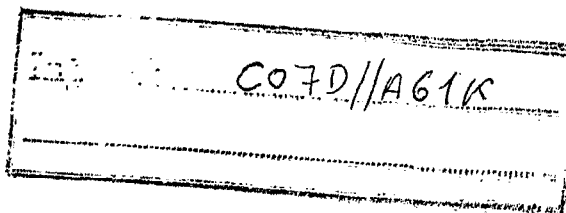


440.253

CAS G 340



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

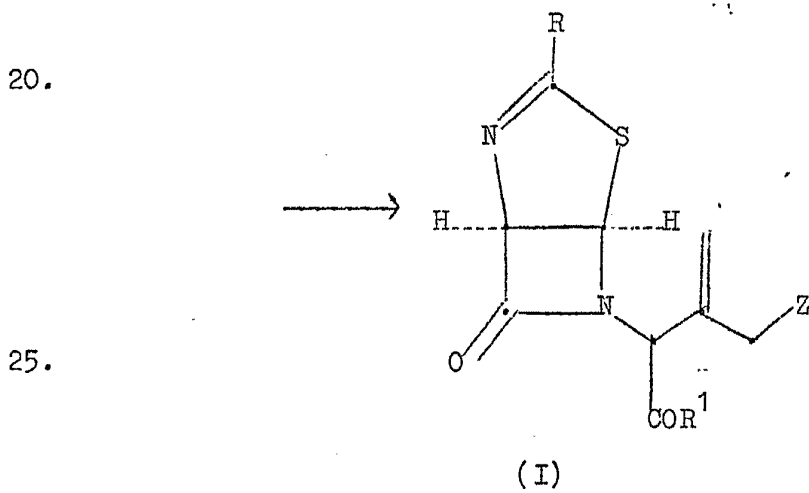
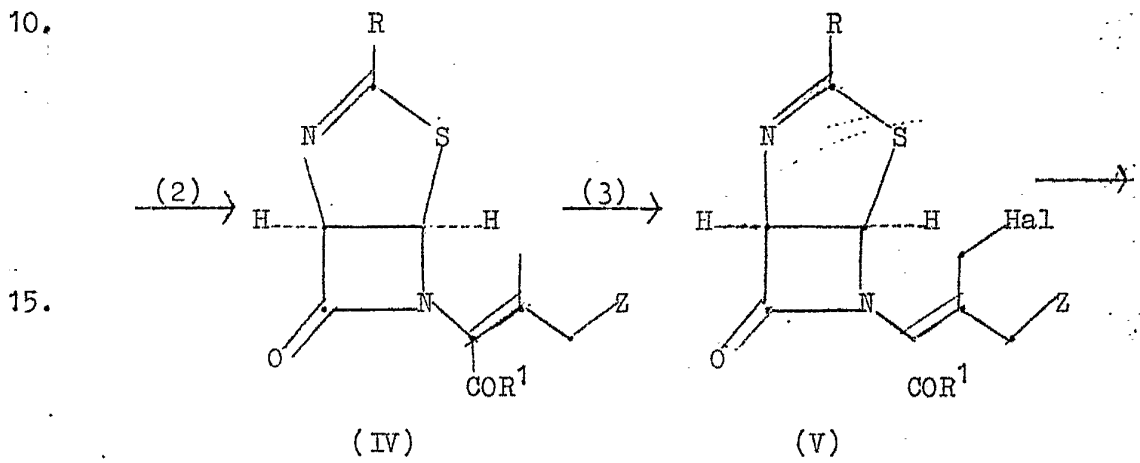
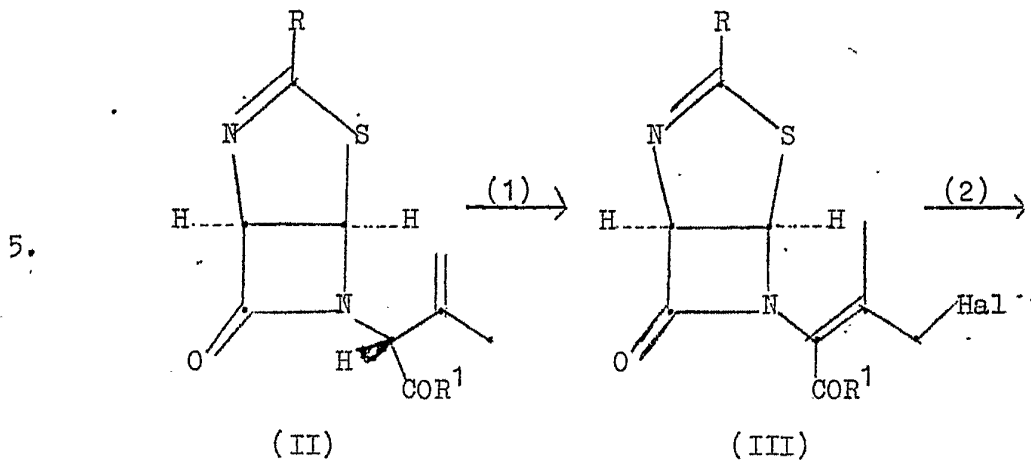
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CEFALOS-  
PORINAS" a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI  
ITALIA S.p.A., residente en MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de cefalosporinas de estructura (I), que son útiles intermediarios para la síntesis de derivados de ácidos 7-amino-cefalosporánico (7-ACA) y de ácido 5. 7-amino-deacetoxicefalosporánico (7-ADCA) según las solicitudes de patentes españolas nums. 437.842 de 21 de Mayo de 1975 y 440.054 de 6 de Agosto de 1975.

El procedimiento del presente invento se ilustra por medio del esquema siguiente:

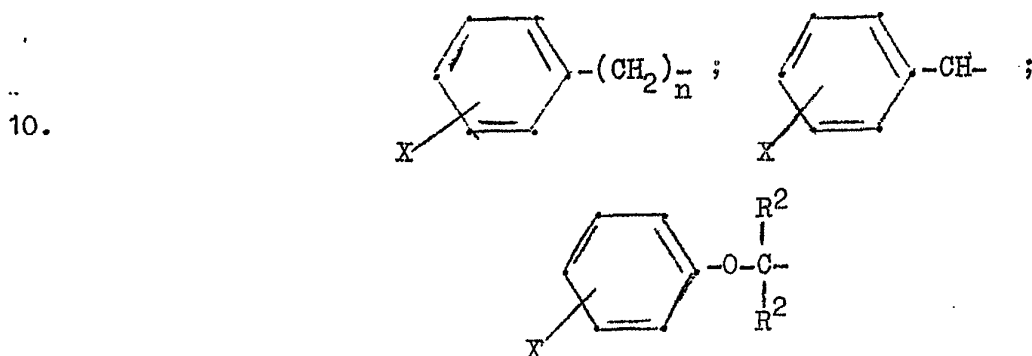


25.

en donde

R es un miembro elegido del grupo constituido por

5. hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno con no más de 12 átomos de carbono, con o sin sustituyentes tales como grupo hidroxílico libre o protegido, y grupo amínico, grupos ciano y nitro, un radical tienil-metílico, furil-metílico, nafil-metílico, ciclohexenil-metílico y ciclohexadienil-metílico o uno de los grupos siguientes:



15. en donde

- X es un miembro elegido del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, grupo hidroxílico libre o protegido, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano y un grupo amínico protegido;
20. Y es un grupo hidroxílico protegido, amínico o carboxílico,
- n es un número entero comprendido entre 0 y 4;
- R<sub>1</sub> es un miembro elegido del grupo constituido por hidroxilo, alcóxilo con 1 a 4 átomos de carbono, bencilóxilo, p-metoxibencilóxilo, p-nitrobencilóxilo, bencilóxilo, trifenil-metóxilo, fenacilóxilo, p-halo-fenacilóxilo, ftalimido-metóxilo, grupo amínico libre o sustituido por un alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo
- 25.

