

014 070/A61K

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA 413.634
DEL 12 ABRIL de 1.973.

Nº 439.963.

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION.

28 ENE. 1977

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey
07065 - ESTADOS UNIDOS.-

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBETENCION DE COMPUES
TOS DE D1-7-AZIDOCEFALOSPORINA.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
Nº 244.271 del 14 Abril 1.972.
Nº 267.845 del 30 Junio 1.972.
Nº 267.846 del 30 Junio 1.972
Nº 296.356 del 10 Octubre 1.972
Nº 336.561 del 5 Marzo 1.973

1 Las cefalosporinas son valiosas sustancias antibió-
ticas útiles en el tratamiento de las infecciones patóge-
nas en seres humanos y animales, además de ser útiles pa-
ra una variedad de aplicaciones industriales. Estos produc-
5 tos pueden ser preparados a partir de cefalosporinas como
la cefalosporina C y ácido 7 α -metoxi-7 β -(D-5-amino-5-carbo-
xivaleramido)-3-carbamiloiloximetil-3-cefem-4-carboxílico que
son recuperados de los caldos de fermentación producidos
cuando se cultivan variedades adecuadas de microorganismos.
10 Por ejemplo, la cefalotina puede ser preparada a partir de
la cefalosporina C sustituyendo la cadena lateral de amino-
adipoilo por un grupo 2-tienilacetilo. El ácido 7- β -tienil-
acetamido-7 α -metoxi-3-carbamiloiloximetil-3-cefem-4-carboxíli-
co, valioso antibiótico, puede ser preparado a partir del
15 ácido 7-aminocefalosporánico o ácido 7 α -metoxi-7 β -(D-5-ami-
no-5-carboxivaleramido)-3-carbamiloiloximetil-3-cefem-4-car-
boxílico por procedimientos descritos en la técnica. Sin
embargo, estos procedimientos para la preparación de cefa-
losporinas adolecen de varios inconvenientes. En primer lu-
20 gar, los rendimientos de cefalosporinas obtenidos por fer-
mentación son bajos y la sustitución del grupo aminoadipoi-
lo implica diversas etapas que son difíciles de poner en
práctica en escala comercial. También son conocidos en la
técnica otros procedimientos para la preparación de cefa-
25 losporinas a partir del núcleo de penicilina y métodos de

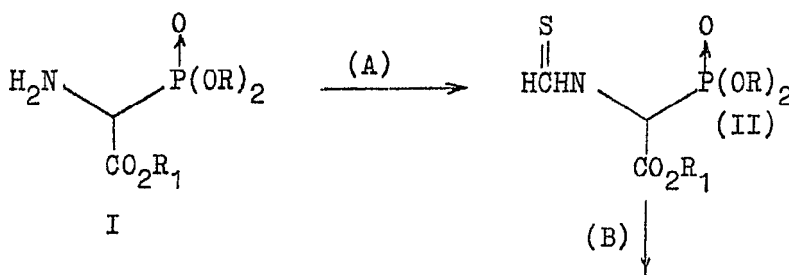
1 síntesis. Sin embargo, estos procedimientos son igualmen-
te difíciles de poner en práctica a escala comercial y
dan lugar a la obtención de rendimientos bajos de los pro-
ductos deseados. Por consiguiente, muchos investigadores
5 en este campo han buscado otros métodos adecuados para la
preparación de compuestos de cefalosporina en gran escala.

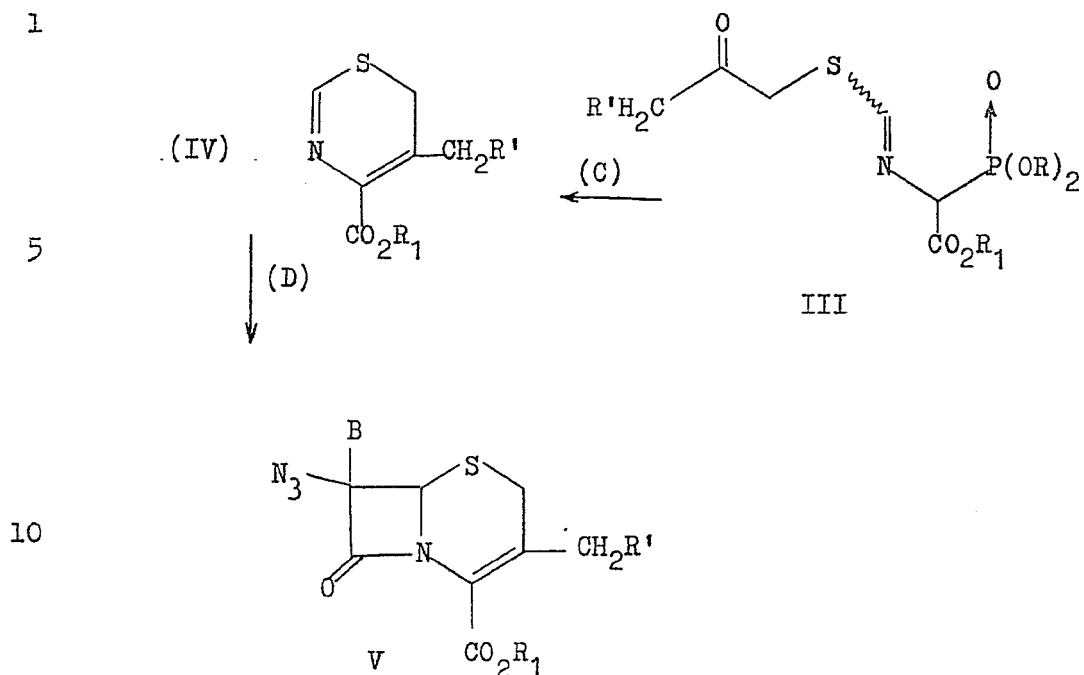
Un objeto de esta invención es proporcionar un nue-
vo método para la síntesis total de las cefalosporinas.
Otro objeto es proporcionar nuevos compuestos que son úti-
les como intermediarios en la preparación de compuestos
10 antibióticos de cefalosporina conocidos.

La invención se refiere además a nuevos compuestos
de cefalosporina que poseen propiedades antibióticas.
Otros objetos resultarán evidentes de la descripción deta-
llada de esta invención dada a continuación.
15

De acuerdo con esta invención, ahora se ha encontra-
do que pueden prepararse compuestos de 7-azidocefalospori-
na por los procedimientos indicados en el siguiente es-
quema de reacción:

20





donde B es H, CH₃ u OCH₃.

En el procedimiento (A), el material de partida, un éster de α-aminofosfonoacetato (I), se hace reaccionar con un éster tionofórmico para producir el correspondiente tioformamido-éster (II). En el proceso anterior pueden utilizarse diversos ésteres del material de partida (I). Así, son adecuados para uso en este procedimiento los ésteres fosfónicos, por ejemplo los ésteres dialquílicos inferiores o los ésteres diarílicos.

Son representativos de los ésteres que pueden ser empleados aquellos donde los grupos R pueden ser iguales

1 o diferentes y representan, por ejemplo, metilo, etilo,
propilo, butilo, pentilo, fenilo, bencilo y similares.
El grupo carboxi del compuesto fosfono de partida puede
5 estar bloqueado o protegido, preferiblemente mediante
el empleo de un grupo (R_1) que finalmente puede ser se-
parado para obtener la forma ácida libre de la cefalos-
porina sin rotura de la porción de β -lactama. Los grupos
protectores adecuados para este fin son muy conocidos en
esta técnica. Son ejemplos de grupos éster protectores
10 que pueden ser mencionados los de los alcoholes, fenoles,
etc. R_1 es preferiblemente un grupo alquilo o aralquilo
conteniendo de 1 a unos 20 átomos de carbono. Así, R_1
puede ser un grupo alquilo inferior como metilo, etilo o
terc-butilo, un grupo alquilo sustituido como ftalimido-
15 metilo, succinimidometilo, fenacilo, fenacilo sustituido
como p-bromofenacilo, un grupo etilo β -sustituido tal co-
mo 2,2,2-tricloroetilo, 2-metiltioetilo o 2-(p-metilfe-
nil)etilo, un grupo alquenilo como 3-butenilo, propenilo,
alilo, etc., un grupo alcoxialquilo como metoximetilo, un
20 grupo ariloxialquilo como p-metoxifenoximetilo, un grupo
aralquiloalquilo como benciloximetilo, bencilo o un gru-
po bencilo sustituido como p-nitrobencilo, p-metoxibenci-
lo, 3,5-dinitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo o 3,5-diclo-
ro-4-hidroxibencilo, benzohidrilo o un grupo benzohidri-
25 lo sustituido como p-metoxibenzohidrilo y similares. Los

1 grupos bloqueantes preferidos son metilo, terc-butilo,
fenacilo, p-bromofenacilo, p-nitrobencilo, 2,2,2-tricloro-
roetilo, p-metoxibencilo, benzohidrilo, metoximetilo y
p-metoxifenoximetilo.

5 Son ejemplos de materiales de partida (I) represen-
tativos que pueden ser mencionados el α -amino-dietilfos-
fonoacetato de tricloroetilo, α -amino-difenilfosfonoace-
tato de tricloroetilo, α -amino-dimetilfosfonoacetato de
fenilo, α -amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo,
10 α -amino-difenilfosfonoacetato de benzohidrilo, α -amino-
dimetilfosfonoacetato de terc-butilo, α -amino-dipropil-
fosfonoacetato de terc-butilo, α -amino-difenilfosfuro-
acetato de metilo, α -amino-dietilfosfonoacetato de fena-
cilo o de p-bromofenacilo, α -amino-dimetilfosfonoacetato
de metoximetilo, α -amino-dimetilfosfonoacetato de p-meto-
15 xifenoximetilo y α -amino-dimetilfosfonoacetato de p-nitro-
bencilo.

El procedimiento (A) que implica la conversión del
compuesto (I) en el correspondiente derivado tioformami-
do (II) se lleva a cabo haciendo reaccionar el fosfono-
20 acetato con un éster del ácido tionofórmico tal como un
éster alquílico inferior (C_1-C_6), a una temperatura que
oscila entre $0^\circ C$ y $100^\circ C$. Por ejemplo, la reacción puede
efectuarse con tionoformiato de etilo a $0^\circ C$. Generalmen-
te, se prefiere llevar a cabo la reacción en un medio di-
25

1 solvente inerte como benceno, tetracloruro de carbono,
 cloruro de metileno o hexano. Alternativamente, la reac-
 ción se lleva a cabo en presencia de sulfuro de hidróge-
 no líquido a la temperatura ambiente. Una vez completada
5 la reacción, se evapora el disolvente para dar el pro-
 ducto deseado.

 Otros procedimientos posibles de tioformilación
 del α -aminofosonoacetato son los siguientes:

 (a) Tioformiato de O-etilo o tionoformiato de etilo
10 a 0-30°C en disolventes como CCl_4 , CH_2Cl_2 , H_2S o en
 ausencia de disolvente;

 (b) Ditioformiato sódico o ditioformiato potásico
 a 0-30°C en disolventes como H_2O , H_2O -éter, H_2O -EtOH o
 H_2O -MeOH;

15 (c) $\text{H}_2\text{S} + \text{HCN}$ a 0-30°C en disolventes como MeOH,
 EtOH, H_2O , H_2O -MeOH o H_2O -EtOH.

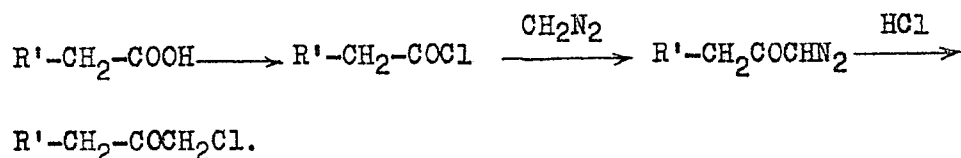
 La etapa (B) del procedimiento comprende la reac-
 ción del intermediario tioformamido (II) con una acetona
 sustituída de fórmula general $\text{R}'\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{X}$, donde R' repre-
20 senta hidrógeno; alcoxi inferior como metoxi, propoxi,
 etc., ariloxi (fenoxi, etc.), aralquiloxi (benciloxi, etc.),
 un grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior tal como metoxi-
 metoxi o un grupo tioheterocíclico tal como 5-(1-metil-
 tetrazolil)tio y 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio; haló-
25 geno (cloro, bromo o flúor); un grupo aciloxi como aceto-

1 xi, isobutiriloxi y similares; carbamoiloxi; carbamoil-
oxi N-sustituído; carbamoiloxi N,N-disustituído donde
los sustituyentes pueden ser alquilo, (preferiblemente
alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, v.g. metilo,
5 etilo, propilo, terc-butilo, hexilo); alquilo inferior
halogenado (v.g. tricloroetilo, etc.); alcoxi inferior
de 1 a 6 átomos de carbono (v.g. metoxi, etoxi, propoxi,
etc.); aralifático (v.g. bencilo, bencilo sustituído co-
mo p-metoxibencilo, fenetilo y fenetilo sustituído como
10 p-metoxifenetilo, p-aminofenetilo, etc.) o halógeno (clo-
ro, bromo o flúor). El término "alquilo inferior" en el
sentido utilizado aquí se refiere a los grupos alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono. X es halógeno (bromo, flúor,
yodo o cloro), mesiloxi, tosiloxi o trifluormetilsulfo-
15 niloxi. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas
comprendidas entre 0° y 50°C, en presencia de un aceptor
de ácidos para producir el correspondiente tioformimida-
to S-sustituído (III). Así, la reacción se lleva a cabo
convenientemente haciendo reaccionar el producto interme-
20 dio II con la acetona halogenada en presencia de aproxi-
madamente un equivalente de una base inorgánica, como un
carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato potá-
sico, NaH o bases orgánicas no nucleofílicas como diazo-
biciclononano y bis-1,8-(dimetilamino)naftaleno, a la
25 temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el

1 producto es aislado convenientemente filtrando la mezcla
de reacción y evaporando el filtrado a sequedad.

