cloruro de metileno (1 ml) de cloruro de pivaloilo (385 mg),
30 gota a gota, y la mezcla se agitó a -20°C durante 2 horas.

1 Se añadió a esta mezcla a -20°C , en una sola vez, una solu-
ción preparada por adición de 2,6-lutidina (0,64 g) a una
suspensión de p-toluensulfonato de 7-amino-3-metil-3-cefem-
5 -4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (1,91 g) en cloruro
de metileno (20 ml), enfriando con hielo y agitando la mez-
cla así obtenida durante 15 minutos. Después de agitar la
mezcla resultante a -20°C durante 3,5 horas, se eliminó el
disolvente de la misma a presión reducida. Se añadieron al
residuo acetato de etilo y agua, y se separaron por filtra-
10 ción las sustancias insolubles. Se lavó el filtrado con ace-
tato de etilo para dar 7-[D-N-ter-butoxicarbonil-2-(3-ni-
tro-4-hidroxifenil)glicinamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo (0,27 g). Después de filtrar el
producto, se reunieron la capa de acetato de etilo y los la-
15 vados de acetato de etilo, se lavaron con ácido clorhídrico
al 5%, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de
sodio, y con agua sucesivamente, y se secaron sobre sulfato
de magnesio, después de lo cual se eliminó el disolvente a
presión reducida. El residuo resultante, semejante a un gel,
20 se lavó con éter para dar el mismo producto buscado como ob-
jetivo (1,09 g) rendimiento total, 1,36 g.

Infrarrojo

ν Nujol (cm⁻¹): 3320, 3270, 1775, 1735,
1685, 1650, 1630

25

R.M.N.

\int DMSO-d₆ (ppm): 1,40(9H,s), 2,10(3H,s), 3,49(2H,
s ancho), 5,05(2H,ABc), 5,07(1H
d,J=4,5Hz), 5,35(1H,d,J=8Hz),
30 5,69(1H,dd,J=4,5Hz,8,0Hz),

1 7,10(1H,d,8,5Hz), 7,2~7,5(1H,
m), 7,63(1H,dd,J=2,0,8,5Hz),
8,04(1H,d,J=2Hz), 9,2(1H,d,J=
8Hz)

5 Ejemplo 9

A una suspensión de clorhidrato de 7-amino-3-me-
til-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (3820 mg)
en cloruro de metileno absoluto (50 ml), se añadieron, gota
a gota, trietilamina (810 mg) y N-N-dimetilanilina (245 mg),
10 enfriando con hielo y agitando. La mezcla se agitó a la tem-
peratura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron N-terc-
-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)-D-glicina (3440 mg),
triethylamina (1010 mg) y N-N-dimetilbencilamina (4 gotas) a
cloruro de metileno absoluto (50 ml) y la mezcla se agitó
15 enfriando con una mezcla de hielo seco y acetona. Se añadió
gota a gota a la mezcla una solución de cloroformiato de
etilo (1085 mg) en cloruro de metileno absoluto (25 ml) en-
tre -25 y -30°C en 10 minutos. Se agitó esta mezcla a la
misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla,
20 en una sola vez, la mezcla previamente obtenida y preenfria-
da a -15°C. La mezcla resultante se agitó entre -25 y -30°C
durante cuatro horas, y se lavó sucesivamente con agua, áci-
do clorhídrico al 3% y agua. La capa orgánica se separó, se
lavó con solución acuosa al 3% de bicarbonato de sodio y
25 con agua sucesivamente, y se secó. Se eliminó el cloruro de
metileno a presión reducida, y se disolvió el residuo en
acetato de etilo (10 ml). Se añadió éter a la solución, y
los cristales formados se filtraron para dar 7- \square -D-N-terc-
-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)glicinamido \square -3-metil-
30 -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (4195 mg),

1 p.f. 204 a 205°C (descomp.).

El 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)glicinamido-7-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo arriba obtenido (3985 mg) se disolvió en dimetilformamida (17 ml). Se añadieron a la solución ácido acético (5,0 ml) y zinc en polvo (3985 mg) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de separar por filtración un producto insoluble, se lavó el filtrado con dimetilformamida (3 ml). Se reunieron los lavados y el filtrado previamente obtenido, y se añadieron a ácido clorhídrico al 5% (100 ml), enfriando con hielo. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo (50 ml). El extracto se lavó con agua y se extrajo por retroceso 3 veces con solución acuosa al 5% (50 ml) de bicarbonato de sodio, y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico. La solución acuosa se extrajo de nuevo por retroceso con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y se secó. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). La solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió eter a la misma para dar cristales de ácido 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)glicinamido-7-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2687 mg), p.f. 187 a 189°C (descomp.).

Ejemplo 10

A una suspensión de clorhidrato de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (26,8 g) en cloruro de metileno seco (500 ml), se añadieron sucesivamente una solución de trietilamina (7 g) en cloruro de meti

1 leno seco (25 ml) y luego una solución de 2,6-lutidina (2,14
g) en cloruro de metileno (25 ml), enfriando con hielo. Pos-
teriormente, se añadieron poco a poco a la mezcla anterior
N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)-D-glicina (26,0
5 g) y luego dicitclohexilcarbodiimida (15 g), y se agitó la
mezcla enfriando con hielo durante 1,5 horas. Después de la
separación de un producto insoluble por filtración, el fil-
trado se lavó cuatro veces con ácido clorhídrico al 5% en-
friado con hielo (100 ml), una sola vez con agua, tres ve-
10 ces con solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio y
una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de so-
dio, respectivamente, y se secó después sobre sulfato de mag-
nesio. La solución se trató con carbón vegetal activado y
se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el
15 residuo en acetato de etilo (100 ml) y se dejó en reposo a
la temperatura ambiente durante una noche. Los cristales
formados se separaron por filtración para dar laminillas
incoloras de 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofe-
nil)glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
20 -triclouroetilo (31,3 g), p.f. 189 a 191°C (descomp.).

El 7- \square D-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)
glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-triclo-
roetilo arriba obtenido (12,01 g) se disolvió en dimetilfor-
mamida (40 ml). Se añadieron sucesivamente a la solución
25 ácido acético glacial (15 ml) y zinc en polvo (12 g), en-
friando con hielo, y la mezcla se mantuvo con agitación a la
misma temperatura durante una hora. Una vez terminada la
reacción, se filtró un producto insoluble y se lavó con ace-
tato de etilo. El filtrado y los lavados se vertieron sobre
30 ácido clorhídrico al 3% (300 ml) enfriando con hielo. La

1 mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (150 ml). El
extracto de acetato de etilo se lavó con agua y se extrajo
después tres veces por retroceso con solución acuosa al 5%
de bicarbonato de sodio (150 ml). La solución acuosa se la-
5 vó con acetato de etilo y se ajustó a pH 2 con ácido clorhí-
drico al 10%. El producto formado se extrajo tres veces con
acetato de etilo (150 ml). El extracto se lavó con agua y
se secó sobre sulfato de magnesio, separándose el disolven-
te a presión reducida. Los cristales formados se lavaron
10 con acetato de etilo y éter, sucesivamente, para dar el áci-
do 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)glicina-
mido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (8,38 g), p.f. 188 a
189°C (descomp.).

Infrarrojo:

15 ν Nujol (cm⁻¹): 3330, 3290, 3240, 1769, 1720,
1690, 1668, 1524, 1308, 1220,
1146, 912, 890, 772

R.M.N.

