



ESPAÑA

19 ES

11

NUMERO

43338

10 A 1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

1-12-76

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
462,459	19-4-74	Estados Unidos.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA Como divisional de la solicitud de patente nº 436.737 del 18 de abril de 1.975		
71 SOLICITANTE (S)		
ELI LILLY AND COMPANY		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, INDIANA 46206, Estados Unidos.		
72 INVENTOR (ES)		
Douglas Overbaugh Spry, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

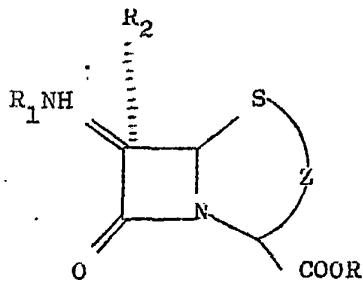
1

La invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de cefalosporina que tienen un grupo éster carboxi en la posición C-3 en el anillo de dihidrotiazina del sistema anular de cefem y con la preparación de derivados de primer orden de los mismos.

5

La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

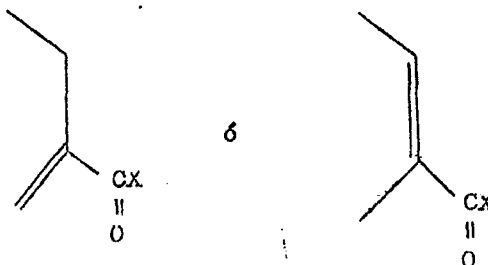
10



Fórmula I

en donde Z es un grupo de la fórmula

15



6

en donde X es

20

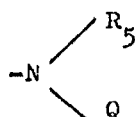
(a) un grupo de la fórmula  $-OR_3$  en donde  $R_3$  es alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_2-C_6$ , 2,2,2-trihaloetilo, metoxibencilo, nitrobenzilo, bencilo, difenilmetilo, alcanoiloximetilo de  $C_2-C_5$ , o fenilo; o

25

(b) un grupo de la fórmula  $-SR_4$  en donde  $R_4$  es alquilo de  $C_1-C_6$ , fenilo, bencilo, 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo; o

30

(c) ácido o un grupo de la fórmula



1

5

10

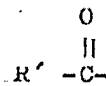
15

20

25

30

en donde  $R_5$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , bencilo, fenilo, o toliilo y Q es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , bencilo, alcoxido de  $C_1-C_7$ , hidroxilo, amino, anilino, guanilo, o acilamino de  $C_1-C_3$  con la limitación de que cuando Q es guanilo o acilamino de  $C_1-C_3$ ,  $R_5$  es hidrógeno; o en donde  $R_5$ , Q, y el átomo de nitrógeno tomados juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros; y en donde R es hidrógeno o un grupo formador de éster protector de ácido carboxílico; y cuando R es hidrógeno, las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los ácidos representados así; y en donde  $R_1$  es un grupo acilo de la fórmula



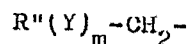
en donde R' es (a) alquilo de  $C_1-C_7$ , alquilo de  $C_3-C_7$ , cianometilo, halometilo, amino 4-protegido-, carboxibutilo 4-protegido; o (b) el grupo -R'' en donde R'' es 1,4-ciclohexildienilo, fenilo, o fenilo sustituido en donde los sustituyentes son 1-3-halógenos, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, al-

1

quilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , hidroximetilo, o aminometilo protegido; o

5

(c) un grupo arilalquilo de la fórmula



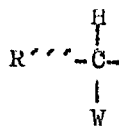
en donde  $R''$  es tal y como se definió anteriormente,

$Y$  es  $O$  ó  $S$ , y

10

$m$  es  $0$  ó  $1$ ; o

(d) un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula

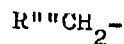


15

en donde  $R'''$  como se definió antes, 2-tienilo, o 3-tienilo;  $W$  es hidroxilo o hidroxilo protegido, carboxi o carboxi protegido, amino, amino protegido; o

20

(e) un grupo heteroarilmetilo de la fórmula



25

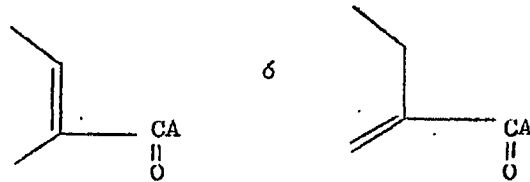
en donde  $R''''$  es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo o 1-tetrazolilo; y

30

en donde  $R_2$  es hidrógeno o metoxi;

cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un

1 compuesto de la fórmula 1 en donde R es un grupo protector de ácido carboxílico, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definió anteriormente, y Z es un grupo de la fórmula:



10 en donde A es bromo, cloro o un radical de anhídrido mixto de fórmula  $-O-\overset{O}{\parallel}{C}-O-$ alquilo en el que el alquilo es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con un reactivo de fórmula X-T en donde X es como se definió anteriormente en la Fórmula I y T es hidrógeno o metal alcalino y, si se desea, desesterificando la función del ácido 4-carboxílico.

15 Previamente, se han descrito numerosos antibióticos de la clase de la cefalosporina. Estos antibióticos poseyendo todos la misma estructura anular básica que comprende el anillo de beta-lactama de 4 miembros condensado a un anillo de dihidrotiazina de 6 miembros, difieren uno del otro estructural y biológicamente en muchos aspectos. Estructuralmente, los antibióticos de cefalosporina conocidos difieren en la naturaleza del sustituyente 7-acilamido y también en la naturaleza del sustituyente en la posición 3 del anillo de dihidrotiazina. Los ácidos desacetoxicefalosporánicos, por ejemplo, la cefalexina, tienen un sustituyente 3-metilo. También se han descrito numerosas cefalosporinas que tienen un grupo metilo sustituido en la posición 3. Las desacetilcefalosporinas tienen un sustituyente 3-hidroximetilo. Asimismo se han descrito las 3-alkil-tiometil- y 3-heteroariltiometil-ce-

20

25

30

1 falosporinas. Más recientemente, se describieron ciertas -  
3-metoximetilcefalosporinas en la Patente de los Estados -  
Unidos nº 3.665.003 y las de los Estados Unidos Nº 3.647.788,  
nº 3.668.203 y nº 3.637.678.

5 Además de las 3-metil o 3-metilo sustituido-ce-  
falosporinas, también se han descrito las 3-formilo sustitui-  
do-cefalosporinas. En la Patente de los Estados Unidos Nº  
3.351.596, expedida el 7 de noviembre de 1.967 Chamberlin -  
reivindicó un procedimiento que comprende hacer reaccionar  
10 un compuesto de ácido 3-hidroximetil-7-acilamino-3-cefem-4-  
carboxílico con un compuesto diazoico para obtener un éster  
de 3-formilcefalosporina y después hacer reaccionar ese éster  
con un agente de oxidación seleccionado del grupo que consis-  
te de dióxido de manganeso y trióxido de cromo. Una conversión  
15 similar se describe en la Patente Belga nº 768.653. Los sul-  
fóxidos de 3-formilcefalosporina correspondientes se descri-  
ben en la Patente de los Estados Unidos nº 3.674.784.

Otra clase de cefalosporinas que difieren en -  
la naturaleza del sustituyente en la posición 3 se describe  
20 en la solicitud de Patente Publicada Holandesa nº 7.206,931  
en donde se describen ciertas cefalosporinas 3-insustituidas,  
así como un método para su preparación mediante descarbonila-  
ción de los compuestos 3-formilo correspondientes.

25 Los compuestos 7-acilamino-3-carboxi-cefem y -  
sus derivados se preparan oxidando un derivado de acetal aci-  
clico o cíclico de un compuesto de éster del ácido 7-acilami-  
no-3-formilcefem-4-carboxílico con N-bromosuccinimida para dar  
un derivado de 7-acilamino-3-[alcoxicarbonil o 2-bromoalcoxi-  
carbonil]/cefem intermediario. El compuesto del último tipo -  
30 subsecuentemente es desesterificado para dar el compuesto de

1

ácido 3-carboxílico correspondiente. Los derivados del primer orden del grupo 3-carboxi, comprendiendo los ésteres - tioésteres, amidas, acilazidas y grupos similares, se preparan haciendo reaccionar un derivado de cloruro de ácido o

5  
anhídrido mixto de un compuesto de ácido cefem-3-carboxílico con el reactivo nucleofílico apropiado. La remoción del grupo protector del éster C-4 proporciona las sustancias anti-bióticas activas novedosas, los cuales compuestos pueden emplearse para combatir infecciones causadas por microorganismos gram-positivos y gram-negativos.

10

Los compuestos de 7-metoxi se preparan de los compuestos de partida del 7-metoxi, esto es, el correspondiente haluro de 7-metoxi-3- ácido o anhídrido.

15

Los términos empleados en la definición anterior de los compuestos tienen los siguientes significados - cuando se emplean en la presente. El término "alquilo de  $C_1-C_6$ " se refiere a metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, n-hexilo, ciclohexilo, y cadenas de hidrocarburo alifático similares. El término "alquenilo de  $C_3-C_7$ " tiene referencia a las cadenas de hidrocarburo insaturado tales como propenilo (alilo), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptilo, y similares. "Halometilo" se refiere a clorometilo, bromometilo, o yodometilo. El término "haloalquilo de  $C_2-C_6$ " como se emplean en la definición anterior tiene referencia a grupos 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2-bromopropilo, 2-yodopropilo, 2-bromobutilo, 2-bromo-2-metilpropilo, 2-bromobutilo, 2-bromo-2-metilbutilo y similares. "Alcanoiloximetilo de  $C_2-C_5$ " se refiere a acetoximetilo, propioniloximetilo o pivaloiloximetilo.

