



10 ES	11 445009	12 A1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	9-Febrero-1976	

PATENTE DE INVENCION



30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 7546/75	22-2-75	Inglaterra.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO"

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Inglaterra.

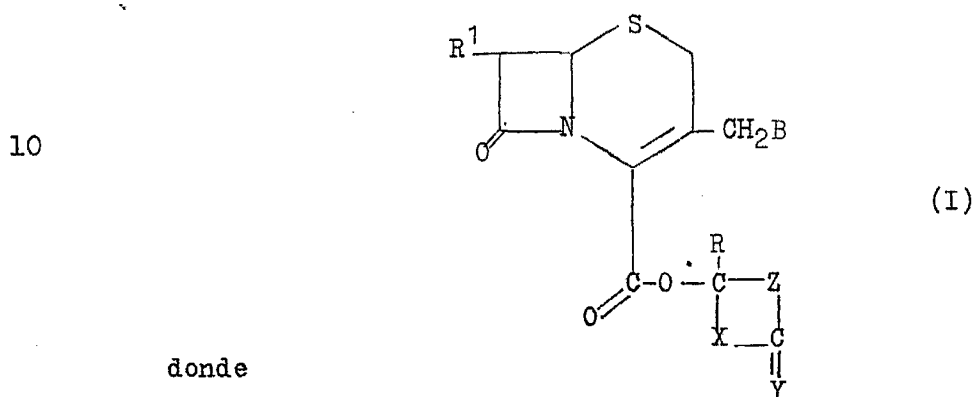
72 INVENTOR (ES)
ELIZABETH ROAD, and RUDGWICK, ambos de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU



1 Esta invención se refiere a un procedimiento mejora-
do para la preparación de ciertos ésteres de ácido 7-aminoce-
falosporánicos y de sus derivados. En la memoria de nuestra
patente británica nº 1.377.817 se describe, entre otras co-
5 sas, un procedimiento para la preparación de una clase de
compuestos de fórmula (I):



donde

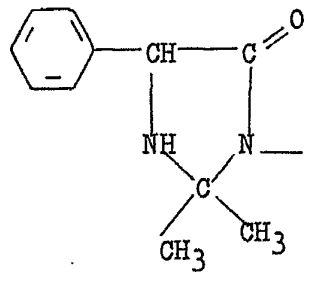
15 X e Y son iguales o diferentes y cada uno de ellos repre-
senta oxígeno o azufre;
Z representa el resto de un sistema cíclico de lactona,
tiolactona o ditiolactona;
R representa hidrógeno o un grupo alquilo, alquenoilo, al-
20 quinilo, arilo o aralquilo o un sustituyente funcional;
B representa hidrógeno, un grupo acetoxi o un grupo piri-
dinio y
R¹ es un grupo acilamino orgánico, un grupo de fórmula
(II):

25

--



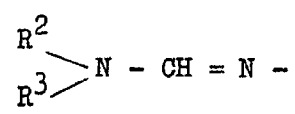
1



(II)

5

o un grupo de fórmula (III):



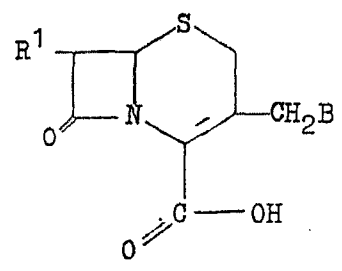
(III)

10

donde R² y R³ representan cada uno un grupo alquilo inferior o bien R² y R³ unidos con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo monocíclico;

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

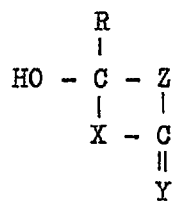
15



(IV)

20

o un derivado esterificante reactivo del mismo, con un compuesto de fórmula (V):



(V)

25



1 o un derivado esterificante reactivo del mismo.

Aunque este procedimiento, que es un proceso convencional de esterificación, es sencillo y eficaz, adolece del inconveniente de que ocurre en grado marcado una migración del doble enlace durante la reacción para producir una cierta proporción de 2-cefema antibacterialmente inactiva. Los derivados esterificantes reactivos del compuesto (V) que se sabe por otros procesos de esterificación de cefalosporinas que reducen a un mínimo esta migración son los derivados diazo y el intermediario reactivo formado por reacción in situ con una carbodiimida. Sin embargo, ninguno de estos procedimientos puede ser aplicado satisfactoriamente al caso de la clase particular de ésteres antes descrita.

