



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

19 ES

11

21

22

NUMERO	
FECHA DE PRESENTACION	11.5.76

10 A1



30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
576.818	12.5.75	estadounidense

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/AG1K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE 3-CEFEMA.

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

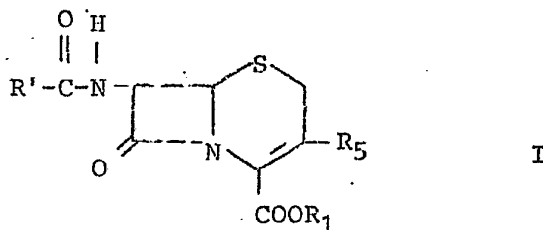
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.



1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de ácidos 7-acilamido-3-alkil(o aril)-3-
5 cefem-4-carboxílicos y sus ésteres. Los ácidos y ésteres de
3-alkil y 3-aril-3-cefema son útiles antibióticos cefalos-
porínicos e intermediarios para la preparación de dichos
antibióticos.

10 En J.Org.Chem., 39, 3384 (1974), se describe un pro-
cedimiento para la preparación de compuestos de 3-fenil-cefa-
losporina. Este procedimiento implica una síntesis total, un
proceso de cierre de anillo y no emplea un material de par-
tida cefalosporínico. También son conocidas las 3-etil-cefa-
15 losporinas. En la patente belga 770.989 se describe un proce-
dimiento para la preparación de 3-etilcefalosporina por re-
ducción del correspondiente compuesto 3-vinílico que se ob-
tiene a partir del aldehído correspondiente. No se ha cono-
cido previamente un procedimiento para adicionar directamen-
te un grupo alkilo o fenilo a la posición 3 del anillo
de dihidrotiazina.

20 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento
para la preparación de ácidos y ésteres 3-alkil(o aril)-ce-
falosporánicos, representados por la siguiente fórmula ge-
neral I:

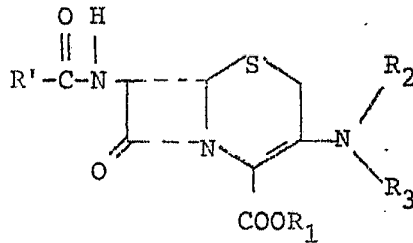


donde

30 R' es alkilo C₁-C₆, cianoalkilo C₁-C₃, fenilo, halofo-
nilo, metilfenilo, hidroxifenilo, nitrofenilo, amino-



1



II

5

donde

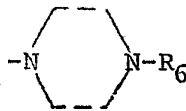
R' es el definido anteriormente;

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

10

R₂ y R₃, tomados separadamente, son independientemente alquilo C₁-C₄, bencilo o feniletilo y cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente, son pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o un grupo piperazino 4-sustituído de fórmula

15



donde R₆ es alquilo inferior C₁-C₄ con un reactivo de Grignard de fórmula

20



donde R₅ es el definido anteriormente, a una temperatura comprendida entre -80° y 5°C, en un disolvente etéreo inerte; seguido de acidulación de la mezcla de reacción y, si se desea, separación del grupo éster para dar el ácido correspondiente.

25

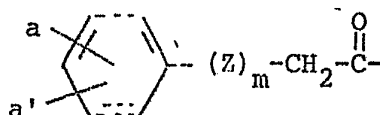
En la definición que antecede de los compuestos de fórmula I; el término "alquilo C₁-C₆" se refiere a los grupos hidrocarbonados alquílicos de cadena lineal y ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, n-amilo, isoamilo o n-hexilo; "cianoalquilo

30



1 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-pro
5 pilo, 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.

