

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	20 NUMERO	21	22	23 A 1
	436.737			
	FECHA DE PRESENTACION			
	18-4-75			

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 462,459	19-4-74	Estados Unidos.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA

71 SOLICITANTE (S)  
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, INDIANA, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)  
Douglas Overbaugh Spry, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

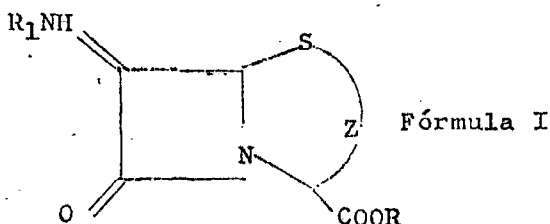
1

La invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de cefalosporina que tienen un grupo carboxi o un grupo éster de ácido carboxílico en la posición G-3 en el anillo de dihidro tiazina del sistema anular de cefem.

5

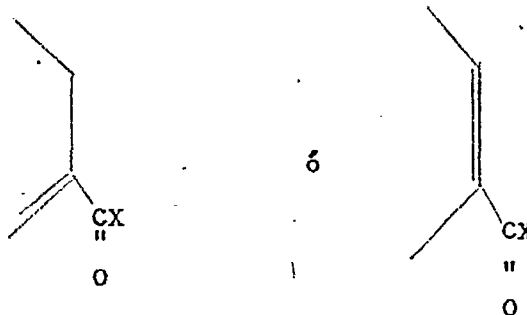
La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

10



en donde Z es un grupo de la fórmula

15



20

en donde X es un grupo de la fórmula  $-OR_3$  en donde  $R_3$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$  o haloalquilo de  $C_2-C_7$ ;

25

en donde R es hidrógeno o un grupo formador de éster protector de ácido carboxílico; y cuando R es hidrógeno, las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los ácidos representados así; y

30

en donde  $R_1$  es un grupo acilo de la fórmula

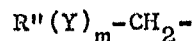


1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

en donde R' es (a) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cianometilo, halometilo, carboxibutilo 4-protegido, amino 4-protegido; o

(b) el grupo -R" en donde R" es 1,4-ciclohexildienilo, fenilo, o fenilo sustituido en donde los sustituyentes son 1-3-halógenos, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroximetilo, o aminometilo protegido; o

(c) un grupo arilalquilo de la fórmula

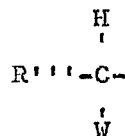


en donde R" es tal y como se definió anteriormente,

Y es O ó S, y

m es 0 ó 1; o

(d) un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula



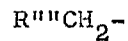
en donde R''' es R" como se definió antes, 2-tienilo

1

o 3-tienilo; W es hidroxi  
o hidroxi protegido, car-  
boxi o carboxi protegido,  
amino, amino protegido; o

5

(e) un grupo heteroarilmetilo  
de la fórmula



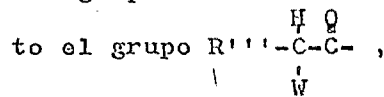
en donde R'''' es 2-tienilo,  
3-tienilo, 2-furilo, 3-fu-  
rilo, 2-tiazolilo, 5-te-  
trazolilo o 1-tetrazolilo;

10

y

cuyo procedimiento comprende hacer reac-  
cionar un compuesto de la Fórmula I en  
donde R es un grupo protector de ácido  
carboxílico, R<sub>1</sub> puede ser cualquiera de  
los grupos anteriormente definidos excep-

15

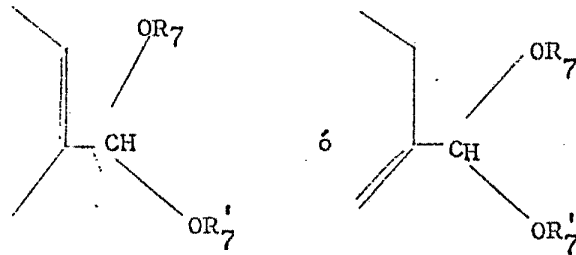


20

en donde R'''' y W son como se definió anteriormente;

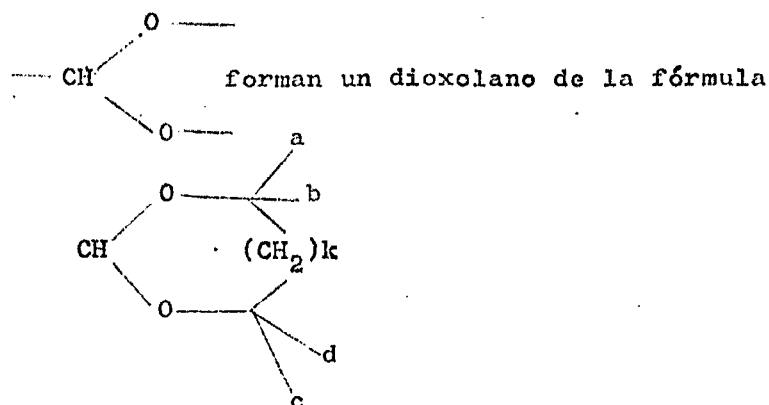
y Z es un grupo de la fórmula:

25



en donde R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' son alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ó 2-haloalquilo  
de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ó R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' tomadas junto con la funcionali-  
dad

30



10

15

20

en donde a, b, c, y d son independientemente hidrógeno, metilo, o etilo de tal modo que a, b, c, y d juntas no contienen más de 4 átomos de carbono y K es 0 ó 1, con N-bromosuccinimida en la presencia de un iniciador de radical libre en un disolvente orgánico inerte a una temperatura entre 20 y 100°C., para formar el éster de ácido cefem-3-carboxílico correspondiente, partiendo, de forma opcional, el grupo acilo en la posición 7, y reacilando la posición 7; y si se desea desesterificar la funcionalidad del éster de ácido 3-carboxílico y/o el éster de ácido 4-carboxílico.

25

30

Previamente, se han descrito numerosos antibióticos de la clase de la cefalosporina. Estos antibióticos poseyendo todos la misma estructura anular básica que comprende el anillo de beta-lactama de 4 miembros condensado a un anillo de dihidrotiazina de 6 miembros, difieren uno del otro estructural y biológicamente en muchos aspectos. Estructuralmente, los antibióticos de cefalosporina conocidos difieren en la naturaleza del sustituyente 7-acilamido y también en la

1 naturaleza del sustituyente en la posición 3 del anillo de dihidrothiazina. Los ácidos desacetoxicefalosporánicos, por ejemplo, la cefalexina, tienen un sustituyente 3-metilo. También se han descrito numerosas cefalosporinas que tienen un grupo metilo sustituido en la posición 3. Las desacetilcefalosporinas tienen un sustituyente 3-hidroximetilo. Asimismo se han descrito las 3-alquiltiometil- y 3-heteroariltiometil-cefalosporinas. Mas recientemente se describieron ciertas 3-metoximetilcefalosporinas en la Patente de los Estados Unidos nº 3.665,003 y las de los Estados Unidos nº 3.647,788, nº 3.668,203 y nº 3.637,678.

15 Además de las 3-metil- o 3-metilo sustituido-cefalosporinas, también se han descrito las 3-formilo sustituido-cefalosporinas. En la Patente de los Estados Unidos nº 3.351,596, expedida el 7 de noviembre de 1.967 Chamberlin reivindicó un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido 3-hidroximetil-7-acilamino-3-cefem-4-carboxílico con un compuesto diazoico para obtener un éster de 3-formilcefalosporina y después hacer reaccionar ese éster con un agente de oxidación seleccionado del grupo que consiste de dióxido de manganeso y trióxido de cromo. Una conversión similar se describe en la Patente Belga nº 768,653. Los sulfóxidos de 3-formilcefalosporina correspondientes se describen en la Patente de los Estados Unidos nº 3.674,784.

25 Otra clase de cefalosporinas que difieren en la naturaleza del sustituyente en la posición 3 se

30

1 describe en la solicitud de Patente Publicada Holandesa  
sa nº 7.206,931 en donde se describen ciertas cefalos-  
porinas 3-insustituídas, así como un método para su  
5 preparación mediante descarbonilación de los compues-  
tos 3-formilo correspondientes.

Los compuestos 7-acilamino y 7-amino-3-car-  
boxicefem y sus derivados se preparan oxidando un de-  
rivado de acetal acíclico o cíclico de un compuesto de  
éster del ácido 7-amilamino-3-formilcefem-4-carboxili-  
co con N-bromosuccinimida para dar un derivado de 7-  
10 acilamino-3-alcoxicarbonil o 2-bromoalcoxicarbonil  
cefem. El derivado puede ser subsecuentemente deseste-  
rificado para dar el compuesto de ácido 3-carboxílico  
correspondiente, en el que se ha encontrado una activi-  
dad anti-microbiana. La remoción del grupo protector  
de éster C-4 proporciona las sustancias antibióticas  
15 activas novedosas, los cuales compuestos pueden em-  
plearse para combatir infecciones causadas por micro-  
organismos gram-positivos y gram-negativos.

20 Los términos empleados en la definición an-  
terior de los compuestos tienen los siguientes signi-  
ficados cuando se emplean en la presente. El término  
"alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a metilo, etilo, n-pro-  
pilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, n-hexilo, ciclohe-  
xilo, y cadenas de hidrocarburo alifático similares.  
25 El término "haloalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>" como se emplean en  
la definición anterior tiene referencia a grupos 2-bro-  
moetilo, 2-yodoetilo, 2-bromopropilo, 2-yodopropilo,  
2-bromobutilo, 2-bromo-2-metilpropilo, 2-bromobutilo,  
30 2-bromo-2-metilbutilo y similares.

1                   Incluidos dentro de la definición anterior  
del grupo  $-OR_3$  están los grupos hidroxí, metoxi, eto-  
xi, n-propoxi, isopropoxi, 2-bromoetoxi, n-butoxi,  
2-yodoetoxi, 2-bromobutoxi, 2-bromopropoxi, 2,2,2-tri-  
5                   cloroetoxi y similares.

                  Cuando en la definición anterior R" repre-  
senta un grupo fenilo sustituido, R" puede ser un gru-  
po halofenilo mono o disustituido tal como 4-clorofe-  
nilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclo-  
10                  rofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo,  
3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofe-  
nilo y similares; un grupo mono o dihidroxifenilo tal  
como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxi-fenilo, 2,4-dihidroxi-  
fenilo y similares; un grupo mononitrofenilo tal como  
15                  3- ó 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejem-  
plo 4-cianofenilo; un grupo alquilfenilo inferior mono  
o disustituido tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetil-fe-  
nilo, 2-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-etilfenilo,  
3-n-propilfenilo y similares; un éter de alquilfenilo  
20                  inferior mono o disustituido por ejemplo, 2,6-dimetoxi-  
fenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropoxife-  
nilo, 4-t-butoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y simi-  
lares. Asimismo, R" representa grupos fenilo disusti-  
tuídos en donde los sustituyentes pueden ser diferen-  
25                  tes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-  
hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidro-  
xifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-cloro-  
fenilo y grupos fenilo disustituido similares que tie-  
nen diferentes sustituyentes.

30                   El término "amino protegido" como se emplea

1 en la definición anterior tiene referencia a un grupo  
amino sustituido con uno de los grupos de bloqueo de  
amino comúnmente empleados tales como el grupo t-buti-  
loxicarbonilo (t-BOC); el grupo benciloxicarbonilo, el  
5 grupo p-metoxi-benciloxicarbonilo, el grupo p-nitroben-  
ciloxicarbonilo, el grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo,  
el grupo 1-carbometoxi-2-propenilo formado con aceto-  
acetato de metilo, el grupo trimetilsililo, y grupos  
protectores de amino similares.

10 El término "hidroxi protegido" se refiere a  
los grupos fácilmente divisibles formados con un grupo  
hidroxilo tal como el grupo formiloxi, el grupo cloro-  
acetoxi, el grupo benzhidriloxi, el grupo tritiloxi,  
el grupo p-nitrobenciloxi, el grupo trimetilsililo y  
15 similares.

