

438148



P.- 60.617

1509/E - Div. II

Int. Cl. C07D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, París,  
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE  
CEFALOSPORINAS"

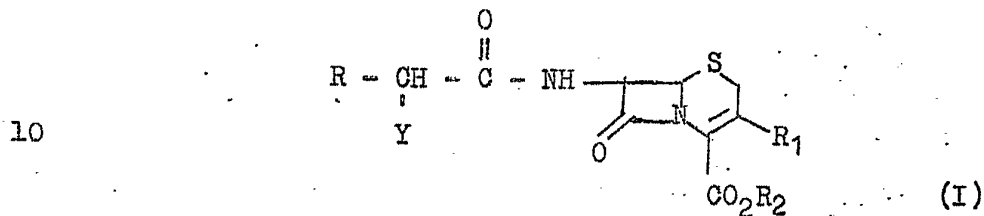
8.10.75

- 1 -



La presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar nuevos derivados de cefalosporinas.

La invención se refiere más en particular a la preparación de los nuevos derivados de desacetoxicefalosporina de fórmula general:



15 que se presentan en forma racémica u ópticamente activa, en forma de mezcla de isómeros cis y trans, o en forma de uno de esos dos isómeros, y en la cual fórmula R representa un radical aminofenilo o R', representando R' un radical fenilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con una agrupación nitro, o representando también un radical heterocíclico como el radical tienilo o el radical piridilo, Y representa una agrupación amino o Y', representando Y' el radical NHCOOR'', siendo R'' un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o representando Y' Y'', siendo Y'' un átomo de hidró

20

25



geno o un radical hidroxilo,  $R_1$  representa un radical  
alcohilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 5 áto-  
mos de carbono, y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno  
o  $R'_2$  representando  $R'_2$  el resto de una agrupación és-  
5 ter fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por  
hidrogenólisis, tal como un radical alcohilo lineal o  
ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sus-  
tituído eventualmente con uno o varios átomos de cloro,  
o tal como un radical aralcohilo que tiene de 7 a 15  
10 átomos de carbono, bien entendido que cuando R repre-  
senta un radical aminofenilo Y no puede representar  
una agrupación amino ni el radical  $NHCOOR''$ , y  $R_2$  no  
puede representar  $R'_2$ , y que cuando Y representa una  
agrupación amino  $R_2$  no puede representar  $R'_2$ , así como  
15 las sales de adición con los ácidos o con las bases,  
minerales u. orgánicos, de dichos compuestos de fórmu-  
la I, cuando estos compuestos llevan funciones que pue-  
den formar sal.

Los compuestos de fórmula general I y sus  
20 sales, y más en particular los que responden a dicha  
fórmula I en la que R representa un radical fenilo,  
p-nitrofenilo, p-aminofenilo ó 2-tienilo, Y representa  
un átomo de hidrógeno o una agrupación amino,  $R_1$  re-  
presenta un radical etilo o isopropilo, y  $R_2$  represen-  
25 ta un átomo de hidrógeno, los que responden a dicha



fórmula I en la que R representa un radical fenilo,  
p-nitrofenilo ó 2-tienilo, Y representa un átomo de hi  
drógeno o un radical NHCOO terbutilo, R<sub>1</sub> representa  
un radical etilo o isopropilo, y R<sub>2</sub> representa un radi-  
5 sal terbutilo, así como el ácido L(+)/D(-)  $\alpha$ -amino-  
fenilacetamido/3-etil cef 3-em 4-carboxílico, poseen  
buena actividad antibiótica, por una parte sobre las  
bacterias gram (+), tales como Staphylococci, Strepto-  
cocci, y sobre todo estafilococos resistentes a la pe  
10 nicilina, y por otra parte sobre ciertas bacterias  
gram (-), principalmente sobre las bacterias colifor-  
mes.

Estas propiedades hacen que dichos compues-  
tos, así como sus sales terapéuticamente compatibles,  
15 sean aptos para ser utilizados en el tratamiento de  
las estafilococias tales como las septicemias por es-  
tafilococos, estafilococias malignas de la cara, esta-  
filococias cutáneas, pirodermitis, llagas sépticas y  
supurantes, ántrax, flemones, erisipela, estafiloco-  
20 cias agudas primitivas o post-gripales, bronconeumo-  
nías y supuraciones pulmonares.

Según la invención, los compuestos de fórmu-  
la general I que responden a la fórmula

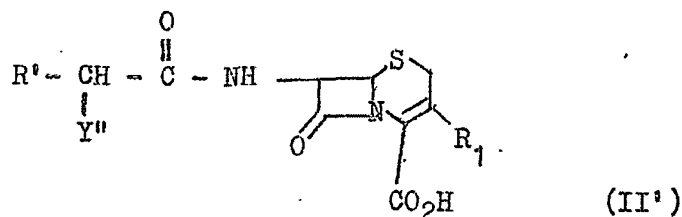




13

puesto de fórmula general

5



que corresponde a un producto de fórmula general II  
 10 en la que R' y R<sub>1</sub> conservan los mismos significados,  
 R<sub>2</sub> = H e Y' = Y'', y que, si se desea, se salifican los  
 compuestos de fórmula general II en los que R<sub>2</sub> = H.

En las formas de ejecución actualmente pre-  
 feridas, se utiliza un derivado funcional del ácido  
 15 de fórmula general VI, tal como el cloruro de ácido  
 o el anhídrido, formando in situ por acción de la di-  
 ciclohexilcarbodiimida sobre el ácido; se pueden uti-  
 lizar igualmente otros haluros, o incluso otros anhi-  
 dridos, formados in situ por acción, principalmente,  
 20 de una dialcoholcarbodiimida o de otra diciticloalcohol  
 carbodiimida sobre el ácido VI; igualmente, se pueden  
 utilizar otros derivados de ácidos, tales como la azi-  
 da de ácido, la amida de ácido o un éster de ácido.

En el caso de que la reacción del compuesto  
 25 de fórmula general V se efectúe con un haluro del áci

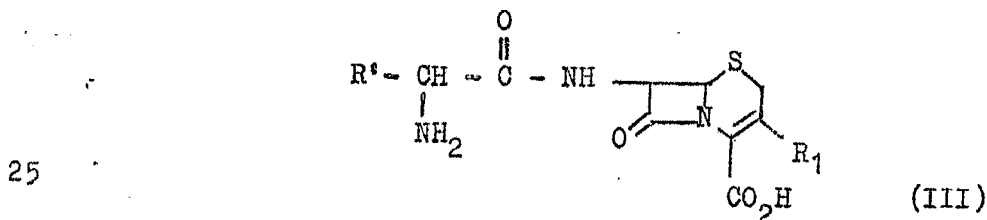


do de fórmula general VI, se procede de preferencia en presencia de un agente básico. Como agente básico se podrá elegir, principalmente, un carbonato de metal alcalino, una trialcoholamina o la piridina.

5                    Cuando el compuesto de fórmula V es salificado con un ácido mineral u orgánico, se le hace reaccionar con el compuesto de fórmula VI, o con uno de sus derivados funcionales, en presencia de un agente básico. Como agente básico se podrá elegir, principal-  
10 mente, un carbonato de metal alcalino, una trialcoholamina o la piridina.

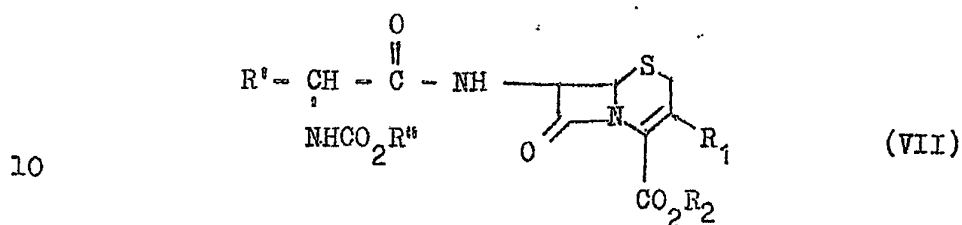
Se puede utilizar como agente de hidrólisis ácida el ácido clorhídrico, principalmente en mezcla con ácido acético, y como agente de hidrogenolisis un  
15 agente reductor tal como el sistema cinc-ácido acético. En una forma de ejecución actualmente preferida se utiliza un agente de hidrólisis ácida, y más en particular el ácido trifluoroacético.

