

P.- 58.164

3.112.789

"Cephalosporin 186"

428800

30 AGO. 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. Co7D 501/00

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA DESACILACION EN N DE UN
COMPUESTO DE 7-ACILAMIDO-3-HIDROXIMETIL-CEFALOS-
PORINA"

(Clase Internacional Co7d)

10-8-74

- 1 -

Este invento se refiere a la desacilación en N de compuestos de cefalosporina para obtener 7-amino-cefalosporinas de valor en calidad de productos intermedios en la preparación de antibióticos de cefalosporina. Más particularmente el invento se refiere a la desacilación en N de compuestos de cefalosporina que llevan un grupo hidroximetilo en la posición 3.

Las 3-hidroximetil-cefalosporinas pueden encontrarse tanto como materiales de partida como productos intermedios en la síntesis de antibióticos de cefalosporina, siendo un ejemplo de compuestos de 3-hidroximetilo la desacetil-cefalosporina C, es decir, el ácido (6R,7R)-7-(R-5-amino-5-carboxi-pentanamido)-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico, que es un constituyente importante de los caldos de fermentación de cefalosporina C. En la conversión de tales compuestos en antibióticos de cefalosporina será necesario en muchos casos desacilar y subsiguientemente volver a acilar el grupo 7-amino con el fin de formar el grupo 3-acilamido deseado del antibiótico, y la capacidad para 3-hidroximetil-cefalosporinas desaciladas en N de un modo eficaz es hasta el momento de bastante importancia en la química de las cefalosporinas.

Una técnica de desacilación en N que ha sido ampliamente propuesta para el tratamiento de, entre otras, las 3-aciloxi-cefalosporinas es la técnica del "haluro de

imida", que generalmente implica la reacción de una cefalosporina protegida en el carboxilo con un reactivo formador de haluro de imida, convertir el haluro de imida así formado en un imino-éter, y escindir el éter por ejemplo mediante hidrólisis o alcoholisis, para proporcionar la 7-amino-cefalosporina deseada. En vista de las descripciones previas referentes a esta técnica, sin embargo, la totalidad de las cuales han establecido la necesidad de desactivar por sustitución los grupos reactivos ya presentes en la molécula de cefalosporina, no se podría esperar que la técnica fuera adecuada para la desacilación en N de 3-hidroximetil-cefalosporina.

Así, por ejemplo, la patente Británica N^o 1.041.985 que describe una técnica del haluro de imida para la desacilación en N del derivado de cefalosporina C que tienen un grupo hidroximetilo esterificado en la posición 3 o una agrupación de lactona formada por reacción de un grupo 3-hidroximetilo con el grupo 4-carboxi, establece que los grupos amino y carboxi libres presentes en la molécula de cefalosporina deben ser bloqueados antes de la reacción de desacilación. Este requerimiento de bloquear tales sustituyentes activos está reiterado en las patentes Británicas N^o 1.119.806; 1.227.014 y 1.244.191, y está especialmente puesto de manifiesto en la patente Británica N^o 1.239.814. Todas las memorias descriptivas

5 anteriormente mencionadas se refieren a la desacilación de compuestos de cefalosporina que contienen grupos 3-aciloximetilo o 3-metilo o un grupo lactona entre las posiciones 3 y 4, es decir grupos que no participan en la reacción de desacilación, y por consiguiente no hay descripción de que puedan estar presentes sustituyentes reactivos tales como grupos 3-hidroximetilo que no sean inertes para las condiciones de reacción.

10 Además, la técnica anterior referente al método del haluro de imida indica que la presencia de alcoholes debe evitarse durante la etapa de formación del haluro de imida. Así, por ejemplo, en la patente Británica anteriormente mencionada N° 1.227.014 se establece que esta etapa debe efectuarse en "un disolvente líquido orgánico anhídrido no hidroxilado", aunque la patente Británica N° 1.239.814 establece en relación con los disolventes que pueden emplearse en esta etapa, que cuando se emplea cloroformo debe estar exento de alcohol. Por esta razón de nuevo no se debe esperar que las 3-hidroximetil-
15 -cefalosporinas sean utilizables en calidad de materiales de partida en el procedimiento del haluro de imida en vista de las posibilidades de interferencia por el sustituyente de la posición 3 alcohólico en la formación del haluro de imida.

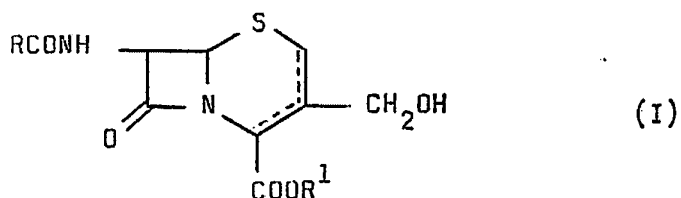
25 Los autores del presente invento han encontra-

do ahora, sin embargo, con una sorpresa considerable, que las 3-hidroximetil-cefalosporinas pueden ser desaciladas en N satisfactoriamente empleando la técnica del haluro de imida anteriormente descrita, transcurriendo la reacción con excelente rendimiento y estando acompañada por la conversión del grupo 3-hidroximetilo en un grupo 3-halometilo, una de cuyas etapas para diversos fines es inherentemente deseable. La desacilación está sustancialmente exenta de reacciones secundarias resultantes de la presencia de un grupo hidroxílico alcohólico activo en el sustituyente en la posición 3, tal como la reacción de cualesquiera grupos 3-hidroximetilo con grupos de haluro de imida intermedios o con otros centros reactivos en la molécula de cefalosporina, que puedan haber sido esperadas en vista de la técnica anterior previamente discutida. Además, se ha encontrado que el producto de 3-halometil-cefalosporina es estable en las condiciones de reacción y a pesar de la tendencia conocida de tales compuestos a experimentar un fácil desplazamiento nucleófilo de los sustituyentes de halógeno en el grupo de la posición 3, son mínimas las reacciones secundarias que implican la cadena lateral de 3-halometilo.

Por consiguiente de acuerdo con un aspecto del presente invento se crea un procedimiento para la desacilación en N de un compuesto de 7-acilamido-3-hidroximetil-

-cefalosporina que comprende: (A) poner en contacto un derivado de éster de dicho compuesto, en el cual son bloqueados cualesquiera grupos reactivos diferentes del grupo 3-hidroximetilo, por ejemplo un compuesto de la fórmula general:

5



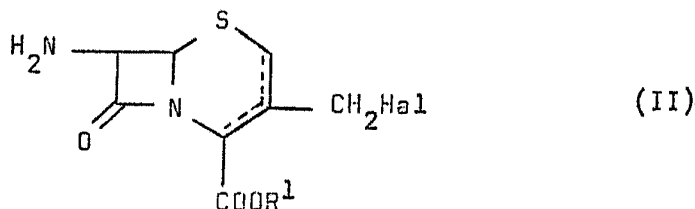
10

(en la que RCO- representa un grupo acilo carboxílico, R¹ representa un grupo bloqueante carboxílico el cual es el residuo de formación de éster con alcohol o fenol de la fórmula R¹OH, y la línea de puntos entre las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto puede ser un isómero de cef-2-em o de cef-3-em o una mezcla de los mismos), con un reactivo formador de haluro de imida especialmente pentacloruro de fósforo, en presencia de una base; (B) poner en contacto el producto de (A) con un compuesto formador de imino-éter; y (C) escindir el producto de (B), por ejemplo, por hidrólisis o alcoholisis, para proporcionar un 7-amino-3-halometil-cefalosporina correspondiente, por ejemplo un compuesto de la fórmula general:

20

25

5



10 (en la que R^1 y la línea de puntos tiene los significados antes definidos y Hal representa un átomo de halógeno, es decir, cloro, bromo o yodo) en el caso de un material de partida de la fórmula I.