 Son ejemplos representativos de las acetonas susti-
tuídas que pueden ser empleadas la cloroacetona, 1-cloro-
5 3-acetoxi-acetona, 1-cloro-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio]-2-propanona, 1,3-dicloroacetona, 1-cloro-3-car-
bamoiloxi-acetona, 1-cloro-3-(N-tricloroetilcarbamoiloxi)-
acetona, 1-cloro-3-metoximetoxi-propan-2-ona, 1-cloro-3-
10 (N,N-di-p-metoxibencilcarbamoiloxi)acetona, 1-cloro-3-
fenoxiacetona, 1-cloro-3-(p-metoxibenciloxi)acetona, 1-
cloro-3-isobutiriloxi-2-propanona, 1-cloro-3-benciloxiace-
tona, 1-cloro-3-(p-nitrobenciloxi)acetona, 1-bromo-3-me-
toximetoxiacetona y 1-cloro-3-metoxiacetona. Las acetonas
sustituídas son compuestos conocidos o pueden ser fácil-
15 mente preparados siguiendo métodos conocidos en la técni-
ca. Por ejemplo, la 1-cloro-3-carbamoiloxiacetona se pre-
para convirtiendo la 1-cloro-3-acetoxiacetona en el dime-
tilcetal, hidrolizando este producto al compuesto 3-hidro-
xilado y haciendo reaccionar este producto con cianato
20 sódico y ácido trifluoracético en cloruro de metileno.
Otro método posible para la preparación de la acetona sus-
tituída implica la conversión del ácido en el haluro;
reacción del haluro de ácido para producir la correspon-
diente diazometilcetona que después se trata con HCl pa-
25 ra producir la clorometil-cetona como sigue:

1



5

10

El compuesto tioformimidato S-sustituído intermedio (III), por reacción con una base como un carbonato o hidruro de metal alcalino o un compuesto de organo-litio como fenil-litio, se convierte en el correspondiente compuesto de tiazina (IV) (Etapa C). Alternativamente, la tiazina puede ser producida por condensación del derivado tioformamido (II) y la acetona sustituida en presencia de más de un equivalente de la base aproximadamente. Así, la tiazina se produce casi exclusivamente cuando se emplean dos o más equivalentes de carbonato potásico en la reacción de condensación.

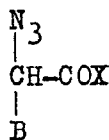
15

20

La Etapa D implica la reacción del compuesto de tiazina IV con un reactivo azidoacetílico en presencia de un aceptor de ácidos y preferiblemente en un medio disolvente, a temperaturas que varían entre -78°C y 30°C , para dar el compuesto 7-azido (V).

Los reactivos azidoacetílicos de especial interés responden a la fórmula siguiente:

25

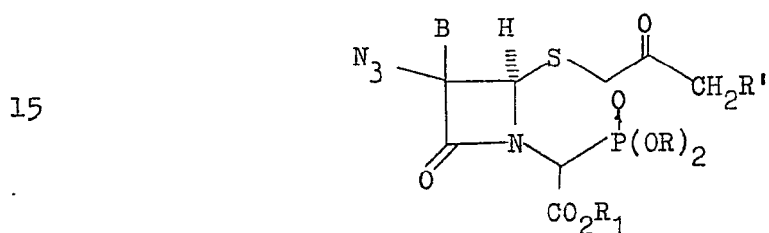


1 donde B es hidrógeno, metilo o metoxi y X es halógeno,
OSO₂CF₃ u OSO₂CH₃. La reacción se lleva a cabo preferi-
blemente a temperaturas bajas, por ejemplo alrededor de
0°C y en presencia de una cantidad suficiente de base,
5 tal como una amina terciaria, que actúa como aceptor de
ácido y, además, cataliza la ciclación de la tiazina in-
termedia. Así, la reacción se lleva a cabo convenientemente
agregando una solución de la azida en cloruro de
metileno sobre una solución fría de la tiazina y una ami-
10 na terciaria como trietilamina en el mismo disolvente;
la amina se encuentra presente en ligero exceso sobre la
cantidad equimolecular. La mezcla de reacción se agita
en frío hasta que la formación del compuesto de 7-azido-
cefalosporina deseado es completa. El haluro de azidoace-
15 tilo y el haluro de 2-azido-2-metilacetilo son conocidos
y pueden ser preparados por procedimientos también cono-
cidos. La preparación del haluro de 2-azido-2-metoxiace-
tilo y de los sulfonatos de azidoacetilo está descrita
más adelante.

20 Son ejemplos de compuestos de tiazina representati-
vos (IV) que pueden ser mencionados el 5-acetoximetil-6H-
1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 5-metil-6H-
1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo, 5-benciloximetil-6H-
1,3-tiazin-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 5-carba-
25 moiloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxiben-

1 cilo, 5-isobutiriloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato
de metoximetilo, 5-(N,N-di-p-metoxibencil)-carbamoiloxi
metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo,
5-(N-2,2,2-tricloroetil)-carbamoiloximetil-6H-1,3-tiazin-
5 4-carboxilato de p-metoxibencilo y similares.

Alternativamente, el compuesto 7-azido deseado (V)
se obtiene por reacción de una mezcla del compuesto acíclico (III) y el compuesto de tiazina cíclico (IV) o del
compuesto acíclico (III) per se con el reactivo azido-
10 acetílico bajo las condiciones descritas. Cuando el com-
puesto acíclico (III) per se se hace reaccionar con el
haluro de azido-acetilo, se postula que se forma un com-
puesto cíclico intermediario de estructura



20 y que este producto es después ciclado bajo las condicio-
nes de reacción al compuesto 7-azido deseado (V).

Debe observarse que cuando B es hidrógeno, la reac-
ción que implica el reactivo azido-acetílico da lugar a
la producción de una 7- α -azido-cefalosporina mientras que
cuando B es CH₃ u OCH₃, la reacción del haluro de azido-
25 metoxiacetilo o del haluro de azidometilacetilo produce
un compuesto 7 β -azido.

1 Como ya se ha indicado, el precursor acíclico de la
tiazina, o una mezcla de los compuestos acíclico y de tiazina,
puede ser utilizado para producir la 7-azido-cefalosporina.
Sin embargo, generalmente se prefiere hacer reaccionar el reactivo
5 azidoacetílico con la tiazina, ya que en estas condiciones se
obtienen rendimientos máximos de los compuestos de cefalosporina
deseados.

 En la serie antes descrita de reacciones, el grupo fosfonato
se utiliza como grupo activante y finalmente es escindido en la
10 preparación del intermediario de tiazina. Otros compuestos de
partida con grupos activantes como $\overset{+}{\text{P}}\text{R}_3$; $\overset{+}{\text{S}}\text{R}_2$; $\overset{\text{O}}{\underset{+}{\text{S}}}\text{-R}$ o $\overset{+}{\text{Si}}\text{R}_3$, donde R es alquilo inferior
(preferiblemente metilo) o arilo (v.g. fenilo, etc.) pueden emplearse
como material de partida (I) en la reacción con un éster tionofórmico
15 y finalmente escindirse en la preparación de la tiazina intermedia.

 Los nuevos compuestos de 7 α -azido-cefalosporina obtenidos
así (donde B es hidrógeno) aparecen como mezclas de los enantiómeros
d y l que pueden ser resueltas por métodos conocidos en esta técnica
20 para obtener las formas ópticamente activas.

 Puede observarse que el sustituyente en la posición 3 del núcleo
de cefalosporina puede ser convertido en otros sustituyentes R' o
fácilmente reemplazado por los mismos según métodos conocidos. Por
ejemplo, por tratamiento de los 3-acetoximetilcefalosporanatos de esta
25 forma.

1 invención con un reactivo o combinación de reactivos ade-
cuados, es posible introducir diversos sustituyentes del
acetoxi en la posición 3 del núcleo de cefalosporina. Los
reactivos adecuados son, por ejemplo, fosgeno y una amina
5 secundaria, isocianatos, toluensulfatos de metales al-
calinos, azidas de metales alcalinos, polihidroxibenceno,
N-alquil(inferior)indol, tiourea, mercaptanos, pentaclo-
ruro de fósforo, tiocianatos, xantatos de cicloalquilo,
piridina, ácido tiobenzoico, N-alquil- y N,N-dialquil-tio-
10 ureas o N-alquil- y N,N-dialquiltiocarbamatos de metales
alcalinos y similares.

Así, por reacción con un compuesto de amonio cua-
ternario, por ejemplo piridina, la 3-acetoxicefalosporina
se convierte en el correspondiente compuesto 3-piridinom-
15 etílico. Alternativamente, las 3-acetoxicefalosporinas,
por tratamiento con acetilesterasa cítrica, se convierten
en los correspondientes compuestos 3-hidroximetílicos que
pueden ser acilados para producir otros compuestos 3-acil-
oximetílicos como carbamoiloximetílicos o aciltiometíli-
20 cos. Análogamente se preparan otros compuestos de cefalos-
porina 3-sustituídos siguiendo procedimientos muy conoci-
dos en esta técnica.

Un método para la introducción de un radical N,N-
dialquil(inferior)carbamoiloximetilo o aminocarboniloxi-
25 metilo heterocíclico en la posición 3 de estos productos,

1 consiste en tratar un análogo 3-hidroximetilado y un áci-
do 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalos-
poránico con fosgeno y una dialquil(inferior)amina, en
presencia de una base. De esta forma pueden obtenerse los
5 siguientes productos: dl-3-(N,N-dimetilcarbamoiloximetil)-
7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico y
dl-3-(pirrolidinilcarboniloximetil)-7-metoxi-7-(2-tienil-
acetamido)decefalosporanato sódico.

 Los productos de carbamoiloximetilcefalosporina
10 N-monosustituídos se obtienen por tratamiento de un 3-hi-
droximetil-7-amidodecefalosporanato con un isocianato ade-
cuado. De esta forma se obtiene el dl-3-(N-metilcarbamoil-
oximetil)-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato
sódico por tratamiento de dl-3-hidroximetil-7-metoxi-7-
15 (2-tienilacetamido)decefalosporanato sódico con isociana-
to de metilo en presencia de bicarbonato sódico.

 El carbamoiloximetilo no sustituido puede obtenerse
escindiendo un compuesto carbamoiloximetílico N-monosus-
tituido o N-disustituído tal como un compuesto N,N-di-p-
20 metoxibencilcarbamoiloximetílico o N-2,2,2-tricloroetil-
carbamoiloximetílico. Otro método posible para la obten-
ción del grupo carbamoiloximetilo en la posición 3 impli-
ca el tratamiento del análogo 3-hidroximetilado con iso-
cianato de tricloroacetilo o con isocianato de clorosul-
25 fonilo, seguido de hidrólisis.

1 Los siguientes ejemplos incluyen como realizacio-
nes ilustrativas de los diversos procedimientos antes des-
critos.

EJEMPLO 1

5 α -Tioformamido-dietilfosfonoacetato de tricloroetilo

Una solución de 2,224 g (6,5 milimoles) de α -amino-
dietilfosfonoacetato de tricloroetilo en 2,5 ml de tetra-
cloruro de carbono se agrega gota a gota y a lo largo de
20 minutos sobre una solución agitada y enfriada con hie-
lo de 0,640 g (7,1 milimoles) de tionoformiato de etilo
10 en 1,0 ml de tetracloruro de carbono. La solución resul-
tante se agita durante 2 horas más a 0°C y después duran-
te 15 horas a la temperatura ambiente. Por evaporación del
disolvente a vacío queda un aceite amarillo. El producto
15 crudo se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice utili-
zando una mezcla 8:2 de éter etílico y acetona como di-
solvente eluyente para dar α -tioformamido-dietilfosfono-
acetato de tricloroetilo en forma de aceite.

El correspondiente éster metílico se prepara en la
20 misma forma a partir de α -amino-dietilfosfonoacetato de
metilo: IR (CCl₄): 3195, 1751, 1427, 1295, 1239 y 1031 cm⁻¹;
RMN (CDCl₃) τ : 8,65 (t, escindido, 6, J = 7 Hz, CH₂CH₃,
6,18 (s, 3, CH₃) 5,80 (p escindido, 4, CH₂CH₃), 3,96 (d
de d, 1, J = 22 Hz y J = 8,5 Hz, CH), 0,50 (d, 1, J = 6 Hz,
25 S=CH) y 0,27 (m ancho, 1, NH).