El término "carboxi protegido" se refiere a  
un grupo carboxi que ha sido protegido por uno de los  
grupos éster protectores de ácido carboxílico común-  
mente utilizados que se emplean para bloquear o prote-  
ger la funcionalidad del ácido carboxílico mientras se  
20 llevan a cabo las reacciones que involucran otros si-  
tios funcionales del compuesto. Tales grupos carboxi  
protegidos se distinguen por su facilidad de disocia-  
ción por medio de métodos hidrolíticos o mediante mé-  
25 todos hidrogenolíticos al correspondiente ácido carbo-  
xílico. Ejemplos de grupos protectores de ácido car-  
boxílico incluyen butilo terciario, bencilo, p-metoxi-  
bencilo, alcanoiloximetilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, beta-yodoetilo,  
p-nitrobencilo, difenilmetilo (benzhidrilo), fenacilo,  
30 p-halofenacilo, 2,2,2-tricloroetilo y porciones forma-

1 doras de éster similares. La naturaleza de tales gru-  
pos formadores de éster no es crítica siempre que el  
éster que se forma con los mismos sea estable bajo las  
5 condiciones de reacción que se describen posteriormen-  
te. Los grupos protectores de ácido carboxílico pre-  
feridos son benzhidrilo, p-nitrobencilo, butilo ter-  
ciario, beta, beta-tricloroetilo, p-metoxibencilo, y  
beta-yodoetilo; más preferidos son el benzhidrilo, el  
p-metoxibencilo y el butilo terciario.

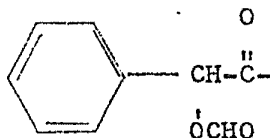
10 En las definiciones anteriores, no se defi-  
nen a fondo los grupos protectores de hidroxilo, amino  
y carboxilo. La función de dichos grupos consiste en  
proteger los grupos funcionales reactivos durante la  
preparación de los productos deseados y después se re-  
mueven sin romper el resto de la molécula. Muchos de  
15 tales grupos protectores son bien conocidos en la téc-  
nica y será reconocido como adecuado, el uso de otros  
grupos, tales como aquellos descritos en J.F. W. Mc.  
Omie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Ple-  
num Press, 1973.

20 Ilustrativos de los grupos acilo, R'-C-,  
como se definen anteriormente son acetilo, propionilo,  
butirilo, hexanoilo, heptanoilo, 2-pentenoilo, acrililo  
5-aminoadipilo, cloroacetilo, bromoacetilo y simila-  
res.

25 Representativos de los grupos acilo R"-C-,  
son benzoilo, 2,6-dimetoxibenzoilo, 4-clorobenzoilo,  
4-metilbenzoilo, 3,4-diclorobenzoilo, 4-cianobenzoilo,  
3-bromobenzoilo, 3-aminobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y si-  
30 milares.



1 o el grupo 2-formiloxi-2-fenilacetilo de la fórmula



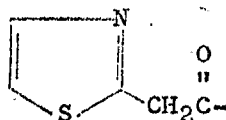
5 y grupos similares en donde el anillo de fenilo está sustituido, por ejemplo, 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil) acetilo, 2-hidroxi-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetilo, 2-formiloxi-2-(4-hidroxifenil)-acetilo, 2-hidroxi-2-(3-bromofenil)-acetilo, 2-formiloxi-2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)acetilo, 2-formiloxi-2-(3-cloro-4-me-  
10 toxifenil)acetilo, 2-hidroxi-2-(3-clorofenil)acetilo y grupos similares.

Representativos de los grupos acilo cuando R' es un grupo arilalquilo carboxi o alcoxicarbonilo  
15 sustituido son 2-fenil-2-carboxiacetilo, 2-fenil-2-ter-butoxicarbonil-acetilo, 2-(4-clorofenil)-2-benciloxicarbonilacetilo, 2-(4-metoxifenil)-2-carboxiacetilo, 2-(3-nitrofenil)-2-carboxiacetilo, y grupos similares.

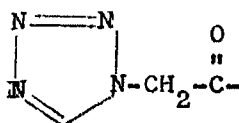
20 Cuando R' es un grupo arilalquilo amino sustituido o un derivado del mismo, los grupos acilo representados de esta manera incluyen 2-amino-2-fenilacetilo, 2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetilo, 2-fenil-2-ter-butoxi-carbonilamino)acetilo, 2-(4-hidroxifenil)-2-aminoacetilo, y grupos acilo similares.

25 Representativos del grupo acilo R'-C(=O)- cuando R' es un grupo heteroarilmetilo de la fórmula R''-CH<sub>2</sub> son 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo, un grupo 2-tiazolilacetilo de la fórmula

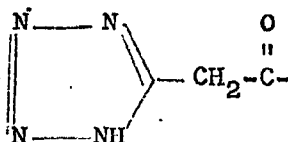
30



un grupo 1-tetrazolilacetilo de la fórmula



o un grupo 5-tetrazolilacetilo de la fórmula



15

20

25

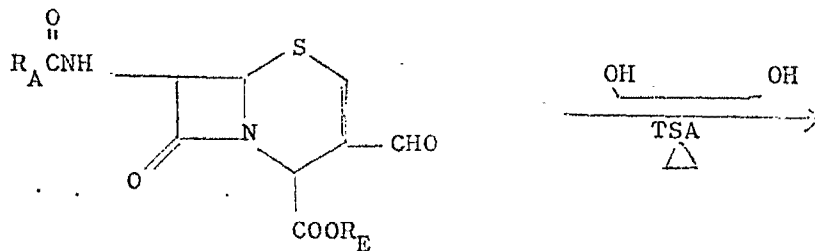
En general la preparación de los compuestos biológicamente activos pueden resumirse de la siguiente manera: (1) la preparación de un material de partida de éste del ácido 7-acilamino-3-formilcefem-4-carboxílico; (2) la preparación de un derivado de acetal (cíclico o acíclico) de la funcionalidad 3-formilo; (3) la conversión del acetal al diester del ácido cefem-3,4-dicarboxílico correspondiente mediante reacción del acetal con N-bromosuccinimida en la presencia de un iniciador de radical libre; (4) la desesterificación de la funcionalidad éster del ácido 3-carboxílico para dar el éster de ácido cefem-3-carboxílico-ácido 4-carboxílico correspondiente o desesterificación de la funcionalidad del éster del ácido 4-carboxílico.

30

Ejemplaría de la preparación de los compuestos empezando con un éster de ácido 7-acilamino-3-formil-2-cefem-4-carboxílico es la siguiente secuencia

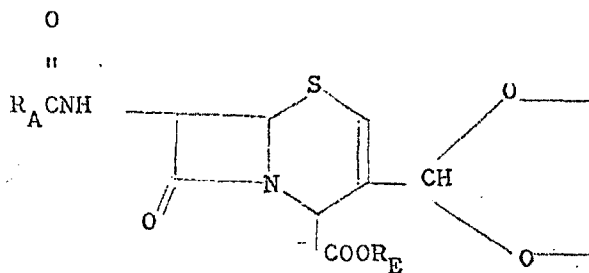
1

de reacción:



5

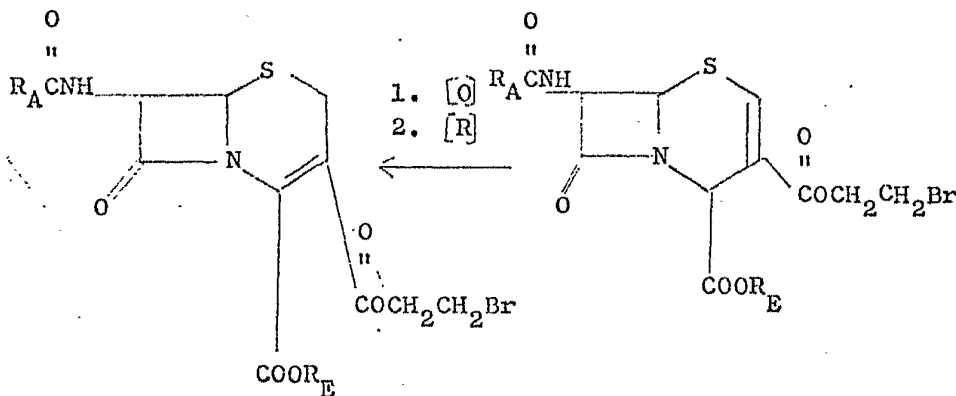
10



15

NBS

20



25

en donde, en las fórmulas anteriores,  $R_E$  es un grupo protector formador de éster del ácido carboxílico;

$R_A$  es a) alquilo de  $C_1-C_7$ , alquenilo de  $C_3-C_7$ , ciano- metilo, halometilo, carboxibutilo 4-protegi-

30

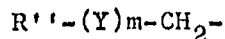
1

do amino-4-protegido; o

- b) el grupo R''- en el que R'' es 1,4-ciclohexildienil, fenil, o fenil sustituido en donde los sustituyentes son de 1 a 3 halógenos, hidroxil, nitro, ciano, trifluorometil, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroximetil, o aminometil protegido; o

5

- c) un grupo arilalquilo de fórmula



en donde R'' es como se definió anteriormente,

Y es O ó S, y

m es 0 ó 1; o

10

15

- d) un grupo heteroarilmetilo de fórmula



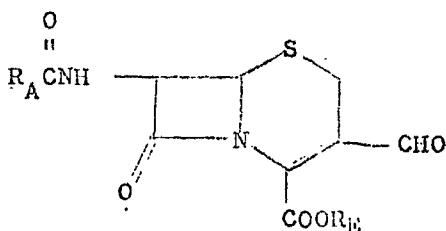
en donde R'''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo- 5-tetrazolilo o 1-tetrazolilo.

20

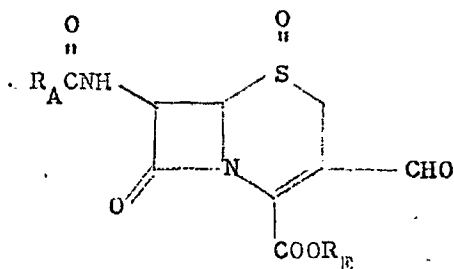
25

Los intermediarios de acetal empleados en la preparación de los compuestos se preparan por medio de procedimientos normales a partir de los derivados de 3-formilcefalosporina conocidos. Además de los ésteres de ácido 7-acilamino-3-formil-2-cefem-4-carboxilicos que se ilustran en la secuencia de reacción anterior, tanto los ésteres del ácido 7-acilamino-3-formil-3-cefem-4-carboxílico de la fórmula

30



como el 1-óxido de éster del ácido 7-acilamino-3-formil-3-cefem-4-carboxílico de la fórmula



son materiales de partida adecuados para dichos intermediarios de acetal.

15

En general, los compuestos 3-formil-cefem se preparan mediante oxidación de los derivados de 3-hidroximetil-cefem correspondientes con dióxido de manganeso o trióxido de cromo. El uso de trióxido de cromo como el agente de oxidación, particularmente trióxido de cromo en ácido sulfúrico/agua, comúnmente denominado como "Reactivo Jones" [Fieser & Fieser, Reagents in Organic Synthesis, Vol. 1, página 142, John Wiley & Sons, Inc. 1967] se prefiere.