20

25

30

Ilustrativos de los grupos  $-SR_4$  como se definen anteriormente son metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio,

1 ter-butiltio, feniltio, fenciltio, 1-metil-,2,3,4-tetrazol-  
5-iltio, 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, y grupos similares.

Incluidos dentro de la definición anterior  
del grupo  $-OR_3$  están los grupos hidroxilo, metoxi, etoxi, n-pro-  
5 poxi, isopropoxi, 2-bromoetoxi, n-butoxi, 2-yodoetoxi, 2-bromo-  
butoxi, 2-bromopropoxi, 2,2,2-tridoroetoxi, p-metoxibenciloxi,  
benciloxi, p-nitrobenciloxi, fenoxi, difenilmetoxi, acetoxi-  
metoxi y similares.

10  $\begin{matrix} & R_5 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & Q \end{matrix}$  Representativos de los grupos de la fórmula  
como se definieron anteriormente son amino,  
metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropilami-  
no, butilamino, ciclohexilamino, bencilamino, metoxiamino,  
hidroxiamino, metilfenilamino, metilhidroxiamino, fenilamino,  
15 benciloxiamino, fenilhidrazino, acetilhidrazino, isopropil-  
hidrazino, guanidino, morfolino, piperidino, pirrolidino y  
grupos similares.

20 Cuando en la definición anterior  $R''$  representa  
un grupo fenilo sustituido,  $R''$  puede ser un grupo talofenilo mo-  
no o disustituido tal como 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo,  
2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromo-  
fenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofe-  
nilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono o dihidroxife-  
nilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidro-  
25 xifenilo y similares; un grupo mononitrofenilo tal como 3- ó  
4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo 4-cianofeni-  
lo; un grupo alquifenilo inferior mono o disustituido tal co-  
mo 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-isopro-  
pilfenilo, 4-etilfenilo, 3-n-propilfenilo y similares; un éter

30

1 de alquiflenilo inferior mono o disustituido por ejemplo, -  
2,6-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-isopro-  
poxifenilo, 4-t-butoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y simi-  
lares. Asimismo, R" representa grupos fenilo disustituidos  
5 en donde los sustituyentes pueden ser diferentes, por ejem-  
plo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-me-  
toxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitro-  
fenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo y grupos fenilo disustituido  
similares que tienen diferentes sustituyentes.

10 El término "amino protegido" como se emplea en  
la definición anterior tiene referencia a un grupo amino sus-  
tituido con uno de los grupos de bloqueo de amino comunmente  
empleados tales como el grupo t-butiloxicarbonilo (t-BOC);  
el grupo benciloxicarbonilo, el grupo p-metoxi-benciloxicar-  
bonilo, el grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, el grupo 2,2,2-  
15 tricloroetoxicarbonilo, el grupo l-carbometoxi-2-propenilo  
formado con acetoacetato de metilo, el grupo trimetilsililo,  
y grupos protectores de amino similares.

20 El término "hidroxi protegido" se refiere a los  
grupos facilmente divisibles formados con un grupo hidroxilo  
tal como el grupo formiloxi, el grupo cloroacetoxi, el grupo  
benzhidriloxi, el grupo tritiloxi, el grupo p-nitrobenciloxi,  
el grupo trimetilsililo y similares.

25 El término "carboxi protegido" se refiere a un  
grupo carboxi que ha sido protegido por uno de los grupos és-  
ter protectores de ácido carboxílico comunmente utilizados  
que se emplean para bloquear o proteger la funcionalidad del  
ácido carboxílico mientras se llevan a cabo las reacciones  
que involucran otros sitios funcionales del compuesto. Tales  
30 grupos carboxi protegidos se distinguen por su facilidad de

1 disociación por medio de métodos hidrolíticos o mediante métodos hidrogenolíticos al correspondiente ácido carboxílico. Ejemplos de grupos protectores de ácido carboxílico incluyen butilo terciario, bencilo, p-metoxibencilo, alcanoiloximetilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, beta-yodoetilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo (benzhidrilo), fenacilo, p-halofenacilo, 2,2,2-tricloroetilo y porciones formadoras de éster similares. La naturaleza de tales grupos formadores de éster no es crítica siempre - que el éster que se forma con los mismos sea estable bajo las 5 condiciones de reacción que se describen posteriormente. Los grupos protectores de ácido carboxílico preferidos son benzhidrilo, p-nitrobencilo, butilo terciario, beta, beta-tricloroetilo, p-metoxibencilo, y beta-yodoetilo; más preferidos son el benzhidrilo, el p-metoxibencilo y el butilo terciario. 10

15 En las definiciones anteriores, no se definen a fondo los grupos protectores de hidroxilo, amino y carboxilo. La función de dichos grupos consiste en proteger los grupos funcionales reactivos durante la preparación de los productos deseados y después se remueven sin romper el resto de la 20 molécula. Muchos de tales grupos protectores son bien conocidos en la técnica y será reconocido como adecuado, el uso de otros grupos, tales como aquellos descritos en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973.

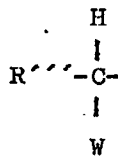
25 Ilustrativos de los grupos acilo, R'-C(=O)-, como se definen anteriormente son acetilo, propionilo, butirilo, hexanoilo, heptanoilo, 2-pentenoilo, acrililo, 5-aminoadipilo, cloroacetilo, bromoacetilo, y similares.

30 Representativos de los grupos acilo R''-C(=O)-, son benzoilo, 2,6-dimetoxibenzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-metilben-

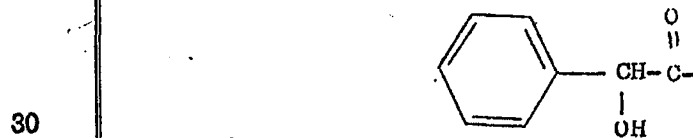
1       zoilo, 3,4-diclorobenzoilo, 4-cianobenzoilo, 3-bromobenzoilo,  
3-aminobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y similares.

5       Ilustrativos de los grupos acilo  $R'-\overset{O}{\parallel}C-$ , cuando  
R' es un grupo de la fórmula  $R''-(Y)_m-CH_2-$  y m es 0, son ci-  
clohexa-1,4-dien-1-acetilo, fenilacetilo, 4-clorofenilacetilo,  
3-hidroxifenilacetilo, 3-cianofenilacetilo, 4-hidroxifenilacetilo,  
4-bromofenilacetilo, 4-etoxifenilacetilo, 4-ni-  
trofenilacetilo, 3,4-dimetoxifenilacetilo y similares; y cuan-  
do m es 1 y Y es oxígeno, grupos acilo representativos son fe-  
10       noxiacetilo, 3-hidroxifenoxiacetilo, 4-clorofenoxiacetilo,  
3,4-diclorofenoxiacetilo, 2-clorofenoxiacetilo, 4-metoxifeno-  
xiacetilo, 2-etoxifenoxiacetilo, 3,4-dimetilfenoxiacetilo, 4-  
isopropilfenoxiacetilo, 3-cianofenoxiacetilo, 3-nitrofenoxi-  
15       acetilo y grupos fenoxiacetilo sustituidos similares; y cuan-  
do m es 1 y Y es S, grupos feniltioacetilo representativos  
son feniltioacetilo, 2,5-diclorofeniltioacetilo, 3-cloro-4-  
fluorofeniltioacetilo, 4-cianofeniltioacetilo, 3-bromofeniltio-  
acetilo, y grupos ácido similares.

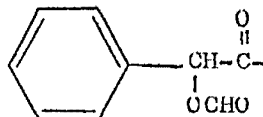
20       Ilustrativos de los grupos acilo cuando R' es  
un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula



25       son los grupos arilalquilo hidroxil sustituido tales como el  
grupo 2-hidroxil-2-fenilacetilo de la fórmula



1 o el grupo 2-formiloxi-2-fenilacetilo de la fórmula



5 y grupos similares en donde el anillo de fenilo está susti-  
tuido, por ejemplo, 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetilo, 2-hi-  
droxi-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetilo, 2-formiloxi-2-(4-hi-  
droxifenil)-acetilo, 2-hidroxi-2-(3-bromofenil)-acetilo, 2-  
10 formiloxi-2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)acetilo, 2-formiloxi-  
2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetilo, 2-hidroxi-2-(3-clorofenil)  
acetilo y grupos similares.

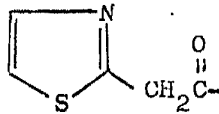
15 Representativos de los grupos acilo cuando R' es un grupo arilalquilo carboxi o alcoxicarbonilo sustituido son 2-fenil-2-carboxiacetilo, 2-fenil-2-ter-butoxicarbonilacetilo, 2-(4-clorofenil)-2-benciloxicarbonilacetilo, 2-(4-metoxifenil)-2-carboxiacetilo, 2-(3-nitrofenil)-2-carboxiacetilo, y grupos similares.

20 Cuando R' es un grupo arilalquilo amino sustituido o un derivado del mismo, los grupos acilo representados de esta manera incluyen 2-amino-2-fenilacetilo, 2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetilo, 2-fenil-2-ter-butoxicarbonilamino)acetilo, 2-(4-hidroxifenil)-2-aminoacetilo, y grupos acilo similares.