1

EJEMPLO 2N-(Tricloroetoxicarbonil-dietilfosfonometil)tioformimida-
to de 2-oxopropilo

Una solución de 0,470 g (5,08 milimoles) de cloro-
 2-propanona en 4 ml de acetona se agrega gota a gota a lo
 largo de 15 minutos sobre una mezcla rápidamente agitada
 de 1,783 g (4,62 milimoles) de α -tioformamido-dietilfosfo-
 noacetato de tricloroetilo, 0,702 g (5,08 milimoles) de
 carbonato potásico y 6 ml de acetona. Después de haber agi-
 tado durante 15 horas a la temperatura ambiente, la mezcla
 se diluye con 30 ml de cloruro de metileno y se filtra para
 separar las sales. El filtrado se evapora a presión reduci-
 da para dar N-(tricloroetoxicarbonil-dietilfosfonometil)-
 tioformimidato de 2-oxopropilo.

15

El correspondiente éster metílico se prepara a par-
 tir de α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de metilo de
 manera similar: IR (CCl_4): 1751, 1733, 1597, 1263, 1155,
 1055, 1028 y 972 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3): τ 8,67 (t, 6, $J = 7$ Hz
 CH_2CH_3), 7,66 (s, 3, COCH_3), 6,20 (s, 3, CH_3), 6,16 (s,
 2, GOCH_2), 5,83 (d de q, 4, $J = 8$ Hz y $J = 7$ Hz, CH_2CH_3)
 5,36 (d, 1, $J = 21$ Hz, CH) y 1,59 (d, 1, $J = 4$ Hz, =CH).

20

EJEMPLO 3dl-7 α -Azido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tricloroetilo

A una solución agitada y enfriada con hielo de
 1,821 g (4,43 milimoles) de N-(tricloroetoxicarbonil-

25

1 dietilfosfonometil)tioformimidato de 2-oxopropilo y
0,496 g (4,9 milimoles) de trietilamina en 25 ml de clo-
ruro de metileno seco se añaden gota a gota y a lo largo
de 2 horas 0,585 g (4,9 milimoles) de cloruro de azido-
5 acetilo en 15 ml de cloruro de metileno. La solución re-
sultante se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante
1 hora más a 0°C y después se lava tres veces con 25 ml
de agua cada vez y una vez con 25 ml de salmuera saturada
y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del di-
10 solvente a presión reducida queda un aceite que se cromatografía sobre 40 g de gel de sílice utilizando un gradiente disolvente de acetato de etilo y benceno para dar dl-7 α -azido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tricloroetilo.

El correspondiente éster metílico se prepara de forma análoga a partir de N-(metoxicarbonildietilfosfonometil)tioformimidato de 2-oxopropilo; IR (CCl₄): 2115, 1790, 1735, 1370, 1300, 1241, 1209 y 1125 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): 7,85 (s, 3, 3-CH₃), 6,75, 6,48 (AB q, 2, J = 17 Hz, 2-CH₂), 6,08 (s, 3, CO₂CH₃), 5,45 (d, 1, J = 2 Hz, H₆ o H₇) y 5,33 (d, 1, J = 2 Hz, H₆ o H₇); espectro de masas: m/e 254, 226 y 171.

EJEMPLO 4

α -Tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

25 Se disuelven 0,11 g de α -amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en cloruro de metileno y se introduce

1 en un tubo de paredes gruesas que puede ser cerrado con
tapa. El cloruro de metileno se separa haciendo pasar una
corriente de nitrógeno. Se agregan al tubo 0,1 ml de tio-
noformiato de etilo y manteniendo la corriente de nitró-
5 geno en el tubo se introduce este último en un baño de hie-
lo seco y acetona. Se condensa sulfuro de hidrógeno en el
tubo hasta dar alrededor de 0,1 ml. Entonces se cierra el
tubo y se saca del baño de hielo. Al cabo de media hora
aproximadamente, el tubo se sacude para mezclar su conte-
10 nido y después se deja en reposo durante la noche. Se en-
fría el tubo en un baño de hielo seco y acetona y se reti-
ra la tapa. La mezcla de reacción resultante se deja alcan-
zar lentamente la temperatura ambiente, burbujeando nitró-
geno para separar las trazas finales de sulfuro de hidró-
15 geno. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se
filtra. La solución resultante se evapora para dar 0,166 g
de α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxipencilo
crudo.

20 Una preparación mayor que comprende 4 g de material
crudo se introduce en una columna de 60 g de gel de sílice
y se eluye con acetato de etilo. Se recogen fracciones de
10 ml después de un frente de unos 100 ml. Las fracciones
10-22 contienen 2,8 g de producto.

25 IR (CCl_4) μ : 3,14, 5,72, 6,61, 7,00, 8,01 y 9,65;
RMN (CDCl_3): 8,78 (t, 3, J = 7 Hz, CH_2CH_3), 8,73 (t, 3,

1 J = 7 Hz, CH_2CH_3) 6,20 (s, 3, ArOCH_3), 5,88 (m, 4, CH_2CH_3),
4,81 (s, 2, ArCH_2), 3,96 (d de d, 1, J = 8,5 y J = 22 Hz,
CH), 3,11 (d, 2, J = 9 Hz, ArH), 2,66 (d, 2, J = 9 Hz, ArH)
y 0,55 (d, 1, J = 5 Hz, HCS).

5

EJEMPLO 5

N-(p-Metoxibenciloxicarbonil-dietilfosfonometil)tioformi- midato de 2-oxopropilo

Una solución de 58 mg (0,155 milimoles) de α -tiofor-
mamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en 0,5 ml de
10 acetona se trata sucesivamente con 23 mg (0,166 milimoles)
de carbonato potásico y 13,5 μl (0,168 milimoles) de cloro-
2-propanona. La mezcla resultante se agita en un matraz ta-
pado a la temperatura ambiente durante 14,5 horas, después
se diluye con 2 ml de cloruro de metileno seco y se fil-
15 tra. Por evaporación del filtrado a presión reducida se
obtienen 60 mg de N-(p-metoxibenciloxicarbonil-dietilfosfono-
metil)-tioformimidato de 2-oxopropilo en forma de aceite.

IR (CCl_4) μ : 5,75, 6,20, 6,28, 6,62, 8,00, 8,50,
8,68, 9,71 y 10,24; RMN (CDCl_3) δ : 8,73 (t, 6, J = 7 Hz,
20 CH_2CH_3), 7,73 (s, 3, COCH_3), 6,20 (s, 5, OCH_3 y OCH_2),
5,90 (d de d, 4, J = 7 Hz y J = 7,5 Hz, CH_2CH_3), 5,35
(d, 1, J = 21 Hz, CH), 4,83 (s, 2, CH_2Ar), 3,14 (d, 2,
J = 9 Hz, ArH), 2,66 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) y 1,60 (d, 1,
25 J = 4 Hz, $-\text{N}=\text{CH}-$).

1

EJEMPLO 6

5-Metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo y

5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo

5-Metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo

5

A. Una solución de 59 mg de N-(p-metoxibenciloxicarbonil-
dietilfosfonometil)tioformimidato de 2-oxopropilo en 0,5
ml de acetona se agita con 25 mg de carbonato potásico en
polvo durante 21 horas a la temperatura ambiente y bajo

10

atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluye
con cloruro de metileno y se filtra. Por evaporación del
filtrado a vacío se obtiene un aceite que se disuelve en
4 ml de tetracloruro de carbono, se lava dos veces con
2 ml de agua cada vez y una vez con 4 ml de salmuera satu-
rada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a va-

15

cío para dar 35 mg de 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de
p-metoxibencilo en forma de aceite amarillo.

20

IR (CCl₄) μ : 5,81; 6,20, 6,61, 7,68, 8,03, 8,49,
9,38 y 9,58; RMN (CDCl₃) τ : 7,80 (s, 3, CH₃), 6,73 (s,
escindido, 2, CH₂), 6,18 (s, 3, OCH₃), 4,73 (s, 2, ArCH₂),
3,10 (d, 2, J = 9 Hz, ArH), 2,93 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) y
1,72 (s, 1, -N=CH-).

25

B. Una mezcla de 188 mg (0,5 milimoles) de α -tioformami-
do-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo, 152 mg (1,1
milimoles) de carbonato potásico en polvo y 44 μ l (0,55
milimoles) de cloro-2-propanona en 2,5 ml de acetona se

1 agita a la temperatura ambiente y en atmósfera de nitró-
geno. Después de 22 horas de agitación, se filtra la mez-
cla y se lavan las sales con acetona. El filtrado y las
aguas de lavado combinados se evaporan a vacío hasta dar
5 un residuo oscuro que se sacude tres veces con 2 ml cada
vez de tetracloruro de carbono. Los extractos combinados
se lavan dos veces con 2 ml de agua cada vez y una vez con
2 ml de salmuera saturada, se secan sobre sulfato magnési-
co y evaporan a vacío para dar 116 mg de 5-metil-6H-1,3-
10 tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo como aceite naran-
ja.

5-Metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo

Por procedimientos análogos, se prepara 5-metil-6H-
1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo a partir de N-(metoxi-
15 carbonil-dietilfosfonometil)tioformimidato de 2-oxopropilo
o de α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de metilo.

IR (CCl_4) μ : 5,81, 6,39, 6,97, 7,66, 8,00 y 9,29;
RMN (CDCl_3) τ : 7,70 (s, 3, CH_3), 6,63 (s escindido, 2,
20 CH_2), 6,10 (s, 3, CO_2CH_3) y 1,60 (s, 1, $-\text{N}=\text{CH}-$).

EJEMPLO 7

dl-7 α -Azido-3-metil-decefalosporanato de p-metoxibencilo

Una solución de 34 mg (0,123 milimoles) de 5-metil-
6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 1 ml de
25 cloruro de metileno seco se agita en un baño de hielo ba-
jo atmósfera de nitrógeno. Se añaden a la solución, me-

1 diante una jeringa, 19 μ l (0,136 milimoles) de trietil-
 amina. Después se añade gota a gota, durante 30 minutos,
 una solución de 12 μ l (0,136 milimoles) de cloruro de azi-
5 doacetilo en 1 ml de cloruro de metileno seco. La solu-
 ción resultante se agita durante hora y media más a 0°C,
 después se diluye con 4 ml de cloruro de metileno, se la-
 va dos veces con 2 ml de agua cada vez y una vez con 4 ml
 de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico y
 se evapora a vacío para dar 42 mg de un aceite pardo ama-
10 rillento. El producto crudo se purifica por cromatografía
 preparativa en capa fina sobre una placa de gel de sílice
 GF de 0,5 mm. Desarrollando con acetato de etilo al 10 %
 en benceno se obtiene una banda neta visible en ultravio-
 leta que proporciona 10 mg de dl-7 α -azido-3-metil-docefa-
15 losporinato de p-metoxibencilo después de extraer con éter
 etílico.

 IR (CCl₄) μ : 4,74, 5,59, 5,80, 6,20, 6,61, 7,22,
 7,34, 7,69, 8,01, 8,12, 8,29, 8,50, 8,91 y 9,59; RMN
 (CDCl₃) δ : 7,92 (s, 3, CH₃), 6,82, 6,55 (AB q, 2, J =
20 18 Hz, 2-CH₂), 6,18 (s, 3, OCH₃), 5,52 (d, 1, J = 1,6 Hz,
 7H o 6H), 5,40 (d, 1, J = 1,6 Hz, 6H o 7H), 4,76 (s, 2,
 CH₂Ar), 3,10 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) y 2,61 (d, 2, J = 9 Hz,
 ArH).

25 El éster metílico correspondiente se prepara de for-
 ma similar a partir de 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxila-

1 to de metilo.

Siguiendo los procedimientos antes descritos, se hacen reaccionar 5-metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo o 5-isobutiriloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metoximetilo con cloruro de azidoacetilo para obtener dl-3-metoximetil-7 α -azido-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, dl-3-metil-7 α -azido-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y dl-3-isobutiriloximetil-7 α -azido-3-cefem-4-carboxilato de metoximetilo, respectivamente.