20

25

Los ácidos 7-acilamino-3-hidroxi-metil-3-cefem-4-carboxílicos y ésteres, precursores de los compuestos 3-formilo, son conocidos en el arte de la cefalosporina y generalmente se derivan, por medio de procedimientos químicos o enzimáticos, de ácidos y/o ésteres 7-acilamino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílicos (derivados de cefalosporina C). Por ejemplo, el ácido

30

1 7-fenoxiacetil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico  
puede tratarse con una esterasa de Bacillus subtilis  
o con esterasa de cáscara de naranja para formar el  
ácido 7-fenoxiacetil-3-hidroximetil-3-cefem-4-carbo-  
5 xílico el cual puede esterificarse, por ejemplo, con  
difenildiazometano, para proporcionar el 7-fenoxiace-  
til-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhi-  
drilo. La oxidación del éster resultante con trióxido  
de cromo o dióxido de manganeso como se describe  
10 en la Patente de los Estados Unidos Nº 3.351,596, o  
con sulfóxidos alifáticos en la presencia de anhídri-  
do de ácido carboxílico como se describe en la Paten-  
te Belga Nº 768653 da por resultado la formación de  
un 3-formilcefem, un material de partida para usarse  
15 en la preparación de los compuestos. Alternativamente,  
los compuestos 3-formilcefem pueden oxidarse, por ejem-  
plo, con ácido metacloroperbenzoico al sulfóxido co-  
rrespondiente, también útiles en la preparación de los  
compuestos. Dichos compuestos de sulfóxido de 3-for-  
20 mil-cefalosporina y su preparación se describen en  
particular en la Patente de los Estados Unidos nº  
3.674,784.

Se han descrito varios métodos para la pre-  
paración de los derivados de 3-formil-2-cefem, una  
25 clase preferida de materiales de partida para los com-  
puestos. Estos compuestos fueron descritos primero  
por Woodward y colaboradores [Journal of the American  
Chemical Society, 88 852 (1966)] como intermediarios  
en la síntesis total de la cefalosporina C. Un pro-  
30 cedimiento para la preparación de los ésteres del

1 ácido 7-acilamino-3-formil-3-cefem-4-carboxílico ha  
sido descrito por Chamberlin y colaboradores en el  
Journal of Medicinal Chemistry, 10, 967 (1967) en  
5 donde los ácidos 7-acilamino-3-hidroxi-metil-2-cefem-  
4-carboxílico correspondientes se esterifican prime-  
ro por medio de procedimientos conocidos, por ejem-  
plo, con difenildiazometano. Subsecuentemente, los  
ésteres resultantes se oxidan a los derivados 3-for-  
10 mulo con dióxido de manganeso o "Reactivo Jones" co-  
mo se describe anteriormente. Por ejemplo, el 7-tie-  
nilacetamido-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de benz-  
hidrilo puede prepararse a partir de cefalotina, el  
ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-  
15 4-carboxílico, mediante (a) tratamiento con anhídri-  
do acético y piridina para proporcionar el 2-cefem  
correspondiente, (b) hidrólisis alcalina del 3-aceto-  
ximetil-2-cefem (por ejemplo, con hidróxido de sodio  
acuoso diluído), al ácido 7-tienilacetamido-3-hidro-  
20 ximetil-2-cefem-4-carboxílico correspondiente, (c)  
esterificación con difenildiazometano, y (d) oxidación  
del éster de benzhidrilo resultante al compuesto 3-  
formilo deseado con "Reactivo Jones"

25 Alternativamente, los ácidos 7-acilamino-  
3-hidroxi-metil-2-cefem-4-carboxílicos pueden oxidar-  
se directamente a sus derivados 3-formilo utilizando,  
2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona como se des-  
cribe en la Patente de los Estados Unidos nº 3.682,903.  
La esterificación subsecuente de los ácidos producidos  
dá por resultado la preparación de un material de  
30 partida de éster del ácido 7-acilamino-3-formil-2-ce-

1 fem-4-carboxílico para los compuestos.

Ilustrativos de los derivados 3-formil-cefem-  
útiles como materiales de partida en la preparación  
de los compuestos son

5 7-acetamido-3-formil-3-cefem-4-carboxilato  
de 4'-nitrobencilo,

7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-  
carboxilato de 4'-nitrobencilo

10 7-fenoxiacetamido-3-formil-2-cefem-4-car-  
boxilato de beta, beta, beta-tricloroetilo,

7-cloroacetamido-3-formil-3-cefem-4-carbo-  
xilato de butilo terciario,

7-(2-furilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-  
carboxilato de 4'-metoxibencilo,

15 7-(4-bromobenzamido)-3-formil-2-cefem-4-  
carboxilato de 2'-yodoetilo,

1-óxido de 7-fenilacetamido-3-formil-3-  
cefem-4-carboxilato de benzhidriilo,

20 7-(2-tienilacetamido)-3-formil-3-cefem-4-  
carboxilato de 4'-nitrobencilo,

7-fenoxiacetamido-3-formil-2-cefem-4-car-  
boxilato de 4'-metoxibencilo,

7-(4-clorobenzamido)-3-formil-3-cefem-4-  
carboxilato de benzhidriilo,

25 7-feniltioacetamido-3-formil-3-cefem-4-  
carboxilato de beta, beta, beta-tricloroetilo,

1-óxido de 7-(3-tienilacetamido)-3-formil-  
3-cefem-4-carboxilato de benzhidriilo,

30 7-(4-ter-butoxicarbamido-4-ter-butoxicar-  
bonilbutil)-3-formil-3-cefem-4-carboxilato de benzhi-

1 drilo,

7-(4-metoxibenzamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

5 7-(3-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de 2'-yodoetilo, y

1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-formil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo.

10 El presente procedimiento se aplica a los derivados de acetal de los compuestos 3-formilcefem descritos anteriormente. La formación de los acetales a partir de los compuestos carbonilo y de alcoholes de peso molecular relativamente bajo ha sido bien documentada en la literatura química. (Véase, por ejemplo, R. B. Wagner y H. D. Zook, Synthetic Organic Chemistry, páginas 261-267, John Wiley & Sons, Inc. 15 1965).

20 Debido a la disponibilidad del material de partida y de la relativa facilidad de preparación, el 7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo es un precursor preferido para los intermediarios de acetal del presente procedimiento.

25 Cuando uno de los compuestos 3-formil-cefem descritos anteriormente, o un compuesto 3-formilo similar, se hace reaccionar con un alcohol o glicol en la presencia de un catalizador ácido, se forma el compuesto acetal acíclico o cíclico correspondiente. La reacción se lleva a cabo de preferencia en un 30 solvente orgánico inerte tal como benceno o tolueno que forma un azeótropo con agua de manera que el sub-

1 producto de agua de la acetalización puede removerse  
convenientemente mediante destilación azeotrópica,  
afectando de esta manera en forma conveniente el equi  
librio aldehído-acetal y forzando a que se complete  
5 la reacción. Alternativamente, pueden emplearse  
agentes de secado tales como cloruro de calcio, óxi-  
do de calcio, carburo de calcio, o tamices molecula-  
res adecuados, para remover el agua de la mezcla de  
reacción. En tales casos, pueden emplearse también  
10 otros solventes orgánicos, inertes a los reactivos de  
la reacción tales como cloruro de metileno, cloroformo,  
dicloruro de etileno, dioxano, tetrahidrofurano,  
acetonitrilo, y disolventes inertes similares.

15 Los catalizadores ácidos preferidos para  
las preparaciones de acetal incluyen el ácido p-to-  
luensulfónico, el cloruro de hidrógeno y el cloruro  
férico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico; sin  
embargo, el ácido p-toluensulfónico es el catalizador  
ácido más preferido para la preparación de los in-  
20 termedarios de acetal.

25 La naturaleza de los acetales derivados de  
los ésteres del ácido 7-acilamido-3-formilcefem-4-  
carboxílico y el porcentaje de conversión a estos de-  
rivados depende del reactivo alcohol o glicol. Cuando  
se emplean alcoholes tales como metanol, etanol, n-pro-  
panol, n-butanol, n-pentanol; o n-hexanol en la pre-  
paración del acetal, se forman acetales acíclicos. Por  
lo general, se obtienen rendimientos mayores de los  
acetales cuando se emplean alcoholes de peso molecular  
30 inferior en la acetalización. Además, también pueden

1

emplearse alcoholes secundarios tales como isopropanol o butanol secundario en la preparaci3n de derivados de acetal ac3clicos, pero el porcentaje de conversi3n a los acetales se reduce sustancialmente con relaci3n al que se obtiene con los alcoholes primarios correspondientes. Los alcoholes preferidos para la preparaci3n de los intermediarios de acetal ac3clicos comprenden metanol, etanol, propanol, butanol y alcanoles inferiores similares.

5

10

Los compuestos 3-formilcefem tambi3n se condensan glicoles, tales como etilen- y propilenglicoles, para formar acetales c3clicos o dioxolanos. Los glicoles adecuados que pueden usarse para la preparaci3n de los acetales c3clicos incluyen 1,2-etanodiol (etilenglicol), 1,2-propanodiol (propilenglicol), 2,3-butanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 2,3-pentanodiol, 3,4-hexanodiol, 2-metil-1,2-propanodiol y alcoholes dih3dricos inferiores similares. El etilenglicol y el propilenglicol son reactivos de glicol preferidos para la preparaci3n de los intermediarios de acetal c3clicos. El etilenglicol es el m3s preferido.

15

20

25

30

El m3todo preferido para la acetalizaci3n de los compuestos de 7-acilamino-3-formilcefem comprende hacer reaccionar el derivado 3-formilo con un exceso grande del alcohol o glicol en la presencia de una cantidad catal3tica de 3cido p-toluensulf3nico en benceno de reflujo. El agua se remueve de la mezcla de reacci3n de reflujo por medio del uso de una trampa Dean-Stark. Despu3s de aproximadamente 10

1 horas, o cuando deje de condensarse el agua en la  
trampa Dean-Stark, la mezcla de reacción se enfría y  
se lava con una solución de bicarbonato de sodio. El  
5 acetal que se obtiene de esta manera se purifica con  
venientemente mediante cromatografía sobre gel de sí-  
lice.

Representativos de los acetales que pueden  
servir como materiales de partida para el presente  
procedimiento y que son disponibles por medio de los  
10 procedimientos generalmente definidos expuestos an-  
teriormente son los acetales acíclicos:

dimetilacetal de 7-(2-tienilacetamido)-3-  
formil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidriilo,

15 dietilacetal de 7-(3-nitrofenilacetamido)-  
3-formil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

dimetilacetal de 1-óxido de 7-(4-metoxife-  
noxi-acetamido)-3-formil-3-cefem-4-carboxilato de be-  
ta, beta,beta-tricloroetilo,

20 di-n-butilacetal de 7-(4-clorofenoxiaceta-  
mido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de butilo ter-  
ciario,

di-n-héxilacetal de 7-(2-furilacetamido)-  
3-formil-3-cefem-4-carboxilato de 2'-yodoetilo,

25 diisopropilacetal de 7-(4-clorofeniltioace-  
tamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidriilo,

dietilacetal de 1-óxido de 7-yodoacetamido-  
3-formil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo;  
y los acetales cíclicos;

30 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-  
2-cefem-4-carboxilato de benzhidriilo,

1 7-(5-tetrazolilacetamido)-3-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

1-óxido de 7-fenilacetamido-3-(1,3-dioxolan-2-il)-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

5 7-fenoxiacetamido-3-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de beta,beta,beta-tricloroetilo,

7-acetamido-3-(4-etil-1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

10 1-óxido de 7-cloroacetamido-3-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

7-benzamido-3-(1,3-dioxan-2-il)-3-cefem-4-carboxilato de 2'-yodoetilo,

15 7-(3-tienilacetamido)-3-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-(2-tiazolilacetamido)-3-(4-metil-5-etil-1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

20 7-(1-tetrazolilacetamido)-3-(4,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, y

7-bromoacetamido-3-(4-metil-1,3-dioxan-2-il)-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario.

25 Los derivados de acetal de 3-formilcefem preferidos para emplearse como materiales de partida son los acetales cíclicos derivados de los compuestos 3-formilo y etilenglicol o propilenglicol. Los que más se prefieren son aquellos derivados de etilenglicol, a saber aquellos ésteres de cefem que tienen un

30

1           sustituyente 1,3-dioxolan-2-ilo en la posición 3.  
Ilustrativos de los materiales de partida de acetal  
más preferidos son 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-di-  
5           oxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,  
7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-3-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrilo, 7-fenilacetamido-3-  
(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de butilo  
terciario, 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-  
10           il)-2-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo y de-  
rivados de cefem similares que tienen un sustituyen-  
te 1,3-dioxolan-2-ilo en la posición C-3 en el anillo  
de cefem.