20 \int DMSO-d₆ (ppm): 1,40(9H,s), 2,00(3H,s),
2,99(3H,s), 3,37(2H,s ancho),
4,96(1H,d,J=4,4Hz), 5,30(1H,
d ancho, J=8Hz), 5,63(1H,d,d,
J=4Hz,7Hz), 6,90~7,50(4H,m)

25 El ácido 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesil-
aminofenil)-glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxílico arri-
ba obtenido (8,28 g) se añadió a ácido fórmico (140 ml) en-
friando con hielo, y después de ello se agitó la mezcla a
la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de sepa-
30 rar el ácido fórmico a 35°C a presión reducida, se disolvió

1 el residuo en ácido clorhídrico al 5% (30 ml). La solución
se lavó con acetato de etilo (20 ml), se trató con carbón
vegetal activado, y se ajustó luego a pH 3 con solución
acuosa al 10% de hidróxido de sodio. Los cristales formados
5 se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar el
ácido 7- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{D} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{D} \end{array} \right]$ -(3-metilaminofenil)glicinamido-3-metil-3-ce-
fem-4-carboxílico (61,18 g), p.f. 199 a 199,5°C (descomp.).

$$\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{D} \end{array} \right] \left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{D} \end{array} \right]^{22} = + 131^{\circ} \text{ (HCl 0,1N, C=1)}$$

Ultravioleta:

10 tampón de fosfato de pH 6,4
 $\lambda_{\text{máx}}$ 263,5 m μ , E=172

tampón de fosfato de pH 6,4
 λ_{inf} 228 m μ , E=299

15 R.M.N.

$\int \text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ (ppm): 2,08(3H,s), 3,19(3H,s),
3,21, 3,44(2H,ABc,J=18Hz),
5,04(1H,d,J=5Hz), 5,37(1H,s),
5,67(1H,d,J=5Hz), 7,4~7,67(4H,
20 m)

Infrarrojo:

$\sqrt{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3610, 3510, 3330, 1750, 1700
1600, 1526, 1380, 1366, 1328,

25 Ejemplo 11

Una solución de cloroformiato de etilo (1,32 g)
en cloruro de metileno seco (20 ml) se enfrió a -10°C. Se
añadió a esta solución, gota a gota, en 10 minutos, una solu-
ción de N-terc-butoxicarbonil-2-(3-etanosulfonamidofenil)-D-
30-glicina (4,4 g) y trietilamina (1,22 g) en cloruro de meti-

1 leno (20 ml) y N,N-dimetilbencilamina (2 gotas), y después
de ello se agitó la mezcla a la temperatura ambiente duran-
te una hora. Por otra parte, 7-amino-3-metil-3-cefem-4-car-
boxilato de 2,2,2-tricloroetilo (3,82 g), trietilamina (0,9
5 g) y N,O-bis-(trimetilsilil) acetamida (0,12 g) se disolvié-
ron en cloruro de metileno absoluto (40 ml). La solución se
añadió gota a gota a la mezcla arriba obtenida a -15°C en
10 minutos. La solución resultante se mantuvo en agitación
a la misma temperatura durante 2 horas y se lavó dos veces
10 con ácido clorhídrico al 2%, con una solución acuosa de bi-
carbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de
cloruro de sodio, sucesivamente, y se secó sobre sulfato de
magnesio. Después de expulsar el disolvente de la solución
a presión reducida, se pulverizó el residuo con un poco de
15 etanol para dar cristales incoloros de 7- β -D-N-terc-butoxi-
carbonil-2-(3-etanosulfonamidofenil)glicinamido- γ -3-metil-
-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (4,2 g), p.f.
117°C.

Infrarrojo:

20 ν Nujol (cm⁻¹): 3400, 3230, 1762, 1735, 1690

R.M.N.

\int CDCl₃ (ppm): 1,28(3H, t, J=7Hz), 1,38(9H, s),
2,16(3H, s), 2,75~3,50(4H, m),
25 4,82, 4,95(2H, ABq, J=12Hz),
4,95(1H, d, J=5Hz), 5,24(1H, d, J=
6Hz), 5,81(1H, d, d, J=5Hz,
J=8Hz), 7,25(4H, s).

30 El 7- β -D-N-terc-butoxicarbonil-amino-2-(3-etano-
sulfonamidofenil)glicinamido- γ -3-metil-3-cefem-4-carboxila-

1 to de 2,2,2-tricloroetilo arriba obtenido (4,2 g) se disol-
vió en una mezcla de dimetilformamida absoluta (15 ml) y
ácido acético (45 ml). Se añadió zinc en polvo (3,6 g) a la
solución, enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante
5 2 horas. Después de separar por filtración el polvo de zinc,
se vertió el filtrado en la mezcla de ácido clorhídrico al
2% (40 ml) y acetato de etilo (40 ml) y se separó la capa
de acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa ulteriormen-
te con acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de eti-
10 lo y el extracto se reunieron, se lavaron con ácido clorhí-
drico al 2% (20 ml) y con una solución acuosa saturada de
cloruro de sodio (20 ml), sucesivamente, y se secaron sobre
sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente de la solu-
ción a presión reducida y el residuo se lavó después con
15 éter diisopropílico para dar un producto aceitoso (3,2 g)
de ácido 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-etanosulfonamido-
fenil)glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxílico,

Infrarrojo:

\int película (cm⁻¹): 3300, 1765, 1700

20

R.M.N.

\int CD₃OD (ppm): 1,22(3H, t, J=7,5Hz), 2,09(3H, s),
2,75~3,75(4H, m), 4,96(1H, d, J=
4,5Hz), 5,26(1H, s), 5,67(1H,
25 d, J=4,5Hz), 7,25(4H, s).

25

Una solución del ácido 7- \square D-N-terc-butoxicarbo-
nil-2-(3-etanosulfonamidofenil)-glicinamido \square -3-metil-3-ce-
fem-4-carboxílico arriba obtenido (15 ml) se agitó a la tem-
peratura ambiente durante 2 horas. El ácido fórmico se sepa-
30 ró de la solución a la temperatura ambiente a presión redu-

1 cida. El residuo se pulverizó con éter y se filtró. El polvo resultante se añadió a acetonitrilo (solución acuosa al 10%) (20 ml), se agitó enfriando con hielo durante una hora y luego se filtraron los cristales formados para dar cristales blancos de ácido 7- \square D-2-(3-etanosulfonamidofenil)glicinamido γ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,7 g), p.f. 179 a 182°C (descomp.).

Infrarrojo:

10 γ Nujol (cm⁻¹): 1770, 1695, 1600

R.M.N.

15 \int D₂O+NaHCO₃ (ppm): 1,29(3H,t,J=7,5Hz), 1,90
(3H,s), 2,75~3,67(4H,m),
4,96(1H,d,J=4,5Hz), 5,25
(1H,s), 5,59(1H,d,J=4,5Hz),
7,34(4H,s)

Ejemplo 12

20 Se añadió 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)glicinamido γ -3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (1,0 g) a ácido fórmico enfriado con hielo (20 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separar el ácido fórmico de la mezcla a presión reducida, se añadió agua al residuo aceitoso. La mezcla se ajustó a pH 8-9 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, enfriando con hielo. Los cristales formados se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron luego sobre pentóxido de fósforo para dar 7- \square D-2-(3-mesilaminofenil)-glicinamido γ -3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (0,78), p.f. 107 a 30 110°C (descomp.).

1 Infrarrojo:

✓Nujol (cm⁻¹): 3350, 1785, 1740, 1685

Ejemplo 13

5 A una suspensión de clorhidrato de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en cloruro de metileno (100 ml) se añadieron una solución de trietilamina (1,55 g) en cloruro de metileno (10 ml) y una solución de 2,6-lutidina (0,16 g) en cloruro de metileno (10 ml).
10 Se añadieron a la solución resultante N-terc-butoxicarbonil-2-(4-mesilaminofenil)-D-glicina (5,8 g) y dicitclohexilcarbodiimida (3,3 g), enfriando con hielo. La mezcla se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante 3 horas, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo acetato de etilo (200 ml). La mezcla
15 se lavó con ácido clorhídrico al 5%, con agua, con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua, sucesivamente, se secó y se concentró después para dar 7- $\left[\begin{array}{c} \text{D-N-} \\ \text{-terc-butoxicarbonil-2-(4-mesilaminofenil)-glicinamido} \end{array} \right]$ -3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (10,83
20 g), p.f. 129 a 136°C (descomp.).

Infrarrojo:

✓Nujol (cm⁻¹): 3290, 1770, 1680

R.M.N.

