



ESPAÑA

ES

11	NUMERO	4 J J O O
21	FECHA DE PRESENTACION	1-12-76

A 1

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	462,459		19-4-74		Estados Unidos.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/AG4K		

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.

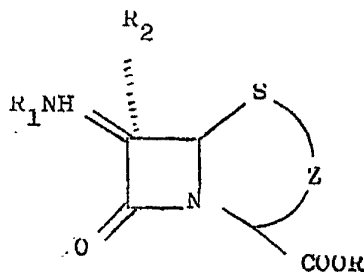
72	INVENTOR (ES)
Douglas Overbaugh Spry, estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.	

73	TITULAR (ES)

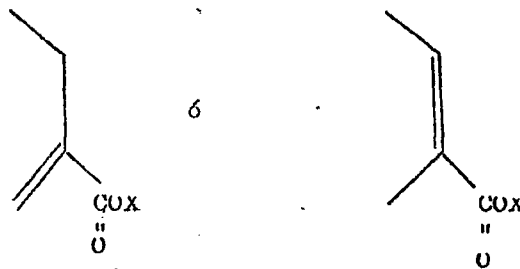
74	REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

1 La invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de cefalosporina que tienen un grupo carboxi en la posición C-3 en el anillo de dihidrotiazina del sistema anular de cefem.

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



10 en donde Z es un grupo de la fórmula



15 en donde X es alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₂-C₆, 2,2,2-trihaloetilo, metoxibencilo, nitrobencilo, bencilo, difenilmetilo, alcanoiloximetilo de C₂-C₅, o fenilo;

20 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

25 en donde R₁ es un grupo acilo de la fórmula



30 en donde R' es (a) alquilo de C₁-C₇, alquenilo de C₃-C₇, cianometilo, halometilo,

1

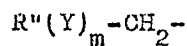
amino 4-protegido, carboxibuti-
lo 4-protegido; o

5

- (b) el grupo -R" en donde R" es
1,4-ciclohexildienilo, fenilo,
o fenilo sustituido en donde
los sustituyentes son 1-3-haló-
genos, hidroxilo, nitro, ciano,
trifluorometilo, alquilo de
C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, hidro-
ximetilo, o aminometilo prote-
gido; o

10

- (c) un grupo arilalquilo de la fór-
mula



15

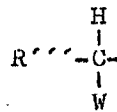
en donde R" es tal y como se de-
finió anteriormente,

Y es O ó S, y

m es 0 ó 1; o

20

- (d) un grupo arilalquilo sustituido
de la fórmula



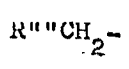
25

en donde R''' es R" como se defi-
nió antes, 2-tienilo, o 3-tieni-
lo; W es hidroxilo o hidroxilo prote-
gido, carboxilo o carboxilo protegi-
do, amino, amino protegido; o

30

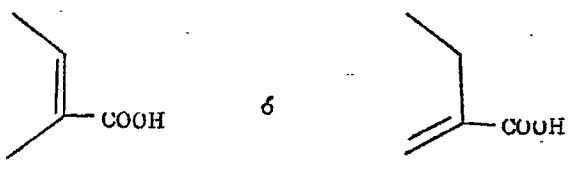
- (e) un grupo heteroarilmetilo de la
fórmula

1
5
10
15
20
25
30



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

en donde R₂ es hidrógeno o metoxi; cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R es un grupo protector de ácido carboxílico, R₁ es como se definió anteriormente, y Z es un grupo de la fórmula:



con un reactivo de fórmula



en donde X es como se definió anteriormente en la Fórmula I y T es diazo, y, si se desea, desesterificando la función del ácido 4-carboxílico.

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. Tam-

1 también se han descrito numerosas cefalosporinas que tienen un
grupo metilo sustituido en la posición 3. Las desacetilcefa-
5 losporinas tienen un sustituyente 3-hidroximetilo. Asimismo
se han descrito las 3-alquiltiometil- y 3-heteroariltiometil-
cefalosporinas. Más recientemente, se describieron ciertas
3-metoximetilcefalosporinas en la Patente de los Estados Uni-
dos n° 3.665.003 y las de los Estados Unidos n° 3.647.788,
n° 3.668.203 y n° 3.637.678.

10 Además de las 3-metil- o 3-metilo sustituido-
cefalosporinas, también se han descrito las 3-formilo susti-
tuido-cefalosporinas. En la Patente de los Estados Unidos n°
3.351.596, expedida el 7 de noviembre de 1.967 Chamberlin
reivindicó un procedimiento que comprende hacer reaccionar un
15 compuesto de ácido 3-hidroximetil-7-acilamino-3-cefem-4-car-
boxílico 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 conver-
sión similar se describe en la Patente Belga n° 768,653. Los
20 sulfóxidos de 3-formilcefalosporina correspondientes se des-
criben en la Patente de los Estados Unidos n° 3.674.784.

25 Otra clase de cefalosporinas que difieren en
la naturaleza del sustituyente en la posición 3 se describe
en la solicitud de Patente Publicada Holandesa N° 7.206.931
en donde se describen ciertas cefalosporinas 3-insustituídas,
así como un método para su preparación mediante descarbonila-
ción de los compuestos 3-formilo correspondientes.