con 5 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclo mononuclear; grupos aciloximetiloxílicos, acilamidometiloxílicos, hidrazínicos libres o protegidos;

5. Hal es un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo;
- Z es un miembro elegido del grupo constituido por hidroxilo, O-alquilo, O-CO-alquilo, -CONH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S-alquilo en donde alquilo es un grupo alquílico con 1 a 4 átomos de carbono -S-arilo y heterociclo -S-mononuclear conteniendo uno o más átomos de nitrógeno y azufre;
10. R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo alquílico con 1 a 4 átomos de carbono tomados iguales o diferentes.
15. La etapa 1) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto II de partida en un disolvente apropiado ya sea con una haloamida, tal como N-cloro-, N-bromo- ó N-yodo-succinimida en presencia de óxidos metálicos, como Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, o bien, alternativamente, con una haloamida bajo la influencia de luz sola, o en presencia de iniciadores de radical libre tal como azobisisobutironitrilo y compuestos similares bajo la influencia de luz o calor.
20. Además, la etapa 1) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto II de partida en un disolvente apropiado con halógenos, de preferencia cloro o bromo, en presencia de óxidos metálicos, tal como CaO, HgO, Ag<sub>2</sub>O y similares.
25. La etapa 2) es una reacción de sustitución nucleofílica y puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el com

puesto (III) en un disolvente apropiado con reactivos nucleofílicos apropiados que posean el mismo radical que los expuestos para "Z".

5. La etapa 3) es una halogenación alílica y puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto (IV) en un disolvente apropiado con una haloamida ya sea bajo la influencia de luz sola o bajo calentamiento en presencia de iniciadores de radical libre tal como azobisisobutironitrilo y compuestos similares.

10. En la etapa 4) el halógeno se disocia reductivamente con desplazamiento del doble enlace y formación del compuesto deseado (I).

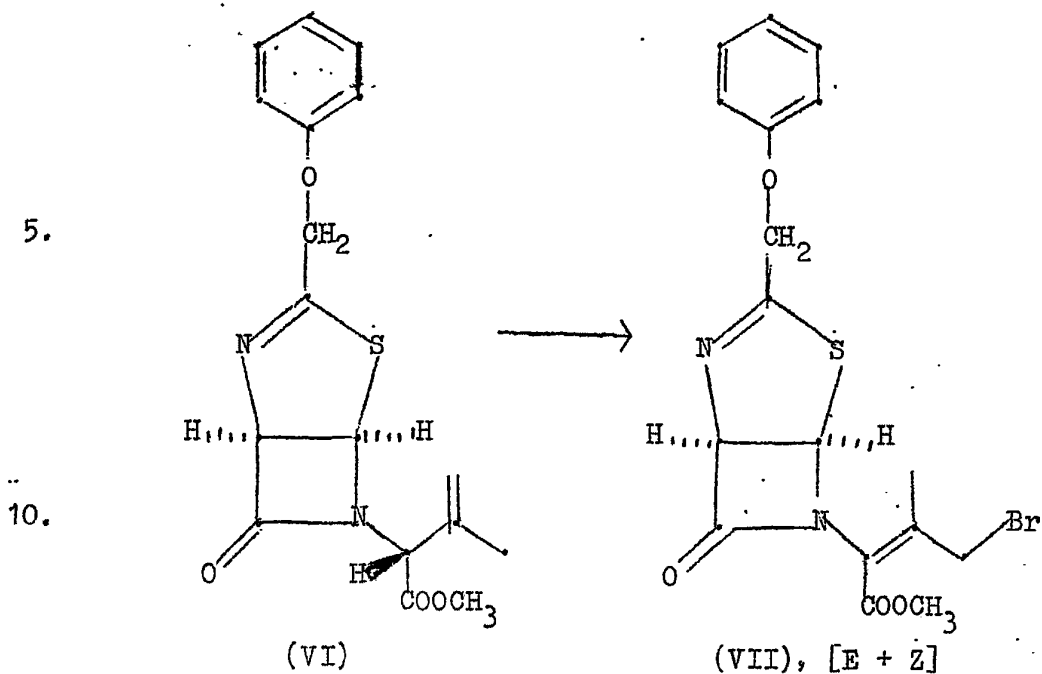
15. Esta reacción se lleva a cabo utilizando agentes reductores bien conocidos en el arte, tal como polvo de zinc en disolventes próticos, sales de cromo -(II)- y similares, o siguiendo métodos electrolíticos.

20. Los compuestos I obtenidos según esta síntesis totalmente nueva pueden transformarse fácilmente en los derivados de cefalosporina correspondientes tal como se describe en las solicitudes copendientes de la peticionaria patentes españolas 437.842 de 21-5-75 y 440.054 de 6-8-75.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar el invento pero no suponen limitación del mismo.

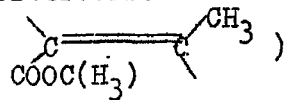
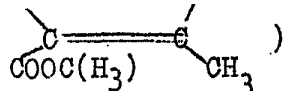
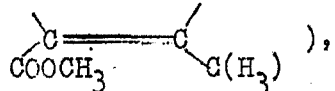
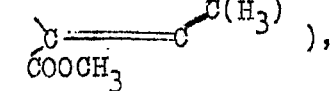
EJEMPLO 1

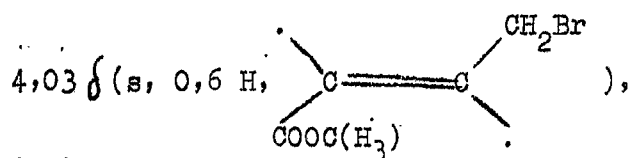
25. Metil-alfa-bromoisopropiliden-3-fenoximetil-1alfa,5alfa-4-tia-2,5-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona (VII).



15. A una solución de metil-alfa-isopropenil-3-fenoxi metil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-aceta to-7-ona, (VI), (8 g), en benceno (200 cc) se adiciona N-bromo-succinimida (7 g) y  $Al_2O_3$  (40 g) y se agita la suspensión resultante durante 20 horas.

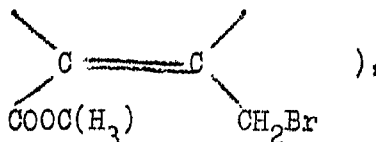
20. Después de filtración se separa el disolvente en vacío y se cromatografía el residuo (gel de sílice; benceno/acetato de etilo 95:5), lo que da 8,2 g de (VII) en forma de una mezcla de dos estereoisómeros.

25. RMP ( $CDCl_3$ ): 2,05  $\delta$  (s, 2,1 H, ,  
 2,43  $\delta$  (s, 0,9 H, ,  
 3,93  $\delta$  (s, 0,9 H, ,  
 3,95  $\delta$  (s, 2,1 H, ,



4,45 y 4,73  $\delta$  (dos d, J = 9,5 Hz, 1,4 H,

5.



5,12  $\delta$  (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-O) ,

6,04  $\delta$  (d, J = 4,0 Hz, 1H, protón de beta-lac  
tama) ,

10.

6,22  $\delta$  (dos t, J = 4,0 Hz, J'  $\approx$  1Hz, 1H, protón  
de beta-lactama) ,

7,0 - 7,7  $\delta$  (m, 5H, protones aromáticos).