15           La conversión de los acetales anterior-  
mente definidos a sus diésteres del ácido 7-acilami-  
no-3-carboxicefem-4-carboxílico correspondientes, se  
lleva a cabo por medio de procedimientos oxidativos  
conocidos. Varios casos de la conversión de acetales  
en general directamente a ésteres han sido reporta-  
dos en la literatura química. Los reactivos que han  
20           sido empleados con éxito en tales conversiones son  
ozono [P. Deslongchamps y C. Morean, Canadian Journal  
of Chemistry, 2463 (1971)] y N. bromosuccinimida  
[E. N. Marvell y J.J. Joch, Journal of the American  
Chemical Society, 73, 973 (1951) y J. D. Prugh y W.  
25           C. McCarty, Tetrahedron Letters, 1351 (1966)]. Tam-  
bién se ha reportado una conversión fotoquímica de  
acetales a ésteres [D. Elad y R. D. Youssefyeh, Te-  
trahedron Letters, 2189 (1963)].

30           Debido a la presencia de la doble ligadura  
en el sistema anular de cefem, ni la reacción con

1

5

10

15

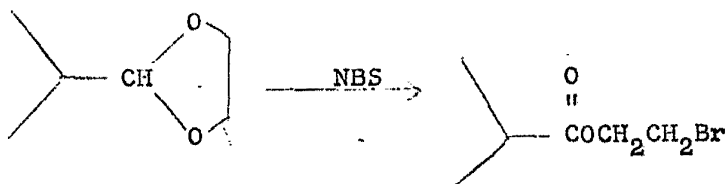
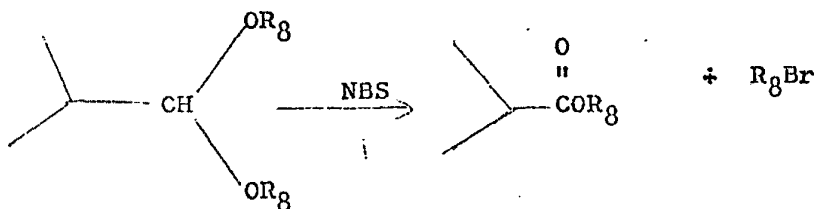
20

25

30

ozono ni la via fotoquímica a los derivados 3-carboxi pueden aplicarse en forma práctica a los materiales de partida de acetal de cefem. La estabilidad del sistema anular de cefem en la presencia de N-bromo-succinimida (NBS), sin embargo, está bien documentada en el arte de la cefalosporina; la NBS ha sido emplea da con éxito en la bromación alílica del C<sub>3</sub>- metilo de las desacetoxicefalosporinas. La NBS por lo tanto es el reactivo preferido para el procedimiento de conversión de los derivados de acetal de cefem ante riormente definidos a los ésteres del ácido carboxí lico C-3.

La conversión del acetal al éster se ejem plifica para los derivados de acetal tanto cíclicos como acíclicos en general por medio de lo siguiente:



La oxidación de los acetales acíclicos con NBS pro porciona los ésteres derivados del alcohol empleado en la preparación del acetal. Por lo tanto, la oxi dación de los acetales de dimetilo dá por resultado las formaciones de éster metílico. De manera seme

1 jante, los acetales de dietilo se oxidan a los ésteres  
etílicos.

5 Los acetales de etileno cíclicos se oxidan  
con NBS para dar los ésteres de beta- (o 2-) bromoal-  
quilo. En particular, los acetales de etileno o los  
acetales de etileno sustituido, por ejemplo aquellos  
derivados de alfa, beta-alcanodiolos, por ejemplo,  
1,2-propanodiol, se convierten en el éster de beta-  
bromoalquilo correspondiente, tal como el éster de  
10 beta-bromoetilo o el éster de beta-bromopropilo. Por  
otra parte, los acetales derivados de aldehidos y al-  
fa, gamma-alcanodiolos, tales como el 1,3-propanodiol,  
se convierten en los ésteres de gamma-bromoalquilo al  
tratarse con NBS.

15 En general, la oxidación del acetal se lle-  
va a cabo haciendo reaccionar el derivado de acetal  
con 1.0 a 1.2 equivalentes molares de N-bromosuccini-  
mida en la presencia de un iniciador de radical li-  
bre en un disolvente orgánico inerte a una temperatu-  
ra de entre aproximadamente 20° y 100°C.

20 Los disolventes orgánicos inertes adecua-  
dos son aquellos que solubilizan el material de par-  
tida y son sustancialmente inertes bajo las condi-  
ciones de reacción, por ejemplo hidrocarburos tales  
como benceno, tolueno o clorobenceno o hidrocarburos  
25 halogenados, particularmente hidrocarburos clorados,  
por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-di-  
clorometano y solventes similares. El benceno es un  
disolvente preferido para la etapa de oxidación del  
30 acetal.

1                   La reacción se lleva a cabo de preferencia  
en la presencia de un iniciador de radical libre ade-  
cuado tal como un compuesto azoico, por ejemplo azo-  
bisisobutironitrilo, o un peróxido tal como peróxido  
5                   de benzoilo. La iniciación del radical también puede  
efectuarse por medio de fuentes de luz ultravioleta o  
de luz visible, por ejemplo, arcos de mercurio o lám-  
paras de tungsteno, o por medio de rayos X limitados  
por fuentes de Co<sup>60</sup>. El azobisisobutironitrilo es  
10                   el iniciador de radical más preferido para la etapa  
de oxidación del acetal. Se emplea solamente en can-  
tidades muy pequeñas, como es característico del uso  
de dichos iniciadores de radical. Por ejemplo, 0.01  
mol de azobisisobutironitrilo es suficiente para efec-  
15                   tuar la oxidación con radical libre de 26.8 mmoles de  
7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrilo con 29.5 mmoles de N-bro-  
mosuccinimida en benceno refluente a 7-(2-tienilace-  
tamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxila-  
20                   to de benzhidrilo.

                  La oxidación puede efectuarse a temperaturas  
que varían de 20°C a 100°C., de preferencia de 30°C a  
100°C., y más ventajosamente de aproximadamente 40°C a  
aproximadamente 80°C.

25                   La reacción usualmente se completa después  
de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 ho-  
ras, dependiendo del disolvente, el acetal particular  
empleado, y de la temperatura a la cual se lleva a  
cabo la reacción. En general, a las temperaturas de  
30                   reacción preferidas, la oxidación se completa dentro

1 de 15 a 30 minutos.

Las condiciones y procedimientos preferidos empleados en la preparación de los diésteres del ácido 7-acilamino-cefem-3,4-dicarboxílico se delinearán en forma breve en la siguiente descripción de la preparación del 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromopropoxycarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo a partir del acetal cíclico de 3-formil-cefem-propileno correspondiente: Una mezcla de 5 mmoles de 7-(2-tienilacetamido)-3-(4-metil-1,3-dioxolan-2-il)-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo, 5.5 mmoles de N-bromosuccinimida, y 0,05 mmoles de azobisisobutironitrilo en 200 ml. de benceno, se calienta bajo reflujo durante 20 a 25 minutos y después se enfría y se evapora hasta sequedad. La cromatografía de la mezcla producida resultante sobre gel de sílice utilizando un gradiente de tolueno-acetato de etilo proporciona el 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromopropoxycarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo.

20 Ilustrativos de los diésteres del ácido 7-acilaminocefem-3,4-dicarboxílico que son disponibles por medio del procedimiento antes descrito son:

7-(2-tiazolilacetamido)-3-(2-bromoetoxycarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

25 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metoxycarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

7-acetamido-3-etoxycarbonil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

30 7-fenilacetamido-3-(2-bromopropoxycarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

1

7-(3-tienilacetamido)-3-(3-bromopropoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

5

7-(4-clorofenoxiacetamido)-3-(3-bromo-2-butoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de beta,beta,beta-tricloroetilo,

7-(3-furilacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 2'-yodoetilo, y

10

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de butilo terciario.

Los diésteres del ácido 7-acilaminocefem-3,4-dicarboxílico son intermediarios útiles para la preparación de los compuestos 3-cefem biológicamente activos.

15

Los intermediarios de diéster de 3,4-dicarbocicefem pueden convertirse directamente a los compuestos biológicamente activos por medio de (a) la transformación a un derivado 3-cefem (si el diéster es originalmente un 2-cefem), y (b) la remoción del grupo protector de éster de ácido carboxílico C-4, la remoción del grupo protector de éster de carboxi C-3, o la remoción de ambos grupos protectores del éster.

20

25

La transposición de los derivados 2-cefem a los compuestos 3-cefem correspondientes se lleva a cabo por medio de un procedimiento de oxidación-reducción bien documentado en la técnica de la cefalospo-rina. En general, este procedimiento se lleva a cabo oxidando primero el compuesto 2-cefem con, por ejemplo,

30

1 ácido m-cloroperbenzoico, para dar el derivado de  
1-óxido de 3-cefem correspondiente, el cual subsecuen-  
5 tamente se reduce por medio de un compuesto fosfórico  
trivalente, tal como tribromuro de fósforo, o tricloro-  
ruro de fósforo, de preferencia utilizando dimetil-  
formamida como un disolvente.

10 Debe observarse que esta etapa de transpo-  
sición puede llevarse a cabo en cualquiera de diver-  
sos puntos en el procedimiento para la preparación  
de los compuestos activos. De preferencia, la con-  
versión del 2-cefem al 3-cefem se lleva a cabo en una  
etapa en la secuencia de reacción en donde el compues-  
to 2-cefem no tenga un grupo amino o carboxi libre. De  
15 esta manera según se aplica a la preparación de los  
compuestos activos particulares, la conversión gene-  
ralmente se lleva a cabo en los intermediarios 2-ce-  
fem que tienen un grupo acilamino (con cualquier gru-  
po carboxi o amino, si está presente en la porción  
20 acilo, protegido) en C-7, un grupo carboxi protegido  
con éster en C-4, y un grupo éster en C-3. Aún cuan-  
do el punto en la secuencia de reacción en donde se  
lleva a cabo la transposición no es crítico, siempre  
que se satisfagan las condiciones, experimentalmente  
se lleva a cabo más convenientemente después de que  
25 se ha obtenido el sustituyente C-3 deseado en el pro-  
ducto final.

30 Los diésteres del ácido 7-acilamino-3-cefem-  
3,4-dicarboxílico, ya sea que se preparen directamente  
a partir de los derivados de acetal de 3-cefem o indi-  
rectamente a partir de los derivados de acetal de 2-

1 cefem y la isomerización subsecuente al 3 cefem, se con-  
vierten en los compuestos biológicamente activos por me-  
dio de (a) la desesterificación de cualquiera o ambos de  
5 los grupos de éster de ácido carboxílico o mediante (b)  
la desesterificación del grupo de éster C-4 después de  
la desesterificación de la funcionalidad del éster C-3.

La disociación de la porción éster en C-4  
a la función 4-carboxilo libre se obtiene mediante  
los métodos convencionales, el método específico em-  
pleado dependiendo del grupo protector de éster par-  
10 ticularmente presente. Por ejemplo, los grupos benz-  
hidrilo, butilo terciario y p-metoxibencilo se re-  
mueven fácilmente mediante tratamiento con un ácido  
tal como ácido trifluoroacético, usualmente en la  
15 presencia de un ión de carbonio como estabilizador  
tal como anisol. La desesterificación de los ésteres  
de beta, beta, beta-tricloroetilo y de 2-yodoetilo se  
lleva a cabo mediante tratamiento con zinc y un ácido  
tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido clorhí-  
20 drico. La disociación del grupo protector de éster  
de p-nitrobencilo usualmente se lleva a cabo hidroge-  
nando el éster en la presencia de paladio, rodio o  
similares, en suspensión o en un portador tal como sul-  
fato de bario, carbono, alúmina, o similares. Debe  
25 observarse que estas técnicas igualmente pueden em-  
plearse para remover grupos protectores similares que  
pueden estar presentes en otra parte en los compues-  
tos cefem.