EJEMPLO 8

5-Acetoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo

15 A una solución agitada de 114 mg (0,3 milimoles) de α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en 1,5 ml de acetona se añaden 124 mg (0,9 milimoles) de carbonato potásico en polvo. La mezcla resultante se agita durante 5 minutos a la temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno y después se trata con una solución de 48 mg (0,32 milimoles) de 1-acetoxi-3-cloro-2-propanona en 0,5 ml de acetona. Después de haber agitado durante 3 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se filtra para separar las sales que se lavan con acetona. El filtrado y las
25 aguas de lavado combinados se evaporan a vacío hasta dar

1 un aceite oscuro. El residuo se disuelve en 6 ml de CCl_4 ,
se lava con solución acuosa de fosfato (1 ml de fosfato
dipotásico 1 M + 2 ml de agua) y agua (dos veces con 3 ml
5 cada vez), se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a
vacío para dar 106 mg de 5-acetoximetil-6H-1,3-tiazin-4-

carboxilato de p-metoxibencilo en forma de aceite naranja.
IR (CCl_4) μ : 5,71, 5,82 (hombro), 6,21, 6,61, 7,67,
8,01, 8,17, 8,49 y 9,58; RMN (CDCl_3) τ : 7,95 (s, 3,
10 OCOCH_3), 6,63 (s, 2, 5-CH_2), 6,20 (s, 3, OCH_3), 4,86 (s,
2, CH_2), 4,75 (s, 2, CH_2), 3,13 (d, 2, $J = 8$ Hz, ArH),
2,63 (d, $J = 8$ Hz, ArH) y 1,65 (s, 1, $-\text{N}=\text{CH}-$).

De forma análoga, el α -tioformamido-dietilfosfonoace-
tato de metilo da 5-acetoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carbo-
xilato de metilo.

15

EJEMPLO 9

dl-7 α -Azido-cefalosporanato de p-metoxibencilo

Una solución de 100 mg (0,3 milimoles) de 5-acetoxi-
metil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo crudo
en 3 ml de cloruro de metileno seco se agita en un baño de
20 hielo y bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden mediante
una jeringa 56 μl (0,4 milimoles) de trietilamina, segui-
do de la adición gota a gota de una solución de 35 μl (0,4
milimoles) de cloruro de azidoacetilo en 2 ml de cloruro de
25 metileno seco, durante un periodo de 90 minutos. La solu-
ción resultante se agita durante 60 minutos más a 0°C , des

1 pués se diluye con 5 ml de cloruro de metileno, se lava
dos veces con 5 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfa-
to magnésico y se evapora a vacío hasta dar 115 mg de un
aceite oscuro. El aceite se agita dos veces con 5 ml de
5 tetracloruro de carbono cada vez y la solución en tetraclo-
ruro de carbono se seca sobre sulfato magnésico y se eva-
pora a vacío hasta dar 110 mg de un aceite amarillo. Por
cromatografía del producto crudo sobre 3 g de gel de sílice
(rellena bajo acetato de etilo al 5 % en benceno), utili-
zando acetato de etilo al 5 % en benceno como disolvente
10 eluyente, se obtiene 13 mg de dl-7 α -azido-cefalosporanato
de p-metoxibencilo en forma de aceite transparente.

IR (CCl₄) μ : 4,73, 5,58, 5,73, 6,20, 6,61, 7,20, 7,38,
8,15, 8,47, 8,92 y 9,57; RMN (CDCl₃) τ : 7,97 (s, 3,
15 OCOCH₃), 6,65, 6,42 (AB q, 2, J = 18 Hz, 2-CH₂), 6,13
(s, 3, OCH₃), 5,45 (d, 1, J = 1,8 Hz, 7H o 6H), 5,38 (d,
1, J = 1,8 Hz, 6H o 7H), 5,20, 5,00 (AB q, 2, J = 13 Hz,
CH₂OAc) 3,08 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) y 2,60 (d, 2, J = 9 Hz,
ArH).

20 Mediante un procedimiento análogo el 5-acetoximetil-
6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metilo forma dl-7 α -azido-
cefalosporanato de metilo.

IR (CCl₄) μ : 4,74, 5,56, 5,72, 6,10, 6,96, 7,23,
8,14, 8,93 y 9,67; RMN (CDCl₃) τ : 7,90 (s, 3, OCOCH₃),
25 6,58, 6,32 (AB q, 2, J = 18 Hz, 2-CH₂), 6,04 (s, 3, CO₂CH₃),
5,30 (m, 2, 6H y 7H) y 5,13, 4,90 (AB q, 2, J = 13 Hz,
CH₂OAc).

1

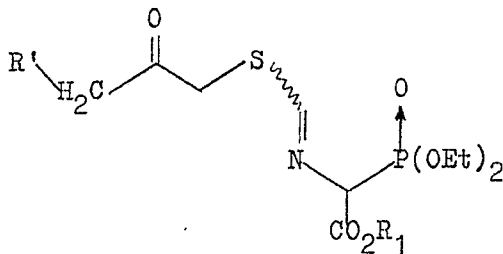
EJEMPLO 10.

5

Cuando se utilizan otras haloacetonas en lugar de cloro-2-propanona, de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 9, se obtiene el correspondiente tioformimidato S-sustituído.

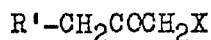
Son representativas de las haloacetonas sustituidas que pueden ser empleadas en la práctica de la invención para obtener el tioformimidato correspondiente de fórmula:

10

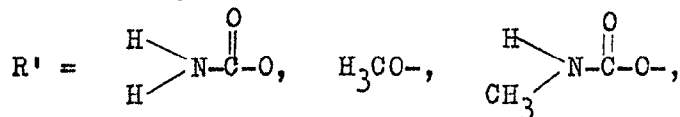


15

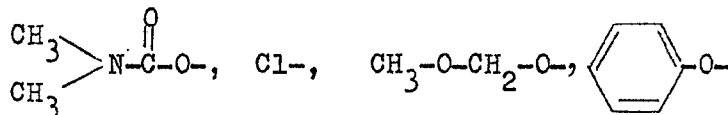
las siguientes:



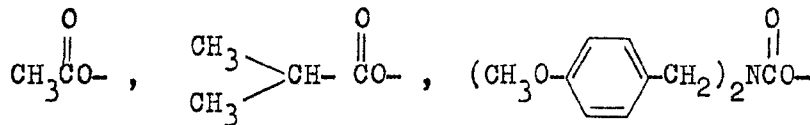
donde X = cloro y



20

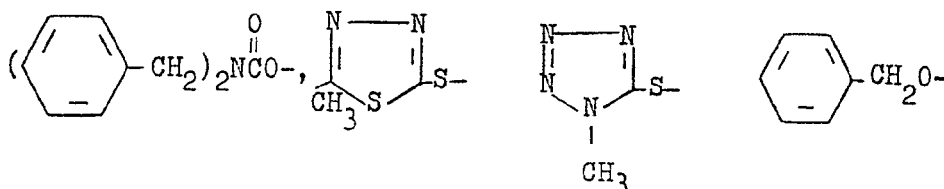


Otros ejemplos son:



25

1



5

EJEMPLO 11

α -Tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

Se disuelven 0,11 g de α -amino-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en cloruro de metileno y se introduce en un tubo de pared gruesa que puede ser tapado. El cloruro de metileno se separa haciendo pasar nitrógeno. Se introducen en el tubo 0,1 ml de tionoformiato de etilo y manteniendo el paso de nitrógeno por el tubo, se coloca en un baño de hielo seco y acetona. Se condensa sulfuro de hidrógeno en el tubo hasta unos 0,1 ml. Entonces se coloca la tapa sobre el tubo y éste se saca del baño de hielo. Al cabo de media hora, se sacude el tubo para mezclar el contenido y después se deja en reposo durante la noche. Se enfría el tubo en un baño de hielo seco y acetona y se retira la tapa. La mezcla de reacción resultante se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente, haciendo pasar nitrógeno para separar las trazas finales de sulfuro de hidrógeno. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra. La solución resultante se evapora para dar 0,166 g de α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de

10

15

20

25

1 p-metoxibencilo crudo.

Una preparación mayor que comprende 4 g de material
crudo se introduce en una columna de 60 g de gel de síli-
ce y se eluye con acetato de etilo. Se recogen fraccio-
5 nes de 10 ml después de un frente de unos 100 ml. Las
fracciones 10-22 contienen 2,8 g de producto.

EJEMPLO 12

5-Acetoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxi-
bencilo

10 A una solución agitada de 114 mg (0,3 milimoles) de
 α -tioformamido-dietilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en
1,5 ml de acetona se añaden 124 mg (0,9 milimoles) de car-
bonato potásico en polvo. La mezcla resultante se agita
durante 5 minutos a la temperatura ambiente y en atmósfera
15 de nitrógeno y después se trata con una solución de 48 mg
(0,32 milimoles) de 1-acetoxi-3-cloro-2-propanona en 0,5 ml
de acetona. Después de haber agitado durante 3 horas a la
temperatura ambiente, se filtra la mezcla para separar las
sales que se lavan con acetona. El filtrado y las aguas de
20 lavado combinados se evaporan a vacío hasta dar un aceite
oscuro. El residuo se disuelve en 6 ml de tetracloruro de
carbono, se lava con solución acuosa de fosfato (1 ml de
fosfato dipotásico 1 M + 2 ml de agua) y dos veces con 3 ml
de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y se
25 evapora a vacío para dar 106 mg de 5-acetoximetil-6H-1,3-

1 tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo crudo en forma de
aceite naranja.

EJEMPLO 13

5 dl-7 β -Azido-7-metoxicefalosporanato de p-metoxibencilo y
dl-7 α -azido-7-metoxicefalosporanato de p-metoxibencilo

 A una solución de 241 mg (0,72 milimoles) de 5-ace-
toximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxibencilo
en 5 ml de cloruro de metileno seco se añade de una sola
vez una solución de 110 μ l (0,79 milimoles) de trietilami-
10 na en 1 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se
agita en atmósfera de nitrógeno enfriando con un baño de
hielo mientras se añade gota a gota, durante un periodo
de 50 minutos, una solución de 119 mg (0,8 milimoles) de
cloruro de 2-azido-2-metoxiacetilo en 3 ml de cloruro de
15 metileno seco. Después de agitar durante 1 hora más a 0°C
y 2 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción
se diluye con 10 ml de cloruro de metileno, se lava dos
veces con 5 ml de agua cada vez y una vez con 10 ml de
salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se
20 evapora a vacío para dar un aceite amarillo. Por cromato-
grafía del producto crudo sobre 9,0 g de gel de sílice
utilizando acetato de etilo al 10 % en benceno como di-
solvente eluyente, se obtiene dl-7 β -azido-7-metoxicefalos-
poranato de p-metoxibencilo y dl-7 α -azido-7-metoxicefalos-
25 poranato de p-metoxibencilo.

1 Mediante un procedimiento análogo, el 5-metil-6H-1,3-
tiazin-4-carboxilato de metilo forma dl-7 β -azido-7-metoxi-
3-metil-decefalosporanato de metilo y dl-7 α -azido-7-meto-
xi-3-metil-decefalosporanato de metilo en una relación de
5 3:1.

IR (CCl₄) del isómero 7 β -azido: 4,73, 5,60, 5,78, 6,97,
7,30, 8,05, 8,79 y 9,42 μ ; RMN (CDCl₃) del isómero 7 β -azi-
do τ : 7,80 (s, 3, CH₃), 6,76 (s, 2, CH₂), 6,33 (s, 3,
OCH₃), 6,13 (s, 3, CO₂CH₃) y 5,12 (s, 1, 6H). Además de las
10 señales a τ 7,80, 6,76 y 6,13, el espectro RMN del isómero
7 α -azido- presenta absorciones a τ 6,30 (OCH₃) y 5,20
(6H).

EJEMPLO 14

15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo
13, se hace reaccionar 5-metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-car-
boxilato de p-metoxibencilo, 5-metil-6H-1,3-tiazin-4-car-
boxilato de 2,2,2-tricloroetilo o 5-isobutiriloximetil-
6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de metoximetilo con cloruro de
20 2-azido-2-metoxiacetilo para obtener dl-3-metoximetil-7 β -
azido-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo,
dl-3-metil-7 β -azido-7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo y dl-3-isobutiriloximetil-7 β -azido-
7 α -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de metoximetilo, respec-
25 tivamente.

1

EJEMPLO 15

Acido dl-7 β -azido-7-metoxicefalosporánico

Se tratan 250 mg de dl-7 β -azido-7-metoxicefalosporanato de p-metoxibencilo con 1,0 ml de anisol y 5,0 ml de ácido trifluoracético mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla resultante se mantiene a 0° durante 1 minuto y después se evapora a vacío para separar el ácido trifluoracético. El residuo se recoge en solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y se extrae dos veces con éter etílico. La porción acuosa se cubre con acetato de etilo y se acidula a pH 2,5 con ácido clorhídrico 6 N. Se separa la capa de acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío para dar ácido dl-7 β -azido-7-metoxicefalosporánico.

15

EJEMPLO 16

α -Tioformamido-dietilfosfonoacetato de 2,2,2-tricloroetilo

En un tubo de pared gruesa, que se puede tapar, se introducen 6,85 g de α -amino-dietilfosfonoacetato de 2,2,2-tricloroetilo y 6 ml de tionoformiato de etilo. El tubo se lava con nitrógeno y se enfría en un baño de hielo seco. Se condensa en el tubo 6 ml de sulfuro de hidrógeno. Se tapa el tubo, se sacude para mezclar su contenido y se mantiene a la temperatura ambiente durante la noche. Se enfría el tubo en hielo seco y se retira la tapa. Se introduce un trozo de plato poroso en la solución y se deja que

25

1 adquiera lentamente la temperatura ambiente. Las últimas
trazas de sulfuro de hidrógeno se separan mediante una co-
rriente de nitrógeno. El residuo se recoge en cloroformo,
se filtra y evapora a vacío hasta dar un aceite. Este ma-
5 terial se cromatografía sobre gel de sílice dando α -tio-
formamido-dietilfosfonoacetato de 2,2,2-tricloroetilo.

EJEMPLO 17

5-Metoximetiloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo

10 Una solución de 3,87 g de α -tioformamido-dietilfosfo-
noacetato de 2,2,2-tricloroetilo en 50 ml de acetona se
trata con 4,15 g de carbonato potásico en polvo y 1,60 g
de 1-cloro-3-metoximetiloxi-propan-2-ona. La mezcla se
agita durante 4 horas a la temperatura ambiente bajo atmós-
15 fera de nitrógeno y después se filtra. Por evaporación del
filtrado queda un residuo que se disuelve con cloruro de
metileno. La solución se lava con solución acuosa diluída
de fosfato dipotásico hidrógeno y agua, se seca sobre sul-
fato magnésico, se filtra y evapora a vacío dando 5-metoxi-
20 metiloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de 2,2,2-triclo-
roetilo.

La tiazina anterior se obtiene también mediante una
secuencia en dos etapas. Así, la reacción de α -tioformami-
do-dietilfosfonoacetato de 2,2,2-tricloroetilo con 1-cloro-
25 3-metoximetiloxi-propan-2-ona en presencia de un equivalen-

1 te de carbonato potásico da N-(2,2,2-tricloroetiloxicar-
bonil-dietilfosfonometil)tioformimidato de 3-metoximetil-
oxi-2-exopropilo. Este producto es ciclado a la tiazina
utilizando carbonato potásico en acetona. Alternativamente,
5 puede utilizarse hidruro sódico en dimetoxietano como agen-
te de ciclación.

EJEMPLO 18

dl-7 α -Azido-3-metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo

10 Se agita a 0°, bajo nitrógeno, una solución de 4,33 g
de 5-metoximetiloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo y 1,38 g de trietilamina en 100 ml de
cloruro de metileno anhidro. Se añaden gota a gota, duran-
te un periodo de 2 horas, 1,63 g de cloruro de azidoaceti-
15 lo en 50 ml de cloruro de metileno. Después de haber agi-
tado durante 1 hora más en frío, la mezcla de reacción se
lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico,
se filtra y evapora hasta dar un aceite. Este material se
cromatografía sobre gel de sílice para dar dl-7 α -azido-3-
20 metoximetiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-triclo-
roetilo.

EJEMPLO 19

dl-7 α -Azido-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]-3-
cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

25 A una solución de 1,63 g de 5-[2-(5-metil-1,3,4-tia-

1 diazolid)tiometil]-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-meto-
xibencilo en 40 ml de cloruro de metileno seco se añaden
0,61 g de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno. La
solución resultante se agita bajo nitrógeno, enfriando con
5 un baño de hielo, mientras se añaden gota a gota, a lo lar-
go de un periodo de 2 horas, 0,72 g de cloruro de azidoace-
tilo en 20 ml de cloruro de metileno. Después de calentar
a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava
cuatro veces con agua, se seca con sulfato magnésico, se
10 filtra y evapora a vacío hasta dar un aceite oscuro. Este
material se purifica por cromatografía en gel de sílice,
dando dl-7 α -azido-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolid)tiometil]-
3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

EJEMPLO 20

15 α -Tioformamido-dibutilfosfonoacetato de p-bromofenacilo

Una solución de 12,36 g de α -amino-dibutilfosfonoace-
tato de p-bromofenacilo en 15 ml de tetracloruro de carbo-
no se añade gota a gota a una solución agitada y enfriada
en hielo de 2,64 g de tionoformiato de etilo en 5 ml de
20 tetracloruro de carbono. Se retira el baño de refrigeración
y la solución se mantiene durante la noche en un matraz
tapado. El disolvente y el exceso de reactivo se evaporan
a presión reducida. Por cromatografía del residuo oleoso
sobre gel de sílice se obtiene α -tioformamido-dibutilfosfo-
25 noacetato de p-bromofenacilo.

1 EJEMPLO 21

5-Isobutiriloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-
bromofenacilo

5 Una solución de 6,10 g de α -tioformamido-dibutilfosfo-
noacetato de p-bromofenacilo en 50 ml de acetona se trata
con 4,98 g de carbonato potásico en polvo. La mezcla se
agita en atmósfera de nitrógeno mientras se añaden gota a
gota, a lo largo de 10 minutos, 2,32 g de 1-cloro-3-isobu-
tiriloxi-2-propanona en 10 ml de acetona. La mezcla de
10 reacción se agita durante 3 horas más a la temperatura am-
biente y después se filtra. Por evaporación del filtrado
a presión reducida queda un aceite oscuro que se extrae dos
veces con 50 ml cada vez de tetracloruro de carbono. Los
extractos combinados se lavan con fosfato dipotásico hi-
15 drógeno 0,5 M, agua y salmuera saturada, se secan sobre
sulfato magnésico y se evaporan a vacío para dar 5-isobuti-
riloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-bromofenacilo
crudo.

20 La 1-cloro-3-isobutiriloxi-2-propanona utilizada en
el ejemplo anterior se prepara de la siguiente forma: A una
solución de 9,4 g de isobutirato de litio en 25 ml de tri-
amida hexametilfosfórica se añaden 12,7 g de 1,3-dicloro-
propanona. La mezcla resultante se mantiene a la temperatura
ambiente durante 3 horas y después se diluye con 200 ml
25 de benceno y se lava seis veces con agua. La solución or-

1 gánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a presión reducida. Por destilación del residuo a vacío se obtiene 1-cloro-3-isobutiriloxi-2-propanona.

EJEMPLO 22

5 dl-7 α -azido-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

Se añaden 1,83 g de trietilamina a una solución de 5,35 g de 5-isobutiriloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-bromofenacilo en 100 ml de cloruro de metileno anhidro. La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se agita bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución se añaden gota a gota, a lo largo de 2 horas, 2,15 g de cloruro de azidoacetilo en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se lava repetidas veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión reducida hasta formar un aceite oscuro. Este material se purifica por cromatografía en gel de sílice dando dl-7 α -azido-3-isobutiriloximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo.

20

EJEMPLO 23

α -Tioformamido-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo

Una mezcla de 5,0 g de α -amino-difenilfosfonoacetato de p-nitrobencilo, 5 ml de tionoformiato de etilo y 5 ml de sulfuro de hidrógeno en un tubo de pared gruesa tapado se deja en reposo durante la noche a la temperatura am-

25

1 biente. El tubo se enfría en hielo seco y se retira la
tapa. Se introduce un trozo de plato poroso en la solu-
ción y se deja que alcance lentamente la temperatura ambien-
te. Se hace burbujear nitrógeno para separar las trazas fi-
5 nales de sulfuro de hidrógeno. El residuo se disuelve en
cloruro de metileno, se filtra y evapora a presión reduci-
da. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice se
obtiene α -tioformamido-difenilfosfonoacetato de p-nitroben-
cilo.

10

EJEMPLO 24

5-Metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-nitrobencilo

Una mezcla de 2,43 g de α -tioformamido-difenilfosfono-
acetato de p-nitrobencilo, 2,07 g de carbonato potásico
anhidro en polvo, 0,67 g de 1-cloro-3-metoxi-2-propanona y
15 25 ml de acetona se agita en atmósfera de nitrógeno a la
temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra la mezcla
y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se
disuelve en cloruro de metileno, se lava dos veces con
agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico,
20 se filtra y evapora a vacío dando 5-metoximetil-6H-1,3-
tiazin-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

20

EJEMPLO 25

dl-7 α -Azido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro- bencilo

25

Se agitan en atmósfera de nitrógeno, a 0°, 2,35 g de

1 5-metoximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-nitrobencilo
en 40 ml de cloruro de metileno anhidro. Se añaden de una
sola vez 0,81 g de trietilamina en 10 ml de cloruro de me
tileno, seguido de la adición gota a gota de una solución
5 de 0,96 g de cloruro de azidoacetilo en 30 ml de cloruro
de metileno, durante un periodo de 60 minutos. Después de
haber agitado a 0° durante 60 minutos más, la solución se
lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico
y se evapora a vacío hasta dar un aceite oscuro. El produc-
10 to crudo se cromatografía sobre gel de sílice para dar
dl-7 α -azido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo.

EJEMPLO 26

α -Tioformamido-dimetilfosfonoacetato de p-metoxibencilo

15 Se pasan 0,75 g de sulfuro de hidrógeno a través de
una solución enfriada en un baño de hielo de 6,06 g de
 α -amino-dimetilfosfonoacetato de p-metoxibencilo en 5 ml
de metanol anhidro. Se añaden 0,53 g de cianuro de hidró-
geno y se retira el baño de hielo. Después de permanecer
20 en reposo durante la noche, la mezcla de reacción se agre-
ga sobre 50 ml de agua y se extrae tres veces con 20 ml de
éter cada vez. Los extractos combinados se secan con sulfa-
to magnésico, se filtran y evaporan a vacío hasta sequedad.
El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, dando
25 α -tioformamido-dimetilfosfonoacetato de p-metoxibencilo.

1

EJEMPLO 27

5-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-6H-1,3-tiazin-
4-carboxilato de p-metoxibencilo

5 Una mezcla de 3,04 g de α -tioformamido-dimetilfosfono-
acetato de p-metoxibencilo, 50 ml de acetona, 3,62 g de
1-cloro-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-2-propanona
y 3,64 g de carbonato potásico en polvo se agita a la tem-
peratura ambiente en un matraz tapado durante 5 horas. Se
filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío. El re-
10 siduo se recoge en 200 ml de tetracloruro de carbono, se
lava dos veces con solución reguladora de fosfato (30 ml
de fosfato dipotásico hidrógeno 1 M + 70 ml de agua) y
100 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magné-
sico y se filtra. Por evaporación del filtrado se obtiene
15 5-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-6H-1,3-tiazin-
4-carboxilato de p-metoxibencilo como aceite dorado.

IR (CCl_4): 5,87, 6,22, 6,63, 6,85, 7,68, 8,02, 8,51,
8,96 y 9,60 μ ; RMN (CDCl_3) δ : 6,82 (s, 2, SCH_2), 6,20,
(s, 9, OCH_3), 5,65 (s, ancho, 4, NCH_2), 4,74 (s, 4, OCH_2),
20 3,3-2,5 (m, 12, ArH) y 1,63 (s, 1, $\text{CH}=\text{N}$).

25

La 1-cloro-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-2-
propanona se prepara como se describe en la siguiente se-
cuencia de ejemplos.

1 Etapa 1. (N,N-di-p-Metoxibencil)carbamoiloxiacetato de
metilo

Una solución de 6,15 g de glicolato de metilo y 9,6 ml de trietilamina en 35 ml de benceno seco se agrega gota a
5 gota a lo largo de 30 minutos, a una solución enfriada con hielo y agitada de fosgeno en benceno (57 g de solución al 12,5 %). Después de calentar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se purga con nitrógeno para separar el exceso de fosgeno. La mezcla se enfría de nuevo
10 en un baño de hielo y se agita mientras se añade gota a gota, a lo largo de 45 minutos, una solución de 17,58 g de di-p-metoxibencilamina y 9,6 ml de trietilamina en 70 ml de benceno seco. Se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche.
15 Se separa por filtración el hidrocloreuro de trietilamina y se lava con benceno. El filtrado se lava con agua, solución reguladora de fosfato 0,5 M a pH 2, agua y salmuera saturada, se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío hasta dar un semisólido. Por recristalización
20 del producto crudo de metanol se obtiene (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacetato de metilo en forma de polvo blanco, p.f. 66-67°.

IR -(CHCl₃): 5,67, 5,87, 6,22, 6,66, 6,87, 6,99, 8,90,
y 9,72 μ; RMN (CDCl₃) δ : 6,20 (s, 9, OCH₃), 5,63 (s, 4,
25 NCH₂), 5,28 (s, 2, OCH₂) y 3,17, 2,82 (dd, 8, J = 9 Hz, ArH).

1 Etapa 2. Acido (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacético

Se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas una mezcla de 12,66 g de (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacetato de metilo, 300 ml de metanol y 38 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. El disolvente se separa a vacío. El residuo se recoge en 300 ml de agua y se filtra para separar una pequeña cantidad de materia insoluble. El filtrado acuoso se cubre con 200 ml de acetato de etilo y se acidula a pH 2,5 con ácido clorhídrico concentrado. Se separa la fase acuosa y se extrae con una cantidad adicional de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío para dar ácido (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacético en forma de polvo blanco, p.f. 122-123°.

IR (CHCl₃): 5,74 (hombro), 5,87, 6,19, 6,61, 6,82, 8,83, y 9,64 μ ; RMN (CDCl₃) δ : 6,20 (s, 6, OCH₃), 5,60 (s, 4, NCH₂), 5,20 (s, 2, OCH₂), 3,12, 2,77 (dd, 8, J = 9 Hz, ArH) y 0,07 (s, 1, OH).