#### EJEMPLO 2

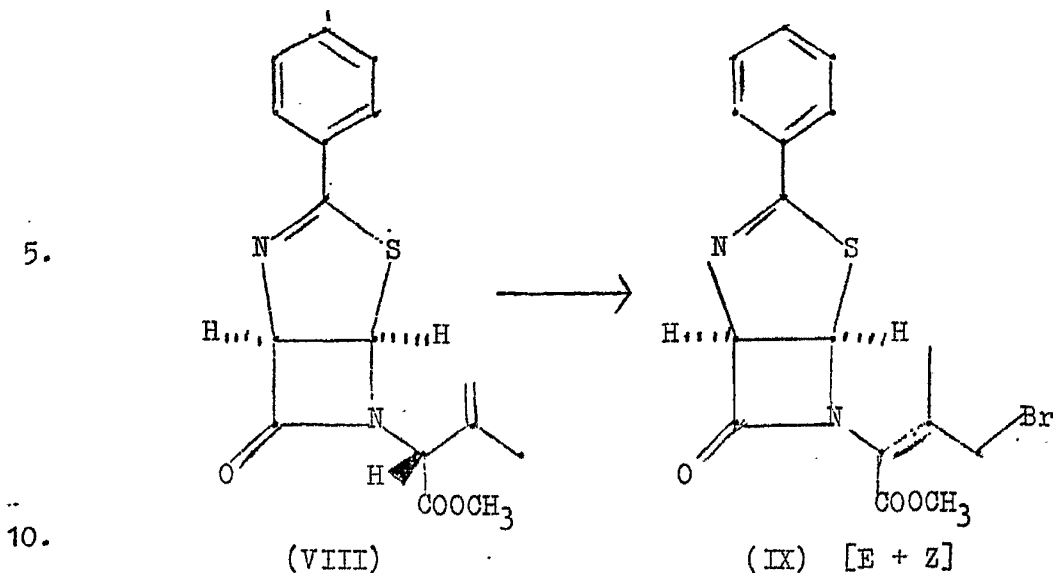
15. Metil-alfa-bromoisopropiliden-3-fenoximetil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, (VII).

Se disuelve el compuesto (VI), (3,46 g), en CCl<sub>4</sub> (200cc); se adiciona CaO (4 g) y a la suspensión agitada resultante se instila, a la temperatura del ambiente, una solución de bromo (1,92 g) en CCl<sub>4</sub> (10 cc). Después de 20 minutos se separa por filtración el material insoluble y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el residuo (gel de sílice; benceno/acetato de etilo 95/5) para obtener 3,3 g de compuesto (VII) en forma de una mezcla de los dos estereoisómeros (E + Z).

25.

#### EJEMPLO 3

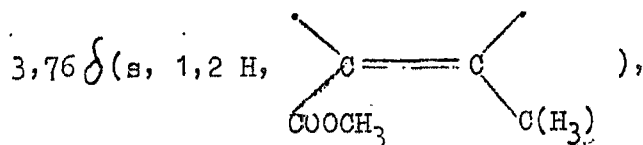
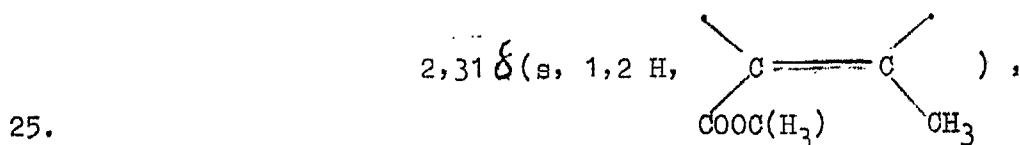
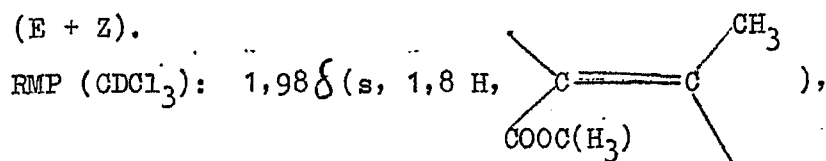
Metil-alfa-bromoisopropiliden-3-fenil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, (IX).

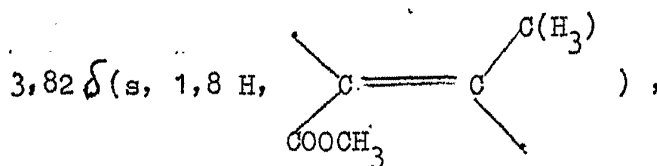


15.

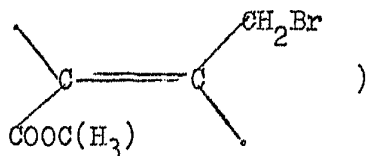
A una solución de metil-alfa-isopropenil-3-fenil-1-alfa,5-alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, (VIII), (8 g), en benceno (200 cc), se adiciona N-bromosuccinimida (7 g) y  $Al_2O_3$  (40 g) y se agita la suspensión resultante durante 20 horas. Después de filtración se separa el disolvente en vacío y se recoge el residuo en  $CCl_4$  y se filtra. La evaporación del disolvente da 9 g de compuesto (IX) en forma de una mezcla de estereoisómeros (E + Z).

20.



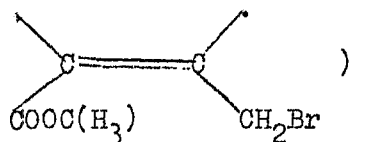


5. 3,94 y 4,03  $\delta$  (dos d, J= 10,0 Hz, 0,8,



10.

4,37 y 4,65  $\delta$  (dos d, J= 9,0 Hz, 1,2 H,



15.

6,07  $\delta$  (d, J= 4,0 Hz, 1H, protón de beta-lactama) ,

20.

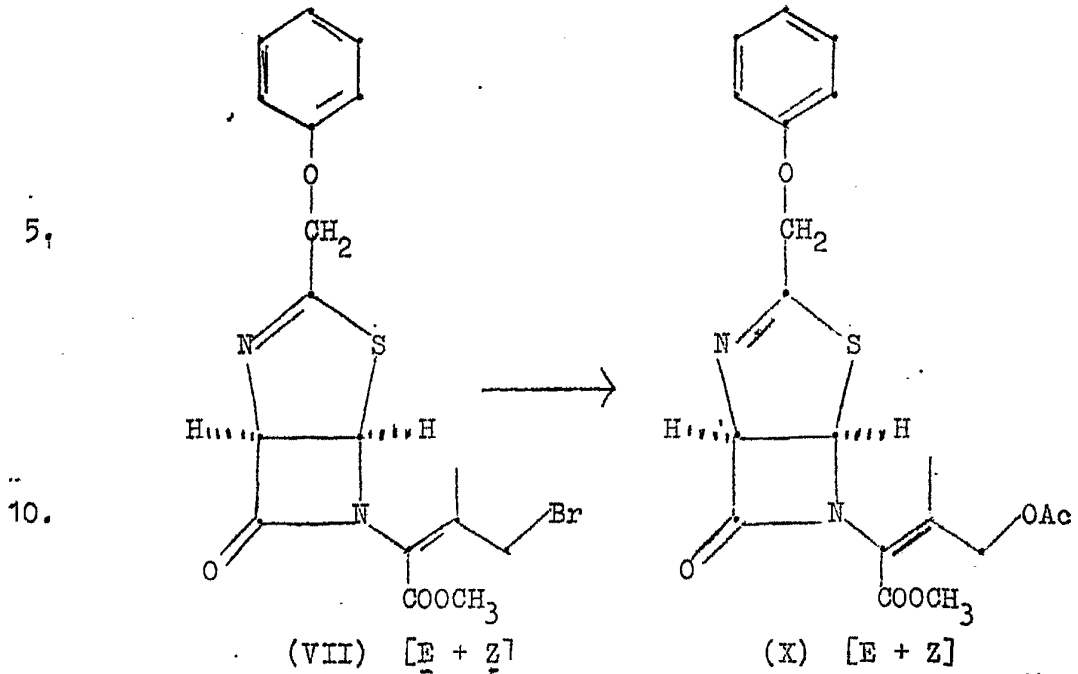
6,25  $\delta$  (dos t, J= 4,0 Hz, J'  $\sim$  1Hz, 1H, protón de beta-lactama) ,

7,2 - 7,6 y 7,7 - 8,0  $\delta$  (m, 5H, protones aromáticos).

25.

EJEMPLO 4

Metil-alfa-acetoxipropiliden-3-fenoximetil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, (X).