30 Los términos empleados en la definición ante-
rior de los compuestos tienen los siguientes significados cuan-
do se emplean en la presente. El término "alquilo de C₁₋₆"

1 se refiere a metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo,
pentilo, n-hexilo, ciclohexilo, y cadenas de hidrocarburo
alifático similares. El término "alquenilo de C₃-C₇" tiene
5 referencia a las cadenas de hidrocarburo insaturado tales
como propenilo (alilo), butenilo, pentenilo, hexenilo, hep-
tilo, y similares. "Halometilo" se refiere a clorometilo,
bromometilo, o yodometilo.

El término "haloalquilo de C₂-C₆" como se em-
plean en la definición anterior tiene referencia a grupos
10 2-brometilo, 2-yodoetilo, 2-bromopropilo, 2-yodopropilo, 2-
bromobutilo, 2-bromo-2-metilpropilo, 2-bromobutilo, 2-bromo-
2-metilbutilo y similares. "Alcanoiloximetilo de C₂-C₅" se re-
fiere a acetoximetilo, propioniloximetilo o pivaloiloximeti-
lo.

15 Incluidos dentro de la definición anterior del
grupo X están los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropi-
lo, 2-bromoetilo, n-butilo, 2-yodoetilo, 2-bromobutilo, 2-bro-
mopropilo, 2,2,2-tricloroetilo, p-metoxibencilo, bencilo, p-
nitrobencilo, fenilo, difenilmetilo, acetoximetilo y simila-
res.
20

Cuando en la definición anterior R" representa
un grupo fenilo sustituido, R" puede ser un grupo halofenilo
mono o disustituido, tal como 4-clorofenilo, 2,6-diclorofeni-
lo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bro-
25 mofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluoro-
fenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono o dihidroxi-
fenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxi-fenilo, 2,4-dihidro-
xifenilo y similares; un grupo mononitrofenio tal como 3- ó 4-
nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo 4-cianofenilo;
30 un grupo alquilfenilo inferior mono o disustituido tal como -

1 4-metilfenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-isopro-
pilfenilo, 4-etilfenilo, 3-n-propilfenilo y similares; un
éter de alquilfenilo inferior mono o disustituido por ejemplo,
2,6-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-isopro-
5 poxifenilo, 4-t-butoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y simila-
res. Asimismo, R" representa grupos fenilo disustituidos en
donde los sutituyentes pueden ser diferentes, por ejemplo, 3-
metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-
bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo,
10 2-hidroxi-4-clorofenilo y grupos fenilo disustituido simila-
res que tienen diferentes sustituyentes.

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
15 empleados tales como el grupo t-butiloxicarbonilo (t-BOC); el
grupo benciloxicarbonilo, el grupo p-metoxi-benciloxicarbonilo,
el grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, el grupo 2,2,2-tricloroeto-
xicarbonilo, el grupo 1-carbometoxi-2-propenilo formado con
acetoacetato de metilo, el grupo trimetilsililo, y grupos pro-
20 tectores de amino similares.

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

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
30 carboxílico mientras se llevan a cabo las reacciones que invo-

1 lucran otros sitios funcionales del compuesto. Tales grupos
carboxi protegidos se distinguen por su facilidad de disocia
ción por medio de métodos hidrolíticos o mediante métodos hi-
drogenolíticos al correspondiente ácido carboxílico. Ejemplos
5 de grupos protectores de ácido carboxílico incluyen butilo
terciario, bencilo, p-metoxibencilo, alcanilo-ximetilo de
 C_2-C_6 , beta-yodoetilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo (benz-
hidrilo), fenacilo, p-halofenacilo, 2,2,2-tricloroetilo y por
10 ciones 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 condiciones
de reacción que se describen posteriormente. Los grupos pro-
tectores de ácido carboxílico preferidos son benzhidrilo,
p-nitrobencilo, butilo terciario, beta, beta-tricloroetilo,
15 p-metoxibencilo, y beta-yodoetilo; más preferidos son el benz
hidrilo, el p-metoxibencilo y el butilo terciario.

En las definiciones anteriores, no se definen
a fondo los grupos protectores de hidroxilo, amino y carboxi.
La función de dichos grupos consiste en proteger los grupos
20 funcionales reactivos durante la preparación de los productos
deseados y después se remueven sin romper el resto de la molé-
cula. 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, "Pro-
25 tective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973.

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

1

Representativos de los grupos acilo $R''-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$,
 son benzoilo, 2,6-dimetoxibenzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-metil
 benzoilo, 3,4-diclorobenzoilo, 4-cianobenzoilo, 3-bromoben-
 zoilo, 3-aminobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y similares.

5

Ilustrativos de los grupos acilo $R'-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$, 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-clorofenilaceti-
 lo, 3-hidroxifenilacetilo, 3-cianofenilacetilo, 4-hidroxi-3-
 metilfenilacetilo, 4-bromofenilacetilo, 4-etoxifenilacetilo,
 4-nitrofenilacetilo, 3,4-dimetoxifenilacetilo y similares; y
 cuando m es 1 y Y es oxígeno, grupos acilo representativos
 son fenoxiacetilo, 3-hidroxifenoxiacetilo, 4-clorofenoxiace-
 tilo, 3,4-diclorofenoxiacetilo, 2-clorofenoxiacetilo, 4-meto
 xifenoxiacetilo, 2-etoxifenoxiacetilo, 3,4-dimetilfenoxiace-
 tilo, 4-isopropilfenoxiacetilo, 3-cianofenoxiacetilo, 3-nitro
 fenoxiacetilo y grupos fenoxiacetilo sustituidos similares; y
 cuando m es 1 y Y es S, grupos feniltioacetilo representati-
 vos son feniltioacetilo, 2,5-diclorofeniltioacetilo, 3-cloro-
 4-fluorofeniltioacetilo, 4-cianofeniltioacetilo, 3-bromofenil
 tioacetilo, y grupos ácido similares.

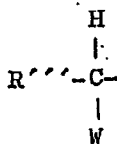
10

15

20

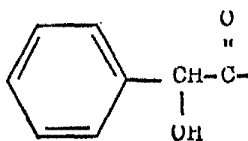
Ilustrativos de los grupos acilo cuando R' es
 un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula

25

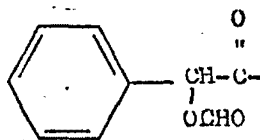


son los grupos arilalquilo hidroxil sustituido tales como el
 grupo 2-hidroxi-2-fenilacetilo de la fórmula

30



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



5

y grupos similares en donde el anillo de fenilo está sustituido, por ejemplo, 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetilo, 2-hidroxi-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetilo, 2-formiloxi-2-(4-hidroxifenil)-acetilo, 2-hidroxi-2-(3-bromofenil)-acetilo, 2-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.

10

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

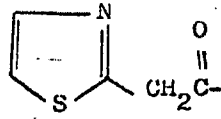
Cuando R' es un grupo arilalquilo amino sustituido o un derivado del mismo, los grupos acilo representados de esta manera incluyen 2-amino-2-fenilacetilo, 2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetilo, 2-fenil-2-ter-butoxi-carbonilamino)acetilo, 2-(4-hidroxifenil)-2-aminoacetilo, y grupos acilo similares.

25

Representativos del grupo acilo R'-C(=O)- cuando R' es un grupo heteroarilmetilo de la fórmula R'''-CH₂ son 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo, un grupo 2-tiazolilacetilo de la fórmula

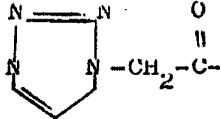
30

1



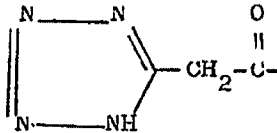
5

un grupo 1-tetrazolilacetilo de la fórmula



10

o un grupo 5-tetrazolilacetilo de la fórmula



15

Ilustrativos de los diésteres del ácido 7-acilaminocefem-3,4-dicarboxílico que son disponibles por medio del procedimiento presente son:

7-(2-tiazolilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

20

1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

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

25

7-fenilacetamido-3-(2-bromopropoxicarbonil)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

7-(3-tienilacetamido)-3-(3-bromopropoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

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

30

7-(4-clorofenoxiacetamido)-3-(3-bromo-2-butoxi-

1 carbonil)2-cefem-4-carboxilato de beta,beta,beta-tricloro-
etilo,

7-(3-furilacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-
4-carboxilato de 2'-yodoetilo, y

5 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-
2-cefem-4-carboxilato de butilo terciario.

Los compuestos de la Fórmula I pueden prepara-
rarse por esterificación del correspondiente ácido 3-carboxí-
lico con compuestos diazoicos tales como difenildiazometano
10 o p-nitrofenildiazometano. Por ejemplo, los derivados de ce-
fem que tienen un grupo 3-metoxicarbonilo se preparan a tra-
vés de la esterificación de un compuesto de éster del ácido
7-acilamino-3-carboxi-3-(6 2)-cefem-4-carboxílico, con, por
ejemplo, diazometano. Otros ésteres del ácido carboxílico C-3
15 por ejemplo, el éster de tricloroetilo, el éster de p-metoxi-
bencilo o el éster de bencilo, pueden prepararse utilizando
las técnicas de esterificación convencionales y por medio de
los procedimientos bien documentados en la técnica de la cefa-
losporina así como en otras áreas de la química orgánica gene-
20 ral.

Los compuestos de 7-metoxi se preparan de los
compuestos de partida del 7-metoxi, esto es, los correspon-
dientes ésteres del ácido 7-metoxi-3-carboxi-3-cefem-4-carbo-
xílico.

25 La remoción del grupo protector del éster C-4
da las nuevas sustancias antibióticas activas, cuyos compues-
tos pueden ser empleados para combatir infecciones causadas
por los microorganismos gram-positivos y gram-negativos. cefem
pueden convertirse directamente a los compuestos biológicamen-
30 te activos por medio de (a) la transformación a un derivado

1 3-cefem (si el diéster es originalmente un 2-cefem), y (b)
la remoción del grupo protector del éster del ácido carboxí-
lico C-4.

5 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-
10 cefem con, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, para dar
el derivado de 1-óxido de 3-cefem correspondiente, el cual
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.

15 Debe observarse que esta etapa de transposi-
ción 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
20 donde el compuesto 2-cefem no tenga un grupo amino o carboxi
libre. De esta manera según se aplica a la preparación de los
compuestos activos particulares, la conversión generalmente
se lleva a cabo en los intermediarios 2-cefem que tienen un
grupo acilamino (con cualquier grupo carboxi o amino, si es-
25 tá presente en la porción acilo, protegido) en C-7, un grupo
carboxi protegido con éster en C-4, y un grupo éster en C-3.
Aún cuando el punto en la secuencia de reacción en donde se
lleva a cabo la transposición no es crítico, siempre que se
satisfagan las condiciones, experimentalmente se lleva a cabo
30 más convenientemente después de que se ha obtenido el sustitui-

1 yente C-3 deseado en el producto final.

5 La disociación de la porción éster en C-4 a la
función 4-carboxilo libre se obtiene por medio de los métodos
convencionales, el método específico empleado dependiendo del
grupo protector del éster particularmente presente. Por ejem-
plo, los grupos benzhidrilo, butilo terciario y p-metoxiben-
cilo se remueven fácilmente mediante tratamiento con un áci-
do tal como ácido trifluoroacético, usualmente en la presen-
cia de un ión de carbonio como estabilizador tal como anisol.
10 La desesterificación de los ésteres de beta,beta,beta-triclo-
roetilo y de 2-yodoetilo se lleva a cabo mediante tratamiento
con zinc y un ácido tal como ácido fórmico, ácido acético o
ácido clorhídrico. La disociación del grupo protector de és-
ter de p-nitrobencilo usualmente se lleva a cabo hidrogenando
15 el éster en la presencia de paladio, rodio, o similares, en
suspensión o en un portador tal como sulfato de bario, carbo-
no, 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 -
20 compuestos cefem.

La remoción del grupo protector de éster de
ácido carboxílico C-4 de los diésteres de 3-cefem definidos
anteriormente da por resultado la formación de los ácidos.

25 7-acilamino-3-alcoxicarbonil (o haloalcoxicarbonil)-3-cefem-
4-carboxílicos, los compuestos antibacterianos preferidos de
la presente invención. Ilustrativos de dichos compuestos son

ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxicarbonil-
3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 7-fenilacetamido-3-(2-bromoetoxicarbonil)-
3-cefem-4-carboxílico,

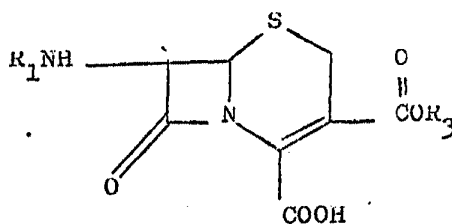
1 mente, dichas cadenas laterales pueden reemplazarse por -
otras cadenas laterales de 7-acilamino preferidas para una
actividad biológica máxima mediante escisión convencional y
procedimientos de reacilación. Intermediario en dicho proce-
5 dimiento de transacilación es el derivado de 7-aminocefem co-
rrespondiente.

Los compuestos de ácido libre forman sales
de carboxilato con cualquiera de una variedad de bases inor-
gánicas y orgánicas. Las sales de carboxilato farmacéutica-
mente aceptables se forman haciendo reaccionar los ácido li-
10 bres con bases tales como hidróxido de sodio, carbonato de
sodio, hidróxido de potasio, 2-etilhexanoato de potasio, car-
bonato de calcio, etilamina, 2-hidroxi-etilamina y similares.
Las formas de sal de carboxilato preferidas son las sales de
15 metal alcalino. Una base preferida para la formación de la
sal de potasio es el 2-etilhexanoato de potasio. Las sales
de carboxilato pueden convertirse a los ácido libres mediante
acidificación. Los ácidos libres y sus sales de carboxilato
pueden considerarse como equivalentes.

20 Los antibióticos de cefem son sustancias rela-
tivamente no tóxicas que son útiles para combatir infecciones
en mamíferos de sangre caliente cuando se administran parente-
ralmente en una forma de dosis no tóxica farmacéuticamente
efectiva. Los compuestos de 3-(carbonilo sustituido)-3-cefem
25 pueden formularse en forma farmacéutica líquida, por ejemplo,
en agua, solución salina isotónica, o similares, y administra-
se por medio de inyecciones intramusculares o por medio de
procedimientos de administración intravenosa para proporcionar
dosificaciones de desde aproximadamente 125 mg hasta 16 gra-
30 mos al día dependiendo del peso del cuerpo del paciente, la

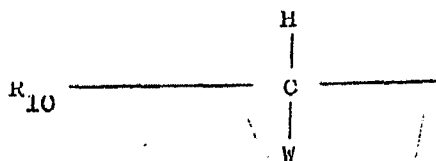
1 condición de la enfermedad que se trata, y de otros factores
que conciernen al médico del paciente. En el control de in-
fecciones en nutrientes particulares, la administración re-
petida de dosis más pequeñas puede ser suficiente, aunque
5 en otros casos pueden administrarse dosis mayores no tóxicas
para obtener el control deseado. Los compuestos antibióticos
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.

10 Un grupo altamente preferido de compuestos
activos son los compuestos de la fórmula



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

20 Un grupo de antibióticos particularmente pre-
ferido 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



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

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

30 ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-etoxi-

- 1 carbonil-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D-2-(4-hidroxifenil)-2-formiloxiacetamido)]-3-n-propoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,
5 ácido 7-[D-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxiacetamido)]-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-ciclohexoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D-(2-fenil-2-formiloxiacetamido)]-3-isopropoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico, y
10 ácido 7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxílico.

PREPARACION 1

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

- 15 A una suspensión de ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxílico (23.6 gramos, 67 mmoles) 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 reflujo 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 dando un sólido de color rosa: el 7-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (33 gramos, 94.2% de rendimiento).
20
25

- 30 A una solución agitada del éster de benzhidrilo en un litro de acetona se agregan gota a gota 33.6 ml. (76 mmoles, 1.2 equivalentes) de ácido crómico. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 8 minutos. Después se agrega alcohol isopropílico (35 ml.) y la mezcla

1 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 orgánicos se combinan y se lavan sucesivamente con agua
5 (4X), una solución de bicarbonato de sodio, agua, HCl 1N, y una solución de cloruro de sodio, y después se seca (Na_2SO_4). La evaporación al vacío hasta sequedad proporciona 31.3 gramos (95.4%) del 7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, el cual se purifica ya sea mediante
10 cristalización en tolueno (43% de rendimiento) o mediante cromatografía sobre gel de sílice (50 gramos) utilizando un gradiente de benceno-acetato de etilo (22 gramos, 62% de rendimiento). El producto se recrystaliza en cloruro de metileno-hexano para dar agujas de color blanco (punto de fusión de
15 149-150°C.); ir (CHCl_3) 1785 (beta-lactama C=O), 1680 (amida C=O) y 2830 cm^{-1} (formilo C=O); resonancia magnética nuclear (CHCl_3) 3.80 (s, 2, cadena lateral CH_2), 5.12 (d, 1, $J=4.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5.40 (q, 1, $J=4.0$ y 8.0 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 5.51 (s, 1, $\text{C}_4\text{-H}$), y 9.20 ppm (s, 1, CHO).

20 Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$:
C, 62.53; H, 4.28; N, 5.40
Encontrado: C, 62.33; H, 4.19; N, 5.17

PREPARACION 2

25 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

El 7-(2-tienilacetamido)-3-formil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (21.5 gramos, 41.5 mmoles) se combina 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 -

1 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
5 solución de bicarbonato de sodio (2X), agua (2X) y una solu-
ción de cloruro de sodio y subsecuentemente se seca sobre
 Na_2SO_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 etilo. La crista-
lización del producto purificado en metileno-cloridohexano da
10 el 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-cefem-4-car-
boxilato de benzhidrilo en forma de agujas incoloras (15.07
gramos, 64.2%): punto de fusión de 142-143°C; ir (CHCl_3)
1780 cm^{-1} (beta-lactama C=O); resonancia magnética nuclear
(CDCl_3) 3.3-3.9 (m, 4, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.83 (s, 2, cadena late-
15 ral CH_2), 5.10 (d, 1, $J=4.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5.17 (s, 1, acetal CH),
5.21 (s, 1, $\text{C}_4\text{-H}$) y 5.45 ppm (q, 1, $J=4.0$ y 8.0 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

20

PREPARACION 3

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

25

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
mmoles) y azobisisobutironitrilo (36.5 mg., 0.25 mmoles, 0.01
equivalente) en 1200 ml. de benceno. La mezcla se somete a re-
flujo suave durante 20 minutos, se enfría, y se evapora al va-
cío hasta sequedad para dar un producto de color oscuro. La
30 cromatografía sobre 30 gramos de gel de sílice utilizando un

1 gradiente de tolueno-acetato de etilo proporciona 7.61 gra-
mos (44.4%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromoetoxicarbonil)-
2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo: punto de fusión de
129-130°C.; ir (CHCl₃) 1785 cm⁻¹ (beta-lactama C=O); resonan-
5 cia magnética nuclear (CDCl₃) 3.25 (t, 2, J=6.0 Hz, CH₂Br),
3.83 (s, 2, cadena lateral CH₂), 4.30 (t, 2, J=6.0 Hz, O-CH₂-)
4.95 (d, 1, J=4.0 Hz, C₆-H), 5.45 (q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz
C₇-H), 5.50 (s, 1, C₄-H) y 7.80 ppm (s, 1, C₂-H).

Análisis Calculado para C₂₉H₂₅BrN₂O₆S₂:

10 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-
carboxilato de benzhidrilo

15 Se combina el 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-bromo-
etoxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (7.61 gra-
mos, 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-
20 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 (Na₂SO₄). La eva-
poración al vacío hasta sequedad proporciona 7.78 gramos (95.5%)
de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yodoetoxicarbonil)-2-cefem-4-car-
25 boxilato de benzhidrilo: ir (CHCl₃) 1785 cm⁻¹ (beta-lactama
C=O); resonancia magnética nuclear (CDCl₃) 2.96 (t, 2, J=7.0
Hz, CH₂I), 3.80 (s, 2, cadena lateral CH₂), 4.24 (t, 2, J=7.0
Hz, -OCH₂), 4.95 (d, 1, J=4.0 Hz, C₆-H), 5.24 (q, 1, J=4.0 Hz
C₇-H, el resto de la señal está cubierta por C₄-H), 5.50 (s,
30 i, C₄-H), y 7.80 ppm (s, 1, C₂H).

1

PREPARACION 5

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

5

Se disuelve 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yodoe-
toxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (2.79 gra-
mos, 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
equivalentes) durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se di-
luye con acetato de etilo y se filtra a través de un filtro
de Celite. El filtrado se lava sucesivamente con una solución
de bicarbonato de sodio (3X), agua HCl 1N, y salmuera y des-
pues se seca (Na₂SO₄). La evaporación hasta sequedad al vacío
da 1.92 (89%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-
carboxilato de benzhidrilo: resonancia magnética nuclear
(CDCl₃) 3.84 (s, cadena lateral CH₂), 4.99 (d, 1, J=4.0 Hz,
C₆-H), 5.45 (m, C₄-H y C₇-H) y 7.80 ppm (s, C₂-H).