25 Representativos del grupo acilo R'-C(=O)- cuando R' es un grupo heteroarilmetilo de la fórmula R'''-CH<sub>2</sub> son 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo, un grupo 2-tiazolilacetilo de la fórmula

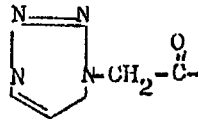
30

1



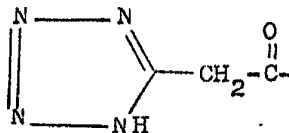
5

un grupo 1-tetrazolilacetilo de la fórmula



10

o un grupo 5-tetrazolilacetilo de la fórmula



15

20

25

30

Los nuevos compuestos de la Fórmula I que son cefem que tienen un derivado de primer orden comprenden amidas, tioésteres, ésteres y las azidas de acilo, del grupo - carboxi C-3, se preparan mediante la reacción del reactivo nucleofílico apropiado con un derivado de anhídrido mixto o de haluro de ácido de un éster del ácido 7-acilamido-3-carboxi-3(ó 2)-cefem-4-carboxílico. Tales procedimientos para la preparación de los derivados de ácido carboxílico son bien conocidos en la técnica de la cefalosporina y comunes a otras áreas de la química orgánica. Los ésteres, tioésteres, y amidas se preparan, por lo tanto, rutinariamente mediante; la reacción del alcohol apropiado, el tiol apropiado, o la amina apropiada, respectivamente con una funcionalidad carboxi activada, por ejemplo un derivado de haluro de ácido o anhídrido mixto.

Los derivados de haluro de ácido o anhídrido mixto se preparan a partir de los ésteres del ácido 7-acilamino-3-carboxi-3(ó 2)-cefem-4-carboxílico por medio de procedi-

1 mientos conocidos. En general, los derivados de anhídrido  
mixto se preparan por medio de un procedimiento de dos eta-  
5 pas que comprende (a) el tratamiento de los compuestos 3-car-  
boxi-cefem con 1 equivalente de una amina terciaria, tal co-  
mo trietilamina, N-metilmorfolina o dietilanilina, en un di-  
solvente orgánico inerte a una temperatura de aproximadamen-  
te -10° a 0°, y (b) hacer reaccionar la sal de amina terciaria  
10 resultante con un cloroformato de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> tal  
como cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato  
de propilo, cloroformato de iso-butilo, o un cloroformato  
de alquilo inferior similar. Representativos de los anhí-  
dridos mixtos que se pueden conseguir por medio de este pro-  
cedimiento son:

15 7-(2-tienilacetamido)-3-etilcarbonildioxycarbo-  
nil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-(3-tienilacetamido)-3-metilcarbonildioxi-car-  
bonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

7-fenilacetamido-3-isobutilcarbonildioxi-carbo-  
nil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario, .

20 7-fenoxiacetamido-3-etilcarbonildioxycarbonil-  
3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-acetamido-3-metilcarbonildioxycarbonil-3-  
cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

25 7-(2-tiazolilacetamido)-3-n-butylcarbonildioxi-  
carbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

30 7-(2,5-diclorofeniltioacetamido)-3-etilcarbonil-  
dioxycarbonil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario, y  
los compuestos 2-cefem correspondientes. Estos compuestos pue-  
den aislarse o hacerse reaccionar in situ con los reactivos  
nucleofílicos deseados.

1 Los derivados de haluro de ácido de los ésteres del ácido 7-acilamino-3-carboxi-3-(6 2)-cefem-4-carboxílico se preparan por medio de la reacción de un agente de halogenación apropiado y la sal de sodio del ácido de cefem.

5 Las sales de sodio de los ácidos carboxílicos C-3 se preparan simplemente suspendiendo una solución del ácido en acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio acuoso. La sal de sodio, que es soluble en acetato de etilo, permanece en la capa orgánica, la cual puede separarse y secarse por medio de los agentes de secado convencionales, tales como sulfato de sodio anhidro, sulfato de magnesio anhidro o tamices moleculares. La sal de sodio, por lo tanto, puede aislarse o puede hacerse reaccionar en la solución de acetato de etilo con el reactivo de halogenación deseado para dar

10 el derivado de haluro de ácido. De preferencia, la sal de sodio se aísla y se seca a fondo antes de ser empleada en la preparación del haluro de ácido. En general, los derivados de cloruro de ácido se preparan mediante la reacción de la sal de sodio de éster del ácido 7-acilamino-3-carboxílico-ácido 3-(6 2)-cefem-4-carboxílico con 3-2 equivalentes de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno en la presencia de varias

15 gotas de dimetilformamida a una temperatura de 0 a -5°C. El derivado de cloruro de ácido después se aísla mediante evaporación de la mezcla de reacción a una temperatura inferior hasta sequedad; se utiliza sin purificación para preparar los

20 derivados de primer orden descritos anteriormente de los ésteres del ácido 7-acilamino-3-carboxi-3(6 2)-cefem-4-carboxílico. Los derivados de bromuro ácido se preparan por medio de un método similar utilizando tribromuro de fósforo o bromuro de ticionilo como el agente de halogenación. Ilustrativos de los

25

30

1 haluros de ácido que pueden prepararse por medio de los procedimientos antes descritos son:

7-(2-tienilacetamido)-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

5 7-(4-ter-butoxicarbonil-4-ter-butoxicarbamil-butil)-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-(4-metoxifenilacetamido-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

10 7-yodoacetamido-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

7-(4-clorofeniltioacetamido)-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-acetamido-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

15 7-acetamido-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

7-(3-tienilacetamido)-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

20 7-benzamido-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

los compuestos 2-cefem correspondientes, y los compuestos 2-cefem y 3-cefem-3-bromocarbonilo correspondientes.

25 La preparación del material de partida del éster del ácido 7-acilamino-3-carboxi-3-cefem-4-carboxílico puede ser resumida como sigue:

(1) Preparación de un éster del ácido 7-acilamino-3-formilcefem-4-carboxílico;

30 (2) Preparación de un derivado de acetal (cíclico o acíclico) de la funcionalidad del 3-formil;

1 (3) Conversión del acetal en el correspondien-  
te diéster del ácido cefem-3,4-dicarboxílico por reacción del  
acetal con N-bromosuccinimida en presencia de un iniciador de  
radical libre en un disolvente orgánico inerte, a una tempera-  
5 tura de 20-100°C.; y

(4) Desesterificación de la funcionalidad del  
éster del ácido 3-carboxílico para dar los correspondientes -  
ésteres del ácido cefem-3-carboxílico y del ácido 4-carboxíli-  
co.

10 El procedimiento para la preparación de los  
materiales de partida del 3-carboxicefem puede ser llevado a  
cabo en materiales que tengan cadenas laterales preferidas pa-  
ra el proceso de preparación (debido a su asequilibridad o es-  
tabilidad en las condiciones de reacción) y su continuación,  
15 tales cadenas laterales pueden ser reemplazadas por otras ca-  
denas laterales de 7-acilamino preferidas por su máxima acti-  
vidad biológica, mediante escisión convencional y procedimien-  
tos de reacilación. En tal procedimiento de transacilación es  
intermediario el correspondiente derivado de 7-aminocefem.

20 En lo sucesivo, con el propósito de simplici-  
dad, los derivados de haluro (cloruro y bromuro) de ácido y  
los derivados de anhídrido mixto de los ésteres del ácido 7-  
acilamino-3-carboxi-3(6 2)-cefem-4-carboxílico a veces serán  
denominados brevemente como "3-carboxicefem activado" o como  
25 "compuestos de partida de 3-carboxicefem activado".

Como se mencionó anteriormente, los derivados  
de haluro de ácido y de anhídrido mixto de los ésteres del áci-  
do 7-acilamino-3-carboxi-3(6 2)-cefem-4-carboxílico son inter-  
mediarios preferidos para la preparación de otros compuestos  
30 cefem que tienen un derivado de primer orden del grupo carboxi

1 en la posición C-3 en el anillo de cefem. Por lo tanto, los  
intermediarios de 3-carboxicefem activado se hacen reaccionar  
con alcoholes para dar los diésteres del ácido cefem-3,4-di-  
carboxílico, con tioles para proporcionar cefems que tienen  
5 un grupo tioéster en C-3, o con aminas o derivados de amina  
para proporcionar cefems que tienen un grupo aminocarbonilo  
(carbamilo) o un derivado del mismo en C-3. Igualmente la  
reacción del 3-carboxicefem activado con ión de azida (por  
ejemplo de azida de sodio) proporciona la azida de acilo co-  
rrespondiente.

10 Los diésteres de cefem se preparan haciendo -  
reaccionar alcoholes con los compuestos de partida de 3-car-  
boxicefem activado (haluros de ácido o anhídridos mixtos) en  
un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, cloruro de meti-  
lino, cloroformo o tetrahidrofurano, usualmente en la presen-  
15 cia de un reactivo básico tal como una amina terciaria o bi-  
carbonato de sodio. Por ejemplo, el 7-fenilacetamido-3-cloro-  
carbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo se hace reaccio-  
nar con alcohol 4-metoxi-bencílico en tetrahidrofurano en la  
presencia de un exceso de bicarbonato de sodio para dar el  
20 7-fenilacetamido-3-(4-metoxibenzoxicarbónil)-2-cefem-4-carbo-  
xilato de benzhidrilo.

25 Los cefems que tienen una función tioéster en  
C-3 pueden prepararse mediante la reacción de los intermedia-  
rios de 3-carboxicefem activado con mercaptanos en un disolven-  
te orgánico inerte, por ejemplo cloruro de metileno, clorofor-  
mo, tetrahidrofurano, dioxano o acetonitrilo. Este es un pro-  
cedimiento normal para la preparación de los tioésteres y está  
bien documentado en la literatura química. Aún cuando la pre-  
sencia de un reactivo básico, por ejemplo trietilamina o car-  
30

1 bonato de sodio no es esencial para la preparación de estos  
tioésteres, dicho reactivo de preferencia se emplea para dis-  
minuir la acidez de la mezcla de reacción, acortando de es-  
ta manera el tiempo de reacción y aumentando los rendimientos  
5 del producto.