15 Debe advertirse que las fórmulas I y II anteriores son fórmulas de esqueleto e incluyen dentro de su alcance compuestos no específicamente abarcados por lo tanto estructuralmente, por ejemplo cefalosporinas sustituidas en la posición 2, tales como derivados de 2-metilo, 2-metileno y 2,2-dimetilo y cefalosporinas sustituidas en la posición 7α , por ejemplo en las que el sustituyente 7α es un grupo alcohol inferior (por ejemplo $C_{1..4}$), alcohilo o alcoholitio.

20

(A) Reacción con reactivo formador de haluro de imida

Esta reacción se efectúa en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, que ventajosamente tiene un pK_b tal como se mide en agua a $25^\circ C$ en el intervalo de 4-6. Las bases orgánicas adecuadas incluyen por consi-

25

guiente aminas terciarias tales como por ejemplo, anilinas disustituidas en N,N, por ejemplo N,N-dimetilanilina, o N,N-distilanilina, y bases heterocíclicas de tipo piridínico por ejemplo piridina, quinoleína, colidina, lutidina o una picolina.

5

La reacción se efectúa convenientemente en solución en un disolvente orgánico inerte tal como hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o 1,1-dicloroetano.

10

Aunque se emplee el pentacloruro fosforoso en calidad de reactivo formador del haluro de imida, la reacción se efectúa convenientemente haciendo reaccionar tricloruro de fósforo y cloro en un disolvente de reacción elegido para generar pentacloruro de fósforo in situ, y luego añadir el éster de 7-acilamido-3-hidroxi-metil-cefalosporina y la base, preferiblemente en solución en el mismo disolvente. Alternativamente si la base utilizada en la etapa de formación del haluro de imida es inerte a la acción de pentacloruro de fósforo, siendo la piridina un ejemplo de una base inerte adecuada para este fin, puede prepararse un complejo de la base y pentacloruro de fósforo, por ejemplo, in situ mediante la reacción de cloro con una mezcla de dicloruro de fósforo y la base, y el complejo resultante se usa para tratar el compuesto de 7-acilamido-3-hidroxi-metil-cefalosporina. Cuando se usa di

15

20

25

rectamente pentacloruro de fósforo se emplea convenientemente en forma finamente dividida, por ejemplo de un tamaño de partícula de aproximadamente 10 mallas (de las normas de tamices británicas).

5 Deben emplearse al menos un mol, deseablemente al menos dos moles del reactivo formador de haluro de imida.

10 Cuando se emplea pentacloruro de fósforo éste puede emplearse convenientemente en exceso, y pueden emplearse cantidades de hasta un exceso de 20 molar. Llega a ser antieconómico emplear un gran exceso y se prefiere trabajar con el compuesto de cefalosporina y el pentacloruro de fósforo en proporciones molares de, por ejemplo, 1:1 a 1:10, deseablemente 1:2 a 1:5.

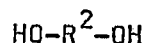
15 La temperatura para la reacción del reactivo formador del haluro de imida con la cefalosporina puede ser de -50° a $+ 50^{\circ}\text{C}$. La temperatura óptima dependerá, en algún grado al menos, de los reaccionantes empleados. Ventajosamente se opera dentro de un margen de temperatura de -30°C a $+ 30^{\circ}\text{C}$, por ejemplo -10° a $+ 20^{\circ}\text{C}$.

20 (B) Reacción con el compuesto formador de imino-éster

25 El compuesto formador de imino-éster es ventajosamente un alcohol inferior, es decir un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o isobutanol,

siendo conveniente el empleo de metanol en este respecto.

Otros compuestos formadores de imino-éter que pueden usarse incluyen dioles de la fórmula:



5 en la que R^2 es un grupo alcohileno o cicloalcohileno divalente que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono en la cadena carbonada que une los átomos de oxígeno. Tales dioles incluyen etilenglicol, propano-1,2- y -1,3-diol y los diversos butanodiolos, por ejemplo butano-1,3-diol.

10 El compuesto formador de imino-éter puede emplearse en un exceso molar sustancial, por ejemplo en una cantidad de hasta 75, y posiblemente incluso de 100 moles en exceso sobre el compuesto de cefalosporina.

15 Aunque el compuesto formador de imino-éter puede añadirse a la solución de reacción, se prefiere añadir la solución de reacción al compuesto formador de imino-éter, dado que esta técnica permite un mejor control del sistema de reacción en gran escala.

20 La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de un ácido sustancialmente anhidro, por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico concentrado o ácido p-toluensulfónico.

25 La temperatura durante la reacción puede en general ser desde -50° a $+40^{\circ}\text{C}$, por ejemplo -30° a $+30^{\circ}\text{C}$, dependiendo la temperatura óptima, en alguna extensión al

menos, de los reaccionantes empleados.

(C) Escisión

5 El producto de la etapa (B) puede escindirse pa
ra obtener el compuesto de 7-amino por hidrólisis, por
ejemplo poniendo en contacto la solución de reacción con
agua o un medio acuoso, o por alcoholisis, por ejemplo
empleando un alcohol inferior tal como metanol. La esci-
sión se efectúa deseablemente en condiciones ácidas, que
frecuentemente resultarán de etapas previas, puesto que
10 esto tiende a conducir la reacción hasta completarse. Si
es necesario ácido adicional, pueden emplearse ácidos que
incluyen ácidos minerales y orgánicos tales como ácido
clorhídrico ácido p-toluensulfónico, ácido nítrico. ácido
fosfórico, ácido sulfúrico o ácido fórmico.

15 Es conveniente efectuar esta reacción con agua
(por ejemplo a -5° a $+ 30^{\circ}\text{C}$), asegurando que las etapas
previas son efectuadas de modo que se derive de las mismas
suficiente ácido. El compuesto 7-amino puede subsiguiente-
mente ser recuperado elevando el pH de la solución de reac-
20 ción y aislando el compuesto por evaporación del disolven-
te de la solución de reacción.

25 En muchos casos, sin embargo, puede ser preferi-
do emplear el producto 7-amino resultante de la escisión
directamente en una transformación sintética subsiguiente
sin aislamiento intermedio. Así por ejemplo, la solución

de reacción resultante de la escisión puede tratarse directamente con un agente de acilación para introducir el grupo 7-acilo deseado en el producto final. Esta forma de evitar el aislamiento de las 7-amino-cefalosporinas puede ser ventajosa porque los compuestos de 7-amino-3-halometi
5 lo son generalmente menos estables que sus correspondientes de 7-acilamido y por consiguiente son menos fácilmente purificados y requieren más cuidado en su manipulación.