10 Son ilustrativos de los grupos comprendidos en la
definición anterior y representados por la siguiente fórmula
donde m es 0, los siguientes:



15 fenilacetilo, 4-metilfenilacetilo, 3-etilfenilacetilo, 4-iso-
propilfenilacetilo, 2-metilfenilacetilo, 4-clorofenilacetilo,
4-nitrofenilacetilo, 4-bromofenilacetilo, 2,4-diclorofenilace-
20 tilo, 3-bromofenilacetilo, 4-yodofenilacetilo, 2-fluorfenil-
acetilo, 3,4-dihidroxifenilacetilo, 4-hidroxifenilacetilo,
3-hidroxifenilacetilo, 2,6-dimetoxifenilacetilo, 3-carboxife-
nilacetilo, 4-aminofenilacetilo, 3-etoxifenilacetilo, 4-meto-
xifenilacetilo, 3,4-dimetoxifenilacetilo, 4-terc-butoxifenil-
acetilo, 2-carboxifenilacetilo, 3-cloro-4-metilfenilacetilo
25 o 3-nitrofenilacetilo. Cuando en la fórmula anterior m = 1
y Z representa -O-, los grupos ilustrativos son los siguien-
tes: fenoxiacetilo, 4-hidroxifenoxiacetilo, 3-hidroxifenoxi-
acetilo, 4-clorofenoxiacetilo, 3-bromofenoxiacetilo, 3-etil-
fenoxiacetilo, 4-metilfenoxiacetilo, 3-hidroxi-4-metilfenoxi-
30 acetilo, 4-aminofenoxiacetilo, 3-nitrofenoxiacetilo, 2-carbo-

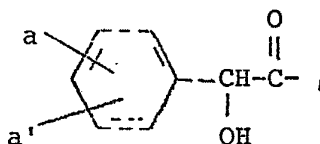


1 xifenoxiacetilo, 2-clorofenoxiacetilo, 4-terc-butilfenoxiace-
 2 tilo, 4-metoxifenoxiacetilo, 3,4-dimetoxifenoxiacetilo, 2-ami-
 3 nofenoxiacetilo, 4-isopropoxifenoxiacetilo o 4-nitrofenoxiace-
 4 tilo. Cuando en la fórmula anterior $m = 1$ y Z representa
 5 -S-, los grupos ilustrativos son los siguientes: fenilmercap-
 6 toacetilo, 4-clorofenilmercaptoacetilo, 3-hidroxifenilmercap-
 7 toacetilo, 3,4-dimetilfenilmercaptoacetilo, 4-aminofenilmer-
 8 captoacetilo, 3,4-diclorofenilmercaptoacetilo, 3-bromofenil-
 9 mercaptoacetilo, 4-fluorfenilmercaptoacetilo, 2,6-difluorfe-
 10 nilmercaptoacetilo, 4-nitrofenilmercaptoacetilo o 3-fluorfe-
 11 nilmercaptoacetilo.

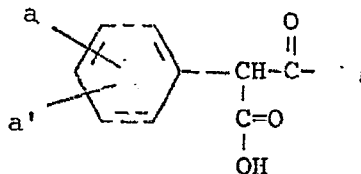
12 Cuando en la fórmula I, R' representa un grupo de
 13 fórmula



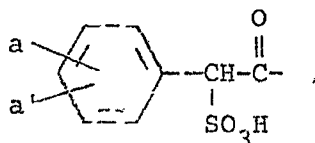
14 los grupos acilo ilustrativos, R'C=O, son el grupo mandeloilo
 15 de fórmula



16 el grupo α -carboxifenilacetilo representado por la siguiente
 17 fórmula

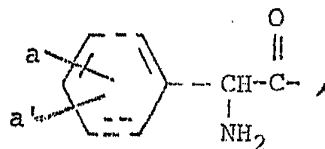


18 el grupo α -sulfofenilacetilo representado por la fórmula





1 el grupo fenilglicilo representado por la fórmula



5 así como los grupos 2-tienil- y 3-tienil-acilo, donde en las fórmulas anteriores el grupo fenilo está sustituido con un anillo 2-tienilo o 3-tienilo.