25 $\int \text{CDCl}_3$ (ppm): 1,43(s,9H), 2,20(s,3H),
3,32(AB-c,2H), 4,8~5,0(m,3H),
5,2~6,0(m,3H), 7,0~7,7(m,4H),
7,9(s ancho,1H)

30 Se añadieron ácido acético (12,5 ml) y zinc en pol

1 vo (10 g) a una solución de 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-
-(4-mesilaminofenil)glicinamido \int -3-metil-3-cefem-4-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo (10 g) en dimetilformamida (33
ml), enfriando con hielo. La mezcla resultante se agitó a
5 la misma temperatura durante una hora y se filtró después.
El filtrado se añadió a una mezcla de ácido clorhídrico al
5% (100 ml), agua de hielo (50 ml) y acetato de etilo (100
ml), y se extrajo luego tres veces con acetato de etilo
(100 ml). El extracto se extrajo dos veces por retroceso
10 con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (100 ml).
La capa acuosa se lavó con acetato de etilo, se ajustó a
pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo luego con
acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó
con agua y se secó, y después de ello se eliminó el disol-
15 vente a presión reducida para dar el ácido 7- \square D-N-terc-bu-
toxicarbonil-2-(4-mesilaminofenil)glicinamido \int -3-metil-3-
-cefem-4-carboxílico (7,8 g), p.f. 180 a 200°C (descomp.).

Infrarrojo:

20 \int Nujol (cm⁻¹): 3300, 1770, 1710 (inflexión),
1695, 1680

R.M.N.

\int DMSO-d₆ (ppm): 1,40(s,9H), 2,02(s,3H), 2,95(s,3H),
3,2~3,7(m,2H), 4,97(d,1H), 5,2~5,8
25 (m,2H), 7,30(AB-q,4H)

Se añadió ácido 7- \square D-N-terc-butoxicarbonil-2-(4-
-mesilaminofenil)glicinamido \int -3-metil-3-cefem-4-carboxíli-
co (4,6 g) a ácido fórmico (70 ml), enfriando con hielo. La
mezcla resultante se mantuvo en agitación a la misma tempe-
30 ratura durante 2 horas y se concentró luego a presión redu-

1 cida, añadiéndose agua al residuo. La mezcla acuosa resul-
tante se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 6 con
una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se concentró a
la mitad de su volumen inicial, se adsorbió sobre un adsor-
5 bente de resina (marca comercial: Amberlite XAD-2) (460 g),
el cual se lavó previamente con metanol y agua, y se eluyó
luego con agua y metanol. El producto eluido se concentró,
y los cristales formados se filtraron y se lavaron con me-
tanol para dar el ácido 7- \square D-2-(4-mesilaminofenil)glicina-
10 mido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,1 g), p.f. 205 a
207°C (descomp.).

Infrarrojo:

ν Nujol (cm⁻¹): 3175, 1760, 1670

R.M.N.

15 \int D₂O (ppm): 1,80(3H,s), 3,05(3H,s), 3,15(2H
AB-q), 4,85(1H,d), 5,12(1H,s),
5,54(1H,d), 7,35(4H,AB-q)

Ejemplo 14

20 Se añadieron N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilami-
nofenil)-D-glicina (2,066 g), trietilamina (0,606 g) y N,N-
-dimetilbencilamina (15 ml) a tetrahidrofurano (20 ml) y la
mezcla se enfrió a una temperatura comprendida entre -10 y
-12°C. Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato
25 de isobutilo (0,820 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a dicha
mezcla a la misma temperatura en 2 minutos, y la mezcla re-
sultante se mantuvo en agitación a la misma temperatura du-
rante 30 minutos. Por otra parte, se añadieron ácido 7-ami-
no-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,070 g) y trietilamina
30 (0,581 g) a tetrahidrofurano acuoso al 50% (30 ml) enfriando

1 con hielo. Se añadió la solución a la mezcla arriba obteni-
da, la cual se enfrió a -6°C , toda de una vez. La mezcla
así obtenida se agitó enfriando con hielo durante una hora
y adicionalmente a la temperatura ambiente durante 2 horas,
5 después de lo cual el tetrahidrofurano se separó a presión
reducida. Se añadió al residuo una solución acuosa saturada
(15 ml) de bicarbonato de sodio, y el líquido acuoso resul-
tante se lavó dos veces con acetato de etilo (10 ml). Los
lavados se extrajeron con una solución acuosa saturada de
10 bicarbonato de sodio (10 ml). El extracto acuoso se reunió
con la solución acuosa arriba obtenida, y después de ello
se añadió acetato de etilo (30 ml) a la solución acuosa reu-
nida. Se añadió luego ácido clorhídrico al 10% a dicha solu-
ción para ajustar su pH a 2. La capa acuosa y la capa de
15 acetato de etilo se agitaron a fondo juntas mediante sacudi-
das, y se separó por filtración un producto insoluble. Se
separó la capa de acetato de etilo y se extrajo dos veces
la capa acuosa con acetato de etilo (20 ml). El extracto
así obtenido y la capa de acetato de etilo obtenida previa-
20 mente se reunieron y se lavaron con agua (10 ml). Los lava-
dos acuosos se extrajeron dos veces con acetato de etilo
(5 ml) y el extracto así obtenido se reunió con la solución
de acetato de etilo arriba obtenida. La solución mixta se
lavó con una solución acuosa saturada (10 ml) de cloruro de
25 sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con car-
bón vegetal activado, y la eliminación del disolvente dió un
residuo pastoso (3,47 g). El residuo (3,42 g) se añadió a
éter absoluto (30 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura
ambiente durante la noche. Los cristales formados se separa-
30 ron por filtración, se lavaron con éter y se secaron para

1 dar el ácido 7- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)glicinamido $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,326 g),
p.f. 174°C (descomp.).

5 $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \alpha \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{D} = 57^\circ \text{ (C} = 1, \text{ metanol)}$

Ejemplo 15

Se disolvieron N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)-D-glicina (3,44 g) y trietilamina (1,01 g) en cloruro de metileno absoluto (25 ml). La solución se añadió
10 gota a gota a la solución de cloroformiato de isobutilo (1,36 g) en cloruro de metileno absoluto (35 ml) entre -10 y -15°C en 5 minutos, y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Por otra parte, se disolvió N,O-bis(trimethylsilyl)acetamida (3,5 g) en la suspensión de ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,44 g) en cloruro de metileno absoluto (30 ml). La
15 mezcla así obtenida se añadió gota a gota a la solución arriba preparada de anhídrido mixto a -15°C, y se extrajo luego a la misma temperatura durante 1,5 horas y, adicionalmente,
20 a 10°C durante 3 horas. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico al 5% y con agua sucesivamente, se secó y se eliminó después el disolvente. Se purificó el residuo aceitoso por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo) para dar un producto aceitoso que era
25 el ácido 7- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)-glicinamido $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,8 g).

Infrarrojo:

película (cm⁻¹): 3300, 1780, 1725, 1685, 1670

30 El ácido 7- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ D-N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metil-

1 aminofenil)glicinamido 7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)
tiometil-3-cefem-4-carboxílico así obtenido (2,23 g) se di-
solvió en ácido fórmico (35 ml) y se agitó a una temperatu-
ra comprendida entre 18 y 20°C durante 4 horas. La mezcla
5 resultante se concentró a presión reducida, se pulverizó
con acetato de etilo y se filtró después para dar el ácido
7- \int D-2-(3-mesilaminofenil)glicinamido 7-3-(5-metil-1,3,4-
-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,95 g). El
producto se añadió a acetona (30 ml), se agitó entre 15 y
10 20°C durante una hora, se dejó en reposo, y la solución so-
brenadante se separó después por decantación. Se añadió ace-
tona al residuo (30 ml), se agitó a 15-20°C durante tres ho-
ras, y el precipitado se separó después por filtración. Se
lavó el precipitado con acetona y éter respectivamente, pa-
15 ra dar un polvo de color amarillo claro del producto puro
buscado como objetivo.

Infrarrojo:

\int Nujol (cm⁻¹): 1765, 1690, 1605

R.M.N.