El resto acilo en el grupo acilamido de la posición 7 en el material de partida de cefalosporina, es decir el grupo RCO- en la fórmula I, puede en general ser cualquiera del amplio margen de posibles grupos acilos formadores de amida descritos en la bibliografía de cefalosporina, con la condición de que los sustituyentes reactivos tales como los grupos amino, carboxi e hidroxilo estén
10 previamente desactivados por sustitución. Así, el grupo RCO- puede por ejemplo ser un grupo acilo carboxílico que contiene 1-20 átomos de carbono. Grupos acílicos específicos son ilustrados en la lista que se acompaña que no se
15 pretende que sea exhaustiva:-

(i) $R^U C_n H_{2n} CO-$ en donde R^U es un grupo arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalcohilo, arilo sustituido, cicloalcohilo sustituido, cicloalcadienilo, o un grupo heterocíclico no aromático o mesoiónico y n es 0 o un número entero de 1-4. Ejemplos de este grupo incluyen fenil
20
25

acetilo; tien-2- y -3-ilacetilo; 3- y 4-isoxazolilaceti-
 lo ambos sustituidos o no sustituidos; piridilacetilo,
 tetrazolilacetilo o un grupo sidnonacetilo. Cuando n es
 distinto de 0, especialmente cuando n es 1, el átomo de
 5 carbono α del grupo acilo puede estar sustituido, por
 ejemplo, por un grupo esterificado (por ejemplo un grupo
 aciloxi) o un grupo amino bloqueado (por ejemplo un gru-
 po amino sustituido por cualquiera de los grupos bloquean-
 tes especificados más adelante); ejemplos de grupos aci-
 10^o los sustituidos en α de este tipo incluyen 2-hidroxi-2-
 -fenilacetilo esterificado y 2-amino-2-fenilacetil blo-
 queado en N.

(ii) $C_n H_{2n+1} CO-$ en donde n es 0 o un número entero
 de 1-7. El grupo alcoholilo puede ser lineal o ramificado y
 15 puede estar sustituido por ejemplo, un grupo ciano, un
 grupo carboxi bloqueado (por ejemplo esterificado) (por
 ejemplo un grupo alcoxicarbonilo), un grupo hidroxil este-
 rificado, un grupo amino bloqueado o un grupo carboxi-
 carbonilo ($-CO.COOH$) bloqueado. Ejemplos de tales grupos
 20 incluyen formilo, glutarilo, y R-5-amino-5-carboxipenta-
 noilo bloqueado en N (por ejemplo N-etoxicarbonilo).

(iii) $R^U \underset{\substack{| \\ R^W}}{Z} C \overset{\substack{| \\ R^V}}{CO}-$ en la que R^U tiene el mismo signifi-
 25 cado anteriormente definido en (i) y además puede ser ben

cilo y R^V y R^W que pueden ser iguales o diferentes representan cada uno, hidrógeno, fenilo, bencilo, feniletilo o alcoholo inferior y Z es un átomo de oxígeno o azufre. Ejemplos de este grupo incluyen fenoxiacetilo o piridil-
5 tioacetilo.

Los grupos amino presentes en el resto acilo pueden, por ejemplo, estar protegidos por sustitución mediante un grupo bloqueante monovalente o divalente, incluyendo los grupos adecuados, grupos acilo, por ejemplo
10 alcancilo inferior tal como acetilo, alcancilo inferior sustituido, por ejemplo haloalcancilo inferior, tal como fenilacetilo, y aroilo tal como benzoilo o ftaloilo; grupos alcoxycarbonilo inferior tales como etoxycarbonilo, isobutiloxycarbonilo o t-butoxycarbonilo y grupos alcoxycarbonílicos inferiores sustituidos tales como por ejemplo
15 haloalcoxycarbonilo inferior tal como 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo; grupos arilo-alcoxycarbonilo inferior tal como benciloxycarbonilo; grupos sulfonilo, por ejemplo alcoholisulfonilo inferior tal como metanosulfonilo y aril
20 sulfonilo tales como bencenosulfonilo o p-toluensulfonilo; grupos ilideno formados por reacción con un aldehído o cetona que forman una base de Schiff, por ejemplo benzaldehído, salicilaldehído o éster acetoacético; y grupos divalentes tales que el átomo de nitrógeno forma parte del
25 anillo de dihidropiridina (grupos protectores de la últi-

ma clase son los obtenidos, por ejemplo, mediante reacción con formaldehído y un β -cetoéster, por ejemplo el éster acetoacético, tal como se describe en la patente Belga Nº 771.694 de la firma solicitante).

5 Los grupos hidroxílicos presentes en el resto acilo pueden, por ejemplo, estar protegidos por sustitución con grupos acilo carboxílicos o sulfónicos de un modo similar a los grupos amino.

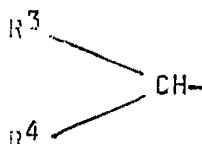
10 Los grupos carboxílicos presentes en el resto acilo pueden estar protegidos por esterificación, por ejemplo introduciendo un grupo de bloqueo carboxílico R^1 tal como se ha definido en lo que antecede.

15 Los materiales de partida útiles en el procedimiento del invento incluyen compuestos de 3-hidroximetil-cefalosporina derivados por fermentación, por ejemplo de acetil-cefalosporina C, en la forma bloqueada en N y esterificada.

20 En general, los grupos éster que pueden ser introducidos en el grupo carboxilo de la posición 4 y para proteger cualesquiera grupos carboxilo en la cadena lateral de la posición 7 del material de partida de cefalosporina pueden ser cualquier grupo alcohólico fenólico descrito en la bibliografía con respecto a la esterificación de antibióticos de β -lactama y sus precursores; normalmente tales grupos éster contendrá 1-20 átomos de carbono.

25

Una clase preferida de grupos de bloqueo carboxílicos es la que tiene la fórmula:



5

en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico y R^4 representa un grupo orgánico, o R^3 y R^4 junto con átomos de carbono al que están unidos forman un grupo orgánico cíclico. R^3 y R^4 pueden por consiguiente seleccionarse de, por ejemplo, grupos aril o carboxílicos tales como fenilo o naftilo; anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o más átomos de O, N y S (por ejemplo tien-2-ilo, fur-2-ilo o piridin-2-ilo); grupos aralcoholo (por ejemplo que contienen un grupo arilo monocíclico y 1-6 átomos de carbono en la parte de alcoholo tal como bencilo); grupos alcohólicos sustituidos por heterociclos (por ejemplo que contienen 1-6 átomos de carbono en la parte de alcoholo, tal como tien-2-ilmetilo o fur-2-ilmetilo); grupos alcoholo (por ejemplo, que contienen 1-6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo); grupos cicloalcoholo (por ejemplo que contienen 5-7 átomos de carbono en el anillo tales como ciclopentilo o ciclohexilo); análogos insaturados de los grupos anteriores, por ejemplo grupos aralque

10

15

20

25

nilo carbocíclicos o heterocíclicos, grupos aralquenilo inferiores (por ejemplo C_{2-6}) (por ejemplo vinilo o alcohilo), y grupos cicloalquenilo (por ejemplo que contienen 5-7 átomos de carbono, tales como ciclohexilo o ciclopentadienilo); o cualquiera de los grupos precedentes sustituidos por uno o más átomos de halógeno ciano, nitró, alcoholo, alcoholisulfonilo o grupos alcoxi, los cuales últimos grupos pueden contener, por ejemplo, 1-6 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, etoxi, isopropoxi o metilsulfonilo. Alternativamente R^3 y R^4 , pueden formar junto con el átomo de carbono unido un grupo cicloalifático C_{5-20} , por ejemplo un grupo cicloalcoholo (por ejemplo que contiene 5-7 átomos de carbono, tal como ciclopentilo o ciclohexilo) o un grupo cicloalquenilo (por ejemplo que contiene 5-7 átomos de carbono, tal como ciclohexenilo o ciclopentadienilo); o un grupo heterocíclico que contiene al menos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno ó más de O, N y S (por ejemplo un grupo monocíclico tal como piranilo o piperidinilo).