Representativos de los mercaptanos que pueden  
emplearse en la preparación de los tioésteres son metantioles,  
etanotiol, 2-propanotiol, 1-butanotiol, 2-metil-2-butanotiol,  
1-pentanotiol, 1-hexanotiol, tiofenol, benciltiol, y hetero-  
10 ariltioles tales como 5-tetrazoltiol ó 1,3,4-tiadiazol-2-tiol.  
Por ejemplo, el 7-(2,5-diclorofeniltio)-acetamido-3-etilcarbo-  
nildioxycarbonil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario se  
hace reaccionar con 1.1 equivalentes de 2-propanotiol en tetra-  
hidrofurano en la presencia de 1-10 equivalentes de bicarbo-  
15 nato de sodio a temperatura ambiente para proporcionar el -  
7-(2,5-diclorofeniltio)acetamido-3-(2-propiltio)carbonil-3-  
cefem-4-carboxilato de butilo terciario.

Ilustraciones específicas de los intermediarios  
de tioéster que se pueden conseguir por medio de los procedi-  
20 mientos antes descritos son:

7-fenoxiacetamido-3-(metiltio)carbonil-3-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrilo,

7-acetamido-3-[(1-pentiltio)carbonil]-2-cefem-  
4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

25 7-(1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-[(2-propil-  
tio)carbonil]-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

7-(2-tienilacetamido)-3-(feniltio)-carbonil-3-  
cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

30 7-fenilacetamido-3-(benciltio)carbonil-2-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrilo,

1 7-[(4-clorofeniltio)acetamido]-3-(1,2,3,4-tetrazol-5-mercapto)carbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido,

5 7-(2-butanamido)-3-[(1,3,4-tiadiazol-2-mercapto)-carbonil]-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo, y

7-(2-tienilacetamido)-3-(etiltio)-carbonil-2-cefem-4-carboxilato de butilo terciario.

10 Los tioésteres de cefem biológicamente activos se preparan a partir de los intermediarios anteriormente definidos mediante conversión a los derivados de 3-cefem (a partir del compuesto 2-cefem) y la remoción del grupo protector de ácido carboxílico C-4, procedimientos para lo cual han sido discutidos anteriormente. Ilustrativos de los tioésteres activos que se pueden conseguir por medio de los procedimientos descritos son

15 ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-butiltio-carbonil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-acetamido-3-(metiltio)carbonil-3-cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7-yodoacetamido-3-(feniltio)acetamido-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-fenolacetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-2-mercaptocarbonil)-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7-(1,4-ciclohexildienilacetamido)-3-[(2-pripiltio)-carbonil]-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(hexiltio)-carbonil-3-cefem-4-carboxílico, y

ácido 7-(2-furilacetamido)-3-etiltio)carbonil-3-cefem-4-carboxílico.

30 Los derivados de 3-carboxicefem activado se con

1 vierten en los compuestos 3-amonocarbonil o 3-aminocarbonil-  
sustituido-cefem por medio de la reacción con de 1 a 5 equi-  
valentes de un reactivo que lleva un grupo amino. Dicho técni-  
ca es el procedimiento normal para preparar los derivados de  
5 amida y ha sido aplicado en muchas áreas de la química orgá-  
nica, incluyendo aquellas de los antibióticos de penicilina  
y cefalosporina, por ejemplo, en la preparación de cadenas la-  
terales de amida de dichos compuestos. Debido a la suscepti-  
bilidad de la funcionalidad beta-lactama de los derivados de  
10 3-carboxicefem al ataque por las aminas y derivados de amina,  
la preparación de los compuestos 3-amino (o amino sustituido)  
carbonilo se lleva a cabo de preferencia a temperaturas infe-  
riores a aquellas en las cuales se llevan a cabo usualmente las  
reacciones formadoras de amida de esta manera se obvian o por  
15 lo menos se disminuyen considerablemente los problemas asocia-  
dos con una posible reacción de abertura de beta-lactama com-  
petidora. La reacción de las aminas o derivados de amina con  
los materiales de partida de 3-carboxi-cefem activado (cloruros  
de ácido o anhídridos mixtos) se lleva a cabo de preferencia a  
20 una temperatura de  $-70^{\circ}$  a  $-80^{\circ}\text{C}.$ , en un disolvente orgánico  
inerte, tal como tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloro-  
formo, acetonitrilo y disolventes orgánicos inertes similares.

El derivado de cefem particular que se prepara  
depende, desde luego, de la naturaleza de la amina o del deri-  
vado de amina que se emplee en el procedimiento de prepara-  
25 ción.

La reacción de los compuestos de partida de 3-  
carboxi-cefem activado anteriormente definida con amoniaco pro-  
porciona la amida primaria correspondiente (un 3-aminocarbo-  
30 nil-cefem). Los derivados de amina primaria también pueden pre-

1 pararse mediante la reducción de los compuestos de 3-azido-carbonil-cefem respectivos que se describen posteriormente.

5 Las aminas primarias se hacen reaccionar con los derivados de cloruro de ácido o anhídrido mixto del ácido de 3-carboxicefem bajo las condiciones antes descritas para proporcionar las amidas secundarias correspondientes (los 3-monoalquil o monoarilaminocarbonilcefems). Los compuestos de amina primaria que pueden emplearse en la preparación de dichos compuestos comprenden metilamina, etilamina, 2-propilamina, 10 butilamina, ciclohexilamina, anilina, p-toluidina, bencilamina, y aminas primarias similares. Cuando las aminas secundarias se emplean en un procedimiento similar, los productos que se forman son las amidas terciarias, (los aminocarbonilcefems 3-disustituídos). Los compuestos incluidos dentro del alcance del término "aminas secundarias" como se utiliza 15 anteriormente incluyen las dialquilaminas, tales como dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, ciclohexilmetilamina, benciletilamina, y di-n-butilamina, arilalquilaminas, tales como N-metil-anilina, N-etilanilina, N-metil-o-toluidina y N-isopropilanilina, aminas cíclicas, tales como morfolina, piperidina, y pirrolidina, y compuestos de amina similares.

20 El 7-fenilacetamido-3-etilcarbonildioxycarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido se hace reaccionar con 2 equivalentes de butilamina terciaria en tetrahidrofurano a temperatura de -73°C. (baño de hielo seco -acetona) para 25 proporcionar el 7-fenilacetamido-3-(ter-butilaminocarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido. Asimismo, la morfolina se hace reaccionar bajo condiciones similares con 7-(2-tienilacetamido)-3-bromocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo para proporcionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-morfo-

30

1 linacarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo. Cuando el 7-(1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-(ter-butilcarbonil-  
5 dioxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario se hace reaccionar con 2.5 equivalentes de N-metilanilina en cloro-  
ruro de metileno a temperatura de -76°C., durante aproximada-  
mente una hora, el producto aislado, después de la cromatografía, es el 7-(1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-(N-metilanilino-car-  
bonil)-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario.

10 Representativos de los compuestos de 3-amino-carbonilo que se pueden conseguir por medio de los procedimientos anteriormente descritos son:

7-[(2,5-diclorofeniltio)acetamido]-3-amicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

15 7-propionamido-3-metilaminocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-(4-metoxifenilacetamido)-3-(diisopropilamino)-carbonil-2-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

7-(3,4-diclorobenzamido)-3-anilino-carbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

20 7-(1-tetrazolilacetamido)-3-piperidinocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

7-(2-tienilacetamido)-3-pirrolidinocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

25 7-fenilacetamido-3-(N-metil-o-toluidinocarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

ácido ter-butil-7-cloroacetamido-3-aminocarbonil-3-cefem-4-carboxílico, y

7-[(2,5-diclorofeniltio)acetamido]-3-etilaminocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo.

30 Los compuestos que tienen un grupo amino (es de-

1 cir aquellos que tienen un átomo de nitrógeno nucleofílico  
con un átomo de hidrógeno activo) distintos a los compuestos  
amino mencionados hasta ahora, se hacen reaccionar similar-  
mente con los compuestos de 3-carboxicefem activado para pro-  
5 porcionar los derivados de primer orden esperados de los 3-  
carboxicefems. Dichos compuestos amino incluyen hidroxilamina,  
alcoxiaminas de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, hidrazina, fenilhidrazina, hidrazidas  
de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y guanidina.

10 En general, las reacciones de estos compuestos  
se llevan a cabo bajo las mismas condiciones que se delinea-  
ron anteriormente para la reacción de los compuestos de amina  
primaria y secundaria con los derivados de 3-carboxicefem ac-  
tivado.

15 Las hidroxilaminas se hacen reaccionar con los  
ésteres del ácido 3-carboxi "activado"-3(6 2)-cefem-4-carboxi-  
lico de 7-acilamina a temperatura baja (-70° a -80°C.) Y para  
proporcionar los derivados de ácido hidroxámico correspondien-  
tes. Ejemplarios de dichos reactivos de hidroxilamina son hi-  
droxilamina, metilhidroxilamina, etilhidroxilamina, fenilhidro-  
20 xilamina, propilhidroxilamina y o-tolilhidroxilamina. Las al-  
coxiaminas se hacen reaccionar con los derivados de 3-carboxi-  
cefem activado para proporcionar los ésteres de ácido hidroxá-  
mico respectivos. Representativas de las alcoxiaminas que pue-  
den emplearse en la preparación de los ésteres de ácido hidro-  
25 xámico son metoxiamina, etoxiamina o benciloxiamina.