20 \int D₂O-DC1 (ppm): 2,97(3H, s), 3,01(3H, s), 3,38
3,78(2H, AB-c, J=18Hz), 4,26,
4,47(2H, AB-c, J=14Hz), 5,12(1H,
d, J=4Hz), 5,35(1H, s), 5,71(1H,
25 d, J=4Hz)

Ejemplo 16

(1) Se añadió dicitclohexilcarbodiimida (2,0 g), enfriando
con hielo, y con agitación, a una solución de N-terc-butoxi-
carbonil-2-(3-mesilamino-4-hidroxifenil)-D-glicina (5,2 g),
30 clorhidrato de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de

1 2,2,2-tricloroetilo (5,52 g) y 2,6-lutidina (1,74 g) en clo
 ruro de metileno absoluto (180 ml). La mezcla resultante se
 mantuvo en agitación a la misma temperatura durante una ho-
 ra, y adicionalmente, a la temperatura ambiente durante 3
 5 horas. Se separó por filtración un producto insoluble, y
 el filtrado se condensó a presión reducida. Se añadió aceta
 to de etilo al residuo, y después de ello se ajustó la solu
 ción a aproximadamente pH 2 con ácido fosfórico. La capa de
 acetato de etilo se separó, se lavó con agua y se secó so-
 10 bre sulfato de magnesio. Después de separar el acetato de
 etilo de la solución a presión reducida, se pulverizó el re
 siduo con éter isopropílico para dar 7- \square N-terc-butoxicarbo
 nil-2-(3-mesilamino-4-hidroxifenil)-D-glicinamido- \square -3-me
 til-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (6,75 g).
 15 El producto se cristalizó en acetato de etilo para dar el
 producto purificado, p.f. 185 a 188,5°C (descomp.).

Infrarrojo:

ν Nujol (cm⁻¹): 1766

R.M.N.

20 \int (CD₃)₂CO (ppm): 1,40(9H,s), 2,16(3H,s) 3,01
 (3H,s), 3,34,3,59(2H,AB-c,
 J=18Hz), 4,87,5,07(2H,AB-c,
 J=12,5Hz), 5,07(1H,d,J=4,5Hz),
 25 5,35(1H,d,J=8Hz), 5,80(1H,d,d,
 J=4,5Hz,8Hz), 6,3-6,5(1H,m),
 6,90(1H,d,J=8Hz), 7,20(1H,d,d,
 J=2Hz,8Hz), 7,52(1H,d,J=2Hz),
 8,0-8,3(2H,m)

30 (2) Se añadieron ácido acético (3,5 ml) y zinc en polvo

1 (2,6 g), enfriando con hielo, a una solución de 7- \square N-terc-
-butoxicarbonil-2-(3-mesilamino-4-hidroxifenil)-D-glicinami
do \square -3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
5 (3,0 g) en dimetilformamida (9 ml). Se mantuvo la mezcla en
agitación a la misma temperatura durante 40 minutos. Una
vez terminada la reacción, se separó el polvo de zinc por
filtración y se lavó con un poco de dimetilformamida, des-
pués de lo cual se reunieron el filtrado y los lavados. Se
añadieron a la mezcla acetato de etilo y ácido fosfórico di-
10 luido, y se separó la capa de acetato de etilo. El extracto
se lavó con agua y se extrajo por retroceso con una solu-
ción acuosa de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se
acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo después con
15 acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó
con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, eliminándose
luego el disolvente a presión reducida. El residuo se lavó
con éter para dar un producto pulverulento (1,58 g) consti-
tuido por el ácido 7- \square N-terc-butoxicarbonil-2-(3-mesilami-
no-4-hidroxifenil)-D-glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-carbo-
20 xílico.

Infrarrojo:

\surd Nujol (cm⁻¹): 1765

R.M.N.

25 \int D₂O+NaHCO₃ (ppm): 1,40(9H,s)1,90(3H,s),
3,05(3H,s),3,00,3,39(2H,
AB-c,J=18Hz),4,90(1H,d,
J=4,5Hz),5,08(1H,s),
5,52(1H,d,J=4,5Hz),6,8-
30 7,4(3H,m)

1 (3) Una solución de ácido 7- ζ N-terc-butoxicarbonil-2-(3-
-mesilamino-4-hidroxifenil)-D-glicinamido ζ -3-metil-3-cefem-
-4-carboxílico (1,45 g) en ácido fórmico (6 ml) se agitó a
40°C durante 1,5 horas. Una vez terminada la reacción, el
5 ácido acético se separó a presión reducida y luego se añ-
dieron acetonitrilo (30 ml) y agua (0,5 ml) al residuo con
agitación, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. El pol-
vo formado se separó por filtración y se lavó con acetoni-
trilo y éter, sucesivamente, para dar el ácido 7- ζ 2-(3-me-
10 silamino-4-hidroxifenil)-D-glicinamido ζ -3-metil-3-cefem-4-
-carboxílico (1,13 g), p.f. 186 a 192°C (descomp.).

Infrarrojo:

ζ Nujol (cm⁻¹): 1760

R.M.N.

15 \int D₂O+DCI (ppm): 2,12(3H,s), 3,20(3H,s), 3,25,
3,50(2H,AB-c,J=18Hz), 5,09
(1H,d,J=4,5Hz),
5,33(1H,s), 5,66(1H,d,J=
20 4,5Hz), 7,15(1H,d,J=8Hz),
7,40(1H,d,d,J=2Hz,8Hz),
7,53(1H,d,J=2Hz).

Ejemplo 17

25 (1) Una solución de trietilamina (140 mg) en cloruro de me-
tileno (5 ml) y 2,6-lutidina (15 mg) se añadieron a una so-
lución de clorhidrato de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxila
to de 2,2,2-tricloroetilo (540 mg) en cloruro de metileno se
co (10 ml), enfriando con hielo. Se añadió a la mezcla una
solución de cloruro de metileno (5 ml) que contenía N-terc-
30 -butoxicarbonil-2-(3-etilaminosulfonamidofenil)-D-glicina

1 (530 mg), con agitación y enfriando con hielo. Después de
añadir a la mezcla anterior N,N'-diciclohexilcarbodiimida
(320 mg), la mezcla resultante se agitó a la temperatura am-
biente durante tres horas. Se separó por filtración un pro-
5 ducto insoluble formado en la mezcla resultante, y se lavó
con cloruro de metileno. Se reunieron el filtrado y los la-
vados, y después de ello se concentró la mezcla a presión
reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y se sepa-
ró por filtración un producto insoluble. La capa de acetato
10 de etilo se lavó con ácido clorhídrico frío al 5%, con agua,
con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y
con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, suce-
sivamente, y se secó después. Se añadió acetato de etilo a
la solución y se separó por filtración un producto insolu-
15 ble, después de lo cual se concentró la solución resultante
a presión reducida para dar un producto amorfo (1,07 g)
constituido por el 7- \int N-terc-butoxicarbonil-2-(3-etilamino
sulfonamidofenil)-D-glicinamido \int -3-metil-3-cefem-4-carboxi-
lato, p.f. 70 a 73°C (descomp.).

20 Infrarrojo:

\int Nujol (cm⁻¹): 3290, 1770, 1680

(2) Se añadieron ácido acético (1,2 ml) y zinc en polvo
(0,96 g), enfriando con hielo, a una solución de 7- \int N-terc-
25 -butoxicarbonil-2-(3-etilaminosulfonamidofenil)-D-glicinami-
do \int -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (0,94 g)
en dimetilformamida (5 ml). La mezcla se mantuvo en agita-
ción a la misma temperatura durante una hora. Una vez que hu-
bo terminado la reacción, se filtró el zinc en polvo, se la-
30 vó con acetato de etilo y se reunieron los lavados con el

1 filtrado.

Se vertió la mezcla sobre ácido clorhídrico frío al 5% (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo, después de lo cual el extracto se lavó con una solución
 5 acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo por retroceso con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó, se ajustó con ácido clorhídrico al 10% a pH 1-2, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de clo
 10 ruro de sodio, se secó y se concentró a presión reducida para dar un producto amorfo (0,68 g) de ácido 7- \square N-terc-butoxicarbonil-2-(3-etilaminosulfonamidofenil)-D-glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 122 a 128°C (descomp.).

Infrarrojo:

15 ν Nujol (cm⁻¹): 3300, 1765, 1690

R.M.N.

\int D₂O+NaHCO₃ (ppm): 1,03(3H, t), 1,40(9H, s),
 20 1,93(3H, s), 2,6 - 3,5(4H, m), 5,0(1H, d) 5,30(1H, s), 5,60(1H, d), 7,30(4H, m)

(3) Una mezcla de ácido 7- \square N-terc-butoxicarbonil-2-(3-etilaminosulfonamidofenil)-D-glicinamido \square -3-metil-3-cefem-4-
 25 -carboxílico (590 mg) en ácido fórmico (8 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua. Se añadió acetato de etilo a la solución, y se agitó la mezcla por medio de sacudidas. Después de separar la ca-
 30 pa acuosa y concentrarla, se ajustó el residuo a pH 5 con so

1 lución acuosa al 5% de hidróxido de sodio, se adsorbió so-
bre una resina adsorbente Δ XAD-2, producida por Rohm and
Haas Co. γ , se lavó con agua y se eluyó con metanol. El pro-
ducto de la elución con metanol se concentró a presión redu-
5 cida y el residuo se lavó con acetonitrilo para dar el áci-
do 7- Δ 2-(3-etilaminosulfonamidofenil)-D-glicinamido γ -3-
-metil-3-cefem-4-carboxílico (350 mg), p.f. 162 a 166°C.