10 Son ilustrativos de los grupos acilo anteriores los grupos 4-metilmandeloílo, 4-hidroximandeloílo, 3-hidro-
ximandeloílo, 4-aminomandeloílo, 3-bromomandeloílo, 4-cloro-
mandeloílo, 3-metil-4-fluormandeloílo, 2-fluormandeloílo,
4-fluormandeloílo, 4-metoximandeloílo, α -carboxi-4-metilfe-
nilacetilo, α -carboxi-3,4-diclorofenilacetilo, α -carboxi-4-
15 hidroxifenilacetilo, α -carboxi-3-hidroxifenilacetilo, α -car-
boxi-4-aminofenilacetilo, α -sulfo-4-metilfenilacetilo, α -sul-
fo-3,4-diclorofenilacetilo, α -formiloxi-2-tienilacetilo,
 α -sulfo-2-tienilacetilo, fenilglicilo, 4-hidroxifenilglicilo,
3-clorofenilglicilo, 3-hidroxifenilglicilo, 4-metoxifenilgli-
cilo, α -amino-2-tienilacetilo y α -amino-2-furilacetilo.

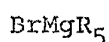
20 Cuando en la fórmula anterior R representa un grupo de fórmula $R''CH_2$, los grupos acilo ilustrativos son los si-
guientes: 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo,
oxazolil-2-acetilo; tiazolil-2-acetilo y tetrazolil-1-acetilo.

25 Los compuestos 3-alkil(o aril)-3-cefem de fórmula I se preparan por reacción de un éster 3-(amino disustituido)-
3-cefémico de fórmula II con un reactivo de Grignard arílico
o alquílico, en un disolvente inerte, a una temperatura com-
prendida aproximadamente entre -80° y $5^\circ C$. La reacción trans-
curre por adición del reactivo de Grignard a través del doble
30 enlace Δ^3 para formar un éster de ácido 3-aril- o 3-alkil-

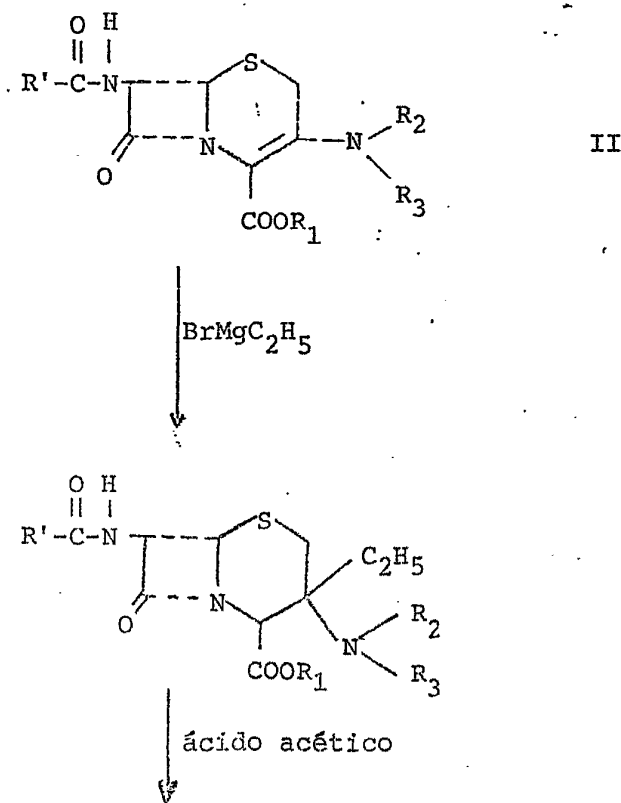


1
5
10
15
20
25
30

3-(amino disustituído)cefam-4-carboxílico. El éster de cefama 3,3-disustituído puede ser aislado o alternativamente se trata con un ácido como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoracético para dar, después de aislarlo, el éster de 3-alkuil- o 3-aryl-3-cefema. La mayoría de los reactivos de Grignard reaccionarán con los compuestos de fórmula II para dar el correspondiente éster 3-aryl- o 3-alkuil-3-cefémico. Sin embargo, se prefieren ciertos reactivos de Grignard. Estos reactivos están representados por la siguiente fórmula



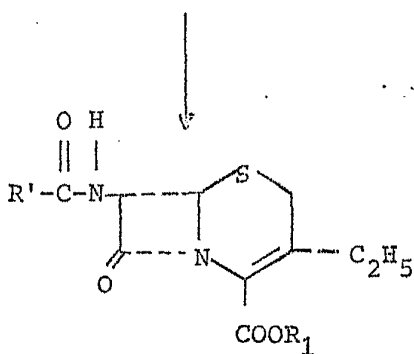
donde R_5 es alquilo inferior C_1-C_4 o fenilo. El procedimiento es ilustrado por el siguiente esquema de reacción donde R_5 es etilo y R' , R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente.





1

5



10

Los disolventes que pueden utilizarse en el procedimiento son los disolventes del tipo etéreo tales como tetrahydrofurano, dioxano o diglima. El disolvente preferido es el tetrahydrofurano.

15

Los reactivos de Grignard $BrMgR_5$ son todos compuestos conocidos fácilmente preparados por métodos convencionales. Son reactivos representativos el bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro de n-propilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, bromuro de n-butilmagnesio y bromuro de fenilmagnesio.

20

En una realización del procedimiento, se disuelve 7-fenilacetamido-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en THF y la solución se enfría a unos $-78^{\circ}C$. Se añade una solución en éter dietílico de bromuro de fenilmagnesio a la solución enfriada, con agitación. Después de una hora aproximadamente, la mezcla de reacción se acidula con ácido acético glacial y se deja calentar a la temperatura ambiente. Después se calienta la mezcla en un baño de vapor durante unos 10 minutos y a continuación se evapora a sequedad. El producto, 7-fenilacetamido-3-fenil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, se extrae del residuo con acetato de etilo.

25

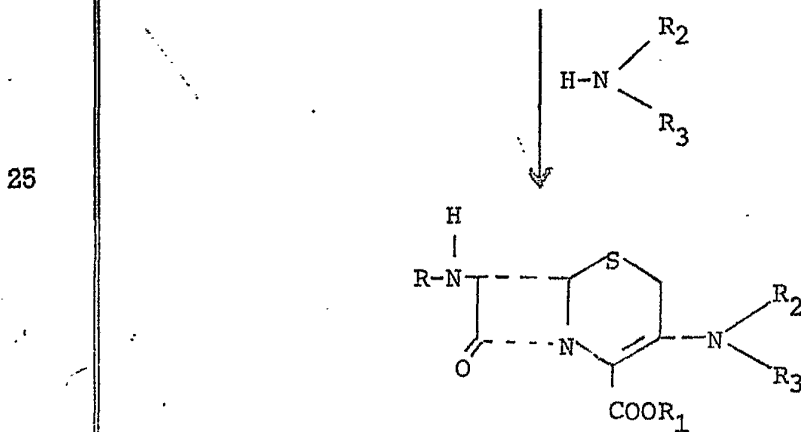
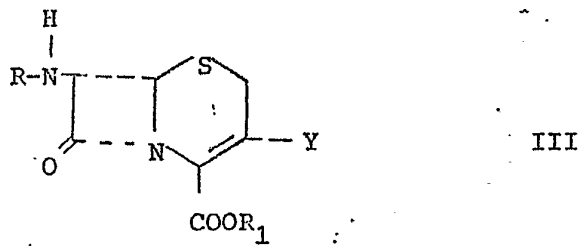
30

Los ésteres y ácidos 3-alkil- y 3-fenil-3-cefémicos



1 representativos preparados mediante el procedimiento de esta invención son el 7-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, ácido 7-benzamido-3-etil-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-{2-(2-furil)acetamido}-3-fenil-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(D-mandelamido)-3-fenil-3-cefem-4-carboxílico, 7-fenilmercaptoacetamido-3-etil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo o ácido 7-{2-(fenil)-2-(carboxi)acetamido}-3-fenil-3-cefem-4-carboxílico.

10 Los materiales de partida ésteres de 3-(amino disustituido)cefalosporina de fórmula II se preparan por reacción de un 7-amino- o 7-acilamino-3-cefem-éster que está directamente sustituido en la posición 3 con un átomo de halógeno o un grupo 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 siguiente esquema de reacción:





1 donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados dados anterior-
mente e Y es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o un
grupo alquil- o aril-sulfoniloxi representado por la fór-
mula



donde R₄ es alquilo C₁-C₆, fenilo, halofenilo o metilfenilo.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgáni-
co polar, a una temperatura comprendida aproximadamente en-
tre -5° y 35°C y preferiblemente entre unos 0° y 15°C. Se
10 emplean 2 moles de la amina secundaria por mol del éster 3-
halo- o 3-sulfoniloxi-3-cefémico y generalmente la amina se
agrega en 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 ambien-
15 te. La reacción es generalmente completa en un periodo com-
prendido entre 1 y 6 horas.

Después de la reacción, el producto se extrae de
la mezcla con un disolvente orgánico tal como acetato de
20 etilo. Por ejemplo, la mezcla de reacción se diluye con una
mezcla de salmuera y acetato de etilo, extrayendo el produc-
to en el acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera
y agua y se seca y evapora para dar el éster 3-(amino disus-
tituido)cefalosporínico de fórmula II.

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



1 La mejor forma de llevar a cabo la reacción es
en condiciones anhidras; sin embargo, pequeñas cantidades
de agua no ejercen ningún efecto adverso. Por consiguiente,
el disolvente y la amina secundaria son preferiblemente se-
5 cados antes de su uso.

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

Los 3-alquil- o aril-sulfonilo-3-cefem-ésteres re-
presentados por la fórmula III anterior se preparan haciendo
reaccionar un éster de ácido 7-acetamido-3-hidroxi-3-cefem-
4-carboxílico con un haluro de alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un ha-
20 luro de fenilsulfonilo o un haluro de fenilsulfonilo sustitui-
do, a una temperatura comprendida aproximadamente entre -5°
y 35°C , en un disolvente aprótico y en presencia de un acep-
tor de haluro de hidrógeno.

Los 3-halo-3-cefem-ésteres representados por la fór-
25 mula III anterior cuando Y es cloro o bromo se preparan tam-
bién con los 3-hidroxi-3-cefem-ésteres. Por ejemplo, el 7-{2-
(2-tienil)acetamido}-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-ni-
trobencilo se hace reaccionar con cloruro de tionilo en dime-
tilformamida seca para dar 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-cloro-
30 3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.



1 Los 3-alquil- y aril-sulfoniloxi-3-cefem-ésteres
representativos que pueden ser utilizados en la preparación
de los 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres de fórmula I
son el 7-acetamido-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato
5 de p-nitrobencilo, 7-fenoxiacetamido-3-metilsulfoniloxi-3-
cefem-4-carboxilato de bencilo, 7-fenilacetamido-3-etilsul-
foniloxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-{2-(2-
tienil)acetamido -3-(p-toluensulfoniloxi)-3-cefem-4-carboxi-
lato de difenilmetilo, 7-{2-(2-furil)acetamido}-3-n-butyl-
10 sulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 7-(D-
mandelamido)-3-metanosulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de
difenilmetilo, 7-(D-fenilglicilamido)-3-metilsulfoniloxi-3-
cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 7-benzamido-3-benceno-
sulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo.

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-mandela-
20 mido)-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 7-
(D-fenilglicilamido)-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-ni-
trobencilo, 7-acetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de di-
fenilmetilo, 7-{2-(fenil)-2-(terc-butiloxicarbonil)acetami-
do}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, 7-benzami-
25 do-3-bromo-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo, 7-fenoxiace-
tamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
y 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

30 Los materiales de partida preferidos para la prepa-
ración de los 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres son los
3-sulfoniloxi-3-cefem-ésteres y en especial los metilsulfo-



1 niloxi-3-cefem-ésteres.

Los siguientes ejemplos ilustran los compuestos de fórmula I, y sus métodos de preparación.

PREPARACION 1

5 7-{2-(2-Tienil)acetamido}-3-metilsulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo

10 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 dimetilamida 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 agitando durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se recoge en acetato de etilo y la solución se lava con 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 purifica por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice empleando para la elución 65 % de acetato de etilo en hexano.

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

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.

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

30 RMN (DMSO d_6) δ : 3,47 (s, 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 del éster), 5,84 (h, 1H, C_7H), 6,86-7,44 (m, 3H, tiofeno) y 7,98 (q, 4H, fenilo).



1 IR (suspensión de Nujol) 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-

5 4-carboxilato de difenilmetilo

A una solución de 1,170 g (2 milimoles) de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-metilsulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, en 10 ml de dimetilformamida seca, enfriada a unos -5°C en un baño de etanol-hielo, se añaden con agitación 4 milimoles (0,348 ml) de morfolina seca. Se deja calentar lentamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y después 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.

15 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.

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

25 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} .



1

PREPARACION 3

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

5

Empleando los procedimientos y el material de partida del Ejemplo 1 y utilizando piperidina en lugar de morfolina, se prepara el compuesto del título.

Análisis elemental para $C_{32}H_{33}N_3O_4S_2$:

Teórico : C, 65,39; H, 5,66; N, 7,15

Encontrado: C, 64,49; H, 5,71; N, 6,73

10

Absorción UV (etanol): $\lambda_{max} = 308 \text{ nm}$, $\epsilon = 16.330$.

PREPARACION 4

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

15

A una solución de 0,988 g (2 milimoles) de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 10 ml de dimetilformamida seca, mantenida a la temperatura del baño de hielo, se añaden 0,375 ml (4,4 milimoles) de pirrolidina. La mezcla de reacción se continúa agitando durante una hora aproximadamente y después la mezcla se diluye con salmuera y acetato de etilo. El acetato de etilo se lava con salmuera varias veces y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del extracto seco se obtienen 845 mg de producto.

20

25

RMN ($CDCl_3$): 1,4-2,4 (4H, m, pirrolidina), 2,6-4,1 (8H, m, CH_2 de amida, CH_2 en la posición 2 y pirrolidino), 4,9-5,7 (4H, m, β -lactama, 6- y 7-H y CH_2 de éster), 6,9-7,1 (2H, m, tiofeno), 7,-7,3 (1H, m, tiofeno), 7,60 (2H, d, J = 9,0; éster aromático) y 8,2 (2H, d, J = 9,0, éster aromático) y el NH de la amida aparecen bajo el doblete (d) a 8,2 δ .

30



1

EJEMPLO 1

5

10

15

20

25

30

Se enfría entre 0° y -5°C una solución de 306 mg (0,53 milimoles) de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-3-carboxilato de difenilmetilo en 230 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,368 ml de una solución 2,88M de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico. La mezcla de reacción se agita en frío durante 45 minutos y después se añaden a la mezcla unos 15 ml de ácido acético glacial. La mezcla acidulada se calienta en un baño de vapor durante 10 minutos, se enfría y se agrega benceno. Se evapora la mezcla a sequedad y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava con salmuera, se seca y se evapora a sequedad. El producto, 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-etil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice empleando una mezcla de acetato de etilo y acetona 1:1 en volumen para la elución.

El espectro de resonancia magnética nuclear del éster 3-etílico da las siguientes señales:

RMN (CDCl₃): 1,0 (3H, t, J = 8,0, metilo), 2,1 (2H, q, J = 8,0, CH₂ alílico), 3,5-4,0 (4H, m, 2H en la posición 2 y CH₂ de amida), 5,1 (1H, d, J = 5,0 Hz, H en la posición 6), 5,5 (1H, d/d, J = 5,0, 9,0 Hz, H en la posición 7), 6,7 (1H, d, J = 9,0 Hz, NH de amida), y 6,9-7,5 (14H, m, H aromático y grupo Ch del éster)δ.

El producto éster etil-difenilmetílico se trata con una mezcla de 0,2 ml de anisol y 0,4 ml de ácido fórmico al 90 % durante 6 minutos a la temperatura ambiente para realizar la separación del grupo éster difenilmetílico y dar 9 mg de ácido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-etil-3-cefem-4-carboxílico.

RMN (CDCl₃) 1,0 (3H, t, J = 8,0, metilo), 2,1-2,6



1 (2H, m, CH₂ alílico), 3,4-4,0 (4H, m, 2H en la posición 2, CH₂ de amida), 5,1 (1H, d, J = 5,0 Hz, H en la posición 6), 5,5 (1H, d/d, J = 5,0, 9,0 Hz, H en la posición 7) y 6,4-7,6 (5H, m, tiofeno, NH de amida, H carboxílico)δ.

5

EJEMPLO 2

Acido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-fenil-3-cefem-4-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empleando bromuro de fenilmagnesio en lugar de bromuro de etilmagnesio, se prepara 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-fenil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

RMN (CDCl₃): 3,6-4,0 (4H, m, 2H en la posición 2, CH₂ de amida), 5,3-5,7 (2H, m, β-lactama, H en la posición 6 y 7), 6,7 (1H, d, J = 9,0 Hz, NH de amida) y 6,8-7,6 (19H, m, H aromático y metino del éster)δ.

15

El grupo éster difenilmetílico se separa con una mezcla de anisol y ácido trifluoracético para dar el compuesto ácido 3-fenil-3-cefémico.

20 RMN (CDCl₃): 3,6-4,1 (4H, m, CH₂ de amida y CH₂ en la posición 2), 5,3-5,7 (2H, m, β-lactama, H en las posiciones 6 y 7), 6,7-7,4 (8H, m, H aromático y NH de amida) y 7,7 (1H, s ancho, H carboxílico)δ.

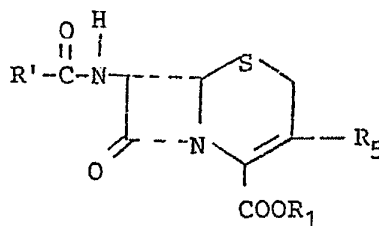
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25

1. Un procedimiento para la preparación de ésteres de 3-cefema de fórmula:

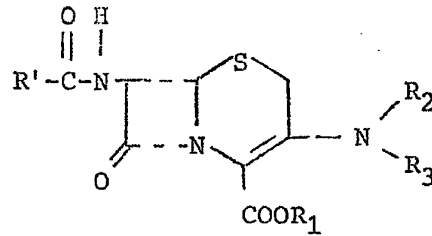
30



I



1

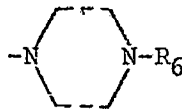


II

5

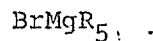
donde R' es el definido anteriormente, R₁ es bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, terc-butilo o 2,2,2-tricloroetilo y R₂ y R₃, cuando se toman separadamente, son independientemente alquilo C₁-C₄, bencilo o fenetilo y, cuando se toman juntos con el átomo de nitrógeno enlazado, son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

10



15

donde R₆ es alquilo inferior C₁-C₄, con un reactivo de Grignard de fórmula



20

donde R₅ es el definido anteriormente, a una temperatura comprendida entre -80° y 5°C y en un disolvente etéreo inerte, seguido de acidulación de la mezcla de reacción y, si se desea, separación del grupo éster para formar el correspondiente ácido.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el disolvente es tetrahidrofurano.

30

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de ácido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-etil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccionar 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo con bromuro de etilmagnesio, seguido



1 de acidulación y separación del grupo éster difenilmetílico.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o
2 para la preparación de ácido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-
5 fenil-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado por hacer reaccio-
nar 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-4-carboxila-
to de difenilmetilo con bromuro de fenilmagnesio, seguido de
acidulación y separación del grupo éster difenilmetílico.

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

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintiuna página
mecanografiada.

Madrid, 11 mayo 1.976
BERNABO UNGRIA

15

20

25

30