15.

20.

Se adiciona acetato potásico (10 g) a una solución del compuesto (VII), (7 g), en acetona seca (70 cc), y se agita la suspensión resultante durante 24 horas a la temperatura del ambiente. Después de separar por filtración el material insoluble se evapora el disolvente en vacío para obtener un residuo (6,2 g) constituido por dos estereoisómeros que pueden separarse mediante cromatografía de columna (gel de sílice; benceno/acetato de etilo 98/2). Se exponen los datos espectroscópicos de los componentes E y Z.

E-isómero - p.f. 76°-77°C (éter etílico):

25.

RMP (CDCl<sub>3</sub>) : 1,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=), 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-),  
 3,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 4,99 (d, J 1Hz),  
 2H, CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>(H<sub>5</sub>), 5,13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O-CO-  
 -C(H<sub>3</sub>)),  
 5,88 (d, J= 4,0 Hz, 1H, protón de beta-lac

tama) ,

6,07 (dos t,  $J = 4,0$  Hz y  $J = 1$  Hz, 1H, protón de beta-lactama) y

6,85 - 7,55 (m, 5H, protones aromáticos).

5. Z-isómero:

RMP ( $CDCl_3$ ): 2,04 y 2,21 (dos s, 3H cada uno,  $CH_3-C=$  y  $CH_3-C=O$ ), 3,81 (s, 3H,  $CH_3O$ ),

4,63 (s, 2H,  $CH_2-O$ ), 5,02 (dd, 2H,  $CH_2-O-CO$ ),

5,90 y 6,10 (dd,  $J = 4$  Hz, 2H, H de beta-lactama) ,

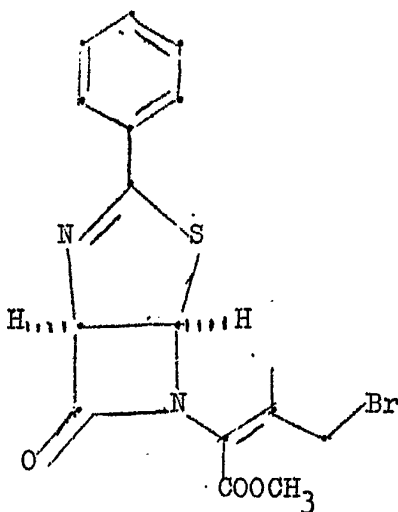
10.

6,8 - 7,5 (m, 5H,  $C_6H_5$ ).

EJEMPLO 5

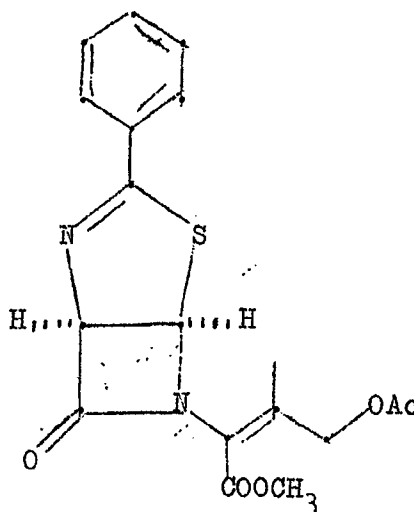
Metil-alfa-acetoxiisopropiliden-3-fenil-1alfa,5alfa-4-tia-  
-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, (XI).

15.



20.

(IX) [E+ Z]

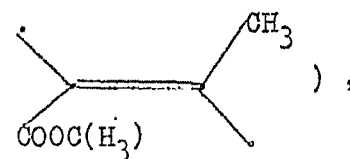
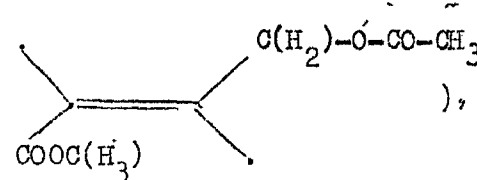
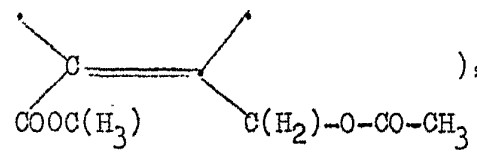
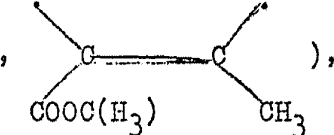
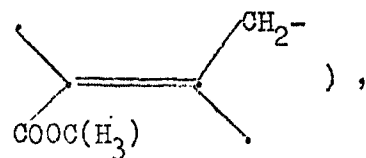
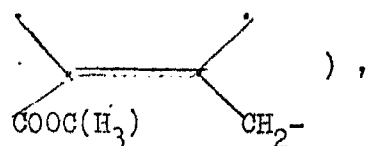


25.

(XI) [E + Z]

Se disuelve el compuesto (IX), (4 g), como mezcla de dos estereoisómeros, en acetona seca (80 cc), se trata con acetato potásico (8 g) y se agita la suspensión durante 24 horas a la temperatura del ambiente.

Se separan por filtración las sales y se evapora el disolvente en vacío, lo que da el compuesto (XI), (3,7 g), en forma de una mezcla de estereoisómeros.

5. RMP (CDCl<sub>3</sub>): 1,87 δ (s, 2,2 H, ),
10. 1,99 δ (s, 0,8 H, ) ,
- 2,08 δ (s, 2,2 H, ) ,
15. 2,20 δ (s, 0,8 H, ) ,
- 3,82 δ (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ,
20. 4,69 δ (s, 0,5 H, ) ,
- 5,20 δ (s, 1,5 H, ) ,
25. 6,08 y 6,27 δ (dos d, J= 4,0 Hz, 2 H, protones de beta-lactama),
- 7,3 - 7,6 y 7,7-8,0 δ (m, 5H, protones aromáticos).



5,80  $\delta$  (d,  $J=4$  Hz, 1H, protón de beta-lactama),  
6,05  $\delta$  (dos t,  $J=4$  Hz,  $J \sim 1$  Hz, 1H, protón de  
beta-lactama) ,  
6,8 - 8,1  $\delta$  (m, 10 H, protones aromáticos).

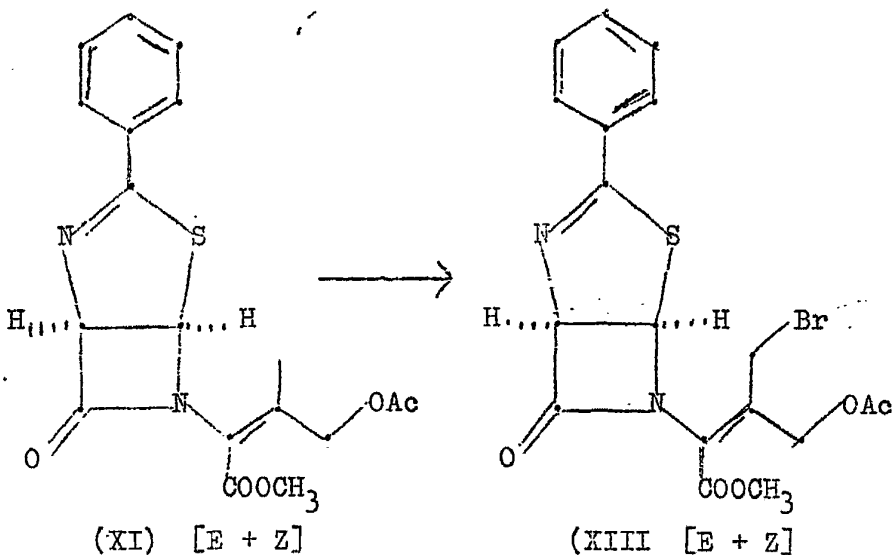
5.

EJEMPLO 7

Metil-alfa[1'-bromo-3'-acetoxiisopropiliden]-3-fenil-1alfa,  
5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona,  
(XIII).

10.

15.



20.

25.