15 Ahora hemos encontrado que la migración del doble enlace durante el proceso de esterificación puede ser considerablemente reducida empleando, como derivado esterificante reactivo del compuesto (V), el correspondiente yoduro.

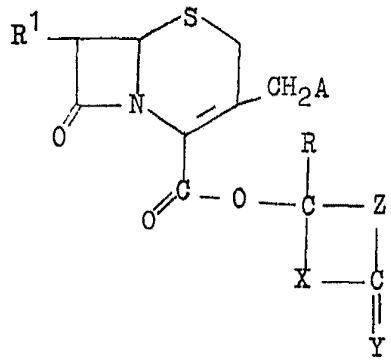
20 Por consiguiente, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IA), donde X, Y, Z y R son los definidos con respecto a la fórmula (I) anterior:

25



1975

1



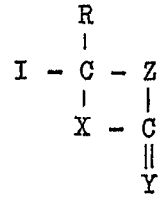
(IA)

5

10

A es hidrógeno, acetoxi, un nucleófilo carbonado, nitrogenado o sulfurado o carbamoiloxi y R¹ es un grupo amino o un grupo como el definido con respecto a la fórmula I, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) o un derivado esterificante reactivo del mismo con un compuesto de fórmula (VA):

15



(VA)

20

donde R, X, Y y Z son los definidos con respecto a la fórmula (I) anterior.

25

En la memoria de la patente británica nº 1.377.817 se describen ejemplos adecuados de los grupos R, X, Y y Z.

El grupo A puede ser, entre otros, un nucleófilo fuerte carbonado, nitrogenado o sulfurado. Estos nucleófilos desplazan al grupo acetoxi del núcleo del ácido 7-amino-cefalosporánico y este desplazamiento se ha observado con va-



1 rias piridinas (Hale y colaboradores, Biochem.J. 79, 403,
(1961) y Spencer y colaboradores, J.Org.Chem. (USA) 32, 500
(1967)); con otros heterociclos aromáticos (Hale y colabora-
dores, loc.cit.); Kariyone y colaboradores, J.Antibiotics,
5 23, 131 (1970) y Spencer y colaboradores, loc.cit.); con xan-
tatos y ditiocarbamatos (Van Heyningen y colaboradores, J.Chem.
Soc. (Londres) 5015 (1965)) y con anilinas (Bradshaw y colabo-
radores, J.Chem.Soc. (Londres) 801 (1968)).

El grupo A puede ser ventajosamente un grupo de
10 fórmula:



donde "Het" es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que
contiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre N, O y S, no
sustituídos o sustituídos con uno o dos grupos seleccionados
15 entre alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior,
hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, trifluormetilo,
hidroxi o halógeno.

Son ejemplos del grupo "Het" los grupos 1,2,3-triazo-
lilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3,4-tetrazolilo, oxazolilo, tia-
20 zolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadia-
zolilo, sustituídos o no sustituídos.

Preferiblemente, A es 2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-
tio, 1-metil-(1H)-1,2,3,4-tetrazolil-5-tio, 2-metil-1,3,4-oxa-
diazolil-5-tio o (1H)-1,3,4-triazolil-5-tio.

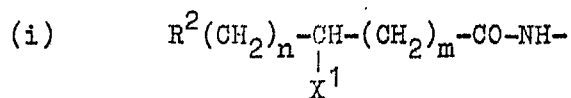
25 El grupo R¹ en la fórmula (IA) ha sido definido como



1 un grupo acilamino orgánico. La gran mayoría de cef-3-emas
antimicrobialmente activas que han sido registradas hasta
la fecha en la bibliografía contienen un grupo 7-acilamino.
A lo largo de los años se ha encontrado que variando la iden-
5 tidad del grupo 7-acilamino, puede modificarse el espectro
y/o el nivel de actividad antibacteriana de cualquier cef-3-
ema dada. Análogamente, en el presente caso, puede introdu-
cirse un número muy grande de grupos 7-acilamino que producen
una gama de compuestos de espectros y niveles de actividad
10 ampliamente diferentes. Sin embargo, en general, cualquiera
que sea la identidad del grupo acilamino R¹, los compuestos
de fórmula (IA) poseen cierta actividad y los que están fami-
liarizados con la técnica de las cefalosporinas son conocedo-
res de la gama de grupos acilo R¹ que pueden ser introducidos.

15 Por lo tanto, en general, R¹ en la fórmula (IA) pue-
de ser cualquiera de los grupos acilamino orgánicos que están
presentes en las penicilinas y cefalosporinas naturales y se-
misintéticas registradas.

