

**448016**

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION  
Nº 427.388, del 18 JUNIO 1.974.

Int. Cl.: C07D

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION.

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, Indianapolis

Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA ESCINDIR LA FUNCION  
DEL ACIDO AMICO DE UNA 7<sup>a</sup> (ACIDO AMICO) CE  
FALOSPORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 371.011 del 18.6.73.

1                   La presente invención se refiere a un procedi-  
miento para escindir selectivamente un 7-(ácidoámico)cefa-  
losporina por conversión al correspondiente anhídrido mixto  
5                   y escisión del anhídrido mixto a la correspondiente 7-amino  
cefalosporina o a la correspondiente 7 acilamidocefalospo-  
rina.

                  Durante algún tiempo ha sido práctica acostum-  
brada en el desarrollo de antibióticos de cefalosporina em-  
10                   plear un sustituyente imida en la posición -7, cuando esa  
posición de la molécula no era el objeto de la investiga-  
ción. La presencia de tal grupo protector, particularmente  
el grupo ftalimido tiende a convertir en completamente ineficaz  
15                   te la posición -7 desde el punto de vista químico y propor-  
ciona la posibilidad de tratar otras porciones de la molécula  
la más vigorosamente con la relativa seguridad de que la -  
posición -7 permanecería intacta.

                  Sin embargo se ha reconocido hace tiempo que la  
20                   presencia de una función imida en la posición -7 de una ce-  
falosporina convierte la estructura en apenas activa antibió-  
ticamente. Desafortunadamente, ha sido imposible escindir  
con éxito un grupo 7-imido de una cefalosporina para libe-  
rar el grupo amino protegido. De este modo el investigador  
se encuentra, con un sustituyente estable en la posición -  
25                   -7, pero que hace aparecer a la cefalosporina como apenas -  
activa antibióticamente. El uso de tal sustituyente podía  
ser atractivo comercialmente solamente si pudiera eliminarse  
convenientemente en cualquier punto deseado dentro de un  
esquema sintético.

                  No se intenta decir con lo anterior, generalmen-  
30                   tando, que ha sido imposible escindir satisfactoriamente -

1 un grupo imida. Se reconocen varios métodos para efectuar-  
lo. La publicación japonesa de Minoru Shindo, "Cleavage -  
Reactions of the Phthalimido Group", Yuki Gosei Kagaku Kyō-  
kai Shi, 29 (5), (1971) pp. 496-509 contiene una extensa  
5 discusión sobre técnicas de escisión. Cualquiera de ellas  
sería útil para conseguir la escisión de la función imida  
de una cefalosporina que es la única consideración esencial.  
Sin embargo, es por lo menos de igual importancia emplear  
condiciones que completarán la escisión sin sacrificar la  
10 integridad estructural de la molécula de cefalosporina. Has-  
ta la fecha, esto ha sido imposible de conseguir.

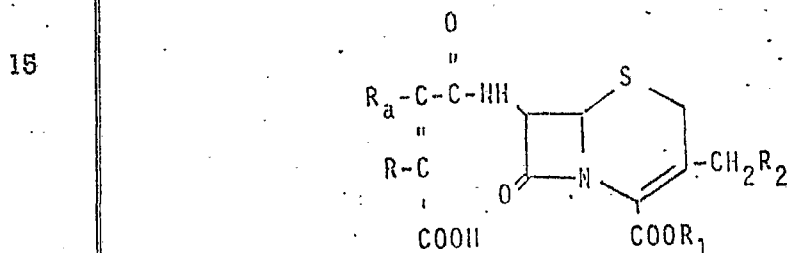
Ha sido posible conseguir una escisión parcial  
de la cadena lateral de la imida de una estructura de cefa-  
losporina para formar la correspondiente cadena lateral de  
15 ácidoámico (Ver, por ejemplo, Sheehan et al., Journal of  
the American Society, 73, (1951) pp. 4367-4372; Sheehan et  
al.; Journal of the American Chemical Society, 78, (1956) -  
p.p. 3680-3683; Perron et al. Journal of Organic Chemistry,  
7, (1964) pp. 483-487). La función ftalimida se ha conver-  
20 tido en la correspondiente ácido ftalamico por hidrólisis  
alcalina tal como se describe en la primera publicación de  
Sheehan. Sin embargo, como se advierte en la segunda publi-  
cación de Sheehan todos los intentos para llevar la escisión  
más allá de este punto han fracasado; apareciendo preferen-  
25 temente abierto con destrucción de la penicilina el anillo  
 $\beta$ -lactámico de la penicilina.

Sheehan, U.S. Patente nº 3.487.074 revela la  
escisión de 6 ftalimido -3- penamil ácido carboxílico por -  
tratamiento del mismo con hidrato de hidrazina en dioxano  
30 durante 12 horas a temperatura ambiente. Sin embargo se ha  
encontrado este método insatisfactorio cuando se aplica a -

1 penicilinas y cefalosporinas, aunque se experimentó un éxito moderado cuando esta aproximación se aplicó a un 7-ftalimido  $\Delta^2$ -cefalosporina (Ver Spry, D.O., Journal of the American Society, 92, (1970), p 5007).

5 Ahora se ha descubierto un método mediante el cual una función de ácidoámico de una cefalosporina puede escindirse sin abrir el anillo  $\beta$ -lactámico. Esta invención incluye tal método. Normalmente, la función ácidoámico se obtendrá por escisión parcial de una función imida; sin embargo esto no es en absoluto esencial.

10 Esta invención se dirige a un procedimiento para escindir la función ácidoámico de 7-(ácidoámico) cefalosporina que tiene por fórmula

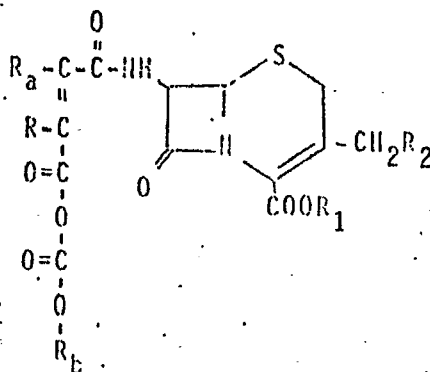


20 en la que R y R<sub>a</sub> son hidrógenos, o R y R<sub>a</sub> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo orto-fenílico;

R<sub>1</sub> es un grupo carboxi protector; y

25 R<sub>2</sub> es hidrógeno, acetoxi, metoxi, tiometilo, tio (5-metil-1,3,4-tidiazol-2-il) o tio(1-metil-1H-tetrazol-5-il); lo cual comprende.

30 (1) Reaccionando el antedicho 7-(ácidoámico) cefalosporina con un cloroformato de alquilo en presencia de una amina terciaria para formar el correspondiente anhídrido mixto, que tiene de fórmula



en la que  $R_b$  es un grupo alquilo que posee de 1 a 4 átomos de carbono.

(2) Reaccionando la mezcla producto del mencionado tratamiento con cloroformato con hidrazina; y

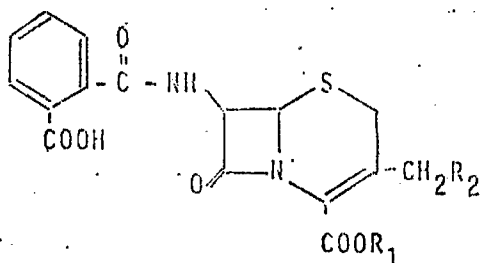
(3) Descomponiendo el complejo formado por el tratamiento con un haluro de acilo para producir el correspondiente derivado acilo de 7-aminocefalosporina, o por el tratamiento independiente o simultáneo con un ácido o con calor a una temperatura de 50° a 100°C para producir la correspondiente 7-amino cefalosporina, en la forma de su sal de adición de ácido, o en la forma libre.