Se disuelve el compuesto (XI), (0,2 g), como una mezcla de dos estereoisómeros, en benceno (30 cc), se trata con N-bromosuccinimida (1 g) y se irradia la solución resultante con una lámpara de tungsteno (500 W) durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Después de la evaporación del disolvente en vacío se cromatografía el residuo (gel de sílice; benceno/cloroformo), lo que da el compuesto (XIII), (0,15 g), en forma de una mezcla de los isómeros E y Z.

E-isómero:

RMP (CDCl<sub>3</sub>): 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O),  
4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 4,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O-CO-),  
6,07 y 6,26 (dos d, J= 4,0 Hz, 2H, protones  
de beta-lactama),  
7,3 - 8,1 (m, 5H, protones aromáticos).

5.

Z-isómero:

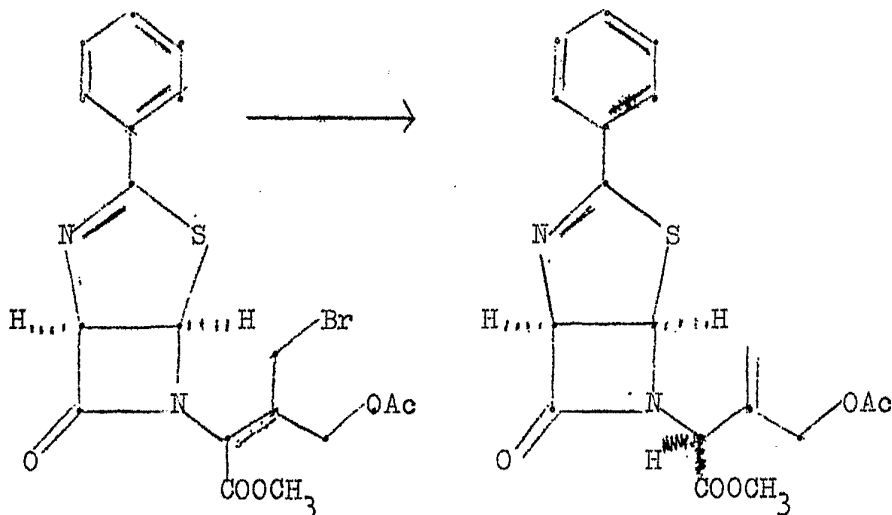
RMP (CDCl<sub>3</sub>): 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O),  
4,13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 5,22 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O-CO),  
6,08 y 6,31 (dd, J= 4,3 Hz, 2H, H de beta-  
-lactama),  
7,6-8,3 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

10.

EJEMPLO 8

Metil-alfa[3'-acetoxi-1'-isopropenil]-3-fenil-1alfa,5alfa-  
-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, (XIV).

15.



20.

25.

(XIII)

(XIV)

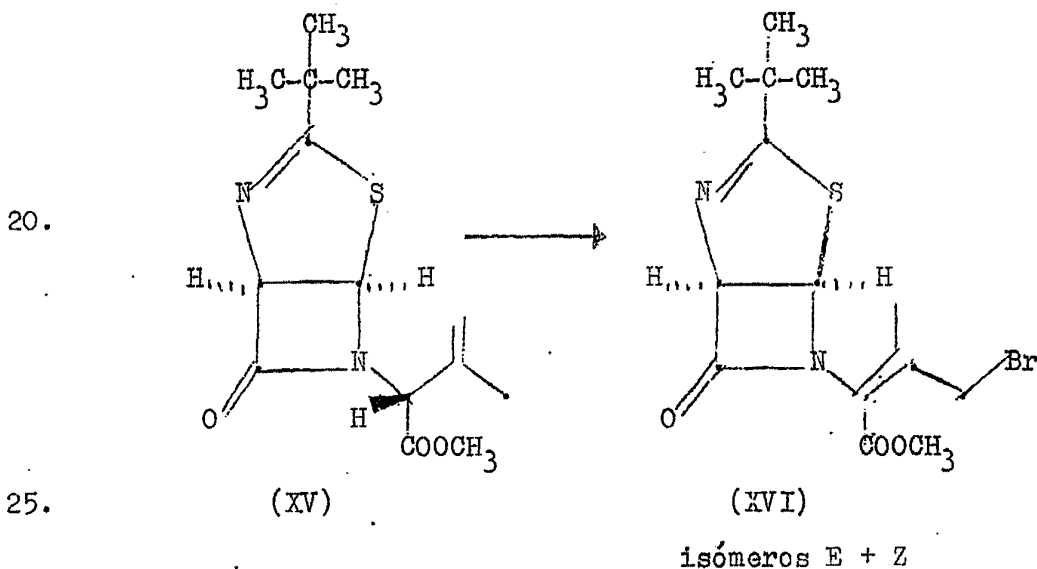
Se disuelve el compuesto (XIII), (1 g), en ácido acético al 90% frío (20 cc) y se trata con un exceso de polvo metálico de zinc. Después de agitarse durante

30 minutos se adiciona agua (100 cc) y acetato de etilo (100 cc) y se separa la fase orgánica, se filtra y se lava con agua. Luego se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo (gel de sílice; benceno/acetato de etilo 95/5), lo que da el compuesto (XIV), (0,450 g), en forma de una mezcla de dos epímeros.

5. RMP (CDCl<sub>3</sub>): 2,02 y 2,08 (dos s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO),  
3,77 y 3,80 (dos s, 3H, CH<sub>3</sub>O) ,  
4,68 (s, 1,7 H, CH<sub>2</sub>-O-CO),  
10. 4,9-5,7 (m, 3,3H, CH, -CH<sub>2</sub>-O-CO y =CH<sub>2</sub>),  
5,8-6,3 (m, 2H, H de beta-lactama) ,  
7,4-8,1 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

EJEMPLO 9

15. Metil-alfa-bromoisopropiliden-3-tercibutil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, (XVI).

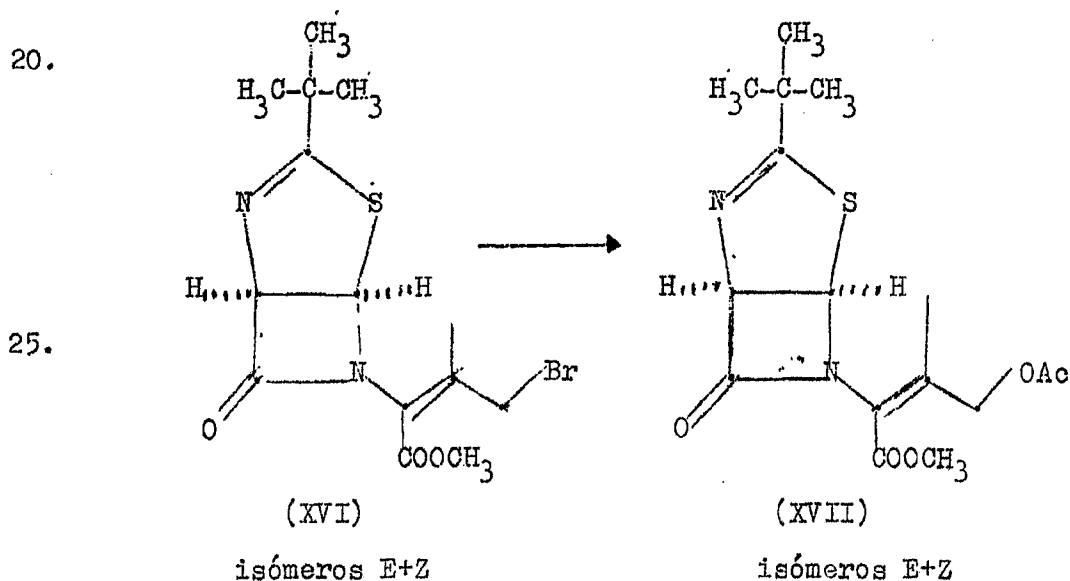


Se suspenden 3,0 g de CaO en polvo en una solución de 2,96 g de metil-alfa-isopropenil-3-tercibutil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-

5. -ona XV en 100 cc de cloruro de metileno y a la suspensión resultante se adiciona, bajo agitación y durante 30 minutos una solución de 1 cc de bromo en 50 cc de cloruro de metileno. Después de eliminar el material insoluble por filtración, se separa el disolvente en vacío y se cromatografía el residuo bruto (3,8 g) sobre una columna de gel de sílice eluyéndose con benceno-acetato de etilo 98:2v.v., lo que da XVI (3,2 g) en forma de una mezcla de los isómeros E y Z.
10. RMP (CDCl<sub>3</sub>) del isómero E:
- 1,30 δ (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), 2,02 δ (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=),  
 3,87 δ (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>),  
 4,35 y 4,70 δ (dos d, 2H, J= 9,5 Hz, -CH<sub>2</sub>-Br),  
 5,92 y 6,05 δ (dos d, J= 4Hz, 2H, protones de beta-lactama).
- 15.