Según la invención, los compuestos de fórmula  
20 la general I que responden a la fórmula





en la que  $R_1$  y  $R'$  tienen el significado dado antes,  
así como sus ésteres y sus sales, pueden ser prepara-  
dos por un procedimiento caracterizado porque se some-  
te a la acción de un agente de hidrólisis ácida o de  
5 hidrogenolisis un compuesto de fórmula



teniendo  $R'$ ,  $R''$ ,  $R_1$  y  $R_2$  los significados antes cita-  
dos, para obtener el compuesto de fórmula III que, si  
15 se desea, se esterifica o salifica.

Como agente de hidrólisis ácida se puede uti-  
lizar el ácido clorhídrico, principalmente en mezcla  
con ácido acético. Como agente de hidrogenolisis se  
puede utilizar un agente reductor, tal como el siste-  
20 ma cinc-ácido acético.

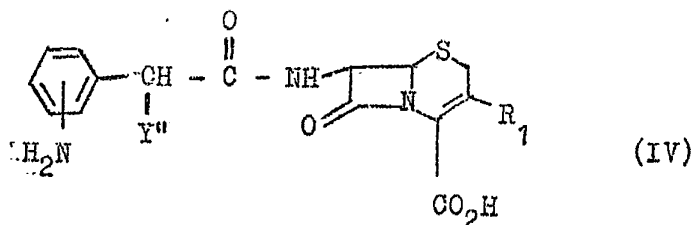
En una forma de ejecución actualmente prefe-  
rida se utiliza un agente de hidrólisis ácida, y más  
en particular el ácido trifluoroacético.

Según la invención, los compuestos de fórmu-  
25



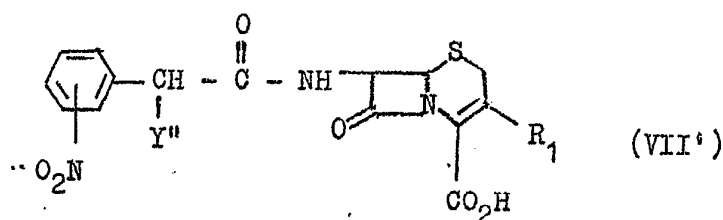
la general I que responden a la fórmula

5



en la que R<sub>1</sub> e Y'' tienen el significado dado antes,  
 así como sus ésteres y sus sales, pueden ser prepara-  
 dos por un procedimiento caracterizado porque se some  
 te a la acción de un agente de reducción un compuesto  
 de fórmula

15



para obtener un compuesto de fórmula IV que, si se de-  
 sea, se esterifica o salifica.

El agente de reducción que se puede utili-  
 zar es el hidrógeno, en presencia de un catalizador a  
 base de un metal de la familia del platino, tal como  
 el paladio. El catalizador se fija preferiblemente so-



bre un soporte inerte, tal como carbón, sulfato de metal alcalinotérreo, carbonato alcalinotérreo, alúmina, magnesio o talco.

Como se puede observar, los tres procedimientos antes enunciados conducen a productos que entran en la fórmula general I. Como se indica en esos procedimientos, ciertos compuestos pueden ser esterificados o salificados.

Los compuestos que pueden ser esterificados son aquellos que corresponden a la fórmula general II en la que  $R'$ ,  $Y'$  y  $R_1$  conservan todos los significados antes mencionados, y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno.

Se pueden esterificar estos compuestos por los métodos usuales, por ejemplo por acción de un alcohol en presencia de un agente ácido.

Los compuestos que pueden ser salificados son aquellos que corresponden a la fórmula general I en la que  $R$ ,  $Y$  y  $R_1$  conservan los significados antes mencionados, y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno. La salificación de estos compuestos se puede efectuar con ayuda de una base mineral u orgánica, tal como sosa, potasa, trietilamina, dicitclohexilamina, difenilendiamina o dibenciletilendiamina.

Se pueden salificar igualmente los compues-



tos de fórmula general I cuando  $R_1$  y  $R_2$  conservan los significados antes mencionados, y al menos uno de los dos sustituyentes R e Y representa un radical amino o un radical que tiene una agrupación amino. La salificación puede ser efectuada entonces con ayuda de un

5 ácido mineral u orgánico. Como ácido mineral se citarán principalmente los ácidos halohídricos, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico o el ácido bórico.

10 Como ácido orgánico se puede utilizar el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido benzoico, el ácido salicílico o el ácido p-toluensulfónico.

Desde luego, es de observar que los compuestos utilizados como partida de los dos últimos procedimientos antes descritos pueden ser preparados por rea-

15 lización del primer procedimiento.

Los compuestos de fórmula general V utilizados como partida del primer procedimiento de la invención pueden ser preparados principalmente según un método análogo al descrito en la solicitud de patente española N° 410.257 presentada en el mismo día por la sociedad solicitante.

20

Este método consiste esencialmente en tratar con un agente ácido, en condiciones suaves, un deriva-

25

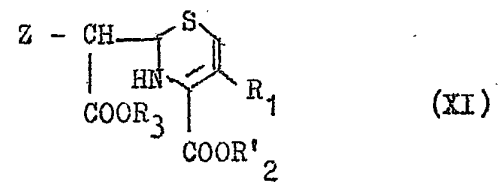






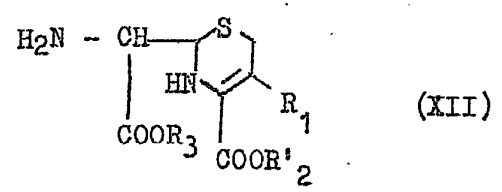
general

5



que se presenta en forma de una mezcla de los dos isó-  
 meros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, es-  
 10 cindir el grupo Z por un intercambio de función con  
 ayuda de hidrazina, o por una hidrólisis ácida, obte-  
 ner la correspondiente  $\alpha$ -carbalcoxi- $\alpha$ -aminometil-  
 1,3-tiazina, de fórmula general

15

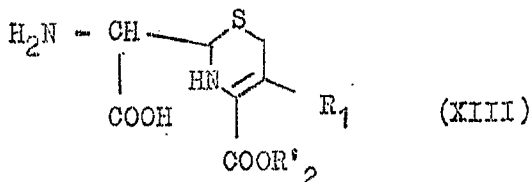


20

que puede existir en forma de una mezcla de los dos  
 isómeros treo y eritro, o en forma de uno de ellos,  
 cuya agrupación  $\text{COOR}_3$  es saponificada selectivamente  
 por acción de un agente básico, obtener la correspon-  
 25 diente  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil-1,3-tiazina de fórmula



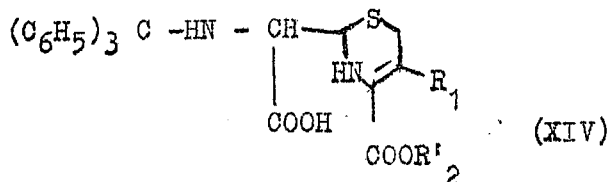
general



5

que se presenta en forma de una mezcla de los dos isó-  
 meros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, y que  
 es tratada con un agente de tritilación, obtener un  
 derivado de  $\alpha$ -carboxi-tritilamino-metil-1,3-tiazina,  
 de fórmula general

15



que se presenta en forma de una mezcla de los dos isó-  
 meros treo y eritro, o en forma de uno de ellos, y que  
 es sometido a una ciclización por acción de un agente  
 de lactamización, para obtener el derivado tritilamina-  
 do deseado, de fórmula general VIII.