20 Etapa 3. Cloruro de (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacetilo

Una suspensión de 9,5 g de ácido (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacético en 300 ml de benceno anhidro se agita y enfría en un baño de hielo. Se añaden 4,47 ml de cloruro de oxalilo y 0,45 ml de dimetilformamida y la mez-

1 cla se agita durante 1 hora a 5° y 1 hora a la temperatura
ambiente. La solución resultante se lava con salmuera en-
friada con hielo, se seca sobre sulfato magnésico, se fil-
tra y evapora a vacío para dar cloruro de (N,N-di-p-metoxi-
5 bencil)carbamoiloxiacetilo en forma de aceite transparente.

IR (neto): 5,53, 5,85, 6,20, 6,62, 6,85, 6,97, 8,02,
8,51, 8,87 y 9,67 μ ; RMN (CDCl₃) τ : 6,19 (s, 6, OCH₃),
5,62 (s, 4, NCH₂), 4,98 (s, 2, OCH₂), y 3,10, 2,80 (dd, 8,
J = 9 Hz, ArH).

10 Etapa 4. 1-Cloro-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi-2-
propanona

Se añaden gota a gota, a lo largo de 45 minutos, 10,4 g
de cloruro de (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxiacetilo
en 125 ml de éter anhidro a una solución agitada y enfriada
15 con hielo de 3,7 ml de trietilamina y un exceso de diazo-
metano (obtenido a partir de 15 g de N-metil-N-nitrosourea)
en 150 ml de éter. La mezcla se agita durante 1 hora más
en frío y después se purga con nitrógeno para expulsar el
exceso de diazometano. Se filtra la mezcla y el filtrado se
20 evapora a vacío para dar 1-diazo-3-(N,N-di-p-metoxibencil)-
carbamoiloxi-2-propanona en forma de aceite amarillo.

IR (neto): 4,72, 5,86, 6,04, 6,62, 6,83, 7,32, 8,0,
8,50, 8,91 y 9,64 μ ; RMN (CDCl₃) τ : 6,20 (s, 6, OCH₃),
5,60 (s, 4, NCH₂), 5,30 (s, 2, OCH₂), 4,80 (s, 1, CHN₂) y
25 3,12, 2,78 (dd, 8, J = 9 Hz, ArH).

1 La diazocetona anterior en 300 ml de éter se enfría
en un baño de hielo y se trata con cloruro de hidrógeno an-
hidro durante 5 minutos. La mezcla resultante se lava con
agua fría, solución acuosa fría de bicarbonato sódico al
5 5 % y salmuera saturada. Por evaporación del éter, después
de secar sobre sulfato magnésico, se obtiene un sólido
blanco. Por recristalización de este material de éter-éter
de petróleo se obtiene 1-cloro-3-(N,N-di-p-metoxibencil)car-
bamoiloxi-2-propanona en forma de copos blanquecinos, p.f.
10 78-80°.

IR (CHCl₃): 5,73, 5,88, 6,20, 6,63, 6,83 y 9,64 μ;
RMN (CDCl₃) τ : 6,20 (s, 6, OCH₃), 5,87 (s, 2, CH₂Cl), 5,62
(s, 4, NCH₂), 5,03 (s, 2, OCH₂) y 3,13, 2,80 (dd, 8, J =
9 Hz, ArH).

15

EJEMPLO 28

dl-7 α -Azido-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-
cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

20

Una solución de 6,5 g de 5-(N,N-di-p-metoxibencil)car-
bamoiloximetil-6H-1,3-tiazin-4-carboxilato de p-metoxiben-
cilo en 110 ml de cloruro de metileno anhidro se agita ba-
jo nitrógeno enfriando en un baño de hielo. Se añaden de
una sola vez 1,95 ml de trietilamina, seguido de la adi-
ción gota a gota de 1,22 ml de cloruro de azidoacetilo en
85 ml de cloruro de metileno durante 90 minutos. La solu-
25 ción oscura resultante se lava cuatro veces con 100 ml de

1 agua, se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora
a vacío hasta formar un aceite oscuro. Este material se
cromatografía sobre gel de sílice. Por elución de los pro-
ductos con acetato de etilo al 5 % en benceno se obtiene
5 dl-7 α -azido-3-(N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloximetil-3-
cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo en forma de goma.

IR (CHCl₃): 4,73, 5,60, 5,81, 5,91, 6,20, 6,64, 6,85,
7,68, 8,02, 8,05, 8,94 y 9,64 μ ; RMN (CDCl₃) τ : 6,94, 6,58,
(dd, 2, J = 18 Hz, SCH₂), 6,20 (s, 9, OCH₃), 5,67 (s, an-
10 cho, 4, NCH₂), 5,47 (m, 2, H₆ y H₇), 5,17, 4,85 (dd, 2,
J = 13 Hz, NCO₂CH₂), 4,77 (m, 2, OCH₂Ar) y 3,3-2,5 (m,
12, ArH).

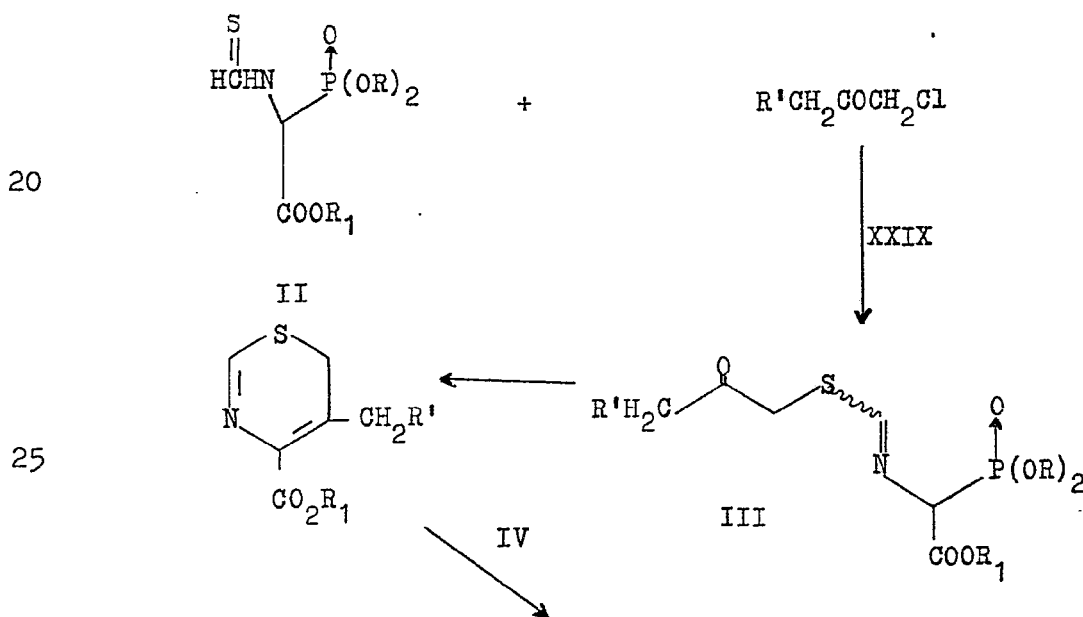
EJEMPLO 29

dl-7 β -Azido-7-metil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato
15 de p-metoxibencilo y dl-7 α -azido-7-metil-3-acetoximetil-
3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

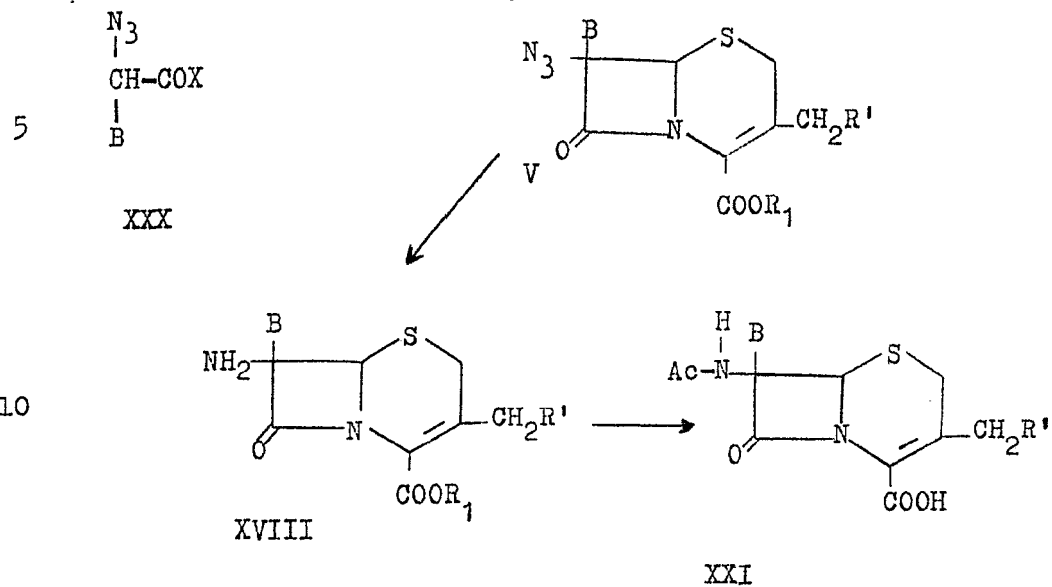
Una solución de 0,67 g de 5-acetoximetil-6H-1,3-tia-
zin-4-carboxilato de p-metoxibencilo y 0,30 g de trietil-
amina en 15 ml de cloruro de metileno anhidro se enfría a
20 0° bajo nitrógeno. Se añade gota a gota y agitando, duran-
te un periodo de 2 horas, una solución de 0,40 g de cloru-
ro de 2-azidopropionilo en 10 ml de cloruro de metileno
anhidro. La solución resultante se agita durante 1 hora
más a 0° y 1 hora a la temperatura ambiente. Se añaden
25 25 ml de cloruro de metileno y la solución se lava cuatro

1 veces con 25 ml de agua cada vez y una vez con 25 ml de
 salmuera saturada. Por evaporación del disolvente, después
 de secar sobre sulfato magnésico, se obtiene un aceite os-
 curo. Este material se purifica por cromatografía de colum-
 5 na sobre gel de sílice, dando dl-7β-azido-7-metil-3-aceto-
 ximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y dl-7α-
 azido-7-metil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-me-
 toxibencilo.

De acuerdo con el procedimiento indicado en los Ejem-
 10 plos anteriores, un éster tioformamido se condensa con una
 acetona sustituida para producir el correspondiente compues-
 to tioformimidato que, por reacción con un haluro de azido-
 acetilo, se convierte en el compuesto dl-7-azido-3-cefem-
 seguido de reducción al dl-7-amino y acilación para dar
 15 la 7-acilamido-cefalosporina. Este proceso está indicado
 en el siguiente esquema de reacción:



1



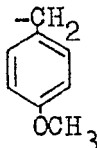
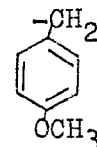
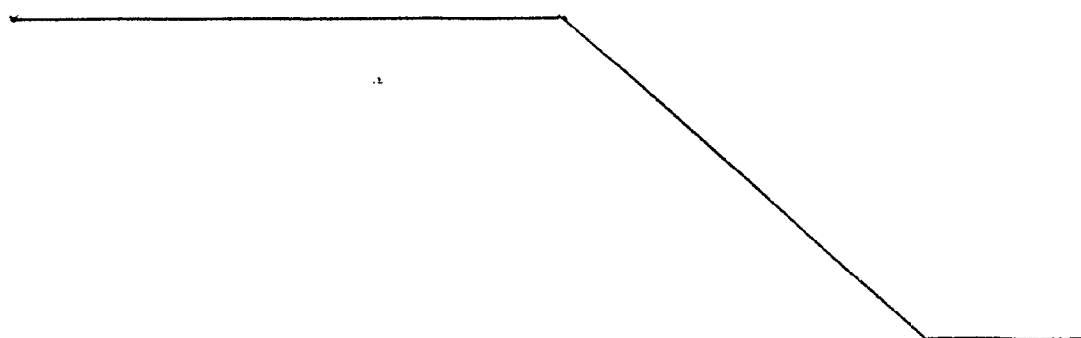
15

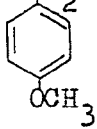
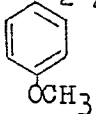
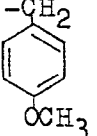
Análogamente, cuando se condensan otros ésteres tioformamido (II) con diferentes cloroacetonas sustituidas XXIX y el producto resultante se hace reaccionar con un haluro de azidoacetilo, se obtienen otros nuevos compuestos cefem (V).

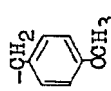
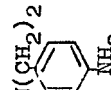
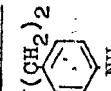
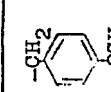
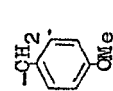
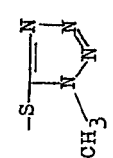
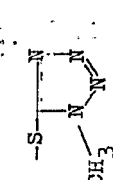
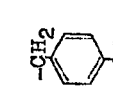


20

La siguiente tabla, junto con el esquema de reacción anterior, ilustra la preparación de otros productos que pueden ser obtenidos siguiendo sustancialmente los procedimientos descritos en los ejemplos.