La remoción del grupo protector de éster de  
30 ácido carboxílico C-4 de los diésteres de 3-cefem de-

1 finidos anteriormente da por resultado la formación  
de los ácidos 7-acilamino-3-alcoxicarbonil (o halo-  
alcoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxílicos, los compues-  
5 tos antibacterianos preferidos de la presente inven-  
ción. Ilustrativos de dichos compuestos son

ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxicarbo-  
nil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-fenilacetamido-3-(2-bromoetoxicar-  
bonil)-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7-fenoxiacetamido-3-(2-yodoetoxicar-  
bonil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(2,5-diclorofeniltioacetamido-3-(2-  
bromopropoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7-cloroacetamido-3-etoxicarbonil-3-  
cefem-4-carboxílico,

ácido 7-benzamido-3-bromoetoxicarbonil-3-  
cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(3-tienilacetamido)-3-(2-yodopro-  
poxicarbonil)-3-cefem-4-carboxílico, y

20 ácido 7-(2-tiazolilacetamido)-3-etoxicarbo-  
nil-3-cefem-4-carboxílico,

El grupo de éster de 3-beta-bromoalquilo,  
derivado del acetal de etileno cíclico correspondien-  
te por medio de la oxidación con NBS anteriormente  
descrita, puede disociarse directamente con zinc y  
25 ácido acético para dar el compuesto 3-carboxicefem  
correspondiente. De preferencia, sin embargo, el  
grupo de éster de beta-bromoalquilo convierte prime-  
ro en el éster de beta-yodoalquilo correspondiente  
30 el cual subsecuentemente se disocia al ácido carboxí-

1

5

10

15

20

25

30

lico mediante tratamiento con 5 a 15 equivalentes de zinc y un exceso de ácido acético a una temperatura de 0-5°C. La aplicación de este procedimiento de dos etapas para la remoción de un grupo de éster de beta-bromoalquilo en los compuestos de cefalosporina en particular, ha sido descrito en la Patente Holandesa nº 7.010,475. Los ésteres de beta-yodoalquilo se derivan de los ésteres de beta-bromoalquilo mediante reacción con 1.0-1.1 equivalentes de yoduro de sodio en acetona a una temperatura de 30-40°C., durante 15-20 horas. Esta conversión conocida se lleva a cabo en altos rendimientos con grupos de éster de beta-bromoalquilo primarios, por ejemplo; éster de beta-bromoetilo; los rendimientos con grupos de éster de beta-bromoalquilo secundarios, por ejemplo, éster de beta-bromo-n-propilo, generalmente son inferiores.

La desesterificación de un grupo 3-(2-bromoetoxicarbonilo) de un diéster de 3,4-dicarboxicefem anteriormente descrito por lo tanto, se lleva a cabo de preferencia por medio de un procedimiento de dos etapas que comprende (1) la conversión al éster de yodoetilo correspondiente haciendo reaccionar el diéster con 1 a 5 equivalentes de yoduro de sodio en acetona a una temperatura de 35°C durante 16 horas; y (2) la remoción reductiva del grupo yodoetilo resultante, por ejemplo mediante reacción con aproximadamente 10 equivalentes de polvo de zinc en una mezcla 1:6 de ácido acético y dimetilformamida a una temperatura de 0°C durante aproximadamente 1.5 horas. Característica de muchos de los ésteres de ácido 3-

1 carboxicefem-4-carboxílico que se preparan de esta ma-  
nera es la solubilidad de la sal de sodio correspon-  
diente en solventes orgánicos; los ácidos no se extraen  
del acetato de etilo mediante una solución de bicarbo-  
5 nato de sodio. Esta propiedad se utiliza ventajosamente  
en la preparación de los ésteres, tioésteres, ami-  
das y otros derivados del grupo 3-carboxi que se des-  
criben a continuación.

Representativos de los compuestos activos  
10 disponibles por la desesterificación del grupo de és-  
ter de ácidos 3-carboxílico de los diésteres de 7-aci-  
lamino-3,4-dicarboxicefem descritos anteriormente son:

7-(1-tetrazolilacetamido)-3-carboxi-3-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrilo,

15 7-cloroacetamido-3-carboxi-3-cefem-4-carbo-  
xilato de butilo terciario;

7-(4-cianofenilacetamido)-3-carboxi-3-cefem-  
4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

7-fenoxiacetamido-3-carboxi-3-cefem-4-car-  
20 boxilato de butilo terciario,

7-(4-clorobenzamido)-3-carboxi-3-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo,

7-acetamido-3-carboxi-3-cefem-4-carboxilato  
de benzhidrilo,

25 ácido 4'-metoxibenil-7-feniltioacetamido-3-  
carboxi-3-cefem-4-carboxílico,

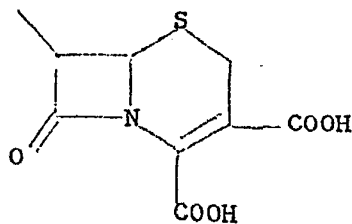
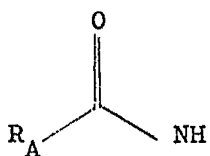
7-(4-metoxifenilacetamido)-3-carboxi-3-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrilo,

7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-3-cefem-4-  
30 carboxilato de 4'-metoxibencilo,

1 7-(3-tienilacetamido)-3-carboxi-3-cefem-  
4-carboxilato de butilo terciario, y

7-(2-furilacetamido)-3-carboxi-3-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo.

5 Los ácidos 7-acilamido-3-cefem-3,4-dicar-  
boxílicos de la fórmula



también agentes antimicrobianos, pueden prepararse  
directamente a partir de los diésteres de cefem que  
15 tienen ambos grupos éster susceptibles a la deses-  
terificación al tratamiento con zinc y ácido acético.  
Por lo tanto, cuando el 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-  
bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de beta,  
beta,beta-tricloroetilo se hace reaccionar con apro-  
20 ximadamente 10 a 20 equivalentes de polvo de zinc en  
ácido acético glacial o en una mezcla de ácido acéti-  
co glacial y un codisolvente, por ejemplo dimetilfor-  
mamida, se prepara el ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-  
25 cefem-3,4-dicarboxílico. De manera semejante, los  
diésteres de cefem que tienen un éster de beta-yodo-  
etilo o de p-nitrobencilo en C-4 y un grupo de éster  
de beta-bromo (o yodo) alquilo en C-3, bajo condi-  
ciones de reacción similares, se convierten en los  
diácidos de cefem correspondientes. Similarmente,  
30 los diésteres de 2-cefem sustituidos pueden deseste-

1 rificarse, proporcionando directamente, los ácidos  
2-cefem-3,4-dicarboxílicos correspondientes.

5 Alternativamente, los ácidos cefem-3,4-di-  
carboxílicos pueden prepararse a partir de los diés-  
teres de ácido 7-acilamino-3-carboxi-3-cefem-4-carbo-  
xílicos empleando los procedimientos anteriormente  
descritos para la remoción de los grupos protectores  
de ésteres de ácidos carboxílicos C-4. Por ejemplo,  
10 el 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-3-cefem-4-carboxi-  
lato de benzhidrilo se convierte en el ácido 7-(2-  
tienilacetamido)-3-cefem-3,4-dicarboxílico mediante  
tratamiento con ácido trifluoroacético en la presen-  
cia de anisol a temperatura de 0°C. Ilustrativos de  
los diácidos de 3-cefem conseguibles de los diésteres  
15 de 3-cefem, ya sea directamente o a través de un in-  
termediario de éste de ácido 3-cefem-3,4-dicarboxíli-  
co, son

ácido 7-fenilacetamido-3-cefem-3,4-dicarbo-  
xílico,

20 ácido 7-fenoxiacetamido-3-cefem-3,4-dicar-  
boxílico,

ácido 7-acetamido-3-cefem-3,4-dicarboxílico,

ácido 7-(5-tetrazolilacetamido)-3-cefem-3,4-  
dicarboxílico,

25 ácido 7-feniltioacetamido-3-cefem-3,4-dicar-  
boxílico,

ácido 7-cloroacetamido-3-cefem-3,4-dicarbo-  
xílico,

30 ácido 7-(3-nitrobenzamido)-3-cefem-3,4-dicar-  
boxílico,

1                    ácido 7-(4-metoxifeniltioacetamido)-3-cefem-  
3,4-dicarboxílico,

                  ácido 7-(4-clorofenilacetamido)-3-cefem-3,4-  
dicarboxílico,

5                    ácido 7-(3-tiazolilacetamido)-3-cefem-3,4-  
dicarboxílico,

                  ácido 7-(2,5-diclorofeniltioacetamido)-3-  
cefem-3,4-dicarboxílico,

10                   ácido 7-(1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-  
cefem-3,4-dicarboxílico,

                  ácido 7-(4-cianofenoxiacetamido)-3-cefem-  
3,4-dicarboxílico, y

                  ácido 7-propionamido-3-cefem-3,4-dicarboxi-  
lico.

15                   Los ésteres del ácido 7-acilamino-3-carboxi-  
3-cefem-4-carboxílico, aunque de por sí son compuestos  
activos, junto con los compuestos 2-cefem correspon-  
dientes, también son intermediarios preferidos para la  
preparación de otros compuestos activos.

20                   Como se mencionó anteriormente, el procedi-  
miento para la preparación de los compuestos puede lle-  
varse a cabo en materiales de partida que tienen las  
cadenas laterales más preferidas para el procedimiento  
preparativo (debido a la disponibilidad o estabilidad  
25 a las condiciones de reacción) y posteriormente, di-  
chas cadenas laterales pueden reemplazarse por otras  
cadenas laterales de 7-acilamino preferidas para una  
actividad biológica máxima. Intermediario en dicho  
procedimiento de transacilación es el derivado de 7-  
30 aminocefem correspondiente. Los ésteres de ácido 7-

1 amino-3-(sustituído)carboxi-3-cefem-4-carboxílico se  
preparan aplicando cualquiera de una variedad de reac-  
ciones de disociación de amida conocidas a los com-  
puestos 7-acilamino respectivos. Por ejemplo, el éster  
5 de ácido 7-acilamino-3-(sustituído)carboxi-3-cefem-4-  
carboxílico puede disociarse por medio del procedimien-  
to bien conocido de  $\text{PCl}_5$ /piridina:alcohol:agua que se  
describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados  
Unidos Nº 3.697.515. Alternativamente, puede utili-  
zarse un procedimiento de disociación de cloruro de  
10 nitrosilo descrito en la Patente de los Estados Uni-  
dos Nº 3.261.832. Otros procedimientos de disocia-  
ción de 7-acilo para los compuestos de cefalosporina  
se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Es-  
tados Unidos Nº 3.272.809 y Nº 3.507.860. Un proce-  
15 dimiento preferido para disociar la cadena lateral de  
7-acilamino para proporcionar los derivados 7-amino  
comprende (a) hacer reaccionar el éster de ácido 7-  
acilamino-3-(sustituído)-carboxi-3-cefem-4-carboxílico  
20 con aproximadamente 1.0 a 1.2 equivalentes de penta-  
cloruro de fósforo y piridina a temperatura ambiente  
en un disolvente orgánico inerte, de preferencia cloru-  
ro de metileno, (b) hacer reaccionar el intermediario  
de iminocloruro que se forma de esta manera con iso-  
25 butanol a temperatura baja ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) para proporcionar  
el iminoéter correspondiente, y (c) hidrolizar el imi-  
noéter con agua. Este procedimiento de disociación  
puede aplicarse con éxito a todos los compuestos de  
éster de ácido 7-acilamino-3-carboxilato-3-cefem-4-  
30 carboxílico. Por ejemplo, cuando el 7-fenilacetamido-

1 3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo  
se somete a las condiciones de reacción antes descri-  
tas, se disocia el amino-éster correspondiente, el 7-  
5 amino-3-metoxi-carbonil-3-cefem-4-carboxilato de benz-  
hidrilo. Representativos de los ésteres de núcleo  
son:

7-amino-3-isopropoxicarbonil-3-cefem-4-car-  
boxilato de 4'-nitrobencilo,

10 7-amino-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-  
carboxilato de butilo terciario,

7-amino-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de beta, beta, beta-tricloroetilo,

7-amino-3-ciclohexiloxicarbonil-3-cefem-4-  
carboxilato de butilo terciario,

15 7-amino-3-etoxicarbonil-3-cefem-4-carboxila-  
to de 4'-metoxibencilo,

7-amino-3-(2-yodoetoxicarbonil)-3-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo, y

20 7-amino-3-(2-bromopropoxicarbonil)-3-cefem-  
4-carboxilato de 4'-metoxibencilo.

