



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	439.835	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	30 JUL. 1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO CI-1499	30 Julio 1974	Hungría

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, C07F/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
------------------------	---	---

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la preparación de amidas y sus sales"

CONCEDIDA

71 SOLICITANTE (S)

CHINÓIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-5 Tó utca, Budapest IV., Hungría

14 FEB. 1977

73 INVENTOR (ES)

Magda Huhn, Gábor Szabó, Gábor Resofszki y Eva Somfai

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

Case 470 - M8/pj 13560-77
EX-HU-V

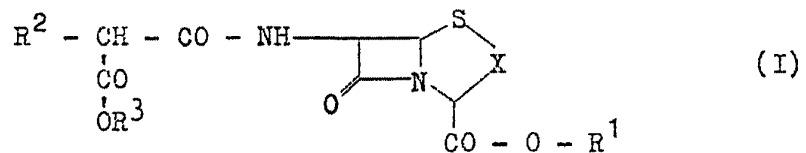
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi-
ciliada en 1-5 Tó utca, Budapest IV., Hungría, por "Procedi-
miento para la preparación de amidas y sus sales", con priori-
dad de la solicitud húngara CI-1499 de fecha 30 Julio 1974. -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de amidas de ácido que tienen la fórmula gene-
ral (I) y de sus sales. La fórmula general (I) es como sigue:

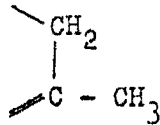
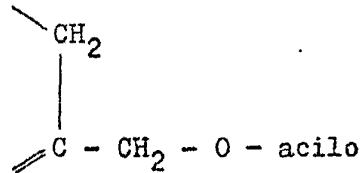
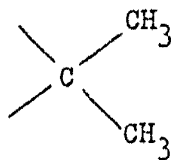


5. en que -----
- R^1 significa hidrógeno o un grupo formador de éster o sal fá-
cilmente eliminable, preferentemente un grupo trialquila-
mina, trialquilsililo, tricloroetilo, acetoximetilo, fena-
cilo, fenacilo sustituido, fenilo o bencilo sustituidos,
10. R^2 significa hidrógeno, grupo alquilo, grupo alquenilo, grupo
alquilo que tiene un sustituyente arilo o heterocíclico

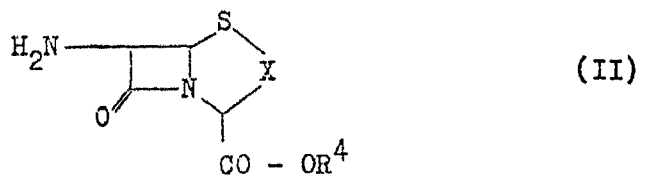
- (preferentemente furilo o tienilo), un grupo arilo que tiene un substituyente alquilo (preferentemente xililo) o un grupo arilo, aralquilo o heterocíclico (preferentemente un grupo fenilo, tienilo o furilo) que tiene opcionalmente uno o más substituyentes, - - - - -
- 5.

R^3 significa hidrógeno o un grupo arilo, alquilo, cicloalquilo o aralquilo opcionalmente substituido, y - - - - -

X significa un grupo de las fórmulas - - - - -

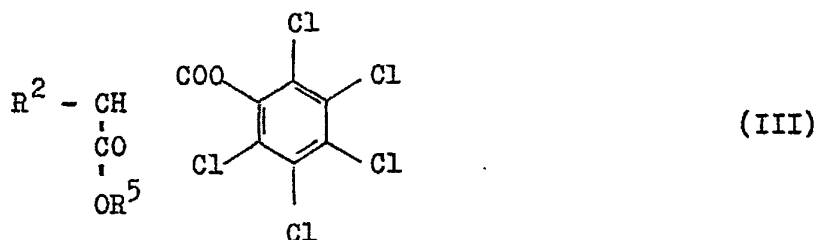


- Según la invención una amina de la fórmula general (II) - - - - -
- 10.



- en que X tiene los mismos significados que los definidos anteriormente y R^4 es un grupo formador de éster fácilmente eliminable, preferentemente un grupo trialquilamino, trialquilsililo, tricloroetilo, acetoximetilo, fenacilo, fenacilo substituido, fenilo o bencilo substituidos, o una sal forma-
- 15.

da preferentemente con un metal alcalino o una trialkilamina, se acila con un éster de la fórmula general (III) - - -



5. en que R^2 tiene los mismos significados que los definidos anteriormente y R^5 significa un grupo arilo, alquilo, cicloalquilo o aralquilo opcionalmente substituido y, si se desea, el substituyente o substituyentes R^4 y/o R^5 del producto obtenido se escinden y/o, si se desea, el producto obtenido se convierte en su sal o una sal se convierte en el ácido libre.

10. Los derivados de ácido penicilánico y cefalosporánico preparados según la invención, que contienen un grupo carboxi en la posición alfa de la cadena secundaria, poseen efectos antibacterianos valiosos tanto contra microorganismos Gramnegativos como Grampositivos y pueden utilizarse con buenos resultados en la terapia humana o veterinaria. - - -

15. Los compuestos de la fórmula general (I) en que R^2 significa alquilo y R^1 , R^3 y X tienen todos los mismos significados que los definidos anteriormente son nuevos. - -

Según los métodos conocidos, los derivados de ácido alfa-carboxiarilpenicilánico y de ácido cefalosporánico

se preparan generalmente haciendo reaccionar una sal o un éster de 6-APA ó 7-ADCA con un cloruro malónico arilsubsti- tuido que contiene un grupo formador de éster en uno de los grupos carboxilo. - - - - -

5. Cuando debe eliminarse el grupo formador de éster fijado al grupo alfa-carboxilo ello se hace de manera gene- ral por hidrogenólisis o por hidrólisis básica suave (véase la memoria de la patente U.S. 3.492.291). - - - - -

10. Según el proceso revelado en la memoria de la pa- tente húngara 161.609, se prepara primero un dicloruro de un ácido malónico arilsubstuido y el grupo amino de 6-APA ó 7-ADCA se acila selectivamente con este reactivo bajo con- diciones de reacción apropiadamente ajustadas. El producto de reacción se somete después a hidrólisis acuosa para obte- ner los respectivos derivados de ácido alfa-carboxipenicilá- nico o alfa-carboxicefalosporánico. - - - - -

20. Según el proceso revelado en la memoria de la pa- tente U.S. 3.557.090 se hace reaccionar primero un dicloru- ro de ácido arilmalónico con una base terciaria o se somete a descomposición térmica para obtener un reactivo arilcloro carbonilceteno. Debido al hecho de que en la subsiguiente etapa de acilación tanto el grupo acilo como la función ce- teno del reactivo pueden actuar como agente acilante, los compuestos arilclorocarbonilceteno obtenidos se hacen reac-

- cionar subsiguientemente con un alcohol para formar los respectivos monoésteres. Esta reacción debe realizarse a temperaturas muy bajas (por ejemplo a -70°C) a fin de evitar la formación de diésteres. Los monoésteres así obtenidos se
5. utilizan como agentes acilantes en la preparación de los compuestos alfa-carboxipenicilánicos o alfa-cefalosporánicos. - - - - -

Las desventajas de estos procesos conocidos pueden resumirse como sigue: - - - - -

10. a) Cuando la acilación se realiza con un cloruro de un semiéster de ácido malónico arilsubstituido, el producto obtenido debe siempre someterse a una etapa subsiguiente de hidrólisis. Esta hidrólisis disminuye el rendimiento y puede conducir a la formación de productos de descomposición indeseados, particularmente cuando se trata de los muy
15. sensibles derivados de ácido penicilánico. - - - - -

- b) Tampoco puede evitarse la etapa de hidrólisis cuando se utiliza como reactivo un semiéster formado a partir de un clorocarbonilceteno. Así, se mantienen también,
20. para esta reacción, las desventajas indicadas en el punto a). - - - - -

- c) Cuando el acoplamiento se realiza utilizando dicloruros arilmalónicos, se forman varios subproductos in-

deseados. Surge otro problema del hecho de que los dicloruros arilmalónicos son muy susceptibles de polimerización, de modo que no pueden prepararse en estado puro o almacenarse, respectivamente, a escala industrial. - - - - -

5. d) Una desventaja común a todos los procesos conocidos indicados anteriormente es que los agentes acilantes utilizados son compuestos lábiles, susceptibles de descomponerse, de modo que no pueden almacenarse, no pueden purificarse de las impurezas acompañantes y deben tratarse inmediatamente. - - - - -

10.

