



429285

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY New Jersey 07065 - Estados Unidos

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA

Prioridad: De las solicitudes de patentes estadounidenses Nº 391.099 del 27 de Agosto 1973 y Nº 474.481 del 31 de Mayo 1.974

Incl. Cl.: COYD//A61K

TR

POOR  
QUALITY



1

### RESUMEN DE LA INVENCION

5

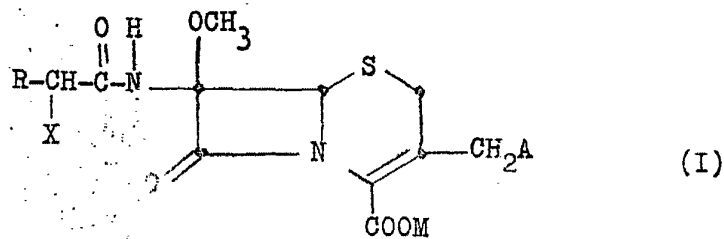
Se proporciona un procedimiento para la preparación de 7 $\beta$ -acilamino-7 $\alpha$ -metoxicefalosporinas que consiste en hacer reaccionar una 7-acilamino-7-metiltiocefalosporina con metanol en presencia de una sal de talio (III), una sal de bismuto (V) o una sal de plomo (IV). Los productos finales presentan actividad antibacteriana.

### COMPENDIO DE LA INVENCION

10

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

15



20

25

donde X es hidrógeno o un grupo hidroxilo bloqueado, amino bloqueado o carboxi bloqueado; R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 1-2 heteroátomos, siendo estos últimos S, O, N, o tetrazolilo; A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio, aminopiridinio o un grupo (heterociclo de 5 miembros)tio conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, siendo



4

1        estos últimos S, O o N; y M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrido, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoilmetilo, metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromofenacilo, p-metoxibencilo o p-bromobencilo.

5            Por el término "anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 1-2 heteroátomos, siendo estos últimos S, O o N" se entiende cualquiera de las estructuras orgánicas cíclicas de 5 miembros, saturadas o insaturadas, que contengan azufre, oxígeno o nitrógeno en las posiciones 1 ó 2 del  
10        anillo. Dentro de esta definición están incluidas las estructuras cíclicas mono- o di-aza, mono- o di-oxa o mono- o di-tio, así como los anillos que contienen una mezcla de heteroátomos. Los heterociclos que están incluidos dentro  
15        de esta definición son: isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, 3H-pirazol, 4H-pirazol, imidazol, 2H-imidazol, 4H-imidazol, 3H-1,2-oxatiol, 1,2-oxatiolano, 5H-1,2-oxatiol, 1,3-oxatiol, 1,2-dioxol, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 3H-1,2-ditiol, 1,2-ditiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, pirrol, pirrolina, pirrolidina, 2H-pirrol, 3H-pirrol, furano o tetrahidrofurano, etc. Se sobreentiende que el punto de unión  
20        de estos anillos al resto de la molécula puede estar en cualquier posición adecuada del anillo, v.g. 2-tiazolilo, 3-tiazolilo, etc.

25            Por el término "grupo (heterociclo de 5 miembros)tio de 1 a 4 heteroátomos, siendo estos últimos S, O o N" se



1974

1 entiende un grupo de estructura:



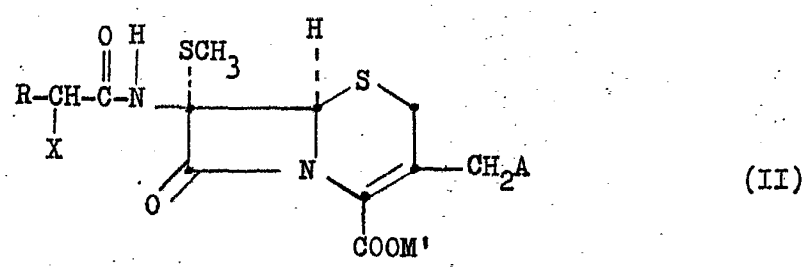
5 donde Q es un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene grupos oxa, aza, tia, dioxa, diaza, ditia, trioxa, triaza, tritia, tetraoxa, tetraaza, tetratia o una mezcla de heteroátomos. Dentro de esta definición están incluidos los anillos heterocíclicos antes citados, así como los siguientes anillos adicionales: 1H-tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-1,2,3-oxatiazol, 1,4,2-oxatiazol, 5H-1,2,5-oxatiazol, 3H-1,2,4-dioxazol, 1,3,4-dioxazol, 1,3,4-ditiazol, 1,3,4-ditiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1H-1,2,3-triazol, 1,2,5-oxaditiol, 1,3,2-dioxatiol, 1,2,3-trioxol, 1,2,4-trioxolano, 1,2,3-tritiol, 1,2,4-tritiolano, etc. El punto de unión puede encontrarse en cualquier posición adecuada del anillo. Otros anillos adecuados pueden encontrarse en la bibliografía, incluida la monografía ACS, The Ring Index, Ed. Capell y colaboradores, segunda edición, 10 15 20 (1957) y suplementos (1959), (1963), (1965).