Infrarrojo

10 γ Nujol (cm⁻¹): 3200, 1760, 1690

R.M.N.

\int D₂O (ppm): 1,03 (3H, t), 3,03(2H, c), 3,0,
3,45 (2H, d, d, J=19Hz), 4,95
(1H, d), 5,27(1H, s ancho),
15 5,61 (1H, d), 7,30(4H, m)

Ejemplo 18

(1) Se añadieron N-t-butoxicarbonil-2-(3-aminofe-
nil)-D-glicina (8,7 g) y N-trimetilsililacetamida (13,1 g)
a cloruro de metileno (166 ml), y la mezcla resultante se
20 agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mez-
cla resultante se añadió piridina (13,1 g) gota a gota y en-
friando con hielo, y después se añadió una solución de clo-
ruro de metanosulfonilo (8,45 g) en cloruro de metileno
(35 ml) gota a gota a la mezcla anterior a una temperatura
25 comprendida entre 3 y 5°C. Se continuó la agitación a la
misma temperatura durante 30 minutos y luego a la temperatu-
ra ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se agitó
con una solución acuosa de ácido cítrico, se lavó con agua,
y se separó después la capa de cloruro de metileno. La capa
30 de cloruro de metileno se agitó con solución acuosa al 5% de

1 hidrogenocarbonato sódico, y se separó la capa de agua. Se
ajustó dicha capa de agua a pH 5 con una solución acuosa de
ácido cítrico y se salificó para dar una sustancia resinosa.
La sustancia resinosa se extrajo con cloruro de metileno, y
5 el extracto se lavó con una solución acuosa diluida de clo-
ruro de sodio, se secó y se concentró a presión reducida pa-
ra dar N-t-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)-D-glicina
(6,3 g) en forma de un polvo amorfo. Espectro R.M.N.:
(SODM-d₆) \int , ppm: 1,38 (9H,s); 2,99 (3H,s); 5,09 (1H,d,J=
10 7,5Hz); 7,00-760 (4H,m).

(2) La N-t-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)-
-D-glicina arriba preparada (4,0 g), se disolvió en ácido
fórmico (100 ml), la solución se agitó a la temperatura am-
biente durante 1 hora y el disolvente se separó por destila-
15 ción a presión reducida. El residuo se disolvió en acetoni-
trilo acuoso al 10% (10 ml) y se filtró. Se añadió acetoni-
trilo al filtrado (10 ml), y los cristales que precipitaron
se recogieron por filtración y se secaron para dar 2-(3-me-
silaminofenil)-D-glicina (2,7 g) en forma de prismas incolo-
20 ros; punto de fusión, 196 a 198°C. Espectro infrarrojo (Nu-
jol), ν , cm⁻¹: 3240, 2580, 1616, 1147. Espectro R.M.N.
(D₂O + DCl), \int , ppm: 3,18 (3H,s); 5,32 (1H,s), 7,47 (4H,m).

Ejemplo 19

Una solución de D-(α -4-aminofenil)-N-t-butoxicar-
25 bonilglicina (5 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (11,0 g)
en cloruro de metileno (120 ml) se agitó a la temperatura am-
biente durante 2 horas, y se añadieron gota a gota a dicha
solución piridina (2,85 g) y una solución de cloruro de meta-
nosulfonilo (4,12 g) en cloruro de metileno (40 ml) a una
30 temperatura comprendida entre 2 y 3°C en el transcurso de

1 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante una noche. Después de la separación del disolvente a presión reducida, se añadieron al residuo
5 acetato de etilo y solución 1M de ácido cítrico. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico. Los lavados y la capa acuosa se reunieron y se extrajeron con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo previamente
10 obtenida se reunieron, se lavaron con agua y se agitaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se separó, se ajustó a pH 4 con solución 2M de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa
15 saturada de cloruro de sodio y se secó. Después de la eliminación del disolvente por destilación a presión reducida, se pulverizó el aceite resultante (6,0 g) con éter y éter isopropílico para dar D- α -(4-metilaminofenil)-N-t-butoxicarbonilglicina (5,5 g) en forma de cristales. Punto de fusión,
20 165 a 183°C. Espectro infrarrojo (Nujol), ν , cm^{-1} : 3325, 3125, 1747, 1673. Espectro R.M.N. $\left[(\text{CD}_3)_2\text{CO} \right]$, δ , ppm: 1,32 (9H,s), 2,84 (3H,s), 5,0 (1H,d), 6,90-7,3 (4H,m).

Ejemplo 20

Se añadieron N-t-butoxicarbonil-2-(3-aminofenil)-
25 -D-glicina (3,99 g) y N,N-bis(trimetilsilil)acetamida (6,12 g) a cloruro de metileno (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla resultante, se añadió piridina (2,4 g) gota a gota mientras que se enfriaba con hielo, y se añadió gota a gota a dicha
30 mezcla cloruro de etanosulfonilo (3,84 g). Se continuó la

1 agitación a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C duran
te 2 horas, y luego a la temperatura ambiente durante 1 ho-
ra. Se lavó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico al
2% (20 ml) dos veces, otras dos veces con agua (20 ml), y
5 una sola vez con una solución acuosa saturada de cloruro de
sodio, por este orden. Se separó la capa de cloruro de meti-
leno, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a
presión reducida. El residuo se recristalizó en éter diiso-
propílico para dar N-t-butoxicarbonil-2-(3-etanosulfonamido
10 fenil)-D-glicina (4,4 g) en forma de polvo. Espectro infra-
rojo (película), ν , cm^{-1} : 3230, 1720, 1680. Espectro R.M.
N. (CDCl_3) \int , ppm: 1,18 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,36 (9H, s), 3,05
(2H, c, J=7,5 Hz), 3,16 (1H, s ancho), 7,23 (4H, s), 7,71
(1H, s ancho), 8,59 (1H, s ancho).

15 Ejemplo 21

Una solución de D- α -(3-aminofenil)-N-t-butoxicar-
bonilglicina (0,5 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (1,15 g)
en cloruro de metileno (20 ml) se agitó a la temperatura am-
biente durante 2 horas y se enfrió a una temperatura compren-
20 dida entre 2 y 3°C. Se añadieron gota a gota a la solución
anterior piridina (0,3 g) y una solución de cloruro de etil-
aminosulfonilo (0,54 g) en cloruro de metileno (6 ml). La
mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante
30 minutos y luego a la temperatura ambiente durante 15 ho-
25 ras. Después de la eliminación del disolvente, se añadieron
al residuo acetato de etilo y solución 1M de ácido cítrico.
La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con una solu-
ción acuosa de ácido cítrico. Se reunieron los lavados y la
capa de agua, se salificaron y se extrajeron con acetato de
30 etilo. El extracto de acetato de etilo y la capa de acetato

1 de etilo previamente obtenida se reunieron, y se añadió al
todo una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se
separó la capa de agua, se lavó con acetato de etilo, se
ajustó a pH 4 con solución 2M de ácido cítrico y se extrajo
5 con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se la
vó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y
se secó. La eliminación del disolvente por destilación a
presión reducida proporcionó D- α -(3-etilaminosulfonamidofe
nil)-N-t-butoxicarbonilglicina (0,54 g), en forma de un
10 aceite. Espectro infrarrojo (película), ν , cm^{-1} : 3250, 1700
(ancho). Espectro R.M.N. (CDCl_3), δ , ppm: 0,97 (3H, t),
1,35 (9H, s), 3,00 (2H, c), 5,20 (1H, s ancho), 7,20 (4H, m).