25

| 1 | Compuesto II | | Compuesto XXIX | Compuestos XX y V, XVIII, XX | |
|----|--|---|--|------------------------------|--|
| | R | R ₁ | R' | B | R' |
| 5 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCOCH ₃ | -H | -OCOCH ₃ |
| | -CH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -OCONH ₂ | -H | -OCONH ₂ |
| | -C ₆ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₃ | -H | -OCH ₃ |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCOCH ₃ | -H | -OCOCH ₃ |
| | -C ₃ H ₇ | -CH ₂ CCl ₃ | -H | -H | -H |
| | -nC ₄ H ₉ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -OCOCH(CH ₃) ₂ | -H | -OCOCH(CH ₃) ₂ |
| 10 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -Cl | -H | -Cl |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -H | -OCH ₂ OCH ₃ |
| | -nC ₄ H ₉ | -CH ₂  | -OCONHCH ₂ CCl ₃ | -H | -OCONHCH ₂ CCl ₃ |
| 15 | -CH ₃ | -CH ₂  | -OCON(CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃) ₂ | -H | -OCON(CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃) ₂ |
| | | | | | |
| 20 |  | | | | |
| 25 | | | | | |

| sto | Compuestos XXX y V, XVIII, XXI | | Compuesto V, XVIII, XXI |
|------------------|-----------------------------------|---|---|
| | B | R' | R ₁ |
| | -H | -OCOCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| | -H | -CCONH ₂ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ |
| | -H | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| | -H | -OCOCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| | -H | -H | -CH ₂ CCl ₃ |
| H ₃ | -H | -CCOCHCH ₃ CH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ |
| | -H | -Cl | -CH ₂ CCl ₃ |
| H ₃ | -H | -OCH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| CCl ₃ | -H | -CCONHCH ₂ CCl ₃ | -CH ₂  |
| CH ₂ | -H | -CCON(CH ₂) ₂  | -CH ₂  |
| 3 | | | |

| | Compuesto II | | Compuesto XXIX | | Compuestos XXX V, XVIII, XXI | | Compuesto V, XVIII, XXI | |
|----|---------------------------------|---|---|------------------|---|------------------|---|--|
| | R | R ₁ | R' | B | R' | B | R ₁ | |
| 1 | -C ₂ H ₅ |  | -OCON(CH ₂) ₂  | -H | -OCON(CH ₂) ₂  | -H |  | |
| 5 | -C ₂ H ₅ |  | -S-  | -H | -S-  | -H |  | |
| 10 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCL ₃ | -OCON(CH ₂) ₂  | -H | -OCON(CH ₂) ₂  | -H | -CH ₂ CCL ₃ | |
| 15 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCL ₃ | -OCOCCH ₃ | -CH ₃ | -OCOCCH ₃ | -CH ₃ | -CH ₂ CCL ₃ | |
| | -CH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -OCONH ₂ | -CH ₃ | -OCONH ₂ | -CH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | |
| | -C ₆ H ₅ | -CH ₂ CCL ₃ | -OCH ₃ | -CH ₃ | -OCH ₃ | -CH ₃ | -CH ₂ CCL ₃ | |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCOCCH ₃ | -CH ₃ | -OCOCCH ₃ | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | |
| | -C ₃ H ₇ | -CH ₂ CCL ₃ | -H | -CH ₃ | -H | -CH ₃ | -CH ₂ CCL ₃ | |
| | -nC ₄ H ₉ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -OCOCCH(CH ₃) CH ₃ | -CH ₃ | -OCOCCH(CH ₃) CH ₃ | -CH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | |

20

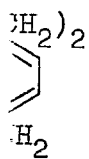
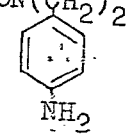
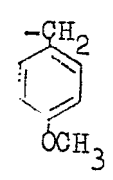

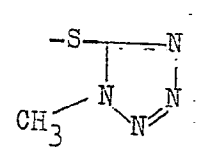
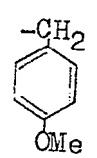
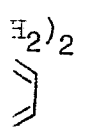
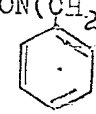

25

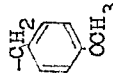
| | Compuesto II | | Compuesto XXIX | Compuesto y V, XVII | |
|----|---------------------------------|---|--|---------------------|------------------------|
| | R | R ₁ | R' | B | |
| 1 | | | | | |
| 5 | -C ₂ H ₅ | $\begin{array}{c} \text{-CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{-OCON(CH}_2\text{)}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ | -H | -O |
| | -C ₂ H ₅ | $\begin{array}{c} \text{-CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OMe} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{-S-} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \quad \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | -H | -S- CH ₃ |
| 10 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | $\begin{array}{c} \text{-OCON(CH}_2\text{)}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ | -H | -OC |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCOCH ₃ | -CH ₃ | -OC |
| | -CH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -OCONH ₂ | -CH ₃ | -OC |
| 15 | -C ₆ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₃ | -CH ₃ | -OC |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCOCH ₃ | -CH ₃ | -OC |
| | -C ₃ H ₇ | -CH ₂ CCl ₃ | -H | -CH ₃ | -H |
| | -nC ₄ H ₉ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | $\begin{array}{c} \text{-OCOCHCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | -CH ₃ | -OC |
| 20 | <hr/> | | | | |
| 25 | <hr/> | | | | |

Compuesto
IX

Compuestos XXX
y V, XVIII, XXI

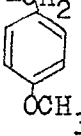
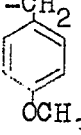
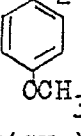

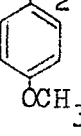
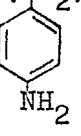



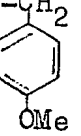
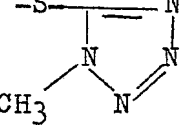

Compuesto V,
XVIII, XXI

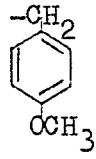
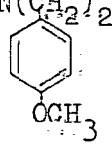
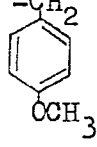
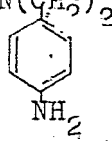
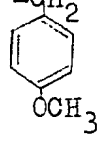
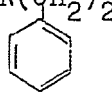
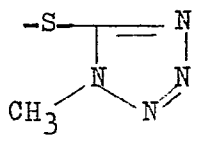
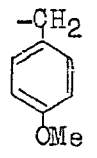
| | B | R' | R ₁ |
|---|------------------|---|---|
| $(\text{H}_2)_2$  | -H | $-\text{CON}(\text{CH}_2)_2$  |  |
|  | -H |  |  |
| $(\text{H}_2)_2$  | -H | $-\text{CON}(\text{CH}_2)_2$  | $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ |
| | -CH ₃ | -OCOCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| | -CH ₃ | -OCONH ₂ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ |
| | -CH ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| | -CH ₃ | -OCOCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| | -CH ₃ | -H | -CH ₂ CCl ₃ |
| 3 | -CH ₃ | $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  | -CH(C ₆ H ₅) ₂ |







| | Compuesto II | | Compuesto XXIX | | Compuestos VIII, XXI | | Compuesto V, VIII, XXI | |
|----|---------------------------------|---|--|--|----------------------|--|---|---|
| | R | R ₁ | R | R' | B | R' | B | R ₁ |
| 1 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -Cl | -Cl | -CH ₃ | -Cl | -CH ₂ CCl ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| 5 | -nC ₄ H ₉ | -CH ₂  | -OCCNHCH ₂ CCl ₃ | -OCCNHCH ₂ CCl ₃ | -CH ₃ | -OCCNHCH ₂ CCl ₃ | -CH ₂  | -CH ₂  |
| | -CH ₃ | -CH ₂  | -OCCON(CH ₂) ₂  | -OCCON(CH ₂) ₂  | -CH ₃ | -OCCON(CH ₂) ₂  | -CH ₂  | -CH ₂  |
| 10 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂  | -OCCON(CH ₂) ₂  | -OCCON(CH ₂) ₂  | -CH ₃ | -OCCON(CH ₂) ₂  | -CH ₂  | -CH ₂  |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCCON(CH ₂) ₂  | -OCCON(CH ₂) ₂  | -CH ₃ | -OCCON(CH ₂) ₂  | -CH ₂ CCl ₂ | -CH ₂ CCl ₂ |
| 15 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂  | -S-  | -S-  | -CH ₃ | -S-  | -CH ₂  | -CH ₂  |

20

25

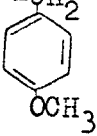
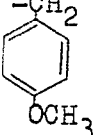
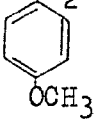
| | Compuesto II | | Compuesto XXIX | Compuestos y V, VIII, | |
|----|---------------------------------|---|--|-----------------------|---|
| | R | R ₁ | R' | B | |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -Cl | -CH ₃ | -Cl |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ | -OCH ₂ C |
| 5 | -nC ₄ H ₉ | -CH ₂  | -OCONHCH ₂ CCl ₃ | -CH ₃ | -OCONE |
| | -CH ₃ | -CH ₂  | -OCON(CH ₂) ₂  | -CH ₃ | -OCON( |
| 10 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂  | -OCON(CH ₂) ₂  | -CH ₃ | -OCON( |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCON(CH ₂) ₂  | -CH ₃ | -OCON( |
| 15 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂  | -S-  | -CH ₃ | -S-  |
| 20 | _____ | | | | |
| | _____ | | | | |
| 25 | _____ | | | | |




| Compuestos XXX y V, XVIII, XXI | | Compuesto V, XVIII, XXI |
|-----------------------------------|---|---|
| B | R' | R ₁ |
| -CH ₃ | -Cl | -CH ₂ CCl ₃ |
| -CH ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| -CH ₃ | -OCONHCH ₂ CCl ₃ | -CH ₂  |
| -CH ₃ | -OCON(CH ₂) ₂  | -CH ₂  |
| -CH ₃ | -OCON(CH ₂) ₂  | -CH ₂  |
| -CH ₃ | -OCON(CH ₂) ₂  | -CH ₂ CCl ₂ |
| -CH ₃ | -S-  | -CH ₂  |

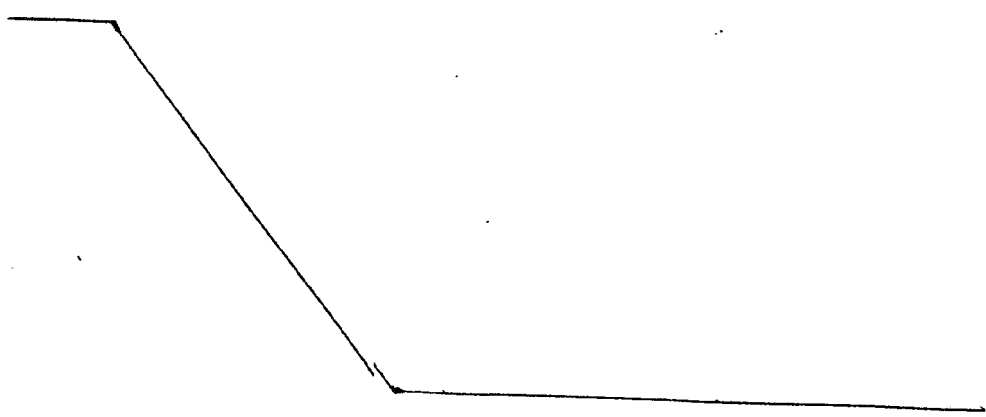
| | Compuesto II | | Compuesto XXIX | | Compuesto XXX V, XVIII, XXI | | Compuesto V, XVIII, XXI | |
|----|---------------------------------|---|---|-------------------|--|-------------------|---|--|
| | R | R ₁ | R' | B | R' | B | R' | |
| 1 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -COOCH ₃ | -OCH ₃ | -COOCH ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ | |
| | -CH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -OC(ONH ₂) ₂ | -OCH ₃ | -OC(ONH ₂) ₂ | -OCH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | |
| 5 | -C ₆ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ | |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ OCH ₃ | -COOCH ₃ | -OCH ₃ | -COOCH ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | |
| | -C ₃ H ₇ | -CH ₂ CCl ₃ | -H | -OCH ₃ | -H | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ | |
| | -nC ₄ H ₉ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -COOCH(CH ₃) ₂ | -OCH ₃ | -COOCH(CH ₃) ₂ | -OCH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | |
| 10 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -Cl | -OCH ₃ | -Cl | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ | |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ | |
| | -nC ₄ H ₉ | -CH ₂  | -OC(ONHCH ₂ CCl ₃) ₂ | -OCH ₃ | -OC(ONHCH ₂ CCl ₃) ₂ | -OCH ₃ | -CH ₂  | |
| 15 | -CH ₃ | -CH ₂  | -OC(ON(CH ₂) ₂) ₂  | -OCH ₃ | -OC(ON(CH ₂) ₂) ₂  | -OCH ₃ | -CH ₂  | |