A menos que se mencione específicamente de otro modo, tal como se usan aquí los términos "escisión", "escindir" y semejantes, se entiende que se refieren al hecho de eliminar un sustituyente en la posición -7 de una cefalosporina para de este modo producir una 7-amino cefalosporina libre, una 7-amino cefalosporina libre en forma de su sal de adición de ácido o una 7-amino cefalosporina resultante de la eliminación de la función ácidoámico seguida de reacilación para contener otro sustituyente acilo en su posición 7.

De acuerdo con un aspecto del procedimiento de

1 esta invención, un primer paso supone la conversión de una  
función de ácido ámico para producir un anhídrido mixto co-  
rrespondiente. Cuando en la estructura del ácido ámico, R-  
y R<sub>a</sub> tomados junto con los átomos de carbono a los que se  
5 encuentran unidos representan un anillo orto-fenílico, la  
fuente del ácido ámico será generalmente un compuesto fta-  
limido, el cual ha sido parcialmente escindido mediante tec-  
nicas reconocidas. La estructura del ácido ftalámico corres-  
pondiente es como sigue:

10



20

La preparación de un compuesto que tiene la es-  
tuctura de arriba a partir del compuesto ftalimido corres-  
pondiente está bien reconocida en la técnica, y pueden ser  
empleadas cualquiera de las condiciones conocidas. Un méto-  
do típico mediante el cual se efectúe una escisión parcial  
implica una hidrólisis alcalina tal como se describe en She-  
eham et al., Journal of the American Chemical Society, 73  
25 (1951), pp. 4367-4372.

30

Las condiciones de la hidrólisis alcalina que  
pueden emplearse para efectuar la escisión parcial del áci-  
do ámico incluyen el uso de hidróxido o sulfuro de un metal  
alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hi-  
dróxido de litio, sulfuro sódico, sulfuro potásico o sulfuro

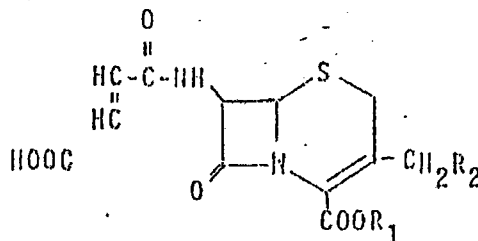
30

1 de litio. Generalmente se emplean desde aproximadamente 1 a  
aproximadamente 2 equivalentes del hidróxido o sulfuro de  
metal alcalino, excepto en el caso, en el que se emplee el  
5 ácido libre de la cefalosporina en cuyo caso el mismo carbo-  
xilo libre consumirá un equivalente de reactivo alcalino, y  
por lo tanto se requerirá un equivalente adicional.

En general, las gamas de pH del medio de reac-  
ción van aproximadamente desde 9 a 11. Generalmente, la hidrólisis se efectúa mediante uso de un medio acuoso que contenga un disolvente orgánico inerte, soluble en agua, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetona dimetilsulfóxido o dioxano.

La escisión parcial es generalmente muy rápida completándose corrientemente en, aproximadamente de 3 a 30 minutos y más corrientemente de unos 5 a unos 10 minutos. Por lo general, la temperatura de reacción está entre unos -10°C y la temperatura ambiente y preferentemente alrededor de 0°C.

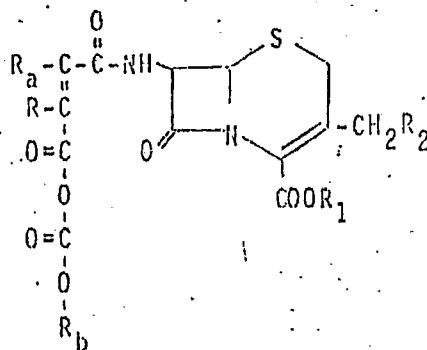
El ácidoámico puede también tener la fórmula



30

1 El ácido ámico anterior, de la misma manera que  
el ácido ftálico aquí definido, pueden obtenerse de otras  
fuentes diferentes a sus correspondiente imidas precursoras  
Por ejemplo, el compuesto amino libre puede hacerse reaccio-  
5 nar con el anhídrido apropiado, por ejemplo, anhídrido maléi-  
co, para producir el correspondiente compuesto de ácido ámi-  
co, en este caso, específicamente, el compuesto 3-carboxiacri-  
lamido.

10 Un paso del procedimiento de la invención com-  
prende la conversión de ácido ámico en un anhídrido mixto.  
El anhídrido mixto no se aísla de acuerdo con el procedimien-  
to de la invención; sin embargo, tiene la fórmula.



25 R<sub>b</sub> representa un grupo alquilo, preferentemente  
un grupo alquilo inferior que posea de uno a cuatro átomos  
de carbono.

30 La conversión del ácido ámico al anhídrido mix-  
to se efectúa por reacción del ácido ámico con un cloroforma-  
to de alquilo tal como cloroformato de etilo, cloroformato de  
propilo, cloroformato de t-butilo, o cloroformato de isobu-  
tilo. Preferentemente, se emplea un cloroformato de alquilo

1 inferior, típicamente uno en el que el grupo alquilo  
posea de uno a cuatro átomos de carbono. Esta reacción se  
lleva a cabo en presencia de una amina terciaria, tal como  
piridina, quinoleína, trietilamina, N-metilmorfolina, o N,N  
5 -dimetilanilina. Adicionalmente esta reacción se lleva a ca  
bo corrientemente en presencia de un disolvente orgánico -  
aprótido, que es uno que no cede ni acepta protones. Son co  
nocidos una gran variedad de tales disolventes para los ex  
10 pertos en la técnica y pueden usarse de acuerdo con el pro  
cedimiento de la invención. Incluidos como tales disolventes  
están la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetra  
hidrofurano, dioxano, nitrilos alifáticos, tales como aceto  
nitrilo o propionitrilo; hidrocarburos aromáticos y deriva  
15 dos halogenados, tales como benceno, tolueno o diclorobence  
no; e hidrocarburos halogenados alifáticos, tales como clo  
ruro de metileno, cloroformo, bromoformo, tetracloruro de -  
carbono, tetrabromuro de carbono, dicloruro de etileno, o  
dibromuro de etileno.

20 No se emplea más de un equivalente de la amina  
basado en el ácido ámico y se prefiere mayormente emplear  
una cantidad ligeramente deficiente de la amina. Cualquier  
exceso de la amina terciaria tenderá a convertir el ácido -  
ámico en una imida, corrientemente la que puede haber sido  
25 el material original de comienzo en el procedimiento de la  
invención. Se puede emplear un ligero exceso de cloroforma  
to; sin embargo, no es aconsejable, puesto que cualquier -  
exceso reaccionará con la hidrazina empleada en el siguien  
te paso del procedimiento de la invención.

30 La reacción se lleva a cabo, aproximadamente, -  
desde 5 a 40 minutos, preferentemente entre unos 20 y 30 mi  
nutos a una temperatura aproximadamente de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $+5^{\circ}\text{C}$  y

1 preferentemente entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $-5^{\circ}\text{C}$ . El anhídrido mixto se mantiene intacto reteniendo la mezcla de reacción a aproximadamente la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción.

5 El mencionado anhídrido mixto cefalosporina, puede escindirse selectivamente por tratamiento paso a paso del mismo con hidrazina, seguida de ulterior tratamiento dependiente del producto deseado.