Se ha hallado ahora, inesperadamente, que los ésteres de ácido malónico de la fórmula general (III) pueden utilizarse muy ventajosamente en la acilación de compuestos amina y cuando se hacen reaccionar con las aminas en presencia de una base terciaria proporcionan las respectivas amidas con excelentes rendimientos y con un alto grado de pureza. - - - - -

15.

20. La reacción puede controlarse haciendo variar la cantidad de la base terciaria introducida. Así, por ejemplo, si se utiliza un arilmalonato de dipentaclorofenilo como agente acilante y sólo se añade un mol de una base terciaria a la mezcla, calculado por mol del agente acilante, se obtiene el pentaclorofeniléster del respectivo derivado al-

fa-carboxi. Sin embargo, si la reacción se realiza en presencia de por lo menos dos moles de la base terciaria, se obtiene directamente el derivado alfa-carboxi libre. - - -

- Así, si deben prepararse los ésteres de los respectivos derivados alfa-carboxi-6-APA ó -7-ADCA, los ésteres de ácido malónico de la fórmula general (III) ó (IV), preferentemente los ésteres correspondientes de pentaclorofenilo preparados a partir de varios semiésteres de ácido malónico, se hacen reaccionar con las aminas apropiadas en presencia de un equivalente molar de una base terciaria. -
- 5.
- 10.

La reacción tiene lugar dentro de una gama de temperaturas de 0°C a 300°C y los derivados de ácido alfa-carboxipenicilánico o cefalosporánico, respectivamente, o sus ésteres se obtienen con excelentes rendimientos y con un alto grado de pureza. - - - - -

15.

Si se utiliza un arilmalonato de dipentaclorofenilo como agente acilante y la reacción se realiza en presencia de un equivalente molar de una base terciaria, puede aislarse el pentaclorofeniléster del ácido alfa-carboxifenilpenicilánico o -cefalosporánico, respectivamente, obtenido. - - - - -

20.

Los agentes acilantes utilizados según la inven-

ción son compuestos nuevos que pueden prepararse con buenos rendimientos y con alto grado de pureza a partir de los apropiados dicloruros arilmalónicos. Estos compuestos no necesitan purificarse por destilación y no se descomponen durante el almacenaje. - - - - -

5.

La reacción según la invención tiene lugar bajo condiciones suaves, de modo que no se da destrucción del sensible esqueleto de 6-APA ó 7-ADCA. - - - - -

10.

La reacción tiene lugar muy rápidamente, en general dentro de un período de algunos minutos a una o dos horas. - - - - -

15.

Como medio de reacción puede utilizarse preferentemente un disolvente orgánico. Los disolventes particularmente preferidos son los hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc., pero pueden también utilizarse otros disolventes orgánicos, tales como benceno, dioxano, éter, tetrahidrofurano, etc. -

20.

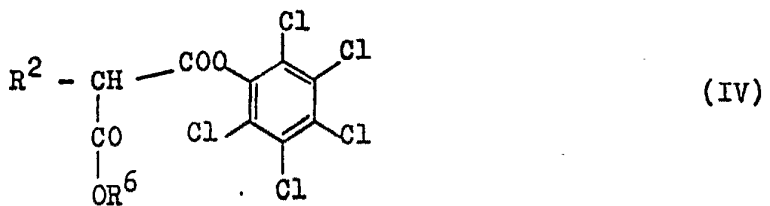
Como base terciaria puede aplicarse, por ejemplo, una alquilamina inferior terciaria, tal como trietilamina además de una amina aromática, tal como piridina, una N,N-dialquilanilina, etc. - - - - -

Las condiciones de reacción no son críticas y no deben mantenerse condiciones particulares. La reacción avanza muy rápidamente dado que el ceteno formado in situ reac-



ciona inmediatamente con el compuesto amina. - - - - -

Según un método preferido de la invención se utiliza como agente acilante un éster de la fórmula general (IV) - - - - -



5. en que R² tiene los mismos significados que los definidos anteriormente y R⁶ es - - - - -

(i) un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo que tiene un sustituyente halógeno, nitro, alquilo, alcoxi, acilo, carbamoilo o dialquilamino, - - - - -

10. (ii) un grupo cicloalquilo con C₃₋₇ (tal como ciclohexilo o ciclopentilo) que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno o alquilo o que está opcionalmente condensado con un grupo arilo (tal como indanilo), o - - - - -

15. (iii) un grupo bencilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, alquilo, alcoxi, acilo, nitro o dialquilamino. - - - - -



El método de la invención puede utilizarse con gran ventaja para la síntesis económica a escala industrial de ácido 7-(alfa-carboxifenilacetamido)-3-metilcefalosporánico o alfa-carboxibencilpenicilina, respectivamente. En este caso la acilación se realiza en presencia de por lo menos 2 equivalentes molares (preferentemente unos 3 equivalentes molares) de una base terciaria, calculado para la cantidad del agente acilante. - - - - -

5.

Cuando debe prepararse una alfa-(fenoxi halogenado)-carbonilbencilpenicilina, tal como alfa-(pentaclorofenoxi)-carbonil-bencilpenicilina o -benciloxicarbonilbencilpenicilina, ácido 7- $\sqrt{\text{alfa}}(\text{benciloxicarbonilo})\text{-fenilacetamido}$ -3-metilcefalosporánico o un ácido 7- $\sqrt{\text{alfa}}(\text{fenoxicarbonilo halogenado})\text{-fenilacetamido}$ -3-metilcefalosporánico, tal como ácido 7- $\sqrt{\text{alfa}}(\text{pentaclorofenoxicarbonilo})\text{-fenilacetamido}$ -3-metilcefalosporánico, según la invención, se aplica un máximo de 1,5 moles, preferentemente un mol, de una base terciaria por 1 mol del agente acilante. - - - - -

10.

15.

Como agente acilante puede utilizarse por ejemplo dipentaclorofeniléster de un ácido malónico fenilsustituido pero puede también aplicarse un compuesto 3-tienilo, 3-furilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-piridilo, o-clorofenilo, o-bromofenilo, p-clorofenilo u o-butoxifenilo. Sin embargo se puede utilizar también un éster mixto de ácido malónico en el que sólo uno de los grupos esterificantes es pentaclorofenilo. - - - - -

20.

25.



Así, la acilación puede realizarse preferentemen-
 te, por ejemplo, con pentaclorofeniléster-benciléster de
 ácido fenilmalónico, 5-indaniléster-pentaclorofeniléster de
 ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-etiléster de áci-
 do fenilmalónico, pentaclorofeniléster-aliléster de ácido
 fenilmalónico, pentaclorofeniléster-acetoximetiléster de
 ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-2,2,2-tricloroetil-
 éster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-p-nitro-
 benciléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-fe-
 nacetiléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-p-
 nitrofenaciléster de ácido fenilmalónico, etc. - - - - -

Se pueden también utilizar como agente acilante
 los derivados 3-substituidos de los anteriores ésteres mix-
 tos en los que el substituyente fijado en la posición 3 pue-
 de ser preferentemente un grupo tienilo, furilo, alcoxifenil-
 lo, piridilo, etc. - - - - -

Las condiciones de reacción se eligen preferente-
 mente de modo que la acilación tenga lugar a una temperatu-
 ra de -70°C a +60°C, particularmente en la gama de -10°C a
 +30°C. - - - - -

El grupo protector R⁴ puede escindirse por méto-
 dos bien conocidos en la técnica; el método realmente apli-
 cado depende de la naturaleza del grupo protector y del sis-
 tema de anillos. - - - - -