EJEMPLO 10

Metil-alfa-acetoxiisopropiliden-3-tercibutil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza-[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, (XVII).



Se disuelven en 50 cc de acetona 3,0 g de metil-  
-alfa-bromoisopropiliden-3-tercibutil-1alfa,5alfa-4-tia-  
-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, XVI, en forma  
de una mezcla de isómeros E y Z, se trata con 3,0 g de ace-  
tato potásico anhidro y se agita durante una noche a 40°C.  
Después de enfriarse se separa el material insoluble median-  
te filtración y se evapora el disolvente en vacío, lo que  
da XVII bruto como una mezcla de isómeros E y Z. Los isó-  
meros pueden separarse mediante cristalización fraccionada  
a partir de éter dietílico-éter de petróleo.

RMP (CDCl<sub>3</sub>) del isómero E:

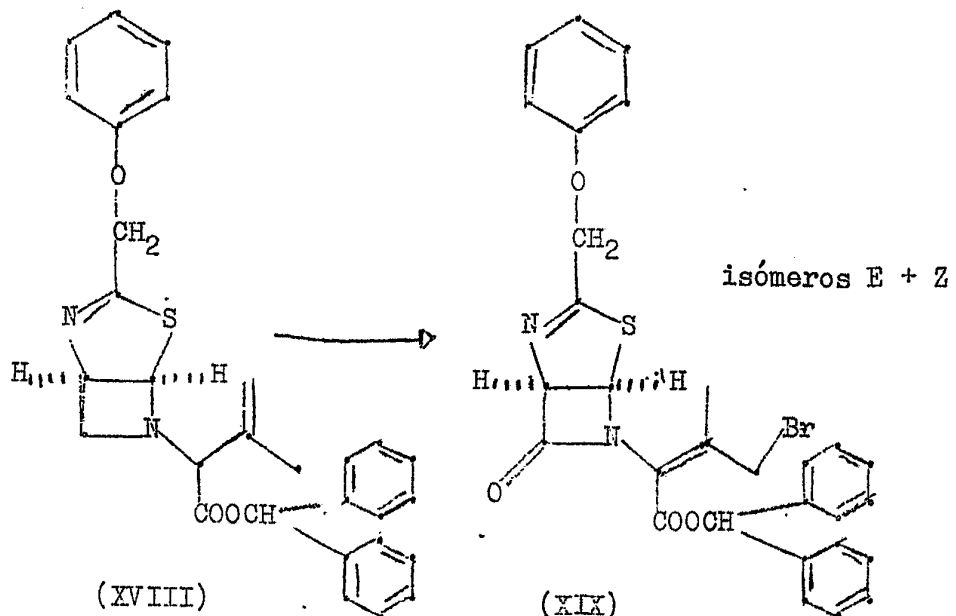
1,92 δ (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), 1,90 δ (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=),  
2,12 δ (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,84 δ (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-),  
5,21 δ (s, 2H, CH<sub>2</sub>OCO-),  
5,88 y 6,05 δ (dos d, 2H, protones de beta-  
-lactama).

EJEMPLO 11

Bencidriló-alfa-bromoisopropiliden-3-fenoximetil-1alfa,  
5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-hepten-6-acetato-7-ona (XIX).

20.

25.



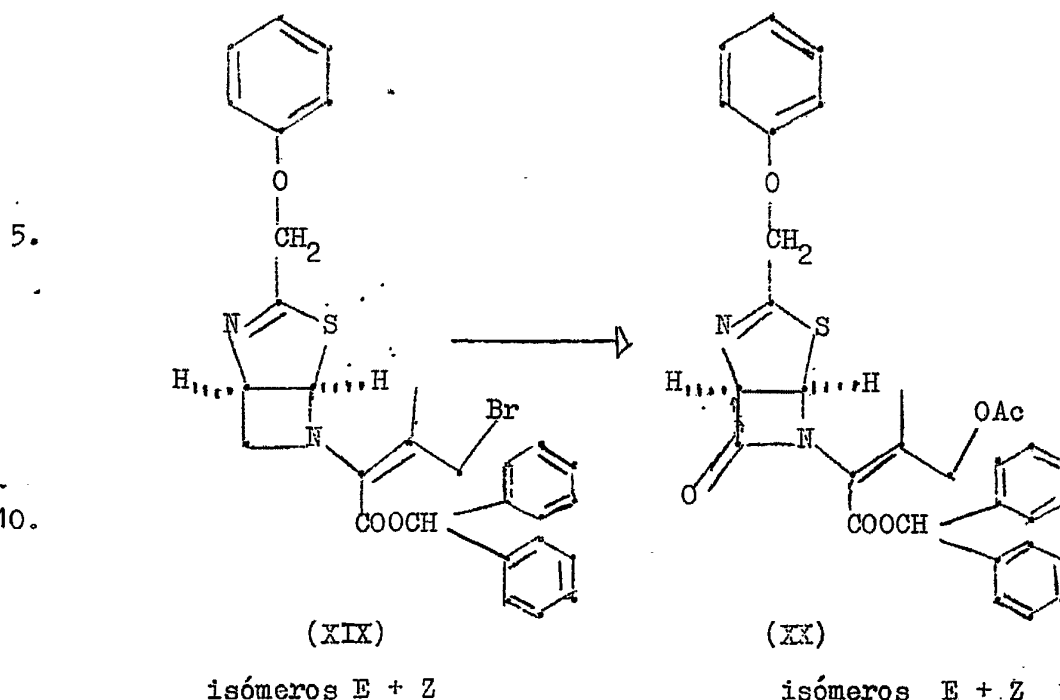
- Se disuelven 5,0 g de bencidrilo-alfa-isopropenil-3-fenoximetil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, XVIII, en cloruro de metileno y se trata con 5,0 g de óxido de bario. A la suspensión resultante se instila bajo agitación a la temperatura del ambiente 1 cc de bromo en 50 cc de cloruro de metileno.
5. Luego se separa por filtración el material insoluble, se separa el disolvente en vacío y se cromatografía el residuo en una columna de gel de sílice eluida con benceno/acetato de etilo, lo que da XIX (5,2 g) en forma de una mezcla de isómeros E y Z.

10. RMP (CDCl<sub>3</sub>) del isómero E:  
1,92 δ (s, CH<sub>3</sub>C=) , 4,24 y 4,75 δ (dos d, CH<sub>2</sub>-Br),  
5,78 y 6,05 δ (dos d, 2H, protones de beta-lactama) ,  
15. 6,7-7,5 δ (m, 16H, protones aromáticos y CH-OCO)

- RMP (CDCl<sub>3</sub>) del isómero Z:  
2,31 δ (s, CH<sub>3</sub>C=), 3,90 δ (s, CH<sub>2</sub>Br)  
5,78 y 6,05 δ (dos d, 2H, protones de beta-lactama),  
20. 6,7 y 7,5 δ (m, 16H, protones aromáticos y CH-OCO).