10 El tratamiento con hidrazina implica la reacción del anhídrido mixto en un disolvente orgánico inerte, tal como cualquiera de los disolventes apróticos mencionados más arriba con un equivalente de la hidrazina. Se debe tener cuidado para evitar la presencia de cualquier exceso de hidrazina. Por lo tanto, en orden a asegurar la evitación de tal exceso, se emplea hasta un equivalente de la hidrazina por equivalente de ácidoámico original y, corrientemente, se emplea una ligera deficiencia de hidrazina. La reacción se efectúa a un rango de temperaturas relativamente bajas, aproximadamente desde  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura ambiente y preferentemente alrededor de la temperatura del hielo ( $0^{\circ}\text{C}$ ). Corrientemente la hidrazina se añade a la mezcla de anhídrido mixto, mientras la mezcla está a la temperatura de reacción relativamente baja. De este modo la mezcla de anhídrido mixto en el disolvente orgánico se mantiene a la temperatura de reacción mientras se añade la hidrazina previamente enfriada. La reacción es bastante rápida completándose generalmente en el espacio de 1 a 10 minutos aproximadamente, y en general se le permite continuar durante unos 5 minutos adicionales.

30 Se forma un complejo de la 7-amino cefalosporina

1 libre y el derivado dicetoftalazina, y este complejo se  
debe romper. Esto puede efectuarse por calentamiento de  
la mezcla o por tratamiento de la mezcla con ácido, o más  
5 rápidamente; por combinación de ambos, calentamiento y tra-  
tamiento con ácido.

10 Cuando se emplea calor, corrientemente el complejo  
se puede romper sometiendo la mezcla de reacción a una tem-  
peratura desde unos 50°C a unos 100°C, aproximadamente de 5 a  
20 minutos, y recobrando el componente amino libre mediante  
técnicas usadas.

15 El complejo de dicetoftalazina puede también rom-  
perse tratando la mezcla de reacción con un ácido. Potencial-  
mente puede usarse cualquier ácido orgánico o inorgánico. Se  
incluyen ácidos típicos tales como por ejemplo, ácido clorhí-  
drico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensul-  
fónico, ácido sulfúrico, o ácido metanosulfónico. Se emplea  
un equivalente o un moderado exceso del ácido, corrientemen-  
te hasta dos equivalentes del ácido, basado en el ácido ámi-  
co. Preferentemente se emplea ácido en combinación con calor  
20 y, por lo tanto, la mezcla de reacción resultante se calien-  
ta a una temperatura entre unos 50°C y 100°C, y se permite  
continuar la descomposición del complejo. Dependiendo de la  
temperatura relativa que se emplea, corrientemente la reac-  
ción se completará en el intervalo de unos 5 a 10 minutos.  
25 Cuando se emplea un ácido, se produce por lo tanto la 7-ami-  
no cefalosporina libre en forma de su sal por adición de á-  
cido y se recobra de acuerdo con técnicas conocidas.

30 También es posible para formar un 7-acilamido ce-  
falosporina someter la mezcla de reacción de hidrazina a  
tratamiento con un haluro de acilo, el cual contiene una

1 función acilo que, en combinación con la 7-amino cefalospo-  
rina formará la función acilamida deseada.

5 El uso de un haluro de acilo obvia cualquier  
necesidad de calentar o tratar con ácido para descomponer  
el complejo de dicetoftalazina, puesto que el haluro de  
acilo mismo está lo suficientemente ácido como para que  
se efectue la necesaria descomposición. Cualquiera de las  
funciones acilo típicas pueden introducirse por lo tanto  
10 en la posición -7 de la molécula de cefalosporina sencilla-  
mente por selección del haluro de acilo apropiado, prefe-  
rentemente el correspondiente cloruro de acilo.

La 7-acilamido cefalosporina resultante puede recuperarse  
mediante técnicas bien reconocidas en la práctica.

15 Son haluros de acilo típicos, cada uno de los cua-  
les puede emplearse para producir el 7-acilamido final, -  
aquellos de fórmula



en la que Y es un halógeno, tal como cloro, bromo, iodo y

20  $R_x$  es

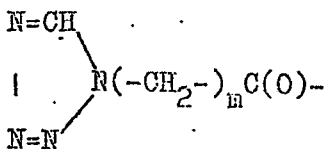
$C_1$  a  $C_8$ -alquil;

$C_2$  a  $C_8$ -cloro- o bromoalquil;

azidoacetil;

cianoacetil;

25 2-sidnona-3- $C_1$  a  $C_3$ -alquil



en la cual m es cero, 1, ó 2;

30

1

$$\begin{array}{c} Q \\ | \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{C}(\text{O}) \\ | \end{array}$$
 en la que cada Q es hidrógeno o metilo, y Ar es 2-tienil, 3-tienil, 2-furil, 3-furil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, fenil, o fenil sustituido con cloro, bromo, iodo, fluor, trifluorometil, hidroxil, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquil, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, ciano o nitro;

5

$$\text{Ar}-\text{x}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$$
 en el que x es un oxígeno o azufre, y Ar es tal como se definió arriba; o

10

Ar es 4-piridil y X es azufre; o

$$\text{Ar}-\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$$
 en el que Ar es tal como se definió arriba, y B es -NH<sub>2</sub>; un grupo amino protegido con benciloxicarbonil, C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> alcoxicarbonil, ciclopentiloxicarbonil, ciclohexiloxicarbonil, benzhidriloxicarbonil, trifenilmetil, 2,2,2-tricloroetoxicarbonil,

15

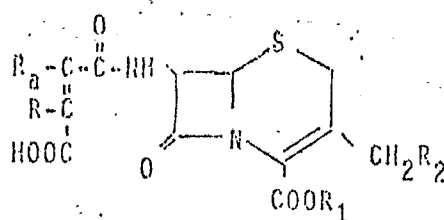
$$\begin{array}{c} \text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ || \\ \text{NH} \end{array}$$
 o la enamina del acetoacetato de metilo o acetilacetona; -OH, o -OH protegido por esterificación con un ácido C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alcanoico; -COOH, o -COOH protegido por esterificación con C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alcohol; -N<sub>3</sub>; -CN; o -C(O)NH<sub>2</sub>.

20

25

La cefalosporina usada como material de partida en el procedimiento de esta invención tiene la fórmula siguiente:

30



1                   R<sub>1</sub> en la fórmula anterior, y también en los pro-  
ductos varios del procedimiento de la invención denotan un  
grupo carboxi protector. La naturaleza del grupo carboxi -  
protector no es importante y pueden usarse cualquiera de aque-  
5 llos reconocidos en la práctica. Preferentemente, sin em-  
bargo este grupo es el residuo de una función ester que es  
separable por tratamiento con ácido o por hidrogenación.

Entre los grupos carboxi protectores preferidos se incluyen  
por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil, 2,2,2-trihaloetil, bencil, p-ni-  
10 trobencil, p-metoxibencil, benzhidril, C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>-alcanoiloxi-  
metil, fenacil, o p-halofenacil, en cualquiera de los cua-  
les halo denota cloro, bromo o iodo. Ilustraciones especí-  
ficas de los residuos ester preferidos del grupo carboxi  
del compuesto de 7-imido cefalosporina usados en el proce-  
15 dimiento de esta invención incluyen, por ejemplo, metil, -  
etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, isobutil, t-  
butil, 2,2,2-tricloroetil, p-nitrobencil, bencil, p-metoxi-  
bencil, benzhidril, acetoximetil, pivaloiloximetil, propio-  
noximetil, fenacil, p-clorofenacil, o p-bromofenacil.

20                   Son residuos de ester altamente preferidos:  
t-butil, bencil, p-nitrobencil, p-metoxibencil, benzhidril,  
y 2,2,2-tricloroetil; más preferentemente el residuo de es-  
ter es p-nitrobencil.

25                   En la fórmula de arriba la posición 7- de la  
cefalosporina contiene un grupo 2-carboxibenzamido (típica-  
mente derivado de un grupo ftalimido) o un grupo maleamido.

De este modo, el procedimiento de la invención  
prosigue paso a paso desde un 7-(2-carboxibenzamido)- pa-  
30 sando por un anhídrido mixto no aislado a una 7-amino- o -  
7-acilamido-cefalosporina.

1 También es posible empezar el procedimiento de la invención con un maleamido cefalosporina. Esta secuencia por pasos incluye la conversión del 7-maleamido- pasando por un anhídrido mixto no aislado a una 7-amino- o 7-acilamido-cefalosporina.

5 No es crítica la naturaleza del sustituyente en la posición-3 de la 7-imido o 7-(ácidoámico) cefalosporina original y pueden estar presentes cualquiera de los sustituyentes reconocidos. Preferentemente, sin embargo, la posición-3 contendrá uno de los siguientes: metil, acetoximetil, metoximetil, metiltiometil, (5-metil-1,3,4,-tiadiazol-2-il) tiometil, o (1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil. El sustituyente que está presente en la posición -3 del material original de la cefalosporina permanecerá intacto durante toda la secuencia del procedimiento de la invención.

10 Son representativos de las transformaciones del producto los siguientes, que se obtienen de acuerdo con el procedimiento de la invención. Debe entenderse, sin embargo, que la proporción de productos puede variar dependiendo de los reactivos particulares que se empleen, las cantidades relativas de reactivos y, las condiciones de reacción.

Metil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefen-4-carboxilato a metil 7-amino-3-metil-3-cefen-4-carboxilato.

25 2,2,2-Tricloroetil 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefen-4-carboxilato a 2,2,2-tricloroetil 7-amino-3-acetoximetil-3-cefen-4-carboxilato.

p-Nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metoximetil-3-cefen-4-carboxilato a p-nitrobencil 7-amino-3-metoximetil-3-cefen-4-carboxilato.

30

1 Bencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metiltiometil-  
-3-cefem-4-carboxilato a bencil 7-amino-3-metiltiometil-3-  
cefem-4-carboxilato.

5 Benzhidril 7-(2-carboxibenzamido)-3-(5-metil-1,  
3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3 cefem-4-carboxilato a benzhi-  
dril 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-ce-  
fem-4-carboxilato.

10 t-Butil 7-(2-carboxibenzamido)-3-(1-metil-1H-te-  
trazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato a t-butil 7-ami-  
no-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxi-  
lato.

p-Nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoxime-  
til-3-cefem-4-carboxilato a p-nitrobencil 7-amino-3-acetoxi-  
metil-3-cefem-4-carboxilato.

15 p-Nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metiltio-  
metil-3-cefem-4-carboxilato a p-nitrobencil 7-amino-3-metil-  
tiometil-3-cefem-4-carboxilato.

20 p-Nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metiltio-  
metil-3-cefem-4-carboxilato a p-nitrobencil 7-amino-3-metil-  
tiometil-3-cefem-4-carboxilato.

p-Nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-(5-metil-  
-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato a p-ni-  
trobencil 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-  
-3-cefem-4-carboxilato.

25 p-Nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato a p-nitro-  
bencil 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
fem-4-carboxilato.

30 p-Metoxibencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoxi-  
-metil-3-cefem-4-carboxilato a p-metoxibencil 7-amino-3-ace

1 toximetil-3-cefem-4-carboxilato.

p-Nitrobencil 7-maleamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato a p-nitrobencil 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

5 2,2,2-Tricloroetil 7-maleamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato a 2,2,2-tricloroetil 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato.

10 Bencil 7-maleamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato a bencil 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato.

15 Pivaloiloximetil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-tiometil-3-cefem-4-carboxilato a pivaloiloximetil 7-amino-3-metil-tiometil-3-cefem-4-carboxilato.

Acetoximetil 7-2(2-carboxibenzamido)-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato a acetoximetil 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato.

20 Fenacil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato a fenacil 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

p-Clorofenacil 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato a p-clorofenacil 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato.

25 t-Butil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato a t-butil 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

30 Bencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato a bencil 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato.

1 p-metoxibencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metoxi-  
metil-3-cefem-4-carboxilato a p-metoxibencil 7-amino-3-meto-  
ximetil-3-cefem-4-carboxilato.

5 2,2,2-Tricloroetil 7-(2-carboxibenzamido)-3-me-  
tiltiometil-3-cefem-4-carboxilato a 2,2,2-tricloroetil 7-ami-  
no-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxilato.

10 t-Butil 7-(2-carboxibenzamido)-3-(5-metil-1,3,4-  
tiadiazol-2-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato a t-butil 7-  
-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-car-  
boxilato.

15 Bencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-(1-metil-1H-te-  
trazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxilato a bencil 7-ami-  
no-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) tiometil-3-cefem-4-carboxi-  
lato.

20 El producto final se presenta en la lista prece-  
dente en forma de compuesto 7-amino libre. Sin embargo, de  
acuerdo con el procedimiento de esta invención cuando se em-  
plee un tratamiento ácido, se obtendrá inicialmente en for-  
ma de su sal de adición de ácido. Esta sal, naturalmente -  
puede convertirse en el compuesto 7-amino libre por técni-  
cas bien conocidas.

25 Además, las transformaciones del procedimiento  
ilustradas anteriormente no reflejan otro aspecto de esta  
invención que, a saber, la posibilidad de obtener, en lugar  
del compuesto 7-amino libre o la sal de adición del mismo,  
el correspondiente compuesto 7-acilamido. Este producto se  
puede obtener empleando un haluro de acilo, típicamente el  
cloruro de acilo, de la función 7-acilamido buscada en el  
30 producto final. El haluro de acilo se emplea en lugar del -

1 ácido usado en la etapa final del proceso de escisión. Se  
ha descubierto que haciéndolo así, el haluro de acilo por  
sí mismo es suficientemente ácido para romper cualquier com-  
plejo intermedio que este presente en la mezcla de  
5 reacción por tratamiento con hidrazina. Concomitantemente  
con esto, se acila el grupo 7-amino libre al correspondien-  
te compuesto 7-acilamido.

10 Cualquiera de los grupos acilo bien reconoci-  
dos, pueden introducirse en la posición -7 por selección -  
apropiada del particular haluro de acilo. Se incluyen en es-  
tos, por ejemplo, fenilacetil, fenoxiacetil, fenilglicil,  
2-tienilacetil o mandelil.

15 Virtualmente puede ser empleado cualquier halu-  
ro de acilo. Típicamente entre tales haluros de acilo se  
incluyen, por ejemplo, cloruro de acetilo, bromuro de hexa-  
noilo, cloruro de cloroacetilo, cloruro de  $\gamma$ -bromooctanoilo  
bromuro de azidoacetilo, cloruro de cianoacetilo, cloruro -  
de acetil-sidnona, cloruro de tetrazolacetil, cloruro de -  
20 2-tienilacetilo, bromuro de 3-tienilacetilo, ioduro de 2-  
furalacetilo, cloruro de 3-furalacetilo, bromuro de 2-pirro-  
lilacetilo, cloruro de 3-pirrolilacetil, cloruro de fenila-  
cetilo, cloruro de  $\alpha, \alpha$ -dimetilfenilacetil, cloruro de p-clo-  
rofenilacetil, bromuro de m-bromofenilacetil, cloruro de p-  
25 iodofenilacetil, cloruro de p-fluorofenilacetil, bromuro de  
m-trifluorometil-fenilacetil, cloruro de p-hidroxifenilace-  
til, bromuro de p-tolilacetil, cloruro de m-metoxifenilace-  
til; cloruro de p-cianofenilacetil, bromuro de p-nitrofeni-  
lacetil, cloruro de fenoxiacetil, cloruro de feniltioacetil,  
30 bromuro de p-hidroxifenoxiacetil, cloruro de 4-piridiltio-

1 acetil, cloruro de m-clorofenoxiacetil, cloruro de  $\alpha$ -amino-  
fenilacetil, bromuro de N-(benziloxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofe-  
nilacetil, cloruro de N-(metoxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilace-  
5 til, cloruro de N-(ciclopentiloxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilace-  
til, cloruro de N-(ciclohexiloxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilace-  
til, bromuro de N-(benzihidriloxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilace-  
til, cloruro de N-(trifenilmentil)-  $\alpha$ -aminofenilacetil, clo-  
ruro de N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-  $\alpha$ -aminofenilacetil  
10 cloruro de  $\alpha$ -hidroxifenilacetil, cloruro de  $\alpha$ -formiloxife-  
nilacetil, cloruro de  $\alpha$ -acetoxifenilacetil, cloruro de  $\alpha$ -ca-  
boxifenilacetil, cloruro de  $\alpha$ -metoxicarbonilfenilacetil, -  
cloruro de  $\alpha$ -(t-butoxicarbonil) fenilacetil, cloruro de -  
-azidofenilacetil, cloruro de  $\alpha$ -cianofenilacetil, o cloruro  
de  $\alpha$ -carbamoilfenilacetil.

15 Los productos obtenidos de acuerdo con el proce-  
dimiento de esta invención, pueden aislarse empleando méto-  
dos convencionales, entre estos se incluyen, por ejemplo,  
separación cromatográfica, filtración o recristalización.

20 Puesto que el producto final del procedimiento  
de esta invención es un ester, el producto puede convertir-  
se en un antibiótico activo mediante, además de la acila-  
ción apropiada de la función 7-amino, la escisión de la fun-  
ción ester por técnicas conocidas. La desesterificación -  
25 puede completarse por tratamiento del ester con un ácido -  
tal como ácido trifluoroacético, o clorhídrico, o con zinc  
y ácido, tal como ácido fórmico, ácido acético, o ácido -  
clorhídrico. Puede también efectuarse por hidrogenación del  
ester en presencia de paladio, rodio, o compuestos del mis-  
mo, en suspensión o sobre un vehículo tal como sulfato de -  
30 bario, carbono o alúmina.

1 Se dan los siguientes ejemplos para mejor ilustrar esta invención. No se intenta limitar el alcance de esta invención por causa de cualquiera de estos ejemplos.

5 Preparación A. Metil 7-ftalamido-3-metil-3-cefer-4-carboxilato

A una solución del 17,3 g. (0,05 mol) de ácido 7-ftalamido-3-metil-3-cefer-4-carboxílico en 50 ml. de acetona y 20 ml. de agua, se añaden 5 g. (0,05 mol) de  $\text{CO}_2\text{HK}$ . La solución resultante se evapora a sequedad y se añaden al residuo 38 ml. de DMF y 5 ml. de iodoro de metilo. Se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añaden entonces a esta mezcla 100 g. de hielo y se filtra el producto sólido resultante. El producto se cristaliza con una mezcla de 100 ml. de 2-propanol y 100 ml. de acetona. Rendimiento: 7,91 de cristales, p. de fusión  $187-188^\circ$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) - 1790 y  $1735 \text{ cm}^{-1}$ , NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,31 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,0 y 3,75 (ABq, 2,  $J=15 \text{ Hz}$ ), 3,85 (s 3,  $\text{CH}_3$ ), 5,15 (d, 1,  $J=4,4 \text{ Hz}$ ), 5,74 (d, 1,  $J=4,4 \text{ Hz}$ ) y 7,73 (m, 4, ArH).

20 Anal. calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ :

C, 56,98; H, 3,94; N, 7,82; S, 8,95,

Encontrado: C, 56,75; H, 3,66; N, 7,53; S, 8,89%

25 Preparación B. t-Butil 7-ftalamido-3-metil-3-cefer-4-carboxilato

Se agita a temperatura ambiente, en una botella cerrada a presión, una mezcla de 13,76 g (40 mmol) del ácido 7-ftalimido-3-metil-3-cefer-4-carboxílico, 10 ml. de  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2$  conc. 100 ml. de dioxano seco y 50 ml. de isobutileno líquido, vertiéndose después sobre un exceso de  $\text{CO}_2\text{HNa}$  acuoso (44 g) enfriado con hielo. La extracción de la mezcla re-

30

1     sultante con acetato de etilo y la evaporación del disolvente proporciona un ester crudo que se cristaliza con  $\text{CHCl}_3$ . La primera cosecha da 3,34 g. de cristales, p. de fusión 189-191 $^\circ$ , y la segunda cosecha 1,72 g., p. de fusión 181-183 $^\circ$ ;

5      $[\alpha]_D^{25} = 77,7$  (MeCN); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1800, 1785 y 1735  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (s, 9, t-Bu); 2,23 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,05 y 3,6 (ABq, 2,  $J=16$  Hz), 5,1 (d, 1,  $J=4,5$  Hz), 5,72 (d, 1,  $J=4,5$  Hz) y 7,8 (m, 4, ArH).

Anal. calcd. para:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ :

10             C, 59,99; H, 5,03; N, 7,00; O, 19,98; S, 8,01

Encontrado: C, 60,27; H, 4,91; N, 7,04; O, 20,66; S, 7,74%

Preparación C. t-butil 7-ftalimido-3-acetoximetil-3-cefen-4-carboxilato y t-butil 7-(-2-carboxibenzamido)-3-acetoxi-3-cefen-4-carboxilato.

15             Una mezcla de 3,28 g. (10 mmol) de t-butil 7-amino-cefalosporamato (7-ACA), 1,5 g. (10 mmol) de anhídrido ftálico y 25 ml. de benceno se mantiene a reflujo durante 2 horas, usando un colector de agua Dean-Stark. Se enfría la solución, se lava con  $\text{CO}_2\text{HNa}$  (1,68 g. en 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ ), agua, y salmuera y después se seca. El disolvente se evapora hasta dar 1,22 g. de un producto neutro. El producto se

20             cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de benceno y acetato de etilo como gradiente. La fracción 54-87 da 330 mg. de compuesto ftalimido el cual se recrystaliza con diclorometano/eter; prismas, p. de fusión 176-178 $^\circ$ ; -

25              $[\alpha]_D^{25} = +43,4$  (MeCN); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1800, 1785 y 1735  $\text{cm}^{-1}$ ; -  
 $\lambda_{\text{EtOH}} 260 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10.000$ ); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (s, 9, t-Bu); 2,1 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,5 (s, 2,  $\text{CH}_2$ ); 4,9 y 5,3 (ABq, 2,  $J=14$  Hz); 5,1 (d, 1,  $J=4,5$  Hz); 5,82 (d, 1,  $J=4,5$  Hz) y 7,8 (m, 4, ArH).

30

Anal. calc'd. para:  $C_{22}H_{22}N_2O_7S$ :

C, 57,63; H, 4,84; N, 6,11; O, 24,43; S, 6,99.

Encontrado: C, 57,56; H, 4,60; N, 6,31; O, 24,60; S, 6,90%

Después de retirar el producto neutro, la porción acuosa se acidifica a pH 3,6 y la mezcla acida se extrae con acetato de etilo. La evaporación del acetato de etilo da 2,9 g. de t-butil 7-(2-carboxibenzamido) cefalosporanato. Este material se disuelve en 50 ml. de benceno, se añaden 15 mg. de imidazol, y se mantiene la mezcla a reflujo durante 30 minutos usando un colector de agua Dean-Stark. Después de terminar el proceso y la cromatografía se obtienen 430 mg. de 7-ftalimido cefalosporanato.

La proporción de productos de la condensación del anhídrido ftálico y el t-Bu ester de 7 ACA depende del tiempo particular de reacción. Si la mezcla se calienta durante solo 15 minutos se obtienen aproximadamente 160 mg. del compuesto ftalimido y 4,34 g. del compuesto ácido ftálico.