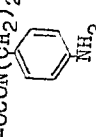


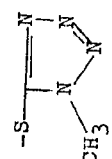

20

25

| | Compuesto II | | Compuesto XXIX | Compuesto y V, XVII | |
|----|---------------------------------|---|--|---------------------|-------------------|
| | R | R ₁ | R' | B | |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCOCH ₃ | -OCH ₃ | -OCOC |
| | -CH ₃ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -OCONH ₂ | -OCH ₃ | -OCON |
| 5 | -C ₆ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCOCH ₃ | -OCH ₃ | -OCOC |
| | -C ₃ H ₇ | -CH ₂ CCl ₃ | -H | -OCH ₃ | -H |
| | -nC ₄ H ₉ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | -OCOCH(CH ₃)CH ₃ | -OCH ₃ | -OCOC |
| 10 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -Cl | -OCH ₃ | -Cl |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₂ |
| | -nC ₄ H ₉ | -CH ₂  | -OCONHCH ₂ CCl ₃ | -OCH ₃ | -OCON |
| 15 | -CH ₃ | -CH ₂  | -OCON(CH ₂) ₂  | -OCH ₃ | -OCON |
| 20 | | | | | |
| 25 | | | | | |

| sto | Compuesto XXX y V, XVIII, XXI | | Compuesto V, XVIII, XXI |
|------------------|----------------------------------|---|---|
| | B | R' | R ₁ |
| | -OCH ₃ | -OCOCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| | -OCH ₃ | -OCONH ₂ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ |
| | -OCH ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| | -OCH ₃ | -OCOCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| | -OCH ₃ | -H | -CH ₂ CCl ₃ |
| 3 | -OCH ₃ | -OCOCH(CH ₃) ₂ | -CH(C ₆ H ₅) ₂ |
| | -OCH ₃ | -Cl | -CH ₂ CCl ₃ |
| 3 | -OCH ₃ | -OCH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| CCl ₃ | -OCH ₃ | -OCONHCH ₂ CCl ₃ | -CH ₂  |
|) ₂ | -OCH ₃ | -OCON(CH ₂) ₂  | OCH ₃ -CH ₂  |
| 3 | | | OCH ₃ |



| Compuesto II | Compuesto XXIX | Compuesto XXX V, XVIII, XXI | Compuesto V, XVIII, XXI |
|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| R | R' | B | R1 |
| -C ₂ H ₅ | -OC(=O)(CH ₂) ₂  | -OCH ₃ | -CH ₂  |
| -C ₂ H ₅ | -OC(=O)(CH ₂) ₂  | -OCH ₃ | -CH ₂ CCl ₃ |
| -C ₂ H ₅ |  | -OCH ₃ |  |

1

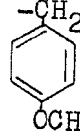
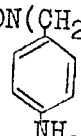
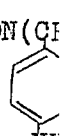
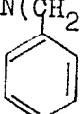
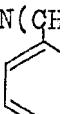
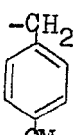
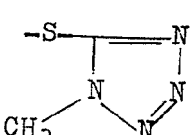
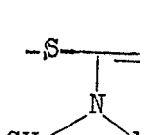
5

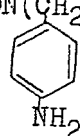
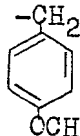

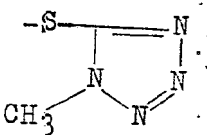
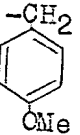
10

15

20

25

| | | | | | |
|----|--------------------------------|---|---|------------------------------|---|
| 1 | <u>Compuesto II</u> | | <u>Compuesto XXIX</u> | <u>Compuesto y V, XVIII,</u> | |
| | <u>R</u> | <u>R₁</u> | <u>R'</u> | <u>B</u> | <u>R</u> |
| | -C ₂ H ₅ | -CH ₂  | -OCN(CH ₂) ₂  | -OCH ₃ | -OCN(CH ₂)  |
| 5 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂ CCl ₃ | -OCN(CH ₂) ₂  | -OCH ₃ | -OCN(CH ₂)  |
| 10 | -C ₂ H ₅ | -CH ₂  |  | -OCH ₃ |  |
| 15 | | | | | |
| 20 | | | | | |
| 25 | | | | | |

| Compuesto XXX y V, XVIII, XXI | | Compuesto V, XVIII, XXI |
|----------------------------------|--|---|
| B | R' | R ₁ |
| -OCH ₃ | -OCON(CH ₂) ₂  NH ₂ | -CH ₂  OCH ₃ |
| -OCH ₃ | -OCON(CH ₂) ₂  | -CH ₂ CCl ₃ |
| -OCH ₃ | -S  CH ₃ | -CH ₂  OMe |

1 Las sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser
formadas utilizando procedimientos muy conocidos en la técnica a partir de los compuestos de la invención son: (a) sales de bases inorgánicas como las de metales alcalinos, v.g. sodio y potasio, metales alcalino-térreos, v.g. calcio y sa
5 les de bases orgánicas, v.g. procaína y dibenciletilendiamina y (b) sales de adición de ácido, v.g. con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico.

10 Además de las sales, las nuevas cefalosporinas de la invención pueden ser administradas en forma de ésteres, incluidos los citados antes. De especial interés son los ésteres lábiles como el acetoximetílico, pivaloiloxi y similares.

15 Las nuevas cefalosporinas son valiosos antibióticos activos contra diversas bacterias gram-positivas y gram-negativas y, por consiguiente, encuentran utilidad en medicina humana y veterinaria. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden ser utilizados como drogas antibacterianas para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gram-positivas o gram-negativas, por ejemplo contra
20 Staphylococcus aureus (resistente a la penicilina), Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhosa, Pseudomonas and Bacterium proteus.

25 Las cefalosporinas antibacterianas de esta invención

1 pueden ser utilizadas además como aditivos de los piensos
para animales, para preservar los alimentos y como desin-
fectantes. Por ejemplo, pueden ser empleadas en composi-
ciones acuosas a concentraciones comprendidas entre 0,1 y
5 100 partes de antibiótico por millón de partes de solución
con objeto de destruir e inhibir el crecimiento de bac-
terias perjudiciales sobre el equipo médico y dental y como
bactericidas en aplicaciones industriales, por ejemplo en
las pinturas al agua y en el agua blanca de las fábricas de
10 papel para inhibir el crecimiento de bacterias perjudicia-
les.

Los productos de esta invención pueden ser utilizados
sólos o en combinación como ingrediente activo en cualquie-
ra de diversos preparados farmacéuticos. Estos antibióti-
cos y sus correspondientes sales pueden ser empleados en for-
15 ma de cápsulas o como tabletas, polvos o soluciones líquidas
o como suspensiones o elixires. Pueden ser administrados por
vía oral, intravenosa o intramuscular.

Para medicina veterinaria, la composición puede ser
20 formulada como preparado intramamario en bases de acción
prolongada o de liberación rápida.

La dosis a administrar depende en gran parte del esta-
do del sujeto en tratamiento y del peso del huésped, de la
vía y de la frecuencia de administración, prefiriéndose la
25 vía parenteral para las infecciones generalizadas y la vía

1 oral para las infecciones intestinales. En general, una do-
sis oral diaria consiste en unos 15 a 600 mg de ingrediente
activo por kilogramo de peso corporal del sujeto en una o
más aplicaciones al día. Una dosis diaria preferida para hu-
5 manos adultos está comprendida aproximadamente entre 80 y
120 mg de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal.
La dosis diaria preferida para el compuesto de la invención
está comprendida aproximadamente entre 80 y 120 mg de ingre-
diente activo por kilogramo de peso corporal.

10 Las composiciones de este invento pueden ser adminis-
tradas en varias formas unitarias de dosificación como, por
ejemplo, en formas de dosis sólidas o líquidas ingeribles
por vía oral. Las composiciones por dosis unitaria, ya sea
líquida o sólida, pueden contener alrededor de 0,1 a 99 %
15 de material activo, siendo el intervalo preferido de 10 a
60 %. Las composiciones contendrán generalmente alrededor
de 15 mg a 1500 mg de ingrediente activo, calculado sobre el
peso total de la composición; sin embargo, en general, es
preferible emplear una dosis comprendida entre unos 250 mg
20 y 1000 mg. En la administración parenteral, la dosis uni-
taria es habitualmente el compuesto puro en una solución
acuosa estéril ligeramente acidulada o en forma de polvo
soluble destinado a la disolución.

25 Es ilustrativo y representativo de los procedimien-
tos que pueden ser empleados para resolver las nuevas y úti-

1 les dl-cefalosporinas en los enantómeros activos el si-
guiente:

EJEMPLO 30

Acido d-7 β -(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-
5 3-cefem-4-carboxílico

Se disuelven 353 mg de ácido dl-7 β -(2-tienilacetami-
do)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico en
5 ml de metanol y la solución se trata con 104 mg de (-)-1-
feniletilamina. La mezcla se calienta hasta que se produce
10 la disolución y se filtra. Al enfriar lentamente, el filtra-
do forma un precipitado cristalino. Esta materia se recoge,
se lava con metanol frío y se recristaliza. La sal resultan-
te se recoge en 10 ml de agua y se trata con un exceso de
bicarbonato sódico. Se filtra la mezcla para separar el agen-
15 te de resolución. La fase acuosa se lava dos veces con 5 ml
cada vez de cloroformo, se cubre con 10 ml de acetato de
etilo y se acidula a pH 3 con ácido clorhídrico 6 N. Se sepa-
ra la fase de acetato de etilo, se seca con sulfato magné-
sico, se filtra y evapora a vacío para dar ácido d-7 β -(2-
20 tienilacetamido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4- car-
boxílico: $[\alpha]_D + 190^\circ$.

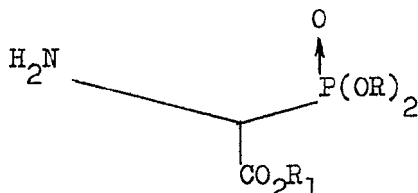
A partir de las aguas madres procedentes de la prime-
ra recristalización se obtiene ácido d-7 β -(2-tienilacetamido)-
25 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico..

1

REIVINDICACIONES

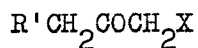
1. Un procedimiento para la obtención de compuestos de dl-7-azidocefalosporina que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

5



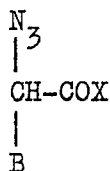
donde R es alquilo o arilo y R₁ es un grupo de bloqueo. con un agente de tioformilación, tratar el producto de reacción resultante con una acetona sustituida de fórmula:

10



donde R' representa hidrógeno, halógeno, carbamoiloxi, carbamoiloxi, N-sustituido, carbamoiloxi N,N-disustituido, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclotio o aciloxi y X representa halógeno o un éster sulfónico, en presencia de una base inorgánica y hacer reaccionar el producto resultante con un reactivo azidoacetílico de fórmula:

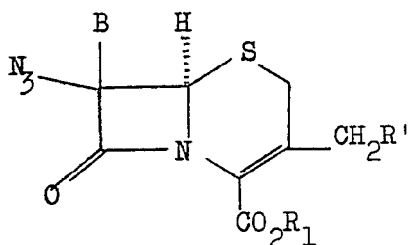
20



donde X es halógeno, OSO₂CF₃ u OSO₂CH₃ y B es H, CH₃ u OCH₃, en presencia de una base, para producir un compuesto de dl-7-azidocefalosporina de fórmula:

25

1



5

donde R_1 , R' y B son los definidos anteriormente, con la condición de que cuando B es hidrógeno, el grupo azido se encuentra en la posición α y cuando B es $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$, el grupo azido se encuentra en la posición β , y opcionalmente, resolver sus isómeros ópticos d y l.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde los sustituyentes del grupo carbamoilo pueden ser iguales o diferentes y son alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, halógeno o un grupo aralifático sustituido o no sustituido.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la acetona sustituida tiene la fórmula $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{X}$.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la acetona sustituida es 1-aciloxi-3-haloacetona.

20

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde la acetona sustituida es 1-acetoxi-3-haloacetona.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde B es $-\text{OCH}_3$.

25

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde la acetona sustituida es 1-carbamoiloxi-3-haloacetona.

- 1 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la acetona sustituida es 1,3-dihaloacetona.
9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la acetona sustituida es 1-alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)-
5 3-haloacetona.
10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la acetona sustituida es 1-cloroacetona.
11. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde
la acetona sustituida es 1-cloro-3-(N,N-di-p-metoxibencil)-
10 carbamoiloxi-2-propanona.
12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
R' es halógeno.
13. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde
R' es carbamoiloxi.
- 15 14. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde
R' es (N,N-di-p-metoxibencil)carbamoiloxi.
15. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
R' es aciloxi.
16. Un procedimiento según la Reivindicación 12, donde
20 R₁ es metilo, terc-butilo, fenacilo, p-bromofenacilo, 2,2,2-
tricloroetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, benzohidrilo,
p-metoxifenoximetilo o metoximetilo.
17. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
25 UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE DL-7-

1 AZIDOCEFALOSPORINA..

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

5

Madrid, 1 Agosto 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25