20 Entre los ejemplos se encuentran los grupos acilo
de las siguientes fórmulas generales (i), (ii) y (iii):



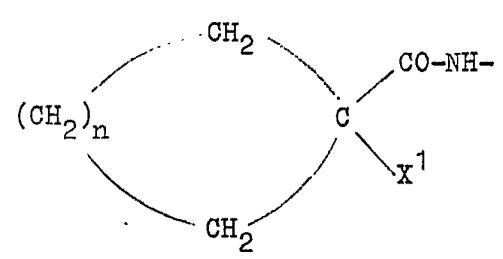
25 donde R² representa hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo
(especialmente cicloalquilo C₃ a C₆), cicloalquenilo (especial-
mente ciclohexenilo o ciclohexadienilo), arilo (especialmente



1 fenilo o fenilo sustituido, v.g. p-hidroxifenilo), un heteroci-
clo (v.g. tienilo, piridilo, isoxazolilo sustituido como 3-0-
clorofenil-5-metil-isoxazol-4-ilo, sidnonilo o tetrazolilo);
-CH(NH₂)CO₂H; X¹ representa hidrógeno, un grupo hidroxilo, un
5 átomo de halógeno (especialmente cloro), un grupo ácido carbo-
xílico o un grupo éster de ácido carboxílico (v.g. un éster
fenílico o indanfílico), un grupo azido, un grupo amino o un
grupo amino sustituido (tales como ureido, ureido sustituido,
guanidino y guanidino sustituido), un grupo triazolilo, un gru-
10 po tetrazolilo, un grupo ciano, un grupo aciloxi (v.g. formil-
oxi o alcanoil(inferior)oxi) o un grupo hidroxí esterificado; y
n y m representan cada uno de ellos independientemente 0, 1,
2 o 3.

(ii)

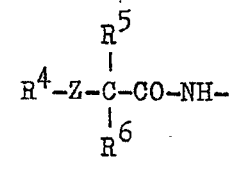
15



20

donde n es un número entero de 1 a 4 y X¹ es el definido en
(i) anteriormente.

(iii)



25

donde R⁴ es un grupo alquilo, aralquilo, arilo (especialmente



1 un grupo fenilo o fenilo sustituido), cicloalquilo (especial-
mente un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido C₃ a
C₆), cicloalqueno (especialmente un grupo ciclohexenilo o
ciclohexadienilo) o un grupo heterociclico (especialmente
5 un grupo tienilo o piridilo); R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos
alquilo inferior, fenilo, bencilo o feniletilo y Z es oxige-
no o azufre.

Son ejemplos especificos de los grupos acilamino
organicos R¹ que pueden estar presentes en los compuestos
10 preparados por el procedimiento de esta invencion los grupos
2-tienilacetamido, fenilacetamido, 2-hidroxifenilacetamido,
2-aminofenilacetamido, 4-piridilacetamido, 2-amino-p-hidroxi-
fenilacetamido, 1-tetrazolilacetamido y ω-aminoadipamido.

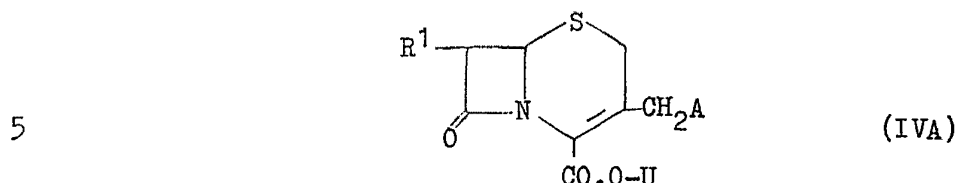
15 Por el termino "derivado esterificante reactivo"
en relacion con los compuestos (IV) anteriores, entendemos
los derivados de (IV) que, cuando reaccionan con el compues-
to de yodo (VA) toman parte en una reaccion con la consiguient-
te formacion de un ligando ester:



25 Se conocen en la bibliografia muchos metodos de es-
terificacion utilizando diferentes derivados esterificantes
reactivos. Por ejemplo, la reaccion de esterificacion antes



1 definida puede ser realizada haciendo reaccionar un compues-
to (VA) con un compuesto de fórmula (IVA):

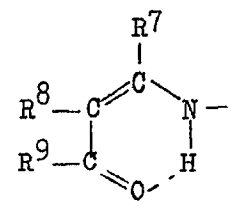


10 donde R^1 y A son los definidos con referencia a la fórmula
(IA) anterior, bajo condiciones que producen la eliminación
de los elementos del compuesto UI, con la consiguiente forma-
ción del éster de fórmula (IA). Así, por ejemplo, U puede re-
presentar hidrógeno o un ion formador de sal como sodio o
potasio o un ion trialquilamonio, especialmente trietilamo-
nio. Cuando el grupo R^1 en el compuesto (IV) contiene un gru-
po amino libre o cuando el propio R^1 es amino, es preferible
15 que el grupo amino sea protegido antes de la reacción de es-
terificación.

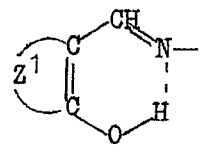
Ejemplos de grupos amino protegidos son el grupo ami-
no protonado (NH_3^+) que, después de la reacción de acilación,
puede ser convertido en un grupo amino libre por simple neu-
20 tralización; el grupo benciloxycarbonilamino o grupos bencil-
oxycarbonilamino sustituidos que son posteriormente conver-
tidos en NH_2 por hidrogenación catalítica; y diversos grupos
que después de la reacción de acilación regeneran el grupo
amino por hidrólisis ácida suave. (Generalmente la hidrólisis
25 alcalina no es útil ya que tiene lugar la hidrólisis del gru-



1 po éster bajo condiciones alcalinas). Son ejemplos de grupo
amino protegido que posteriormente puede ser convertido en
NH₂ por hidrólisis ácida suave los grupos enamina de fór-
mula general (VI) o sus modificaciones tautoméricas y los
5 grupos α-hidroxiarilideno de fórmula general (VII) o sus mo-
dificaciones tautoméricas:



(VI)



(VII)

10

En las estructuras (VI) y (VII), las líneas de pun-
tos representan puentes de hidrógeno. En la estructura (VI),
R⁷ es un grupo alquilo inferior, R⁸ es un átomo de hidrógeno
15 o junto con R⁷ completa un anillo carbocíclico y R⁹ es un
grupo alquilo inferior, arilo o alcoxi inferior. En la estruc-
tura (VII), Z¹ representa el resto de un anillo bencénico o
naftalénico sustituido o no sustituido.

15

Un ejemplo de un "amino protegido" que puede
20 ser convertido en NH₂ después de la reacción de esterifica-
ción es el grupo azido. En este caso, la conversión final
a NH₂ puede ser realizada por hidrogenación catalítica o por
reducción electrolítica. La ventaja del procedimiento de es-
ta invención es que se reduce al mínimo la migración del do-
25 ble enlace durante la reacción. Es probable que la velocidad

20

25



1 de la reacción constituya un factor importante en esta iso-
merización reducida, que puede ser producida por el carboxila-
to del material de partida.

5 La velocidad del proceso también permite una sín-
tesis conveniente de los compuestos de fórmula (I) donde R¹
es amino, pero con frecuencia son difíciles de preparar por
métodos anteriormente conocidos.

10 Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento
de la invención. En estos ejemplos, se utilizan las siguien-
tes abreviaturas:

Cefalotina: ácido 2-tienilacetamidocefalosporánico

BOC : terc-butiloxicarbonilo

DMSO : dimetilsulfóxido

15 Cefaloglicina: ácido D- α -aminofenilacetamidocefalospo-
ránico

ACA : ácido 7-aminocefalosporánico.

EJEMPLO 1

2-Tienilacetamidocefalosporanato ftalidilo

20 Se prepara yodoftalida inmediatamente antes de su
empleo mezclando soluciones de 1,5 milimoles de yoduro sódico
y 1,5 milimoles de bromoftalida en acetonitrilo y agitan-
do durante 3 minutos. Se filtra esta solución (para separar
el bromuro sódico precipitado) sobre una solución en DMSO
25 de un milimol de cefalotina, enfriada con hielo, se agita
durante 10 minutos y se vierte en agua de hielo para preci-



1 pitar el éster requerido. Rendimiento de producto crudo neutro después del tratamiento adecuado: 90 %. La cromatografía en capa fina y la espectroscopía RMN indican que se trata de más del 90 % del éster de cef-3-ema.

5 δ (CDCl₃/trazas de DMSO) = 2,08 (d, 3H, -OCOCH₃), 3,61 (s ancho, 2H, C₂-H), 3,88 (s, 2H, α -CH₂), 4,6-5,4 (ABq + d, 3H, -CH₂O- + C₆), 5,6-6,0 (m, 1H, C₇), 6,9-7,4 (d, + t, 3H, aromáticos tienílicos), 7,5-8,2 (m, casi 5H, aromáticos ftalidílicos y -OCHO-), 8,2-8,6 (2d, 1H, N-H de amida).

10 ν_{\max} (CHCl₃): 3370, 2960, 1793, 1743, 1682, 1505, 1230, 982 cm⁻¹.

λ_{\max} (EtOH): 275 nm ($\epsilon=7000$).

EJEMPLO 2

N-Terc-butiloxicarbonilcefaloglicinato de ftalidilo

15 Se tratan 1,1 milimoles de N-terc-BOC-cefaloglicina en DMSO con 1 milimol de Et₃N a la temperatura ambiente y sobre esta mezcla se filtra una solución de 1,5 milimoles de yodoftalida en acetonitrilo. La mezcla se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente y se vierte en agua de hielo para precipitar el éster ftalidílico. Rendimiento: 20 77 %. La cromatografía en capa fina y el espectro RMN indican que se trata del éster de cef-3-ema con una pureza superior al 90 %.

25 δ (CDCl₃): 1,40 (s, 9H, Bu-H), 2,10 (d, 3H, -OCOCH₃), 3,48 (s ancho, 2H, C₂-H), 4,6-5,6 (m, 4H, C₆ +



1 -CH₂O- + C_α), 5,7-6,1 (m, 2H, C₇- + NHBOC), 7,2-8,2 (m, 11H,
aromáticos α-fenílicos + ftalidílicos y -OCHO- + NH de ami-
da).

5 ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 2960, 1792, 1693, 1495, 1230,
981 cm⁻¹.

λ_{\max} (EtOH): 270 nm ($\epsilon = 7400$).

EJEMPLO 3

7-Aminocefalosporanato de ftalidilo

10 (a) 7-N-(3-Metoxicarbonil-prop-2-en-2-il)aminocefalosporanato
sódico

15 Se suspenden 3,68 milimoles de ACA en metanol seco
y se añade gota a gota una solución de 3,68 milimoles de so-
dio en metanol seco. Una vez completada la adición, se agre-
gan 4 milimoles de acetoacetato de metilo y la solución se
agita durante 5 horas con un tamiz molecular (4A), se filtra
y evapora. El residuo se lava con éter. Rendimiento: 69 %.

20 δ (DMSO): 2,03 (s, 6H, CH₃-C=CH + -OCOCH₃), 3,56
(s ancho, 5H, -COOCH₃ + C₂-H), 4,67 (s, 1H, α-CH-), 4,7-5,3
(m, 3H, -OCH₂O- + C₆), 5,5-5,9 (m, 1H, C₇), 9,00 (d, 1H, NH).

20 ν_{\max} (Nujol) : 1762, 1665, 1620, 1280 cm⁻¹.

(b) 7-N-(3-Metoxicarbonilprop-2-en-2-il)aminocefalosporanato
de ftalidilo

25 La sal sódica anterior se esterifica por el método
del Ejemplo 1 empleando como disolvente DMSO/acetonitrilo a
0-5°C. El rendimiento de éster de cef-3-ema puro es del 83 %.



1 δ (CDCl₃): 2,05 (s, 3H, -OCOCH₃), 3,2-4,0 (s a 3,68 + m, 5H, OCH₃ + C₂-H), 4,6-5,8 (m, 5H, C=CH- + C₆ + C₇ + -CH₂O-), 7,4-8,2 (m, casi 5H, aromáticos ftalidílicos y -OCHO-), 9,30 (d, 1H, NH).

5 ν_{\max} (CHCl₃): 3540, 3020, 1800, 1750, 1667, 1630, 1230, 995 cm⁻¹.

λ_{\max} (EtOH): 279 nm (ϵ = 14800).

El producto crudo anterior es desprotegido (HCl/acetona) para formar el éster ftalidílico de ACA con un rendimiento del 70 %. Las impurezas del compuesto N-protegido son eliminadas por lavado después de la desprotección.

EJEMPLO 4

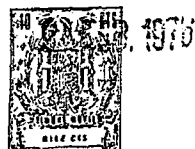
(a) 7-N-(3-Metoxicarbonilprop-2-en-2-il)amino-3-(1-metil-tetrazol-5'-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxilato sódico

15 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 3 (a) a partir de tetrazol-ACA. Rendimiento: 74 %.

δ (DMSO): 2,02 (s, 3H, CH₃-C + CH), 3,60 (s, 3H, -COOCH₃), 4,00 (s, 3H, -NCH₃), 3,2-4,9 (m, 4H, C₂-H + CH₂S), 4,68 (s, 1H, C=CH), 5,16 (d, 1H, C₆), 5,4-5,8 (m, 1H, C₇), 9,01 (d, 1H, NH).

20 ν_{\max} (Nujol): 3300, 1757, 1650 (hombro), 1610, 1275 cm⁻¹.

25



1 (b) 7-N-(3-Metoxicarbonilprop-2-en-2-il)amino-3-(1'-metilte-
trazol-5'-il-tiometil)cef-3-em-4-carboxilato de ftali-
dilo

La esterificación se realiza como en el Ejemplo 3

5 (b) obteniéndose un rendimiento del 57 % del éster de cef-
3-ema puro.

δ (CDCl₃): 1,98 (s, 3H, CH₃-C + CH), 3,68 (s, 3H,
OCH₃), 4,02 (d, 3H, N-CH₃), 3,3-5,0 (m, 5H, C₂-H + 3-CH₂S- +
10 >C=CH-), 5,10 (d, 1H, C₆), 5,40 (q, 1H, C₇), 7,3-8,2 (m,
1H, aromáticos ftalidílicos y -OCHO- + impurezas), 9,28 (d,
1H, NH).

ν_{\max} (CHCl₃): 3540, 3000; 1780, 1740, 1653, 1610,
1260, 1210, 1155, 970.

λ_{\max} (EtOH): 283 nm ($\epsilon = 17500$).

15 Este producto crudo es desprotegido con HCl/aceto-
na para dar hidrocloreuro de éster ftalidílico de tetrazol-
ACA (52 %).

EJEMPLO 5

20 7-(D- α -Terc-butiloxicarbonil-aminofenilacetamido)-3-(1'-me-
til-tetrazol-5'-il-tiometil)cef-3-em-4-carboxilato de fta-
lidilo

La esterificación de la sal de trietilamonio de ce-
falosporina se lleva a cabo de forma similar a la del Ejem-
plo 2, con un rendimiento del 78 %.

25



1 δ (CDCl₃/trazadas de DMSO): 1,40 (s, 9H, Bu-H),
3,59 y 3,70 (2s anchos, 2H, C₂-H), 3,90 y 3,96 (2s, 3H,
5 N-CH₃), 4,0-4,7 (m, 2H, 3-SCH₂-), 4,87 (d, 1H, C₆), 5,38
(d, 1H, C _{α} -H), 5,5-5,9 (m, 1H, C₇), 6,04 (d, 1H, NHBOC),
7,2-8,0 (m, 10H, aromáticos α -fenílicos + ftalidílicos y
-OCHO-), 8,4-8,7 (m, 1H, NH de amida).

ν_{\max} (CHCl₃): 3420, 3010, 1785, 1690, 1490, 1230,
1160, 977 cm⁻¹.

λ_{\max} (EtOH): 268 nm (ϵ = 8300).

10

EJEMPLO 6

7-(D- α -Terc-butiloxicarbonil-aminofenilacetamido)-3-(2'-me-
til-1',3',4'-tiadiazol-5'-il-tiometil)cef-3-em-4-carboxila-
to de ftalidilo

15

La esterificación se lleva a cabo de forma similar
a la del Ejemplo 2, con un rendimiento del 67,1 %.

20

δ (CDCl₃/trazadas de DMSO): 1,40 (s, 9H, Bu-H), 2,70
(s, 3H, 2'-CH₃), 3,60 y 3,67 (2s anchos, 2H, C₂-H), 3,9-4,8
(m, 2H, 3-SCH₂-), 4,85 (d, 1H, C₆), 5,40 (d, 1H, C _{α}), 5,5-
5,9 (m, 1H, C₇), 6,04 (d, 1H, NHBOC), 7,2-8,0 (10H, aromá-
ticos α -fenílicos + ftalidílicos y -OCHO-), 8,5-8,8 (m, 1H,
NH de amida).

ν_{\max} (CHCl₃): 3330, 2930, 1785, 1733, 1690, 1492,
1220, 1160, 978 cm⁻¹.

λ_{\max} (EtOH): 274 nm (ϵ = 11300).

25



1

EJEMPLO 7

7-p-Nitrobenciloxicarbonilamino-cefalosporanato de ftalidilo

5

El 7-p-nitrobenciloxicarbonilamino-cefalosporanato sódico se esterifica por el método del Ejemplo 1, con un rendimiento del 48 %.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,07 y 2,12 (2s, 3H, COCH_3), 3,63 (s ancho, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,7-5,5 (m, 3H, $\text{C}_6 + \text{CH}_2\text{O-}$), 5,30 (s, 2H,

$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$), 5,5-6,0 (m, 2H, $\text{C}_7 + \text{NH}$), 7,3-8,4 (m, 9H,

10

aromáticos + ftalidílicos $-\text{OCHO-}$).

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$: 3400, 1785, 1740, 1520, 1350, 1230, 1050, 980 cm^{-1} .

EJEMPLO 8

N-(3-Metoxicarbonilprop-2-en-2-il)cefaloglicinato de ftalidilo

15

(a) N-(3-Metoxicarbonilprop-2-en-2-il)cefaloglicinato sódico

Este se prepara por dos métodos:

(i) Análogamente al Ejemplo 3(a) sustituyendo el ACA por cefaloglicina. Rendimiento: 89 %.

20

(ii) Por acilación de la sal sódica del ACA con un derivado activado del ácido D- α -N-(3-metoxicarbonilprop-2-en-2-il)aminofenilacético (véase J.Med.Chem.9, 749, 1966). La solución acuosa es liofilizada. Rendimiento: 50 %.

(b) N-(3-Metoxicarbonilprop-2-en-2-il)cefaloglicinato de ftalidilo

25

La sal sódica anterior se esterifica por el procedi-



1 miento del Ejemplo 1, con un rendimiento del 53 %.

EJEMPLO 9

7-[D- α -N-(3'-Metoxicarbonilprop-2'-en-2'-il)aminofenilacetamido]-3-[1"-metiltetrazol-5"-il-tiometil]cef-3-em-4-carboxilato de ftalidilo

5

Se prepara y esterifica como en el Ejemplo 8 el 7-[D- α -N-(3'-metoxicarbonilprop-2'-en-2'-il)aminofenilacetamido]-3-[1"-metiltetrazol-5"-il-tiometil]cef-3-em-4-carboxilato sódico.

10

EJEMPLO 10

7-[D- α -N-(3'-Metoxicarbonilprop-2'-en-2'-il)aminofenilacetamido]-3-[2"-metil-1",3",4"-tiadiazol-5"-il-tiometil]cef-3-em-4-carboxilato de ftalidilo

15

Se prepara y esterifica como en el Ejemplo 8 el 7-[D- α -N-(3'-metoxicarbonilprop-2'-en-2'-il)aminofenilacetamido]-2-[2"-metil-1",3",4"-tiadiazol-5"-il-tiometil]cef-3-em-4-carboxilato sódico.

EJEMPLO 11

7-[N-(3'-Metoxicarbonilprop-2'-en-2'-il)amino]-3-[2"-metil-1",3",4"-tiadiazol-5"-il-tiometil]cef-3-em-4-carboxilato de ftalidilo

20

Se prepara y esterifica de forma análoga a la del Ejemplo 3 el 7-[N-(3'-metoxicarbonilprop-2'-il)amino]-3-[2"-metil-1",3",4"-tiadiazol-5"-il-tiometil]cef-2-em-carboxilato sódico.

25



1

EJEMPLO 12

7-[N-(3'-Metoxicarbonilprop-2'-en-2'-il)amino]-3-carbamoi-
oxi-metilcef-3-em-4-carboxilato de ftalidilo

5

Se prepara y esterifica análogamente al Ejemplo 3
el 7-[N-(3'-metoxicarbonilprop-2'-il)amino]-3-carbamoi-oxi-
metilcef-3-em-4-carboxilato sódico.

EJEMPLO 13

7-(p-Nitrobenciloxicarbonilamino)-3-carbamoi-oxi-metilcef-
3-em-4-carboxilato de ftalidilo

10

Se esterifica de acuerdo con el Ejemplo 2 el ácido
7-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-carbamoi-oximetil-cef-
3-em-4-carboxílico.

EJEMPLO 14

Ester bis-ftalidílico de N-ftaloilcefalosporina C

15

Se esterifican como en el Ejemplo 1, 5 milimoles
de la sal disódica de N-ftaloilcefalosporina C empleando
yodoftalida (obtenida a partir de 15 milimoles de bromofta-
lida). Al cabo de 10 minutos, precipitan 2,3 g del éster
bis-ftalidílico por adición de agua de hielo.

20

EJEMPLO 15

(a) 7-D- α -Terc-butiloxicarbonilaminofenilacetamido-3-carba-
moiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de ftalidilo

25

Una solución de 1,02 g (2 milimoles) de ácido 7-D-
 α -terc-butiloxicarbonilaminofenilacetamido-3-carbamoi-oxi-
metil-3-cefem-4-carboxílico en 16 ml de dimetilsulfóxido

1 se trata con 0,28 ml. (2 milimoles) de trietilamina y se añade una solución recién preparada de 3 milimoles de yodoftalida en 8 ml de acetonitrilo. Al cabo de 15 minutos a 20° se agrega agua de hielo y se recoge el sólido. Una solución
5 de este último en acetato de etilo se lava con solución diluída de bicarbonato sódico y agua, se seca y evapora. Por precipitación del residuo en acetato de etilo-éter de petróleo se obtienen 1,5 g del éster deseado.

10 (b) 7-D- α -Aminofenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de ftalidilo

Se tratan 1,6 g del éster crudo anterior con 15 ml de ácido trifluoracético enfriado, a lo largo de 40 minutos. Por evaporación y trituración con éter se obtienen 1,5 g del compuesto del título en forma de su trifluoracetato. Este
15 presenta una zona principal por biocromatografía, $R_F = 0,75$ en n-butanol-etanol-agua.

Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra propiedad lo contenido en las siguientes:

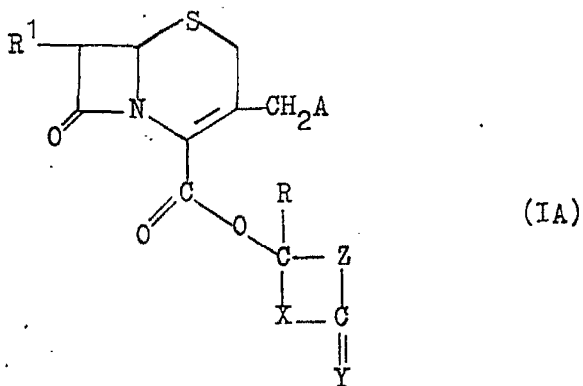
20 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 7-aminocefalosporánico de fórmula (IA):

25

1

5



donde

10

X e Y son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa oxígeno o azufre;

Z representa el resto de un sistema cíclico de lactona, tiolactona o ditiolactona;

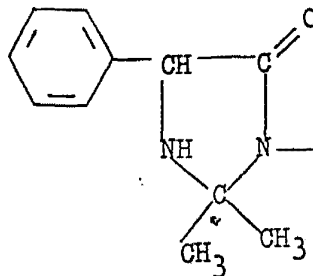
R representa hidrógeno o un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o aralquilo o un sustituyente funcional;

15

A es hidrógeno, acetoxi, un nucleófilo carbonado, nitrogenado o sulfurado o carbamoiloxi;

R¹ es un grupo amino, un grupo acilamino orgánico o un grupo de fórmula:

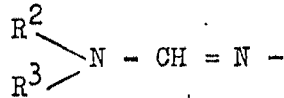
20



25

1

o un grupo de fórmula:

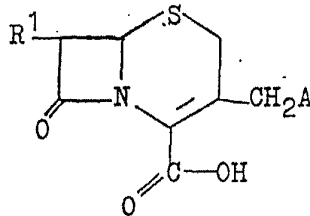


5

donde R^2 y R^3 representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior o bien R^2 y R^3 unidos al átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo monocíclico;

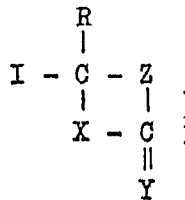
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10



15

o un derivado esterificante reactivo del mismo con un compuesto de fórmula:



20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Z es 1,2-fenileno que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, nitro o halógeno.

25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde Z es 1,2-fenileno.

1 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde X e Y son ambos oxígeno.

 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el grupo R es hidrógeno, metilo o fenilo.

5 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde el grupo A es hidrógeno, acetoxi, carbamoiloxi o un grupo

- S - Het

10 donde "Het" es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre N, O y S, no sustituidos o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, trifluormetilo, hidroxilo o halógeno.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde el grupo A es 2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-tio, 1-metil-(1H)-1,2,3,4-tetrazolil-5-tio, 2-metil-1,3,4-oxadiazolil-5-tio o (1H)-1,3,4-triazolil-5-tio.

20 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde R¹ es un grupo acilamino orgánico.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde R¹ es 2-tienilacetamido, fenilacetamido, 2-hidroxifenilacetamido, 2-aminofenilacetamido, 4-piridilacetamido, 2-amino-p-hidroxifenilacetamido, 1-tetrazolilacetamido o ω-aminoadipamido.

1 10.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli
cita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERI
VADOS DE ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de veinticin
co páginas mecanografiadas.

10 Madrid, 9 febrero 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25