25

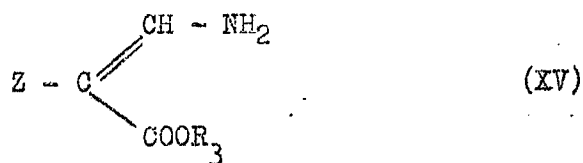
Los tioaminales de fórmula general IX utili



13

zados como partida del método antes descrito pueden ser preparados por un método análogo el descrito en la patente francesa nº 2.130.800; este método consiste en tratar una enamina de fórmula general

5



con hidrógeno sulfurado, en presencia de un ácido HX, para obtener el compuesto deseado, conservando Z, R<sub>3</sub> y X los significados antes mencionados; pudiendo ser preparadas las enaminas de fórmula general XV, principalmente, por un método análogo al descrito en la patente francesa nº 1.469.529.

15

Los ésteres de ácidos  $\beta$ -metilen- $\alpha$ -oxocarboxílicos de fórmula general X, igualmente utilizados como partida del procedimiento, pueden ser preparados por un método análogo al descrito en la patente británica número 1.101.961. Estos ésteres pueden ser preparados igualmente por un método análogo al descrito en la solicitud de patente española Nº 410.254 presentada en el mismo día por la sociedad solicitante.

20

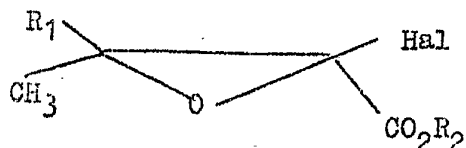
Este método consiste en tratar un epóxido

25



$\alpha$ -halogenado, de fórmula general

5



con un reactivo de deshidrohalogenación; pudiendo ser preparados estos compuestos epoxidados, principalmente, por un método análogo al descrito por DARZENS (C.R. Acad. Sci. 151 1910 páginas 203 y 883).

Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitarla.

15 Preparación I: Tioaminal del ftalimido-malonal-aldehido de metilo (clorhidrato)

Se disuelven 12 g de hidrógeno sulfurado, 8 g de ácido clorhídrico gaseoso y 50 g de 2-ftalimido-3-aminoacrilato de metilo (obtenido según el procedimiento descrito en la patente francesa número 20 1.469.529) en 400 cm<sup>3</sup> de nitrometano enfriado a -10°C; se dejan en contacto durante dos horas a temperatura ambiente, se enfría, se filtra con succión, se lava con una mezcla de nitrometano-éter (50-50), y luego con éter, y se seca; se obtiene una primera cantidad 25 de 17,1 g de clorhidrato de tio aminal del ftalimido-



-malonal-aldehidato de metilo, isómero treo; la solución, abandonada de nuevo durante tres horas, suministra una segunda cantidad de 3,6 g de producto; las aguas madres, enfriadas a  $-10^{\circ}\text{C}$ , con adición de 4 g de ácido clorhídrico gaseoso y de 6 g de hidrógeno sulfurado, y abandonadas durante una noche a temperatura ambiente, suministran una tercera cantidad de 18,6 g de producto; por último, la solución, abandonada de nuevo durante tres días, suministra una cuarta cantidad de 3,2 g (isómero eritro), o sea 42,5 g en total.

El producto se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en agua, poco solubles en etanol y metanol, insolubles en éter y cloroformo, que funden a aproximadamente  $180^{\circ}\text{C}$ , con descomposición.

15 Preparación II: 3-etil-2-oxo-3-butenato de terbutilo  
Etapa A: 3-etil-2-hidroxi-3-butenonitrilo

Se disuelven 49 g de cianuro sódico en 100  $\text{cm}^3$  de dimetilformamida a  $-10^{\circ}\text{C}$ , bajo atmósfera de nitrógeno, se añade de una sola vez una mezcla constituida por 42 g de 2-etil-2-propenal (preparado según M.B. GREEN, J. Chem. Soc. 1957, pág. 3262), 50  $\text{cm}^3$  de dimetilformamida y 65  $\text{cm}^3$  de ácido acético.

Se agita durante dos horas treinta minutos a temperatura ambiente, y luego se añaden 600  $\text{cm}^3$  de éter isopropílico. Se filtra con succión el precipita-



do de acetato sódico formado, y se le lava con éter iso  
propílico. Las fases etéreas son lavadas con agua y se  
cadas sobre sulfato de magnesio. Tras evaporación del  
disolvente bajo presión reducida, se obtienen 53 g de  
5 3-etil-2-hidroxi-3-butenonitrilo, en forma de aceite  
amarillo pálido soluble en éter y cloruro de metileno,  
y poco soluble en agua.

Espectro I.R.

Banda OH 3579  $\text{cm}^{-1}$       C = C 1651  $\text{cm}^{-1}$

10 Etapa B: 3-etil-2-hidroxi-3-butenato de etilo

Se mezclan 31 g de 3-etil-2-hidroxi-3-butenonitrilo obtenido en la etapa A y 35  $\text{cm}^3$  de alcohol etílico saturado de ácido clorhídrico, previamente enfriado a 0°C. Se mantienen a 0°C durante una hora, y luego  
15 se forma una pasta con el precipitado formado y 350  
 $\text{cm}^3$  de éter, se filtra con succión y por fin se lava  
con éter. Después se disuelven 9,7 g del producto secado en 20  $\text{cm}^3$  de agua. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se añade cloruro sódico hasta saturación de la fase acuosa, y se extrae con  
20 éter.

Se secan las fases etéreas sobre sulfato de magnesio, y se evapora en disolvente bajo presión reducida. Se obtienen 3,8 g de 3-etil-2-hidroxi-3-butenato  
25 de etilo, en forma de líquido incoloro soluble en éter,



cloruro de metileno y alcoholes, y poco soluble en agua.

Etapa C: 3-etil-2-oxo-3-butenato de etilo

Se disuelven 3,2 g de 3-etil-2-hidroxi-3-bu  
5 tenoato de etilo, obtenido en la etapa B, en 65 cm<sup>3</sup>  
de cloruro de metileno, se añaden 16 g de bióxido de  
manganeso, y se agita durante una hora treinta a la  
temperatura ambiente. Luego se filtra la mezcla de  
reacción y se evapora el disolvente bajo presión redu  
10 cida. Se obtienen 3 g de 3-etil-2-oxo-3-butenato de  
etilo en forma de líquido incoloro soluble en éter y  
alcoholes, y poco soluble en agua.

Etapa D: 3-etil-2-oxo-3-butenato de terbutilo

Se disuelven 33 g de 3-etil-2-oxo-3-butenato  
15 de etilo, obtenido en la etapa C, en 360 cm<sup>3</sup> de una  
mezcla dioxano-agua (9-1), y luego se añaden en una ho  
ra 95 cm<sup>3</sup> de sosa acuosa 2N. Al final de la adición  
se evaporan los disolventes, se recoge el residuo cris  
talizado con dioxano, se filtra con succión y se seca  
20 bajo presión reducida, hasta peso constante. A 39,5 g  
del producto obtenido se añaden 700 cm<sup>3</sup> de isobutileno  
condensado, y a -50°C se introducen lentamente, bajo  
nitrógeno, 14 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado, y  
luego se deja bajo agitación en un recinto hermético,  
25 durante una noche, a temperatura ambiente. Tras haber



evaporado el isobutileno en exceso, se añade cloruro de metileno y se neutraliza el exceso de ácido sulfúrico con sosa acuosa, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras evaporación del disolvente a 30°C máximo, se obtienen 41 g de 3-etil-2-oxo-3-butenato de terbutilo, en forma de aceite amarillo claro soluble en éter, etanol y benceno, y poco soluble en agua.