Preparación D. p-Metoxibencil 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato

A una suspensión de 13,4 g. (38 mmol) de 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-acido carboxílico en 20 ml de dioxano y 10 ml de agua se añaden poco a poco 3,8 mg de  $CO_2HK$ . La solución se evapora a sequedad y se añaden al residuo de sal de potasio 100 ml. de DMF y 8,8 g. de bromuro de p-metoxibencilo. Se agita la mezcla durante dos horas y se vierte sobre 200 g. de hielo. Se lava el extracto con agua y salmuera, se seca y se evapora el disolvente. Se recristaliza el residuo en acetato de etilo. Rendimiento 4,1 g. de cristales grandes, p. de fusión 118-121°; de la segunda cosecha

1 1,8 g.;  $[\alpha]_D + 41,2^\circ$  (MeCN), IR (CHCl<sub>3</sub>) 1800, 1785, 1745 y 1735 cm<sup>-1</sup>, NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,15 (s, 3, CH<sub>3</sub>); 3,0 y 3,7 (ABq, 2,  $J=15$  Hz), 3,8 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 5,11 (d, 1,  $J=4,5$  Hz), 5,28 (s, 2, CH<sub>2</sub>) 5,75 (d, 1,  $J=4,5$  Hz), 6,8-7,8 (m, 8).

5 Anal. calcd. para: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

C, 62,06; H, 4,34; N, 6,03; O, 20,67; S, 6,90

Encontrado: C, 62,15; H, 4,31; N, 6,32; O, 20,88; S, 6,82%

Ejemplo 1

Metil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

10

A una solución de 2,86 g. (8 mmol) de metil 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato en 80 ml. de tetrahidrofuro a 0°C se añaden 2,4 g. (10 mmol) de SNa<sub>2</sub>·9H<sub>2</sub>O y 32 ml de agua helada. Después de 7 minutos a 0°C se añaden a la mezcla 10 ml de ClH 1N. El volumen se reduce a vacío a unos 40 ml., y la solución acuosa resultante se lava con acetato de etilo. Se ajusta el pH de la capa acuosa a 4,5 con ClH 1N y entonces se extrae con acetato de etilo (40 ml).

15

La capa de acetato de etilo se lava con salmuera (30 ml), se seca sobre SO<sub>4</sub>Mg, y se evapora para dar 1,8 g. de metil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato como un sólido incoloro amorfo. La recristalización en acetona proporciona una muestra analítica de p. de fusión 182-184,5° (dec.); IR (BrK) 1768,1630, 1610 (superpuesta) y 1665 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO<sub>d-6</sub>) 2,08 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,12 y 3,52 (ABq, 2,  $J=17$  Hz), 3,8 (s, 3, CH<sub>3</sub> ester), 5,06 (d, 1,  $J=4,5$  Hz), 5,86 (dd, 1,  $J=4,5$  y  $J=8,0$  Hz) y 7,4-8,0 s (m, 4, ArH).

20

25

Anal. calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

C, 54,25; H, 4,28; N, 7,44; S, 8,52.

30

Encontrado: C, 53,98; H, 4,18; N, 7,73; S, 8,58.

1 El pH de la solución acuosa de arriba, se  
rebaja a pH=2,5 con ClH LM y después se extrae con acetato  
de etilo (2x30 ml). Los extractos de acetato de etilo se com-  
binan, se levantan con salmuera (30 ml) y se secan sobre SO<sub>4</sub>Mg.  
5 El acetato de etilo se evapora a vacío y va cristalizando un  
producto cristalino incoloro. Cuando el volumen se ha reduci-  
do a unos 10 ml., la solución se filtra dando 190 mg (6,5%) de  
7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-2-cefem-4-ácido carboxílico;  
p. de fusión 196-198 (de c.); IR (BrK) 1773, 1700 y 1658 cm<sup>-1</sup>  
10 NMR (DMSO<sub>d6</sub>) 1,88 (s, 3, CH<sub>3</sub>); 4,64 (s, 1, C<sub>4</sub>-H) 5,15 (d, 1,  
J=4,0 Hz), 5,5 (dd, 1, J=4,0 y 8,0 Hz), 6,15 (s, 1, C<sub>2</sub>-H) y  
7,4-8 s (m, 4, ArH).

Anal. calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

C, 53,03; H, 3,89; N, 7,73; S, 8,85.

15 Encontrado: C, 52,76; H, 3,85; N, 7,68; S, 8,77.

La evaporación del filtrado de arriba da -  
600 mg adicionales de 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-  
-4-carboxilato; rendimiento total: 80%

#### Ejemplo 2

20 Hidrocloreuro de metil 7-amino-3-metil-3-ce-  
fem-4-carboxilato.

A una suspensión de metil 7-(2-carboxibenza-  
mido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato (752 mg., 2 mmol) en 35  
ml. de tetrahidrofurano a 0°C se le añade trietilamina (0,22  
25 ml., 2 mmol). Después de 15 minutos, se añade clorofornato  
de etilo (0,2 ml., 2 mmol), y después de 1/2 hora a 0°C, se  
añade a la mezcla de reacción hidrazina anhidra (0,07 ml.,  
2,2 mmol). Se esperan 15 minutos, se filtra la mezcla, y el  
30 filtrado se evapora a vacío hasta sequedad. El producto cru-

1 do se lleva a 20 ml. de cloroformo, se le mantiene a reflujo durante 90 minutos y se le deja en agitación toda la noche a unos 35°C. La filtración proporciona 180 mg. de dicetoftalazina (p. de fusión 340-343°).

5 Se evapora el filtrado a vacío, hasta sequedad. El producto crudo resultante se lleva a 3ml. de ClH 1N más 2 ml. de agua y se lava con acetato de etilo (2x7 ml). La evaporación a vacío de la fase acuosa proporciona un sólido amorfo amarillo que se recristaliza de etanol/eter dietílico para dar 115 mg. de hidrocloreuro de metil 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

Ejemplo 3

t-Butil 7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato.

15 Una solución de 458 mg (1 mmol) de t-butil 7-ftalimido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato en 10 ml de THF se enfría en un baño de agua de hielo, y se le añade 1ml ml de NaOH 1N. Después de agitar durante 5 minutos, se añaden 10 ml. de agua y 30 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separa y de ahí se recuperan 70 mg. del material de comienzo. La capa acuosa se acidifica a pH 4,0 y se extrae con acetato de etilo. Después de realizado este trabajo, se obtienen 330 mg. (83%) del ácido ftalámico deseado  $[\alpha]_D + 26,37$  (MeCN);  $\lambda_{EtPH}$  260 m $\mu$  ( $\epsilon$  8300)<sup>D</sup>; IR (CHCl<sub>3</sub>) - 1785, 1730 y 1685 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,55 (s, 9, t-Bu), 2,05 (s, 3, Ac), 3,3 y 3,6 (ABq, 2, J=17 Hz), 4,72 y 5,2 (ABq 2, J=14 Hz), 4,98 (d, 1, J=4,5 Hz) 5,9 (dd, 1, J=4,5 y 9 Hz) y - 7,5-8 (m. 4, ArH).

Ejemplo 4

t-Butil 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato.

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, el t-butil-7-(2-carboxibenzamido)-3-acetoximetil-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato se convierte en hidrocloreuro de t-butil 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato, el cual se transforma a una amina libre por tratamiento con  $\text{CO}_3$   $\text{HNa}$  y extracción con cloroformo. El p. de fusión y los espectros IR y NMR están de acuerdo con una muestra auténtica preparada de acuerdo con el método de R.J. Stedman, J. Med. Chem., 1966 p. 444.

Ejemplo 5

t-Butil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

Una solución de 800 mg (2mmol) de t-butil 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato en 25 ml. de tetrahidrofurano y 8 ml. de agua, se enfría en un baño de hielo. Se añade a la solución 660 mg. de  $\text{SNa}_2 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  y se agita y enfría la mezcla durante 10 minutos. Al final de este periodo se añaden 10 ml. de agua, y se extrae la mezcla con 40 ml. de acetato de etilo. Se desprecia el extracto. La porción acuosa se acidifica hasta pH 4,3 con  $\text{SO}_4\text{H}_2$  1N y entonces se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca y evapora, dando 700 mg. del compuesto del título. El compuesto se recristaliza en cloroformo/ciclohexano; p. de fusión 178-179°; IR (nujol) 1770, 1735 y 1680  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}_{d6}$ )  $\delta$  1,5 (s, 9, t-Bu), 2,1 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 3,2 y 3,5 (ABl 2,  $\underline{J}=18$  Hz), 5,02 (d, 1,  $\underline{J}=4,5$  Hz), 5,82 (dd, 1,  $\underline{J}=4,5$  y 9 Hz), y 7,4-8 (m, 11, ArH).