Los ácidos del núcleo, que comprenden los  
ácidos 7-amino-3-(sustituído)carbonil-3-cefem-4-car-  
boxílicos, los ésteres de ácido 7-amino-3-carboxi-3-  
cefem-4-carboxílico y el diácido del núcleo, el ácido  
25 7-amino-3-cefem-3,4-dicarboxílico, se preparan a par-  
tir de sus ésteres respectivos mediante los métodos  
descritos anteriormente para la preparación de los  
ácidos 7-acilamino-3-cefem. Representativos de los  
ácidos del núcleo, compuestos útiles para preparar los  
30 antibióticos activos, son los siguientes compuestos:

1                   7-amino-5-carboxi-3-cefem-4-carboxilato de  
benzhidrilo,

                  7-amino-3-carboxi-3-cefem-4-carboxilato de  
4'-metoxibencilo,

5                   ácido 7-amino-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-  
carboxílico,

                  ácido 7-amino-3-cefem-3,4-dicarboxílico,

                  7-amino-3-carboxi-3-cefem-4-carboxilato de  
butilo terciario,

10                  ácido 7-amino-3-(2-bromopropoxicarbonil)-3-  
cefem-4-carboxílico, y

                  7-amino-3-carboxi-3-cefem-4-carboxilato de  
beta,beta,beta-tricloroetilo.

15                  Los ácidos del núcleo y los ésteres del nú-  
cleo descritos anteriormente son intermediarios úti-  
les para la preparación de aquellos ácidos 7-acilami-  
no-3-(sustituído)-carbonil-3-cefem-4-carboxílico bio-  
lógicamente activos en donde el grupo 7-acilamino no  
es un grupo particularmente preferido para el proce-  
20                  dimiento de preparación de la función 3-carboxi, pero  
se prefiere por la actividad antimicrobiana.

                  La acilación de los ácidos del núcleo o de  
los ésteres del núcleo puede llevarse a cabo por me-  
dio de los siguientes procedimientos conocidos usados  
25                  para la acilación de otros núcleos de cefalosporina,  
tales como 7-ACA ó 7-ADCA. Por ejemplo, el éster del  
núcleo puede hacerse reaccionar con un haluro de aci-  
lo, tal como cloruro de O-formilmandeloilo o cloruro  
de 2-(ter-butoxicarbonil)-2-fenilacetilo, o un deriva-  
30                  do de anhídrido mixto del ácido correspondiente al

1 grupo acilo deseado, de manera que se forme mediante  
la reacción de la sal de N-metilmorfolina del ácido  
2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-fenilacético y cloro-  
5 formato de metilo. Dicha acilación usualmente se lle-  
va a cabo en un disolvente orgánico inerte, por ejem-  
plo, cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, tetra-  
hidrofurano, acetonitrilo o acetato de etilo, en la  
presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno, por  
ejemplo, una amina terciaria, tal como trietilamina,  
10 piridina y N-metilmorfolina o una base inorgánica tal  
como bicarbonato de sodio o bisulfito de sodio. Un  
método preferido para acilar los diésteres del núcleo  
comprende hacer reaccionar el diéster del núcleo con  
un derivado de cloruro de ácido correspondiente al  
15 grupo acilo deseado en la presencia de bicarbonato de  
sodio en tetrahidrofurano a temperatura de 0 a 50°C.  
El producto se aísla y se purifica por medio de las  
técnicas cromatográficas convencionales. Alternati-  
vamente, y de acuerdo con los métodos conocidos, un  
20 diéster del núcleo puede acilarse mediante su reac-  
ción con un ácido carboxílico correspondiente al gru-  
po acilo deseado en la presencia de un agente de con-  
densación tal como dicilohexilcarbodiimida o 2-etoxi-  
N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ). Por  
25 ejemplo, el ácido 2-fenil-2-formiloxiacético puede  
hacerse reaccionar con 7-amino-3-metoxicarbonil-3-  
cefem-4-carboxilato de benzhidrido bajo condiciones  
esencialmente anhidras para proporcionar el 7-(2-fe-  
nil-2-formiloxiacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-  
30 4-carboxilato de benzhidrido. Los diésteres del nú-

1           cleo también pueden acilarse de acuerdo con los méto-  
dos descritos en la Patente de los Estados Unidos Nº  
3.502,664. El grupo protector de éster del ácido car-  
boxílico C-4 de los compuestos acilados que se prepara-  
5           ran de esta manera después se remueve por medio de  
los procedimientos descritos anteriormente. Ya sea  
simultáneamente, o subsecuentemente, los grupos pro-  
tectores de las funcionalidades en la cadena lateral,  
por ejemplo, el ter-butoxicarbonilo o el 4-nitrobenzi-  
10           loxicarbonilo empleado en la protección de un grupo  
amino o hidroxil, puede removerse por medio de proce-  
dimientos que son conocidos a las personas expertas  
en la materia.

15           En general, los derivados de ácido del nú-  
cleo (el ácido 7-amino-3-(sustituído)carbonil-3-ce-  
fem-4-carboxílico, el éster del ácido 7-amino-3-car-  
boxi-3-cefem-4-carboxílico, o el ácido 7-amino-3-ce-  
fem-3,4-dicarboxílico) pueden acilarse por medio de  
20           los métodos que han sido empleados en la acilación  
del 6-APA, 7-ACA y 7-ADCA. Dicho método involucra  
la adición de un cloruro de ácido a una suspensión  
del aminoácido y urea en acetona. Alternativamente,  
el ácido del núcleo puede hacerse reaccionar con un  
25           derivado de anhídrido ácido del ácido de cadena la-  
teral en un disolvente orgánico inerte tal como ace-  
tona, acetato de etilo, cloruro de metileno o aceto-  
nitrilo en la presencia de una base, tal como bicar-  
bonato de sodio, piridina, trietilamina, N-metilmor-  
folina y similares. Además, el derivado de amino-  
30           ácido puede acilarse para dar el acilaminoácido res-

1           pectivo haciendo reaccionar primero el ácido del nú-  
cleo con un agente de sililación tal como hexacloro-  
disilano, para formar el éster de sililo correspon-  
diente, el cual subsecuentemente se hace reaccionar  
5           con un éster activo, por ejemplo, un éster de penta-  
clorofenilo, del ácido correspondiente a la cadena  
lateral deseada. También puede emplearse una cila-  
ción del tipo Schotten Baumann, por lo cual el ami-  
noácido se hace reaccionar con el cloruro de ácido  
10           apropiado en acetona acuosa en la presencia de bi-  
carbonato de sodio.

          Los agentes de acilación de cloruro ácido  
adecuados que pueden emplearse incluyen clorhidrato  
de cloruro de fenilglicilo, cloruro de ácido D-O-  
15           formilmandélico, cloruro de 2-fenil-2-ter-butoxicar-  
bonilacetilo, cloruro de D-2(4-metoxifenil)-2-(4-ni-  
trobenciloxicarbonilamino)acetilo, cloruro de D-2-  
(4-hidroxifenil)-2-formilaxiacetilo, cloruro de (2,5-  
diclorofeniltio)acetilo, cloruro de 2-(2-tienil)-2-  
20           ter-butoxicarbonilamino)acetilo y cloruros ácidos si-  
milares. En general dichos compuestos se separan a  
partir de sus sales de ácido carboxílico respectivas  
a través de la reacción con cloruro de oxalilo en un  
disolvente orgánico inerte en la presencia de varias  
25           gotas de dimetilformamida.

          Los reactivos de anhídrido mixto adecuados  
para acilar los ácidos del núcleo y los diésteres del  
núcleo incluyen aquellos que pueden formarse por la  
reacción de cloroformatos de alquilo inferior, por  
ejemplo cloroformato de metilo, cloroformato de etilo,  
30

1 o cloroformato de isobutilo, y una sal de amino ter-  
ciaria o una sal de sodio de un ácido carboxílico  
correspondiente al sustituyente acilo deseado. Re-  
representativos de los ácidos carboxílicos a partir de  
5 los cuales pueden prepararse los agentes de acilación  
de anhídrido mixto son ácido mandélico, ácido 2-fe-  
nil-2-ter-butoxicarbonilacético, ácido 2-hidroxife-  
nil-2-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-acético, N-ter-  
butoxicarbonilfenilglicina, ácido 2-(2-tienil)-2-  
10 (2,2,2-tricloroetoxicarboxiamino)-acético, ácido 2-  
(4-hidroxifenil)-2-formiloxiacético; y compuestos de  
ácido carboxílico similares.

15 Ilustrativos de los antibióticos de cefa-  
losporina sustituida preferidos que se pueden con-  
seguir por medio de las técnicas discutidas ante-  
riormente son:

20 ácido 7-[D-(2-fenil-2-formiloxiacetamido)]-  
3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7-[D-2-fenil-2-(4-nitrobenciloxicar-  
bonil-amino)-acetamido]-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-  
carboxílico,

25 ácido 7-D-(2-fenil-2-hidroxiacetamido)-3-  
cefem-3,4-dicarboxílico,

25 ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-  
carboxi-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-(D-2-fenil-2-formiloxiacetamido)-  
3-isopropoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-(D-2-fenil-2-aminoacetamido)-3-  
cefem-3,4-dicarboxílico,

30 ácido 7-[D-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-

1

acetamido-3-cefem-3,4-dicarboxílico, y

ácido 7-(D-2-fenil-2-aminoacetamido)-3-(2-bromo-etoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxílico.

5

Los compuestos de ácido libre forman sales de carboxilato con cualquiera de una variedad de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de carboxilato farmacéuticamente aceptables se forman haciendo reaccionar los ácidos libres con bases tales como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, 2-etilhexanoato de potasio, carbonato de calcio, etilamina, 2-hidroxi-etilamina y similares. Las formas de sal de carboxilato preferidas son las sales de metal alcalino. Una base preferida para la formación de la sal de potasio es el 2-etilhexanoato de potasio. Las sales de carboxilato pueden convertirse a los ácidos libres mediante acidificación. Los ácidos libres y sus sales de carboxilato pueden considerarse como equivalentes.