10 Preparación II': 3-isopropil-2-oxo-3-butenato de terbutilo

Etapa A: 2-cloro-2,3-epoxi-3-isopropilbutanoato de terbutilo

Se enfría a -20°C, con agitación y bajo atmósfera inerte, una mezcla que contiene 95 g de metil-isopropil-cetona y 185 g de dicloroacetato de terbutilo, y se introduce a esa temperatura una solución de 122 g de terbutilato potásico en 720 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano. Se deja retornar a temperatura ambiente, se agita durante dos horas, se vierte en agua helada, se agita, se separa la fase orgánica, se la lava con una solución acuosa de cloruro sódico, se la seca sobre sulfato de magnesio, y después, tras pasar sobre carbón vegetal, se la concentra a sequedad. Así se obtienen 230,4 g de 2-cloro-2,3-epoxi-3-isopropilbutanoato de



terbutilo.

Etapa B: 3-isopropil-2-oxo-3-butenato de terbutilo

Se introducen 117,5 g de 2-cloro-2,3-epoxi-  
3-isopropilbutanoato de terbutilo, obtenido en la eta  
5 pa A, y 18,5 g de carbonato de litio en 1,15 litros  
de hexametilfosforotriamida, se enfría a 5°C y se in-  
troducen bajo atmósfera de nitrógeno 118 g de bromuro  
de litio anhidro. Se deja retornar a la temperatura am  
biente, y se mantiene bajo agitación y bajo atmósfera  
10 de nitrógeno durante 48 horas, se añaden 500 cm<sup>3</sup> de agua  
destilada, se vierte en una ampolla de decantar que  
contiene una mezcla de agua-éter de petróleo (9-1),  
se decanta y se somete a extracción la fase acuosa con  
éter de petróleo. Las fases etéreas reunidas son lava-  
15 das con agua, secadas sobre sulfato de magnesio, y lue-  
go se evapora el éter de petróleo bajo presión reduci-  
da. Se obtienen 84,6 g de 3-isopropil-2-oxo-3-butenato  
de terbutilo.

Preparación III: éster terbutílico del ácido cis-7-ami-  
20 no-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

Etapa A: 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-  
terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isó-  
mero treo).

Se mezclan 11,35 g de 3-etil-2-oxo-3-bute-  
25 noato de terbutilo, obtenido en la preparación II, 55



cm<sup>3</sup> de etanol y 26 g de clorhidrato del tioaminal del ftalimido-malonil-aldehidato de metilo (isómero treo), obtenido en la preparación I, se enfría a -10°C, se añaden 6,65 cm<sup>3</sup> de piridina y se agita durante 3 horas, dejando retornar a la temperatura ambiente; se añaden luego 26 cm<sup>3</sup> de agua y se enfría a 0°C durante 1 hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con una solución acuosa de etanol al 20% y se seca bajo presión reducida a 50°C; se obtienen 18,85 g de

2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo) en forma de cristales amarillos, solubles en cloruro de metileno, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden a 140-142°C.

15 Etapa B: 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo)

Se mezclan a 0°C, +5°C 4,46 g de 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo) obtenido en la etapa A y 5,5 cm<sup>3</sup> de solución 2M de hidrato de hidrazina en dimetilformamida, y se agita durante treinta minutos a temperatura ambiente; se añaden 50 cm<sup>3</sup> de éter y 3 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se dejan en contacto durante 45 minutos, se filtra con succión y se lava



1353

con éter el producto filtrado con succión; se lavan las fases etéreas reunidas con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y luego con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta peso constante. Así se obtienen 3,3 g de 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo).

Etapa C: 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo).

10 Se disuelve la 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo) obtenida en la etapa B en 10 cm<sup>3</sup> de acetona, se enfría a 0°C, se añaden 10 cm<sup>3</sup> de sosa N con agitación, bajo nitrógeno, y se dejan en  
15 contacto durante quince minutos; se añaden luego 0,75 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente, se filtra con succión, se lava el precipitado con una mezcla acetona-agua (50-50), y luego con acetona, y se seca bajo  
20 presión reducida a 40°C; se obtienen 1,715 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo) en forma de cristales ocres, poco solubles en agua, acetona y etanol, cuyo punto de fusión es superior a 190°C.

25 Etapa D: 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritolaminometil)-4-terbuto



xicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero  
tree)

Se disuelven 30,24 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -ami  
nometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-  
5 tiazina (isómero tree), obtenida en la etapa preceden  
te, en 300 cm<sup>3</sup> de cloroformo y 30,8 cm<sup>3</sup> de trietilami  
na, se enfría la solución a -50°C y se añade una solu  
ción de 30,8 g de cloruro de tritilo en 150 cm<sup>3</sup> de clo  
roformo; se dejan en contacto durante 45 minutos a  
10 -50°C, se deja retornar a la temperatura ambiente, se  
elimina el material insoluble por filtración, y se eva  
poran los disolventes bajo presión reducida; se recoge  
el residuo con 450 cm<sup>3</sup> de metanol, y se añaden 48,5  
cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N con agitación y bajo ni  
15 trógeno. Se enfría a 0°C durante 90 minutos manteniend  
do la agitación, se filtra con succión, se lava el pre  
cipitado con metanol con 10% de agua, y luego con me  
tanol puro, y se seca bajo presión reducida a 50°C;  
se obtienen 45,6 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -tritilamino-  
20 metil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tia  
zina (isómero tree), en forma de cristales ocres poco  
solubles en metanol, insolubles en agua, que funden  
por encima de 200°C con descomposición.

Etapa E: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-tritil-  
25 amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.



Se mezclan 43,5 g de 2-( $\Delta$ -carboxi- $\Delta$ -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-etil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), obtenida en la etapa precedente, y 2200 cm<sup>3</sup> de nitrometano, se añade una solución de 19,3 g de dicitclohexilcarbodiimida en 193 cm<sup>3</sup> de cloroformo, y se dejan en contacto durante 1 hora a temperatura ambiente; se añaden 120 cm<sup>3</sup> de piridina, y se dejan en contacto durante 40 horas a temperatura ambiente. Se filtra con succión, se lava el filtro con nitrometano y se concentra bajo presión reducida; se recoge el residuo con una mezcla de éter-cloruro de metileno (1-1), se filtra con succión el material insoluble y se evapora el filtrado a sequedad; se disuelve el residuo en 100 cm<sup>3</sup> de metanol, se enfría a 0°C durante 1 hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol y se seca bajo presión reducida; se obtienen 25,4 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-tritolamino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales crema solubles en cloroformo y etanol, poco solubles en metanol, insolubles en agua, que funden a 178°C.

Etapa F: Éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se disuelven 10,5 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-tritolamino-3-etil-cef-3-em-4-carbo



139

xílico, obtenido en la etapa precedente, en 20 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se añaden 10 cm<sup>3</sup> de metanol, se enfría ligeramente, se añaden 4 cm<sup>3</sup> de solución etanólica de ácido clorhídrico 10 N, y se dejan en contacto durante 10 minutos a temperatura ambiente; se añaden luego 120 cm<sup>3</sup> de éter, se agita durante 10 minutos, se filtra con succión, se lava el precipitado de clorhidrato con éter, y se seca; se mezclan 3,5 g del clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico obtenido con 15 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 15 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con agitación; se decanta la fase orgánica, se vuelve a someter a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad; se obtienen 2,93 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros, solubles en metanol y etanol, poco solubles en éter, insolubles en agua, que funden a 95°C.

Etapa G: Desdoblamiento del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

Se calientan a 60°C una mezcla de 2,84 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, obtenido en la etapa precedente,



y 1,65 g de ácido tartárico D(-) en 8 cm<sup>3</sup> de metanol, y luego se deja retornar a la temperatura ambiente y se mantiene durante 10 minutos a 18°C, se filtra con succión, se lava el precipitado con una mezcla de metanol-éter (1-1) y luego con éter, y se seca; se recoge el residuo con 25 cm<sup>3</sup> de solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico y 15 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se agita, se decanta la fase orgánica, se vuelve a someter a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad; se recoge el residuo con éter, se filtra con succión y se obtienen 1,19 g de éster terbutílico del ácido cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, enantiómero L(+), en forma de cristales incoloros solubles en cloroformo, insolubles en agua, que funden a 120°C; su poder rotatorio es  $[\alpha]_D^{20} = +74^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  (c = 0,5%, cloroformo).

