



ESPAÑA

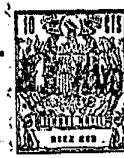
ES 447806 AT
FECHA DE PRESENTACION
11.5.76



PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO 576.818	(32) FECHA 12.5.75	(33) PAIS estadounidense
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE 3H-CEPEM- CEFALOSPORINA.		
(71) SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana. U.S.A.		
(72) INVENTOR (ES) WAYNE ALFRED SPITZER, de nacionalidad estadounidense.		
(73) TITULAR (ES) El mismo solicitante.		
(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

BAD ORIGINAL



1976

1

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ácidos y ésteres 7-amino- (o 7-acilamido)-3H-3-cefem-4-carboxílicos. Los ácidos y ésteres 3H-3-cefémicos son útiles antibióticos cefalosporínicos e intermedios para la preparación de estos antibióticos.

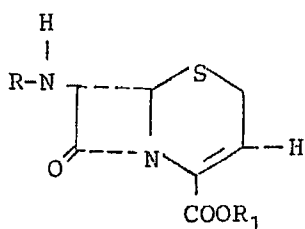
5

Los antibióticos 3H-3-cefémicos están descritos en la solicitud de patente alemana publicada nº2.151.567. Esta publicación también describe un procedimiento para la preparación de los compuestos de 3H-3-cefema por reacción del correspondiente compuesto de 3-aciloxi-3-cefama con trietilamina.

10

Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de ácidos y ésteres de 3H-cefalosporina representados por la siguiente fórmula general I:

15



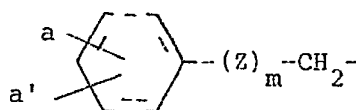
I

20

donde R es hidrógeno o un grupo acilo $R'-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$, donde R' es alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_3 , fenilo, halofenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, nitrofenilo, aminofenilo o metoxifenilo; o

25

R' es un grupo de fórmula:



30

donde a y a' son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, nitro, amino o carboxi; Z es oxígeno o azufre y m es 0 o 1; o



1 R' es un grupo de fórmula

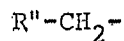


5 donde P es tienilo, fenilo o un grupo fenilo sustituido de fórmula;



10 donde a y a' son los definidos anteriormente y Q es hidroxilo, amino, carboxi o -SO₃H; o

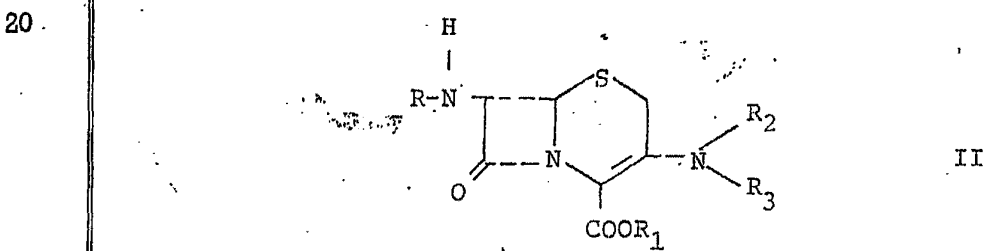
R' es un grupo de fórmula:



15 donde R'' es tienilo, furilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo o 1-tetrazolilo y

R₁ es hidrógeno, bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, terc-butilo o 2,2,2-tricloroetilo;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un éster de 3-amino disustituido-cefalosporina de fórmula general II:



25 donde R es el definido anteriormente,

R₁ es bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, terc-butilo o 2,2,2-tricloroetilo y

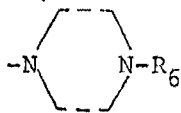
30 R₂ y R₃ por separado son independientemente alquilo C₁-C₄, bencilo o feniletilo y cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son pirrolidino, piperi-



1

dino, morfolino, tiomorfolino o un grupo piperazino 4-sustituído de fórmula

5



10

donde R₆ es alquilo inferior C₁-C₄, con diborano, a una temperatura de 5 a 35°, en condiciones anhidras y en un disolvente inerte, seguido de acidulación de la mezcla de reacción y, si se desea, separación del grupo éster para dar el ácido correspondiente.

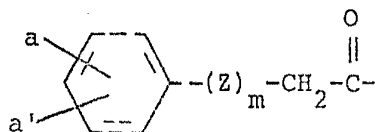
15

En la definición anterior de los compuestos de fórmula I, el término "alquilo C₁-C₆" se refiere a los grupos hidrocarbonados alquílicos de cadena lineal y ramificada como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, n-amilo, isoamilo o n-hexilo; "cianoalquilo C₁-C₃" se refiere a grupos como cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo y 2-cianopropilo; "alquilo inferior C₁-C₄" se refiere a los grupos hidrocarbonados alquílicos inferiores de cadena lineal y ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o terc-butilo; "alcoxi inferior C₁-C₄" se refiere a metoxi, etoxi, isopropoxi o n-butoxi. En el sentido utilizado aquí, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

20

25

Son ilustrativos de los grupos en la definición anterior representados por la siguiente fórmula:



30

donde m es 0 los siguientes: fenilacetilo, 4-metilfenilacetilo, 3-etilfenilacetilo, 4-isopropilfenilacetilo, 2-metil-



1 fenilacetilo, 4-clorofenilacetilo, 4-nitrofenilacetilo, 4-
 bromofenilacetilo, 2,4-diclorofenilacetilo, 3-bromofenilace-
 tilo, 4-yodofenilacetilo, 2-fluorfenilacetilo, 3,4-dihidro-
 xifenilacetilo, 4-hidroxifenilacetilo, 3-hidroxifenilacetilo,

5 2,6-dimetoxifenilacetilo, 3-carboxifenilacetilo, 4-aminofe-
 nilacetilo, 3-etoxifenilacetilo, 4-metoxifenilacetilo, 3,4-
 dimetoxifenilacetilo, 4-terc-butoxifenilacetilo, 2-carboxi-
 fenilacetilo, 3-cloro-4-metilfenilacetilo o 3-nitrofenilace-
 tilo. Cuando en la fórmula anterior $m = 1$ y Z representa

10 -O-, los grupos ilustrativos son los siguientes: fenoxiaceti-
 lo, 4-hidroxifenoxiacetilo, 3-hidroxifenoxiacetilo, 4-cloro-
 fenoxiacetilo, 3-bromofenoxiacetilo, 3-etilfenoxiacetilo, 4-
 metilfenoxiacetilo, 3-hidroxi-4-metilfenoxiacetilo, 4-amino-
 fenoxiacetilo, 3-nitrofenoxiacetilo, 2-carboxifenoxiacetilo,
 15 2-clorofenoxiacetilo, 4-terc-butilfenoxiacetilo, 4-metoxife-
 noxiacetilo, 3,4-dimetoxifenoxiacetilo, 2-aminofenoxiacetilo,
 4-isopropoxifenoxiacetilo o 4-nitrofenoxiacetilo. Cuando en
 la fórmula anterior $m = 1$ y Z representa -S-, los grupos
 ilustrativos son los siguientes: fenilmercaptoacetilo, 4-clo-
 20 rofenilmercaptoacetilo, 3-hidroxifenilmercaptoacetilo, 3,4-
 dimetilfenilmercaptoacetilo, 4-aminofenilmercaptoacetilo,
 3,4-diclorofenilmercaptoacetilo, 3-bromofenilmercaptoacetilo,
 4-fluorfenilmercaptoacetilo, 2,6-difluorfenilmercaptoacetilo,
 4-nitrofenilmercaptoacetilo o 3-fluorfenilmercaptoacetilo.

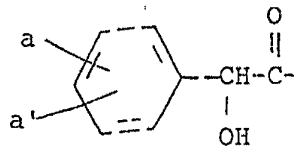
25 Cuando en la fórmula I, R' representa un grupo de
 fórmula



30 los grupos acilo ilustrativos, $R'C=O$, son el grupo mandeloílo
 de fórmula:

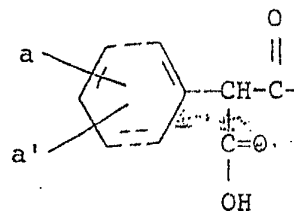


1



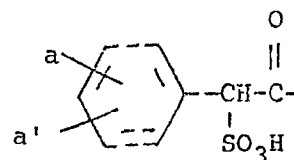
el grupo α -carboxifenilacetilo representado por la siguiente fórmula:

5



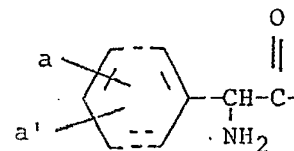
10

el grupo α -sulfofenilacetilo representado por la fórmula:



el grupo fenilglicilo representado por la fórmula:

15



así como los grupos 2-tienil- y 3-tienil-acilo donde en la fórmula anterior el grupo fenilo se sustituye por un anillo 2-tienilo o 3-tienilo.

20

Son ilustrativos de los grupos acilo anteriores los siguientes: 4-metilmandeloílo, 4-hidroximandeloílo, 3-hidroximandeloílo, 4-aminomandeloílo, 3-bromomandeloílo, 4-cloromandeloílo, 3-metil-4-fluormandeloílo, 2-fluormandeloílo, 4-fluormandeloílo, 4-metoximandeloílo, α -carboxi-4-metilfenilacetilo, α -carboxi-3,4-diclorofenilacetilo, α -carboxi-4-hidroxifenilacetilo, α -carboxi-3-hidroxifenilacetilo, α -carboxi-4-aminofenilacetilo, α -sulfo-4-metilfenilacetilo, α -sulfo-3,4-diclorofenilacetilo, α -formiloxi-2-tienilacetilo, α -sulfo-2-tienilacetilo, fenilglicilo, 4-hidroxifenilglicilo,

25

30



1 3-clorofenilglicilo, 3-hidroxifenilglicilo, 4-metoxifenilglicilo, α -amino-2-tienilacetilo y α -amino-2-furilacetilo.

5 Cuando en la fórmula anterior R representa un grupo de fórmula $R''CH_2$, los grupos acilo ilustrativos son los siguientes: 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo, oxazolil-2-acetilo, tiazolil-2-acetilo y tetrazolil-1-acetilo.

10 Los compuestos de 3H-3-cefema de fórmula I se preparan por reacción de un 7-amino- o 7-acilamido-3-(amino disustituído)-3-cefem-éster de fórmula II en un disolvente inerte con diborano para efectuar el desplazamiento reductivo del sustituyente 3-amino y formar el 3H-3-cefem-éster. La reacción se lleva a cabo preferiblemente alrededor de la temperatura ambiente, aunque la reacción transcurre a una temperatura comprendida entre unos 5° y 35°C. La reducción transcurre rápidamente y habitualmente es completa en 1-2 horas aproximadamente.

15 La reducción se lleva a cabo en condiciones anhidras, en disolventes inertes como los disolventes etéreos, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o el éter dimetílico de etilenglicol. El tetrahidrofurano es un disolvente preferido.

20 Una función ácida en la cadena lateral de la posición 7 (el grupo 7-acilamido) es bloqueada por formación de un éster de la misma antes de la reducción. Por ejemplo, cuando hay presente una función ácido carboxílico (fórmula I, Q = COOH), el grupo carboxilo es esterificado.

25 Los ésteres difenilmetílico, p-nitrobencílico o tert-butílico sirven como grupos de bloqueo adecuados.

30 El diborano empleado en el procedimiento es comercial en forma de solución 1M en tetrahidrofurano. Se obtiene la cantidad requerida de diborano para uso en la reducción



1 empleando una parte alícuota apropiada de la solución 1M en
tetrahidrofurano. Se emplea un exceso de diborano en la
reacción.

5 Después de la adición del diborano, la mezcla de
reducción se agita entre 30 minutos y 2 horas y después se
apaga por adición de un ácido adecuado, por ejemplo ácido
acético glacial. El progreso de la reducción puede ser segui-
do cromatográficamente tomando un pequeño volumen de la mez-
cla de reacción y, después de enfriar, efectuando un cromato-
10 grama en capa fina.

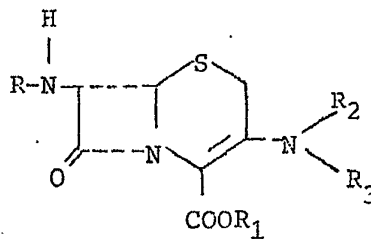
En una realización del procedimiento, el 7-fenoxiace-
tamido-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo se
disuelve en tetrahidrofurano seco y se añade con agitación
una solución de diborano en tetrahidrofurano conteniendo más
15 de un equivalente molar de diborano por mol de aminoéster.
Después de agitar durante una hora, se agrega ácido acético
glacial a la mezcla. Después la mezcla de reacción acidulada
se calienta durante unos 15 minutos en el baño de vapor y
se evapora la mezcla de reacción para separar el tetrahidro-
20 furano y el ácido acético. Alternativamente, puede agregarse
benceno a la mezcla y separar el ácido acético como azeótro-
po con benceno. El residuo se disuelve en un disolvente orgá-
nico adecuado como acetato de etilo y la solución se lava con
salmuera y se seca. La solución seca se evapora para dar el
25 producto de reacción, 7-fenoxiacetamido-3H-3-cefem-4-carbo-
xilato de difenilmetilo.

El siguiente esquema de reacción ilustra el proceso
de reducción anterior:

30



1



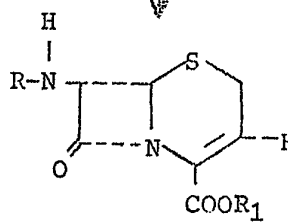
II

5

diborano

H⁺

10



I

15

donde R, R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente.

20

Después de la reducción del 3-(amino disustituído)cefem-éster, el grupo éster C₄ del 3H-3-cefem-éster se separa por métodos conocidos para obtener el compuesto antibiótico en forma de ácido carboxílico libre. Por ejemplo, el grupo éster p-nitrobencílico se separa por hidrogenólisis catalítica sobre paladio en carbón; el grupo difenilmetilo (benzohidrilo) se separa con ácido trifluoroacético en anisol a unos 10°C; el grupo p-metoxibencilo se separa con ácido trifluoroacético a unos 10°C; el grupo 2,2,2-tricloroetilo se separa con cinc y ácido; el grupo éster bencílico se separa por hidrogenólisis catalítica sobre catalizador de paladio.

25

30

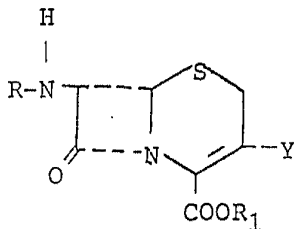
Son representativos de los antibióticos 3H-3-cefémicos preparados por el procedimiento de la invención los siguientes: ácido 7-acetamido-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-



1 fenilacetamido-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(D-mandela-
mido)-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-fenilmercaptoacetami-
do-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-propionamido-3H-3-cefem-
4-carboxílico y ácido 7-{2-(fenil)-2-(carboxi)acetamido}-3H-
5 3-cefem-4-carboxílico.

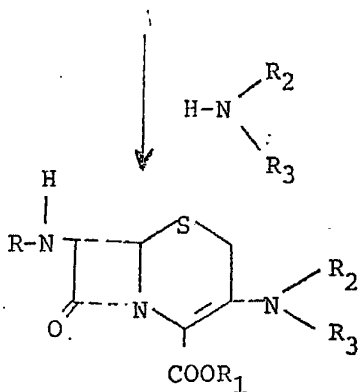
Los ésteres de 3-(amino disustituído)cefalosporina
de partida de fórmula II anterior se preparan por reacción
de un 7-amino- o 7-acilamino-3-cefem-éster, que está directa-
mente sustituido en la posición 3 con un halógeno o un grupo
10 alquil- o aril-sulfoniloxi, con la amina secundaria cíclica
o acíclica $\text{HN}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$. La reacción es ilustrada por el si-
guiente esquema de reacción:

15



III

20



II

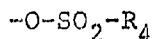
25

30

donde R, R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dando anterior-
mente e Y es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o un
grupo alquil- o aril-sulfoniloxi representado por la fór-



1 mula:



donde R_4 es alquilo C_1-C_6 , fenilo, halofenilo o metilfenilo.

5 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar, a una temperatura comprendida aproximadamente entre -5° y $35^\circ C$ y preferiblemente entre unos 0° y $15^\circ C$. Se emplean 2 moles de la amina secundaria por mol del 3-halo- o 3-sulfoniloxi-3-cefem-éster y generalmente la amina se agrega en un ligero exceso sobre los dos equivalentes molares. Después de la adición de la amina secundaria, se agita la mezcla de reacción y se deja calentar a la temperatura ambiente. La reacción es generalmente completa en un periodo comprendido entre 1 y 6 horas.

15 Después de la reacción, el producto se extrae de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. Por ejemplo, se diluye la mezcla de reacción con una mezcla de salmuera y acetato de etilo, extrayéndose el producto en acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera y agua y se seca y evapora para dar el éster de 3-(amino disustituido)cefalosporina de fórmula II.

20 Los disolventes orgánicos polares que pueden utilizarse en la reacción son, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, pirrolidona-2, los disolventes etéreos de cierta polaridad tal como tetrahidrofurano o dioxano y los diéteres de glicoles, por ejemplo los éteres dimetílicos de etilenglicol y de propilenglicol. La dimetilformamida es un disolvente preferido.

25 La mejor forma de llevar a cabo la reacción es en condiciones anhidras; sin embargo, pequeñas cantidades de agua no ejercen un efecto adverso. Por consiguiente, es pre-

30



1 ferible secar el disolvente y la amina secundaria antes de su uso.

5 Las aminas secundarias empleadas en la reacción son todas ellas conocidas y se encuentran en el mercado. Son ilustrativas de las aminas secundarias representadas por la fórmula $\text{HN}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$ las aminas acíclicas dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, di-n-butilamina, dibencilamina, di- β -fenetilamina, N-metilbencilamina, N-etilbutilamina, N-metiletilamina, N-metilisopropilamina, N-etil- β fenetilamina o N-n-propilbutilamina y las aminas secundarias cíclicas pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, 4-metilpiperazina, 4-etilpiperazina o 4-n-butilpiperazina.

15 Los 3-alquil- o aril-sulfonilo-3-cefem-ésteres representados por la fórmula III anterior se preparan por reacción de un éster de ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico con un haluro de alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un haluro de fenilsulfonilo o un haluro de fenilsulfonilo sustituido, a una temperatura comprendida aproximadamente entre -5° y 35°C , en un disolvente aprótico y en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno.

25 Los 3-halo-3-cefem-ésteres representados por la fórmula III anterior donde Y es cloro o bromo también se preparan con los 3-hidroxi-3-cefem-ésteres. Por ejemplo, se hace reaccionar 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo con cloruro de tionilo en dimetilformamida seca para dar 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

30 Son representativos de los 3-alquil- y aril-sulfonilo-3-cefem-ésteres que pueden ser utilizados en la preparación de los 3-(amino disustituido)-3-cefem-ésteres de fórmula



1 la I los siguientes: 7-acetamido-3-metilsulfonilo-3-cefem-
4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-fenoxiacetamido-3-metil-
sulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de bencilo, 7-fenilaceta-
5 mido-3-etilsulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de difenilme-
tilo, 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-(p-toluensulfonilo)-3-
cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-{2-(2-furil)aceta-
mido}-3-n-butilsulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxi-
bencilo, 7-(D-mandelamido)-3-metanosulfonilo-3-cefem-4-car-
boxilato de difenilmetilo, 7-(D-fenilglicilamido)-3-metilsul-
10 fonilo-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 7-benza-
mido-3-bencenosulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de fena-
cilo.

15 Son representativos de los 3-halo-3-cefem-ésteres
de partida el 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-cloro-3-cefem-4-
carboxilato de p-nitrobencilo, 7-fenilacetamido-3-bromo-3-
cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-fenoxiacetamido-3-
cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-(D-mande-
lamido)-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo,
7-(D-fenilglicilamido)-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-
20 nitrobencilo, 7-acetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de
difenilmetilo, 7-{2-(fenil)-2-(terc-butiloxicarbonil)aceta-
mido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, 7-benzami-
do-3-bromo-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo, 7-fenoxiaceta-
mido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y
25 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

Los materiales de partida preferidos para la prepa-
ración de los 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres son los
3-sulfonilo-3-cefem-ésteres y en particular los metilsulfo-
nilo-3-cefem-ésteres.

30 Los siguientes ejemplos ilustran mejor los compues-



1 tos de fórmula I y sus métodos de preparación.

PREPARACION 1

7-{2-(2-Tienil)acetamido}-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo

5 A una solución de 4,75 g (10 milimoles) de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 50 ml de dimetilacetamida seca se añaden 2 ml de óxido de propileno. A la solución se añade con agitación un equivalente de cloruro de metanosulfonilo y se continúa
10 agitando durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se recoge en acetato de etilo y la solución se lava con una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica lavada se evapora a vacío hasta sequedad para obtener la mezcla producto de reacción como residuo. El producto de reacción se
15 purifica por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice, empleando para la elución acetato de etilo al 65 % en hexano.

El producto purificado da la siguiente composición elemental porcentual por microanálisis.

20 Calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_9S_3$:

Teórico : C, 45,56; H, 3,46; N, 7,59; S, 17,38

Encontrado: C, 45,74; H, 3,56; N, 7,30; S, 17,06

El espectro de resonancia magnética nuclear y el espectro de absorción infrarrojo concuerdan con la estructura del producto formado.

25 RMN (DMSO d_6) δ : 3,47 (3, 3H, metilo), 3,80 (s ancho, 2H, CH_2 de la cadena lateral), 3,91 (q, 2H, C_2H_2), 5,29 (d, 1H, C_6H), 5,46 (s ancho, 2H, CH_2 de éster), 5,84 (q, 1H, C_7H), 6,86-7,44 (m, 3H, tiofeno) y 7,98 (q, 4H, fenilo).

30 IR (suspensión): 1785, 1350 y 1158 cm^{-1} .



UV (etanol): λ_{\max} 264 μ .

PREPARACION 2

Preparación de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo

A una solución de 1170 g (2 milimoles) de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en 10 ml de dimetilformamida seca, enfriada a unos -5°C en un baño de etanol y hielo, se añaden con agitación 4 milimoles (0,348 ml) de morfolina seca. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente a la temperatura ambiente y al cabo de 4 horas se extrae el producto de la mezcla de reacción con una mezcla de acetato de etilo y salmuera. Se separa la capa de acetato de etilo, se seca y se evapora para dar 1,277 g de producto crudo. El producto se recristaliza en acetato de etilo para dar 0,825 g.

Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$:

Teórico : C, 62,59; H, 5,08; N, 7,30

ENCONTRADO: C, 62,77; H, 5,17; N, 7,18

RMN (CDCl_3): 2,5-3,7 (10H, m, morfolino y CH_2 en la posición 2), 3,95 (2H, s, CH_2 de amida), 5,05 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H en la posición 6), 5,48 (1H, d/d, $J = 4,5, 9,0$ Hz, H en la posición 7), 6,60 (1H, s, metino de éster), 6,85-7,60 (13H, m, éster aromático y tiofeno) y 8,05 (1H, d, $J = 9,0$, NH de amida) δ .

UV (etanol): λ_{\max} 338 nm, $\epsilon = 11.380$.

El espectro de absorción infrarrojo del producto presenta dos bandas prominentes a 1750 y 1670 cm^{-1} .

PREPARACION 3

7-{2-(2-Tienil)acetamido}-3-piperidino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo



1 A una solución de 0,576 g (1 milímol) de 7-{2-(2-
tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de dife-
nilmetilo en 20 ml de tetrahidrofurano se añaden mediante
una jeringa 2 ml de una solución 1M de diborano en tetrahi-
5 drofurano. La mezcla de reacción se agita durante una hora
a la temperatura ambiente y se añaden 15 ml de ácido acético
glacial. Después la mezcla se calienta en un baño de vapor
durante unos 15 minutos y se evapora a vacío con un poco de
benceno añadido. El residuo se disuelve en 150 ml de acetato
10 de etilo con un pequeño volumen de una solución saturada de
bicarbonato sódico. La solución se lava cuatro veces con sal-
muera y se seca. La solución seca se evapora a vacío para
dar 0,406 g del producto crudo.

15 El producto se purifica por cromatografía prepara-
tiva en capa fina, empleando acetona al 40 % en acetato de
etilo para la elución, para obtener 0,067 g del producto.

20 RMN (CDCl₃): 3,0-3,3 (2H, m, 2H en la posición 2),
3,6 (2H, s, CH₂ de amida), 4,6 (1H, d, J = 5 Hz, H en la
posición 6), 5,7 (1H, d/d, J = 5,0, 9,0, H en la posición 7),
6,3-6,7 (1H, m, H vinílico) y 6,7-7,5 (15H, m, metino de
éster, éster aromático, tiofeno y NH de amida)δ.

25 El producto se trata con 0,2 ml de anisol y 0,4 ml
de ácido trifluoracético durante 6 minutos para separar el
grupo difenilmetilo. La mezcla se diluye con 50 ml de aceto-
na y la solución se evapora a vacío. El residuo se disuelve
en acetato de etilo y la solución se lava con ácido-base y
después se seca sobre sulfato magnésico. La solución seca se
evapora para dar 24 mg de ácido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3H-
3-cefem-4-carboxílico.

30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita

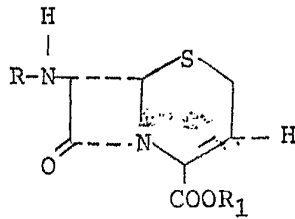


1 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ésteres de 3H-3-cofem-cefalosporina de fórmula:

5

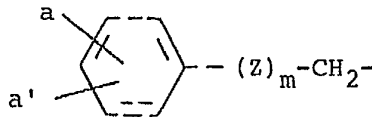


I

10 donde R es hidrógeno o un grupo acilo



15 donde R' es alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₃, fenilo, halo-fenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, nitrofenilo, aminofenilo o metoxifenilo; o R' es un grupo de fórmula



15

20 donde a y a' son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, nitro, amino o carboxi;

Z es oxígeno o azufre y m es 0 o 1; o

R' es un grupo de fórmula



25

donde P es tienilo, fenilo o

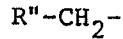


donde a y a' son los definidos anteriormente;

30

Q es hidroxí, amino, carboxi o -SO₃H; o

1 R' es un grupo de fórmula

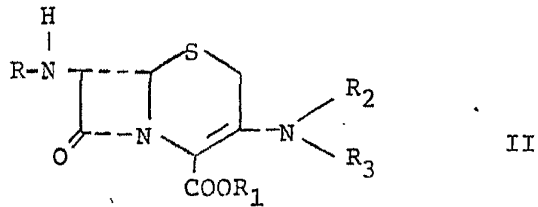


donde R'' es tienilo, furilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo o 1-tetrazolilo y

5 R₁ es hidrógeno, bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo; difenilmetilo, terc-butilo o 2,2,2-tricloroetilo; o sus ácidos correspondientes;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un éster de 3-amino disustituído-cefalosporina de fórmula

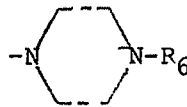
10



15

donde R es el definido anteriormente, R₁ es bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, terc-butilo o 2,2,2-tricloroetilo y R₂ y R₃, por separado, son independientemente alquilo C₁-C₄, bencilo o fenetilo y cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, son pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o un grupo piperazino 4-sustituído de fórmula

20



25

donde R₆ es alquilo inferior C₁-C₄, con diborano a una temperatura de 5 a 35°C, en condiciones anhidras y en un disolvente inerte, seguido de acidulación de la mezcla de reacción y, si se desea, separación del grupo éster para el ácido correspondiente.



1

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de ácido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3H-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo con diborano, seguido de acidulación y separación del grupo éster difenilmetílico.

5

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE 3H-CEFEM
CEFALOSPORINA.

10

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

15

Madrid, 11 mayo 1.976
BERNARDO UNGRIA

20

25

30