10

15

20

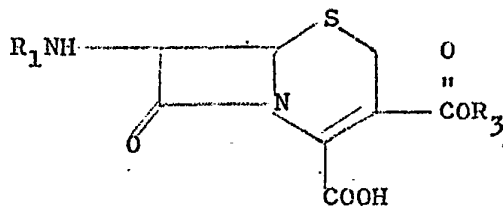
25

30

Los antibióticos de cefem son sustancias relativamente no tóxicas que son útiles para combatir infecciones en mamíferos de sangre caliente cuando se administran parenteralmente en una forma de dosis no tóxica farmacéuticamente efectiva. Los compuestos de 3-(carbonilo sustituido)-3-cefem pueden formularse en forma farmacéutica líquida, por ejemplo, en agua, solución salina isotónica, o similares, y administrarse por medio de inyecciones intramusculares o por medio de procedimientos de administración intravenosa para proporcionar dosificaciones de desde aproximadamente 125 mg hasta 16 gramos al

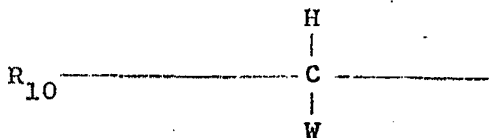
1 día dependiendo del peso del cuerpo del paciente,  
la condición de la enfermedad que se trata, y de otros  
factores que conciernen al médico del paciente. En  
el control de infecciones en nutrientes particulares,  
5 la administración repetida de dosis más pequeñas pue-  
de ser suficiente, aunque en otros casos pueden admi-  
nistrarse dosis mayores no tóxicas para obtener el  
control deseado. Los compuestos antibióticos pueden  
administrarse en la forma de ácido libre o en la  
10 forma de una sal no tóxica farmacéuticamente acepta-  
ble tal como la sal de sodio o de potasio.

Un grupo altamente preferido de compuestos  
activos son los compuestos de la fórmula



20 en donde  $R_1$  es un grupo acilo de la fórmula  $R'-C-$  y  
 $R_3$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , o 2-haloalquilo  
de  $C_2-C_7$ .

Un grupo de antibióticos particularmente  
preferido son representados por la fórmula anterior  
en donde  $R_3$  es alquilo de  $C_2-C_7$  ó haloalquilo de  
25  $C_1-C_6$  y  $R'$  es el grupo



30 en donde  $R_{10}$  es fenilo ó 4-hidroxifenilo y  $W$  es hi-  
droxi, formilóxi' o carboxi. Ilustrativos de estos

1 compuestos preferidos son:

ácido 7-(D-mandelamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,

5 etoxi-carbonil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-([D-2-(4-hidroxifenil)-2-formiloxi-acetamido])<sup>1</sup>-3-n-propoxycarbonil-3-cefem-4-carboxí-lico,

10 ácido 7-([D-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-acetamido])<sup>2</sup>-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-ci-clohexoxycarbonil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-([D-(2-fenil-2-formiloxiacetamido)])<sup>3</sup>-3-isopropoxycarbonil-3-cefem-4-carboxílico, y

15 ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-me-toxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico.

PREPARACION 1

7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

20 A una suspensión de ácido 7-(2-tienilaceta-mido-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxílico (23.6 gra-mos, 67 mmoles) en 500 ml. de acetato de etilo se agrega gota a gota una solución de difenildiazometano (19.4 gramos, 0.1 mol) en 50 ml. de acetato de etilo.  
25 La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 15 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se evapo-  
ra al vacío hasta sequedad. El residuo se lava con un litro de una mezcla 1:1 de éter etílico: éter de petróleo dando un sólido de color rosa: el 7-(2-tie-  
30 nilacetamido)-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxilato

1 de benzhidrilo (33 gramos, 94.2% de rendimiento).

5 A una solución agitada del éster de benz-  
hidrilo en un litro de acetona se agregan gota a go-  
ta 33.6 ml. (76 mmoles, 1.2 equivalentes) de ácido  
crómico. La mezcla de reacción se deja agitar a tem-  
peratura ambiente durante 8 minutos. Después se  
agrega alcohol isopropílico (35 ml.) y la mezcla se  
agita durante un período adicional de 5 minutos. La  
mezcla de reacción se evapora al vacío hasta un vo-  
lúmen pequeño y se extrae con acetato de etilo (2 x  
10 400 ml.). Los extractos orgánicos se combinan y se  
lavan sucesivamente con agua (4X), una solución de  
bicarbonato de sodio, agua, HCl 1N, y una solución  
de cloruro de sodio, y después se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La  
15 evaporación al vacío hasta sequedad proporciona 31.3  
gramos (95.4%) del 7-(2-tienilacetamido)-3-formil-  
2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, el cual se pu-  
rifica ya sea mediante cristalización en tolueno (43%  
de rendimiento) o mediante cromatografía sobre gel  
20 de sílice (50 gramos) utilizando un gradiente de ben-  
ceno-acetato de etilo (22 gramos, 62% de rendimiento).  
El producto se recrystaliza en cloruro de metileno-  
hexano para dar agujas de color blanco (punto de fu-  
sión de 149-150°C.): ir ( $\text{CHCl}_3$ ) 1785 (beta-lactama  
25 C=O), 1680 (amida C=O) y 2830  $\text{cm}^{-1}$  (formilo C=O);  
resonancia magnética nuclear ( $\text{CHCl}_3$ ) 3.80 (s, 2, ca-  
dena lateral  $\text{CH}_2$ ), 5.12 (d, 1,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),  
5.40 (q, 1,  $J = 4.0$  y 8.0 Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5.51 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ),  
y 9.20 ppm (s, 1, CHO).

30

Análisis calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ :

1 C, 62.53; H, 4.28; N, 5.40

Encontrado C, 62.33; H, 4.19; N, 5.17

PREPARACION 2

5 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

El 7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (21.5 gramos, 41.5 mmoles) se combina con 11.6 ml. de etilenglicol (0.2 moles) y monohidrato de ácido toluensulfónico (0.197 gramos, 1.04 mmoles) en 500 ml. de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 10 horas utilizando una trampa Dean-Strak (1.5 ml. de agua se recogen), se enfría, y se evapora al vacío hasta sequedad. El producto se recoge en acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio (2X), agua (2X) y una solución de cloruro de sodio y subsecuentemente se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación al vacío hasta sequedad da un producto que se cromatografía sobre 40 gramos de gel de sílice utilizando un gradiente de benceno-acetato de etilo. La cristalización del producto purificado en metilencloridehexano da el 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo en forma de agujas incoloras (15.07 gramos, 64.2%): punto de fusión de 142-143°C.; ir ( $\text{CHCl}_3$ ) 1780  $\text{cm}^{-1}$  (beta-lactama C=O); resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.3-3.9 (m, 4,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.83 (s, 2, cadena lateral  $\text{CH}_2$ ), 5.10 (d, 1,  $J=4.0$  Hz,  $\text{C}_6-\text{H}$ ), 5.17 (s, 1, acetal CH), 5.21 (s, 1,  $\text{C}_4-\text{H}$ ) y 5.45 ppm (q, 1,  $J=4.0$  y 8.0 Hz,  $\text{C}_7-\text{H}$ ).

1

Análisis Calculado para  $C_{29}H_{26}O_6S_2$ :

C, 61.69; H, 4.66; N, 4.98

Encontrado: C, 61.69; H, 4.43; N, 5.10

PREPARACION 3

5

7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de metilo

10

15

20

25

30

Una solución de ácido crómico (3.39 ml., 15 mmoles) se agrega gota a gota a una solución enfriada de ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxílico (3.54 gramos, 10 mmoles) y 250 ml. de acetona. La mezcla se deja reaccionar con enfriamiento durante 6 minutos después de lo cual se agregan 3 ml. de alcohol isopropílico y; 300 ml. de acetato de etilo. La mezcla después se lava con agua (4X), y solución salina, y se seca (sulfato de sodio). La evaporación de la solución resultante hasta sequedad proporciona 2.83 gramos (81%) de un caldo de color amarillo pálido. Este producto se disuelve en acetato de etilo y se trata con un exceso de diazometano. El diazometano en exceso se destruye con ácido acético, y la mezcla de reacción se lava con bicarbonato de sodio en solución (2X), y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación al vacío hasta sequedad da 2.085 gramos de un caldo. Este producto se combina con etilenglicol (11.2 ml., 0.2 moles) y monohidrato de ácido toluensulfónico (0.475 gramos, 2.5 mmoles) en 100 ml. de benceno. La mezcla resultante se somete a reflujo utilizando una trampa Dean-Stark durante 1.5 horas. El acetato de etilo después se agrega a la mezcla de reacción, y la solución en-

1 tonces se lava sucesivamente con agua (4X), una so-  
lución de bicarbonato de sodio, y salmuera y se seca  
sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación al  
vacío hasta sequedad da 1.9 gramos de un caldo ama-  
5 rillo que se cromatografía sobre gel de sílice uti-  
lizando un gradiente de benceno-acetato de etilo para  
dar 0.975 gramos (24%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-  
(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de metilo  
en forma de cristales blancos. La recrystalización  
10 en acetona/hexano da agujas blancas (punto de fusión  
de 169-170°C): resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>)  
3.75 (s, 3, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 2, cadena lateral CH<sub>2</sub>),  
3.88 (s, amplio, 4, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 5.06 (s, 1), 5.20  
(d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H) 5.30 (s, 1), 5.36 (q, J=4.0 y  
15 8.0 Hz, C<sub>7</sub>-H) y 6.58 ppm (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

C, 49.75; H, 4.42; N, 6.82

Encontrado : C, 49.63; H, 4.69; N, 6.62

EJEMPLO 1

20 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-ce-  
fem-4-carboxilato de benzhidrilo

Se combina el 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-  
dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo  
(15.07 gramos, 25.8 mmoles) con N-bromosuccinimida  
25 (5.25 gramos, 29.5 mmoles) y azobisisobutironitrilo  
(36.5 mg., 0.25 mmoles, 0.01 equivalente) en 1200 ml.  
de benceno. La mezcla se somete a reflujo suave du-  
rante 20 minutos, se enfría, y se evapora al vacío  
hasta sequedad para dar un producto de color oscuro.  
30 La cromatografía sobre 30 gramos de gel de sílice

1 utilizando un gradiente de tolueno-acetato de etilo  
proporciona 7.61 gramos (44.4%) de 7-(2-tienilaceta-  
mido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato  
de benzhidrilo: punto de fusión de 129-130°C.; ir  
5 (CHCl<sub>3</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup> (beta-lactama C=O); resonancia mag-  
nética nuclear (CDCl<sub>3</sub>) 3.25 (t, 2, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>Br),  
3.83 (s, 2, cadena lateral CH<sub>2</sub>), 4.30 (t, 2, J=6.0  
Hz, O-CH<sub>2</sub>-) 4.95 (d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.45 (q, 1,  
J=4.0 y 8.0 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.50 (s, 1, C<sub>4</sub>-H) y 7.80 ppm  
10 (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

Análisis Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

C, 54.29; H, 3.93; N, 4.37

Encontrado: C, 54.22; H, 3.90; N, 4.27

EJEMPLO 2

15 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yodoetoxicarbonil)-2-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrilo

Se combina el 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-  
bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhi-  
drilo (7.61 gramos, 12 mmoles) con yoduro de sodio  
20 (6.75 gramos, 45 meq.) en 100 ml. de acetona. La mez-  
cla de reacción se desgasifica y después se calienta  
a temperatura de 35° con agitación durante 16 horas.  
La mezcla de reacción se filtra y se evapora hasta  
sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo  
25 y se lava con agua (3X) y salmuera y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).  
La evaporación al vacío hasta sequedad proporciona  
7.78 gramos (95.5%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yo-  
doetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo:  
ir (CHCl<sub>3</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup> (beta-lactama C=O); resonancia  
30 magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>) 2.96 (t, 2, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>I),

1 3.80 (s, 2,; cadena lateral CH<sub>2</sub>), 4.24 (t, 2, J=7.0.  
Hz, -OCH<sub>2</sub>), 4.95 (d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.24 (q, 1,  
J=4.0 Hz, C<sub>7</sub>-H, el resto de la señal está cubierta  
por C<sub>4</sub>-H), 5.50 (s, 1, C<sub>4</sub>H), y 7.80 ppm (s, 1, C<sub>2</sub>H).