Los grupos de esterificación preferidos del tipo anterior, en virtud de la facilidad con la que pueden ser subsiguientemente escindidos, por ejemplo mediante hidrólisis ácida, incluyen grupos aralcoholo carbocíclicos y heterocíclicos que contienen 1 ó 2 grupos arilo unido

al átomo C-1 de una porción de alcohol inferior (por ejemplo C₁₋₆), incluyendo ejemplos de tales grupos benci-
lo, 1-feniletilo, difenilmetilo, naftilfenilmetilo,
di(tien-2-il)metilo, fenil-(tien-2-il)metilo, y versio-
5 nes sustituidas de los grupos anteriores, por ejemplo
fenil-(o-tolil)metilo y (p-metoxifenil)fenilmetilo, aun-
que debe apreciarse que la lista no es limitativa.

El átomo de halógeno en el grupo halometilo de
la posición 3 de las cefalosporinas obtenidas de acuerdo
10 con el invento puede ser reemplazado si se desea por un
átomo de halógeno diferente, por ejemplo, empleando téc-
nicas convencionales de intercambio de halógeno. Así, por
ejemplo, un grupo 3-CH₂Cl puede ser transformado en un
grupo 3-CH₂Br o 3-CH₂I por tratamiento con iones bromuro
15 o yoduro, que derivan convenientemente de un bromuro o
yoduro de metal alcalino. Tales reacciones de intercambio
de halógeno si se desea pueden efectuarse como una etapa
intermedia en la secuencia del procedimiento del invento,
por ejemplo después de la reacción de formación del halu-
20 ro de imida.

El grupo halometilo de la posición 3 puede
transformarse, si se desea, después de intercambio de ha-
lógeno tal como se ha descrito anteriormente, en el gru-
po deseado de un antibiótico de cefalosporina particular,
25 por ejemplo, mediante desplazamiento nucleófilo del átomo

de halógeno por reacción con un compuesto que contiene un átomo nucleófilo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como se describe en la Patente Británica Nº 1.241.657 y en la patente Belga Nº 755.256, dando un compuesto en el cual el grupo metilo en la posición 3 está sustituido por el residuo de un nucleófilo.

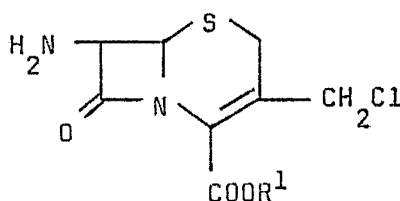
La transformación del grupo halometilo de la posición 3 que normalmente se efectúa después de reacilación del grupo 7-amino del compuesto de cefalosporina con el fin de evitar reacciones secundarias indeseables que implican este grupo amino.

Los productos del procedimiento de este invento son de considerable valor como productos intermedios sintéticos en la química de las cefalosporinas en virtud de la presencia del grupo 3-halometilo que puede transformarse en grupos tales como acetoximetilo, piridinio-metilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometilo y 1-metil- y 1-feniltetrazol-5-il-tiometilo encontrados en los antibióticos de cefalosporina tales como cefalotina, cefaloridina, cefazolina y cefamandol, y la presencia de los grupos 7-amino que pueden ser acilados para formar el grupo 7-acilamido apropiado de tales compuestos antibióticos. Puesto que el material de partida de 3-hidroximetilo puede obtenerse a un coste relativamente bajo, a partir de por ejemplo, caldos de fermentación de cefalosporina C, el proce-

dimiento del presente invento es de un valor importante en la síntesis económicas de antibióticos de cefalosporina a partir de compuestos de cefalosporina que existen en la naturaleza.

5 Así, por ejemplo la cefaloridina puede producirse por la siguiente secuencia de reacciones a partir del éster de 7-amino-3-halometil-cefalosporina producido de acuerdo con el invento:-

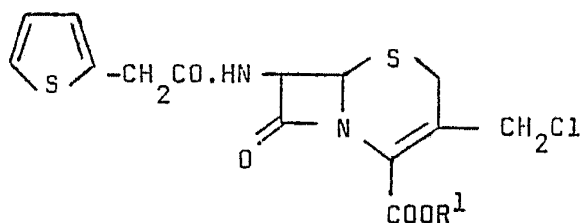
10



15

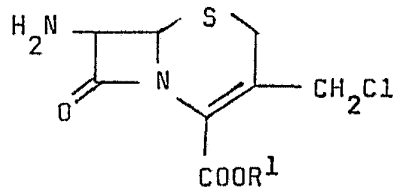
Cloruro de tien-2-ilacetilo
+ aceptor de ácido en cloruro de metileno

20



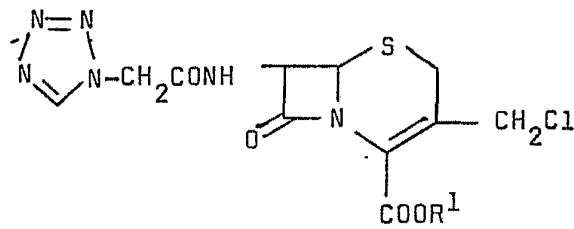
25

(II) ↓ piridina en cloruro de metileno



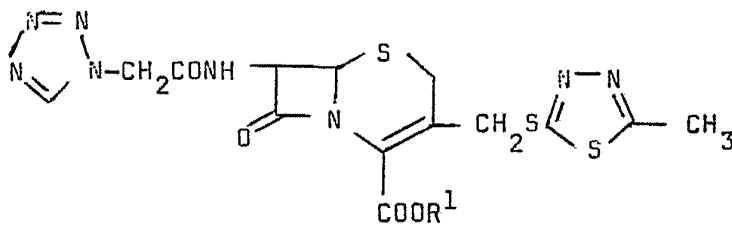
(I)

Cloruro de tetrazol-1-
ilacetilo + aceptor de áci-
do en cloruro de metileno



(II)

2-mercapto-5-metil-1,3,4-
tiadiazol + aceptor de áci-
do en cloruro de metileno



(III)

Acido fórmico en cloruro
de metileno.

Cefazolina

El grupo R¹ en las secuencias anteriores puede ser, por ejemplo, difenilmetilo. Antes de efectuar la etapa (I) en cada caso, el grupo 3-clorometilo, si se desea, puede ser convertido en el grupo 3-yodometilo, por ejemplo, por reacción con yoduro de sodio en acetona.

Además, en las secuencias anteriores el reactivo en una o más de las etapas puede emplearse como el correspondiente 1-óxido seguido por una etapa apropiada mediante una operación de conversión en el sulfuro deseado.

Con el fin del invento sea bien comprendido se dan los ejemplos siguientes a modo de ilustración. Las temperaturas se expresan en °C.