1 Anal. calcd. para  $C_{20}H_{22}N_2O_6S$ :  
C, 57,40; H, 5,30; N, 6,69; O, 22,94 y S, 7,56,

Encontrado C, 57,70; H, 5,20; N, 6,52; O, 22,72 y S, 7,53%

Idéntica sustancia (NMR, IR y p. de fusión)

5 pueden también obtenerse con rendimiento del 94% a partir -  
del anhídrido ftálico y del t-butil ester del 7-ADCA.

Ejemplo 6

t-Butil 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxila-  
to.

10 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo  
2, el t-butil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carbo-  
xilato, se transforma en hidrocioruro de t-butil 7-amino-3-me-  
til-3-cefem-4-carboxilato. La sal del hidrocioruro se convier-  
te en el amino ester libre, un sólido incoloro, usando aceta-  
15 to de etilo y bicarbonato sódico.

Ejemplo 7

p-metoxibencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-me-  
til-3-cefem-4-carboxilato.

20 Una solución de 930 mg. (2 mmol.) de p-me-  
toxibencil 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato en 25 -  
ml de THF y 8 ml. de agua se enfria en un baño de agua de  
hielo, y se le añaden 660 mg. de  $Na_2SO_4$ . Se agita la mez-  
cla durante 15 min., y se le añaden 10 ml. de agua y 40 ml.  
de acetato de etilo. Se separan las capas, obteniéndose 140  
25 mg. de una materia neutra de la capa de acetato de etilo. La  
capa acuosa se acidifica a pH 4,3 con  $H_2SO_4$  1N y se extrae  
dos veces con acetato de etilo. El extracto de acetato de et-  
lo se lava, seca y se evapora para dar 660 ml. (68%) de ácido  
ftálico con un sólido amorfo,  $[\alpha]_D^{25} +85,6$  (MeOH); IR ( $CHCl_3$ )  
30 1781, 1740 y 1710  $cm^{-1}$ ; NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,08 (s, 3,  $CH_3$ ), 3,1 y

1 3,43 (ABq, 2,  $J=17$  Hz), 3,79 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ), 5,0 (d, 1,  $J=4,5$  Hz), 5,1 (s, 2,  $\text{CH}_2$ ), 5,8 (dd, 1,  $J=4,5$  Hz), 6,75-7,6 (m, 8).

Anal. calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ :

C, 59,74; H, 4,60; N, 5,81; O, 23,21; S, 6,65

5 Encontrado: C, 59,81; H, 4,32; N, 6,07; O, 23,34; S, 6,51%

Ejemplo 8

p-Metoxibencil 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato, sal del ácido p-toluen sulfónico.

10 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, p-metoxibencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato se convierte a p-metoxibencil 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato, sal del ácido p-toluen sulfónico, usando ácido p-toluen sulfónico monohidrato, en vez de ácido clorhídrico como en el ejemplo 2. Este material es idéntico a la sal descrita por Chanvette et. al., J. Org. Chem., 36, 1265 (1971).

Ejemplo 9

p-Nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

20 A una solución enfriada con hielo de 480 mg (1 mmol) de p-nitrobencil 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato en 25 ml. de tetrahidrofurano y 5 ml. de agua se añaden 340 mg. de sulfuro sódico ( $\text{Na}_2\text{S}$ ). La mezcla se agita a pH 11,5 durante 7 minutos, y se añaden 40 ml. de acetato de etilo y 10 ml. de agua. Se separan las capas y la fase orgánica se lava con 5 ml de agua y 5 ml de salmuera para dar 150 mg. de un material neutro. La fase acuosa se acidifica hasta pH 4,5 con ácido sulfúrico 1M, y la emulsión resultante se extrae con 25 ml de acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca y se evapora a sequedad para

25

30

1 dar 290 mg. del producto crudo, del cual se obtienen 150 mg.  
(30%) de producto puro.

5 También se puede preparar el mismo compues-  
to mediante el procedimiento alternativo de reflujo del anhí-  
drido ftálico y del p-nitrobencil ester de 7-ADCA en acetoni-  
trilo durante 30 minutos.

10 Se recristaliza una muestra a partir de dioxano/agua, y se obtienen cristales incoloros que funden a -  
192-193°; NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,04 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,35 y 3,68 (ABq,  
2, J=18 Hz), 5,2 (d, 1, J=4 Hz, H-6), 5,4 (s, 2, CH<sub>2</sub>), 5,8  
(d,d,1, J=4,5 y 9 Hz), 8 (m. 8 ArH).

Anal. calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S:

C, 55,53; H, 3,85; N, 8,45; O, 25,75; S, 6,45

15 Encontrado: C, 55,67; H, 3,94; N, 8,49; O, 25,89; S, 6,47%

La acidificación subsecuente de la solución acuosa hasta pH 2,0 seguida de extracción con acetato de etilo, produce 120 mg. de p-nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-2-cefem-4-carboxilato.

20 Ejemplo 10

p-Nitrobencil 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato, sal de p-toluen sulfonato.

25 Una solución de 1,0 g (2 mmol.) de p-nitrobencil 7-(2-carboxibenzamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato en 30 ml. de tetrahidrofurano seco se enfría en un baño de agua-hielo, y se le añaden 0,28 ml. (2 mmol) de trietilamina y 0,20 ml. (2 mmol) de clorofornato de etilo. Después de enfriar y agitar durante 20 minutos se añaden 0,15 ml. de hidrato de hidrazina al 85%, y se continua la agitación durante 10 minutos. La sal ClH.NEt<sub>3</sub> se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad. Se disuelve el residuo en una mezcla de  
30

1 25 ml. de acetato de etilo y 10 ml. de agua. Se evapora el -  
extracto orgánico del acuoso y se lava con solución de  $\text{CO}_2\text{H}$   
Na, agua y salmuera. Después de secarlo, se evapora el di-  
solvente. El residuo se disuelve en 10 ml de acetonitrilo,  
5 y se mantiene la solución a reflujo durante 50 minutos y en-  
tonces se enfría. A esta solución se le añaden 380 mg. de hi-  
drato del ácido p-toluensulfónico y 2,5 ml. de agua, se fil-  
tra el precipitado (160 mg), y se evapora del filtrado la ma-  
yor parte de acetonitrilo. Después de enfriar y rascar, em-  
10 pieza la cristalización. Dos horas más tarde se recogen 680  
mg. (63%) del compuesto del título. Se prueba la pureza del  
producto mediante el sistema de cromatografía en capa-fina  
(tlc) usando una placa de sílice y MeOH: sistema Benceno -  
(1:3).

15 Se recristaliza una muestra a partir de me-  
tanol-eter, p. de fusión  $170-174^\circ$  dec. NMR ( $\text{DMXO}_{3-6}$ )  $\delta$  2,20  
(s, 3,  $\text{CH}_2$ ), 2,30 (s, 3,  $\text{CH}_2$ ), 3,6 (s, 2,  $\text{SCH}_2$ ), 5,22 (s, 2,  
20  $\text{CH}_2$  ester), 5,4 (s, 2, azetidínona H's), y 7,1-8,25 (m. 8 -  
ArH's); IR (BrK) 1780 (azetidínona CO) y  $1730\text{ cm}^{-1}$  (ester -  
CO).