Si debe prepararse un derivado de ácido penicilá-



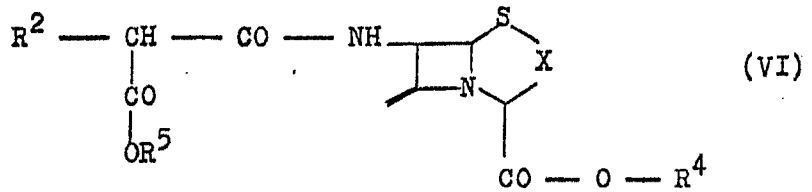
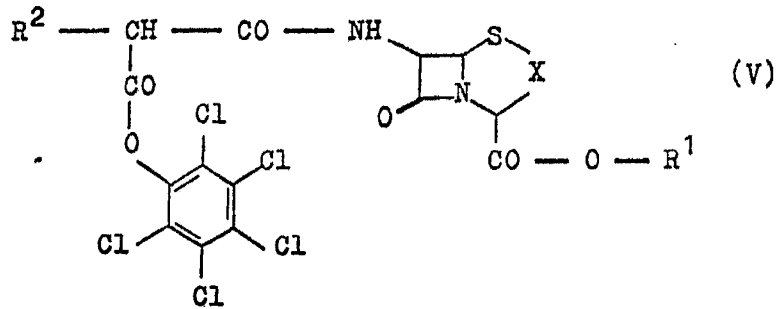
nico se utiliza preferentemente, como grupo protector, un grupo trialquilsililo o un grupo trialquilamino. Estos grupos pueden eliminarse preferentemente por hidrólisis o, si debe prepararse una sal, por ajuste del pH de la mezcla a un valor apropiado. - - - - -

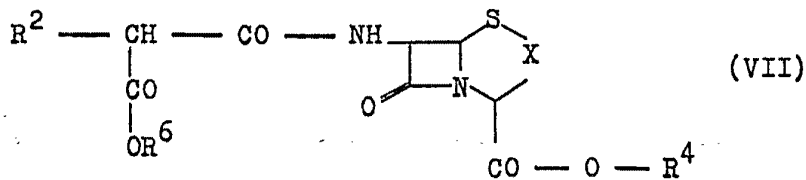
5.

Así, por ejemplo, puede utilizarse un grupo protector trialquilamino con gran ventaja en la preparación de carbenicilina. Este grupo puede escindirse en un medio alcalino suave, preferentemente en presencia de un tampón de fosfato. - - - - -

10.

Los nuevos compuestos preparados según la invención, de las fórmulas generales (V), (VI) y (VII) - - - - -





pueden utilizarse con gran ventaja como sustancias de partida en la preparación de nuevos derivados de ácido penicilánico o cefalosporánico, dado que el grupo reactivo alfa-carboxilato de estos compuestos reacciona muy fácilmente con una amplia variedad de compuestos, tales como aminas, etc. - - - - -

5.

Si se desea, los compuestos de la fórmula general (I) pueden convertirse en sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como las respectivas sales potásicas, sódicas o cálcicas. - - - - -

10.

Los nuevos ésteres malónicos utilizados como agentes acilantes según la invención pueden prepararse por métodos utilizados para la esterificación de ácidos dicarboxílicos (véase por ejemplo la memoria de la patente francesa 2.038.933). - - - - -

15.

Si se añade un compuesto de la fórmula general R^3-OH en vez de agua a los compuestos que tienen la fórmula general (V) se obtienen los respectivos derivados éster. -

20.

Si un derivado éster, tal como tricloroetiléster, de 7-ADCA se acila para obtener un éster mixto, el grupo éster fijado al anillo de dihidrotiacina puede escindirse se-



lectivamente, por ejemplo por hidrogenólisis. - - - - -

Así, por ejemplo, puede utilizarse una mezcla de zinc/ácido clorhídrico para la eliminación selectiva del grupo tricloroetilo. - - - - -

5. Según el procedimiento de la invención se utilizan preferentemente como sustancias de partida compuestos tales que conduzcan a la formación de productos finales particularmente eficaces. - - - - -

10. El procedimiento según la invención puede interrumpirse en cualquier etapa de síntesis o puede realizarse partiendo de cualquier intermedio obtenido en una operación previa. Además, las sustancias de partida pueden también formarse directamente en el medio de reacción. Todas estas variantes del procedimiento quedan abarcadas por el alcance de las reivindicaciones. - - - - -

15. Según las condiciones de reacción utilizadas, se obtienen productos finales ya sea como ácidos libres ya sea en forma de sus sales. Las sales pueden convertirse en los ácidos libres por métodos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, los ácidos libres pueden convertirse en sus sales haciéndolos reaccionar con una base, particularmente con una base que contenga un catión farmacéuticamente aceptable. Estos compuestos pueden utilizarse en la terapia en forma de composiciones farmacéuticas. - - - - -

20. La invención se explica en detalle con la ayuda



de los siguientes Ejemplos no limitativos. - - - - -

Los exámenes cromatográficos en capa delgada se realizaron sobre Kieselgel G Stahl (preparado por la firma E. Merck, Darmstadt), utilizando o-toluidina/yoduro potásico como agente revelador. Se utilizaron los siguientes sistemas de disolventes en los exámenes de tlc: - - - - -

5.

Sistema 13: una mezcla al 20:10 de benceno y acetato de etilo, y - - - - -

10.

Sistema 1/2 9: una mezcla al 120:20:2:1 de acetato de etilo, piridina, ácido acético glacial y agua. - -

Las estructuras de los compuestos fueron confirmadas por espectroscopia de IR y NMR así como por análisis elemental. El grado de pureza se comprobó por los procesos yodométrico y acidométrico convencionales. - - - - -

15.

Ejemplo 1

Acido 6-(alfa-carboxifenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico

20.

Se añaden 56 ml (0,4 moles) de trietilamina a una suspensión de 42 g (10,2 moles) de 6-APA en 600 ml de cloruro de metileno. La disolución obtenida se enfría a 0°C y se añaden a la disolución 136 g (0,2 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico a una velocidad tal que la temperatura no ascienda por encima de +5°C. Después se aña-



den a la mezcla 28 ml (0,2 moles) de trietilamina, con lo cual el dipentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico se disuelve inmediatamente. La mezcla se agita durante 30 minutos y entonces se añaden 200 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 8%. Se ajusta el pH de la mezcla a 7 y se separa la fase de cloruro de metileno. La fase acuosa se cubre con 200 ml de acetato de etilo y se acidula a pH = 2 con ácido fosfórico acuoso al 10%. - - - - -

La fase de acetato de etilo se separa, se lava con 3x100 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se diluye con 200 ml de acetona. Después se añade dietilacetato sódico a la mezcla a fin de precipitar el producto como su sal sódica. El precipitado separado se filtra, se lava con 200 ml de acetona y se seca. Se obtienen 67 g (80%) de 6-(alfa-carboxifenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxilato sódico. Grado de pureza: 100% (determinado por yodometría).

Ejemplo 2

Acido 6-(alfa-pentaclorofenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

Se añaden 5,6 ml (10,04 moles) de trietilamina a una suspensión de 4,2 g (0,02 moles) de 6-APA en 60 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agita para obtener una disolución límpida y entonces se añaden 13 g (0,02 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después la



disolución límpida obtenida se evapora al vacío. El residuo se toma en 60 ml de acetato de etilo. La disolución se enfría a 0°C y se neutraliza a pH = 7 con 100 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. La fase orgánica se separa. La fase acuosa se cubre con 100 ml de acetato de etilo y se acidula a pH = 3 con ácido clorhídrico acuoso 2n. Las fases se separan una de otra. La disolución de acetato de etilo se lava con 3x30 ml de agua-hielo y se seca y el disolvente se evapora. Se obtienen 8,5 (64%) de 6-(alfa-pentaclorofenoxicarbonil)-bencilpenicilina como espuma sólida blanco-amarillenta. Grado de pureza: 90% (determinado por titulometría).

Ejemplo 3

Acido 6-(alfa-carboxifenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico

Se suspenden, en 120 ml de cloruro de metileno, 12,5 g (0,02 moles) de ácido 6-(alfa-pentaclorofenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 2. La suspensión se enfría a 0°C y se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello la mezcla de reacción se descompone con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 8%. Después se procede como se ha descrito en el Ejemplo 1 para obtener 5,7 g (70%) de sal bisódica de ácido 6-(alfa-carboxifenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.