EJEMPLO 12

25. Bencidrilo-alfa-acetoxiisopropiliden-3-fenoximetil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona (XX).



15. Se disuelven en 50 cc de acetonitrilo 5,0 g de bencidrilo-alfa-bromoisopropiliden-3-fenoximetil-1-alfa, 5-alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona XIX en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se trata con 5,0 g de acetato potásico anhidro y se agita durante una noche a 40°C. Después de enfriamiento se separa el material insoluble mediante filtración y se evapora el disolvente en vacío, lo que da XX bruto en forma de una mezcla de isómeros E y Z. Los isómeros pueden separarse mediante cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con benceno/acetato de etilo.

25. RMP ( $\text{CDCl}_3$ ) del isómero:

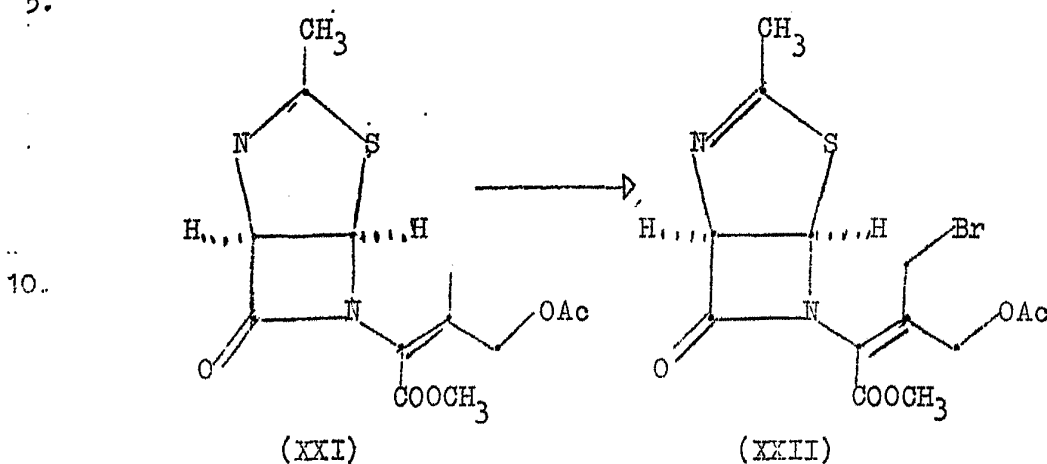
1,83  $\delta$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C=}$ ), 2,05  $\delta$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ),  
 4,85  $\delta$  (s ancho, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OC}_6\text{(H}_5\text{)}$ ),  
 5,15  $\delta$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ),  
 5,76 y 6,06  $\delta$  (dos d, 2H, protones de beta-lactama),

6,9 - 7,7 (m, 16H, protones aromáticos y CHOCO)

EJEMPLO 13

Metil-alfa-(1'-bromo-3'-acetoxiisopropiliden)-3-metil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona (XXII)

5.



15. Se trata una solución de 0,650 g de metil-alfa-acetoxiisopropiliden-3-metil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza [3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona XXI, (isómero E), en 40cc de benceno, con 1,0 g de N-bromo-succinimida y se somete a reflujo durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno bajo irradiación de una lámpara de tungsteno de 500 W. Después de la eliminación de la succinimida se trata de nuevo el producto bruto, bromado sólo parcialmente, con 0,650 g de N-bromo-succinimida en las mismas condiciones antes expuestas. La cromatografía de la mezcla reaccional, después de evaporación del disolvente, en una columna de gel de sílice eluida con benceno-acetato de etilo da el compuesto

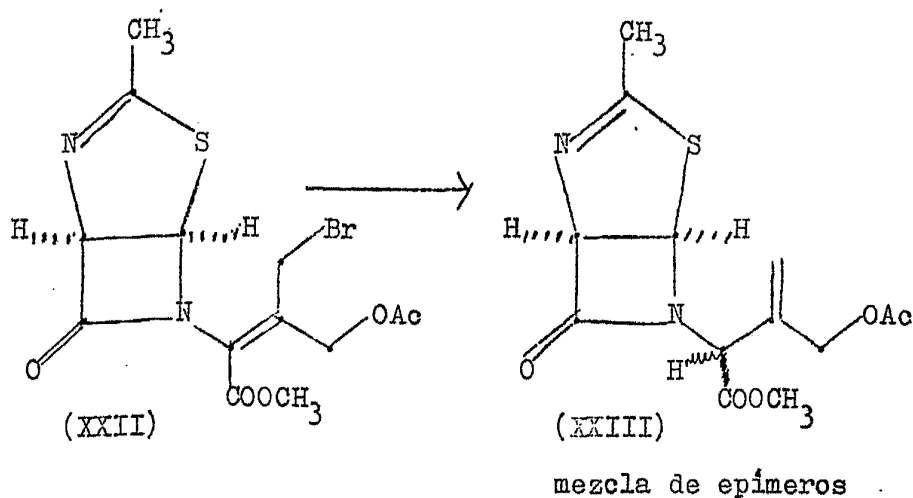
20.

25. XXII (250 mg).

EJEMPLO 14

Metil-alfa-[3'-acetoxi-1'-isopropenil]-3-metil-1alfa,5alfa-tia-2,6-diaza-[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona, XXIII.

5.



10.

Se enfría a 0°C una solución de 0,350 g de metil-alfa[1'-bromo-3'-acetoxi-isopropiliden]-3-metil-1alfa,5alfa-4-tia-2,6-diaza[3,2,0]-2-hepten-6-acetato-7-ona XXII (isómero Z) en 5cc de tetrahidrofurano y se trata con 20cc de ácido acético acuoso al 20% y 0,500 g de zinc en polvo.

15.

Después de 30 minutos bajo agitación se separa por filtración el material insoluble y se neutraliza el filtrado con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La extracción con acetato de etilo da 300 mg de XXIII en forma de una mezcla de dos epímeros que pueden separarse mediante cromatografía de columna (gel de sílice eluido con benceno-acetato de etilo 85-15 v.v.).

20.

RMP (CDCl<sub>3</sub>) del componente principal:

25.

2,10 δ (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO) , 2,30 δ (d, J 1Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-C=) ,  
 3,79 δ (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-) , 4,65 δ (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCO) ,  
 4,95 δ (s, 1H, N-CH-COO-) ,  
 5,37 y 5,52 δ (dos m, 1H cada uno = CH<sub>2</sub>) ,  
 5,77 δ (d, J= 4,5 Hz, 1H, N-CH-S) ,  
 5,95 δ (dq, J= 4,5 Hz, J' ≈ 1Hz, 1H, =N-CH-C=O) .

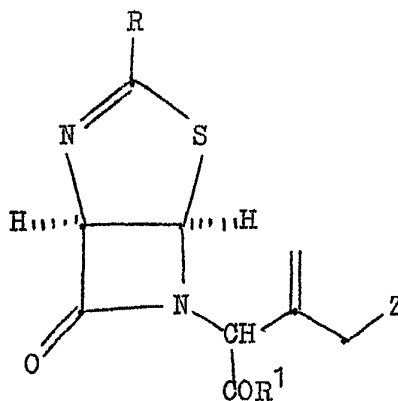
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente británica núm. 35.903/74 del 15 de agosto de 1974.

5.

1.- Un procedimiento para la preparación de cefalosporinas de la estructura

10.