Ejemplo 22

A una solución de D- α -(3-amino-4-hidroxifenil)-
15 -N-t-butoxicarbonilglicina (8,0 g) en cloruro de metileno
(150 ml), se añadió bis(trimetilsilil)acetamida (11,5 g),
y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente
durante 30 minutos. Después de enfriar con hielo, se añadió
piridina (4,5 g) a la solución, y se agregó después cloruro
20 de metanosulfonilo (6,5 g) gota a gota a la mezcla resultan-
te. Se continuó la agitación durante 30 minutos mientras que
se enfriaba con hielo, y luego a la temperatura ambiente du-
rante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión
reducida. El residuo se mezcló con acetato de etilo y con
25 agua. Se acidificó con ácido fosfórico y se separó la capa
de acetato de etilo de la capa de agua. La capa de acetato
de etilo se extrajo por retroceso con una solución acuosa de
hidrogenocarbonato de sodio, y la capa acuosa se separó, se
acidificó con ácido fosfórico y se extrajo por retroceso de
30 nuevo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo

1 se lavó con agua, se secó y se trató con carbón vegetal ac-
tivado. La solución resultante se concentró luego para dar
D- α -(3-metilamino-4-hidroxifenil)-N-t-butoxicarbonilglici-

na (6,0 g). Espectro infrarrojo (cloroformo, ν), cm^{-1} :

5 1730 (punto de inflexión), 1715. Espectro R.M.N. ($\text{D}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3$)

, \int , ppm: 1,4 (9H,s), 3,05 (3H,s), 4,83 (1H,s), 6,87

(1H,d,J=8Hz).

Ejemplo 23

10 A una solución de D- α -(3-aminofenil)-N-t-butoxi-
carbonilglicina (7,0 g) y trietilamina (2,92 g) en cloruro

de metileno (100 ml) enfriada a 5°C, se añadió una solución
de isocianato de metilo (3,0 g) en cloruro de metileno (25
ml) gota a gota en 5 minutos, y la mezcla resultante se agi-

15 tó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la
eliminación del disolvente por destilación, el residuo se

disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución 2M de
ácido cítrico. La capa del disolvente orgánico se lavó con

20 agua y se extrajo con una solución acuosa de hidrogenocarbo-
nato de sodio. Se separó la capa acuosa, se lavó con éter y
se ajustó a pH 6 con ácido sulfúrico al 10%. La solución re-

cultante se ajustó a pH comprendido entre 3 y 4 con ácido
cítrico, se salificó y se extrajo con éter. El extracto eté-

25 reo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio an-
hidro y se concentró a presión reducida para dar D- α -[3-

-(3-metilureido)fenil]-N-t-butoxicarbonilglicina (5,7 g),
en forma de un material alveolar. Espectro R.M.N. ($\text{SODM}-d_6$),
 \int , ppm: 1,37 (9H,s), 2,54 (3H,d,J=4,5Hz), 4,97 (1H,d,J=

8Hz), 5,96 (1H,d,J=4,5Hz), 6,7-7,6 (6H,m), 8,47 (1H,s).
[α] $_D$ = -111° (en etanol del 99%).

Ejemplo 24

1 Una mezcla de D- α -(3-aminofenil)-N-t-butoxicarbo-
nilglicina (9,00 g), trietilamina (3,41 g) y tioisocianato
de metilo (3,70 g) en metanol (45 ml) se calentó a reflujo
durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente
5 por destilación, se disolvió el residuo en acetato de etilo
(100 ml), y la solución resultante se lavó con solución 2M
de ácido cítrico (40 ml) cuatro veces y con una solución
acuosa saturada de cloruro de sodio una sola vez, después
de lo cual se extrajo con una solución acuosa saturada de
10 hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) cuatro veces. Se separó
la capa de agua, se lavó con acetato de etilo, se ajustó a
pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo tres veces
con éter (50 ml). El extracto se secó sobre sulfato de mag-
nesio anhidro y se trató con carbón vegetal activado. Des-
15 pués de la eliminación del carbón vegetal activado por fil-
tración, el filtrado se concentró a presión reducida para
dar D- α -[3-(3-metilthioureido)fenil]-N-t-butoxicarbonil-
glicina (8,60 g). Espectro infrarrojo (Nujol, ν), cm^{-1} :
3350, 1740-1670 (variedades), 1370, 1250, 1163, 1052. Espec-
20 tro R.M.N. (SODM-d₆), \int , ppm: 1,37 (9H,s), 2,93 (3H,d),
5,07 (1H,d,J=9Hz), 6,9-7,9 (6H,m), 9,21 (1H,s). $[\alpha]_D^{20}$ =
-101° (metanol, C= 1).

Ejemplo 25

Se puso en suspensión en cloruro de metileno (35
25 ml) la sal sódica de N-(1-etoxicarbonil-1-propen-2-il)-2-
-(3-mesilaminofenil)-D-glicina (4,76 g). A la suspensión se
añadió gota a gota, N,N-dimetilbencilamina (2 gotas) y la
solución de cloruro de metileno (6 ml) que contenía cloro-
formiato de etilo (2,75 g) a -14 a -16°C y la mezcla se agi-
30 tó durante 10 minutos a la misma temperatura y luego se en-

1 frió a -50°C . Por otra parte, a la suspensión de ácido 7-
-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (2,25 g) en metanol
(45 ml) se añadió trietilamina (4,3 ml) y la mezcla se agi-
5 se añadió metanol (13,5 ml) que contenía ácido clorhídrico
(0,795 milimoles/ml). La solución fue añadida gota a gota
a la solución obtenida anteriormente a $-50 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante
10 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura du-
rante 1 hora, a -30°C durante 2 horas y luego a -15°C duran-
te 30 minutos. Se separó el disolvente de la solución resul-
tante bajo presión reducida, el residuo se disolvió en ace-
tato de etilo y se separó bicarbonato de sodio acuoso y la
capa acuosa. La capa orgánica se extrajo con bicarbonato de
15 sodio acuoso y las capas acuosas se reunieron y luego se
ajustó el pH a 3,5 con ácido clorhídrico al 10%. La solu-
ción se lavó con acetato de etilo dos veces y se metió a la
columna de resina de adsorción no iónica Amberlite XAD-4
(Marca registrada: Fabricada por Rohm & Haas Co.) (150 ml).
La columna se lavó con agua, y se eluyó con alcohol isopro-
20 pílico acuoso al 10%. El eluato se concentró hasta un volu-
men de 200 ml bajo presión reducida y se liofilizó para dar
2,96 g de polvo de ácido 7-[2-(3-metilaminofenil)-D-glici-
lamido]-3-metil-2-cefem-4-carboxílico. El producto se di-
solvió en ácido clorhídrico 1N y la solución se ajustó a pH
25 4-4,5 con hidróxido de sodio acuoso 1N. Después de dejar re-
posar la solución en un sitio enfriado, se recogieron por
filtración los cristales que precipitaron y se secaron para
dar agujas incoloras del compuesto buscado puro, p. de f.
198-200°C (con descomposición).

30

1 I.R.

Nujol
(cm^{-1}): 3310, 1747, 1695, 1600, 1140

R.M.N.

5 $\text{DC1+D}_2\text{O}$
(ppm): 2,06(3H,s), 3,17(3H,s), 3,13
3,50(2H, AB-q, J=18Hz), 5,0 (1H,
d, J=4,5Hz), 5,41 (1H,s), 5,65(1H,
d, J=4,5Hz), 7,46 (4Hz,m)

U.V.

10 tampón de fosfato de pH 6,4 263 m, E= 170,5
max

Ejemplo 26

A una solución de la sal sódica de N-(1-metoxicar
bonil-1-propen-2-)-2-(3-mesilaminofenil)-D-glicina (955,7
15 mg) en acetato de etilo (10 ml), se añadió bis-(trimetilsilil)acetamida (2 gotas) y cloroformiato de isobutilo (393,3
mg), y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla se
añadió gota a gota a -16 a -11°C una suspensión de clorhi-
drato de 2,2,2-tricloroetil-7-amino-3-metil-cefem-4-carboxi-
20 lato (764 mg), trietilamina (212 mg) y acetato de etilo
(15 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura duran-
te 2 horas. Después de que se añadió ácido clorhídrico 1N
(4 ml), se eliminó el disolvente orgánico bajo presión redu-
cida. Al residuo se añadió cloruro de metileno (5 ml) y la
25 solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.
Los cristales que precipitaron se recogieron por filtración
y se secaron sobre pentóxido de fósforo para dar clorhidra-
to de 2,2,2-tricloroetil-7- $\left[2-(3\text{-mesilaminofenil})\text{-D-glicil}\right]$
amido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato (1,0525 g), p. de f.
30 $150\text{-}155^\circ\text{C}$ (descomposición).