30 La hidroxilamina y sus derivados, ejemplifica-  
dos por los ejemplos anteriores, en la mayoría de los casos, se  
utilizarán o añadirán a la mezcla de reacción en la forma de  
una sal de ácido del grupo amino. Las sales de ácido comunes  
que se utilizan para este propósito son el clorhidrato o el -

1 p-tosilato (p-toluensulfonato).

El 7-(2-tienilacetamido)-3-clorocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo se hace reaccionar con 1.1 equivalentes de metoxiamina en tetrahidrofurano a una temperatura de -76°C., para proporcionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxiaminocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

5 El 7-butiramido-3-metilcarbonildioxycarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo se hace reaccionar con 1.1 equivalentes de fenilhidroxilamina en cloruro de metileno a una temperatura de -76°C., para proporcionar el 7-butiramido-3-fenilhidroxaminocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo.

10 Ilustraciones específicas de los ácidos hidroxámicos y los ésteres de los mismos son:

15 7-(4-fluorofenilacetamido)-3-hidroxaminocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-(2-tienilacetamido)-3-metilhidroxaminocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

20 7-(4-metoxifenilacetamido)-3-metoxiaminocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

7-[(2,5-diclorofeniltio)acetamido]-3-benciloxiaminocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

25 7-acetamido-3-etilhidroxaminocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-fenoxiacetamido-3-(o-tolilhidroxaminocarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario,

7-(4-cianobenzamido)-3-etoxiaminocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,

30 7-(2-tienilacetamido)-3-fenilhidroxaminocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo, y

1 7-(4-trifluorometilfenilacetamido)-3-metoxi-  
aminocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

Otros compuestos que contienen nitrógeno nu-  
cleofílico que pueden emplearse en las preparaciones de deri-  
vados similares a la amida de la funcionalidad del ácido car-  
boxílico C-3 incluyen hidrazina, fenilhidrazina, hidrazidas,  
tales como acethidrazida o propionohidrazida, y guanidina. Di-  
chos compuestos se hacen reaccionar con los materiales de par-  
tida de 3-carboxicefem activado bajo las mismas condiciones  
que se definieron anteriormente en la presente para los com-  
puestos de amina primaria o secundaria, es decir, en un disol-  
vente inorgánico inerte a temperatura baja. Por ejemplo, el  
7-acetamido-3-etilcarbonildioxycarbonil-2-cefem-4-carboxilato  
de benzhidrilo se hace reaccionar con 1.0 equivalente de fe-  
nilhidrazina en cloruro de metileno a temperatura de -76°C.,  
para proporcionar el 7-acetamido-3-fenil-hidrazinocarbonil-2-  
cefem-4-carboxilato de benzhidrilo. De manera semejante, el 7-  
benzamido-3-clorocarbonil-3-cefem-4-carboxilato de butilo ter-  
ciario se hace reaccionar con 1.0 equivalente de acethidrazida  
en tetrahidrofurano a temperatura de -76°C., para dar el 7-ben-  
zamido-3-acetilhidrazino-carbonil-3-cefem-4-carboxilato de bu-  
tilo terciario.

Representativos de otros compuestos de cefem  
preparados para la reacción de los derivados de 3-carboxice-  
fem activado y guanidina, hidrazina, fenilhidrazina o hidra-  
zidas son 7-(2-tienilacetamido)-3-guanidinocarbonil-2-cefem-  
4-carboxilato de benzhidrilo,

7-fenoxiacetamido-3-hidrazinocarbonil-3-cefem-4-  
carboxilato de butilo terciario,

7-cloroacetamido-3-fenilhidrazinocarbonil-3-

- 1 cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo,  
7-(2-tienilacetamido)-3-guanidinocarbonil-2-  
cefem-4-carboxilato de butilo terciario,  
7-(2-furilacetamido)-3-hidrazinocarbonil-3-  
5 cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,  
7-(2-clorofenilacetamido)-3-acetilhidrazinocar-  
bonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, y  
7-propionamido-3-fenilhidrazinocarbonil-3-  
cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo.

10 Los materiales de partida de 3-carboxicefem ac-  
tivado también se hacen reaccionar con otros nucleófilos ta-  
les como ión de azida para proporcionar la azida de acilo co-  
rrespondiente. En general, la reacción con ión de azida se  
15 lleva a cabo similarmente a las reacciones descritas ante-  
riormente de los compuestos de anhídrido mixto y de haluro  
de ácido. Una fuente de ión de azida, por ejemplo la azida  
de sodio o la azida de tetrametilguanidinio, se hace reaccio-  
nar con el intermediario de 3-carboxicefem activado en un -  
20 disolvente orgánico inerte tal como dioxano, tetrahidrofurano,  
o dimetilformamida a temperatura ambiente. El éster de ácido  
7-acilamino-3-azidocarbonil-2-(6 3)-cefem-4-carboxílico pro-  
ducido es un intermediario útil para la preparación de los  
ácidos 7-acilamino-3-aminocarbonil-3-cefem-4-carboxílicos,  
25 los compuestos antimicrobianos activos de la presente inven-  
ción. Los azidocarbonil-cefems se reducen mediante hidrogena-  
ción en metanol a una presión de 3.515 kg/cm<sup>2</sup> en la presen-  
cia de un catalizador de paladio sobre carbono al 5 por cien-  
to (prerreducido a una presión de 3.515 kg/cm<sup>2</sup>, durante 15  
30 minutos) para proporcionar el derivado de amida correspondien-  
te, un éster de ácido 7-acilamino-3-aminocarbonil-3-(6 2)-ce-  
fem-4-carboxílico.

1                    Los ésteres del ácido cefem-4-carboxílico que  
tienen un derivado de primer orden de un grupo carboxi en  
C-3 pueden convertirse directamente a los compuestos bioló-  
gicamente activos por medio de (a) la transformación a un -  
5                    derivado 3-cefem (si el compuesto es originalmente un 2-ce-  
fem), y (b) la remoción del grupo protector del éster de áci-  
do carboxílico C-4.

10                    La transposición de los derivados 2-cefem a los  
compuestos 3-cefem correspondientes se lleva a cabo por me-  
dio de un procedimiento de oxidación-reducción bien documen-  
tado en la técnica de la cefalosporina. En general, este pro-  
cedimiento se lleva a cabo oxidando primero el compuesto 2-  
cefem con, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, para dar  
el derivado de 1-óxido de 3-cefem correspondiente, el cual  
15                    subsecuentemente se reduce por medio de un compuesto fosfóri-  
co trivalente, tal como tribromuro de fósforo, o tricloruro  
de fósforo, de preferencia utilizando dimetilformamida como  
un disolvente.

20                    Debe observarse que esta etapa de transposición  
puede llevarse a cabo en cualquiera de diversos puntos en el  
procedimiento para la preparación de los compuestos activos..  
De preferencia, la conversión del 2-cefem al 3-cefem se lleva  
a cabo en una etapa en la secuencia de reacción en donde el  
compuesto 2-cefem no tenga un grupo amino o carboxi libre. De  
25                    esta manera según se aplica a la preparación de los compues-  
tos activos particulares, la conversión generalmente se lleva  
a cabo en los intermediarios 2-cefem que tienen un grupo aci-  
lamino (con cualquier grupo carboxi o amino, si está presente  
en la porción acilo, protegido) en C-7, un grupo carboxi pro-  
30                    tegido con éster en C-4, y un éster, tioéster o un grupo amida

1 en C-3. Aún cuando el punto en la secuencia de reacción en  
donde se lleva a cabo la transposición no es crítico, siem-  
pre que se satisfagan las condiciones, experimentalmente se  
5 lleva a cabo más convenientemente después de que se ha obte-  
nido el sustituyente C-3 deseado en el producto final.

La disociación de la porción éster en C-4 a la  
función 4-carboxilo libre se obtiene por medio de los méto-  
dos convencionales, el método específico empleado dependien-  
do del grupo protector del éster particularmente presente.  
10 Por ejemplo, los grupos benzhidrilo, butilo terciario y p-  
metoxibencilo se remueven fácilmente mediante tratamiento  
con un ácido tal como ácido trifluoroacético, usualmente en  
la presencia de un ión de carbonio como estabilizador tal  
como anisol. La desesterificación de los ésteres de beta,  
15 beta-tricloroetilo y de 2-yodoetilo se lleva a cabo mediante  
tratamiento con zinc y un ácido tal como ácido fórmico, áci-  
do acético o ácido carbónico. La disociación del grupo pro-  
tector de éster de p-nitrobencilo usualmente se lleva a cabo  
hidrogenando el éster en la presencia de paladio, rodio, o  
20 similares, en suspensión o en un portador tal como sulfato  
de bario, carbono, alúmina, o similares. Debe observarse que  
estas técnicas igualmente pueden emplearse para remover grupos  
protectores similares que pueden estar presentes en otra parte  
en los compuestos cefem.