Ejemplo 4

Acido 6-(alfa-benciloxicarbonilfenilacetamido)-
2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

5. Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,1 g (0,01 moles) de 6-APA en 30 ml de cloruro de metileno y se añaden a la disolución así obtenida 5,16 g (0,01 moles) de pentaclorofeniléster-benciléster de ácido fenilmalónico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se
10. descompone con una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 8%. La mezcla se procesa como se ha descrito anteriormente para obtener 3,5 g (75%) de ácido 6-(alfa-benciloxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico como polvo amorfo amarillento. $R_f = 0,7$ (en Sistema 1/2 9). - - -

15. Ejemplo 5

Acido 6-(alfa-carboxifenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

20. La mezcla acuosa alcalina obtenida en el Ejemplo 4 después de la etapa de descomposición se hidrogena en presencia de catalizador de paladio sobre carbono. El catalizador se filtra, el filtrado se cubre con 50 ml de acetato de etilo y la fase acuosa se acidula a pH = 2 con ácido clorhídrico acuoso 2n. La fase de acetato de etilo se lava con agua, se seca, se diluye con 50 ml de acetona y la sal bisó



dica de ácido 6-(alfa-carboxifenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico se precipita con dietilacetato sódico. La sustancia separada se filtra y se lava con acetona. Se obtienen 2,2 g (50%) de la sustancia deseada. - - - - -

5. Ejemplo 6

Sal sódica de ácido 6- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

Se añaden 56 ml (0,4 moles) de trietilamina a una suspensión de 42 g (0,2 moles) de 6-APA en 600 ml de cloruro de metileno. La disolución obtenida se enfría a 10°C y se añaden 43,0 g (50 ml, 0,4 moles) de trimetilclorosilano. La mezcla se mantiene a 35°C durante 60 minutos, después de lo cual se enfría a 0°C y se añaden 108,3 g (0,2 moles) de pentaclorofeniléster-5-indaniléster de ácido fenilmalónico. Subsiguientemente se añaden gota a gota a la mezcla 28 ml (0,02 moles) de trietilamina y la mezcla se agita a 0°C durante 3 horas. Después de ello el pH de la mezcla se ajusta a 7 con 200 ml de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 8%. - - - - -

20. Se separa la fase acuosa, se lava con acetato de etilo y después se cubre con 200 ml de acetato de etilo y se acidula a pH = 2 con ácido clorhídrico acuoso 2n. Se separa la fase de acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se neutraliza con 2-etilhexanoato sódico. El disolvente se evapora y el residuo se tritura con

25.



éter de diisopropilo. Se obtienen 80 g (75%) de sal sódica de ácido 6- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico; p.f.: 220-222°C. Bandas de absorción IR: 1790 cm^{-1} (lactama), 1750 cm^{-1} (éster). $R_f = 0,75$ (en Sistema 1/2 9). - - - - -

Ejemplo 7

Sal trietilamónica del ácido 6- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

10. Se añaden 12,88 ml (0,092 moles) de trietilamina a una suspensión de 9,66 g (0,046 moles) de 6-APA en 150 ml de diclorometano y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se obtiene una disolución. La disolución se enfría a 0°C y se añaden a la misma 25 g (0,046 moles) de pentaclorofeniléster-5-indaniléster de ácido fenilmalónico a
15. una velocidad tal que la temperatura de la mezcla permanezca siempre inferior a 5°C. La mezcla se agita a 0°C durante una hora y después se evapora el disolvente al vacío. El residuo se mezcla con 100 ml de acetato de etilo, después de
20. lo cual se separan 26 g (98%) de sal trietilamónica de 6- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico en forma de una substancia cristalina. P.f.: 153-155°C. - - - - -

Análisis:

25.	Calculado:	C: 64,4%	H: 7,04%	N: 7,04%
	Hallado:	C: 64,16%	H: 7,24%	N: 7,08%



Grado de pureza: 99% (determinado por yodometría).

Bandas de absorción IR: 1780 cm^{-1} (lactama, éster).

$R_f = 0,7$ (en Sistema 1/2 9). - - - - -

Ejemplo 8

5. Sal trietilamónica de ácido 6- α -(2,4-dimetilfenoxicarbonilo)-fenilacetamido- γ -2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

- Se añaden 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina a una suspensión de 3,24 g (0,015 moles) de 6-APA en 60 ml de diclorometano y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se obtiene una disolución límpida. La disolución se enfría a 0°C y se añaden 8 g (0,015 moles) de 2,4-dimetilfeniléster-pentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico. La mezcla se agita a 0°C durante una hora, después de lo cual se evapora el disolvente y el residuo se mezcla con 30 ml de acetato de etilo. Se separan 8,4 g (95%) de sal trietilamónica de ácido 6- α -(2,4-dimetilfenoxicarbonilo)-fenilacetamido- γ -2,2-dimetil-penam-3-carboxílico, en forma de una substancia cristalina blanca. P.f.: 160-165°C. - - -

20. Análisis:

Calculado: C: 63,8% H: 7,19% N: 7,19%

Hallado: C: 62,47% H: 7,20% N: 7,19%

Grado de pureza: 98% (determinado por yodometría)

$R_f = 0,7$ (en Sistema 1/2 9)



Bandas de absorción IR: 1790 cm^{-1} (lactama), 1760 cm^{-1} (éster). - - - - -

Ejemplo 9

5. Sal trietilamónica de ácido 6- α -(3,4-dimetilfenoxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

10. Se añaden 3,6 ml (0,026 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,8 g (0,013 moles) de 6-APA en 50 ml de diclorometano y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se obtiene una disolución límpida. La disolución se enfría a 0°C, se añaden 7 g (0,013 moles) de 3,4-dimetilfeniléster-pentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico y la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora. Después de ello se evapora el disolvente al vacío y el residuo se mezcla con 30 ml de acetato de etilo. Se separan 7,5 g (95%) de sal trietilamónica de ácido 6- α -(3,4-dimetilfenoxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico en forma de una substancia cristalina blanca. P.f.: 155-160°C. - - - - -

20. Análisis:

Calculado:	C: 63,8%	H: 7,19%	N: 7,19%
Hallado:	C: 63,54%	H: 7,2%	N: 7,24%

Grado de pureza: 98% (determinado por yodometría)

Bandas de absorción IR: 1780 cm^{-1} (lactama, éster)



30

$R_f = 0,7$ (en Sistema 1/2 9). - - - - -

Ejemplo 10

Sal trietilamónica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

5. Se añaden 11,2 ml (0,08 moles) de trietilamina a una suspensión de 8,68 g (0,04 moles) de 6-APA en 120 ml de cloruro de metileno. La disolución obtenida se enfría a 0°C y se añaden 21 g (0,04 moles) de feniléster-pentaclorofenil éster de ácido fenilmalónico en pequeñas porciones de modo
10. que la temperatura de la mezcla no ascienda por encima de +5°C. La mezcla se agita a de 0 a +5°C durante una hora, después de lo cual se evapora el disolvente al vacío y el residuo se tritura con 150 ml de acetato de etilo. La sustancia cristalina separada se filtra y se lava con acetato
15. de etilo. Se obtienen 20 g (90%) de sal trietilamónica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico P.f.: 125-130°C. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C: 63,0%	H: 6,1%	N: 7,6%
20.	Hallado:	C: 62,86%	H: 6,20%	N: 7,44%

Bandas de absorción IR: 1790 cm^{-1} (lactama, éster).

Grado de pureza: 99% (determinado por yodometría).

$R_f = 0,7$ (en Sistema 1/2 9). - - - - -



Ejemplo 11

Sal trietilamónica de ácido 6- α -(5-indaniloxi carbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

5. Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 6-APA en 50 ml de cloruro de metileno. La disolución obtenida se enfría a -10°C y se añaden 6,6 g (0,01 moles) de dipentaclorofeniléter de ácido fenilmalónico. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y subsiguientemente se añaden 1,4 ml (0,01 moles) de trietilamina y 1,34 g (0,01 moles) de 5-indanol. La temperatura de la mezcla asciende a de 0 a +5°C. La mezcla se agita a esta temperatura durante una hora y luego se evapora el disolvente y el residuo se tritura con éter diisopropílico. Se separan 4,2 g (70%) de
10. sal trietilamónica de ácido 6- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico como polvo blanco. P.f.: 153-155°C. - - - - -
- 15.