Anal. calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ :

C, 50,66; H, 4,45; N, 8,05; S, 12,30,

Encontrado: C, 51,03; H, 4,27; N, 8,19; S, 11,91%

Ejemplo 11

25 p-Nitrobencil 7-fenilacetamido-3-metil-3-ce-  
fen-4-carboxilato.

30 A una suspensión de p-nitrobencil 7-(2-car-  
boxibenzamido)-3-metil-3-cefen-4-carboxilato (462 mg., 1 mmol.)  
en tetrahidrofurano a  $0^\circ\text{C}$ ., se le añade trietilamina (0,14  
ml., 1 mmol.). Después de 1,5 minutos se añaden cloroformato

1 de etilo (0,1 ml., 2mmol), y luego, después de 0,5 horas a  
0°C se añaden a la mezcla de reacción hidrazina anhidra (0,05  
5 ml., 1 mmol). Después de 15 minutos se filtra la mezcla, y  
el filtrado se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo  
se pone en acetona (15 ml.) y tetrahidrofurano (15 ml), y  
se añade cloruro de fenil-acetilo (0,13 ml., 1 mmol.) . Des-  
pués se mantiene a reflujo durante 30 minutos, se enfría la  
mezcla y se evapora a vacío hasta sequedad. El producto se  
pone en cloroformo (50 ml) y se lava sucesivamente con ClH  
10 IN (30 ml.) bicarbonato sódico al 10% (40 ml), y salmuera  
(40 ml), se seca sobre  $SO_4Mg$ , y se evapora a vacío hasta se-  
quedad. El producto incoloro se suspende en acetato de etilo  
(12 ml). La filtración proporciona p-nitrobencil 7-fenilace-  
tamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato. La cristalización en  
15 acetato de etilo proporciona una muestra analítica: p. de fu-  
sión 227-230°.

Ejemplo 12

t-Butil 7-(2'-carboxi)acrilamido-3-acetoxime-  
20 til-3-cefem-4-carboxilato.

Se mantiene a reflujo durante 1/2 hora una  
solución de 656 mg (2 mmol) de t-butil 7-amino-3-acetoxime-  
til-3-cefem-4-carboxilato y 196 mg (2 mmol) de anhídrido má-  
léico en 20 ml. de benceno, se enfría y se evapora a vacío  
25 hasta sequedad. Tlc indica que no existe material original y  
que hay un producto que se ha movido lentamente: NMR ( $CDCl_3$ )  
94 (s, 9, t-Bu), 127 (s, 3, OAc), 207 y 216 (ABq, 2,  $J=20$  Hz),  
293 y 307 (ABq,  $J=14,0$ ,  $CH_2OAc$ ), 305 (1, d,  $J=4,5$  azetidino-  
na H), 350 (1, q,  $J=4,5$  y 8,0 Hz, azetidina H), 390 (2H, q,  
30  $J=12$  y 2,0 hz), 534 (1, d,  $J=8,0$ , NH), y 806 Hz (1, banda s,  
COOH).

Ejemplo 13

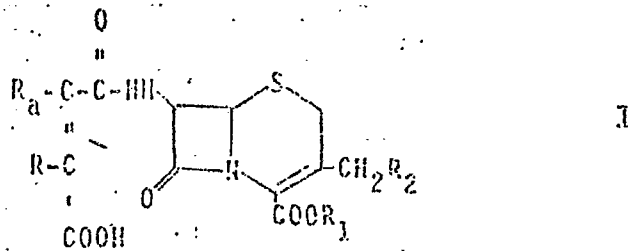
t-Butil 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-  
carboxilato.

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, el t-butil 7-(3'-carboxi) acrilamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato se transforma en hidrocloreuro de t-butil 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato. El hidrocloreuro que contiene la mezcla de reacción se trata con acetato de etilo y  $\text{CO}_2\text{Na}$  para obtener un producto amorfo de color pardo. Datos de NMR y tlc muestran que el producto es idéntico al auténtico t-butil 7-amino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para escindir la función del ácidoámico de una 7-(ácidoámico) cefalosporina que tiene de fórmula:



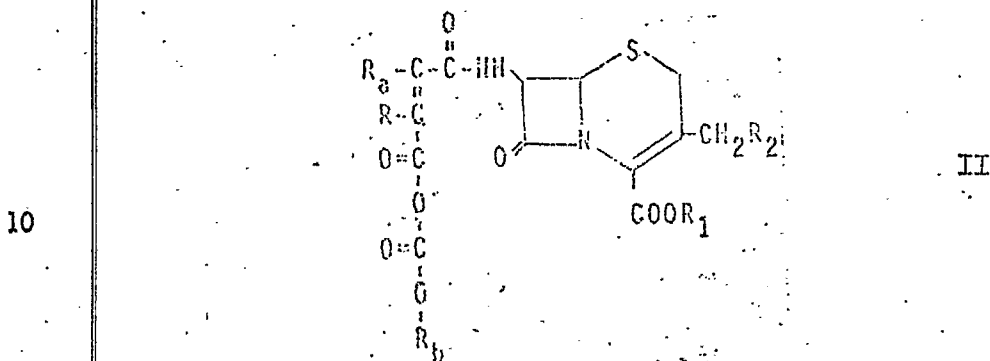
donde R y  $R_a$  son hidrógeno, o R y  $R_a$  tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de orto-fenileno;

$R_1$  es un grupo carboxi protector; y

$R_2$  es hidrógeno, acetoxi, metoxi, tiametil, tio (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il), o tio(1-metil-1H-tetrazol-5-il);

1 caracterizado por

(1) reaccionar dicha 7-(ácido ámico) cefalosporina con un cloroformato de alquilo en presencia de una amina terciaria para formar el anhídrido mixto correspondiente que tiene de fórmula:



15 donde  $R_1$  es un grupo alquilo que posee de 1 a 4 átomos de carbono;

(2) reaccionar la mezcla productos del antedicho tratamiento del cloroformato con hidrazina;

(3) descomponiendo el complejo formado con un haluro de acilo para producir el correspondiente derivado acilo del 7-aminocefalosporina, o por tratamiento simultáneo o independiente con un ácido o con calor a una temperatura desde, 50°C a 100°C para producir la correspondiente 7-aminocefalosporina, en la forma de su sal de adición de ácido, o en la forma libre.

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cefalosporina del ácido ámico se hace reaccionar con un cloroformato de alquilo en presencia de una amina terciaria a una temperatura, aproximadamente, desde -20°C hasta +5°C.

30 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o

1 2, caracterizado porque el cloroformato de alquilo es cloroformato de etilo.

5 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla producto del tratamiento con cloroformato se hace reaccionar primero con hasta 1 equivalente de hidrazina, por equivalente del ácidoámico a una temperatura aproximadamente, desde  $-10^{\circ}\text{C}$  a la temperatura ambiente, durante 1 a 10 minutos aproximadamente, y la mezcla de reacción resultante se hace reaccionar con, aproximadamente, de 1 a 2 equivalentes de un ácido seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido sulfúrico por equivalente de ácidoámico original durante 5 a 10 minutos aproximadamente, para producir la correspondiente 7-amino cefalosporina en la forma de su sal de adición de ácido.

15 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, caracterizado porque se escinde la función del ácidoámico de un compuesto de fórmula I, donde R y R<sub>a</sub> son hidrógeno.

20 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, caracterizado porque se escinde la función del ácidoámico de un compuesto de fórmula I, donde R y R<sub>a</sub> conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de ortofenileno.

25 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

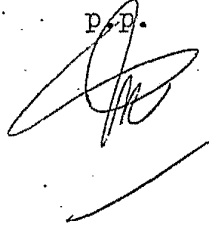
UN PROCEDIMIENTO PARA ESCINDIR LA FUNCIÓN DEL ACIDO AMICO DE UNA 7-(ACIDO AMICO) CEFALOSPORINA:

30

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

5                    Madrid, 17 Mayo 1.976  
BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30