25 En resumen, esta invención proporciona una nueva vía para la reacción de un compuesto de fórmula:

25



1



5

para preparar los derivados análogos 7α-metoxi, donde R, X y A son los definidos anteriormente y M' es un grupo de bloqueo fácilmente separable como bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, benzoilmetilo, metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromofenacilo o p-metoxibencilo.

El procedimiento inventivo de esta memoria utiliza metanol como reactivo con el compuesto II en presencia de una sal de talio (III), una sal de bismuto (V) o una sal de plomo (IV). Por el término "sal de talio (III)" se entiende una sal donde el catión es talio en el estado de valencia +3 y el anión es cualquier radical orgánico o inorgánico comúnmente empleado, como acetato, nitrato, trifluoroacetato, fluoruro, cloruro, bromuro y otros. Especialmente preferido es el trinitrato de talio, que se obtiene fácilmente en forma de trihidrato. Por el término "una sal de plomo (IV)" se entiende una sal donde el catión es plomo en el estado de valencia +4 y el anión es cualquier radical orgánico o inorgánico comúnmente empleado, como dióxido, tetraacetato, tetracloruro, etc. El término



1 "una sal de bismuto (V)" se utiliza para referirse a las  
sales de bismuto, orgánicas o inorgánicas, en las que el  
bismuto aparece en el estado de valencia +5, es decir  
bismutato sódico, etc. Especialmente preferidas son las  
5 sales de talio en la práctica de esta invención.

La reacción del compuesto 7-metiltio de Fórmula II  
con metanol se lleva a cabo en un sistema disolvente cons-  
tituido esencialmente por metanol. También puede estar pre-  
sente un disolvente adicional optativo que sea inerte en  
10 las condiciones de reacción. Los codisolventes adecuados  
son tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo,  
etc. La función fundamental del codisolvente es facilitar  
la solubilidad del compuesto de partida II en el metanol,  
si esta solubilidad no es completa.

15 La sal de talio, bismuto o plomo también es solubi-  
lizada en el metanol antes de la reacción. En términos ge-  
nerales, preferiblemente se emplea una cantidad equimole-  
cular de la sal metálica (equimolecular con respecto al  
compuesto de partida II) en aproximadamente la mitad del  
20 volumen de metanol empleado para solubilizar al compuesto  
de partida II; sin embargo, estas proporciones no son  
críticas. En general, pueden utilizarse entre 1 y 2 equi-  
valentes de sal metálica por cada equivalente de compuesto  
de partida II.

25 Aunque se ha encontrado que lo mejor es mezclar las



1 dos sustancias reaccionantes cuando ambas están en solu-  
ción, pueden ser disueltas consecutivamente en el metanol  
disolvente si así se desea. Sin embargo, para mayor faci-  
lidad de reacción se prefiere emplear dos soluciones sepa-  
5 radas.

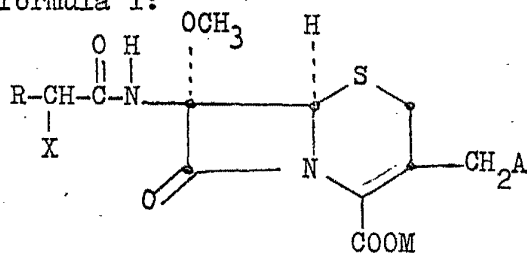
Las dos soluciones metanólicas que contienen el  
compuesto II y la sal metálica se mezclan a la temperatura  
ambiente. La reacción transcurre rápidamente y es completa  
dentro de unos 10 minutos; el tiempo de reacción puede pro-  
longarse entre unos 10 y 120 minutos. La reacción se termina  
10 por adición de una base débil, como bicarbonato sódico. Des-  
pués la mezcla de reacción se trata en la forma habitual y  
el producto se aísla siguiendo técnicas rutinarias.

El material de partida, un éster del ácido 7-acil-  
15 amino-7-metiltio-metildecéfalosporánico 3-sustituído, pue-  
de prepararse empleando diversos métodos descritos en pu-  
blicaciones conocidas.

Los productos finales, los ésteres o ácidos libres  
del ácido 7 $\beta$ -acilamino-7 $\alpha$ -metoxi-metildecéfalosporánico  
20 3-sustituído, son útiles como agentes antibacterianos con-  
tra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Además, se  
ha demostrado su resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. El espec-  
tro de actividad comprende la eficacia contra muchas bac-  
terias, incluidas, in vivo, el Proteus morganii y además,  
25 contra E. coli, P. vulgaris, P. mirabilis, S. schottmulleri,  
K. pneumoniae AD, K. pneumoniae B, y P. arizoniae.