10

15

EJEMPLO 1

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

20

Una solución de diazometano (0.69 gramos, 16.2
mmoles) en acetato de etilo se agrega gota a gota a una solu-
ción agitada, enfriada (aproximadamente a 5°C.) de 7-(2-tie-
nilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo
(5.80 gramos, 10.8 mmoles) en 250 ml. de acetato de etilo.
Después de 30 minutos se destruye el exceso de diazometano
con ácido acético. La mezcla de reacción se lava con una solu-
ción de bicarbonato de sodio, agua y salmuera y después se se-
ca sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación al vacío de la solu-
ción de acetato de etilo da 5.72 gramos (96.3%) de 7-(2-tie-

25

30

1 nilacetamido)-3-metoxicarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benz-
hidrilo (cromatografía en capa delgada-una sola mancha): re-
sonancia magnética nuclear (CDCl_3) 3.67 (s, CO_2CH_3), 3.85
5 (s, cadena lateral CH_2), 5.00 (d, $J=4.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5.00 (m,
J=4.0 y 8.0 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$) y 7.66 ppm (s, $\text{C}_2\text{-H}$).

EJEMPLO 2

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

10 Una solución de ácido m-cloroperbenzoico
(2.34 gramos, 11.5 mmoles) en 40 ml. de cloroformo se agrega
gota a gota durante un período de 15 minutos a una solución
enfriada (en un baño de hielo durante 10 minutos), agitada,
15 del 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxicarbonil-2-cefem-4-carboxi-
lato de benzhidrilo (5.72 gramos, 10.25 mmoles) en 250 ml. de
cloroformo. Después de dos horas de mezcla de reacción se la-
va con una solución de bicarbonato de sodio (3X) y salmuera,
se seca (Na_2SO_4), y se evapora al vacío hasta sequedad para
dar el sulfóxido de 3-cefem correspondiente (cromatografía en
20 capa delgada -una sola mancha). El sulfóxido producido se di-
suelve en 100 ml. de dimetilformamida (enfriada en un baño de
hielo) y se trata con 1.37 ml. de tricloruro de fósforo (15.7
mmoles, 1.5 equivalentes), La mezcla se remueve del baño de
hielo y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 45
25 minutos. Se agrega acetato de etilo a la mezcla de reacción y
la solución resultante se lava sucesivamente con una solución
de bicarbonato de sodio (3X), agua (2X), y salmuera. Después
de secarse sobre Na_2SO_4 la solución se evapora al vacío hasta
sequedad. El producto crudo se cromatografía sobre 10 gramos
30 de gel de sílice utilizando un gradiente de tolueno-acetato de
étilo para proporcionar 3.82 gramos (66.8%) de 7-(2-tienilace

1 tamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidri-
lo en forma de un sólido de color amarillo: punto de fusión
de 201° con descomposición (cloruro de metileno-hexano); uv
5 max (EtOH) 283 mu (epsilon 13.6 x 10³), resalto a 243 mu;
ir. (CHCl₃) 1798 cm⁻¹ (beta-lactama C=O); resonancia magnética
nuclear (DMSO-d-6) 3.30 (s, 3, CO₂CH₃), 3.74, 3.80 (m, 4, ca-
dena lateral CH₂, C₂-H), 5.25 (d, 1, J=5.0 Hz, C₆-H), 5.90
(q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz, C₇-H) y 7.0, 7.4 ppm (m, 13, éster
de benzhidrilo, tiénilo).

10 EJEMPLO 3

Acido 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-
carboxilico

15 A una suspensión enfriada (5°C.) de 7-(2-tie-
nilacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-carboxilato de benz-
hidrilo (0.316 gramos, 0.579 mmoles) en 5 ml. de anisol, se
agregan 5.0 ml. de ácido trifluoroacético frio. El sólido se
disuelve inmediatamente y la solución incolora resultante se
20 agita con enfriamiento durante 10 minutos después de cuyo
tiempo se agregan 50 ml. de n-heptano. La solución resultante
se evapora al vacio hasta su volumen bajo ocasionando la pre-
cipitación de un sólido de color blanco. Este sólido se filtra
y subsecuentemente se disuelve en acetona. La solución de ace-
tona se evapora al vacio hasta sequedad. El residuo se disuel-
ve en acetato de etilo, y la solución resultante se extrae
25 tres veces con una solución de bicarbonato de sodio fría. Los
extractos acuosos se combinan, se colocan en capas con aceta-
to de etilo y se acidifican con HCl 1N. La capa orgánica se
separa, se lava con salmuera, y se seca (Na₂SO₄). La evapora-
ción al vacio hasta sequedad proporciona 0.214 gramos (97%)
30 del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxicarbonil-3-cefem-4-car-

1 boxílico.

EJEMPLO 4

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

5 A una solución agitada de 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (1.604 gramos, 3 mmoles) en 175 ml. de acetato de etilo, se agregan gota a gota 65 ml. de una solución de 4-nitrofenildiazometano (0.013 gramos/ml., 5.18 mmoles). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 48 horas y después se evapora al vacío hasta sequedad. El producto se cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de tolueno-acetato de etilo para proporcionar 1.66 gramos (83%) de 7-(2-tienilacetamido)-3-(4-nitrobenciloxicarbonil)2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo en forma de un caldo de color amarillo: ir (CHCl_3) 1788 cm^{-1} (beta-lactama C=O); resonancia magnética nuclear (CDCl_3) 3.82 (s, 2, cadena lateral CH_2), 4.95 (d, 1, $J=4.0 \text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5.12 (s, 2, nitrobencilo CH_2), 5.45 (q, 1, $J=4.0$ y 8.0 Hz , $\text{C}_7\text{-H}$), 5.50 (s, 1, $\text{C}_4\text{-H}$) 7.80 (s, 1, $\text{C}_2\text{-H}$) y 6.9, 7.3 ppm (ArH).

EJEMPLO 5

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

25 Se sigue el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 2 excepto que se utiliza 7-(2-tienilacetamido)-3-(4-nitrobenciloxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo como el material de partida en lugar del compuesto metoxicarbonilo correspondiente. El compuesto 3-cefem producido se aísla en un rendimiento de 48% y se cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno, acetona y hexano para dar agujas

1 de color amarillo pálido (punto de fusión de 165-166°C.): ir
(CHCl₃) 1801 cm⁻¹ (beta-lactama C=O); resonancia magnética
nuclear (CDCl₃) 3.42, 3.86 (ABq, 2, J=18.0 Hz, C₂-H), 3.80
5 (s, 2, cadena lateral CH₂) 4.54, 4.94 (ABq, 2, J=12.0 Hz, ni-
trobencilo CH₂), 4.95 (d, 1, J=5.0 Hz, C₆-H), 5.85 (q, 1,
J=5.0 y 9.0 Hz, C₇-H) y 7.0, 7.2 ppm (ArH).

Análisis Calculado para C₃₄H₂₇N₃O₈S₂:

C, 60.98; H, 4.06; N, 6.27

Encontrado: C, 61.20; H, 4.24; N, 6.33

10

EJEMPLO 6

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

15

Se agrega polvo de zinc (1.50 gramos) a una solución enfriada, agitada de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yodo-
toxicarbonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (1.60 gra-
mos, 2.33 mmoles) en una mezcla de 5 ml. de ácido acético gla-
cial y 30 ml. de dimetilformamida. La mezcla se deja enfriar
con agitación durante 1.5 horas después de cuyo tiempo la mez-
cla se reacción se diluye con acetato de etilo y se filtra a
20 través de un filtro de Celite. El filtrado después se lava su-
cesivamente con una solución de bicarbonato de sodio (3X),
HCl 1N, y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro,
para dar el correspondiente material de partida del 3-carboxi.

25

Se agrega un exceso de difenildiazometano y la mezcla se some-
te a reflujo lentamente durante 10 minutos. La evaporación has-
ta sequedad da un residuo que se cromatografía sobre una colum-
na de gel de sílice utilizando un gradiente de benceno-acetato
de etilo para dar 1.289 gramos (79%) de 7-(2-tienilacetamido)-
3-benzhidriloxicarboxilato de benzhidrilo: ir (CHCl₃) 1785 cm⁻¹
30 (beta-lactama C=O); resonancia magnética nuclear (CDCl₃) 3.90

1 (s, 2, cadena lateral CH₂), 4.94 (d, J=4.0 Hz, 1, C₆-H),
5.41 (q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz), 5.59 (s, 1, C₄-H), y 7.80 ppm
(s, 1, C₂-H).

EJEMPLO 7

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

10 Se sigue el mismo procedimiento de oxidación-
reducción que se describe en el Ejemplo 2. La cromatografía
del producto crudo sobre gel de sílice utilizando un gradien-
te de benceno-acetato de etilo proporciona 15.2% del compues-
to 2-cefem de partida y 61.6% de rendimiento del éster dibenz-
hidrilico de 3-cefem: ir (CHCl₃) 1799 cm⁻¹ (beta-lactama C=O),
resonancia magnética nuclear (CDCl₃) 3.33 3.84 (ABq, 2, J=18.0
15 Hz, C₂-H), 3.78 (s, 2, cadena lateral CH₂), 4.90 (d, 1, J=4.0
Hz, C₆-H), y 5.85 ppm (q, 1, J=4.0 y 9.0 Hz, C₇-H).

EJEMPLO 8

7-(2-tienilacetamido)-3-benzhidriloxicarbonil-2-cefem-4-
carboxilato de metilo

20 Se agrega polvo de zinc (1.473 gramos, 24 mmo-
les) a una solución enfriada (aproximadamente 5°C.), agitada,
de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-yodoetoxicarbonil)-2-cefem-4-car-
boxilato de metilo (1.573 gramos, 2.93 mmoles) en una mezcla
de 5 ml. de ácido acético glacial y 30 ml. de dimetilformami-
da. La mezcla de reacción se deja agita con enfriamiento du-
25 rante 1.5 horas después de cuyo tiempo se agrega acetato de
etilo. La mezcla resultante se filtra a través de un filtro de
Celite. El filtrado se lava sucesivamente con una solución de
bicarbonato de sodio (3X), HCl 1N, y salmuera y se seca sobre
30 sulfato de sodio anhidro. La evaporación del filtrado hasta se-
quedad da 1.305 gramos de un producto que después se disuelve

1 en acetato de etilo y se trata con un exceso de difenildiazo
metano. La mezcla se somete a reflujo durante diez minutos
y se enfría a temperatura ambiente. La evaporación de la
mezcla de reacción hasta sequedad proporciona un producto
5 que se cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gra-
diente de benceno-acetato de etilo para dar 0.842 gramos (52.5%)
de 7-(2-tienilacetamido)-3-benzhidriloxicarbonil-2-cefem-4-car-
boxilato de metilo: resonancia magnética nuclear 3.58 (s, 3,
CO₂CH₃), 3.78 (s, 2, cadena lateral CH₂), 5.08 (d, 1, J=4.0
10 Hz, C₆-H), 5.42 (s, 1, C₄-H), 5.57 (q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz,
C₇-H) y 7.75 ppm (s, 1, C₂-H).