Ejemplo 12

20. Sal trietilamónica de ácido 6- α -(2,4-dimetilfenoxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 6-APA en 50 ml de cloruro de metileno. La disolución obtenida se enfría a



- 10°C y se añaden 6,6 g (0,01 moles) de dipentaclorofenilés
ter de ácido fenilmalónico. La mezcla se agita a la misma
temperatura durante 30 minutos, después de lo cual se añaden
1,4 ml (0,1 moles) de trietilamina y 1,22 g (0,01 moles)
5. de 2,4-xilenol, con lo cual la temperatura de la mezcla
asciende a de 0 a +5°C. La mezcla se agita a esta temperatura
durante una hora, después de lo cual se evapora el disolvente
y el residuo se tritura con éter diisopropílico. Se obtienen 4 g
(69%) de sal trietilamónica de ácido 6-al-
10. fa-(2,4-dimetilfenoxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-
penam-3-carboxílico; p.f.: 160-165°C. - - - - -

Ejemplo 13

Sal trietilamónica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

15. Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 6-APA en 50 ml de cloruro de metileno. La disolución obtenida se enfría a
-10°C y se añaden 6,6 g (0,01 moles) de dipentaclorofenilés
ter de ácido fenilmalónico. La mezcla se agita a la misma
temperatura durante 30 minutos, después de lo cual se añaden
20. 1,4 ml (0,01 moles) de trietilamina y 1 g (0,011 moles) de fenol. La temperatura se eleva a de 0 a +5°C y la mezcla se agita durante una hora. El disolvente se evapora y el residuo se trata con éter de diisopropilo. Se obtienen 3,9 g
25. (70%) de sal trietilamónica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonil



fenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico. - - - - -

Ejemplo 14

Sal sódica de ácido 6- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

- 5. Una suspensión de 25 g (0,048 moles) de sal trietilamónica de ácido 6- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico en 150 ml de acetato de etilo se enfría a 0°C y la suspensión se acidula con ácido clorhídrico acuoso 2n (18 ml) a pH = 2. La fase orgánica se separa y la fase acuosa-ácida se extrae con 2x20 ml de acetato de etilo. Las disoluciones orgánicas se combinan, se lavan con 3x30 ml de disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se neutralizan con una disolución de 6,7 g (0,048 moles) de dietilacetato sódico en 30 ml de acetona. Aproximadamente 50% del disolvente se evapora al vacío. Se añaden 100 ml de éter diisopropílico al concentrado, la mezcla se enfría y la substancia en polvo blanco obtenida se filtra. Se obtienen 18 g (80%) de sal sódica de ácido 6- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico; p.f.: 220-222°C. - - - - -

Bandas de absorción IR: 1790 cm⁻¹ (lactama), 1750 cm⁻¹ (éster). - - - - -

Análisis:

25.	Calculado:	C: 60,3%	H: 5,03%	N: 5,40%
	Hallado:	C: 59,87%	H: 5,2%	N: 5,34%



Grado de pureza: 99% (determinado por yodometría).

R_f = 0,75 (en Sistema 1/2 9). - - - - -

Ejemplo 15

5. Sal sódica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

Una suspensión de 48 g (0,09 moles) de sal trietilamónica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico en 250 ml de acetato de etilo se enfría a 0°C y se acidula a pH = 2,5 con ácido clorhídrico acuoso 2n. La fase orgánica se separa, se lava con 2x30 ml de disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se filtra y se añade al filtrado una disolución de 12 g (0,09 moles) de dietilacetato sódico en 50 ml de acetona. El polvo blanco precipitado se filtra. Se obtienen 35 g (85%) de sal sódica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico; p.f.: 233-235°C. - - - - -

Bandas de absorción IR: 1790 cm⁻¹ (lactama), 1760 cm⁻¹ (éster). - - - - -

R_f = 0,75 (en Sistema 1/2 9). - - - - -

20. Ejemplo 16

Sal sódica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

Se añaden 56 ml (0,4 moles) de trietilamina a una



suspensión de 42 g (0,2 moles) de 6-APA en 600 ml de cloruro de metileno. Subsiguientemente se añaden 430 g (0,4 moles, 50 ml) de trimetilclorosilano a la disolución obtenida a 10°C y la mezcla se agita durante 60 minutos. Después de ello la mezcla se calienta a 35°C, se añaden 104 g (0,2 moles) de feniléster-pentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico y subsiguientemente se introducen gota a gota en la mezcla 28 ml (0,2 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se neutraliza a pH = 7 con 200 ml de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 8%. - - - - -

La fase acuosa se separa y se lava con acetato de etilo. Después de ello se dispone una capa de 200 ml de acetato de etilo en la fase acuosa y la disolución acuosa se acidula a pH = 2 con ácido clorhídrico acuoso 2n. La fase de acetato de etilo se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se añade 2-etilhexanoato sódico al filtrado. La substancia separada se filtra. Se obtienen 80 g (73%) de sal sódica de ácido 6-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico con un grado de pureza de 99% (determinado por yodometría). - - -

Ejemplo 17

Sal bisódica de ácido 6-alfa-carboxi-2-(3-tienilo)-acetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

Se añaden 5,6 ml (0,04 moles) de trietilamina a



- una suspensión de 4,2 g (0,02 moles) de 6-APA en 60 ml de cloruro de metileno. La disolución obtenida se enfría a 0°C y se añaden 13,64 g (0,02 moles) de dipentaclorofenilés
5. ter de ácido 3-tienilmalónico a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no asciende por encima de -5°C. Después de ello se añaden a la mezcla 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina. La disolución límpida obtenida se agita durante 30 minutos y subsiguientemente se neutraliza a pH = 7 con 20 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico al
10. 8%. La fase orgánica se separa. La fase acuosa se cubre con acetato de etilo y se acidula a pH = 2 con ácido fosfórico acuoso al 10%. La fase de acetato de etilo se separa, se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el filtrado se diluye con acetona. Después se añade
15. dietilacetato sódico a la disolución a fin de precipitar el producto. El precipitado separado se filtra, se lava con acetona y se seca. Se obtienen 6,7 g (80%) de sal bisódica de ácido 6-(alfa-carboxi-3-tienilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico con un grado de pureza de 100% (determinado por yodometría). - - - - -
- 20.

Ejemplo 18

Acido 7-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

25. Se añaden 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,2 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 50 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución límpida obtenida



se enfría a 0°C y se añaden 5,02 g (0,01 moles) de fenilés-
 ter-pentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico. La mezcla
 se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y subsiguien-
 temente se elimina el acetonitrilo por evaporación. El resi-
 5. duo se mezcla con acetato de etilo y se acidula con ácido
 clorhídrico acuoso 2n. La fase de acetato de etilo se sepa-
 ra, se seca y se evapora. El residuo se tritura con éter de
 diisopropilo para obtener 3,4 g (75%) de ácido 7-(alfa-feno-
 xicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico;
 10. p.f.: 176-178°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C: 61,0%	H: 4,64%	N: 6,18%
Hallado:	C: 60,9%	H: 4,50	N: 6,00%

R_f = 0,8 (en Sistema 1/2 9). - - - - -

15. Ejemplo 19

Acido 7-α-(5-indaniloxicarbonilo)-fenilaceta-
 mido-3-metil-cef-3-em-carboxílico

20. Se añaden 4,2 g (0,03 moles) de trietilamina a
 una suspensión de 2,2 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 50 ml de
 acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución límpida obtenida
 se enfría a 0°C y se añaden 5,4 g (0,01 moles) de 5-indanil
 éster-pentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico. La mez-
 cla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después
 de ello se evapora el acetonitrilo, el residuo se toma con