Ejemplo 1

(a) Ester bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-(R-5-carboxi-5-(3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-1-il)pentanamido)-3-hidroxi-4-carboxílico

A una solución de (6R,7R)-7-(R-5-amino-5-carboxipentanamido)-3-hidroxi-4-carboxilato potásico (70% de pureza, 12 g, 20mM) se añadió una solución al 37% de formaldehído (18,7 ml, 249 mM) y acetoacetato de etilo (25,2 ml, 199 mM) separadamente durante una ho-

ra a 5°. El pH de la solución se mantuvo en 7,0 mediante adición de solución acuosa de fosfato potásico al 25% en peso/volumen. Después de una agitación adicional de 30 minutos, la solución se extrajo con diclorometano (200 ml). Luego se añadió la solución acuosa diclorometano (150 ml) que contenía difenildiazometano (10 g, 52 mM) y la mezcla se agitó durante 45 minutos, tiempo durante el cual se ajustó el pH a 2,0 con ácido ortofosfórico. Después de la separación, la capa de disolvente se lavó con agua (200 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso/volumen (200 ml) y agua (200 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio, la solución se concentró a vacío hasta un volumen de 75 ml dando una solución del compuesto del epígrafe.

15 (b) (6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

La solución (75 ml) obtenida en (a) anteriormente fue añadida a la mezcla previamente preparada de pentacloruro de fósforo (9,2 g, 43 mM) y piridina (3,5 ml, 44 mM) en diclorometano (50 ml) a -5°. La mezcla fue agitada durante 15 minutos, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó 15°. La solución se enfrió a -10°, se añadió metanol (40 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos a 15°. La solución se lavó con agua (50 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso/volumen (100 ml) y

agua (100 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio el disolvente se separó a vacío. La goma así obtenida se redisolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió éter (75 ml). El producto fue separado por filtración y redisoluelto en diclorometano (50 ml). A esta solución se añadió 5 cloruro de tien-2-ilacetilo (2,0 g, 12,5 mM) seguido por N,N-dimetilacetamida (40 ml), y la mezcla se agitó durante una hora a 5°C. La solución se lavó con agua (100 ml), solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% en peso/volumen (100 ml) y agua (100 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separó a vacío y la goma resultante se disolvió en cloroformo:acetato de etilo 5:1 (7 ml). La solución se cromatografió en una columna de gel de sílice (50 g) empleando cloroformo-acetato de etilo (5:1) como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto del epígrafe fueron sometidas a evaporación a vacío. La goma fué tratada con éter y secada a vacío a temperatura ambiente dando el compuesto del epígrafe (1,5 g). La cromatografía en capa delgada indicaba que el producto era el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 2

Ester bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-(R-5-benzoil amino-5-carboxipentanamido)-3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico

(a) A una solución de (6R,7R)-7-R-5-amino-5-carboxi-
pentanamido)-3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxilato de pota-
sio (70% de pureza, 6,0 g, 10 mM) en agua (150 ml) se aña
dió una mezcla de cloruro de benzoílo (3,5 ml, 30 mM) y
5 acetona (5 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a
temperatura ambiente, manteniéndose el pH a 8,5 por adi-
ción de fosfato potásico acuoso al 50% en peso/volumen.
El pH se ajustó a 5,0 con ácido ortofosfórico y la solu-
ción se extrajo con cloroformo (100 ml) para separar el
10 ácido benzoico y el cloruro de benzoílo. A la solución
acuosa se añadieron acetato de etilo (90 ml) que contenía
difenildiazometano (5 g, 26 mM), diclorometano (50 ml) y
etanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos,
tiempo durante el cual el pH fue ajustado a 2,0 con ácido
15 ortofosfórico.

Después de separación se lavó la capa de disol-
vente con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%
en peso/volumen (100 ml) y agua (100 ml). El disolvente
se separó a vacío y la goma se disolvió en isopropanol
20 (25 ml) a 30°. Se añadió éter de petróleo (p. de e. 30-40,
10 ml) y la solución se enfrió a -5°. El producto se lavó
con éter de petróleo (15 ml) y se secó a vacío a tempera-
tura ambiente dando el compuesto epígrafe (10,5 g).

La cromatografía en capa delgada en placas de
25 gel de sílice GF254 empleando cloroformo:acetona:ácido

acético (80:20:1) como irrigante indicaba que el producto era principalmente el compuesto del epígrafe con trazas de impurezas.

5 (b) Fueron preparados los compuestos siguientes empleando el método del Ejemplo 2(a) pero reemplazando el cloruro de benzoilo por cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y cloruro de bencenosulfonilo respectivamente:

10 i) éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-(R-5-carboxi-5-isobutiloxicarbonilaminopentanamido)-3-hidroxi-3-em-4-carboxílico;

ii) éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-(R-5-carboxi-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)pentanamido)-3-hidroxi-3-em-4-carboxílico;

15 iii) éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-(R-5-bencenosulfonilamino-5-carboxipentanamido)-3-hidroxi-3-em-4-carboxílico.

(c) (6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacstamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

20 A una suspensión de pentacloruro de fósforo (9,2 g, 43 mM) en diclorometano (40 ml) se añadió piridina (3,5 ml, 44 mM) en diclorometano (10 ml). La mezcla fue agitada durante 15 minutos y luego enfriada a -5°. A esta mezcla se añadió una solución de éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-(R-5-benzoilamino-5-carboxi-

25

pentanamido)-3-hidroxiacetilcef-3-em-4-carboxílico (15,0 g, aproximadamente 5 mM) en diclorometano (50 ml). La mezcla fue agitada durante 15 minutos, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó 15°. La solución se enfrió a
5 -10°, se añadió metanol (40 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos a 15°. La solución resultante se lavó con agua (15 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso/volumen (100 ml) y agua (100 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio, se añadió a la solución
10 cloruro de tien-2-ilacetilo (2,0 g, 12,5 mM) seguido por N,N-dimetilacetamida (40 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a 5°. La solución resultante se lavó con agua (100 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso/volumen (100 ml) y agua (100 ml). Después
15 de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separó a vacío. La goma así obtenida se disolvió en cloroformo:acetato de etilo (5:1, 7 ml) y se eluyó en una columna de gel de sílice (50 g) empleando cloroformo:aceta
20 to de etilo (5:1) en calidad de eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto del epígrafe fueron sometidas a evaporación a vacío y la goma resultante se disolvió en isopropanol (10 ml) a 30°C. Después de enfriar a -5°, lavar con isopropanol frío (5 ml) y secar a vacío a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto del epígrafe (1,25 g), p.
25 de f. 120° (con descomposición).

Los datos de IR, UV y RMN confirmaron que la estructura era la del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 3

5 (6R,7R)-7-amino-3-clorometilcef-7-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A una suspensión de pentacloruro de fósforo (5,0 g, 23 mM) en diclorometano (20 ml) se añadió piridina (2,1 ml, 26 mM) en diclorometano (6 ml). La mezcla fue agitada durante 15 minutos y luego enfriada a -5°. A esta mezcla se añadió una solución de éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-(R-5-benzilamino-5-carboxipentanamido)-3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico (5,5 g, aproximadamente 7 mM) en diclorometano (20 ml). La mezcla fue agitada durante 15 minutos tiempo durante el cual la temperatura alcanzó 15°. La solución fue enfriada a -10°, añadiéndose metanol (15 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos a 15°. La solución resultante fue lavada con agua (100 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso/volumen (100 ml) y agua (100 ml). Después de secar, el disolvente se separó a vacío. La goma así obtenida se disolvió en benceno:acetato de etilo (5:1) y se eluyó en una columna de gel de sílice (30 g) empleando benceno:acetato de etilo 5:1 y 2:1 como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto del epígrafe fueron

sometidas a evaporación a vacío y la espuma tratada con éter de petróleo (p. de eb. 40 - 60°) dando el compuesto del epígrafe (0,5 g).