EJEMPLO 9

7-(2-tienilacetamido)-3-benzhidriloxicarbonil-3-cefem-4-
carboxilato de metilo

15 Se sigue el mismo procedimiento de oxidación-
reducción que se describió en el Ejemplo 2. El 2-cefem-corres-
pondiente se utiliza como el material de partida. El produc-
to (62%) se cristaliza en cloruro de metileno-hexano para dar
agujas blancas (punto de fusión 163-164°C.); ir (CHCl₃) 1798
20 cm⁻¹ (beta-lactama C=O); resonancia magnética nuclear (CDCl₃)
3.45, 3.87 (ABq, 2, J=18.0 Hz, C₂-H), 3.53 (s, 3, CO₂CH₃),
3.85 (s, 2, cadena lateral CH₂), 5.00 (d, 1, J=4.0 Hz, C₆-H),
y 5.85 ppm (q, 1, J=4.0 y 8.0 Hz, C₇-H).

Análisis Calculado para C₂₈H₂₄N₂O₆S₂:

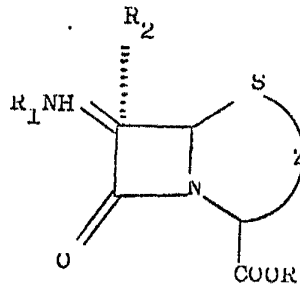
25 C, 61.30; H, 4.41; N, 5.11

Encontrado: C, 61.07; H, 4.33; N, 4.86

En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita deberá recaer sobre las siguientes:

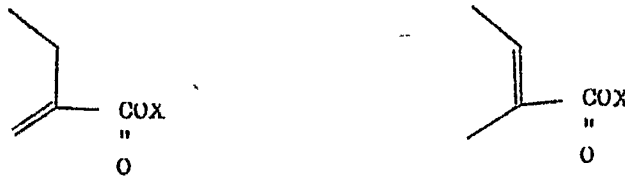
REIVINDICACIONES

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



Fórmula I

10 en donde Z es un grupo de la fórmula



en donde X es alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₂-C₆, 2,2,2-trihaloetilo, metoxibencilo, nitrobencilo, bencilo, difenilmétilo, alcanoiloximetilo de C₂-C₅, o fenilo;

20 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 R₁ es un grupo acilo de la fórmula



en donde R' es (a) alquilo de C₁-C₇, alquenilo de C₃-C₇, cianometilo, halometilo amino 4-protegido-carboxibutilo 4-protegido; o

30 (b) un grupo -R'' en donde R'' es 1,4-ciclohexildienilo, fenilo, o fenil

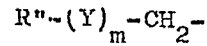
1

lo sustituido, en donde los sustituyentes son 1-3 halógenos, hidrox*í*, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, hidroximetilo, o aminometilo protegido; o

5

(c) un grupo arilalquilo de la fórmula

10



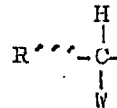
en donde R'' es como se definió anteriormente,

Y es O ó S, y

m es 0 ó 1; o

15

(d) un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula



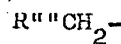
20

en donde R''' es R'' como se definió anteriormente, 2-tienilo, o 3-tienilo; W es hidrox*í* o hidrox*í* protegido, carboxi o carboxi protegido, amino o amino protegido;

o

25

(e) un grupo heteroarilmetilo de la fórmula



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

30

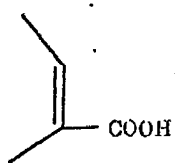
1

lo; y

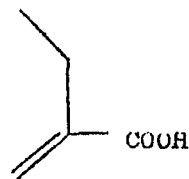
en donde R_2 es hidrógeno o metoxi, cuyo proceso está caracte-
rizado por hacer reaccionar un compuesto de la
Fórmula I, en donde R es un grupo protector de
5 ácido carboxílico, R_1 y R_2 son como se definió
anteriormente en la Fórmula I y Z es

5

10



6



con un reactivo de Fórmula X-T

en donde X es como se definió anteriormente en la Fórmula I y
T es diazo, y, si se desea, desesterificando la función del
ácido 4-carboxílico.

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxicarbonil-2-ce-
fem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer
reaccionar 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxi-
lato de benzhidrilo con diazometano en acetato de etilo.

20

3.- Un procedimiento según la reivindicación
1, que incluye la etapa de hacer reaccionar el compuesto 4-car-
boxilato de la reivindicación 1 con ácido trifluoroacético en
anisol para obtener el compuesto ácido 4-carboxílico corres-
pondiente.

25

4.- Un procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 7-(2-tienilacetamido)-3-(4-nitrobenciloxicar-
bonil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por
hacer reaccionar 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-
carboxilato de benzhidrilo con 4-nitrofenildiazometano en la
30 presencia de acetato de etilo.

30

1

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del 7-(2-tienilacetamido)-3-benzhidri loxicarbonil-2-cefem-4-carboxilato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de metilo con difenildiazometano en acetato de etilo.

5

10

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el 7-(2-tienilacetamido)-3-benzhidri loxicarbonil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar el 7-(2-tienilacetamido)-3-carboxi-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo con difenildiazometano en acetato de etilo.

15

7.- 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.

20

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

Madrid, 1 diciembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30