5 EJEMPLO 3

Acido 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-  
3-cefem-4-carboxílico

10 A una solución fría de 7-(2-tienilacetil)-  
3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de  
benzhidrido (81 mg., 0.126 mmoles) en 1 ml. de anisol,  
se agregan 3 ml. de ácido trifluoroacético. La mez-  
cla se deja agitar sin enfriamiento durante 6 minu-  
15 tos. Se agrega n-Heptano (50 ml.) y el volúmen to-  
tal de la mezcla resultante se reduce al vacío has-  
ta aproximadamente 8 ml. La adición de 5 ml. de  
n-heptano al residuo hace que se precipite un sólido  
blancuzco que se filtra. Este precipitado se di-  
suelve en acetona y la solución resultante se evapora  
a un volúmen bajo. El residuo se transfiere a  
20 un embudo de separación con la ayuda de acetato de  
etilo y se extrae dos veces con bicarbonato de so-  
dio acuoso. Los extractos acuosos se combinan y se  
colocan en capas con acetato de etilo y se acidifi-  
can con HCl 1N. La capa orgánica se separa, se la-  
25 va con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se  
evapora al vacío hasta sequedad para dar el ácido  
7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-  
cefem-4-carboxílico en forma de un sólido blanco  
(51 mg., 85%).

30 EJEMPLO 4

1 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato  
de benzhidrilo

5 Se disuelve 7-(2-tienilacetamido-3-(2-yodo-  
etoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo  
(2.79 gramos, 4.05 mmoles) en una mezcla de 8 ml. de  
ácido acético glacial y 48 ml. de dimetilformamida a  
temperatura de 0º y se hace reaccionar con 2.79 gra-  
mos de polvo de zinc (10.5 equivalentes) durante 1.5  
horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato  
10 de etilo y se filtra a través de un filtro de Celite.  
El filtrado se lava sucesivamente con una solución  
de bicarbonato de sodio (3X), agua, HCl 1N, y sal-  
muera y después se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación  
hasta sequedad al vacío da 1.92 (89%) de 7-(2-tienil-  
15 acetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de benz-  
hidrilo: resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>) 3.84  
(s, cadena lateral CH<sub>2</sub>), 4.99 (d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H),  
5.45 (m, C<sub>4</sub>-H y C<sub>7</sub>-H) y 7.80 ppm (s, C<sub>2</sub>-H).

EJEMPLO 5

20 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-  
cefem-4-carboxilato de metilo

25 Se sigue el mismo procedimiento que se des-  
cribió en el Ejemplo 1 excepto que se utiliza 7-(2-  
tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-  
carboxilato de metilo como el material de partida en  
lugar del éster de benzhidrilo correspondiente para  
dar el producto del título en un rendimiento de 42-  
60%. Un espectro de resonancia magnética nuclear  
(CDCl<sub>3</sub>) exhibe las siguientes señales:  
30 3.53 (n, 2, CH<sub>2</sub>-Br), 3.80 (s, 3, CO<sub>2</sub>Me), 3.86 (s, 2,

1 cadena lateral CH<sub>2</sub>), 4.50 (m, 2, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.26 (d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.40 (s, 1, C<sub>4</sub>-H), 5.57 (q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz, C<sub>7</sub>-H) y 7.80 ppm (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

EJEMPLO 6

5 Acido 7-[D-(2-fenil-2-formiloxiacetamido)]-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxílico

A una suspensión enfriada (en un baño de hielo) de 7-[D-2-fenil-2-formiloxiacetamido)]-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de benz-  
10 hidrilo (0.160 gramos, 0.235  $\mu$ moles) en 1 ml. de anisól, se agrega 1 ml. de ácido trifluoroacético frío. Después de agitar la mezcla con enfriamiento durante diez minutos, se agregan 10 ml. de n-heptano. La mezcla se evapora al vacío a un volumen bajo y se  
15 agregan 30 ml. de n-heptano. Después de agitar la mezcla de reacción en un baño de hielo durante cinco minutos, la mezcla se filtra. El sólido se disuelve en acetona, y la solución de acetona se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad para dar un residuo que se cristaliza en acetona-hexano para dar 100  
20 mg. (83 6%) de ácido 7-[D-(2-fenil-2-formiloxiacetamido)]-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-2-formiloxiacetamido)]-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (punto de fusión de 171-172°C., con descomposición):

25 Análisis Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S:

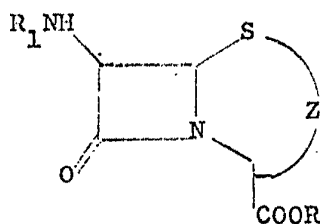
C, 44.46; H, 3.34; N, 5.46

Encontrado: C, 44.69; H, 3.62; N, 5.54

30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes

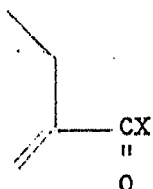
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de cefalosporina de fórmula

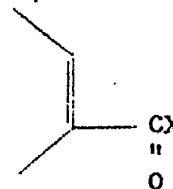


Fórmula I

en donde Z es un grupo de la fórmula



6



en donde X es un grupo de la fórmula  $-OR_3$  en donde  $R_3$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , o haloalquilo de  $C_2-C_7$ ,

en donde R es hidrógeno o un grupo formador de éster protector de ácido carboxílico; y cuando R es hidrógeno, las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los ácidos representados así; y

en donde  $R_1$  es un grupo acilo de la fórmula



en donde  $R'$  es (a) alquilo de  $C_1-C_7$ , alqueno de  $C_3-C_7$ , ciano-metilo, halometilo amino-4-protegido-carboxibutilo 4-protegido; o

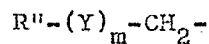
1

(b) el grupo  $-R''$  en donde  $R''$  es 1,4-ciclohexildienilo, fenilo, o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes son 1-3 halógenos, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , hidroximetilo, o aminometilo protegido; o

5

10

(c) un grupo arilalquilo de la fórmula



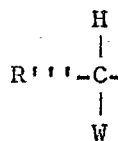
en donde  $R''$  es como se definió anteriormente,

$Y$  es O ó S, y

$m$  es 0 ó 1; ó

15

(d) un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula



en donde  $R'''$  es  $R''$  como se definió anteriormente,

2-tienilo, ó 3-tienilo;

$W$  es hidroxilo o hidroxilo protegido, carboxilo o carboxilo protegido, amino o amino protegido; o

20

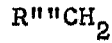
25

30

(e) un grupo heteroarilmetilo

1

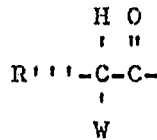
de la fórmula



5

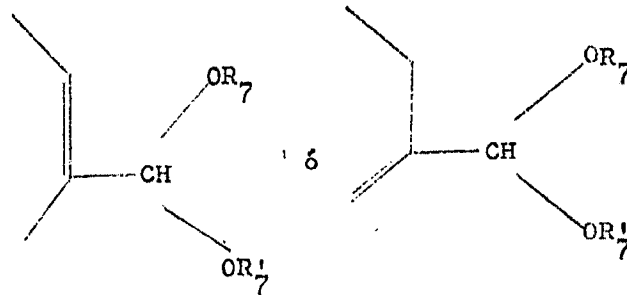
en donde R''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo o 1-tetrazolilo;

cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I en donde R es un grupo protector de ácido carboxílico, R<sub>1</sub> puede ser cualquiera de los grupos anteriormente definidos excepto el grupo



en donde R''' y W son como se definió anteriormente, y Z es un grupo de la fórmula

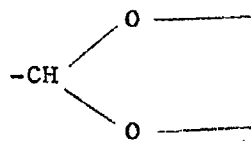
15



20

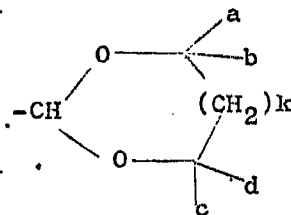
en donde R<sub>7</sub> y R'<sub>7</sub> son alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ó 2-haloalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ó R<sub>7</sub> y R'<sub>7</sub> tomadas junto con la funcionalidad

25



forman un dioxolano de la fórmula

30



1 en donde a, b, c y d son independientemente hidróge-  
no, metilo o etilo de tal modo que a, b, c y d jun-  
tas no contengan más de 4 átomos de carbono, y K es  
0 ó 1, con N-bromosuccinimida en la presencia de un  
5 iniciador de radical libre en un disolvente inerte  
orgánico a una temperatura de entre 20 y 100°C, pa-  
ra formar el éster de ácido cefem-3-carboxílico co-  
rrespondiente, partiendo opcionalmente el grupo aci-  
lo en la posición 7 y reacilando en la posición 7;  
10 y, si se desea, desesterificando el éster del ácido  
3-carboxílico y/o la funcionalidad del éster del  
ácido 4-carboxílico.

2.- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 1, para preparar 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-  
15 bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benz-  
hidrilo, caracterizado por hacer reaccionar 7-(2-  
tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo con N-bromosuccinimida y  
azobisisobutironitrilo en benceno.

20 3.- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 1, para preparar 7-(2-tienilacetamido)-3-car-  
boxi-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracte-  
rizado por hacer reaccionar 7-(2-tienilacetamido)-  
3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de  
25 benzhidrilo con yoduro de sodio en acetona, seguido  
por la reacción con ácido acético glacial y dimetil-  
formamida en la presencia de polvo de zinc.

30 4.- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 1, que incluye la etapa de hacer reaccionar el  
compuesto 4-carboxilato de la reivindicación 1 con

1 ácido trifluoroacético en anisol para obtener el compuesto ácido 4-carboxílico correspondiente.

5 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de metilo con N-bromosuccinimida y azobisisobutironitrilo en benceno.

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-3,4-dicarboxílico, caracterizado por hacer reaccionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-benzhidriloxycarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo con ácido trifluoroacético en la presencia de anisol seguido por la reacción con n-heptano.

15 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el 7-amino-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo con pentacloruro de fósforo, piridina, y cloruro de metileno seguido por la reacción con isobutanol y después n-hexano.

20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el 7- [ D-(2-fenil-2-formiloxiacetamido) ] -3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-amino-3-(2-bromoetoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo con cloruro de

25 30

1 ácido D-(2-fenil-2-formiloxi)acético en la presencia  
de tetrahidrofurano y bicarbonato de sodio.

5 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el 7-[D-2-fenil-(2-formiloxiacetamido)]-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo con pentacloruro de fósforo, piridina y cloruro de metileno seguido por la reacción con isobutanol y después con n-hexano, y seguido después por  
10 reacción con cloruro de ácido D-(2-fenil-2-formiloxi)acético en la presencia de tetrahidrofurano y bicarbonato de sodio.

15 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para preparar el 7-[(2,4-diclorofeniltio)acetamido]-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-amino-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo con cloruro de ácido (2,4-diclorofeniltio)acético en  
20 la presencia de tetrahidrofurano y bicarbonato de sodio.

25 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para preparar el 7-(2-fenil-2-ter-butoxicarbonilacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-amino-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo con cloruro de di-2-(ter-butoxicarbonil)-2-fenilacetilo en la presencia de tetrahidrofurano y bicarbonato de sodio.

30 12.- Un procedimiento según la reivindicación

1 ción 1, para preparar la sal de sodio del ácido 7-  
(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-  
4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar el  
5 7-(2-fenil-2-ter-butoxicarbonilacetamido)-3-metoxi-  
carbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido con  
ácido fórmico y tratar el compuesto resultante con  
2-etilhexanoato de sodio.

10 13.- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 1, para preparar el 7-D[(2-fenil-2-ter-butoxi-  
carbonilamino)acetamido]-3-metoxicarbonil-3-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrido, caracterizado por ha-  
cer reaccionar N-t-butoxicarbonilfenilglicina con N-  
metilmorfolina en tetrahidrofurano bajo argón, añadir  
15 cloroformato de metilo, dejar que la mezcla reaccione  
y después hacer reaccionar la sustancia resultante con  
7-amino-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de  
benzhidrido.

20 14.- Se reivindica, por último, como objeto  
sobre el que ha de recaer la Patente de Invención  
que se solicita por : UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR  
UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente memoria descriptiva que consta de se-  
senta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 de abril de 1.975

BERNARDO UNGRIA