Por concentración de las aguas madres de desdoblamiento, y descomposición del tartrato residual, se obtienen 1,02 g del enantiómero D(-), que funde a 118-120°C; su poder rotatorio es  $[\alpha]_D^{20} = -67^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 0,5%, cloroformo).

Preparación IV: Ester terbutílico del ácido cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico



Etapa A: 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro.

Se disuelven en 420 cm<sup>3</sup> de etanol 84,4 g  
5 de 3-isopropil-2-oxo-3-butenato de terbutilo, obtenido en la preparación II', se enfría la solución a -20°C, se añaden 95 g de clorhidrato del tioaminal del ftalimido malonal aldehidato de metilo, isómeros treo y eritro, obtenido en la preparación I, y luego, manteniendo la temperatura a -20°C, 66 cm<sup>3</sup> de una solución etanólica de piridina con 40 cm<sup>3</sup> por 100 cm<sup>3</sup>, y se dejan en contacto durante 2 horas a temperatura ambiente; se añaden luego 80 cm<sup>3</sup> de agua y se enfría en baño de hielo durante 45 minutos; se filtra con succión, se lava el precipitado con una solución etanol-15 -agua (1-1) y luego se forma una pasta con éter de petróleo y se seca; se obtienen 108,1 g de 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Etapa B: 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro.

Se disuelven 46,1 g de 2-( $\alpha$ -metoxicarbonil- $\alpha$ -ftalimidometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-25



-2,3-dihidro-1,3-tiazina, isómeros treo y eritro, obtenida en la etapa precedente, en 46 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se enfría la solución hacia 0°C, se añaden con agitación y bajo nitrógeno 55 cm<sup>3</sup> de una solución de hidrato de hidrazina 2M en dimetilformamida, y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden luego 600 cm<sup>3</sup> de éter y 30 cm<sup>3</sup> de ácido acético, y se dejan en contacto durante 1 hora; tras filtración se aclara el filtro con éter, se añaden al filtrado 400 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se agita durante 10 minutos, se decanta, se lava la fase orgánica con agua, se someten a extracción con éter las aguas de lavado, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, se filtra con succión y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Así se obtiene la 2-(α-metoxicarbonil-α-aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, en forma de una mezcla de los isómeros treo y eritro.

20 Etapa C: 2-(α-carboxi-α-aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo).

Se disuelve la 2-(α-metoxicarbonil-α-aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina, en forma de mezcla de isómeros treo y eritro.



tro, obtenida en la etapa precedente, en 100 cm<sup>3</sup> de acetona, con agitación y bajo nitrógeno, se enfría hacia 0°C, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de sosa N, y se dejan en contacto durante 20 minutos. Se añaden luego 6,3 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se agita durante 1 hora, se filtra con succión; se forma una pasta del precipitado con éter, se filtra con succión al máximo, y se seca bajo vacío; se tritura el residuo seco, se forma una pasta con acetona y luego con éter, y se seca bajo presión reducida; se obtienen 13,2 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), en forma de cristales blancos amarillentos poco solubles en agua y etanol, insolubles en éter, que funden hacia 150°C con descomposición.

15 Etapa D: 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -trietilaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo).

Se disuelven 11,1 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -aminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), obtenida en la etapa C, en 140 cm<sup>3</sup> de cloroformo y 10,8 cm<sup>3</sup> de trietilamina, se enfría la solución a -50°C, se añade con agitación y bajo nitrógeno una solución de 10,7 g de cloruro de tritilo en 70 cm<sup>3</sup> de cloroformo, y se dejan en contacto durante 30 minutos a -50°C; se deja luego retornar



a la temperatura ambiente y se evapora a sequedad, se disuelve el residuo en 170 cm<sup>3</sup> de metanol, se añaden 21,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, se agita durante 15 minutos, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol, y luego con éter isopropílico, y se seca; se obtienen 9,1 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\beta$ -tritolamino metil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), en forma de cristales incoloros solubles en cloroformo, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden hacia 180°C con descomposición.

Etapa E: Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-tritolamino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se mezclan 14,9 g de 2-( $\alpha$ -carboxi- $\beta$ -tritolaminometil)-4-terbutoxicarbonil-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazina (isómero treo), obtenida en la etapa D, con 15 cm<sup>3</sup> de cloroformo y 1500 cm<sup>3</sup> de nitrometano, se enfría hacia 0°C y se añade una solución de 6,4 g de dicitclohexilcarbodiimida en 52 cm<sup>3</sup> de cloroformo; se deja retornar a la temperatura ambiente, se añaden 27 cm<sup>3</sup> de piridina y se agita durante 15 horas bajo nitrógeno; se filtra con succión el material insoluble, se aclara con éter y se evaporan a sequedad los filtros reunidos; se recoge el residuo en 60 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se filtra de nuevo con succión y se eva-



pora a sequedad. El residuo se pone en suspensión en 95 cm<sup>3</sup> de etanol, se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego durante 15 minutos tras haber enfriado, se filtra con succión, se lava el precipitado con etanol y luego con éter de petróleo, y se seca; se obtienen 8,3 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-tritilamino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

Para el análisis, se disuelven 13,6 g del compuesto en 41 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se filtra, se añaden 200 cm<sup>3</sup> de etanol, se concentra hasta pequeño volumen, se filtra con succión, se aclara el precipitado con etanol, y luego con éter de petróleo, y se seca; se obtienen 12,5 g de producto puro.

El compuesto se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en cloroformo, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden a 227°C.

Etapa F: Éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se disuelven 7,57 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-tritilamino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en la etapa precedente) en 14 cm<sup>3</sup> de cloroformo, 8,4 cm<sup>3</sup> de metanol y 2,8 cm<sup>3</sup> de solución etanólica de ácido clorhídrico 10N, y se dejan en contacto durante 20 minutos; se añaden 84 cm<sup>3</sup> de



éter, se filtra con succión, se lavan los cristales con éter y se seca; se obtienen 4,6 g de clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

5 Se introducen 3 g de este clorhidrato en 20 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 25 cm<sup>3</sup> de solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico, con agitación, se decanta la fase orgánica y se somete a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno; se secan las 10 fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, se filtra con succión, se lava el filtro con cloruro de metileno, y se evapora a sequedad el filtrado; se obtienen 2,54 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-15 -7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros solubles en los alcoholes, cloroformo y éter, insolubles en agua, que funden a 114°C.

Etapa G: Desdoblamiento del éster terbutílico del  
ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxí  
20 lico, enantiómero L(+)

Se calientan a reflujo 2,38 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico y 1,3 g de ácido D(-) tartárico con 8 cm<sup>3</sup> de metanol; se vuelve a llevar la mezcla de reac 25 ción a 25°C, se filtra con succión, se lava el preci-



pitado con una mezcla metanol-éter (1-1), y luego con éter, y se seca; se obtienen 1,394 g de tartrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

5                    Se agitan los 1,394 g de tartrato con 15 cm<sup>3</sup> de solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico y 15 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno; se decanta la fase orgánica, se vuelve a someter a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad; se obtienen 0,919 g de éster terbutílico del ácido cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, enantiómero L(+), en forma de cristales incoloros solubles en cloroformo, insolubles en agua, que funden a 132°C; su poder rotatorio es  $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = 447,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,6%, cloroformo).

10

15

Ejemplo I: Acido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

20                    1/ Ester terbutílico del ácido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -terbutoxicarbamidofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se disuelven 3,8 g de ácido D(-)- $\alpha$ -terbutoxicarbamidofenilacético en 20 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se enfría, se añaden 1,65 g de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 10 minutos; se añaden 1,13 g de é

25



13

ter terbutílico del ácido, cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico L(+) (obtenido en la preparación III), y 1 cm<sup>3</sup> de piridina, y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente; se elimina el material insoluble, por filtración, se lava el filtro con éter y se evapora el filtrado hasta sequedad; se recoge el residuo con 50 cm<sup>3</sup> de éter, se aclara de nuevo, se lava el filtrado con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, con agua, con una solución acuosa con 10% de bicarbonato sódico, y por fin con agua; luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo vacío; se forma una pasta del residuo con 10 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico y 3 cm<sup>3</sup> de éter, se enfría, se filtra con succión, se lava el residuo con éter isopropílico, y se seca; se obtienen 1,728 g de éster terbutílico del ácido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -torbutoxicarbamidofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, que funde a 148°C.

2/ Ácido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido/-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 1,55 g del éster terbutílico antes obtenido, en 15 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético, y se dejan en contacto durante 15 minutos a temperatura ambiente; se concentra hasta 1/3 bajo vacío, a 30°C, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico, se agita,



se filtra con succión y se lava el precipitado con éter isopropílico; se le recoge en 10 cm<sup>3</sup> de agua, se filtra el material insoluble, se lleva la solución a pH 5 por adición de piridina, y se deja cristalizar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C, se filtra con succión, se lava el producto con agua, con etanol, y por fin con éter; se obtienen 0,933 g de ácido L(+)-cis-7-/D(-)-~~α~~-aminofenilacetamido/-3-  
 5 etil-cef-3-em-4-carboxílico en forma de cristales incolores, poco solubles en agua y etanol, insolubles en  
 10 éter, que funden a aproximadamente 200°C, con descomposición; su poder rotatorio es  $\alpha_D^{20} = +109^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,5%, ácido clorhídrico 0,1N).

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S = 361,40

15 Calculado : C% 56,50 H% 5,30 N% 11,63 S% 8,86

Hallado: 56,2 5,6 11,8 8,6

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de COOH conjugado a 1693 cm<sup>-1</sup>, de β-lactama y de amida secundaria

20 Espectro U.V.

Etanol

Máx. a 263 - 264 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 146$   $\epsilon = 5300$

Etanol - HCl N/10

Máx. a 257 - 258 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 121$

25 Ejemplo II: Acido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-



etil-cef-3-em-4-carboxílico.

1/ Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se ponen en suspensión 7,24 g de ácido p-  
5 nitrofenilacético y 4,5 g de dicitclohexilcarbodiimida  
en 50 cm<sup>3</sup> de nitrometano y 10 cm<sup>3</sup> de cloroformo, y  
se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente;  
se filtra con succión y se lava el filtro con nitrometa-  
tano con 20% de cloroformo. Se añaden al filtrado 3,2  
10 g de clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-  
cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido  
en la etapa F de la preparación III) y 5 cm<sup>3</sup> de piri-  
dina, y se dejan en contacto durante 75 minutos a tem-  
peratura ambiente; se lava la solución con ácido clor-  
15 hídrico N, luego con agua, se seca sobre sulfato de  
magnesio y se evapora a sequedad; se forma una pasta  
del residuo con éter, se filtra con succión y se se-  
ca; se obtienen 3,56 g de éster terbutílico del ácido  
DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-car-  
20 boxílico, que funde a 205°C.

Por lavado alcalino, y luego concentración  
a sequedad de las aguas madres, se recoge una segunda  
cantidad de 0,18 g del compuesto.

2/ Acido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-  
25 em-4-carboxílica.



Se disuelven 3,35 g del éster terbutílico antes obtenido en 33,5 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético, y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente; luego se expulsa el disolvente bajo presión reducida; se forma una pasta con el residuo en benceno, se evapora el benceno bajo presión reducida, se recoge el residuo con éter isopropílico, se filtra con succión, y luego se lava con éter isopropílico y se seca; se disuelve el residuo en una mezcla metanol-cloruro de metileno (50-50), se filtra con succión el material insoluble, se concentra el filtrado y se le añade éter, se filtra con succión el producto, se lava con éter y se seca; se obtienen 2,2 g de ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros, solubles en piridina, poco solubles en cloruro de metileno y alcoholes, insolubles en agua y éter, que funden a una temperatura superior a 230°C.

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S = 391,40

20 Calculado: C% 52,17 H% 4,38 N% 10,74 S% 8,18

Hallado : .. 51,9            4,2            10,5            7,8

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de β-lactama a 1767 cm<sup>-1</sup>, de amida a 1689 cm<sup>-1</sup>, de doblete del carbonilo secundario a 1664 y 1654 cm<sup>-1</sup>, de C=C y de bandas aromáticas.



15

Espectro U.V.

Etanol

Máx. a 270 nm  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 435$   $\epsilon = 17000$

Etanol HCl N/10

5 Máx. a 270 nm  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 420$

Ejemplo III: Acido DL-cis-7-p-aminofenilacetamido-3-  
etil-cef-3-em-4-carboxílico

1/ Preparación del catalizador

Se mezclan 900 mg de carbón activo (comercia-  
lizado bajo el nombre de Noir L 2S por la firma CECA)  
con 2,8 cm<sup>3</sup> de solución acuosa con 2% de cloruro de pa-  
ladio y 27 cm<sup>3</sup> de agua, se agita y se hace pasar una  
corriente de hidrógeno; tras absorción de 43 cm<sup>3</sup> de hi-  
drógeno, se filtra con succión y se aclara el carbón  
activo paladiado, con agua.

2/ Reducción

Se disuelven 900 mg de ácido DL-cis-7-p-nitro-  
fenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido  
en el ejemplo II) en 7 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida y 2,5  
cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N, se añade el carbón activo  
paladiado, se purga con nitrógeno y se hace pasar una  
corriente de hidrógeno; tras absorción de 169 cm<sup>3</sup> de  
hidrógeno se purga con nitrógeno, se elimina el catali-  
zador por filtración, se lava el filtro con una solu-  
ción acuosa de etanol (50-50) que contiene algunas go-



tas de ácido clorhídrico, y se evapora a sequedad; se recoge el residuo con 8 cm<sup>3</sup> de agua, se añade formiato amónico hasta pH 3-4, se filtra con succión el producto, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50°C; se obtienen 790 mg de ácido DL-cis-7-p-amino-fenilacetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales ocreos poco solubles en agua, insolubles en éter, que funden a una temperatura superior a 230°C.

10 Análisis: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S = 361,42  
 Calculado: C% 56,50 H% 5,30 N% 11,63 S% 8,85  
 Hallado : 56,5 5,5 11,9 8,6

Espectro I.R. - Nujol

15 Presencia de β-lactama a 1773 cm<sup>-1</sup>, de amida a 1661 cm<sup>-1</sup>, y de bandas aromáticas.

Espectro U.V. - Etanol, HCl N/10

Máx. a 256 nm E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> = 180 ε = 6500  
 Infl. hacia 266 nm E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> = 175

20 Ejemplo IV: Acido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico.

1/ Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

25 Se mezclan 1,60 g de clorhidrato del éster terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en la etapa F de la prepara-



13

ción III) con 32 cm<sup>3</sup> de cloroformo y 1,5 cm<sup>3</sup> de piridina, se enfría, se añade bajo nitrógeno una solución de 970 mg de cloruro del ácido 2-tienilacético en 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, y se dejan en contacto durante  
5 40 minutos a temperatura ambiente; se lava la solución obtenida con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, luego con ácido clorhídrico N y por fin con agua; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad; se recoge el residuo en éter, se filtra  
10 con succión, se lava con éter y se seca; se obtienen 1,56 g de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico, que funde a 125°C.

Por concentración de las aguas madres y cristalización en éter isopropílico se recoge una segunda  
15 cantidad de 250 mg de producto.