5. acetato de etilo y la disolución se acidula con ácido clorhídrico acuoso 2n. Se separa la fase de acetato de etilo, se seca y se evapora. El residuo se tritura con éter de diisopropilo para obtener 3,8 g (76%) de ácido 7- α -(5-indaniloxicarbonilo)-fenilacetamido-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico; p.f.: 168-170°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C: 63,0%	H: 5,4%	N: 5,4%
Hallado:	C: 62,25%	H: 5,25%	N: 5,31%

10. Ejemplo 20

Sal trietilamónica del ácido 7-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

15. Se añaden 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,2 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 50 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución límpida obtenida se enfría a -10°C y se añaden 6,67 g (0,01 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no ascienda por encima de -10°C. El dipentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico se disuelve en la mezcla. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos, después de lo cual se añade gota a gota una disolución de 1 g de fenol y 1,4 ml de trietilamina en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se calienta a 0°C y se agita a esta temperatura durante una hora. Después de

20.



ello se evapora el acetonitrilo y el residuo se tritura con éter de diisopropilo. Se obtienen 4,2 g (72%) de sal trietilamónica del ácido 7-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico como polvo amorfo blanco amarillento. - - - - -

Ejemplo 21

Acido 7-(alfa-carboxi-3-tienilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

10. Se añaden 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,2 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 50 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución límpida obtenida se enfría a 0°C y se añaden 6,80 g (0,01 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido 3-tienilmalónico a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no ascienda por encima de +5°C. Después de ello se añaden 1,4 ml (0,01 moles) de trietilamina y la disolución límpida obtenida se agita durante 30 minutos. La mezcla se añade a 10 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 8% y el acetonitrilo se evapora al vacío. El residuo acuoso obtenido se cubre con 30 ml de acetato de etilo y el pH de la fase acuosa se ajusta a 2 con ácido clorhídrico acuoso 2n. La fase de acetato de etilo se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora al vacío. El residuo se tritura con éter. Se obtienen 3 g (80%) de ácido 7-(alfa-carboxi-3-tienilacetamido)-3-metil-cef-3-em-carboxílico con un

15.

20.

25.



30 JUN

grado de pureza del 99% (determinado por acidometría). - -

Análisis:

Calculado:	C: 46,9%	H: 4,28%	N: 7,5%	S: 16,6%
Hallado:	C: 45,9%	H: 4,15%	N: 7,4%	S: 15,9%

5.

Ejemplo 22

Tricloroetiléster de ácido 7- α -(5-indaniloxi-carbonilo)-fenilacetamido-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

10.

Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina a una suspensión de 3,8 g (0,01 moles) de hidrocloreto de tricloroetiléster de ácido 7-amino-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico en 30 ml de cloruro de metileno. El hidrocloreto de trietilamina separado se filtra, el filtrado se enfría a 0°C y se añaden 5,05 g (0,01 moles) de pentaclorofeniléster-5-indaniléster de ácido fenilmalónico. La disolución limpia obtenida se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y subsiguientemente se lava con ácido clorhídrico acuoso 2n. El disolvente se evapora y el residuo se mezcla con etanol absoluto. Se obtienen 4,8 g (80%) de tricloroetiléster de ácido 7- α -(5-indanilcarbonilo)-fenilacetamido-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico. La substancia cristalina blanca funde a 135-138°C. - - - - -

15.

20.

Análisis:

Calculado:	C: 54,1%	H: 3,86%	N: 4,50%	Cl: 16,9%
Hallado:	C: 53,9%	H: 3,50%	N: 4,25%	Cl: 15,5%



$R_f = 0,7$ (en Sistema 13). - - - - -

Ejemplo 24

Acido 7-(alfa-benciloxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

5. Se añaden 1,8 ml de piridina a una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 40 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución obtenida se enfría a 0°C, se añaden 5,6 g (0,01 moles) de pentaclorofeniléster-benciléster de ácido fenilmalónico y la mezcla se agita durante 4
10. horas. El acetonitrilo se evapora, el residuo se toma en 50 ml de acetato de etilo y la disolución de acetato de etilo se mezcla con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se lava con acetato de etilo y después se cubre con 50 ml de acetato de etilo y se acidula a pH = 2 con ácido
15. clorhídrico acuoso 2n. La fase de acetato de etilo se separa, se seca y se evapora. Se obtienen 3,5 g (75%) de ácido 7-(alfa-benciloxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico con un grado de pureza de 95% (determinado por titulometría). Bandas de absorción IR: 1790 cm^{-1} (lactona) 1760 cm^{-1} (éster). - - - - -
- 20.

Ejemplo 25

Tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina a



- una suspensión de 3,8 g (0,01 moles) de hidrocloreuro de tri
cloroetiléster de ácido 7-amino-3-metil-cef-3-em-4-carboxí-
lico en 30 ml de cloruro de metileno. El hidrocloreuro de
trietilamina separado se filtra, el filtrado se enfría a
5. 0°C y se añaden 5,02 g (0,01 moles) de feniléster-pentaclo-
rofeniléster de ácido fenilmalónico. La disolución límpida
obtenida se agita a la misma temperatura durante 30 minutos,
después de lo cual se lava con ácido clorhídrico acuoso 2n
10. absoluto. Se obtienen 4,7 g (80%) de tricloroetiléster de
ácido 7-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-
em-4-carboxílico. La substancia cristalina blanca funde a
120-125°C. $R_f = 0,7$ (en Sistema 13). - - - - -

Análisis:

15. Calculado: C: 51,6% H: 3,44% N: 4,81% Cl: 18,1%
Hallado: C: 51,7% H: 3,30% N: 4,60% Cl: 18,5%

Ejemplo 26

Acido 7-(alfa-carboxifenilacetamido)-3-metil-cef-
-3-em-4-carboxílico

20. Se añaden 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina a
una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 30 ml de
acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución límpida obtenida
se enfría a 0°C y se añaden 6,8 g (0,01 moles) de dipenta-
clorofeniléster de ácido fenilmalónico. La disolución se



- agita a 0°C durante una hora y después se evapora el acetato de etilo al vacío. El residuo se toma en acetato de etilo y la disolución se mezcla en 50 ml de disolución acuosa de bicarbonato sódico. La fase acuosa se separa, se lava con 20 ml de acetato de etilo y después se recubre con 50 ml de acetato de etilo y se acidula a pH = 2 con ácido clorhídrico acuoso 4n. Se separa la fase de acetato de etilo, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora al vacío. El residuo se tritura con una pequeña cantidad de éter para obtener 3 g (79%) de ácido 7-(alfa-carboxifenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico. El polvo amorfo blanco funde a 180-181°C. Grado de pureza: 98% (determinado por acidimetría). - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 27

15. Tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-pentaclorofenoxycarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico
- Se añaden 18 ml (0,2 moles) de piridina a una suspensión de 38 g (0,1 moles) de hidrocloreuro de tricloroetiléster de 7-ADCA en 400 ml de cloruro de metileno. La disolución límpida obtenida se enfría a 0°C y se añaden a pequeñas porciones 68 g (0,1 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 4 horas y después el precipitado separado se filtra. Se obtienen 68 g (90%) de tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-pentaclorofenoxycarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico; p.f.: 202°C. - - - - -
- 20.
- 25.



Bandas de absorción IR: 1790 cm^{-1} (lactama), 1745 cm^{-1} (éster), 1360 y 1390 cm^{-1} (pentaclorofenilo).

Análisis:

	Calculado:	C: 39,8%	H: 2,1%	N: 3,70%	Cl: 37,6%
5.	Hallado:	C: 39,74%	H: 2,05%	N: 3,52%	Cl: 37,49%

Ejemplo 28

Tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-benciloxicarbonylphenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

10. Se añaden 1,8 ml (0,02 moles) de piridina a una suspensión de 3,8 g (0,01 moles) de hidrocloreuro de tricloroetiléster de 7-ADCA en 30 ml de cloruro de metileno. La mezcla obtenida se enfría a 0°C y se añaden 5,16 g (0,01 moles) de benciléster-pentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas después de lo cual se evapora el disolvente y el residuo se
15. cristaliza a partir de etanol absoluto. Se obtienen 4,8 g de tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-benciloxicarbonilphenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico; p.f. 148-150°C.