25 Representativos de los ácido 7-acilamino-3-  
(sustituído)aminocarboxi-3-cefem-4-carboxílicos son los si-  
guientes ácidos de cefem:

ácido 7-acetamido-3-aminocarbonil-3-cefem-4-  
carboxílico,

30 ácido 7-cianometil-3-metilaminocarbonil-3-cefem-

- 1 4-carboxílico,  
ácido 7-benzamido-3-isopropilaminocarbonil-3-  
cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-(1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-meto  
5 xiaminocarbonil-3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-(feniltio)acetamido-3-dimetilamino-  
carbonil-3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-fenilacetamido-3-guanidinocarbonil-3-  
cefem-4-carboxílico,  
10 ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-hidrazinocarbo-  
nil-3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-(5-tetrazolilacetamido)-3-bencilamino-  
carbonil-3-cefem-4-carboxílico,  
15 ácido 7-fenoxiacetamido-3-benciloxiaminocarbo-  
nil-3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-(2-clorofenilacetamido)-3-aminocarbonil-  
3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-(4-nitrobenzamido)-3-acetilhidrazinocar-  
bonil-3-cefem-4-carboxílico,  
20 ácido 7-(3-tienilacetamido)-3-anilincarbonil-  
3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-(4-clorofenilacetamido)-3-dietilamino-  
carbonil-3-cefem-4-carboxílico,  
25 ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-guanidinocarbonil-  
3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-propionamido-3-ciclohexilaminocarbonil-  
3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-fenilacetamido-3-hidroxiaminocarbonil-3-  
cefem-4-carboxílico,  
30 ácido 7-(2-furilacetamido)-3-metoxiaminocarbo-

1 nil-3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-fenilhidrazino-  
carbonil-3-cefem-4-carboxílico,  
5 ácido 7-(2,5-diclorofeniltio)acetamido)-3-di-  
isopropilaminocarbonil-3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-fenilacetamido-3-piperidinocarbonil-3-  
cefem-4-carboxílico, y  
ácido 7-(1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-ciclo-  
propilaminocarbonil-3-cefem-4-carboxílico.

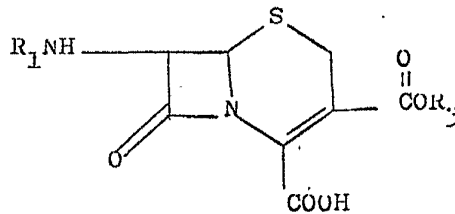
10 Los compuestos de ácido libre forman sales de  
carboxilato con cualquiera de una variedad de bases inorgá-  
nicas y orgánicas. Las sales de carboxilato farmacéuticamen-  
te aceptables se forman haciendo reaccionar los ácidos libres  
con bases tales como hidróxido de sodio, carbonato de sodio,  
15 hidróxido de potasio, 2-etilhexanoato de potasio, carbonato  
de calcio, etilamina, 2-hidroxietilamina y similares. Las -  
formas de sal de carboxilato preferidas son las sales de me-  
tal alcalino. Una base preferida para la formación de la sal  
de potasio es el 2-etilhexanoato de potasio. Las sales de -  
20 carboxilato pueden convertirse a los ácidos libres mediante  
acidificación. Los ácidos libres y sus sales de carboxilato  
pueden considerarse como equivalentes.

25 Los antibióticos de cefem son sustancias rela-  
tivamente no tóxicas que son útiles para combatir infecciones  
en mamíferos de sangre caliente cuando se administran paren-  
teralmente en una forma de dosis no tóxica farmacéuticamente  
efectiva. Los compuestos de 3-(carbonilo sustituido)-3-cefem  
pueden formularse en forma farmacéutica líquida, por ejemplo,  
en agua, solución salina isotónica, o similares, y administran-  
30 se por medio de inyecciones intramusculares o por medio de -

1 procedimientos de administración intravenosa para proporcionar  
dosificaciones de desde aproximadamente 125 mg hasta 16  
gramos al día dependiendo del peso del cuerpo del paciente,  
la condición de la enfermedad que se trata, y de otros fac-  
5 tores que conciernen al médico del paciente. En el control  
de infecciones en nutrientes particulares, la administración  
repetida de dosis más pequeñas puede ser suficiente, aunque  
en otros casos puede administrarse dosis mayores no tóxicas  
para obtener el control deseado. Los compuestos antibióticos  
10 pueden administrarse en la forma de ácido libre o en la forma  
de una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como  
la sal de sodio o de potasio.

Un grupo altamente preferido de compuestos ac-  
tivos son los compuestos de la fórmula

15

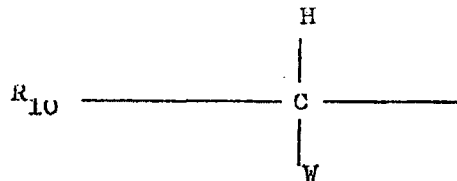


20

en donde  $R_1$  es un grupo acilo de la fórmula  $R'-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$  y  $R_3$  es  
hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , o 2-haloalquilo de  $C_1-C_6$ .

25

Un grupo de antibióticos particularmente prefe-  
rido son representados por la fórmula anterior en donde  $R_3$  es  
alquilo de  $C_1-C_6$  o haloalquilo de  $C_1-C_6$  y  $R'$  es el grupo



30

en donde  $R_{10}$  es fenilo o 4-hidroxifenilo y W es hidroxilo, for-  
miloxi o carboxi. Ilustrativos de estos compuestos preferidos

1

son:

ácido 7-(D-mandelamido)-3-metoxicarbonil-3-  
cefem-4-carboxílico,

5

ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-etoxi-  
carbonil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[D-2-(4-hidroxifenil)-2-formiloxi-  
acetamido)]-3-n-propoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[D-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxiaceta-  
mido)]-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,

10

ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-ciclo-  
hexoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[D-(fenil-2-formiloxiacetamido)]-3-  
isopropoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico, y

15

ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-metoxi-  
carbonil-3-cefem-4-carboxílico.

PREPARACION 1

7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de benz-  
hidrilo

20

A una suspensión de ácido 7-(2-tienilacetami-  
do-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxílico (23.6 gramos, 67 mmo-  
les) en 500 ml. de acetato de etilo se agrega gota a gota una  
solución de difenildiazometano (19.4 gramos, 0.1 mol) en 50  
ml. de acetato de etilo. La mezcla de reacción se somete a re-  
flujo durante 15 minutos, se enfría a temperatura ambiente y  
se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se lava con un  
litro de una mezcla 1:1 de éter etílico: éter de petróleo dan-  
do un sólido de color rosa: el 7-(2-tienilacetamido)-3-hidro-  
ximetil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (33 gramos, 94,2%  
de rendimiento).

25

30

A una solución agitada del éster de benzhidrilo

1 en un litro de acetona se agregan gota a gota 33.6 ml. (76  
mmoles, 1.2 equivalentes) de ácido crómico. La mezcla de reac  
ción se deja agitar a temperatura ambiente durante 8 minutos.  
5 Después se agrega alcohol isopropílico (35 ml.) y la mezcla  
se agita durante un periodo adicional de 5 minutos. La mezcla  
de reacción se evapora al vacío hasta un volumen pequeño y se  
extrae con acetato de etilo (2 x 400 ml.). Los extractos or-  
gánicos se combinan y se lavan sucesivamente con agua (4X),  
una solución de bicarbonato de sodio, agua, HCl 1N, y una so-  
lución de cloruro de sodio, y después se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La  
10 evaporación al vacío hasta sequedad proporciona 31.3 gramos  
(95.4%) del 7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxi-  
lato de benzhidrilo, el cual se purifica ya sea mediante cris-  
talización en tolueno (43% de rendimiento) o mediante cromatografía  
15 sobre gel de sílice (50 gramos) utilizando un gradiente  
de benceno-acetato de etilo (22 gramos, 62% de rendimien-  
to). El producto se recrystaliza en cloruro de metileno-hexa-  
no para dar agujas de color blanco (punto de fusión de 149-  
150°C.): ir (CHCl<sub>3</sub>) 1785 (beta-lactama C=O), 1680 (amida C=O)  
20 y 2830 cm<sup>-1</sup> (formilo C=O); resonancia magnética nuclear -  
(CHCl<sub>3</sub>) 3.80 (s, 2, cadena lateral CH<sub>2</sub>), 5.12 (d, 1, J =4.0 Hz,  
C<sub>6</sub>-H), 5.40 (q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.51 (s, 1, C<sub>4</sub>-H),  
y 9.20 ppm (s, 1, CHO).

25 Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:

C, 62.53; H, 4.28; N, 5.40

Encontrado C, 62.33; H, 4.19; N, 5.17

PREPARACION 2

7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxi-  
lato de benzhidrilo

30

El 7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-car

1 boxilato de benzhidrilo (21.5 gramos, 41.5 mmoles) se combi-  
na con 11.6 ml. de etilenglicol (0.2 moles) y monohidrato de  
ácido toluensulfónico (0.197 gramos, 1.04 mmoles) en 500 ml.  
de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 10 horas  
5 utilizando una trampa Dean-Strak (1.5 ml. de agua se recogen,  
se enfría, y se evapora al vacío hasta sequedad. El producto  
se recoge en acetato de etilo y se lava sucesivamente con  
una solución de bicarbonato de sodio (2X), agua (2X) y una  
solución de cloruro de sodio y subsecuentemente se seca sobre  
10  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación al vacío hasta sequedad da un produc-  
to que se cromatografía sobre 40 gramos de gel de sílice uti-  
lizando un gradiente de benceno-acetato de etil. La crista-  
lización del producto purificado en metileno-cloridehexano  
da el 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-  
15 carboxilato de benzhidrilo en forma de agujas incoloras -  
(15.07 gramos, 64.2%): punto de fusión de 142-143°; ir -  
( $\text{CHCl}_3$ )  $1780\text{ cm}^{-1}$  (beta-lactama C=O); resonancia magnética  
nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.3-3.9 (m, 4,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.83 (s, 2, cade-  
na lateral  $\text{CH}_2$ ), 5.10 (d, 1,  $J=4.0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.17 (s, 1, ace-  
20 tal CH), 5.21 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ) y 5.45 ppm (q, 1,  $J=4.0$  y  $8.0\text{ Hz}$ ,  
 $\text{C}_7\text{-H}$ ).