1 Además del grupo específico de productos finales de-  
finido en la fórmula estructural I, también pueden preparar-  
se utilizando el procedimiento aquí descrito más compuestos  
que son agentes antibacterianos activos. Los compuestos que  
5 pueden prepararse responden a la fórmula estructural defini-  
da en la fórmula I:



IA

15 Se observa que los compuestos  $\Delta^2$  análogos y los  
S-óxidos también pueden prepararse utilizando los procedi-  
mientos aquí descritos; estos son valiosos compuestos in-  
termedios debido a su mayor estabilidad frente a los áci-  
dos y pueden ser convertidos fácilmente en los compuestos  
 $\Delta^3$ . Un grupo preferido de sustituyentes son los siguien-  
tes: Cuando X es hidrógeno, halógeno, amino, guanidino,  
20 fosfeno, hidroxilo, tetrazolilo, carboxilo, sulfo o sulfami-  
no;

25 R es fenilo, fenilo sustituido, un heterociclo  
monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 4 átomos  
más de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, heteroci-  
clos sustituidos, feniltio, grupos tio heterocíclicos o  
heterocíclicos sustituidos o ciano; los sustituyentes so-



1 bre el grupo R pueden ser halógeno, carboximetilo, guanidino, guanidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, nitro, metoxi o metilo;

5 A es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, mercapto, ciano, alcanoiloxi, alcanoiltilio, aroiloxi, aroiltio, heteroariloxi o heteroariltio, teniendo el heteroanillo 5 ó 6 miembros y conteniendo de 1 a 4 heteroátomos que son O, S ó N o combinaciones de los mismos, azido, amino, carbamoiloxi, alcoxi, alquiltio, carbamoiltio, tiocarbamoiloxi, benzoiloxi, (p-clorobenzoil)oxi, (p-metilbenzoil)oxi, pivaloiloxi, (1-adamantil)carboxi, amino sustituido como alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, carbamoilamino, N-(2-cloroetilamino), 5-cianotriazol-1-ilo, 4-metoxicarbonil-triazol-1-ilo o amonio cuaternario tal como piridinio, 3-metilpiridinio, 4-metilpiridinio, 3-cloropiridinio, 3-bromopiridinio, 3-yodopiridinio, 4-carbamoilpiridinio, 4-(N-hidroxi-metilcarbamoil)piridinio, 4-(N-carbometoxicarbamoil)piridinio, 4-(N-ciano-carbamoil)piridinio, 4-(carboximetil)piridinio, 4-(hidroximetil)piridinio, 4-(trifluormetil)piridinio, quinolinio, picolinio o lutidino; N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, alcanoilcarbamoiloxi, hidroxifenilo, sulfamoiloxi, alquilsulfoniloxi o (cis-1,2-epoxipropil)fosforo;

25 y M es un metal alcalino, bencilo, alcanoiloximetilo, alquilsililo, fenalcanoilo, benzohidrilo, alcoxi alquilo,



1 alqueniilo, tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o meto-  
xibencilo.

Preferiblemente, X es carboxilo, amino, hidroxilo o  
hidrógeno;

5 R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miem-  
bros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos  
S, O ó N, o tetrazolilo;

A es hidrógeno, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, al-  
coxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)car-  
bamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(in-  
10 ferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarba-  
moiloxi, alcaniloxi, aroiloxi, mercapto, alquiltio, amino,  
alquilamino, alcanilamino, hidroxifenilo, sulfamoiloxi,  
amonio cuaternario, heterociclotio, alquilsulfoniloxi o  
15 (cis-1,2-epoxipropil)fosfeno;

y M es un metal alcalino, bencilo, alquilsililo, fe-  
nalcanoilo, alcoxialquilo, pivaloiloximetilo, alqueniilo,  
tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo.

20 Todavía más preferiblemente, X es hidrógeno, amino,  
hidroxilo o carboxilo; R es fenilo o un anillo heterocíclico  
de 5 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos, siendo es-  
tos últimos S, O o N, o tetrazolilo;

A es hidrógeno, alcanilo(inferior)oxi, heteroaril-  
tio, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)car-  
bamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil-  
25



1 (inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarba-  
moiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio, hete-  
rociclotio o aminopiridinio, y

5 M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trime-  
tilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoil-  
metilo, metoxibencilo, 3-butenilo o metiltioetilo.

Todavía mejor, X es hidrógeno, hidroxilo o carboxilo;  
R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros  
conteniendo un heteroátomo de oxígeno o azufre o tetrazo-  
lilo;

10 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi,  
N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)car-  
bamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio, amino-  
piridinio o heterociclotio y

15 M es sodio, potasio, benzohidrilo, metoximetilo, hi-  
drógeno, metiltioetilo, 3-butenilo o bencilo.

Todavía mejor, X es hidrógeno, hidroxilo o carboxilo;

R es fenilo, tionilo, furilo o 1-tetrazilo,

20 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi,  
piridinio o 1-metil-1,2,3,4-tetrazoliltio y

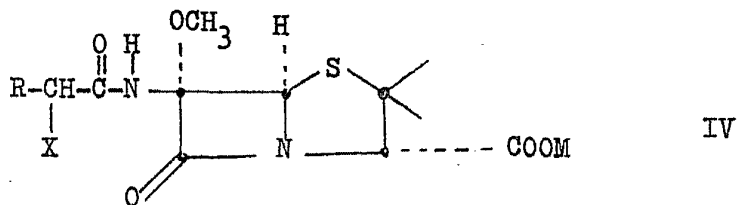
M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, metoxi-  
metilo, hidrógeno, 3-butenilo o metiltioetilo.

25 También resultará evidente para el experto en la téc-  
nica que la reacción inventiva de esta solicitud puede ser  
utilizada para preparar compuestos análogos en la serie de



1 las penicilinas, a saber:

5



donde R, X y M son los definidos en la fórmula IA.

10

Los compuestos de fórmula IA pueden ser preparados generalmente por síntesis total o a partir de 7-ACA o derivados conocidos del mismo, utilizando el procedimiento general señalado en los ejemplos preparativos. Utilizando los procedimientos aquí descritos, se prepara primero el intermediario 7-metiltio, y después el grupo 7 $\alpha$ -metoxi se sustituye prosiguiendo el procedimiento de la invención.

15

El grupo de bloqueo sobre la funcionalidad ácida en la posición 4 del anillo de cefalosporina puede ser separado siguiendo cualquiera de las reacciones de este invento. La separación puede realizarse empleando métodos conocidos por los expertos en esta técnica.

20

Las penicilinas de Fórmula IV pueden prepararse a partir de 6-APA o de sus derivados conocidos, utilizando procedimientos análogos a los descritos para las cefalosporinas.

25



1

EJEMPLO 1

7 $\alpha$ -Metoxi-7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo

5

10

15

20

25

A una solución de 174 mg (0,248 milimoles) de 7 $\alpha$ -metiltio-7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo en 3 ml de metanol y 0,5 ml de tetrahidrofurano se añade una solución de 132 mg (0,297 milimoles) de trihidrato de trinitrato de talio en 1,5 ml de metanol. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos y después se trata con 65 mg (0,781 milimoles) de bicarbonato sódico. Después de agitar durante 2 minutos más, se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 10 ml de cloruro de metileno y se filtra la solución. El filtrado se lava con porciones de 5 ml de agua, fosfato hidrógeno dipotásico acuoso al 5 % y agua y se seca con sulfato magnésico, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida para dar 175 mg de un aceite amarillo. Por cromatografía del producto crudo sobre 10,5 g de gel de sílice empleando acetato de etilo al 15 % en benceno como disolvente eluyente, se obtienen 53 mg de 7 $\alpha$ -metoxi-7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo en forma de aceite.



1 IR (CHCl<sub>3</sub>): 5,58, 5,74 (hombro 5,81-5,86)  $\mu$ .  
RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$  6,53 (s, 5,2-CH<sub>2</sub> y OCH<sub>3</sub>), 6,20 (s,  
3, NCH<sub>3</sub>), 5,68 (cuartete AB, 2, J = 13 Hz, CH<sub>2</sub>S), 5,01  
5 (s, 1,6-H), 3,85 (s, 1,  $\emptyset$ CH), 3,14 (s, 1,  $\emptyset_2$ CH), 2,48-  
3,02 (m, 16 NH y ArH) y 1,92 (s, 1, OCHO).

EJEMPLO 2

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-[5-  
(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxi-  
lico

10 Se añaden 0,5 ml de ácido trifluoracético a una  
solución fría de 61 mg (0,089 milimoles) de 7 $\alpha$ -metoxi-7-  
(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-  
15 tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de benzohidri-  
lo y 0,5 ml de anisol. La solución resultante se agita du-  
rante 2 minutos a 0° y después se separa a vacío el exceso  
de ácido trifluoracético. El residuo se deja calentar a la  
temperatura ambiente bajo vacío y el anisol se separa a  
vacío a 35-40°. El residuo se reparte entre bicarbonato só-  
20 dico acuoso (14,9 mg en 5 ml de agua) y 5 ml de cloruro de  
metileno. La fase acuosa se separa y extrae de nuevo con  
5 ml de cloruro de metileno. Después la fase acuosa se  
cubre con 5 ml de acetato de etilo y se acidula a pH 2,6  
con solución reguladora de fosfato a pH 2. Se separa la fa-  
25 se acuosa y se extrae dos veces con 5 ml cada vez de aceta-  
to de etilo. Las soluciones combinadas en acetato de eti-



1 lo se secan con sulfato magnésico, se filtran y el filtra-  
do se evapora a presión reducida para dar 34 mg de ácido  
7 $\alpha$ -metoxi-7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-[5-(1-metil-  
5 1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico en forma  
de material semicristalino.

IR (CHCl<sub>3</sub>) $\mu$ : 5,58, 5,83 (hombro a 5,74); RMN (ace-  
tona-D<sub>6</sub>)  $\tau$  6,53 (s, 5, OCH<sub>3</sub> y 2-CH<sub>2</sub>), 6,07 (s, 3, NCH<sub>3</sub>),  
2,27-2,79 (m, 5, ArH), 2,07 (s, 1, NH), 1,78 (s, 1, OCHO).

### EJEMPLO 3

10 Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7-(D-2-hidroxi-2-fenilacetamido)-3-[5-(1-  
metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico,  
sal sódica

15 Se agitan a la temperatura ambiente, durante 3 ho-  
ras, 34 mg (0,065 milimoles) de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7-(D-2-for-  
miloxi-2-fenilacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-  
tiometil]-3-cefem-4-carboxílico en 30 mg (0,36 milimoles en  
0,4 ml de agua) de bicarbonato sódico acuoso. La solución se  
20 diluye con 2 ml de agua, se cubre con 2 ml de acetato de  
etilo y después se acidula a pH 2,6 con solución reguladora  
de fosfato a pH 2. La fase acuosa se separa y extrae dos  
veces con 3 ml cada vez de acetato de etilo. Las soluciones  
combinadas en acetato de etilo se secan con sulfato magnési-  
co, se filtran y el filtrado se evapora a presión reducida.  
25 El residuo se disuelve en 1 ml de acetona y se añaden 4,5 mg  
de bicarbonato sódico en 3,2 ml de agua. La acetona se sepa-



1 ra a vacío y la solución acuosa residual se liofiliza para dar 25 mg de sal sódica de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7-(D-2-hidroxi-2-fenilacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico en forma de polvo blanco.

5 IR (Nujol) $\mu$ : 5,68 (hombro 5,59); 5,95, 6,22; RMN ( $D_2O/DSS$ ): 6,49 (s, 3,  $OCH_3$ ), 6,00 (s, 3,  $NCH_3$ ), 5,96 (s, 2,  $2-CH_2$ ), 4,87 (s, 1, 6-H), 4,67 (s, 1,  $\beta CH$ ) y 2,50 (s, 5, ArH); UV (regulador a pH 7)  $\lambda_{max}$  260, E% 143.

#### EJEMPLO 4

10 d,l-7 $\alpha$ -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de p-metoxibencilo

A una solución de 352 mg (0,63 milimoles) de d,l-7 $\alpha$ -metiltio-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de p-metoxibencilo en 8 ml de metanol se añade una solución de 293 mg (0,66 milimoles) de trihidrato de trinitrato de talio en 4 ml de metanol. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trata con 168 mg (2 milimoles) de bicarbonato sódico. Después de agitar dos minutos más, se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en 30 ml de cloruro de metileno y se filtra. El filtrado se lava con agua, con solución acuosa diluida de fosfato hidrógeno dipotásico, agua y salmuera saturada, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío hasta dar 25 338 mg de un aceite. El producto crudo se purifica por cro-



1 matografía sobre 10 g de gel de sílice. Por elución con acetato de etilo al 20 % en benceno se obtienen 160 mg de d,l-7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de p-metoxibencilo en forma de un aceite amarillo pálido.

5 IR (CHCl<sub>3</sub>): 2,93, 5,61, 5,78, 5,90, 6,20, 6,75, 7,21, 8,50, 8,84, 9,20 y 9,71  $\mu$ ; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$ : 7,98 (s, 3, COCH<sub>3</sub>), 6,85, 6,48 (d,d, 2, J = 18 Hz, SCH<sub>2</sub>), 6,55 (s, 3, OCH<sub>3</sub>), 6,23 (s, 3, ArOCH<sub>3</sub>), 6,12 (s, 2, ArCH<sub>2</sub>CO), 5,25, 4,95 (d,d, 2, J = 14 Hz, CH<sub>2</sub>OAc), 4,97 (s, 1, H-6), 4,78 (s, 2, ArCH<sub>2</sub>O) y 3,2-2,5 (m, 8, ArH y NH).

EJEMPLO 5

Acido d,l-7 $\alpha$ -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-cefalosporánico

15 Se añaden 3,75 ml de ácido trifluoracético enfriado en hielo a una mezcla fría de 160 mg (0,29 milimoles) de d,l-7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de p-metoxibencilo en 0,75 ml de anisol. La mezcla se hace girar hasta que se vuelve homogénea, se mantiene a 0° durante 5 minutos y después se evapora a vacío a 0° para separar el exceso de ácido trifluoracético. El residuo se deja ca-  
20 lentar a la temperatura ambiente a vacío y después se disuelve en 2 ml de anisol y se evapora a vacío a 35°. El residuo se recoge en 20 ml de agua conteniendo 0,25 g de bicarbonato sódico y se extrae dos veces con 10 ml cada vez de cloruro de metileno. La fase acuosa se acidula a pH 2,6 con  
25 solución reguladora de fosfato 1 M a pH 2 y se extrae con



1 20 ml de acetato de etilo y después dos veces con 10 ml  
de acetato de etilo. Los extractos se secan con sulfato  
magnésico, se filtran y evaporan a vacío para dar 125 mg  
de ácido d,l-7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporáni-  
5 co en forma de sólido blanquecino.

IR (Nujol): 5,56, 5,74, 5,86, 6,11, 6,60 y 8,07  $\mu$ ;  
RMN (acetona-d<sub>6</sub>)  $\tau$ : 7,97 (s, 3, COCH<sub>3</sub>), 6,72, 6,32 (d,d,  
2, J = 18 Hz, SCH<sub>2</sub>), 6,53 (s, 3, OCH<sub>3</sub>), 6,03 (s, 2, ArCH<sub>2</sub>),  
10 5,22, 4,90 (d,d, 2, J = 13 Hz, CH<sub>2</sub>OAc), 4,90 (s, 1, H-6),  
3,2-2,6 (m, 3, ArH) y 1,66 (s, 1, NH).

#### EJEMPLO 6

d,l-7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico

15 Se agitan 125 mg (0,29 milimoles) de ácido d,l-7 $\alpha$ -  
metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico con 27 mg  
(0,32 milimoles) de bicarbonato sódico en 10 ml de agua  
durante 20 minutos. La mezcla resultante se lava dos ve-  
ces con 5 ml cada vez de acetato de etilo. Se separa la  
capa acuosa y se liofiliza para dar 130 mg de d,l-7 $\alpha$ -meto-  
20 xi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico en forma de  
polvo de color crema.

IR (Nujol): 2,7-4,0, 5,57, 5,97, 6,22, 6,56, 8,10,  
9,21 y 9,78  $\mu$ ; UV (H<sub>2</sub>O) 236 y 262 m $\mu$ .

25



1

EJEMPLO 7

d,1-7 $\alpha$ -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetilde-  
cefalosporanato de p-metoxibencilo

5

10

15

A una solución de 350 mg de d,1-7 $\alpha$ -metiltio-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de p-metoxibencilo en 10 ml de metanol se añade una solución de 293 mg (0,66 milimoles) de trihidrato de trinitrato de talio en 4 ml de metanol. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trata con 175 mg de bicarbonato sódico. Después de agitar durante 5 minutos más, se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se purifica como se ha descrito en el Ejemplo 4, dando d,1-7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de p-metoxibencilo en forma de sólido cristalino.

EJEMPLO 8

d,1-7 $\alpha$ -Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetilde-  
cefalosporanato potásico

20

25

Se disuelven 25 mg de d,1-7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de p-metoxibencilo en 0,4 ml de anisol y se trata con 2 ml de ácido trifluoracético a 0<sup>o</sup>C durante 5 minutos. Después el ácido y el anisol se separan a presión reducida y el residuo se recoge en 5 ml de cloroformo y se trata con una solución acuosa de bicarbonato potásico. Se separa la fase orgánica



1 y se lava con agua; las fases acuosas combinadas se liofilizan para dar d,l-7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato potásico.

#### EJEMPLO 9

5 d,l-7 $\alpha$ -Metoxi-7-(2-furilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de metiltioetilo

10 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 7, a excepción de que se utiliza d,l-7 $\alpha$ -metiltio-7-(2-furilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de metiltioetilo como material de partida en la reacción como el metanol y el trihidrato de trinitrato de talio, se obtiene el producto d,l-7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-furilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de metiltioetilo.

#### EJEMPLO 10

15 7 $\alpha$ -Metoxi-7-(2-[2-tienil]-2-formiloxiacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

20 Se disuelven 130 mg del compuesto 7-metiltio-7-(2-[3-tienil]-2-formiloxiacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 2,5 ml de metanol y 0,4 ml de tetrahidrofurano y se tratan durante 10 minutos con 92 mg de trinitrato de talio en 1,2 ml de metanol. Se añaden 52 mg de bicarbonato sódico y después de 2 minutos más de agitación, se filtra la mezcla, se evapora, se recoge en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava sucesiva-

25



1 mente con agua, fosfato hidrógeno dipotásico acuoso y sal-  
muera, se seca con sulfato magnésico, se filtra, se evapo-  
ra y se somete a cromatografía de capa preparativa sobre  
5 gel de sílice, eluyendo con una mezcla 3:1 de benceno y  
acetato de etilo. Se obtienen 52 mg del producto puro,  
7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-[3-tienil]-2-formiloxiacetamido)-3-[5-(1-  
metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato  
de p-metoxibencilo.

10 IR ( $\mu$ , película): 3,05, 5,62, 5,79, 5,88; RMN ( $\delta$ ,  
CDCl<sub>3</sub>): 8,17 (s, CH=O), 6,31 (NH y CHOCHO), 5,01 (s, 6-H),  
3,46 (s), 3,36 (s, OCH<sub>3</sub>) (la cadena lateral es dl que escin-  
de el OMe); otros picos correctos.

#### EJEMPLO 11

15 7 $\alpha$ -Metoxi-7-(2-[3-tienil]-2-hidroxiacetamido)-3-[5-(1-me-  
til-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de  
p-metoxibencilo

20 Durante la cromatografía del producto crudo en el  
Ejemplo 10 anterior, una porción del grupo formiloxi se  
hidroliza a hidroxil, dando 36 mg del compuesto 7 $\alpha$ -metoxi-  
7-(2-[3-tienil]-2-hidroxiacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-  
tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxiben-  
cilo.

25 IR ( $\mu$ , película): 3,0, 5,62, 5,80, 5,90. RMN ( $\delta$ ,  
CDCl<sub>3</sub>): 6,30 (CHOH), 4,97 (s, 6-H), 3,50 (s), 3,37 (s,  
OCH<sub>3</sub>), otros picos correctos.



1

EJEMPLO 12

7 $\alpha$ -Metoxi-7-(2-[3-tienil]-2-hidroxiacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato sódico

5

Se tratan 36 mg del éster producido en el Ejemplo 11 anterior, durante 2 minutos a 0°C, con 0,1 ml de anisol y 0,5 ml de ácido trifluoracético (TFA). El TFA y el anisol se eliminan a vacío a 30°/0,1 Torr y se añaden 0,5 ml de anisol y se vuelven a eliminar a vacío. El residuo se recoge en 1 ml de agua conteniendo 7 mg de bicarbonato sódico, se lava dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se liofiliza, dando 27 mg del compuesto 7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-[3-tienil]-2-hidroxiacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato sódico. IR ( $\mu$ , Nujol): 3,0, 5,67, 5,93, 6,18.

10

15

La sal sódica también puede prepararse directamente a partir de 52 mg del éster formiloxi tratando con TFA-anisol exactamente igual que antes, formando el ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-[3-tienil]-2-formiloxiacetamido)-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico, que es desformilado mediante un tratamiento durante 3 horas con 48 mg de bicarbonato sódico en 1 ml de agua a 25°C. La mezcla se acidula con fosfato a pH 2 y se extrae tres veces con 5 ml cada vez de acetato de etilo. El producto, 7 $\alpha$ -metoxi-7-(2-[3-tienil]-2-hidroxiacetamido)-3-[5-(1-metil-

20

25



1 1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-3-cefem-4-carboxilato sódico,  
se aísla extrayéndolo del acetato de etilo con 9 mg de bi-  
carbonato sódico en 1 ml de agua y liofilizando, dando 24 mg.  
IR ( $\mu$ , Nujol): 3,1, 5,7, 5,9, 6,19.

5

EJEMPLO 13

7 $\beta$ -(2-Tienilacetamido)-7-metoxi-3-(1-metil-5-tetrazolil)-  
tiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

Una solución de 127 mg de trihidrato de talio en  
1,5 ml de metanol se añade de una sola vez a una solución  
10 de 176 mg de 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-7-metiltio-3-(1-metil-  
5-tetrazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxiben-  
cilo en 3 ml de metanol y 0,5 ml de tetrahidrofurano. La  
mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente bajo  
nitrógeno durante 10 minutos. Se añaden 74 mg de bicarbona-  
15 to sódico y la mezcla se agita durante 2 minutos más. Se  
filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío. El re-  
siduo se recoge en cloruro de metileno y la mezcla se fil-  
tra para separar el sólido. El filtrado se lava con agua,  
solución reguladora de fosfato a pH 9, agua y salmuera, se  
20 seca con sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío  
hasta formar un aceite (167 mg). El producto crudo se puri-  
fica por cromatografía en una columna de gel de sílice  
EM (12 g). Por elución con una mezcla 4:1 de benceno y ace-  
tato de etilo se obtienen 86 mg de 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-  
25 7-metoxi-3-(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil-3-cefem-4-car-



1 boxilato de p-metoxibencilo en forma de aceite.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2,94, 5,61, 5,80 y 5,90 $\mu$ ; RMN (CDCl<sub>3</sub>):  
2 3,42 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,52 (s, SCH<sub>2</sub>), 3,77 (s, ArOCH<sub>3</sub>), 3,84  
3 (s, NCH<sub>3</sub> y tienil-CH<sub>2</sub>), 4,30 (ABq, J = 14 Hz, tetrazolil-  
5 SCH<sub>2</sub>), 4,97 (s, H-6), 5,20 (s, OCH<sub>2</sub>Ar) y 7,1 (m, ArH y NH).

EJEMPLO 14

Acido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-(1-metil-5-tetra-  
zolil)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

10 Una suspensión de 86 mg de 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-7-  
metoxi-3-(1-metil-5-tetrazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de p-metoxibencilo en 0,37 ml de anisol se enfría a  
-5<sup>o</sup>C y se trata con 1,8 ml de ácido trifluoracético enfria-  
do con hielo. La solución resultante se mantiene a -5<sup>o</sup> du-  
15 rante 7 minutos y después se evapora a vacío a 0<sup>o</sup>. El resi-  
duo se diluye con 1,8 ml de anisol y se evapora a vacío a  
35<sup>o</sup>. Después el residuo se recoge en 20 ml de agua conte-  
niendo 120 mg de bicarbonato sódico y la mezcla se extrae  
tres veces con 10 ml cada vez de cloruro de metileno. Se  
20 separa la fase acuosa, se acidula a pH 2,6 con solución re-  
guladora de fosfato 1 M a pH 2 y se extrae tres veces con  
10 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos  
se secan con sulfato magnésico, se filtran y evaporan a  
vacío para dar 74 mg de ácido 7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-7-  
25 metoxi-3-(1-metil-5-tetrazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxí-  
lico.



1 RMN (acetona-d<sub>6</sub>) δ : 3,47 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,67 (m, SCH<sub>2</sub>),  
3,97 (s, tienil-SCH<sub>2</sub>), 4,00 (s, NCH<sub>3</sub>), 4,38 (m, tetrazolil-  
SCH<sub>2</sub>), 5,08 (s, H-6) y 6,97 (m, ArH).

EJEMPLO 15

5 7β-(2-Tienilacetamido)-7-metoxi-3-(1-metil-5-tetrazolil)-  
tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico

Se tratan 74 mg de ácido 7β-(2-tienilacetamido)-7-  
metoxi-3-(1-metil-5-tetrazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxi-  
lico con 12 ml de agua conteniendo 13 mg de bicarbonato só-  
dico. La mezcla resultante se agita fuertemente durante 10  
10 minutos y después se filtra. El filtrado se liofiliza para  
dar 45 mg de 7β-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-(1-metil-5-  
tetrazolil)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico en forma  
de polvo blanco.

15 IR (Nujol): 5,69, 5,99 y 6,22 μ; UV (regulañor a  
pH 7): 235 (E<sup>1%</sup> 226) y 271 (E<sup>1%</sup> 149) mp; RMN (D<sub>2</sub>O) δ : 3,50  
(s, OCH<sub>3</sub>), 3,50 (AB q, J = 17 Hz, SCH<sub>2</sub>), 3,95 (s, tienil-  
CH<sub>2</sub>), 4,01 (s, NCH<sub>3</sub>), 4,12 (AB q, J = 14 Hz, tetrazolil-  
SCH<sub>2</sub>), 5,08 (s, H-6) y 7,1 (m, ArH).

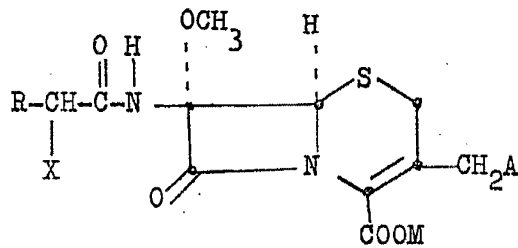
20 En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta reacerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compues-  
tos de cefalosporina de fórmula:  
25



1

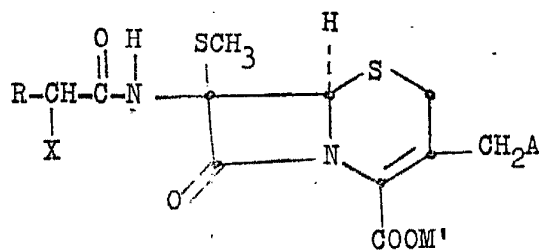


5

10

donde X es hidrógeno o hidroxilo, amino o carboxilo bloqueados; R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, siendo estos últimos S, O o N, o tetrazolilo; A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio, heteroariltio o aminopiridinio; y M es sodio, potasio, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, metiltioetilo, 3-buten-1-ilo, benzoilmetilo, p-metoxibencilo, nitrobencilo, fenacilo o p-bromofenacilo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

20



25



1            donde R, X y A son los descritos anteriormente y M<sup>e</sup> es ben-  
zohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, me-  
tiltioetilo, 3-butenilo, benzoilmetilo, p-metoxibencilo,  
p-nitrobencilo, fenacilo o p-bromofenacilo, con metanol en  
5            presencia de una sal de talio (III), una sal de bismuto (V)  
o una sal de plomo (IV).

          2. Un procedimiento según la Reivind. 1, donde la  
sal es de talio (III) y el anión es acetato, nitrato, tri-  
fluoracetato, fluoruro, cloruro y bromuro.

10            3. Un procedimiento según la Reivind. 2, donde la  
sal es trinitrato de talio.

          4. Un procedimiento según la Reivind. 3, donde se  
emplean alrededor de 1 a 2 equivalentes de trinitrato de  
talio.

15            5. Un procedimiento según la Reivind. 1, donde es-  
tá presente un codisolvente además del metanol.

          6. Un procedimiento según la Reivind. 5, donde la  
relación de metanol a codisolvente es de 20-5:1 calculado  
en volumen.

20            7. Un procedimiento según la Reivind. 1, donde la  
reacción se lleva a cabo aproximadamente a la temperatura  
ambiente.

          8. Un procedimiento según la Reivind. 1, donde A  
es carbamoiloximetilo, R es fenilo, tienilo, o furilo y X  
25            es hidrógeno, hidroxi bloqueado o carboxi bloqueado.



- 1            9. Un procedimiento según la Reivind. 8, donde R es tienilo y X es hidrógeno.
10. Un procedimiento según la Reivind. 8, donde R es 3-tienilo y X es carboxi bloqueado.
- 5            11. Un procedimiento según la Reivind. 1, donde A es alcanoil(inferior)oxi, R es fenilo, tienilo o furilo y X es hidrógeno.
12. Un procedimiento según la Reivind. 1, donde A es acetoxi.
- 10           13. Un procedimiento según la Reivind. 1, donde R es fenilo y X es hidroxi.
14. Un procedimiento según la Reivind. 13, donde A es un heterociclotio de 5 miembros conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, siendo estos últimos S, O ó N.
- 15           15. Un procedimiento según la Reivind. 14, donde A es un heterociclotio de 5 miembros conteniendo 4 átomos de nitrógeno.
16. Un procedimiento según la Reivind. 15, donde A es el grupo 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tio.
- 20           17. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA.
- 
- 25



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 de Agosto de 1.974

5

BERNARDO UNGRIA

p.p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "Bernardo Ungria", written over the typed name and the "p.p." notation.

10

15

20

25