Análisis:

20.	Calculado:	C: 52,45%	H: 2,87%	N: 4,70%	Cl: 17,60%
	Hallado:	C: 51,90%	H: 2,75%	N: 4,90%	Cl: 17,85%

Ejemplo 29

P-nitrofenaciléster del ácido 7-(alfa-pentacloro-



fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxíli-
co

5. Se añaden 1,6 ml (0,016 moles) de piridina a una disolución de 3,5 g (0,008 moles) de p-nitrofenaciléster de 7-ADCA en 50 ml de cloruro de metileno. La disolución se enfría a 0°C, se añaden 5,4 g (0,008 moles) de dipentacloro-feniléster de ácido fenilmalónico y la mezcla se agita durante 5 horas. La substancia separada se filtra. Se obtienen 5 g (80%) de p-nitrofenaciléster de ácido 7-(alfa-pentaclo-
10. rofenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxí-lico; p.f.: 188-190°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C: 47,60%	H: 2,7%	N: 5,4%	Cl: 22,3%
Hallado:	C: 47,94%	H: 2,64%	N: 5,30%	Cl: 23,6%

15. Ejemplo 30

Tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

20. Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina y 1 g (0,01 moles) de fenol a una suspensión, a 0°C, de 7,55 g (0,01 moles) de tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-pentaclo-rofenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxí-lico en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se lava con ácido clorhí-



30 3/4

drico acuoso 2n. La disolución se seca y se evapora. El residuo se trata con etanol absoluto. Se obtienen 4,4 g (75%) de tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico; p.f.: 120-125°C.

5. $R_f = 0,7$ (en Sistema 13). - - - - -

Ejemplo 31

Acido 7-(alfa-fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

10. Se añaden 1,4 ml (0,01 moles) de trietilamina a una suspensión de 1,9 g (0,005 moles) de hidrocloruro de tricloroetiléster de 7-ADCA en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfría a 0°C, se añaden 2,5 g (0,005 moles) de feniléster-pentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico y la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora.
15. Después de ello la agitación se prosigue durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 2n y después se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 2n y 2 g de zinc activado. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase de cloruro de metileno se separa, se lava con agua y se extrae con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico.
20. La disolución alcalina acuosa se lava con acetato de etilo y después se cubre con acetato de etilo y se acidula a pH = 2 con ácido clorhídrico acuoso 2n. La fase de acetato de etilo se separa y se evapora. El residuo se tritura con éter de diisopropilo para obtener 1,5 g (66%) de ácido 7-(alfa-



30 JUL 1961

fenoxicarbonilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico. La sustancia cristalina blanca funde a 176-178°C. - -

Ejemplo 32

Acido 7-(alfa-carboxipropilacetamido)-3-metil-cef-

5. -3-em-4-carboxílico

Se añaden 5,6 ml (0,04 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,2 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 50 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución límpida obtenida se enfría a 0°C y se añaden 6,24 g (0,01 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido etilamónico. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas. La disolución límpida obtenida se evapora y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La disolución se lava con ácido clorhídrico acuoso 2n y agua, se seca y se evapora. El residuo se tritura con éter de diisopropilo para obtener 2,2 g (65%) de ácido 7-(alfa-carboxipropilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico; p.f.: 178-180°C. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C: 47,5%	H: 5,1%	N: 8,2%
20.	Hallado:	C: 46,9%	H: 5,3%	N: 8,5%

Ejemplo 33

Tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-carboxipropilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

Se añaden 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina a



- una suspensión de 3,8 g (0,01 moles) de hidrocloreuro de tricloroetiléster de 7-ADCA en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfría a 0°C y se añaden 6,24 g (0,01 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido etilmalónico. La temperatura de la mezcla asciende a +5°C y después de 30 minutos de agitación se obtiene una disolución límpida. La mezcla se agita durante 3 horas, después de lo cual se lava con ácido clorhídrico acuoso 2n y agua, se seca y se evapora. El residuo se trata con éter. Se obtienen 3,5 g (77%) de tricloroetiléster de ácido 7-(alfa-carboxipropilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico; p.f.: 155-160°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Análisis:

Calculado:	C: 39,3%	H: 3,7%	N: 6,1%	Cl: 22,9%
Hallado:	C: 38,5%	H: 3,5%	N: 6,0%	Cl: 22,0%

15. Ejemplo 34

Acido 7-(alfa-carboxi-p-clorofenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

- Se añaden 5,6 ml (0,04 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 50 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución límpida obtenida se enfría a 0°C y se añaden 7,1 g (0,01 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido p-clorofenilmalónico a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no ascienda por encima de +5°C. La disolución límpida obtenida se agita duran
- 20.



te 30 minutos, después de lo cual se evapora el acetonitrilo. El residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo, la disolución se lava con 2x10 ml de ácido clorhídrico acuoso 2n y subsiguientemente con agua, se seca y el disolvente se evapora. El residuo se tritura con éter para obtener 3,3 g (80%) de ácido 7-(alfa-carboxi-p-clorofenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico como polvo amorfo blanco. Grado de pureza: 99% (determinado por acidometría). - - - - -

Análisis:

10.	Calculado:	C: 49,8%	H: 3,66%	N: 6,84%	Cl: 8,55%
	Hallado:	C: 47,9%	H: 3,48%	N: 6,70%	Cl: 8,30%

Ejemplo 35

Acido 7-(alfa-carboxi-o-bromofenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

15. Se añaden 5,6 ml (0,04 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 7-ADCA en 50 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. La disolución obtenida se enfría a 0°C y se añaden 7,5 g de dipentaclorofeniléster de ácido o-bromofenilmalónico a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no ascienda por encima de +5°C. La disolución límpida obtenida se agita durante 30 minutos, después de lo cual se evapora el acetonitrilo. El residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo. La disolución de acetato de etilo se lava con ácido clorhídrico acuoso 2n, se seca y



se evapora el disolvente. El residuo se tritura con éter de etilo para obtener 3,6 g (80%) de ácido 7-(alfa-carboxi-o-bromofenilacetamido)-3-metil-cef-em-4-carboxílico con un grado de pureza de 98% (determinado por acidometría). - - -

5.

Análisis:

Calculado:	C: 44,8%	H: 3,29%	N: 6,16%	Br: 17,6%
Hallado:	C: 43,9%	H: 3,10%	N: 6,00%	Br: 17,05%

Ejemplo 36

10.

Sal bisódica de ácido 6-(alfa-carboxi-p-clorofenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

15.

Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 6-APA en 50 ml de cloruro de metileno. La disolución obtenida se enfría a 0°C y se añaden 7,1 g (0,01 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido p-clorofenilmalónico. La mezcla se agita a esta temperatura durante una hora. La disolución límpida obtenida se neutraliza a pH = 7 con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase alcalina acuosa se separa, se lava con acetato de etilo y se seca por congelación. Se obtienen

20.

3,85 g (80%) de sal bisódica de ácido 6-(alfa-carboxi-p-clorofenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico. Grado de pureza: 98,5% (determinado por yodometría) o 97% (determinado por acidometría), respectivamente. - - - - -



Análisis:

Calculado:	C: 44,8%	H: 3,29%	N: 6,15%	Cl: 7,70%
Hallado:	C: 43,5%	H: 3,33%	N: 6,25%	Cl: 7,20%

Ejemplo 37

5. Sal bisódica de ácido 6-(alfa-carboxi-o-bromofenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

- Se añaden 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina a una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de 6-APA. La disolución obtenida se enfría a 0°C y se añaden 7,5 g (0,01 moles) de dipentaclorofeniléster de ácido o-bromofenilmalónico. La mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora. La disolución límpida obtenida se extrae con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La disolución alcalina acuosa se lava con acetato de etilo y se seca por congelación.
10. Se obtienen 3,7 g (75%) de sal bisódica de ácido 6-(alfa-carboxi-o-bromofenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico. Grado de pureza: 99,5% (determinado por yodometría) o 98,5% (determinado por acidometría), respectivamente. - - -

Análisis:

20. Calculado:	C: 40,8%	H: 3,00%	N: 5,60%	Br: 16,0%
Hallado:	C: 39,2%	H: 2,98%	N: 5,15%	Br: 16,55%

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España,

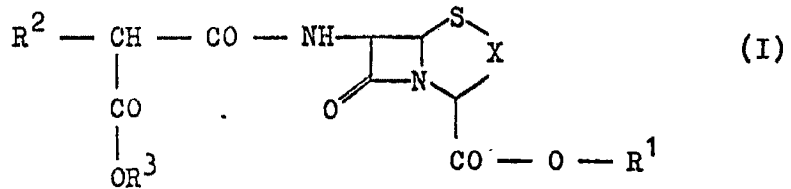
30 JUL. 

sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de amidas y sus sales, particularmente de amidas de ácido, de la fórmula general (I) o de sus sales - - - - -

5.



en que - - - - -

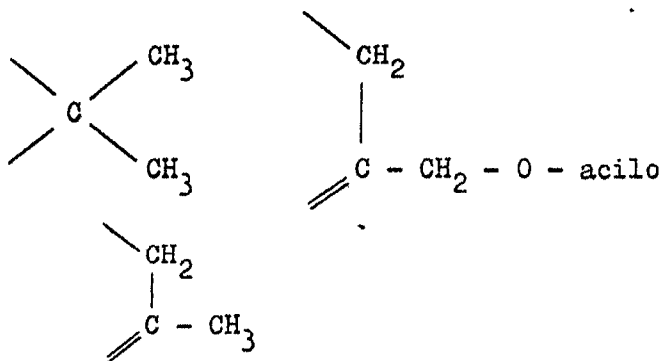
10. R¹ significa hidrógeno o un grupo formador de éster o sal fácilmente eliminable, preferentemente un grupo trialquil amina, trialquilsililo, tricloraetilo, acetoximetilo, fenacilo, fenacilo substituido, fenilo o bencilo substituidos, - - - - -

15. R² significa hidrógeno, grupo alquilo, grupo alqueno, grupo alquilo que tiene un substituyente arilo o heterocíclico (preferentemente furilo o tienilo), un grupo arilo que tiene un substituyente alquilo (preferentemente xililo) o un grupo arilo, aralquilo o heterocíclico (preferentemente un grupo fenilo, tienilo o furilo) que tiene opcionalmente uno o más substituyentes, - - - - -



R³ significa hidrógeno o un grupo arilo, alquilo, cicloalquilo o aralquilo opcionalmente sustituido, y - - - - -

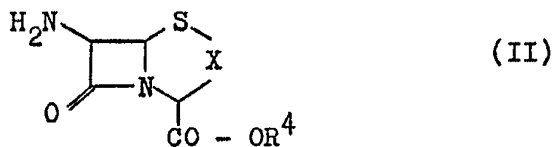
X significa un grupo de las fórmulas - - - - -



caracterizado por acilar un compuesto de la fórmula general

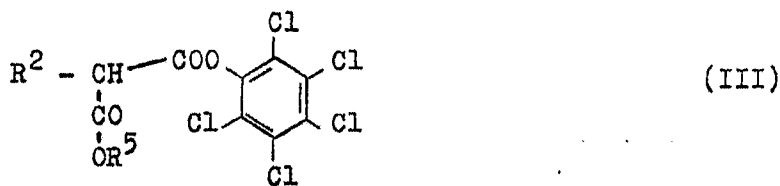
5.

(II) - - - - -



en que X tiene los mismos significados que los definidos anteriormente y R⁴ es un grupo formador de éster fácilmente eliminable, preferentemente un grupo trialquilamino, trialquilsililo, tricloroetilo, acetoximetilo, fenacilo, fenacilo sustituido, fenilo o bencilo sustituidos, o una sal formada preferentemente con un metal alcalino o una trialquilamina, con un éster de la fórmula general (III) - - - -

10.

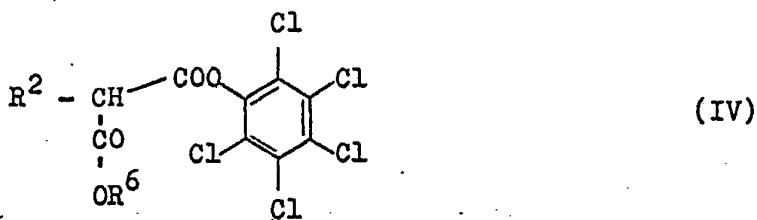




30 JUL.

5. en que R² tiene los mismos significados que los definidos anteriormente y R⁵ significa un grupo arilo, alquilo, cicloalquilo o aralquilo opcionalmente sustituido y, si se desea, el sustituyente o sustituyentes R⁴ y/o R⁵ del producto obtenido se escinden y/o, si se desea, el producto obtenido se convierte en su sal o una sal se convierte en el ácido libre. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la acilación se realiza utilizando un éster de la fórmula general (IV) - - - - -



en que R² tiene los mismos significados que los definidos anteriormente y R⁶ es - - - - -

15. (i) un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo que tiene un sustituyente halógeno, nitro, alquilo, alcoxi, acilo, carbamoilo o dialquilamino, - - - - -

20. (ii) un grupo cicloalquilo con C₃₋₇ (tal como ciclohexilo o ciclopentilo) que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno o alquilo o que está opcionalmente condensado con un grupo



arilo (tal como indanilo), o - - - - -

(iii) un grupo bencilo que tiene opcionalmente un
substituyente halógeno, alquilo, alcoxi, aci-
lo, nitro o dialquilamino. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,
caracterizado porque la acilación se realiza en presencia
de una base terciaria, preferentemente una trialquilamina,
piridina o N,N-dialquilanilina. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 3, caracterizado porque, para la preparación
de ácido 7-(alfa-carboxifenilacetamido)-3-metilcefalospo-
ránico o alfa-carboxibencilpenicilina, la acilación se reali-
za en presencia de por lo menos 2 y preferentemente 3 equi-
valentes molares de una base terciaria, calculado respecto
15. a la cantidad del agente acilante. - - - - -

20. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 3, caracterizado porque para la preparación
de una alfa-(fenoxi halogenado)-carbonilbencilpenicilina,
preferentemente alfa-(pentaclorofenoxi)-carbonil-bencilpeni-
cilina o alfa-benciloxicarbonil-bencilpenicilina, ácido 7-
[alfa-(benciloxicarbonilo)-fenilacetamido]-3-metilcefalospo-
ránico o un ácido 7-[alfa-(fenoxicarbonilo halogenado)-fenil-
acetamido]-3-metilcefalosporánico, preferentemente ácido
7-[alfa-(pentaclorofenoxicarbonilo)-fenilacetamido]-3-metil-
25. cefalosporánico, la acilación se realiza en presencia de



30 JUL

hasta 1,5 y preferentemente 1 equivalentes molares de base terciaria calculado respecto a la cantidad del agente acilante. - - - - -

5. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se utiliza como agente acilante dipentaclorofeniléster de ácido fenilmalónico o dipentaclorofeniléster de ácido 3-tienil-, 3-furil-, 3-metoxifenil-, 4-metoxifenil-, 3-piridil- o-clorofenil-, o-bromofenil-, p-clorofenil- u o-butoxifenilmalónico. - - - - -

10. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se utiliza como agente acilante pentaclorofeniléster-benciléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-5-indaniléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-etiléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-aliléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-acetoximetiléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-2,2,2-tricloroetiléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-p-nitrobenciléster de ácido fenilmalónico, pentaclorofeniléster-fenacetiléster de ácido fenilmalónico o pentaclorofeniléster-p-nitrofeniléster de ácido fenilmalónico. - - - - -

25. 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la acilación se realiza en presencia de un disolvente orgánico, preferentemente benceno, dioxano, éter, tetrahidrofurano o un hidrocarburo halogenado, particularmente diclorometano o dicloroeta-

no. -----

5. 9.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 8, caracterizado porque la acilación se rea-
liza a una temperatura del orden de -70°C a +30°C y prefe-
rentemente de 0°C a +10°C. -----

10.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS
Y SUS SALES". -----

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de cincuenta y una hojas, folia
das y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 30 JUL. 1975
P.A. M. CURELL SUÑOL