Análisis Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_2$ :

C, 61.69; H, 4.66; N, 4.98

Encontrado: C, 61.69; H, 4.43; N, 5.10.

PREPARACION 3

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-car-  
boxilato de benzhidrilo

30 Se combina el 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-di-  
oxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (15.07 gra-  
mos, 25.8 mmoles) con N-bromosuccinimida (5.25 gramos, 29.5

1 mmoles) y azobisisobutironitrilo (36.5 mg., 0.25 mmoles, 0.01  
equivalente) en 1200 ml. de benceno. La mezcla se somete a  
reflujo suave durante 20 minutos, se enfría y se evapora al  
vacío hasta sequedad para dar un producto de color oscuro.  
5 La cromatografía sobre 30 gramos de gel de sílice utilizando  
un gradiente de tolueno-acetato de etilo proporciona 7.61  
gramos (44.4%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicar-  
bonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo: punto de fusión  
de 129-130°C.; ir (CHCl<sub>3</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup> (beta-lactama C=O); reso-  
10 nancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>) 3.25 (t, 2, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>Br),  
3.83 (s, 2, cadena lateral CH<sub>2</sub>), 4.30 (t, 2, J=6.0 Hz, O-CH<sub>2</sub>-),  
4.95 (d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.45 (q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz,  
C<sub>7</sub>-H), 5.50 (s, 1, C<sub>4</sub>-H) y 7.80 ppm (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

Análisis Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

15 C, 54.29; H, 3.93; N, 4.37  
Encontrado: C, 54.22; H, 3.90; N, 4.27

PREPARACION 4

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yodoetoxicarbonil)-2-cefem-4-car-  
boxilato de benzhidrilo

20 Se combina el 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromo-  
etoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (7.61  
gramos, 12 mmoles) con yoduro de sodio (6.75 gramos, 45 meq.)  
en 100 ml. de acetona. La mezcla de reacción se desgasifica  
y después se calienta a temperatura de 35° con agitación du-  
25 rante 16 horas. La mezcla de reacción se filtra y se evapora  
hasta sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo y  
se lava con agua (3X) y salmuera y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eva-  
poración al vacío hasta sequedad proporciona 7.78 gramos  
30 (95.5%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yodoetoxicarbonil)-2-  
cefem-4-carboxilato de benzhidrilo: ir (CHCl<sub>3</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup> (be-

1 ta-lactama C=O); resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>) 2.96  
(t, 2, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>-1), 3.80 (s, 2, cadena lateral CH<sub>2</sub>),  
4.24 (t, 2, J=7.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>), 4.95 (d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H),  
5.24 (q, 1, J=4.0 Hz, C<sub>7</sub>-H, el resto de la señal está cubier  
5 ta por C<sub>4</sub>-H), 5.50 (s, 1, C<sub>4</sub>H), y 7.80 ppm (s, 1, C<sub>2</sub>H).

PREPARACION 5

7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de  
benzhidrilo

10 Se disuelve 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yodoeto-  
xicarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (2.79 gramos,  
4.05 mmoles) en una mezcla de 8 ml. de ácido acético glacial  
y 48 ml. de dimetilformamida a temperatura de 0° y se hace  
reaccionar con 2.79 gramos de polvo de zinc 10.5 equivalen-  
tes) durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluye con  
15 acetato de etilo y se filtra a través de un filtro de Celite.  
El filtrado se lava sucesivamente con una solución de bicar-  
bonato de sodio (3X), agua, HCl 1N, y salmuera y después se  
seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación hasta sequedad al vacío da  
1.92 (89%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-car-  
20 boxilato de benzhidrilo: resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>),  
3.84 (s, cadena lateral CH<sub>2</sub>), 4.99 (d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H),  
5.45 (m, C<sub>4</sub>-H y C<sub>7</sub>-H) y 7.80 ppm (s, C<sub>2</sub>-H).

PREPARACION 6

7-(2-tienilacetamido)-3-etilcarbonildioxicarbonil-2-cefem-4-  
25 carboxilato de benzhidrilo

A una solución agitada y enfriada (-10°C) de  
7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de benz-  
hidrilo (0.267 gramos, 0.5 mmoles) en 20 ml. de cloruro de me-  
tileno bajo argón, se agregan 0.051 gramos de trietilamina  
30 (0.5 mmoles). Después de agitarse durante varios minutos a

1 temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$ ., la mezcla se enfría a temperatura de  
-20° y 0.152 gramos, (1.5 mmoles) de cloroformato de etilo  
se agregan. La mezcla de reacción se deja agitar a tempera-  
5 0°. Se agrega acetato de etilo frio, y la solución resultan-  
te se lava sucesivamente con agua fria, con HCl 1N frio, y  
salmuera fria y después se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), La evaporación al  
vacío hasta sequedad dá 283 mg. (93.5%) del anhídrido mixto  
en forma de un caldo incoloro: ir ( $\text{CHCl}_3$ )  $1798\text{ cm}^{-1}$  (beta-  
10 lactama C=O); resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 (t,  
3,  $J=7.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 1, cadena lateral ( $\text{CH}_2$ ), 4.30  
(q, 2,  $J=7.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.02 (d, 1,  $J=4.0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.40  
(q, 1, 4.0 y 8.0 Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5.55 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), y 4.72 ppm  
(s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

15

EJEMPLO 1

7-(2-tienilacetamido)-3-azidocarbonil-2-cefem-4-carboxilato  
de benzhidrido

20

A una solución agitada de 7-(2-tienilacetamido)-  
3-etilcarbonildioxycarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhi-  
drilo (0.283 gramos, 0.468 mmoles) en 20 ml. de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se agregan 0.12 gramos de azida  
de sodio (1.85 mmoles). La mezcla se agita a temperatura am-  
25 biente durante 10 minutos y después se transfiere a un embudo  
de separación con la ayuda de acetato de etilo. La solución  
se lava con agua y salmuera y subsecuentemente se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ).  
La evaporación hasta sequedad da 265 mg. de la azida de acilo  
en forma de un caldo de color café: ir ( $\text{CHCl}_3$ ) 2143 . -

25

30

0  
( $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-N}_3$ ) y  $1785\text{ cm}^{-1}$  (beta-lactama C=O); resonancia magnética  
nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.77 (s, 2, cadena lateral  $\text{CH}_2$ ), 4.95 (d, 1,

1 J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.35 (q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.49 (s, 1, C<sub>4</sub>-H), y 7.72 ppm (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

EJEMPLO 2

5 7-(2-tienilacetamido)-3-carbamil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

Una solución de 7-(2-tienilacetamido)-3-azido-carbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (0.253 gramos, 0.34 mmoles) en 2 ml. de cloruro de metileno y 50 ml. de metanol se combina con 0.47 gramos de Pd/C al 5% (prereducido a 3.515 kg/cm<sup>2</sup>/15 minutos) en 30 ml. de 3A etanol. La hidrogenación de la azida de acilo se lleva a cabo a una presión de 3.515 kg/cm<sup>2</sup> durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, y el filtrado se evapora hasta sequedad. El producto se disuelve en cloruro de metileno acetona. La solución resultante se filtra a través de una almohadilla de filtro Celite. El filtrado se evapora al vacío hasta sequedad para dar 0.179 gramos (74.5%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-carbamil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo en forma de un sólido blanco, idéntico al producto derivado de la reacción de amoniaco y el cloruro de ácido 3-carboxílico correspondiente.

EJEMPLO 3

15 7-(2-tienilacetamido)-3-(feniltio)carbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

25 A una solución agitada y enfriada (-10°C.) de 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (0.267 gramos, 0.5 mmoles) en 25 ml. de cloruro de metileno bajo una atmósfera de argón, se agregan 0.152 gramos (1.5 mmoles) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción después se enfría a temperatura de -20°C., y se agregan 0.135 gramos (1.25 mmoles) de cloroformato de etilo. La mezcla se agita a

30

1 temperatura de 0° durante 30 minutos después de lo cual la  
mezcla se enfría a -10° y se agregan 0.165 gramos de tiofenol.  
Después de agitar la mezcla de reacción a 0° durante una ho-  
ra, se agrga acetato de etilo, y la solución resultante se la-  
5 va sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso, agua, y sal-  
muera y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La  
evaporación al vacío hasta sequedad da un producto que se cro-  
matografía sobre una columna de gel de sílice utilizando un  
gradiente de tolueno-acetato de etilo para proporcionar 0.208  
10 gramos (66.5%) del producto del título: ir (CHCl<sub>3</sub>) 1798 cm<sup>-1</sup>  
(beta-lactama C=O); resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>) 3.80  
(s, 2, cadena lateral CH<sub>2</sub>), 5.06 (d, 1, J=4.0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.42  
(q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.70 (s, 1, C<sub>4</sub>-H), y 7.87 ppm  
(s, 1, C<sub>2</sub>-H).