5 Los datos de cromatografía en capa delgada e IR confirmaron la estructura como correspondiente a la del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 4

10 (6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A una suspensión de pentacloruro de fósforo (9,2 g, 43 mM) en diclorometano (40 ml) se añadió piridina (3,5 ml, 44 mM) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se enfrió a -5°. A es
15 ta mezcla se añadió una solución de éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-(R-5-bencenosulfonilamino-5-carboxipentanoamido)-3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico (5,7 g, aproximadamente 7 mM) en diclorometano (50 ml). La mezcla fue agitada durante 15 minutos, tiempo durante
20 el cual la temperatura alcanzó 15°. La solución fue enfriada a -10°, se añadió metanol (40 ml) y la solución fue agitada durante 15 minutos a 15°. La solución resultante se lavó con agua (100 ml), solución acuosa de bicar
25 bonato sódico al 5% en peso/volumen (100 ml) y agua (100 ml). Después de secar, se añadió cloruro de tien-2-ilace

tilo (2,0 g, 12,5 mM) a la solución seguido por N,N-dime-
tilacetilamida (40 ml) y la mezcla se agitó durante una
hora a 5°. La solución resultante se lavó con agua (100
ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en pe-
5 so/volumen (100 ml) y agua (100 ml). Después de secar,
el disolvente se separó a vacío, La goma así obtenida se
disolvió en cloroformo:acetato de etilo (5:1, 7 ml) y se
eluyó en una columna de gel de sílice (50 g) empleando
cloroformo:acetato de etilo (5:1) como eluyente. Las frac-
10 ciones que contenían el compuesto del epígrafe fueron so-
metidas a evaporación a vacío y la goma resultante se tra-
tó con éter. El producto se recogió y se secó a vacío dan-
do el compuesto del epígrafe (2,0 g).

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc-
15 tura era la del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 5

(a) (6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-
-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

20 A una suspensión de pentacloruro de fósforo (9,2
g, 43 mM) en diclorometano (40 ml) se añadió piridina (3,5
ml, 44 mM) en diclorometano (10 ml). La mezcla fue agitada
durante 15 minutos y luego enfriada a -5°. A esta mezcla
se añadió una solución de éster bis-difenilmetílico del
25 ácido (6R,7R)-7-(R-5-carboxi-5-isobutiloxicarbonilamino

pentanamido)-3-hidroxi-metilcef-3-em-4-carboxílico (10 g, aproximadamente 9 mM) en diclorometano (50 ml). La mezcla fue agitada durante 15 minutos tiempo durante el cual la temperatura alcanzó 15°. La solución se enfrió a -10°, se
5 añadió metanol (40 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos a 15°. La solución resultante se lavó con agua (50 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso/volumen (100 ml) y agua (100 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio, se añadió a la solución cloru
10 ro de tien-2-ilacetilo (2 g, 12,5 mM) seguido por N,N-di-metilacetamida (40 ml), y la mezcla se agitó durante una hora a 5°. La solución resultante se lavó con agua (100 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso/volumen (100 ml) y agua (100 ml). Después de secar sobre
15 sulfato de magnesio, se separó el disolvente a vacío. La goma así obtenida se disolvió en cloroformo:acetato de etilo (5:1, 7 ml) y se eluyó en una columna de gel de sílice (50 g) empleando como eluyente cloroformo:acetato de etilo (5:1). Las fracciones que contenían el compuesto
20 del epígrafe fueron sometidas a evaporación a vacío y la goma resultante se trató con éter y se secó a vacío a temperatura ambiente dando el compuesto del epígrafe (4,0 g).

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estructura era la del compuesto del epígrafe.

25 (b) (6R,7R)-3-yodometil-7-(tienil-2-ilacetamido)-

-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A una solución de (6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-
-2-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo
(4,0 g) en acetona (50 ml) se añadió yoduro sódico (3 g,
5 20 mM) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatu
ra ambiente. La solución se vertió en salmuera y se extra
jo con éter (100 ml). El disolvente se lavó con solución
acuosa de tiosulfato sódico al 10% en peso/volumen (25
ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Después de secar,
10 el éter se separó a vacío y la espuma resultante se trató
con éter de petróleo (p. de eb. 40-60°) dando el compues
to del epígrafe (2,7 g).

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc
tura era la del compuesto del epígrafe.

15 (c) (6R,7R)-N-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-
ilmetil7-yoduro de piridinio-4-carboxilato de difenil
metilo

(6R,7R)-3-yodometil-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-
-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2,5 g) fue disuelto
20 en piridina (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente du
rante 5 minutos. Se añadió éter (30 ml) y se recogió el
precipitado, se lavó con éter de petróleo y se secó a va
cío dando el compuesto del epígrafe (1,6 g).

25 Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc
tura era la del compuesto del epígrafe.

(d) Acido (6R,7R)-N- β -(2-tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil β -trifluoroacetato de piridinio-4-carboxílico

Una solución de (6R,7R)-N- β -(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil β -yoduro de piridinio-4-carboxilato de difenilmetilo (1 g) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) fue agitada durante una hora a 5°. Se añadió éter (25 ml) y el precipitado se recogió, lavó y secó a vacío dando el compuesto del epígrafe (1 g).

(e) Acido (6R,7R)-N- β -(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil β -hidronitrato de piridinio-4-carboxílico

El ácido (6R,7R)-N- β -(tienil-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil β -trifluoroacetato de piridinio-4-carboxílico se disolvió en un piridina-agua al 1% y se eluyó sobre alúmina en columnas de Zeokarb 225 y Deacidite FF empleando piridina-agua al 1% como eluyente. Se añadió ácido nítrico al eluato saturado con acetato de etilo y la solución se conservó a 5° durante una hora. Se separó por filtración el compuesto del epígrafe, se lavó con acetona y se secó a vacío.

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estructura era la del compuesto del epígrafe.

(f) Acido (6R,7R)-N- β -(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil β -piridinio-4-carboxílico

El ácido (6R,7R)-N- β -(tien-2-ilacetamido)-cef-

5 -3-em-3-ilmetil)-hidronitrato de piridinio-4-carboxílico
(0,2 g, 0,42 mM) fue disuelto en una mezcla de agua (0,5
ml) y acetona (0,5 ml) que contenía trietilamina (0,16
ml) a temperatura ambiente. Lentamente se añadió acetona
(5 ml) y el material cristalino precipitado se separó por
filtración y se lavó con acetona (3 ml) dando el compues-
to del epígrafe (0,15 g).

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc-
tura era la del compuesto del epígrafe.

10

Ejemplo 6

(6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-4-
carboxilato de difenilmetilo

15 A una suspensión de pentacloruro de fósforo
(9,2 g, 43 mM) en diclorometano (40 ml) se añadió piridi-
na (3,5 ml, 44 mM) en diclorometano (10 ml). La mezcla
fue agitada durante 15 minutos y luego enfriada a -5°. A
esta mezcla se añadió una solución de éster bis-difenil
metílico del ácido (6R,7R)-3-hidroximetil-7-(R-5-carboxi-
20 5-tricloroetoxicarbonilaminopentanamido)-cef-3-em-4-carbo-
xílico (6,5 g, aproximadamente 8 mM) en diclorometano (50
ml). La mezcla fue agitada durante 15 minutos, tiempo du-
rante el cual la temperatura alcanzó 15°. La solución fue
enfriada a -10°, añadiéndose metanol (40 ml) y la solución
25 fue agitada durante 15 minutos a 15°. La solución resul-

tante se lavó con agua (100 ml), solución acuosa de bicar
bonato sódico al 5% en peso/volumen (100 ml) y agua (100
ml). Después de secar, se añadió cloruro de tien-2-ilace
5 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a 5°. La solu-
ción resultante se lavó con agua (100 ml), solución acuo-
sa de bicarbonato sódico al 5% (100 ml) y agua (100 ml).
Después de secar, el disolvente se separó a vacío. La go-
ma así obtenida se disolvió en cloroformo:acetato de eti-
10 lo (5:1, 7 ml) y se eluyó en una columna de gel de sílice
(50 g) empleando como eluyente cloroformo:acetato de eti-
lo (5:1). Las fracciones que contenían el compuesto del
epígrafe fueron sometidas a evaporación a vacío y la espu
ma resultante se trató con éter de petróleo (p. de eb.
15 40-60°). El producto se recogió, lavó y secó a vacío dan-
do el compuesto del epígrafe (2,1 g).

Los datos de IR y RMN, confirmaron que la estruc
tura era la del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 7

20

(a) 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-
ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmstilo

25

A una suspensión de pentacloruro de fósforo
(13,0 g, 62 mM) en diclorometano (40 ml) se añadió piridi
na (5 ml, 62 mM) en diclorometano (10 ml). La mezcla fue

agitada durante 15 minutos a 20° y luego enfriada a -5°. A esta mezcla se añadió una solución de éster bis-difenil metílico del ácido (6R,7R)-7-[(R)-5-carboxi-5-(2,2,2-tricloroetiloxicarbonilamino)pentanamido]-3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico (20 mM) en diclorometano (75 ml). La mezcla fue agitada durante 15 minutos, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó 15°. La solución se enfrió a -10°, añadiéndose metanol (70 ml) y la solución se agitó a 15° durante 15 minutos lavándose luego con agua (100 ml).

10 A la solución de diclorometano separada se añadió cloruro de tien-2-ilacetilo (4 g, 25 mM) y N,N-dimetilacetamida (80 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 5°. Después de lavar con agua (2 x 100 ml), se añadió ácido peracético (7 ml, solución acuosa al 38% peso/volumen, 40 mM), y la mezcla se agitó durante 15 minutos y lavó con agua (2 x 100 ml). El disolvente se separó a vacío, se añadió metanol caliente (70°) (100 ml), y el producto se dejó cristalizar. Después de enfriar a temperatura ambiente el producto fue filtrado y lavado con metanol (50 ml)

15 dando el compuesto del epígrafe (7,1 g).

20

Los datos de IR, RMN y los microanalíticos confirmaron que la estructura era la del compuesto del epígrafe.

(b) 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-yodometil-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

25

Una solución de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-cloro
metil-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de
difenilmetilo (4 g, 72 mM) en acetona (100 ml) que conte
nía yoduro sódico (4 g, 26,6 mM) fue agitada durante 2
5 horas a temperatura ambiente, tiempo después del cual el
disolvente se separó a vacío. El aceite resultante se re
partió entre diclorometano (100 ml) y agua (75 ml). La
capa de disolvente se lavó con solución acuosa de tiosul
fato sódico al 10% en peso/volumen (15 ml) y agua (100
10 ml), y luego se evaporó hasta sequedad dando el compuesto
del epígrafe (4,7 g).

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc
tura era la del compuesto del epígrafe.

(c) 1-óxido de (1S,6R,7R)-N/7-(tien-2-ilacetamido)-
15 cef-3-em-3-ilmetil/7-yoduro de piridinio-4-carboxilato de
difenilmetilo

El 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-yodometil-7-(tien-
-2-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo
(2,5 g, 3,9 mM) se disolvió en diclorometano (15 ml) que
20 contenía piridina (2 ml, 24 mM), y la solución se agitó
durante 10 minutos. Se añadió éter (25 ml) y el precipita
do resultante se separó por filtración y se lavó con éter
(15 ml) dando el compuesto del epígrafe (2,5 g).

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc
25 tura era la del compuesto del epígrafe.

(d) (6R,7R)-N-(7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil)-yoduro de piridinio-4-carboxilato de difenilmetilo

5 El 1-óxido de (1S,6R,7R)-N-(7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil)-yoduro de piridinio-4-carboxilato de difenilmetilo (2 g, 2,76 mM) se disolvió en diclorometano (20 ml) y acetona (5 ml) que contenía tetracloruro de fósforo (0,45 ml, 5 mM), y la solución se agitó durante 90 minutos a 5°. La mezcla fue luego lavada con agua
10 (50 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% en peso/volumen (50 ml) y agua (50 ml). El disolvente se se paró a vacío dando el compuesto del epígrafe (1,6 g)

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estructura era la del compuesto del epígrafe.

15 (e) Acido (6R,7R)-N-(7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil)-hidronitrato de piridinium-4-carboxílico

El (6R,7R)-N-(7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil)-yoduro de piridinio-4-carboxilato de difenilmetilo (1 g, 1,4 mM) fue disuelto en una mezcla de cloroformo (20 ml) y ácido fórmico (10 ml) que contenía ácido
20 p-toluensulfónico monohidratado (0,05 g), y la solución fue agitada durante 150 minutos a temperatura ambiente. La solución se extrajo con agua (15 ml) y la fase acuosa se lavó con cloroformo (100 ml) que contenía resina Amberlite LA2 (50 ml). Luego se añadió ácido nítrico 4N (2
25

ml) a la solución acuosa recubierta con acetato de etilo. El producto cristalino se separó por filtración y se lavó con acetona (5 ml) dando el compuesto del epígrafe (0,415 g).

5 Los datos de IR y RMN confirmaron que la estructura era la del compuesto del epígrafe.

(F) Acido (6R,7R)-N-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetilpiridinio-4-carboxílico

10 El ácido (6R,7R)-N-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetilhidronitrato de piridinio-4-carboxílico (0,4 g, 0,84 mM) se disolvió en una mezcla de agua (1 ml) y acetona (1 ml) que contenía trietilamina (0,32 ml) a temperatura ambiente. Se añadió acetona (10 ml) lentamente y el material resultante cristalino se separó por filtración y se lavó con acetona (5 ml) dando el compuesto del epígrafe (0,30 g).

15 Los datos de IR y RMN confirmaron que la estructura era la del compuesto del epígrafe.

20 Ejemplo 8

1-óxido de (1S,6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

25 Una suspensión de pentacloruro de fósforo (15 g, 62 mM) en diclorometano (20 ml) fue añadida a una solución de éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7-5-car

boxi-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilaminopentanamido)-3-
hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico (17,5 g, 18 mM) en
diclorometano (75 ml) que contenía dimetilanilina (8 ml,
63 mM). La mezcla fue agitada durante 15 minutos a 15°,
5 y luego enfriada a -10°. Se añadió metanol (75 ml) y la
solución fue agitada durante 15 minutos a 15° y luego
lavada con agua (2 x 100 ml).