1 I.R.

Nujol
(cm^{-1}): 3300, 3200, 1777, 1730, 1698, 1680, 1150

R.M.N.

5 CD_3OD
(ppm): 2,15 (3H,s), 3,02 (3H,s), 3,18, 3,56
(2H, AB-q, $J=18\text{Hz}$), 4,59, 5,08 (2H,
AB-q, $J=12\text{Hz}$), 5,03 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$),
5,10 (1H,s), 5,73 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$,
7,25 - 7,50 (4H,m).

10 U.V.

CH_3OH
: 270 m , E= 96,5

máx.

15 A una solución de clorhidrato de 2,2,2-tricloro-
etil-7-[2-(3-mesilaminofenil)-D-glicinamido]-3-metil-3-ce-
fem-4-carboxilato (517,8 mg.) en ácido acético al 90% (5 ml)
se añadió zinc en polvo (1 g), y la mezcla se agitó bajo en-
friamiento con hielo durante 3 horas. La mezcla de reacción
se filtró y lavó dos veces con ácido acético al 90% (5 ml).
20 El filtrado y los líquidos de lavado se reunieron, se concen-
traron bajo presión reducida. Al residuo se añadió tolueno y
a continuación el tolueno se eliminó bajo presión reducida.
El residuo se disolvió en agua (3 ml) y acetato de etilo
(6 ml), y la solución se ajustó a pH 4 con hidróxido de so-
25 dio acuoso al 20%. Después de agitar la solución, se separó
la capa acuosa, se lavó con acetato de etilo y se trató con
carbón vegetal activado. La solución se concentró hasta el
volumen de 12 ml y se cristalizó bajo enfriamiento con hie-
lo. Los cristales que precipitaron se recogieron por filtra-
30 ción, se lavaron con agua, acetona, y luego con éter para

1 dar a su vez ácido 7-[2-(3-mesilaminofenil)-D-glicinami-
do]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (212.4 mg), p. de f.
194,5 a 195,5°C (con descomposición).

Ejemplo 27

5 A una solución de N-t-butoxicarbonil-2-(3-mesil-
aminofenil)-D-glicina (4,66 g), trietilamina (1,21 g) y
N,N-dimetilbencilamina (0,1 g) en tetrahidrofurano seco, se
añadió cloroformiato de isobutilo (1,64 g) a -10 a -13°C
con agitación y la solución se agitó a la misma temperatura
10 durante 30 minutos. Una solución de ácido 7-amino-3-(1H-1,2,
3-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,13 g) y
trietilamina (1,16 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua
(30 ml) se añadió toda de una vez a la solución obtenida an-
teriormente a -10 a -13°C con agitación. La mezcla se agitó
15 a -5°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente duran-
te 2 horas. Después de eliminar el tetrahidrofurano de la
solución resultante, el residuo se lavó con acetato de eti-
lo. Después de verter el acetato de etilo sobre la capa
acuosa, dicha capa acuosa se acidificó hasta pH 2 y se agi-
20 tó completamente. Después de separar la capa de acetato de
etilo, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos
veces. La capa de acetato de etilo y los extractos se reu-
nieron, se lavaron con agua y con una solución acuosa de clo-
ruro de sodio, y se secaron luego sobre sulfato de magnesio.
25 La solución se concentró para dar un aceite pastoso de ácido
7-[D-N-t-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)-glicinamido]-
-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico
(6,8 g). El producto se purificó por cromatografía en colum-
na sobre gel de sílice [eluyente de: acetato de etilo (5)
30 + benceno (5) + ácido acético (1)] para dar el producto pu-

1 ro (1,4 g), p. de f. superior a 160°C (con descomposición).

Espectro de R.M.N. (\int , acetona- d_6)

ppm: 1,4 (9H, s), 2,9 (3H, s), 3,40, 3,85

(2H, AB-q, J=18Hz), 3,9, 4,1 (2H, AB-q,

5 J=16Hz), 5,0 (1H, d, J=5Hz), 5,4 (1H, d,

J=10Hz), 5,75 (4H, q, J=5Hz, 10Hz),

7,15 a 7,5 (4H, m) 8,55 (1H, s)

A ácido fórmico (13,5 ml) se añadió ácido 7- \square D-
-N-t-butoxicarbonil-2-(3-mesilaminofenil)-glicilamido \square -3-
10 -(1H-1,2,3-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico

(1,35 g) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas.

Después de separar el ácido fórmico de la solución resultan

te, el residuo se pulverizó con acetonitrilo al 95%. El pol

vo se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo pa

15 ra dar ácido 7- \square D-2-(3-mesilaminofenil)-glicinamido \square -3-

-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico

(1,13 g), p. de f. superior a 175°C (con descomposición).

Espectro de R.M.N. (\int , DC1 + D₂O)

20 ppm: 3,15 (3H, s), 3,6 (2H, s ancho), 3,65, 4,25

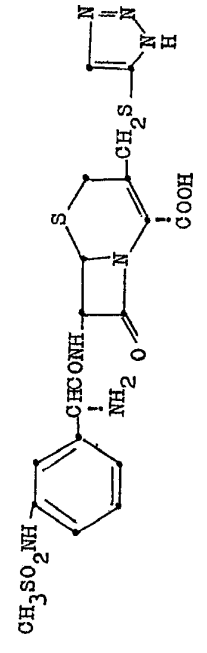
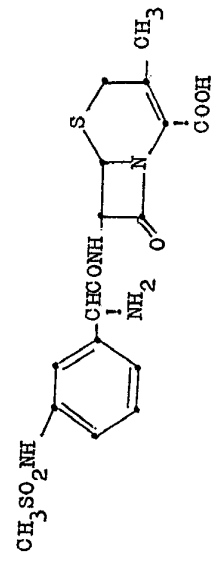
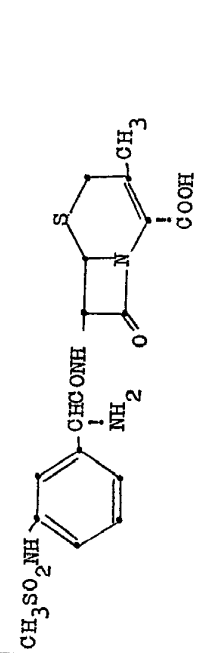
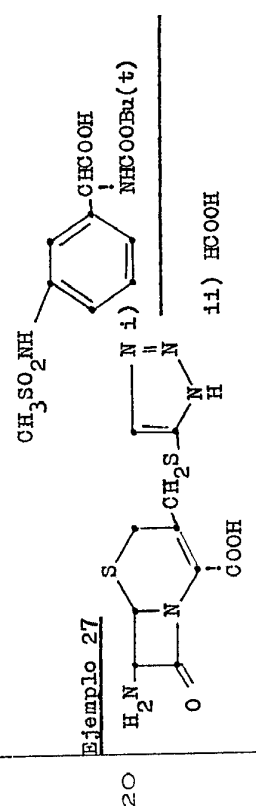
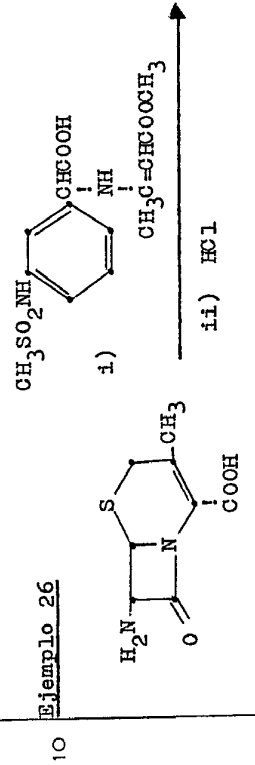
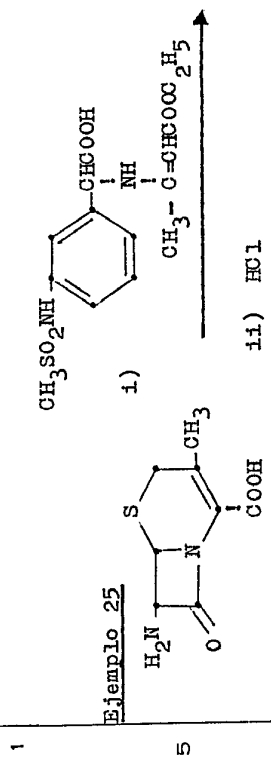
(2H, AB-q, J=16Hz), 5,1 (1H, d, J=3,5Hz),

5,4 (1H, s), 5,7 (1H, d, J=3,5Hz), 7,5 (4H,

s ancho), 8,5 (1H, s).

25

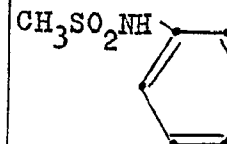
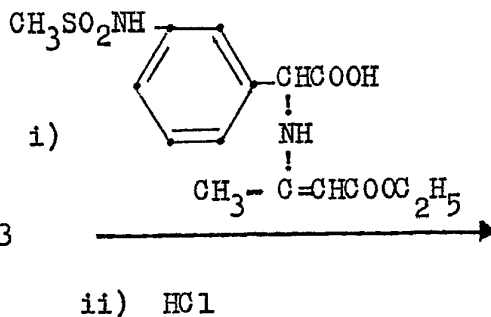
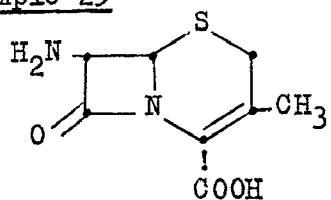
30



1

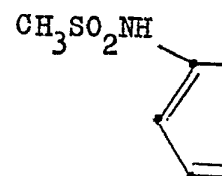
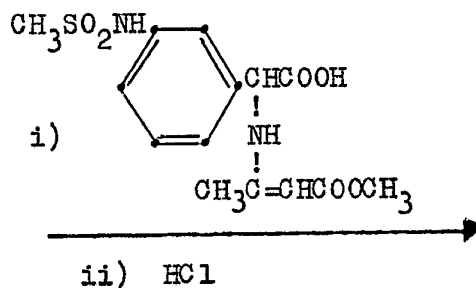
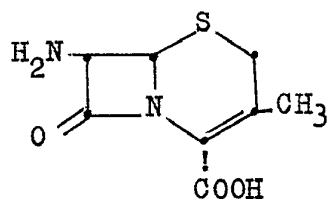
Ejemplo 25

5



Ejemplo 26

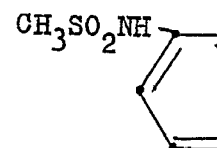
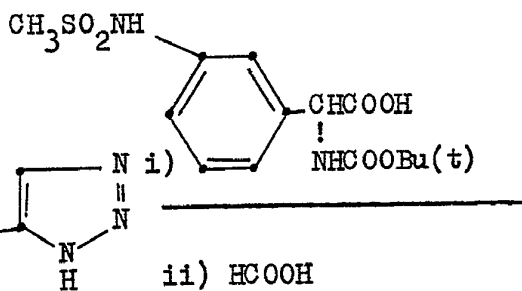
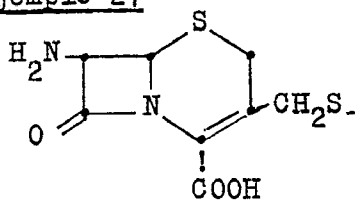
10



15

Ejemplo 27

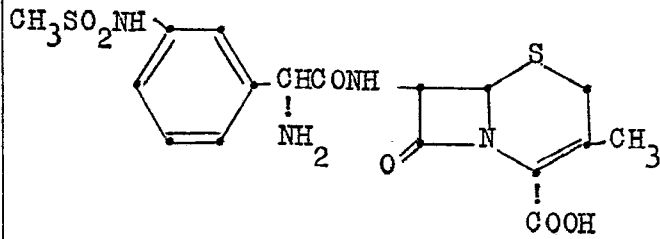
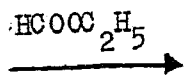
20



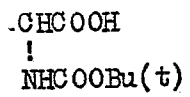
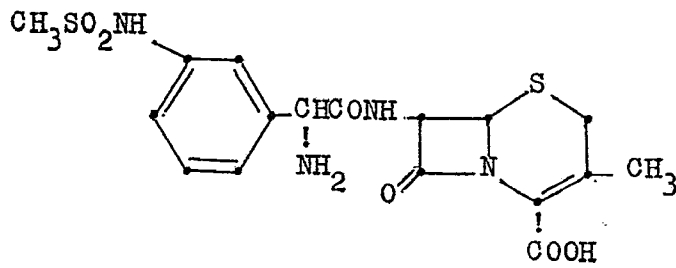
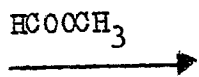
25

30

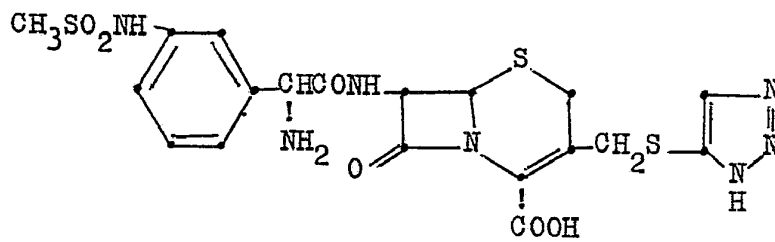
OOH



OOH



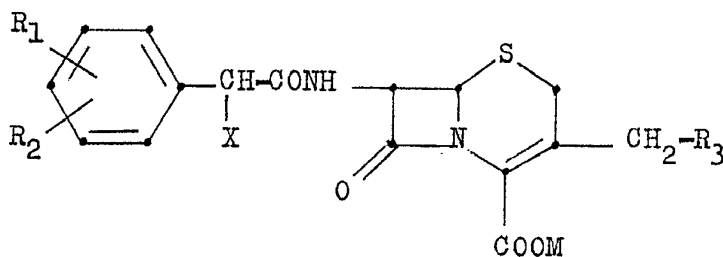
H



REIVINDICACIONES

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

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido cefalosporánico de la fórmula:

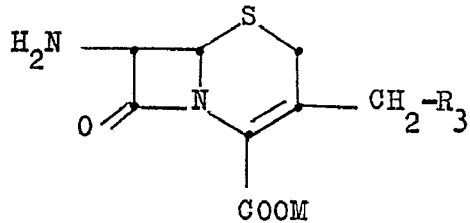


en la que R_1 es un grupo nitro, un grupo alcoxi, un grupo alcanosulfonamido o un grupo alchilaminosulfonamido, R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, con tal que R_2 sea un grupo hidroxilo cuando R_1 es un grupo nitro o un grupo alcoxi; R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo heterocíclico, en el cual el grupo heterocíclico puede estar sustituido con un grupo alcoholo, con tal que R_3 sea un átomo de hidrógeno cuando R_1 es un grupo alcoxi y R_2 es un grupo hidroxilo; X es un grupo amino o un grupo amino protegido; M es un átomo de hidrógeno o un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable; que comprende hacer reaccionar ácidos 7-amino-3-cefem-4-carboxílicos sustituidos en la posición 3 de la fórmula:

30

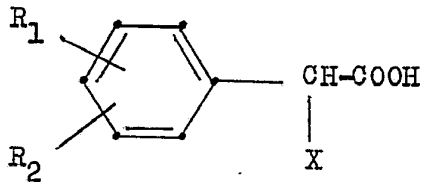
1

5



en la que R_3 y M son como se ha definido arriba, o sus derivados en los grupos carboxilo y/o amino, con fenilglicina sustituida de la fórmula:

10



15

en la que R_1 , R_2 y X son como se ha definido arriba, o sus derivados reactivos en el grupo carboxilo, y separar, si se desea, el grupo protector del grupo amino desde el producto de la reacción.

20

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido cefalosporánico.

25

1

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

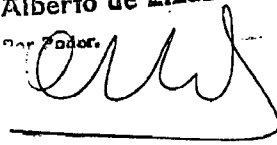
Esta Memoria consta de cincuenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 03.MAY 1976

P. A. Alberio de ~~Alberio~~

Por Poder.



10

15

20

25

MCC ~~30~~