2/ Acido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 816 mg del éster terbutílico, obtenido antes, en 8 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético, se  
20 agita durante 10 minutos y se evapora a sequedad; se recoge el residuo con benceno y se evapora a sequedad; se forma una pasta con el residuo en éter, se filtra con succión, se lava con éter y se seca; se obtienen  
25 576 mg de ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-etil-



cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incolores solubles en piridina, poco solubles en éter, insolubles en agua, que funden a una temperatura superior a 230°C.

5 Análisis:  $C_{15}H_{16}O_4N_2S_2 = 352,43$

Calculado: C% 51,14 H% 4,58 N% 7,95 S% 18,17

Hallado : 51,4 4,7 7,6 18,0

Espectro I.R. - Nujol

10 Presencia de  $\beta$ -lactama a 1779  $cm^{-1}$ , de amida a 1642  $cm^{-1}$ , de NH/OH a 3267  $cm^{-1}$ , y de amida secundaria a 1555  $cm^{-1}$ .

Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 238 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 371$   $\epsilon = 13.060$

Infl. hacia 265 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 186$

15 Ejemplo V: Acido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

1/ Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Se mezclan con agitación y bajo nitrógeno 3,78 g de ácido p-nitrofenilacético y 2,34 g de dicitclohexilcarbodiimida con 26  $cm^3$  de nitrometano y 10,4  $cm^3$  de cloroformo, se dejan en contacto durante 20 minutos a temperatura ambiente y se filtra con succión el material insoluble; se lava el filtro con una mezcla  
25 cla de nitrometano-cloroformo (1-1), se añaden a los



13 OCT. 1964

filtrados reunidos 1,74 g de clorhidrato del éster  
 terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-  
 3-em-4-carboxílico (obtenido en la etapa F de la pre-  
 paración IV), y 2,1 cm<sup>3</sup> de piridina, y se agita duran-  
 5 te 1 hora bajo nitrógeno; se filtra con succión, se  
 lava el precipitado con nitrometano, y luego se forma  
 una pasta con éter, y se seca; se obtienen 2,13 g de  
 éster terbutílico del ácido DL-cis-7-p-nitrofenilaceta-  
 mido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, que funde ha-  
 10 cia 250°C.

2/ Acido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-isopropil-  
 cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 1,06 g del éster terbutílico,  
 antes obtenido, en 10 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético;  
 15 se dejan en contacto durante 5 minutos y se evapora a  
 sequedad; se recoge el residuo en benceno y se evapora  
 a sequedad; luego se forma una pasta del producto ob-  
 tenido en 20 cm<sup>3</sup> de éter, se agita durante 15 minutos,  
 se filtra con succión, se lava con éter y se seca; se  
 20 obtienen 790 mg de ácido DL-cis-7-p-nitrofenilaceta-  
 mido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico en forma de cris-  
 tales incoloros, poco solubles en etanol, insolubles  
 en agua, que funden hacia 190°C con descomposición.

Análisis: C H O N S = 405,43  
 18 19 6 3



130

Calculado: C% 53,33 H% 4,72 N% 10,37 S% 7,90

Hallado : 53,1 4,9 10,3 7,6

Espectro I.R. - Nujol

5 Presencia de  $\beta$ -lactama a  $1772\text{ cm}^{-1}$ , de carbónilos a  $1703\text{ cm}^{-1}$  (ácido) y  $1656\text{ cm}^{-1}$  (amida), de NH/OH a  $3464$  y  $3276\text{ cm}^{-1}$ , y de bandas C=C.

Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 268 nm  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 405$   $\epsilon$  16.400

10 Ejemplo VI: Acido DL-cis-7-p-aminofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

1/ Preparación del catalizador

Se mezclan 400 mg de carbono activo (comercializado bajo el nombre de Noir L2S por la firma CECA) con  $2,8\text{ cm}^3$  de solución acuosa con 2% de cloruro de paladio y  $12\text{ cm}^3$  de agua; se purga con nitrógeno, se hace pasar una corriente de hidrógeno hasta saturación, se filtra con succión y se aclara el carbono activo paladiado, con agua,

2/ Reducción.

20 Se disuelven 406 mg de ácido DL-cis-7-p-nitrofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en el ejemplo V) en  $3,8\text{ cm}^3$  de dimetilformamida y  $1,12\text{ cm}^3$  de ácido clorhídrico N; se añade el catalizador preparado antes, y se hace pasar una corriente de hidrógeno hasta saturación; se filtra, se



13

lava el filtro con una solución acuosa de etanol (50-50) que contiene algunas gotas de ácido clorhídrico, y se evaporan a sequedad los filtrados reunidos; se recoge el residuo en 3 cm<sup>3</sup> de agua, se añade formiato amónico hasta pH 4,5 y se agita durante 5 minutos; se filtra con succión, se forma una pasta con el precipitado en agua, y se seca; se obtienen 358 mg de ácido DL-cis-7-p-aminofenilacetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales ocres poco solubles en agua, cloroformo y etanol, insolubles en éter, que funden hacia 150°C con descomposición.

Análisis: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S = 375,45

Calculado: C% 57,59 H% 5,64 N% 11,20 S% 8,53

Hallado : 57,3 5,8 11,3 8,3

15 Espectro I.R. - Nujol

Presencia de β-lactama a 1773 cm<sup>-1</sup>, de amida a 1647 cm<sup>-1</sup>, de amida secundaria a 1533 cm<sup>-1</sup>, de COO<sup>o</sup> a 1589 cm<sup>-1</sup>, y de absorciones en la región OH/NH.

20 Espectro U.V.

Etanol

Máx. a 244 nm E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> = 386 E 14.400

Infl. hacia 269 nm E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> = 188

Etanol - HCl N/10

25 Máx. a 256 nm E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> = 161 E 6000



Ejemplo VII: Acido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-iso  
propil-cef-3-em-4-carboxílico.

1/ Ester terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-  
acetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

5                    Se mezclan 670 mg de clorhidrato del éster  
terbutílico del ácido DL-cis-7-amino-3-isopropil-cef-  
3-em-4-carboxílico (obtenido en la etapa F de la pre-  
paración IV) con 6,7 cm<sup>3</sup> de cloroformo y 0,6 cm<sup>3</sup> de pi-  
ridina, se enfría con agitación y bajo nitrógeno, y  
10 se añade una solución de 386 mg de cloruro del ácido  
2-tienilacético en 2 cm<sup>3</sup> de cloroformo; se dejan en  
contacto durante 10 minutos en frío, y luego durante  
45 minutos a la temperatura ambiente; se lava con áci-  
do clorhídrico N (pH 1), se decanta la fase orgánica, se  
15 la lava con agua y se vuelve a someter a extracción  
la fase acuosa con cloruro de metileno; se añaden a  
las fases orgánicas reunidas 4 cm<sup>3</sup> de solución acuosa  
con 10% de bicarbonato sódico; se agita, se decanta  
la fase orgánica, se la lava con agua y se vuelve a  
20 someter a extracción la fase acuosa con cloruro de  
metileno; se secan las fases orgánicas reunidas, sobre  
sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad; se reco-  
ge el residuo con 15 cm<sup>3</sup> de éter, se agita, se filtra  
con succión, se aclara con éter y se seca; se obtienen  
25 624 mg de éster terbutílico del ácido DL-cis-7-(2'tie-  
nil)-acetamido-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, que



13

funde a 170°C. Por concentración de las aguas madres y cristalización del residuo en éter isopropílico se recoge una segunda cantidad de 120 mg de producto que funde a 170°C.