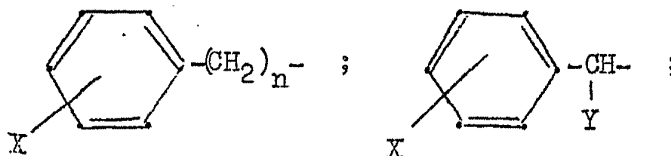
15.

en la que

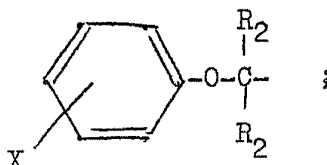
R es un miembro elegido del grupo constituido por hidrógeno, alquilo con no más de 12 átomos de carbono, cicloalquilo con no más de 12 átomos de carbono, alquenilo con no más de 12 átomos de carbono, con o sin sustituyentes tales como grupo hidroxílico libre o protegido y grupo aminico, grupos ciano y nitro, un radical tienil-metilico, furil-metilico, naftil-metilico, ciclohexenil-metilico y ciclohexadienil-metilico o uno de los grupos siguientes :

20.

25.



5.



en donde

10. X es un miembro elegido del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, grupo hidroxílico libre o protegido, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano y un grupo amínico protegido;
15. Y es un grupo hidroxílico protegido, amínico o carboxílico,
- n es un número entero comprendido entre 0 y 4
- R<sup>1</sup> es un miembro elegido del grupo constituido por hidroxilo, alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, benciloxilo, p-metoxibenciloxilo, p-nitrobenciloxilo, bencidriloxilo, trifenilmetoxilo, fenaciloxilo, p-halofenaciloxilo, ftalimidometoxilo, grupo amínico libre o sustituido por un alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclo mononuclear; grupos de aciloximetiloxilo, acilamidometiloxilo, hidrazino libre o protegido;
20. Z es un miembro elegido del grupo constituido por
- 25.

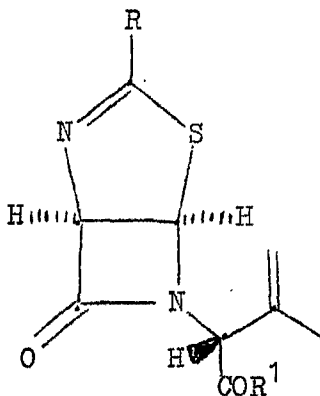
hidroxilo, -O-alquilo, -O-CO-alquilo, O-CO-NH<sub>2</sub>,  
-N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S-alquilo en donde alquilo es un gru-  
po alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, -S-ari-  
lo y heterociclo y -S-mononuclear conteniendo uno  
o más átomos de nitrógeno y azufre;

5.

R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo alquílico con 1 a 4 áto-  
mos de carbono tomados iguales o diferentes,

caracterizado porque en una primera etapa, se hace reac-  
cionar un compuesto de estructura :

10.



(II)

15.

en la que -

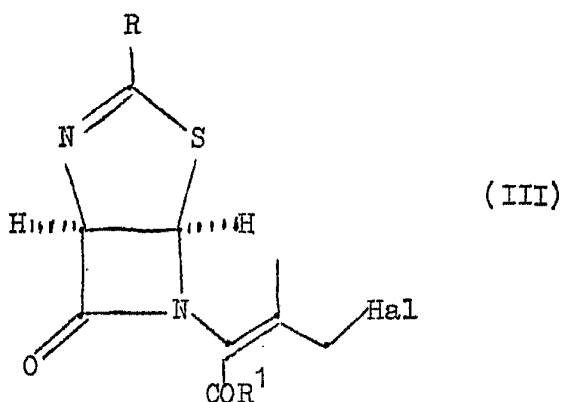
R y R<sup>1</sup> tienen el significado antes indicado,

20.

en un disolvente apropiado, con una haloamida, ya sea en  
presencia de óxidos metálicos o en presencia de iniciado-  
res de radical libre, bajo la influencia de luz o calor,  
para formar un compuesto intermediario de la estructura:

---

5.



10.

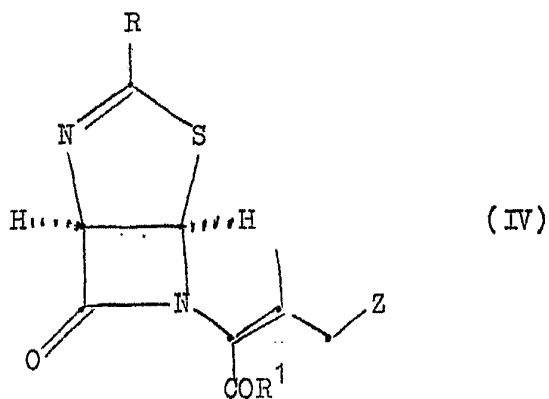
en la que-

R y R<sup>1</sup> tienen el significado antes indicado,

Hal es un átomo de halógeno,

cuyo compuesto intermediario (III), en una segunda etapa, se hace reaccionar, en un disolvente apropiado, con un reactivo nucleofílico apropiado para formar el compuesto

15.



20.

en la que

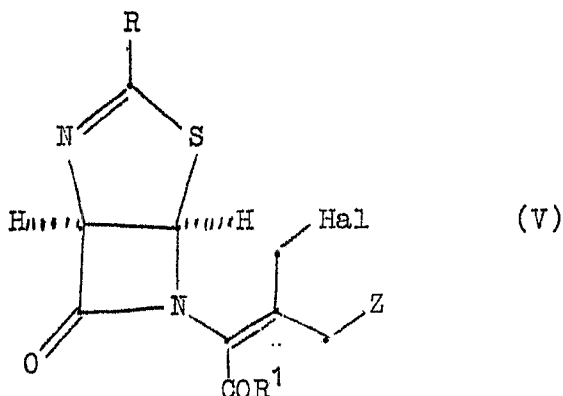
25.

R, R<sup>1</sup> y Z tienen el significado antes indicado, sometiendo en una tercera etapa, el compuesto (IV) antes formado, a una halogenación alílica en un disolvente apropiado, haciéndolo reaccionar con una haloamida ya sea bajo la influencia de luz sola o bajo calentamiento en pre

440253

stencia de iniciadores de radical libre, resultando un compuesto intermediario de la estructura :

5.



10.

en la que

R, R<sup>1</sup>, Hal y Z tienen el significado antes indicado, el cual, en una etapa final, se hace reaccionar con agentes reductores para obtener, por último, el compuesto I deseado.

15.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una alternativa de su realización, se lleva a cabo la etapa primera del proceso por reacción de un compuesto de la fórmula II, definida en la reivindicación 1, con halógenos en presencia de óxidos metálicos, formándose un compuesto intermediario de la fórmula III, según se ha definido también en la reivindicación 1 y prosiguiendo las sucesivas etapas del mismo modo descrito en ella.

20.

25.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente la haloamida utilizada en la etapa primera para convertir el compuesto II en el compuesto intermediario III es N-cloro,

N-bromo o N-yodo-succinimida.

5. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también preferentemente los iniciadores de radical libre utilizados en la primera etapa para convertir el compuesto II en el compuesto intermediario III son azobisisobutironitrilo, peróxido de bencilo o compuestos similares.

10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque preferentemente los halógenos utilizados en la alternativa de la etapa primera, para convertir el compuesto II en el compuesto intermediario III, son cloro o bromo y los óxidos metálicos son CaO, HgO y Ag<sub>2</sub>O o similares.

15. 6.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente los agentes nucleofílicos utilizados en la etapa segunda, para convertir el compuesto (III) en el compuesto intermediario (IV), se eligen del grupo que tiene el mismo radical que los expuestos para Z, tal como hidroxilo, -O-alquilo, -O-CO-alquilo, -O-CO-NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -S-alquilo, -S-arilo y heterociclo -3-mononuclear conteniendo uno o más átomos de nitrógeno y azufre.

20. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque del mismo modo preferente las haloamidas de los iniciadores de radical libre utilizadas en la tercera etapa para convertir el compuesto (IV) en el compuesto intermediario (V) son las reivindicadas respectivamente en las reivindicaciones 3 y 4.

8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente los agentes reductores utilizados para, en la etapa final, convertir el compuesto intermediario (V) en el compuesto (I) deseado, se eligen del grupo constituido por polvo de zinc, sales de cromo (II) y similares.

9.- Un procedimiento para la preparación de cefalosporinas.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Agosto 1975

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA