



10

5

IMP. CIA: COYD/AGIK

Número 427.389

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS

Indiana 46206 - ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA ESCINDIR LA

FUNCION DEL ACIDO AMICO"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 371.095 del 18-6-73



1

La presente invención se refiere a un procedimiento para escindir selectivamente el grupo ácidoámico de una 7-(ácidoámico) cefalosporina o 6-(ácidoámico) penicilina mediante deshidratación para dar los correspondientes compuestos nuevos 7-isoimido-cefalosporina o 6-isoimido penicilina. El 7-isoimido-cefalosporina o 6-isoimido-penicilina se escinde de nuevo para dar la correspondiente 7-aminocefalosporina o 6-aminopenicilina, o la correspondiente 7-acilamidocefalosporina o 6-acilamidopenicilina.

5

10

Ha sido una práctica usual durante algún tiempo en el desarrollo de antibióticos de cefalosporina o penicilina, emplear un sustituyente de imida en la posición 7 ó 6 cuando esta parte de la molécula no era el punto de investigación. La presencia de tal grupo protector, en particular el grupo ftalimido, tiende a convertir esta posición completamente inerte desde el punto de vista químico y confiere la posibilidad de modificar más extensamente otras partes de la molécula con la relativa seguridad de que esta posición permanecerá intacta.

15

20

Sin embargo, se ha reconocido durante mucho tiempo que la presencia de una función de imida en la posición 7 de una cefalosporina o en la posición 6 de una penicilina hace que la estructura tenga escasamente activa antibióticamente. Desafortunadamente ha sido imposible escindir con éxito un grupo imido de una cefalosporina o penicilina para liberar el grupo amino protegido. Así, el investigador se encuentra con un sustituyente estable en esta posición que proporciona una penicilina o cefalosporina que exhiben una actividad antibiótica muy escasa. El uso de tal sustituyente de este modo puede ser atractivo comercialmente solamente

25

30



1 si puede eliminarse convenientemente en cualquier punto deseado de un esquema sintético.

5 No se intenta decir con lo anterior, en general, que haya sido imposible escindir con éxito un grupo de imida. Se conocen varios métodos para realizar esto. La publicación japonesa por Minoru Shindo, "Cleavage Reactions of the Phthalimido Group", Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi, 29 (5), (1971) pp. 496-509, contiene y trata extensamente de técnicas de escisión. Cualquiera de éstas podría utilizarse para ejecutar la escisión de una función de imida procedente de una cefalosporina o penicilina, si esta fuera la única consideración esencial. Sin embargo, es al menos de igual importancia emplear condiciones que efectúan la escisión sin sacrificar la integridad estructural de la molécula de cefalosporina o penicilina. Hasta la fecha, esto ha sido imposible de efectuar.

15 Ha sido posible efectuar una escisión parcial de la cadena lateral de imida de una estructura de tipo cefalosporina o penicilina para formar la correspondiente cadena lateral de ácido ámico (véase, por ejemplo, Sheehan et al., Journal of the American Chemical Society, 73 (1951) pp. 4367-4372; Sheehan et al., Journal of the American Chemical Society, 78, (1956) pp. 3680-3683; Perron et al., Journal of Organic Chemistry, 7, (1964) pp. 483-487). La función ftalimida se ha convertido en el ácido ftalámico correspondiente por hidrólisis alcalina tal como se describe en la primera publicación de Sheehan. Sin embargo, como se advierte en la segunda publicación de Sheehan, todos los intentos de llevar la escisión más allá de este punto han fracasado, abriéndose preferentemente el anillo  $\beta$ -lac.

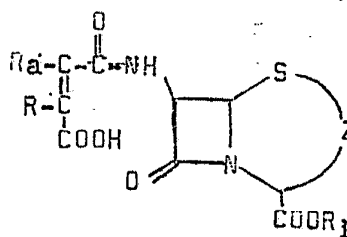


1           támico de la penicilina con destrucción de la misma.

          Sheehan, Patente estadounidense nº 3.487.074, -  
descubre la escisión de ácido 6-ftalimido-3-penamíil-carbo  
xílico por tratamiento del mismo con hidrato de hidrazina  
5           en dioxano durante 12 horas a temperatura ambiente. Sin em  
bargo, se ha encontrado que este método no tiene éxito al  
aplicarlo a penicilinas y cefalosporinas, aunque se experi-  
menta un éxito moderado cuando este método se aplica a una  
7-ftalimido  $\Delta^2$ -cefalosporina (véase Spry, D.O., Journal of  
10          the American Chemical Society, 92, (1970), p. 5007).

          Se ha descubierto ahora un método por el cual  
una función de ácido ámico de una cefalosporina o penici-  
lina puede escindirse sin abrir el anillo  $\beta$ -lactámico. Es-  
ta invención comprende tal método. Normalmente, la función  
15          de ácido ámico se obtendrá por escisión parcial de una -  
función de imida; sin embargo, esto no es en absoluto esen-  
cial.

          Así, esta invención se dirige a un procedimien-  
to para escindir la función de ácido ámico de un compues-  
20          to que tiene la fórmula:

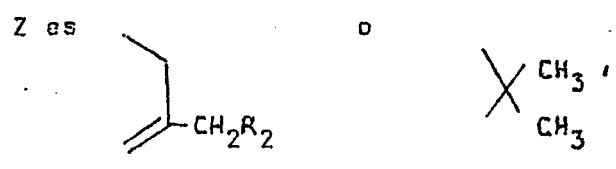


25          en la que R y R<sub>a</sub> son hidrógeno, o R y R<sub>a</sub> tomados juntamen-  
te con los átomos de carbono a los que están unidos repre-  
sentan un anillo de orto-fenileno;

30

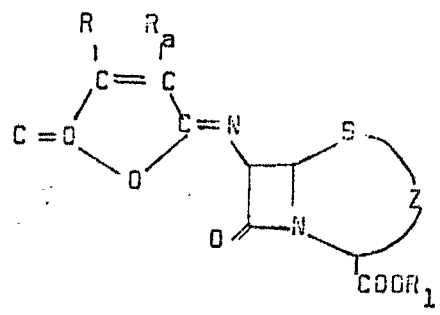


1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



$R_1$  es hidrógeno o un grupo protector carboxi; y  
 $R_2$  es hidrógeno, acetoxi, metoxi, metiltio, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio, o (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio;  
 cuyo procedimiento comprende

(1) la deshidratación de dicho compuesto para formar la correspondiente isoimida que tiene la fórmula:



(2) la reacción de dicha isoimida con una hidrazina de fórmula:



en la que  $R_3$  y  $R_4$  independientemente son hidrógeno o metilo; y

(3) a) la reacción de la mezcla de reacción del antedicho tratamiento por hidrazina con un haluro de acilo para producir la correspondiente cefalosporina de 7-acilamido o penicilina de 6-acilamido; o

b) cuando al menos uno de  $R_3$  y  $R_4$  es metilo, - la recuperación de la correspondiente cefa-



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

losporina de 7-amino o penicilina de 6-amino de la mezcla de reacción del antedicho tratamiento con hidrazina; o

c) cuando  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno, el calentamiento de la mezcla de reacción del antedicho tratamiento con hidrazina a una temperatura, aproximadamente, de 50°C a 100°C, para producir la correspondiente cefalosporina de 7-amino o penicilina de 6-amino; o

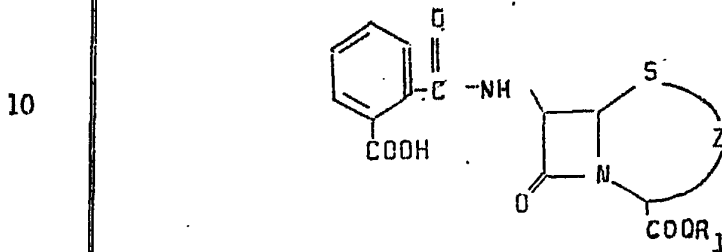
d) cuando  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno, la reacción de la mezcla de reacción del antedicho tratamiento con hidrazina con ácido para producir la correspondiente cefalosporina de 7-amino o penicilina de 6-amino en la forma de su sal de adición de ácido.

A menos que se mencione específicamente de otro modo, tal como se usan en este trabajo, los términos "escisión", "escindir" y similares se entiende que se refieren al hecho de eliminar un sustituyente en la posición 7 de una cefalosporina o en la posición 6 de una penicilina para producir con esto una cefalosporina de 7-amino o penicilina de 6-amino libres cualesquiera de tales compuestos en la forma de sus sales de adición de ácido, o cualesquiera de tales compuestos resultantes de la eliminación del sustituyente en posición 7 ó 6 y que han sido reacilados para contener otro sustituyente acilo en sus posiciones 7 ó 6 respectivas.

De acuerdo con un aspecto del procedimiento de esta invención, una primera etapa implica la deshidratación de la función de ácidoámico para producir la isoimi-



1 da correspondiente. Cuando, en la estructura del ácido ámi  
co, R y R<sub>a</sub> tomados conjuntamente con los átomos de carbono  
a los que están unidos representan un anillo de orto-feni  
5 leno, la fuente del ácido ámico será generalmente un com-  
puesto de ftalimido que ha sido parcialmente escindido me-  
diante técnicas reconocidas. La estructura del ácido fta-  
lámico resultante es como sigue:



15 La preparación de un compuesto que posee la es-  
tructura anterior a partir del compuesto de ftalimido co-  
rrespondiente es bien conocida en la técnica y pueden em-  
plearse cualquiera de las condiciones definidas en la mis-  
ma. Un método típico por el que se efectúa una escisión -  
20 parcial incluye una hidrólisis alcalina tal como se descri-  
be en Sheehan et al., Journal of the American Chemical So-  
ciety, 73, (1951), p.p. 4367-4372.

25 Las condiciones de hidrólisis alcalina que pue-  
den emplearse para efectuar la escisión parcial para el  
ácido ámico incluye el uso de un hidróxido o sulfuro de -  
metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potá-  
sico, hidróxido de litio, sulfuro sódico, sulfuro potási-  
co, o sulfuro de litio. Generalmente se emplean aproxima-  
damente de 1 a 2 equivalentes del hidróxido o sulfuro de  
30 metal alcalino, excepto en el caso en que se emplee el áci-  
do libre de la cefalosporina o penicilina, en el cual el -

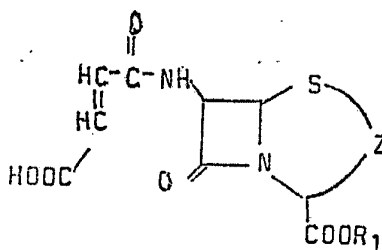


1 carbóxilo libre por sí mismo consumirá un equivalente  
del reactivo alcalino y por lo tanto se requerirá un  
equivalente adicional.

5 En general, los rangos de pH del medio de reac-  
ción están comprendidos aproximadamente entre 9 y 11. Es-  
to se consigue generalmente usando un medio acuoso que -  
contiene un disolvente orgánico inerte, miscible en agua,  
tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilforma-  
mida, acetona, dimetilsufóxido o dioxano.

10 La escisión parcial es generalmente muy rápida  
completándose típicamente en, aproximadamente de 3 a 30 -  
minutos, y más comúnmente, en aproximadamente, de 5 a 10  
minutos. La temperatura de reacción está usualmente entre  
unos -10°C y la temperatura ambiente, y preferiblemente  
15 en unos 0°C.

El ácido ámico puede tener también la fórmula:



25 El ácido ámico anterior así como el ácido fta-  
lámico definido aquí, se pueden también obtener de otras  
fuentes distintas de sus correspondientes imidas precur-  
soras. Por ejemplo, el compuesto amino libre puede hacer-  
se reaccionar con el anhídrido apropiado, por ejemplo, -  
anhídrido maleico, para producir el compuesto ácido ámi-  
co correspondiente, específicamente, en este caso, el com-  
puesto 3-carboxiacrilamido.

30





1975

1 los expertos en la práctica, y pueden usarse de acuerdo -  
con el procedimiento de esta invención. Incluidos entre -  
tales disolventes están N,N-dimetilformamida, N,N-dimeti  
5 lacetamida, tetrahidrofurano, dioxano, nitrilos alifáti-  
cos, tales como acetonitrilo, o propionitrilo; hidrocar-  
buros aromáticos y derivados halogenados, tales como ben-  
ceno, tolueno, o diclorobenceno; e hidrocarburos alifáti-  
cos halogenados, tales como cloruro de metileno, clorofor  
10 mo, bromoformo, tetracloruro de carbono, tetrabromuro de  
carbono, dicloruro de etileno, o dibromuro de etileno.

Se permite que el DCC y el ácidoámico reaccio-  
nen en un medio inerte a una temperatura de, aproximadamen  
15 te, entre 0° y 30°C durante 15 minutos a 2 horas aproxima  
damente, y preferiblemente durante una hora. La isoimida  
así formada se recupera de la mezcla de reacción de acuer  
do con técnicas corrientes.

Otro método existente para convertir el ácido -  
ámico en una isoimida implica la reacción del ácidoámico  
20 con anhídrido trifluoracético en presencia de una amina ter-  
ciaria.

La reacción se lleva a efecto típicamente en un  
disolvente aprotido, tal como cualquiera de los mencionados  
más arriba. Una amina terciaria, tal como N-metilmorfolina,  
25 trietilamina, piridina, quinolina, o N,N-dimetilanilina,  
se mezcla con el ácidoámico, en una proporción de 1 a 2  
moles, aproximadamente por mol de ácidoámico, en un disol  
vente aprotido y se añade un equivalente molar o un ligero  
exceso de anhídrido trifluoracético relativo al ácido ámi-  
co. Puede emplearse un exceso moderado de anhídrido tri-  
30 fluoracético si el medio de reacción está sustancialmente



ENE. 1975

1 exenta de agua. La presencia en el medio de reacción de -  
una cantidad significativa de agua descompondrá el anhí-  
drido trifluoracético para producir ácido trifluoracético,  
5 que debido a su naturaleza prótica, es perjudicial para -  
la reacción.

La reacción se lleva a efecto a una temperatura  
aproximadamente, de 0°C a 30°C y generalmente se completa  
en aproximadamente de 15 minutos a 1 hora.

10 Otro método de convertir el ácido ámico en la  
isoimida, es por reacción del ácido ámico con un cloroformiato  
de alquilo, tal como, cloroformiato de etilo, cloro-  
formiato de propilo, cloroformiato de terc-butilo, o cloro-  
formiato de isobutilo. Sin embargo, la conversión a la isoi-  
15 mida usando un cloroformiato de alquilo, tiene el incon-  
veniente de que R<sub>1</sub> del compuesto del ácido ámico no puede  
ser hidrógeno. Así, ha de usarse un compuesto de carboxi  
protegido. La reacción de cloroformiato se lleva a efecto  
en presencia de una amina terciaria, tal como piridina, -  
20 quinolina, trietilamina, N-metilmorfolina, o N,N-dimetila  
nilina. Como en las transformaciones anteriores, esta reac-  
ción se lleva a efecto típicamente en presencia de un di-  
solvente orgánico aprótico, tal como cualquiera de los men-  
cionados aquí más arriba. No se emplea más de un equiva-  
25 lente de la amina basado en el ácido ámico, y se prefiere  
emplear una cantidad ligeramente deficiente de la amina.  
Cualquier exceso de amina terciaria tenderá a convertir el  
ácido ámico en una imida, típicamente la que puede haber  
sido el material original de partida en el procedimiento  
30 de esta invención. Puede emplearse un ligero exceso de clo-  
roformiato; sin embargo, no se prefiere esto, dado que si -



1            está presente cualquier exceso en el producto que se va a  
tratar en la próxima etapa del procedimiento de esta inven  
ción, reaccionará con la hidrazina allí empleada.

5            La reacción se lleva a efecto durante, aproxima  
damente de 5 a 40 minutos, y preferiblemente de unos 20  
a 30 minutos, a una temperatura, aproximadamente, desde -  
-20°C a + 5°C y preferiblemente desde -20°C a -5°C aproxi  
madamente. La isoimida se obtiene calentando la mezcla de  
reacción hasta la temperatura ambiente tras completar la  
10           reacción, y aislándola de acuerdo con técnicas conocidas.

15           La antedicha cefalosporina o penicilina de isoimida  
puede escindir-se después selectivamente por un trata-  
miento paso a paso de la misma con una hidrazina, típica-  
mente hidrazina no sustituida, hidrazina de metil, o N,N'-  
dimetilhidrazina, seguido de la recuperación del producto  
y/o posterior tratamiento dependiendo del producto que se  
desea y de la hidrazina particular que se emplee.

20           El tratamiento con hidrazina, incluye la reac-  
ción de la isoimida en un disolvente orgánico inerte tal  
como cualquiera de los disolventes apróticos mencionados  
anteriormente, con un equivalente de la hidrazina. Debe -  
tenerse cuidado en evitar la presencia de cualquier exce-  
so de hidrazina. Por lo tanto, en orden a asegurar que se  
evite tal exceso, se emplea hasta un equivalente de la hi-  
25           drazina por equivalente de la isoimida, y, típicamente se  
emplea una ligera deficiencia de hidrazina. La reacción -  
se lleva a efecto a temperaturas relativamente bajas entre  
la gama de -76°C a la temperatura ambiente aproximadamente  
y preferiblemente a la temperatura del hielo (0°C) o más  
30           baja. Típicamente la hidrazina se añade a la mezcla de -



1 isoimida mientras la mezcla está a la temperatura de reac-  
ción relativamente baja. Así, la mezcla de la isoimida en  
5 el disolvente orgánica se mantiene a la temperatura de -  
reacción mientras se añade la hidrazina previamente enfria  
da. La reacción es más bien rápida, completándose general-  
mente de 1 a 10 minutos aproximadamente y generalmente se  
permite que la reacción continúe durante unos 5 minutos  
adicionales.

10 El tratamiento particular que la mezcla de reac-  
ción de hidrazina recibe entonces depende de la estructu-  
ra de hidrazina que se emplee y del producto final que se  
desea.

15 Las hidrazinas que se usan tiene la estructura  
 $R_3\text{HNNHR}_4$   
en la que  $R_3$  y  $R_4$  independientemente son hidrógeno y meti-  
lo. Cuando uno o los dos de  $R_3$  y  $R_4$  son metilo, no se -  
precisa ningún tratamiento posterior puesto que la cefalos-  
porina de 7-amino libre ó penicilina de 6-amino se genera  
20 y puede aislarse simplemente aplicando técnicas bien cono-  
cidas en la práctica.

25 Cuando  $R_3$  y  $R_4$  de la hidrazina que se emplea son  
ambos hidrógeno, se forma un complejo de la cefalosporina  
de 7-amino libre o penicilina de 6-amino y del subproducto,  
dicetoftalacina, y este complejo debe romperse. Esto puede  
realizarse calentando la mezcla o tratando la mezcla con -  
ácido, o más fácilmente por combinación de ambos, calor y  
tratamiento con ácido.

30 Cuando se emplea calor, típicamente el complejo  
puede romperse sometiendo la mezcla de reacción hasta una  
temperatura desde 50°C a 100°C aproximadamente, durante 5



1 a 20 minutos aproximadamente y el compuesto de amino libre se recupera mediante técnicas reconocidas.

5 El complejo de dicetoftalacina puede también romperse tratando la mezcla de reacción con un ácido. Virtualmente puede usarse cualquier ácido orgánico o inorgánico. Entre los ácidos típicos se incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, o ácido metano sulfónica. Se emplea un equivalente o un moderado exceso de 10 ácido, típicamente hasta dos equivalentes aproximadamente de ácido, basado en la isoimida. Preferiblemente se emplea ácido en conjunción con calor, y, por lo tanto, la mezcla de reacción resultante se calienta hasta una temperatura desde 50°C a 100°C aproximadamente y se deja 15 continuar la descomposición del complejo. Dependiendo de la temperatura relativa que se emplee, la reacción se completará típicamente en, aproximadamente, de 5 a 10 minutos. Cuando se emplea un ácido, se produce así la amino cefalosporina libre o penicilina en la forma de su sal de 20 adición de ácido, y se recupera de acuerdo con técnicas conocidas.

25 También es posible formar una cefalosporina de 7-acilamido o una penicilina de 6-acilamido, sometiendo la mezcla de reacción de hidrazina a tratamiento con un haluro de acilo, el cual contiene una función acilo que, en combinación con la cefalosporina de 7-amino o la penicilina de 6-amino, formará la función acilamido deseada. El uso de un haluro de acilo obvia cualquier necesidad de calentamiento o tratamiento con ácido para descomponer 30 el complejo de dicetoftalazina, si el mismo se ha formado



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

puesto que el haluro de acilo por si mismo es lo suficientemente ácido como para que se lleve a cabo la necesaria descomposición. Cualquiera de las funciones acilo típicas pueden introducirse en la posición -7 de una cefalosporina o en la posición -6 de una molécula de penicilina, simplemente seleccionando el haluro de acilo apropiado, preferiblemente el correspondiente cloruro de acilo. La cefalosporina de acilamido o penicilina de acilamido resultantes pueden recuperarse facilmente mediante técnicas bien reconocidas en la práctica.

Haluros de acilo típicos, que pueden ser empleados para producir el producto acilamido terminado pueden ser cualquiera de aquellos que tienen por fórmula.



en la que Y es un halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo y  $R_x$  es

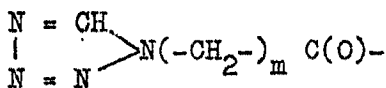
Alcanoilo  $C_1-C_8$

Alcanoilo de bromo o cloro  $C_2-C_8$

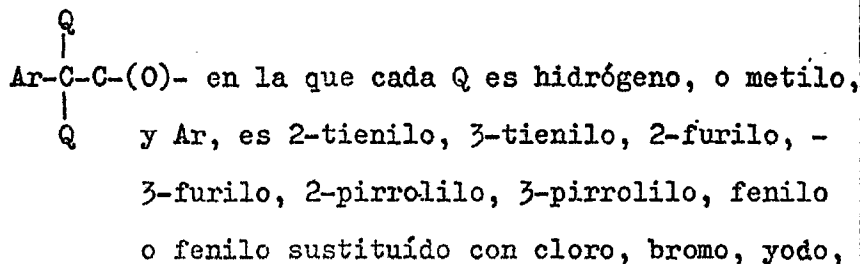
Azidoacetilo

Cianoacetilo

Alcanoilo de 2-sidnona-3- $C_1-C_3$



en la que m es cero, 1, ó 2;





1975

1

5

10

15

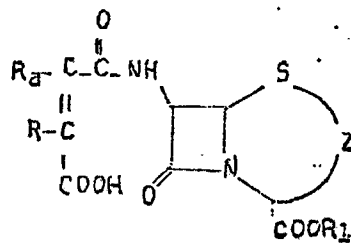
20

25

30

flúor, trifluórmétilo, hidroxilo alquilo -  
 $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$ , ciano o nitro;  
 $Ar-X-CH_2-C(O)-$  en la que X es un oxígeno o azu-  
 fre, y Ar es tal como se define arriba; o Ar  
 es 4-piridilo en la que X es azufre; o  
 $Ar-CH-C(O)-$  en la que Ar es tal como se define  
 |  
 B arriba y B es  $-NH_2$ ; un grupo amino prote-  
 gido con benciloxicarbonilo, alcóxicarbonilo  
 $C_1-C_4$ , ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexilo-  
 xicarbonilo, benzidriloxicarbonilo, trifenil-  
 metilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo,  $-C(O)NH-$   
 $C-NH_2$ , o la enamina de acetoacetato o acetila  
 NH  
 cetona de metilo;  $-OH$ , o  $-OH$  protegido median-  
 te esterificación con un ácido alcanoico  $C_1-C_6$   
 $-COOH$ , o  $-COOH$  protegido mediante esterifica-  
 ción con un alcohol  $C_1-C_6$ ;  $-N_3$ ;  $-CH$ ; o  $-C(O)NH_2$ .

La cefalosporina o penicilina usada como mate-  
 rial de partida en el procedimiento de esta invención tie-  
 ne la fórmula siguiente:



$R_1$  en la fórmula anterior así como en otros pro-  
 ductos del procedimiento de esta invención denota hidróge-  
 no o un grupo protector de carboxi. La naturaleza del gru-  
 po protector de carboxi no es importante, y se puede usar  
 cualquiera de aquellos reconocidos en la técnica. Preferen-  
 temente, sin embargo, este grupo es el residuo de una fun-



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

ción ester que se puede eliminar por tratamiento con ácido o mediante hidrogenación. Entre los grupos protectores de carboxi se incluyen, por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 2,2,2-trihaloetilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, benzhidrilo, alcanoiloximetilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenacilo, o p-halo fenacilo, en cualquiera de los cuales "halo" denota cloro, bromo o yodo. Ejemplos específicos de los residuos de ester preferidos del grupo carboxilo de un compuesto de cefalosporina de imido o penicilina de imido usados en el procedimiento de esta invención incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribrometilo, p-nitrobencilo, bencilo, p-metoxibencilo, benzhidrilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, propionoximetilo, fenacilo, p-clorofenacilo, o p-bromofenacilo.

Son residuos de ester altamente preferidos: terc-butilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, benzhidrilo, y 2,2,2-tricloroetilo.

Tal como se menciona, R<sub>1</sub> de la fórmula de arriba, además de ser un grupo protector de carboxi, puede también ser hidrógeno. Así, el ácido libre de cefalosporina o penicilina, puede usarse en el procedimiento de esta invención.

Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es hidrógeno o p-nitrobencilo.

En la fórmula de arriba, la posición -7 de la cefalosporina o la posición -6 de la penicilina contiene un grupo 2-carboxibenzamido (típicamente derivado de un grupo itálimido) o un grupo maleamido.

De este modo, el procedimiento de esta invención



1  
procede paso a paso desde un (2-carboxibenzamido)- a un  
ftalisoimido, a una cefalosporina o penicilina de amino-  
o acilamido.

5  
También es posible empezar el procedimiento de  
esta invención con una cefalosporina o penicilina de malea-  
mido. Esta secuencia paso a paso incluye la conversión de  
cefalosporina o penicilina de maleamido - a maleisoimido -  
a amino - o acilamido.

10  
La posición -3 del material de partida de 7-(áci-  
doámico) cefalosporina puede estar ocupada por cualquiera  
de los siguientes: metilo, acetoximetilo, metoximetilo, -  
metiltiommetilo, tiometilo de (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-  
il), o tiometilo de (1-metil-1H-tetrazol-5-il). El susti-  
tuyente que esté presente en la posición -3 del material  
15 de partida de la cefalosporina permanecerá intacto a lo -  
largo de la secuencia del procedimiento de esta invención.

20  
Los siguientes, son representativos de las conver-  
siones del producto que pueden ser usadas de acuerdo con -  
el procedimiento de esta invención. Se entiende, sin embar-  
go que la proporción de los productos pueden variar según  
los reactivos particulares que se empleen, las cantidades  
relativas de reactivos, y las condiciones de reacción.

25  
7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de metilo a 7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxila-  
to de metilo a 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de me-  
tilo.

30  
7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-  
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo a 7-ftalisoimido-3-  
acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2-tricloroetilo a  
7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tri



1

cloroetilo.

5

7-(2-carboxibenzamido)-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-ftalisoimido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

10

7-(2-carboxibenzamido)-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo a 7-ftalisoimido-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo a 7-amino-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo-

15

7-(2-carboxibenzamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo a 7-ftalisoimido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo a 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

20

7-(2-carboxibenzamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo a 7-ftalisoimido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo a 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo.

25

7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-ftalisoimido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

30

7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

7-(2-carboxibenzamido)-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-ftalisoimido-3-metiltio



1 metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-amino-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

5 7-(2-carboxibenzamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-ftalisoimido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

10 7-(2-carboxibenzamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-ftalisoimido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

15 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo a 7-ftalisoimido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo a 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

20 7-maleamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-maleisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

25 7-maleamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo a 7-maleisoimido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo a 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

30 7-maleamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo a 7-maleisoimido-3-



1 (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de bencilo a 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)  
tiometil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo.

5 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-tiometil-3-cefem-  
4-carboxilato de pivaloiloximetilo a 7-ftalisoimido-3-me-  
tiltiometil-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo a  
7-amino-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxilato de pivaloilo-  
ximetilo.

10 7-(2-carboxibenzamido)-3-metoximetil-3-cefem-4-  
carboxilato de acetoximetilo a 7-ftalisoimido-3-metoxime-  
til-3-cefem-4-carboxilato de acetoximetilo a 7-amino-3-  
metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de acetoximetilo.

15 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de fenacilo a 7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carbo-  
xilato de fenacilo a 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxila-  
to de fenacilo.

20 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-  
carboxilato de p-clorofenacilo a 7-ftalisoimido-3-acetoxi-  
metil-3-cefem-4-carboxilato de p-clorofenacilo a 7-amino-3-  
acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-clorofenacilo.

Acido de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-  
4-carboxílico a ácido 7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-car-  
boxílico a ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

25 Acido de 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-  
3-cefem-4-carboxílico a ácido 7-ftalisoimido-3-acetoximetil-  
3-cefem-4-carboxílico a ácido 7-amino-3-acetoximetil-3-ce-  
fem-4-carboxílico.

30 Acido de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metoximetil-3-  
cefem-4-carboxílico a ácido 7-ftalisoimido-3-metoximetil-  
3-cefem-4-carboxílico a ácido 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-



1 4-carboxílico.

Acido 7-(2-carboxibenzamido-3-metiltiometil-3-  
cefem-4-carboxílico a ácido 7-ftalisoimido-3-metiltiometil-  
3-cefem-4-carboxílico a ácido 7-amino-3-metiltiometil-3-  
5 cefem-4-carboxílico.

Acido 7-(2-carboxibenzamido)-3- (5-metil-1,3,4-  
tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico a ácido 7-  
ftalisoimido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-  
cefem-4-carboxílico a ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tia-  
10 diazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-(2-carboxibenzamido)-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxílico a ácido 7-ftaliso-  
mido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carbo-  
xílico a ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-  
15 3-cefem-4-carboxílico.

El producto final de la lista precedente se pre-  
senta en la forma del compuesto de 7-amino libre. Sin em-  
bargo, de acuerdo con el procedimiento de esta invención,  
al emplearse un tratamiento ácido, inicialmente se obten-  
20 drá en la forma de su sal de adición de ácido. Esta sal,  
por supuesto, puede ser fácilmente transformada en el com-  
puesto de 7-amino libre mediante técnicas bien reconocidas.

Además, las transformaciones del procedimiento -  
indicadas más arriba, no reflejan otro aspecto de esta in-  
vención, a saber, la posibilidad de obtener, en lugar del  
25 compuesto de 7-amino libre o la sal de adición de ácido -  
del mismo, un compuesto 7-acilamido correspondiente. Este  
producto se puede obtener mediante el empleo de un haluro  
de acilo, corrientemente el cloruro de acilo, de la función  
30 7-acilamido proyectada para el producto final. El haluro de



1975

1 acilo se emplea en lugar del ácido usado en la última eta-  
pa del proceso de escisión. Se ha descubierto que hacién-  
dolo así, el haluro de acilo por sí mismo es lo suficien-  
5 temente ácido como para llevar a cabo la escisión de cual-  
quier compuesto intermedio que pueda estar presente en la  
mezcla de reacción del tratamiento con hidrazina. Concomi-  
tantemente con ello, el grupo 7-amino libre se acila al -  
correspondiente compuesto 7-acilamido.

10 Cualquiera de los grupos acilo bien reconocidos  
pueden introducirse en la posición -7 mediante selección  
apropiada del haluro de acilo particular. Entre esos se  
incluyen, por ejemplo, fenilacetilo, fenoxiacetilo, fenil  
glicilo, 2-tienilacetilo, o mandelilo.

15 Virtualmente puede emplearse cualquier haluro -  
de acilo. Corrientemente entre tales haluros de acilo se  
incluyen, por ejemplo, cloruro de acetilo, bromuro de hexa  
noilo, cloruro de cloroacetilo, cloruro de  $\gamma$ -bromooctanoilo  
bromuro de azidoacetilo, cloruro de cianoacetilo, cloruro  
20 de acetilsidnona, cloruro de tetrazolacetilo, cloruro de  
2-tienilacetilo, bromuro de 3-tienilacetilo, yoduro de 2-  
futilacetilo, cloruro de 3-futilacetilo, bromuro de 2-pi  
rrolilacetilo, cloruro de 3-pirrolilacetilo, cloruro de  
fenilacetilo, cloruro de  $\alpha, \alpha$ -dimetilfenilacetilo, cloru  
ro de p-clorofenilacetilo, bromuro de m-bromofenilacetilo,  
25 cloruro de p-yodofenilacetil, cloruro de p-fluorofenilace  
tilo, bromuro de m-trifluorometilfenilacetilo, cloruro de  
p-hidroxifenilacetilo, bromuro de p-tolilacetilo, cloru  
ro de m-metoxifenilacetilo, cloruro de p-cianofenilaceti  
lo, bromuro de p-nitrofenilacetilo, cloruro de fenoxiace  
30 tilo, cloruro de feniltioacetilo, bromuro de p-hidroxife-



1 noxiacetilo, cloruro de 4-piridiltioacetilo, cloruro de m-  
clorofenoxiacetilo, cloruro de  $\alpha$ -aminofenilacetilo, bromu-  
ro de N-(benziloxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilacetilo, cloru-  
ro de N-(metoxicarbonil)- $\alpha$ -aminofenilacetilo, cloruro de  
5 N-(ciclopentiloxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilacetilo, cloruro  
de N-(ciclohexiloxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilacetilo, bromu-  
ro de N-(benzidriloxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilacetilo, cloru-  
ro de N-(trifenilmetil)-  $\alpha$ -aminofenilacetilo, cloruro de  
N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilacetilo, clo-  
10 ruro de  $\alpha$ -hidroxifenilacetilo, cloruro de  $\alpha$ -formiloxifeni-  
lacetilo, cloruro de  $\alpha$ -acetoxifenilacetilo, cloruro de  $\alpha$ -  
carboxivenilacetilo, cloruro de  $\alpha$ -metoxicarbonilfenilacetilo,  
cloruro de -(terc-butoxicarbonil) fenilacetilo, cloruro de  
 $\alpha$ -azidofenilacetilo, cloruro de  $\alpha$ -cianofenilacetilo, o clo-  
15 ruro de  $\alpha$ -carbanoilfenilacetilo.

Por otra parte, queda entendido que cualquiera  
de las secuencias de transformación indicadas más arriba  
son también aplicables a los correspondientes compuestos  
de penicilina sustituidos en la posición -6. No se inten-  
20 ta decir con eso que las transformaciones de la penicilina  
quedan restringidas a aquellas específicamente indicadas  
arriba con respecto a cefalosporinas; se pueden emplear -  
cualquiera de esas penicilinas que se describen ampliamen-  
te aquí. Desde luego, en las series de penicilina, el gru-  
25 po aquí designado como R<sub>2</sub> no existe, y por lo tanto, en la  
lista de secuencias de transformación representativas de -  
cefalosporina aquí dada, se requiere una modificación apro-  
piada.

30 Los productos intermedios producidos de acuerdo  
con el procedimiento de esta invención se pueden aislar -



1 empleando métodos convencionales. Entre esos se pueden  
incluir, por ejemplo, separación cromatográfica, filtración  
o recristalización.

5 Cuando el producto final del procedimiento de  
esta invención es un ester, el producto se puede conver-  
tir en un antibiótico activo mediante, además de la acila-  
ción apropiada de una función amino libre, escisión de la  
función ester mediante técnicas conocidas. Se puede llevar  
10 a cabo la desesterificación por tratamiento del ester con  
un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídri-  
co, o con un cinc y un ácido, tal como ácido fórmico, áci-  
do acético, o ácido clorhídrico. Así mismo se puede llevar  
a cabo hidrogenando el ester en presencia de paladio, ro-  
dio, o un compuesto del mismo, en suspensión o en un vehí-  
culo tal como sulfato de bario, carbono o alúmina.

15 Se suministran los siguientes ejemplos para me-  
jor ilustrar esta invención. No se intenta limitar el al-  
cance de ésta por cualquiera de esos ejemplos.

20 Preparación A. Acido 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxí-  
lico.

25 A una suspensión de 181 g. de ácido 7-amino-3-  
metil-3-cefem-4-carboxílico (7-ADCA) en 1700 ml. de agua,  
se le añade poco a poco 142 g. de  $\text{NaHCO}_3$  y seguidamente -  
una solución de 186 g. de N-carbetoxiftalimida en 1 litro  
de acetona, se va añadiendo gota a gota durante un perío-  
do de 30 minutos. Después de agitar durante 3 horas, se  
enfria, la solución en un baño de agua helada y se acidi-  
fica hasta pH 2,1 por adición de 600 ml. de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 42,5%.  
30 El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se  
seca a vacío para dar 227 g. de una mezcla del material de



1 partida y del compuesto de ftalimido deseado. Se separa  
la mezcla mediante extracción con acetona caliente y ace-  
tato de etilo, recuperando 105 g. de 7-(ADCA). El rendi-  
5 miento del compuesto de ftalimido es 114 g. Una muestra  
(1 g.) del producto, se cristaliza en acetona (15 ml), ob-  
teniéndose cristales incoloros p. de fusión 223-225º;  $[\alpha]_D^{25} +$   
+428,02º (MeCN); IR (nujol) 1810, 1785, 1740 y 1710  $\text{cm}^{-1}$ ;  
(RMN) ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,38 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,0 y 3,75 (ABq, 2,  $\underline{J}=14$   
10 Hz), 5,13 (d, 1,  $\underline{J}=4,5$  Hz), 5,71 (d, 1,  $\underline{J}=4,5$  Hz) y 7,82  
(m, 4, ArH).

Anal. calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ :

C, 55,81; H, 3,51; N, 8,14; O, 23,23; S, 9,31

Encontrado C, 55,72; H, 3,38; N, 8,17; O, 23,51; S, 9,27%

15 Preparación B. de 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxila-  
to de metilo.

A una solución de 17,3 g. (0,05 mol) de ácido  
7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 50 ml. de ace-  
tona y 20 ml. de agua se le añade poco a poco, 5 g. (0,05  
20 mol) de  $\text{KHCO}_3$ . La solución resultante se evapora a seque-  
dad y se le añade al residuo 38 ml. de dimetilformamida -  
(DMF) y 5 ml. de yoduro de metilo. La mezcla se agita du-  
rante 3 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se le  
añaden entonces 100 g. de hielo, y el producto sólido resul-  
25 tante se filtra. El producto se cristaliza en 100 ml. de  
2-propanol y 100 ml. de acetona. Rendimiento 7,91 g. de -  
cristales, p. de fusión 187-188º; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1790 y 1735  
 $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,31 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,0 y 3,75 (ABq, 2,  
 $\underline{J}=15$  Hz), 3,85 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 5,15 (d, 1,  $\underline{J}=4,4$  Hz), 5,74  
30 (d, 1,  $\underline{J}=4,4$  Hz) y 7,73 (m, 4, ArH).



110

1

Anal. calcd. para  $C_{17}H_{14}N_2O_5S$ :

C, 56,98; H, 3,94; N, 7,82; S, 8,95

Encontrado C, 56,75; H, 3,66; N, 7,53; S, 8,89%

5

Preparación C. 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de  
terc-butilo.

10

Una mezcla de 13,76 g. (40 mmol) de ácido 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, 10 ml. de  $H_2SO_4$  concentrado, 100 ml. de dioxano seco y 50 ml. de isobutileno líquido se agita a temperatura ambiente en una botella sellada a presión y entonces se vierte en un exceso de  $NaHCO_3$  (44 g-) acuoso enfriado con hielo. La extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo y la evaporación del disolvente proporciona un ester crudo que se cristaliza en  $CHCl_3$ . La primera recogida proporciona 3,34 g. de cristales, p. de fusión 189-191°, y la segunda 1,72 g., p. de fusión 181-183°;  $[\alpha]_D$  77,7° (MeCN); IR ( $CHCl_3$ ) 1800, 1785 y  $1735\text{ cm}^{-1}$ ; RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,55 (s, 9, terc-Bu); 2,23 (s, 3,  $CH_3$ ), 3,05 y 3,6 (ABq, 2,  $J=16\text{ Hz}$ ), 5,1 (d, 1,  $J=4,5\text{ Hz}$ ) 5,72 (d, 1,  $J=4,5\text{ Hz}$ ) y 7,8 (m, 4, ArH).

15

20

Anal. calcd. para  $C_{20}H_{20}N_2O_5S$ :

C, 59,99; H, 5,03; N, 7,00; O, 19,98; S, 801

Encontrado C, 60,27; H, 4,91; N, 7,04; O, 20,06; S, 7,74%.

25

Preparación D. 7-ftalimido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de terc-Butilo y 7-(2-carboxibenzamido)-  
3-acetoxi-3-cefem-4-carboxilato de terc-Buti-  
lo.

30

Una mezcla de 3,28 g. (10 mmol) de 7-aminocefaloporanato de terc-butil (7-ACA), 1,5 g. (10 mmol) de anhídrido ftálico y 25 ml. de benceno se calienta a reflujo durante 2 horas usando un colector de agua Dean-Stark. Se enfria



1 la solución, se lava con  $\text{NaHCO}_3$  (1,68 g. en 20 ml. de  $\text{H}_2\text{O}$ ),  
agua y salmuera y entonces se seca. El disolvente se evapo-  
ra para dar 1,22 g. de un producto neutro. Se cromatografía  
5 el producto sobre gel de sílice usando una mezcla gradien-  
te de benceno y acetato de etilo. La fracción 54-87 propor-  
ciona 330 mg. del compuesto de ftalimido el cual se recrís-  
taliza en diclorometano/eter; prismas, p. de fusión, 176-  
178°;  $[\alpha]_D^{25} + 43,49$  (MeCN); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1800, 1785 y  $1735 \text{ cm}^{-1}$ ;  
10  $\lambda_{\text{EtOH}}^{260} \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10.000$ ); RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55(s, 9, terc-Bu);  
2,1 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,5 (s, 2,  $\text{CH}_2$ ); 4,9 y 5,3 (ABq, 2,  $J=14$   
Hz); 5,1 (d, 1,  $J=4,5$  Hz); 5,82 (d, 1,  $J=4,5$  Hz) y 7,82 -  
(m, 4, ArH).

Anal. calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ :

C, 57,63; H, 4,84; N, 6,11; O, 24,43; S, 6,99

15 Encontrado C, 57,56; H, 4,60; N, 6,31; O, 24,60; S, 6,90%

Después de eliminar el producto neutro, la por-  
ción acuosa se acidifica a pH 3,6 y la mezcla ácida se ex-  
trae con acetato de etilo. La evaporación de acetato de eti-  
lo proporciona 2,9 g. de 7-(2-carboxibenzamido) cefalospor-  
20 ranato de terc-butil. Este material se disuelve en 50 ml.  
de benceno, se añaden 15 mg. de imidazol y la mezcla se -  
calienta a reflujo durante 30 minutos usando un colector  
de agua Dean-Stark. Después del procedimiento de prepará-  
ción y la cromatografía, se obtienen 430 mg. de 7-ftalimi-  
25 do cefalosporanato de terc-butil.

La proporción de productos de la condensación  
de anhídrido ftálico y ester de terc-Bu de 7-ACA depende  
del tiempo particular de reacción. Si se calentase la mez-  
cla durante solo 15 minutos, se obtendrían unos 160 mg. de  
30 compuesto ftalimido y unos 4,34 g. del compuesto ácido ftalá



975

1 mico.

Preparación E. 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato  
de p-Metoxibencilo-

5 A una suspensión de 13,4 g. (38 mmol) de ácido  
7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, en 20 ml. de -  
dioxano y 10 ml. de agua se le añade poco a poco 3,8 g. de  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La solución se evapora a sequedad y se le añaden -  
al residuo de sal potásica 100 ml. de DMF y 8,8 g. de bro-  
muro de p-metoxibencilo. Se agita la mezcla durante dos ho-  
10 ras y se vierte en 200 g. de hielo. La mezcla resultante  
se extrae dos veces con acetato de etilo. El extracto se  
lava con agua y salmuera, se seca y luego se evapora el -  
disolvente. El residuo se recristaliza en acetato de etilo.  
Rendimiento: 4,1 g. de cristales grandes p. de fusión 118-  
15 121<sup>o</sup>; segunda recogida 1,8 g.; [α]<sub>D</sub> + 41,2<sup>o</sup> (MeCN), IR (CH-  
Cl<sub>3</sub>) 1800, 1785, 1745 y 1735 cm<sup>-1</sup>, RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,15 (s, 3,  
CH<sub>3</sub>); 3,0 y 3,7 (ABq, 2, J= 15 Hz), 3,8 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 5,11  
(d, 1, J=4,5 Hz), 5,28 (s, 2, CH<sub>2</sub>), 5,75 (d, 1, J= 4,5 Hz)  
20 6,8-7,8 (m, 8).

Anal. calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

C, 62,06; H, 4,34; N, 6,03; O, 20,67; S, 6,90

Encontrado C, 62,15; H, 4,31; N, 6,32; O, 20,88; S, 6,82%

Ejemplo 1

25 Acido 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico-

A una solución a 0<sup>o</sup>C de ácido 7-ftalimido-3-me-  
til-3-cefem-4-carboxílico (3,44 g., 10 mmol.) en 70 ml. de  
tetrahidrofurano se le añaden 80 ml. de agua helada y Na<sub>2</sub>S-  
9H<sub>2</sub>O (5,3 g., 22 mmol.). Después de 20 minutos a 0<sup>o</sup>C se aña-  
den 10 ml. de HCl 1N, y se reduce a vacío el volumen de -  
30 la mezcla hasta aproximadamente unos 100 ml. La solución -



1 acuosa se suspende en acetato de etilo (80 ml.), y el pH ,  
se ajusta a pH 1,0 con HCl concentrado. Se separa la capa  
orgánica, se lava con agua (60 ml.) y salmuera (50 ml) se  
seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora a vacio hasta sequedad para  
5 proporcionar 2,97 g. (83%) de ácido 7-(2-carboxibenzamido)-  
3-metil-3-cefem-4-carboxílico como un sólido amorfo; IR -  
(KBr) 1772, 1730, 1720 y 1650 cm<sup>-1</sup>; RMN (DMSO<sub>d6</sub>) 2,08 (s,  
3, CH<sub>3</sub>), 3,29 y 3,65 (ABq, 2, J= 19Hz), 5,18 (d, 1, J= 4,5  
Hz), 5,76 (dd, 1, J= 4,5 y 8,0 Hz) y 7,4-8,0 δ(m, 4, ArH).

10 Anal. calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

C, 53,05; H, 3,89; N, 7,73

Encontrado C, 52,91; H, 4,17; N, 7,52%

Ejemplo 2

Acido 7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

15 A una solución de ácido 7-(2-carboxibenzamido)-  
3-metil-3-cefem-4-carboxílico (376 mg., 1 mmol) en 15 ml.  
de tetrahidrofurano anhidro, a temperatura ambiente; se le  
añade bicarbonato sódico (420 mg., 5 mmol) y anhídrido tri-  
fluoracético (0,33 ml., 2,25 mmol). Después de 10 minutos -  
20 se filtra la mezcla de reacción, y el filtrado se evapora  
a sequedad. Se recoge el producto en unos 10 ml de una so-  
lución de bicarbonato sódico al 5%, y se lava con acetato  
de etilo (15 ml). Se ajusta el pH de la solución acuosa a  
2,4 con HCl 1N en presencia de acetato de etilo (20 ml.).  
25 Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera (20 ml.),  
se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora a vacio hasta sequedad,  
proporcionando ácido 7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-car-  
boxílico (240 mg., 67%) como sólido amorfo de color crema:  
30 p. de fusión 179-180° (desc.); IR (KBr) 1818, 1770, 1731 y  
1700 cm<sup>-1</sup>; RMN (D<sub>2</sub>O/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 2,03 (s, 3, CH<sub>3</sub>); 3,20 y 3,78 -



1975

1 (ABq, 2,  $H=18$  Hz); 5,44 (d, 1,  $J=4$  Hz), 5,84 (d, 1,  $J=4$  Hz)  
y 7,4-8,06 (m, 4, ArH) Anal. Calc. para  $C_{16}H_{12}N_2O_5S$ :

C, 55,81; H, 3,51; N, 8,14; O, 23,23; S, 9,31

Encontrado C, 55,97; H, 3,62; N, 8,15; O, 23,18; S, 9,12%

5 Ejemplo 3

Acido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

A una suspensión a 0° C de 7-ftalisoimida-3-me-  
til-3-cefem-4- carboxilato (172 mg., 0,5 mmol) en tetrahi-  
drofurano (7 ml.) se le añade hidrazina anhidra (0,032 ml.,  
10 1 mmol). Después de 7 minutos, se añade HCl 1N (2,5 ml)  
y agua (2,5 ml.). Se calienta la mezcla en un baño de va-  
por durante 10 minutos, despues de lo cual se enfria y se  
evapora a vacio hasta un volumen aproximado de 5 ml. Se fil-  
tra la solución acuosa, y se ajusta el pH del filtrado a  
15 pH 3,7 con solución de bicarbonato sódico al 6%. Después  
de 15 minutos se filtra la solución proporcionando 73 mg.  
(68%) de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato. Tanto los  
datos espectroscópicos como los de la cromatografía de ca-  
pa fina muestran que el producto es idéntico a una muestra  
20 auténtica de 7-ADCA.

Ejemplo 4

Metil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxila-  
to.

A una solución a 0°C de 2,86 g. (8 mmol) de 7-  
ftalaimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo en 80 ml  
25 de tetrahidrofurano se le añaden 2,4 g. (10 mmol) de  $Na_2$ -  
 $S \cdot 9H_2O$  y 32 ml. de agua helada. Después de 7 minutos a 0°C  
se añade a la mezcla 10 ml. de HCl 1N. Se reduce a unos -  
30 40 ml. el volumen, a vacio, y la solución acuosa resultan-  
te, se lava con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa -



1975

1 se ajusta a 4,5 con HCl 1N y se extrae con acetato de etilo (40 ml.). La capa de acetato de etilo se lava con salmuera (30 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora para proporcionar 1,8 g. de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo como sólido amorfo incoloro. 5 La recristalización en acetona proporciona una muestra analítica; p. de fusión 182-184,5° (desc.); IR (KBr) 1768, 1630 1610 (espalda) y 1665 cm<sup>-1</sup>; RMN (GDCl<sub>3</sub>/DMSO<sub>d-6</sub>) 2,08 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,12 y 3,52 (ABq, 2, J=17 Hz), 3,8 (s, 3, de ester CH<sub>3</sub>), 5,06 (d, 1, J=4,5 Hz), 5,86 (dd, 1, J=4,5 y J=8,0 Hz) y 7,4-8,0 s (m, 4, ArH).

Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

C, 54,25; H, 4,28; N, 7,44; S, 8,52

Encontrado C, 53,98; H, 4,8; N, 7,73; S, 8,58%

15 Se rebaja a 2,5 el pH de la capa acuosa anterior con HCl 1N y entonces se extrae con acetato de etilo (2x30 ml). Se combinan los extractos de acetato de etilo, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. El acetato de etilo se evapora a vacio y va cristalizando un producto incoloro cristalino. Cuando el volumen se ha reducido a cerca de 10 ml., se filtra la solución proporcionando 190 mg. (6,5%) de ácido 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico; p. de fusión 196-198 (desc.); IR (KBr) 1173, 1700 y 1658 cm<sup>-1</sup>; RMN (DMSO<sub>d6</sub>) 1,88 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 4,64 (s, 1, C<sub>4</sub>-H), 5,15 (d, 1, J=4,0 Hz), 5,5 (dd, 1, J= 4,0 y 8,0 Hz), 6,15 (s, 1, C<sub>2</sub>-H) y 7,4-8,0 s (m, 4, ArH).

Anal. Calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

C, 53,03; H, 3,89; N, 7,73; S, 8,85

Encontrado C, 52,76; H, 3,85; N, 7,68; S, 8,77%

30 La evaporación del filtrado anterior, proporciona



1975

1 600 mg. adicionales de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo; rendimiento total: 80%.

Ejemplo 5

7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.

5 A una solución de 1,88 g. (5 mmol) de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo, en 40 ml. de dioxano seco se le añaden a temperatura ambiente 1,52 ml. (11 mmol.) de trietilamina y 0,81 ml. (5,5 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se vierte en 180 ml. de agua helada. Después de unos 5 minutos se filtra la mezcla acuosa, y el producto \* color crema recogido, se seca a vacío. La recristalización en acetona proporciona 1,44 g. (80%) de 7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo; p. de fusión 191-193<sup>o</sup>; IR (KBr) 1798, 1771, 1730 y 1710  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,19 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,19 y 3,60 (ABq, 2,  $\underline{J}=18$  Hz); 3,85 (s, 3, de ester  $\text{CH}_3$ ); 5,13 (d, 1,  $\underline{J}=4,5$  Hz); 5,80 (d, 1,  $\underline{J}=4,5$  Hz) y 7,6-8,28 (m, 4H, ArH).

10  
15

20 Anal. Calcd. para:  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ :

C, 56,98; H, 3,94; N, 7,82; O, 22,32; S, 8,95

Encontrado C, 56,83; H, 3,83; N, 7,81; O, 22,50; S, 8,94%

\*El producto crudo pesa 1,60 g. y el RMN muestra que no hay impurezas.

25 Rendimiento del producto crudo: 89%

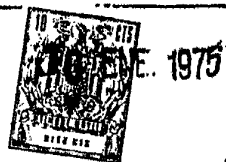
Ejemplo 6

Hidrocloruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.

30 Se añade a 0<sup>o</sup>C hidrazina anhidra (0,053 ml., 97%, 1,6 mmol), a una suspensión de 7-ftalisoimido-3-metil-



1 -3-cefem-4-carboxilato de metilo (570 mg., 1,6 mmol) en  
15 ml. de tetrahidrofurano. Después de 10 minutos a 0°C.,  
se evapora la mezcla hasta sequedad a vacío. Se recoge el  
5 producto residual en una mezcla de 3 ml. de tetrahidrofu  
rano y 2,3 ml. de HCl 1N. Se calienta la mezcla en un ba  
ño de vapor durante 5 minutos y se la deja enfriar despa  
cio hasta la temperatura ambiente. La filtración de la mez  
cla proporciona 210 mg. de un producto cristalino incolo  
ro que se identifica como dicetoftalazina (p. de fusión  
10 339-343°C). El filtrado (de un volumen aproximado de 10 ml.,  
procedente del lavado del precipitado) se evapora a vacío  
hasta un volumen aproximado de 5 ml. Un material gomoso  
que se forma sobre las paredes del matraz se lava con 5 ml.  
de agua y se descarta. Los líquidos de lavado se combinan  
15 con el resto de filtrado de arriba, y la mezcla total se  
evapora a vacío hasta sequedad, para proporcionar un pro  
ducto amorfo, ligeramente amarillo, (260 mg., 62%). La cro  
matografía en capa fina, revela solamente impurezas pe  
queñas. Se obtiene una muestra analítica mediante recrista  
lización en etanol/ester dietílico; p. de fusión 173-179°C  
20 (desc); IR (KBr) 1770 y 1734  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ), 2,18 (s,  
3,  $\text{CH}_3$ ), 3,62 (ancho s, 2, metileno), 3,78 (s, 3, de ester  
 $\text{CH}_3$ ), de 5,06 (d, 1,  $J=4,5$  Hz) y 5,21  $\delta$  (d, 1,  $J=4,5$  Hz).  
Anal. calcd. para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$ :  
25 C, 40,82; H, 4,95; N, 10,58; S, 12,11; Cl, 13,39  
Encontrado C, 40,83; H, 4,78; N, 10,84; S, 12,05; Cl, 13,49%  
Se prepara la amina libre correspondiente, ajus  
tando a pH 8,0 con bicarbonato sódico, una solución acuo  
sa del hidrocioruro preparado y extrayendo la solución -  
30 con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se -



1       seca sobre  $MgSO_4$  y se evapora a sequedad para proporcio-  
nar un producto resinoso, ligeramente amarillo identifi-  
cado como 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo;  
RMN ( $CDCl_3$ ), 2,11 (s, 3,  $CH_3$ ), 2,54 (ancho s, 2,  $NH_2$ ), -  
5       3,13 y 3,56 (ABq, 2,  $J=18$  Hz), 3,83 (s, 3, de ester  $CH_3$ )  
4,69 (d, 1,  $J=4,6$  Hz y 4,93 (d, 1,  $J=4,6$  Hz).

Ejemplo 7

7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxila-  
to de terc-Butilo.

10               Una solución de 458 mg. (1 mmol) de 7-ftalimido-  
-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en  
10 ml. de THF se enfria en un baño de agua helada, y se  
le añade 1,1 ml. de NaOH 1N. Después de agitar durante 5  
15       minutos, se añaden 10 ml. de agua y 30 ml. de acetato de  
etilo. Se separa la capa de acetato de etilo recuperándo-  
se de ella 70 mg. del material de partida. La capa acuosa  
se acidifica a pH 4,0, y dicha capa acidificada se extrae  
con acetato de etilo. Se obtienen 330 mg (83%) del ácido  
20       ftalámico deseado  $[\alpha]_D^{25} + 26,37$  (Me CN) ir ( $CHCl_3$ ) 1785, 1730  
y 1685  $cm^{-1}$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,55 (s, 9, terc-Bu), 2,05 (s, 3,  
Ac), 3,3 y 3,6 (ABq, 2,  $J=17$  Hz), 4,72 y 5,2 (ABq, 2,  $J=14$   
Hz), 4,98 (d, 1,  $J=4,5$  Hz), 5,9 (dd, 1,  $J=4,5$  y 9 Hz) y  
7,5-8 (m, 4, ArH).

Ejemplo 8

25       7-ftalisoimido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de  
terc-Butilo.

30               Una solución de 476 mg (1 mmol) de 7-(20 carbo-  
xibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-  
butilo, y 0,14 ml. (1 mmol) de trietilamina en 10 ml. de  
THF seco se enfria a  $-20^\circ C.$ , y se le añade 0,1 ml. de - -



1 cloroformato de etilo. La mezcla se agita durante 20 minu-  
tos a -20°C, y durante 10 minutos a temperatura ambiente.  
Entonces, se evapora el disolvente, y el residuo se disuel-  
ve en CHCl<sub>3</sub>. La solución se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub>, -  
5 agua y salmuera. Se seca la solución, y se evapora el disol-  
vente para dar 365 mg. de la iso-imida.

Ejemplo 9

7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo.

10 Una solución de 916 mg (2 mmol) de 7-ftalisoimi-  
do-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en  
15 ml. de THF seco, se enfria en un baño de agua helada y  
entonces se le añaden 0,078 ml. de hidrazina anhidra. Se  
agita la mezcla durante 5 minutos, se concentra hasta un  
15 volumen de 5 ml., y se le añaden 3 ml. de HCl 1N. Se ca-  
lienta la mezcla a reflujo durante 2-3 minutos y se enfría  
a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado de dicetof-  
talazina, y el filtrado se evapora a sequedad, rindiendo  
20 410 mg. (55%) de sal de hidrocioruro, el cual se transfor-  
ma en la amina libre por tratamiento con NaHCO<sub>3</sub> y extrac-  
ción con cloroformo. El p. de fusión, los espectros IR y  
NMR están de acuerdo con los de una muestra auténtica pre-  
parada según el método de R.J. Stedman, J. Med. Chem., -  
25 (1966) p. 444.

Ejemplo 10

7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo.

30 Una solución de 1,37 g. (3 mmol) de 7-ftalisoimi-  
do-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en  
10 ml. de THF seco se enfria en un baño de agua helada, y



NO

1 se le añaden 0,12 ml. de hidrazina anhidra. Se agita la -  
mezcla durante 5 minutos, se le añaden 0,75 ml. de cloru-  
ro de 2-tiemilacetilo, y se calienta la mezcla a reflujo  
durante 8 minutos, después se enfria y se evapora a sequ-  
5 dad. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, y se lava  
la solución sucesivamente con solución de  $\text{NaHCO}_3$  HCl 1N,  
agua y salmuera. Se cromatografía la mezcla cruda sobre -  
gel de sílice usando una mezcla gradiente de benceno y ace-  
tato de etilo. Se recogen las fracciones 16-73 proporcio-  
10 nando 340 mg. de ester de terc-butilo de cefalotino,  $[\alpha]_D^{25} +$   
 $+ 40,02$  (MeCN);  $\lambda_{\text{EtOH}}$  238 y 262 m $\mu$ . ( $\epsilon$  14.200 y 8.300); IR  
( $\text{CHCl}_3$ ) 1785, 1740, 1730 y 1690  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 -  
(s, 9, terc-Bu), 2,1 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,25 y 3,6 (ABq, 2,  $J=17$   
Hz), 3,82 (s, 2,  $\text{CH}_2$ ), 4,75 y 5,14 (ABq, 2,  $\text{CH}_2$ ), 4,92 (d,  
15 1,  $J=4,5$  Hz), 5,82 (dd, 1,  $J=4,5$  y 9 Hz) y 7,2 (m, 3, ArH).

Anal. calcd. para:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ :

C, 53,08; H, 5,35; N, 6,19; O, 21,21; S, 14,17

Encontrado C, 52,84; H, 5,10; N, 6,30; O, 21,46; S, 13,92%

Ejemplo 11

20 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-  
Butilo.

Una solución de 800 mg. (2 mmol) de 7-ftalimido-  
-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en 25 ml.  
de tetrahidrofurano y 8 ml. de agua se enfria en un baño de  
25 agua helada. Se le añaden a la solución 660 mg. de  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$   
y se agita la mezcla en frio durante 10 minutos. Al final -  
de este período se le añaden 10 ml. de agua, y se extrae -  
la mezcla con 40 ml. de acetato de etilo. Se descarta el  
extracto. La porción acuosa se acidifica hasta pH 4,3 con  
30  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1N y se extrae con acetato de etilo. El extracto de



1 acetato de etilo se seca y se evapora, proporcionando -  
700 mg. del compuesto del título. El producto se recris-  
taliza en cloroformo/ciclohexano; p. de fusión 178-179°C;  
5 IR (nujol) 1770, 1735 y 1680  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}_{d6}$ )  $\delta$   
1,5 (s, 9, terc-Bu), 2,1 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,2 y 3,5 (ABq, 2,  
 $J=18$  Hz), 5,02 (d, 1,  $J=4,5$  Hz), 5,82 (dd, 1,  $J=4,5$  y -  
9 Hz), y 7,4-8 (m, H, ArH).

Anal. caldc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

C, 57,40; H, 5,30; N, 6,69; O, 22,94; S, 7,66

10 Encontrado C, 57,70; H, 5,20; N, 6,52; O, 22,72; S, 7,53%

Puede obtenerse idéntica sustancia (idénticos  
RMN, IR, p. de fusión) con un 94% de rendimiento, del an-  
hídrido ftálico y el ester de terc-butilo de 7-ADGA.

Ejemplo 12

15 7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4,18 g. (10 mmol). de 7-(2-carboxiben-  
zamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, 40 ml.  
de tetrahidrofurano seco (THF) y 1,39 ml. (10 mmol) de trie-  
20 tilamina se enfría en un baño de hielo-sal. Se le añade una  
solución de 1,0 ml. (10,5 mmol) de cloroformato de etilo -  
en 10 ml. de THF seco, y se agita la mezcla en frío duran-  
te 20 minutos. Se calienta la mezcla hasta la temperatura  
ambiente, y se continúa la agitación durante 20 minutos -  
25 más. Se filtra la sal precipitada ( $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ ), se evapora  
el filtrado a sequedad, y el residuo se disuelve en aceta-  
to de etilo y después se lava con agua y salmuera. Se ca-  
lienta la solución a ebullición, y se evapora el disolven-  
te. El residuo (3,39 g. ó 98%) es iso-imida pura. Se recris-  
30 taliza una muestra (1,0 g.) en acetonitrilo (5 ml.) dando  
agujas sedosas (570 mg) p. de fusión 179-180°C;  $[\alpha]_D - 128,7^\circ$



130 ENE

1 (MeCN); IR (KBr) 1810, 1775, 1730 y 1710  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  
1,55 (s, 9, terc-Bu); 2,15 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ); 3,18 y 3,59 - -  
(ABq, 2,  $J=18$  Hz); 5,15 (d, 1,  $J=4,5$  Hz); 5,18 (d, 1,  $J=$   
4,5 Hz); y 7,65-8,05 (m, 4, ArH).

5 Anal. calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ :  
C, 59,96; H, 5,03; N, 7,00; S, 8,01

Encontrado C, 59,66; H, 4,74; N, 7,40; S, 7,87%

Ejemplo 13

7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-Butilo.

10 Una solución de 400 mg. (1 mmol) de 7-fta-  
lisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en  
15 ml. de THF seco se enfria en un baño de hielo-agua. Se  
agita la solución y se le añaden 0,04 ml. de hidrazina an-  
hidra, continuando la agitación durante cinco minutos. Se  
15 acidifica la mezcla mediante adición de 2,5 ml. de HCl 1N.  
Después de un breve periodo a reflujo, se evapora la mayor  
parte de THF sobre un rotavapor. Precipita la dicetofitalla-  
zina, y se filtra, se lava con 10 ml. de agua, se filtra  
de nuevo, y se evapora el filtrado hasta sequedad. La sal  
20 residual de hidrocioruro (270 mg ó 88%), usando acetato  
de etilo y bicarbonato sódico, se convierte en el amino es-  
ter libre, un sólido incoloro: p. de fusión 118-120°;  $[\alpha]_D^{25}$   
+ 76,8 (MeCN);  $\lambda_{\text{max}}$ (EtOH) 268 m $\mu$  ( $\epsilon$  6350), IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1790  
y 1735  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,52 (s, 9, terc-Bu), 2,1 (s, 3,  
25  $\text{CH}_3$ ), 3,17 y 3,64 (ABq, 2,  $J=18$  Hz) y 4,7 (d, 1,  $J=4,5$   
Hz) y 4,93 (d, 1,  $J=4,5$  Hz).

Anal. caldc. para:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ :  
C, 53,31; H, 6,71; N, 10,36; O, 17,75;  
S, 11,86

30 Encontrado C, 53,35; H, 6,45; N, 10,12; O, 18,05 y S, 12,09%



1 Ejemplo 14

7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-Metoxibencilo.

5 Una solución de 930 mg. (2 mmol) de 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, en 25 ml. de THF y 8 ml. de agua se enfria en un baño de hielo-agua y se le añaden 660 mg. de Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O. Se agita la mezcla durante 15 minutos, y se le añaden 10 ml. de -  
10 agua y 40 ml. de acetato de etilo. Se separan las capas, obteniéndose 140 mg. de un material neutro de la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se acidifica a pH 4,3 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N y se extrae dos veces con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava, se seca, y se evapora para dar 660 mg. (68%) de ácido ftálmico como un sólido amorfo. [α]<sub>D</sub><sup>+</sup> 85,6° (MeCN); IR (CHCl<sub>3</sub>), 1781, 1740 y 1710 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,08 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,1 y 3,43 (ABq, 2, J= 17 Hz), 3,79 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 5,0 (d, 1, J=4,5 Hz), 5,1 (s, 2, CH<sub>2</sub>), 5,8 (dd, 1, J= 4,5 Hz), 6,75-7,6 (m, 8).

15 Anal. calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S:

20 C, 59,74; H, 4,60; N, 4,81; O, 23,21; S, 6,65

Encontrado C, 59,81; H, 4,32; N, 6,07; O, 23,34; S, 6,51%

Ejemplo 15

7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-Metoxibencilo.

25 Una mezcla de 400 mg. (0,8 mmol) de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 15 ml. de THF seco y 0, 110 ml. de trietilamina, se enfria en un baño de sal-hielo, y se le añade 0,08 ml. de cloroformato de etilo. La mezcla se agita y se enfria -  
30 durante 25 minutos. Se filtra la sal precipitada de Et<sub>3</sub>N·HCl.



GENEVE 1975

1 Se evapora el filtrado a sequedad, y el residuo se disuel-  
ve en cloroformo, recogién dose después de lavar y secar, -  
300 mg. de un producto sólido amorfo.  $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 265 m $\mu$   
5 (  $\epsilon$  8800), IR (CHCl<sub>3</sub>) 1820, 1785, 1735 y 1715 cm<sup>-1</sup>; RMN  
(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,15, (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,15 y 3,55 (ABq, 2,  $J=18$  Hz);  
4,00 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 5,18 ( $\alpha$ , 1,  $J=4,5$  Hz), 5,3 (s, 2, CH<sub>2</sub>),  
5,78 (d, 1,  $J=4,5$  Hz) y 6,8-8 (m, 8, ArH),

Anal. caldc. para: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

C, 62,06; H, 4,34; N, 6,03; O, 20,67; S, 6,90

10 Encontrado C, 62,18; H, 4,34; N, 6,26; O, 20,66; S, 6,98%

Ejemplo 16

7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo,  
sal del ácido sulfónico de p-tolueno.

15 A una solución de 190 mg. (0,4 mmol) de  
7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxiben-  
cilo en 10 ml. de THF seco, se le añade, a la temperatura  
ambiente, 0,017 ml. de hidrazina anhidra. Se agita la mez-  
cla durante 5 minutos, y se evapora a sequedad. Se disuel-  
ve el residuo en 2,0 ml. de acetonitrilo acuoso al 75%, y  
20 se le añade 90 mg. de monohidrato de ácido p-toluensulfóni-  
co. Se calienta la mezcla a reflujo, y la dicetoftalazina  
empieza a precipitar. Se enfria la mezcla a temperatura -  
ambiente, y el precipitado se filtra. Se evapora el filtra-  
do, y el residuo se tritura con eter. Rendimiento: 190 mg.  
25 del compuesto del título. Este material es idéntico a la -  
sal descrita por Chauvette et. al., J. Org. Chem., 36,  
1265 (1971).

Ejemplo 17

30 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-  
Nitrobencilo.



NOV. 1975

1 A una solución, enfriada con hielo, de -  
480 mg. (1 mmol) de 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de p-nitrobencilo en 25 ml. de tetrahidrofurano y 5 ml.  
de agua, se le añaden 340 mg. de sulfuro sódico ( $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ).  
5 La mezcla se agita a pH 11,5, se agita durante 7 minutos, y  
se añaden 40 ml. de acetato de etilo y 10 ml. de agua. Se  
separan las capas y la capa orgánica se lava con 5 ml. de  
agua y 5 ml. de salmuera para dar 150 mg. de un material ne-  
tro. La capa acuosa se acidifica a pH 4,5 con ácido sulfú-  
rico 1N, y la emulsión resultante se extrae con 25 ml. de  
10 acetato de etilo. Se lava el extracto con salmuera, se se-  
ca y se evapora a sequedad para dar 290 mg. de un produc-  
to crudo, del que se obtienen 150 mg. (30%) del producto  
puro.

15 Se puede preparar el mismo compuesto median-  
te el proceso alternativo de calentar a reflujo el anhídri-  
do ftálico y el ester de p-nitrobencilo de 7-ADCA en aceto-  
nitrilo durante 30 minutos.

20 Se recristaliza una muestra en dioxano/agua,  
y se obtienen cristales incoloros que funden a 192-193°C  
RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,04 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,35 y 3,68 (ABq, 2,  $\underline{J}$ =  
18 Hz), 5,2 (d, 1,  $\underline{J}$ =4 Hz, H-6), 5,4 (s, 2,  $\text{CH}_2$ ), 5,8 (dd,  
1,  $\underline{J}$ = 4,5 y 9 Hz) 8 (m, 8, ArH).

25 Anal. calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ :  
C, 55,53; H, 3,85; N, 8,45; O, 25,73; S, 6,45

Encontrado C, 55,67; H, 3,94; N, 8,49; O, 25,89; S, 6,47%

La acidificación subsecuente de la solución  
acuosa a pH 2,0 seguida de extracción con acetato de etilo  
30 produce 120 mg. de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-  
4-carboxilato de p-nitrobencilo.



1975

1 Ejemplo 18

7-ftalisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-Nitrobencilo.

A. Usando cloroformato de etilo.

5

Se disuelven en 200 ml. de THF seco 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (10 g., 20 mmol) y 2,8 ml (20 mmol) de trietilamina. Mientras la mezcla se agita y se enfria en un baño a la temperatura del hielo, se le añade, 2,0 ml. (20 mmol) de cloroformato de etilo. Se continua la agitación en el baño de hielo durante 20 minutos, y 10 minutos más a la temperatura ambiente. Se filtra la sal ( $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ ), y el filtrado se evapora a sequedad. Rendimiento: 4,6 g. de producto crudo. Se recristaliza el producto en acetonitrilo produciendo largas agujas incoloras, p. fusión 204-205°C; IR (KBr) 1821, 1785 1730 y 1710  $\text{cm}^{-1}$ .

10

15

Anal. calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ :

C, 57,62; H, 3,57; N, 8,76; O, 23,36; S, 6,69

Encontrado C, 57,42; H, 3,53; N, 8,99; O, 23,64; S, 6,66%

20

B. Usando anhídrido trifluoracético. Se enfria en un baño de agua-hielo, una solución de 1,0 g. (2 mmol) de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 0,34 ml (2,6 mmol) de trietilamina en 25 ml. de dioxano. Mientras se agita la mezcla se le añaden 0,36 ml. (2,6 mmol) de anhídrido trifluoracético. La agitación continua durante 30 minutos, y se le añaden 10 ml. de agua. Precipita la iso-imida, se filtra y se seca. Rendimiento: 840 mg. (87%). El producto es idéntico (IR, p. de fusión) al material preparado por el método A.

25

30

Ejemplo 19



1 Sal de hidrocioruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de p-Nitrobencilo.

5 Una solución de 960 mg. (2 mmol) de 7-fta-  
lisoimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo  
en 30 ml. de THF seco se enfria en un baño de agua-hielo  
y se le añaden 0,075 ml. de hidrazina anhidra. Se agita  
la mezcla durante 5 minutos y se evaporan sobre un rotava-  
por unos 20 ml. del disolvente. Se añaden a la mezcla re-  
sultante unos 4 ml. de HCl 1N, y la mezcla se calienta en  
10 un baño de vapor durante 5 minutos. Se deja la mezcla ca-  
lentada durante 30 minutos a la temperatura ambiente, des-  
pues de lo cual, se filtra el precipitado de dicetoftalazi-  
na (p. de fusión 340-343º). Se evapora el filtrado a seque-  
dad dando 750 mg (98%) de la sal de hidrocioruro del ester  
15 7-ADCA de p-nitrobencílico.

Ejemplo 20

7-fenilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-Nitro-  
bencilo.

20 A una suspensión de 7-ftalisoimido-3-metil-  
3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (480 mg, 1 mmol) en  
tetrahidrofurano, se le añade a 0,2 Hidrazina anhidra (0,033  
ml, 1,06 mmol). Después de 10 minutos, se evapora la mezcla  
a sequedad. Se recoge el residuo en acetona (15 ml) y tetra-  
hidrofurano (15 ml) y se añade cloruro de fenilacetilo -  
25 (0,28 ml, 2,2 mmol). Después de calentarse a reflujo duran-  
te 30 minutos, se enfria la mezcla y se evapora a vacio -  
hasta sequedad. Se recoge el producto en cloroformo (50 ml)  
y se lava sucesivamente con HCl 1N (30 ml); bicarbonato só-  
dico al 10% (40 ml) y salmuera (40 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>  
30 y se evapora a vacio hasta sequedad. El producto, incoloro



1975

1 se suspende en acetato de etilo (12 ml). La filtración -  
proporciona 7-fenilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de p-nitrobencilo (280 mg. 60%). La recristalización  
5 en acetato de etilo proporciona una muestra analítica: p.  
de fusión 272-230<sup>o</sup>; IR (KBr) 1772, 1732 y 1652 cm<sup>-1</sup>; RMN  
(CDCl<sub>3</sub>/DMSO<sub>d-6</sub>), 2,17 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,23 y 3,54 (ABq, 2,  
J=17 Hz), 3,62 (s, 2, cadena lateral CH<sub>2</sub>), 4,98 (d, 1, J=  
4,5 Hz), 5,39 (s, 2, ester de CH<sub>2</sub>), 5,60 (dd, 1, J= 4,5 y  
8,0 Hz), 7,34 (s, 5, ArH) y 7,90 (m, 4, ArH).

10 Anal. calcd. para: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S:  
C, 59,09; H, 4,53; N, 8,99; O, 20,53; S, 6,86  
Encontrado C, 58,92; H, 4,24; N, 9,21; O, 20,40; S, 6,64

Ejemplo 21

15 7-(3'-carboxi)acrilamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de terc-Butilo.

Una solución de 656 mg. (2 mmol) de 7-amino-  
-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-Butilo y 196  
mg. (2 mmol) de anhídrido maleico en 20 ml. de benceno se  
calientan a reflujo durante 1/2 hora, se enfría, y se eva-  
20 pora a vacío hasta sequedad. La cromatografía con capa fina  
indica que no existe material de partida y que hay un pro-  
ducto que se desplaza lentamente: RMN (CDCl<sub>3</sub>) 94 (s, 9, -  
terc-Bu), 127 (s, 3, OAc), 207 y 216 (ABq, 2, J= 20 Hz), -  
293 y 307 (ABq, J=14,0 CH<sub>2</sub>OAc), 305 (1, d, J=4,5, acetidi-  
25 nona H), 350 (1, q, J=4,5 y 8,0 Hz, acetidinona H), 390  
(2H, 9, J=12 y 2,0 Hz), 534 (1, d, J=8,0, NH) y 806 Hz -  
(1, ancho, s, COOH).

Ejemplo 22

30 7-isomaleonido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de  
terc-Butilo.



1 A. Usando N,N'-d ciclohexilcarbodiimida. A una solución  
de 2,13 g. (5 mmol) de 7-(3'-carboxi)acrilamido-3-aceto-  
ximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, en 150 ml.  
de cloruro de metileno, se le añade a temperatura ambien-  
5 te, 1,02 g (5 mmol) de N,N'-d ciclohexilcarbodiimida. La  
solución resultante, se agita durante 1 hora a temperatu-  
ra ambiente, se filtra, y el filtrado se evapora a vacío  
hasta sequedad. El producto resultante se recoge en aceta-  
to de etilo (40 ml) y se lava sucesivamente con HCl diluí-  
do, agua, solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10%, y salmuera, secándo-  
10 se sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación a vacío de la mezcla propor-  
ciona una espuma marrón (1,85 g). El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)  
indica una muestra limpia de 7-isomaleido-3-acetoximetil-  
-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo; 93 (9, s, terc-Bu),  
125 (3, s, OAc), 204 y 216 (2, ABq, J=18 Hz), 291 y 305 -  
15 (2, ABq, J=14 Hz, CH<sub>2</sub>OAc), 306 (1, d, J=4,5 Hz), 346 (1,  
d, J=4,5 Hz, acetidinona H), 405 y 444 (2, d, J=6 Hz iso-  
maleimida H).

20 B. Usando anhídrido trifluoracético. A una solución de -  
852 mg. (2 mmol) de 7-(3'carboxi)acrilamido-3-acetoximetil-  
3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en 25 ml. de tetrahi-  
drofurano se le añaden a temperatura ambiente 0,28 ml. -  
(2 mmol) de trietilamina seguidos de 0,30 ml. (2 mmol) de  
anhídrido trifluoracético. Después de 20 minutos a tempe-  
25 ratura ambiente la mezcla de reacción se evapora a vacío  
hasta sequedad. El producto crudo se recoge en 20 ml. de  
acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub>  
al 10% y salmuera, y entonces se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. La eva-  
30 poración a vacío proporciona 530 mg. de una espuma marrón  
identificada como 7-isomaleimido-3-acetoximetil-3-cefem-4-



1 -carboxilato de terc-butilo. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 93 (9, s, terc-  
Bu), 125 (3, s, OAc), 204 y 216 (2, ABq,  $J=18$  Hz), 291 y  
305 (2, ABq,  $J=14$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 306 (1, d,  $J=4,5$  Hz) 346  
5 (1, d,  $J=4,5$  Hz, acetidinona H), y 405 y 444 (2, d's,  $J=6$   
Hz, isomaleimida H).

Ejemplo 23

7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-Buti-  
lo.

10 A una solución de 408 mg (1 mmol) de 7-iso-  
maleimido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-bu-  
tilo en 15 ml. de tetrahidrofurano, se le añade a  $0^\circ\text{C}$  -  
0,032 ml. (1 mmol) de hidrazina anhidra. Después de 10 mi-  
15 nutos a  $0^\circ\text{C}$  la mezcla de reacción se evapora a sequedad.  
El residuo se disuelve en una mezcla de 4 ml. de tetrahi-  
drofurano y 2,5 ml. de HCl 1N, y se calienta la mezcla en  
un baño de vapor durante unos 3 minutos. Después se deja -  
reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante media  
hora, se elimina el tetrahidrofurano a vacío, y se añaden  
20 10 ml. de agua. La capa acuosa ácida se lava con acetato  
de etilo (2x10 ml.). Se añade acetato de etilo (15 ml.) y  
se ajusta el pH de la capa acuosa a 8 con  $\text{NaHCO}_3$ . Se sepa-  
ra la capa orgánica, se lava con salmuera, se seca sobre  
 $\text{MgSO}_4$ . La evaporación a vacío proporciona 75 mg. de un pro-  
25 ducto amorfo color pardo. Los datos de RMN y CCF muestran  
que el producto es idéntico al auténtico 7-amino-3-acetxi-  
metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo 24

6-(2' - carboxibenzamido) penicilinato de Benzhidrilo.

30 A una solución de 6-ftalimido penicilina-  
to de benzhidrilo (2,56 g. 5 mmol) en 50 ml. de tetrahidro



1 furano se le añaden, a 0°C, 1,35 g. (5,5 mmol) de  $\text{Na}_2\text{S}$ .  
 9 $\text{H}_2\text{O}$  y 50 ml. de agua helada. Después de 10 minutos a 0°C  
 se añaden 5 ml. de HCl 1,0N y el volumen de la mezcla se  
 reduce a vacío hasta 50 ml. y se lava con dos porciones  
 5 de 50 ml. de acetato de etilo. Se ajusta a 4 el pH de la  
 capa acuosa con HCl concentrado y entonces se extrae con 50  
 ml. de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se la-  
 va con salmuera y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . La evaporación a va-  
cío proporciona 6-(2'-carboxibenzamido) penicilinato de  
 10 benzhidrilo en forma de espuma incolora: RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 73  
 (3, s), 92 (3, s), 269 (1, s, H-3), 335-355 (2, m, azetidi-  
 nona) 413 (1, s  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ ) y 430 - 480 Hz (14, m, ArH).

## Ejemplo 25

6-ftalisoimido penicilinato de Benzhidrilo-

15 A. Usando anhídrido trifluoroacético.- A una solución de -  
 530 mg. (1 mmol) de 6-(2'-carboxibenzamido) penicilinato  
 de benzhidrilo en 10 ml. de dioxano seco se le añaden 0,14  
 ml. (1 mmol) de trietilamina y 0,15 ml. (1 mmol) de anhi-  
 20 drido trifluoroacético. Después de 10 minutos a la tempera-  
 tura ambiente la mezcla de reacción amarilla se vierte en  
 50 ml. de agua helada (más unos 20 g. de hielo). Después  
 que el hielo funde en la solución acuosa el precipitado li-  
 geramente amarillo se filtra proporcionando 290 mg. (des-  
 25 pués de seco) de un sólido amarillo amorfo. El espectro RMN  
 es consistente para 6-ftalisoimido penicilinato de benzhi-  
 drilo en: RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 77 (3, s), 99 (3, s) 278 (1, s, H-3)  
 342 (2, q, J=4, o, azetidinona H), 420 (1, s)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$  y  
 430-490 (14, m, ArH).

30 B. Usando N,N'-diciclohexilcarbodiimida- A una solución de  
 265 mg. (0,5 mmol) de 6-(2'-carboxibenzamido) penicilinato



1975

1 de benzhidrilo en 7 ml. de cloruro de metileno no se le añaden 102 mg. (0,5 mmol) de N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Después de 1/2 hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora a vacío hasta  
5 sequedad. El espectro RMN muestra que el producto crudo es una muestra limpia de 6-ftalisomido penicilinato de benzhidrilo.

Ejemplo 26

6-amino penicilinato de benzhidrilo.

10 A una solución de 1 mmol. de 6-ftalisomido penicilinato de benzhidrilo en 35 ml. de tetrahidrofurano seco a  $-76^{\circ}$  C se añade una solución de 0,053 ml (1 mmol) de metilhidrazina en 5 ml. de tetrahidrofurano. La solución se saca del baño de acetona-hielo seco y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de una  
15 hora. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a vacío y el residuo del producto se recoge en 15 ml. de  $\text{CHCl}_3$ . La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente por una hora, durante la cual precipita metilftalhidrazida (p. de fusión  
20  $243-245^{\circ}$  C). La filtración y evaporación a vacío del filtrado da una espuma ligeramente coloreada que se recoge en 20 ml. de acetato de etilo y se extrae dos veces con 10 ml. de  $\text{HCl}$  0,05N. Los extractos ácidos acuosos se combinan y se añaden gota a gota a una suspensión agitada de 25 ml. de -  
25 acetato de etilo y 25 ml. de solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 10%. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . La evaporación da una espuma incolora. La cromatografía en capa fina (CCF) y el espectro RMN de la espuma corresponden a la estructura del compuesto del título.

30 Ejemplo 27



1

Acido 6-ftalisoimido penicilánico.

5

A. Usando anhídrido de trifluoroacético. A una solución de 364 mg (1 mmol) de ácido 6-(2'-carboxibenzamido) penicilánico en 15 ml. de dioxano seco a temperatura ambiente se añaden 0,42 ml. (3 mmol) de trietilamina seguidos de 0,30 ml. (2 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Después de 15 minutos la mezcla amarilla de reacción se vierte en una mezcla de 50 ml. de agua, 20 g. de hielo y 0,07 ml. (0,5 mmol) de trietilamina. El precipitado finamente dividido que se forma se filtra, se lava con agua y se seca a vacío para dar 190 mg. de un sólido amorfo ligeramente amarillo. El espectro de RMN indica trazas de ácido 6-ftalimido penicilánico, pero la mayor parte del producto se identifica como ácido 6-ftalisoimido penicilánico: RMN (CDCl<sub>3</sub>) 99 (3, s), 104 (3, s), 277 (1, s, H-3), 344 (2, singlete como q, azetidionona H) y 472 Hz (4, n, ArH).

10

15

B. Usando N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

20

A una solución de 1,45 g. (4 mmol) de ácido 6-(2'-carboxibenzamido) penicilánico en 40 ml. de cloruro de metileno se añaden 1,0g. (4 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Después de 1/2 hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora a vacío hasta sequedad. El espectro RMN indica una mezcla 3:1 de ftalisoimida y de la ftalimida respectivamente.

25

Ejemplo 28

6-(2'-carboxibenzamido)penicilinato de p-Metoxibencilo.

30

A una solución de 6-ftalimido penicilinato de p-metoxibencilo (2,33 g., 5 mmol) en 50 ml. de tetrahidrofurano a 0°C se añaden 1,35 g. (5,5 mmol) de Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O y 50 ml. de agua helada. Después de 12 minutos a 0°C



MAY 1975

1 se añaden 5 ml. de HCl 1,0 N y el volumen de la mezcla se  
reduce a vacío hasta unos 50 ml. La mezcla se lava con  
dos porciones de 50 ml. de acetato de etilo. el pH de la  
5 capa acuosa se ajusta a 4,1 con HCl concentrado y se ex-  
trae con 35 ml. de acetato de etilo. El extracto de ace-  
tato de etilo se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>.  
Por evaporación a vacío hasta sequedad se obtienen 2,35 g.  
de 6-(2'-carboxibenzamido) penicilinato de p-metoxibencilo  
como espuma incolora: RMN (CDCl<sub>3</sub>) 82 (3, s) 92 (3, s), 227  
10 (3, s, OMe), 263 (1, s, H-3), 305 (2, s, CH<sub>2</sub>) 330-350 (2, m,  
β-lactam H), 400-480 (8, m, ArH), y 630 Hz (1 s, ancha,  
COOH).

Ejemplo 29

6-ftalisoimido penicilinato de p-Metoxibencilo.

15 Se añade cloroformato de etilo (0,2 ml.,  
2 mmol) a una solución de 6-(2'-carboxibenzamido)penicili-  
nato de parametoxibencilo (968 mg. 2 mmol) y trietilamina  
(0, 27 ml., 2 mmol) en 15 ml. de tetrahidrofurano a 0°C. Des-  
pués de 15 minutos a 0°C, la mezcla se deja calentar a tem-  
20 peratura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora a va-  
cío hasta sequedad. El producto crudo se recoge en 20 ml.  
de acetato de etilo y se lava sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> al  
10%, agua y salmuera. Después de secarse sobre MgSO<sub>4</sub>, la  
solución de acetato de etilo se evapora a vacío hasta se-  
25 quedad para dar 6-ftalisoimido penicilinato de p-metoxiben-  
cilo como espuma ligeramente amarilla: RMN (CDCl<sub>3</sub>) 84 (3, s)  
98 (3, s), 23, 230 (3, s, OMe), 271 (1, s, 3-H), 309 (2, s,  
CH<sub>2</sub>), 338 (2, q, J=4,0 Hz, azetidina H), 410-490 Hz (8,  
m, ArH).

30 Ejemplo 30



1 6-amino penicilinato de p-Metoxibencilo.

5 A una solución de 480 mg. (1 mmol) de 6-ftalisoimido penicilinato de p-metoxibencil en 35 ml. de tetrahidrofurano seco a -76°C se añade una solución de -  
10 0,053 ml. (1 mmol) de metilhidrazina en 5 ml. de tetrahidrofurano. La solución se quita del baño de acetona-hielo seco y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de una hora. La mezcla de reacción se evapora a vacío hasta sequedad, y el residuo del producto se recoge en 15 ml. de  $\text{CHCl}_3$ . La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora mientras precipita metilftalhidrazina (p. de fusión 243-245°C). Por filtración y evaporación a vacío del filtrado se obtiene una forma ligeramente coloreada, que se recoge en 20 ml. de acetato de etilo y se extrae dos veces con 10 ml. de  $\text{ClH}$  0,05 N. Los extractos acuosos ácidos se combinan y se añaden gota a gota a una suspensión agitada de 25 ml. de acetato de etilo y una solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 10%. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . Por evaporación a vacío se obtienen 200 mg. (60%) de 6-amino penicilinato de p-metoxibencilo como espuma incolora: RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 85 (3,s), 97 (3,s), 231 (3,s, $\text{OCH}_3$ ), 266 (1, s H-3), 274 (1, d,  $J=4,0$  Hz, azetidiona H) y 410-450 Hz (4, m, ArH); espec. de masas m/c 336,  $\text{M}^+$ .

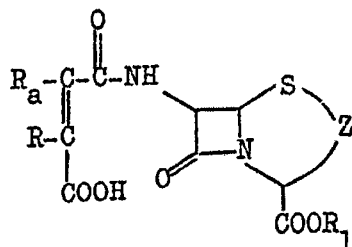
25 En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30 1. Un procedimiento para escindir la función del ácidoámico de un compuesto que tiene de fórmula:



1

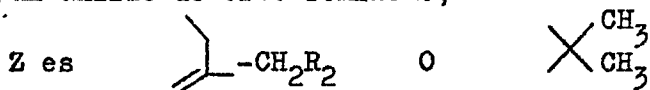


I

5

en la que R y R<sub>a</sub> son hidrógeno, O R y R<sub>a</sub> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de orto-fenileno;

10

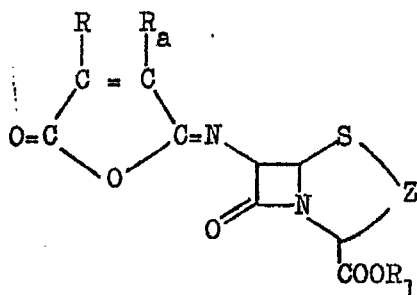


R<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo protector del carboxi; y R<sub>2</sub> es hidrógeno, acetoxi, metoxi, metiltio, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio, o (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio; caracterizado por

15

(1) deshidratar dicho compuesto para formar la isoimida correspondiente que tiene por fórmula

20



II

25

(2) reaccionar dicha isoimida con una hidrazina de fórmula R<sub>3</sub>HNNHR<sub>4</sub> en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> independientemente son hidrógeno o metilo y

30

(3) a) reaccionar la mezcla de reacción del antedicho tratamiento de hidrazina con un haluro de acilo - para producir la correspondiente cefalosporina de 7-acilamido o penicilina de 6-acilamido



1

b) cuando al menos uno de  $R_3$  y  $R_4$  es metilo, recuperar la cefalosporina de 7-amino o penicilina de 6-amino correspondiente a partir de la mezcla de reacción del antedicho tratamiento de hidrazina; o

5

c) cuando  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno, calentar la mezcla de reacción del antedicho tratamiento de hidrazina a una temperatura entre 50°C y 100°C aproximadamente para producir la cefalosporina de 7-amino o penicilina de 6-amino correspondiente; o

10

d) cuando  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno, reaccionar la mezcla de reacción del antedicho tratamiento de hidrazina con ácido para producir la cefalosporina de 7-amino o penicilina de 6-amino correspondiente en la forma de su sal de adición de ácido.

15

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de ácidoámico se deshidrata por tratamiento con N,N'-díciclohexilcarbodiimida en un disolvente inerte a una temperatura entre 0° y 30°C aproximadamente.

20

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto ácidoámico se deshidrata por tratamiento con anhídrido de trifluoroacético en presencia de una amina terciaria a una temperatura entre 0° y 30°C aproximadamente.

25

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de ácidoámico en el que  $R_1$  es un grupo protector del carboxi se deshidrata por tratamiento con un cloroformato de alquilo en presencia de una amina terciaria a una temperatura entre -20° y + 5°C aproximadamente, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente

30



1 te.

5

10

15

20

25

*Re*

30

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la isoimida se hace reaccionar primeramente con hasta un equivalente de una hidrazina en la que  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno por equivalente de la isoimida a una temperatura entre, aproximadamente,  $-76^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente, durante aproximadamente de 1 a 10 minutos, y la mezcla de reacción resultante se hace reaccionar con, aproximadamente, de 1 a 2 equivalentes de un ácido seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico y ácido sulfúrico por equivalente de la isoimida original durante aproximadamente de 5 a 10 minutos para producir la cefalosporina o penicilina de amino correspondiente en la forma de su sal de adición de ácido.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la isoimida se hace reaccionar primeramente con hasta un equivalente de una hidrazina, en la que al menos uno de  $R_3$  y  $R_4$  es metilo, por equivalente de la isoimida a una temperatura entre  $-76^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente, aproximadamente, durante 1 a 10 minutos para producir la cefalosporina o penicilina de amino correspondiente.

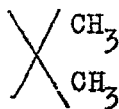
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se escinde la función del ácidoámico de un compuesto de la fórmula I, en la que R y  $R_a$  son hidrógeno.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se escinde -

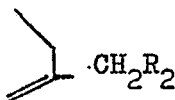


1 la función del ácidoámico de un compuesto de fórmula I en  
la que R y R<sub>a</sub> tomados juntamente con los átomos de carbono  
a los que están unidos representan un anillo de orto-fenile  
no.

5 9. Procedimiento según cualquiera de las -  
reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se escinde la  
función del ácidoámico de un compuesto de fórmula I en que  
Z es



10. Procedimiento según cualquiera de las  
reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se escinde la  
función del ácidoámico de un compuesto de fórmula I en el  
que Z es



11. Se reivindica por último como objeto -  
sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se  
solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA ESCINDIR LA FUNCION DEL  
20 ACIDO AMICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente Memoria descriptiva que consta de cincuenta  
y seis páginas mecanografiadas.

25 Madrid, 18 junio de 1.974

BERNARDO UNGRIA

p.p.