5 2/ Acido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-isopropil-  
cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 744 mg del éster terbutílico, preparado antes, en 7,4 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético, se dejan en contacto durante 5 minutos y se evapora a  
10 sequedad; se recoge el residuo con benceno y se evapora a sequedad, luego se forma una pasta del producto obtenido con éter, se filtra con succión, se lava con éter y se seca; se obtienen 490 mg de ácido DL-cis-7-(2'-tienil)-acetamido-3-isopropil-  
15 cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros solubles en metanol, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden a una temperatura superior a 200°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> = 366,46

Calculado: C% 52,46 H% 4,95 N% 7,65 S% 17,47

20 Hallado: 52,5 5,0 7,5 17,2

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de β-lactama a 1776 cm<sup>-1</sup>, de C=O ácido conjugado a 1709 cm<sup>-1</sup>, de amida a 1658 cm<sup>-1</sup>, de C=C conjugado a 1631 y 1550 cm<sup>-1</sup>, y de amida se-  
25 cundaria,



Espectro U.V.

Etanol

Máx. a 237 - 238 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 367$

Infl. hacia 263 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 184$

5 Etanol - HCl N/10

Máx. a 237 - 238 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 368$

Infl. hacia 263 nm  $E_{1cm}^{1\%} = 174$

Ejemplo VIII: Acido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido/-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

10 1/ Ester terbutílico del ácido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -terbutoxicarbamidofenilacetamido/-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelven 3,01 g de ácido D(-)- $\alpha$ -terbutoxicarbamidofenilacético en 20 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se  
15 enfría, se añaden 1,32 g de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 10 minutos; se añaden luego 0,895 g de éster terbutílico del ácido L(+)-cis-7-amino-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido en la preparación IV) y 1 cm<sup>3</sup> de piridina, y se agita durante  
20 4 horas; se elimina el material insoluble por filtración, se lava el filtro con éter y se evapora a sequedad el filtrado; se recoge el filtrado con 20 cm<sup>3</sup> de éter; se filtra de nuevo, se añaden 30 cm<sup>3</sup> de éter al filtrado, y se lava la fase etérea con ácido clorhídrico  
25 co N, con agua, con una solución acuosa de bicarbonato



sódico al 10%, y por último con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad; se obtiene el éster terbutílico del ácido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -terbutoxicarbamidofenilacetamido/-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

2/ Ácido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido/-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se disuelve el éster terbutílico obtenido antes en 20 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético, y se dejan en contacto durante 15 minutos a temperatura ambiente; se evapora bajo vacío, se recoge el residuo con benceno y se evapora a sequedad; se disuelve el residuo en 10 cm<sup>3</sup> de agua, se añade piridina hasta pH 6, se deja cristalizar durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego se enfría durante 30 minutos, se filtra con succión, se lava el precipitado con agua, con etanol y luego con éter, y se seca; se disuelve este producto en 6 cm<sup>3</sup> de etanol y 0,4 cm<sup>3</sup> de trietilamina, se filtra con succión, se lava el filtro con etanol, se añaden 0,4 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se filtra de nuevo con succión, se lava el producto con etanol y luego con éter, y se seca; se obtienen 0,745 g de ácido L(+)-cis-7-/D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido/-3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros, poco solubles en etanol, insolubles en éter, que fun-



13

den hacia 200°C con descomposición; su poder rotatorio es  $[\alpha]_D^{20} = +90^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 0,5%, ácido clorhídrico 0,1N).

Análisis:  $C_{18}H_{21}O_4N_3S$ , 0,5  $C_2H_5OH$  = 398,40

5 Calculado: C% 57,27 H% 6,07 N% 10,55 S% 8,05

Hallado: 57,1 6,2 10,5 7,9

Espectro I.R. - Nujol

Presencia de COOH conjugado a  $1693\text{ cm}^{-1}$ , de

$\beta$ -lactama y de amida secundaria.

10 Espectro U.V. - Etanol

Máx. a 258 nm  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 157$   $\epsilon = 5900$

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 31 de Diciembre de 1.971, bajo el Número 71-47762, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

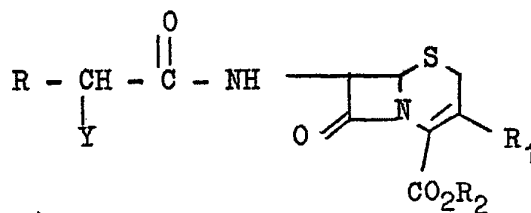
Los puntos de invención propia y nueva que

5.1.73



se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1º.- Procedimiento para preparar derivados de cefalosporinas de fórmula I:



10 (I)

que se presentan en forma racémica u ópticamente activa, en forma de una mezcla de isómeros cis y trans, o en forma de uno de esos dos isómeros, en la cual fórmula R representa un radical aminofenilo ó R', representando R' un radical fenilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o con una agrupación nitro, o representando también un radical heterocíclico tal como el radical ténilo o el radical piridilo, Y representa una agrupación amino o Y', representando Y' el radical NHCOOR", siendo R" un radical alcoholilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o representando Y' Y", siendo Y" un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo, R<sub>1</sub> representa un radical alcoholilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 5

25  
8.10.75





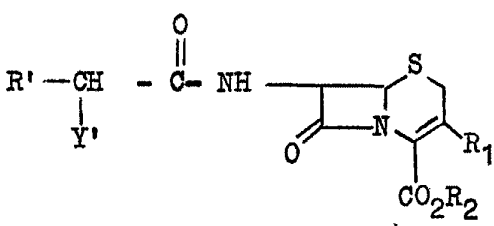
1300

átomos de carbono, y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o R'<sub>2</sub>, representando R'<sub>2</sub> el resto de una agrupación éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, tal como un radical alcohilo

5 lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido con uno o varios átomos de cloro, o tal como un radical aralcohilo que tiene de 7 a 15 átomos de carbono, quedando entendido que cuando R representa un radical aminofenilo Y no puede

10 representar una agrupación amino o el radical NHCOOR", y R<sub>2</sub> no puede representar R'<sub>2</sub>, y que cuando Y representa una agrupación amino R<sub>2</sub> no puede representar R'<sub>2</sub>, es decir, compuestos que responden a la fórmula II:

15



(II)

20

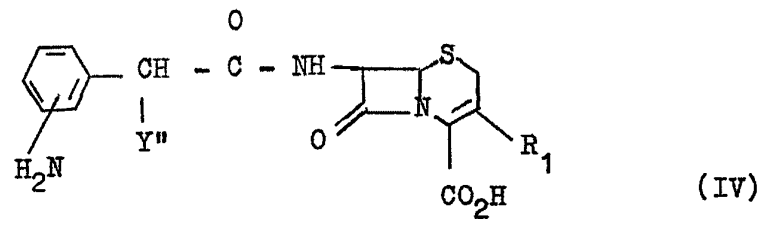
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R' e Y' tienen el significado antes citado, según el cual se preparan compuestos de la fórmula I indicada que responden a la fórmula IV:

25  
8.10.75



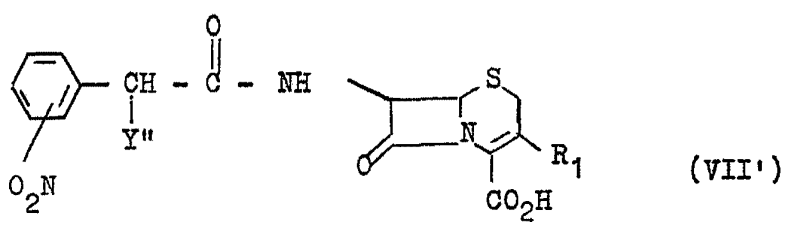


5



en la que R<sub>1</sub> e Y'' tienen el significado anteriormente  
dado, así como sus ésteres y sus sales, caracterizado  
porque se somete a la acción de un agente de reducción  
un compuesto de fórmula VII':

10



15

para obtener un compuesto de fórmula IV que, si se desea,  
se esterifica o salifica.

20

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque el agente de reducción utilizado  
es el hidrógeno en presencia de un catalizador a base de  
un metal de la familia del platino, tal como el paladio.

3<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE  
CEFALOSPORINAS.

25

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

8.10.75





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

Madrid,

P.A.

13 OCT 1975

Alberto de Llanos  
For Feder

8.10.75  
IAG/