15

EJEMPLO 4

7-(2-tienilacetamido)-3-(N,N-dimetilcarboxamido)-2-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo

20

A una solución agitada y enfriada (5°) de sal  
de sodio de 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carbo-  
xilato de benzhidrilo (0.724 gramos, 1.305 mmoles) en 40 ml.  
de cloruro de metileno más dos gotas de dimetilformamida, se  
agrega una solución de cloruro de oxalilo (0.430 gramos, 3.4  
mmoles) en 3 ml. de cloruro de metileno. La mezcla se deja -  
agitar con enfriamiento durante una hora, después de cuyo tiem-  
25 po la mezcla se evapora hasta sequedad al vacío a temperatura  
baja. El residuo se disuelve en 25 ml. de cloruro de metileno  
y la mezcla se enfría a temperatura de -73°C. A esta solución  
se le agrega una solución de dimetilamina (0.147 gramos, 3.26  
mmoles) en 3 ml. de cloruro de metileno frío. La solución de  
30 color café oscuro se agita a temperatura de -73°C., durante

1 20 minutos, después de cuyo tiempo se agregan 3 ml. de HCl  
1N, La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura de  
5 10°C., se agrega acetato de etilo, y la solución resultante  
se lava sucesivamente con HCl 1N, una solución de bicarbona-  
to de sodio (2X) salmuera, y se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La evapora-  
ción al vacío hasta sequedad da 0.883 gramos de un sólido de  
color café, el cual se recristaliza en acetona-hexano para  
proporcionar 0.369 gramos (51%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-  
(N,N-dimetilcarboxamido)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidri-  
lo en forma de hojuelas de color canela:

10 resonancia magnética nuclear ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.70 (s, 6,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )  
3.75 (s, 2, cadena lateral  $\text{CH}_2$ ), 5.12 (d, 1,  $J=4.0$  Hz,  
 $\text{C}_6\text{-H}$ ) y 5.52 ppm (m, 2,  $\text{C}_7\text{-H}$  y  $\text{C}_4\text{-H}$ ).

15 Análisis Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ :

C, 62.46; H, 4.16; N, 7.54

Encontrado: C, 62.22; H, 4.37; N, 7.46

EJEMPLO 5

7-(2-tienilacetamido)-3-(N,N-dimetilcarboxamido)-3-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo

20 El compuesto del Ejemplo 4 se oxida con ácido  
m-Cloroperbenzoico para formar el correspondiente sulfóxido  
de 3-cefem. El sulfóxido se reduce entonces usando tricloruro  
de fósforo.

25 El compuesto 3-cefem se aísla en un rendimien-  
to total de 39.6% del compuesto 2-cefem correspondiente: ir  
( $\text{CHCl}_3$ )  $1788\text{ cm}^{-1}$  (beta-lactama  $\text{C=O}$ ); resonancia magnética  
nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.66 (s, 6,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.35, 3.67 (ABq, 2,  $J=18.0$  Hz,  
 $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.84 (s, 2, cadena lateral  $\text{CH}_2$ ), 4.95 (d, 1,  $J=4.0$  Hz,  
 $\text{C}_6\text{-H}$ ), y 5.86 ppm (q, 1,  $J=4.0$  y  $8.0$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ).

EJEMPLO 6

1

Acido 7-(2-tienilacetamido)-3-(N,N-dimetilcarboxamido)-3-  
cefem-4-carboxílico

5

A una solución agitada y enfriada (5°C.) de 7-(2-tienilacetamido)-3-(N,N-dimetilcarboxamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido en 5 ml. de anisol se agrgan 5 ml. de ácido trifluoroacético frío. La mezcla se agita con enfriamiento durante 10 minutos después de cuyo tiempo se agregan 40 ml. de n-heptano. La evaporación al vacío a un volumen bajo da un precipitado que se filtra y se disuelve en acetona. La solución de acetona se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El producto se disuelve en acetato de etilo y se extrae con una solución de bicarbonato de sodio. Los extractos acuosos se combinan, se colocan en capas con acetato de etilo frío, y se acidifican con HCl 1N. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación al vacío hasta sequedad da 24 mg. (21%) del ácido.

10

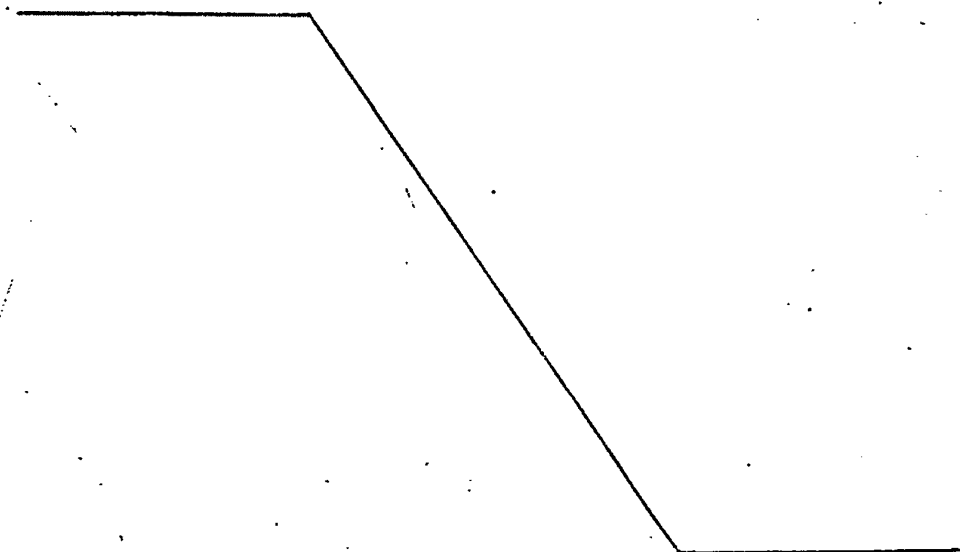
15

20

25

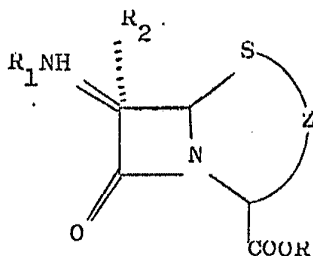
30

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



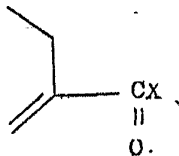
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de cefalosporina de fórmula

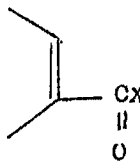


Fórmula I

en donde Z es un grupo de la fórmula



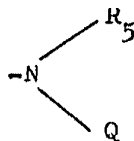
o



en donde X es (a) un grupo de la fórmula  $-OR_3$  en donde  $R_3$  es alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_2-C_6$ , 2,2,2-trihaloetilo, metoxibencilo, nitro-bencilo, bencilo, difenilmetilo, alcanoiloximetilo de  $C_2-C_5$  o fenilo;

(b) un grupo de la fórmula  $-SR_4$ , en donde  $R_4$  es alquilo de  $C_1-C_6$ , fenilo, bencilo, 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo o 1,3,4-triadiazol-2-ilo; o

(c) ácido o un grupo de la fórmula



en donde  $R_5$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , bencilo, fenilo, o tolilo y Q es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , bencilo, alcoxi de  $C_1-C_7$ ,

1

hidroxi, amino, anilino, guanilo, o acilamino de  $C_1-C_3$  con la limitación de que cuando Q es guanilo o acilamino de  $C_1-C_3$ ,  $R_5$  es hidrógeno o en donde  $R_5$ , Q y el átomo de nitrógeno, tomados juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros; y

5

en donde R es hidrógeno o un grupo formador de éster protector de ácido carboxílico; y cuando R es hidrógeno las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los ácidos representados así; y

10

en donde  $R_1$  es hidrógeno o un grupo acilo de la fórmula



15

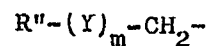
en donde  $R'$  es (a) alquilo de  $C_1-C_7$ , alqueniilo de  $C_3-C_7$ , cianometilo, halometilo amino 4-prottegido-carboxibutilo 4-prottegido; o

20

(b) el grupo  $-R''$  en donde  $R''$  es 1,4-ciclohexildienilo, fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes son 1-3 halógenos, hidroxi, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$ , hidroximetilo amino-metilo protegido; o

25

(c) un grupo arilalquilo de la fórmula



30

en donde  $R''$  es como se definió anteriormente,

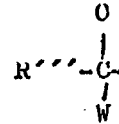
Y es O ó S, y

1

m es 0 ó 1; ó

(d) un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula

5

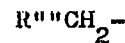


en donde R'''' es R'' como se definió anteriormente, 2-tienilo, o 3-tienilo; W es hidroxil o hidroxil protegido, carboxil o carboxil protegido, amino o amino protegido; o

10

(e) un grupo heteroarilmetilo de la fórmula

15



en donde R''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo o 1-tetrazolilo; y

20

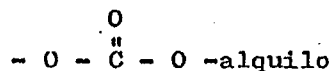
en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno o metoxil; cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I en donde R es un grupo protector de ácido carboxílico, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definió anteriormente en la Fórmula I y Z es un grupo de la fórmula

25



en donde A es bromo, cloro o un radical anhídrido mixto de fórmula

30



1 en donde el alquilo es alquilo de  $C_1-C_6$ ; con un reactivo de fórmula



5 en donde X es como se definió anteriormente en la Fórmula I y T es hidrógeno o metal alcalino, y, si se desea, desesterificando la función de ácido 4-carboxílico.

10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que incluye la etapa de hacer reaccionar el compuesto 4-carboxilato de la reivindicación 1 con ácido trifluoroacético en anisol para obtener el compuesto ácido 4-carboxílico correspondiente.

15 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el 7-(2-tienilacetamido)-3-azidocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-etilcarbonildioxycarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo con tetrahidrofurano y azida de sodio.

20 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el 7-(2-tienilacetamido)-3-(feniltio)carbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el anhídrido mixto de 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo y cloroformato de etilo con tiofenol.

25 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el 7-(2-tienilacetamido)-3-(N,N-dimetilcarboxamido)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-clorocarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, con dimetilamina en cloruro de metileno después de lo cual se agrega ácido clorhídrico.

30

1

6.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA.

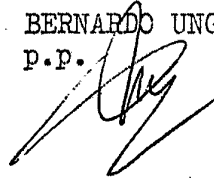
5

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

Madrid, 1 diciembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30