A la solución de diclorometano separada se añ
dieron cloruro de tien-2-ilacetilo (2,75 ml, 22 mM) y
10 óxido de propileno (6 ml, 85 mM) y la mezcla se agitó du
rante 15 minutos a 5°. Después de lavar con agua (2 x
100 ml), se añadió ácido peracético (4 ml, solución acu
sa al 38% en peso/volumen, 22,8 mM) y la mezcla fue agi-
tada durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solu-
15 ción fue lavada con agua (2 x 100 ml), se separó el di-
solvente a vacío y se añadió metanol caliente (70°) (100
ml). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el
producto fue filtrado y lavado con metanol (50 ml) dando
el compuesto del epígrafe (4,8 g).

20 Los datos de IR y RMN confirmaron que la es-
tructura era la del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 9

25 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)-
-cef-3-em-4-carboxilato de 1-feniletilo

El éster bis-1-feniletílico del ácido (6R,7R)-
-7- \sqrt{R} -5-carboxi-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)pen-
tanamido $\sqrt{}$ -3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico (10 g,
aproximadamente 10 mM) fue hecho reaccionar de acuerdo
5 con el procedimiento del Ejemplo 7 (a) para obtener el
compuesto del epígrafe (3,5 g).

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc-
tura era la del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 10

10 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)-
-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

El éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-
-7- \sqrt{R} -5-carboxi-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)pen-
15 namido $\sqrt{}$ -3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico (18 g, 20 mM)
se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 7 (a), excepto que el reactivo formador de haluro
de imida era una suspensión de pentacloruro de fósforo
(4,25 g, 20 mM) y piridina (1,7 ml, 21 mM) en dicloromet-
20 no (50 ml) y que la escisión se efectuó empleando butano-
-1,3-diol (20 ml) en diclorometano (30 ml) en lugar de me-
tanol, para obtener el compuesto del epígrafe (4,7 g)

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc-
tura era la del compuesto del epígrafe.

25

Ejemplo 11

1-óxido de (1S,6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)-
-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

5 El éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-
-7-(R-5-carboxi-5-etoxicarbonilaminopentanamido)-3-hidro
ximetilcef-3-em-4-carboxílico (12,9 g, 16,6 mM) fue hecho
reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7
(a), excepto que la escisión se efectuó empleando butano-
10 1,3-diol (20 ml) en diclorometano (30 ml) en lugar de me-
tanol, obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,6 g).

Los datos de IR y RMN confirmaron que la estruc-
tura era la del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 12

15

1-óxido de (1S,6R,7R)-3-clorometil-7-(tien-2-ilacetamido)-
-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

El (6R,7R)-3-hidroximetil-7-(tien-2-ilacetamido)-
-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (3,9 g, 7,5 mM)
en diclorometano (30 ml) fue hecho reaccionar de acuerdo
20 con el procedimiento del Ejemplo 7 (a), excepto que las
cantidades de reactivos establecidas en el Ejemplo 7 (a)
fueron reducidas a la mitad para obtener el compuesto del
epígrafe (2,2 g).

Una parte del producto fue recristalizada en me-
25 tanol caliente. Los datos de IR y RMN de este compuesto

confirmaron que la estructura era la del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 13

5 Acido (6R,7R)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-7-tetrazol-1-ilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico.

Una solución del éster bis-difenilmetílico del ácido (6R,7R)-7- \overline{R} -5-carboxi-5-(2,2,2-etoxicarbonilamino) pentanamido-7-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico (19 g, 10 20 mM) en diclorometano (50 ml) fue tratada con pentacloruro de fósforo (13 g, 62 mM) y piridina (5 ml, 62 mM) y después con metanol, como en el Ejemplo 7 (a). La solución en diclorometano resultante del (6R,7R)-7-amino-3-clorometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo se secó 15 luego sobre sulfato de magnesio. A esta solución se añadió ácido tetrazol-1-ilacético (2,56 g, 20 mM) y piridina (1,6 ml, 20 mM). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0-5°, lavándose luego con agua (3 x 150 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. A una porción constituida por la mitad 20 de esta solución en diclorometano se añadió 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol (1,34 g, 10 mM) y óxido de propileno (3 ml, 43 mM), y la solución fue agitada durante una hora a temperatura ambiente. La solución fue lavada con agua (3 x 150 ml), y luego fue secada sobre sulfato de magnesio. La solución secada fue diluida con un exceso de alco 25

hol etílico y luego se filtró dando éster difenilmetílico del compuesto del epígrafe (1,5 g). Este producto (1 g) fue disuelto en una mezcla de cloroformo (25 ml) y ácido fórmico (15 ml) que contenía ácido p-toluensulfónico (0,3 g). La solución fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se añadió agua y la mezcla se filtró dando el compuesto del epígrafe (0,35 g).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 1 de Agosto de 1973, bajo el Nº 36497/73 Provisional, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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.- Un procedimiento para la desacilación en N de un compuesto de 7-acilamido-3-hidroxi metil-cefalospo rina que comprende: (A) poner en contacto un derivado de éster de dicho compuesto, en el cual se bloquean cuales-

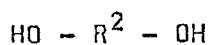
quiera grupos reactivos diferentes del grupo 3-hidroxi
metilo, con un reactivo formador de haluro de imida en
presencia de una base, (B) poner en contacto el producto
de (A) con un compuesto formador de imino-éster y (C) es-
5 cindir el producto de (B) para obtener una 7-amino-3-halo
metil-cefalosporina.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, en el que el reactivo formador de haluro de imida es
pentacloruro de fósforo.

10 3ª.- Un procedimiento según las reivindicacio-
nes 1ª ó 2ª, en el que la formación de haluro de imida
se efectúa en presencia de una amina terciaria.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación
3ª, en el que la amina terciaria es piridina.

15 5ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto for-
mador de imino-éster es un alcohol inferior o un diol de
la fórmula



20 en la que R^2 es un grupo alcoholeno o cicloalcoholeno di-
valente que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono en la cadena
carbonada que une los átomos de oxígeno.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación
5ª, en donde el alcohol inferior es metanol.

25 7ª.- Un procedimiento según las reivindicacio-

nes 5^a ó 6^a, en el que la reacción (B) se efectúa en presencia de un ácido sustancialmente anhidro.

5 8^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción (C) se efectúa por hidrólisis en condiciones ácidas.

10 9^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el (los) grupo(s) esterificante(s) presente(s) en el derivado de éster de partida es (son) seleccionado(s) de grupos aralcoholo que comprenden un grupo alcoholo inferior que tiene uno o dos sustituyentes de arilo carbocíclicos o heterocíclicos arílicos en la posición 1.

15 10^a.- Un procedimiento según la reivindicación 9^a, en el que el grupo o grupos esterificantes comprenden grupos difenilmetilo.

20 11^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de 7-acilamido-3-hidroximetil-cefalosporina es un derivado bloqueado en N de desacetil-cefalosporina C.

12^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que incluye o es seguido por una reacción de intercambio de halógeno.

25 13^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 12^a, que comprende

5

además las operaciones de someter el éster de 7-amino-3-halometil-cefalosporina producido a las operaciones de acilación, reacción con un nucleófilo y desesterificación en cualquier secuencia deseada para obtener un antibiótico de cefalosporina.

14a.- Un procedimiento para la desacilación en N de un compuesto de 7-acilamido-3-hidroxi-metil-cefalosporina.

10

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

Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

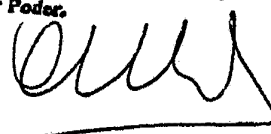
Madrid,

10 JUN 1976

Alberto de Linares

Por Poder.

P.A.



20

25

5.6.76

JMA./.