



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO 460.338	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 1-7-77	

20 PRIORIDADES: 31 NUMERO 701.850	32 FECHA 1-7-76	33 PAIS Estados Unidos
---	--------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN β -LACTAMA-ACIDO.

71 SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos

72 INVENTOR (ES) Lowell Deloss Hatfield, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

20 JUL 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

1 Esta invención proporciona una nueva mejora en el pro-
cedimiento de escisión reductiva de los ésteres p-nitroben-
cílico, trihaloetílico, fenacílico y fenacílicos sustitui-
dos de las penicilinas y cefalosporinas, con cinc en un di-
5 solvente inerte, para formar la penicilina o cefalosporina
desesterificada en forma de ácido libre, cuya mejora se
caracteriza por efectuar la reducción en presencia de un metal
orgánico.

10 Los ésteres de cefalosporina y de penicilina son
intermediarios comúnmente empleados en la síntesis de los an-
tibióticos de cefalosporina y penicilina. Los ésteres se
utilizan para bloquear o proteger la función ácido carboxi-
lico de la molécula mientras se están llevando a cabo reac-
ciones en otros puntos de la molécula. Por ejemplo, en el
15 conocido proceso de expansión del anillo del sulfóxido de
penicilina para la preparación de desacetoxicefalosporinas
(Morin, Jackson, patente estadounidense 3.275.626), el gru-
po carboxilo del sulfóxido de penicilina se protege por es-
terificación. Análogamente, la síntesis de los antibióticos
20 de cefalosporina 3'-metil-sustituídos se realiza generalmen-
te sobre un éster de cefalosporina. La acilación de un nú-
cleo de 7-aminocefalosporina o 6-aminopenicilina frecuente-
mente se lleva a cabo sobre un éster del núcleo amínico.

25 Los grupos éster especialmente útiles que se han em-
pleado ampliamente como grupos de bloqueo del ácido carboxi-
lico son el grupo éster p-nitrobencílico y el grupo éster
2,2,2-tricloroetílico. Se ha encontrado que el grupo éster
p-nitrobencílico es especialmente útil en el proceso de ex-
pansión del anillo del sulfóxido de penicilina como el des-
30

1 crito por las patentes estadounidenses 3.632.850 y 3.781.282.
La utilidad del grupo éster tricloroetílico está ilustrada
en la patente estadounidense 3.828.023. El grupo éster fena-
cílico es también un útil grupo protector del ácido carboxí-
5 lico que ha sido empleado anteriormente en el campo de las
penicilinas y cefalosporinas. Cada uno de estos grupos éster
y especialmente los grupos éster p-nitrobenzílico y 2,2,2-
tricloroetílico han conseguido gran aceptación debido a la
facilidad con que pueden ser eliminados para formar el pro-
10 ducto final.

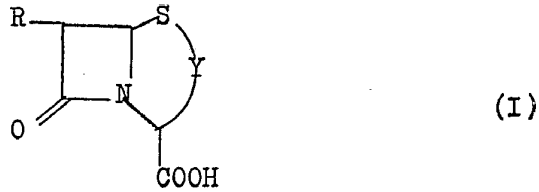
Todos los grupos éster antes mencionados pueden ser
eliminados por medios de reducción química, por ejemplo con
cinc en un ácido mineral, v.g. ácido clorhídrico y además el
grupo éster p-nitrobenzílico puede ser eliminado por hidro-
15 genolisis catalítica en presencia de un catalizador de hi-
drogenación, preferiblemente paladio sobre soporte de car-
bón.

A la vista de la importancia de estos grupos éster en
la síntesis de los antibióticos de β -lactama, serían intere-
20 santes para el químico sintético otros métodos de escisión
de estos grupos éster. Esta invención proporciona un proce-
dimiento alternativo para la escisión de los ésteres p-nitro-
benzílico, trihaloetílicos, fenacílico y fenacílicos susti-
tuídos. En especial, esta invención proporciona un procedi-
25 miento para la escisión reductiva de estos ésteres de la mo-
lécula de penicilina y cefalosporina para obtener el compues-
to en forma de ácido libre.

El procedimiento de esta invención proporciona un pro-
30 cedimiento mejorado para la preparación de un ácido de β -lac-

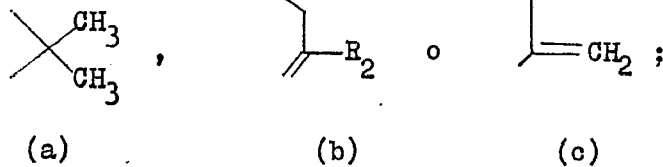
1 tama de fórmula:

5



donde Y es

10



R es H₂N-, H₃N⁺, ftalimido y succinimido;

un grupo acilamino de fórmula

15



donde R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cianacetilo;

un grupo acilamino de fórmula

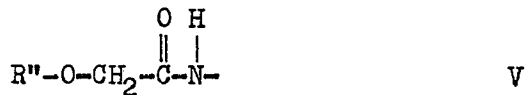
20



donde R'' es fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxí C₁-C₄, halógeno, hidróxi, amino o aminometilo;

un grupo acilamino de fórmula

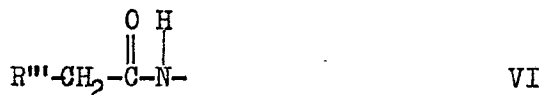
25



donde R'' tiene el significado dado anteriormente;

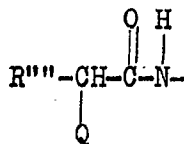
un grupo acilamino de fórmula

30



donde R''' es R'' como se ha definido anteriormente y además es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo ó 1-tetrazolilo;

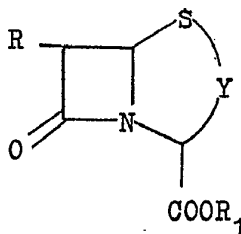
1 o un grupo acilamino α -sustituído de fórmula



VII

5 donde R''' es R'' y además es 2-tienilo, 3-tienilo ó 2-furilo; Q es -OH, -NH₂, -NH₃⁺, -COOH o -SO₃H; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un éster de β -lactama de fórmula

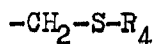
10



15

donde R e Y son los definidos anteriormente y R₁ es p-nitro-bencilo, 2,2,2-trihaloetilo, fenacilo o fenacilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno o nitro; R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fenilo, alcoxi(C₁-C₄)-metilo, alquil(C₁-C₄)tiometilo, cloro o bromo; o un grupo heterociclotiometilo de fórmula

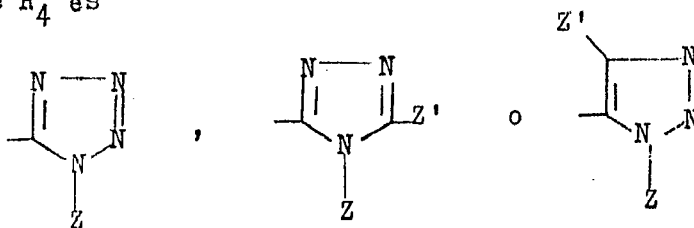
20



IX

donde R₄ es

25



30

donde Z y Z' son independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo C₁-C₄; cuyo procedimiento consiste en tratar el éster de Fórmula VIII con 3 a 4 moles de cinc por mol de éster en un disolvente inerte, donde la mejora se caracteriza por tratar el éster adicionalmente con 7 a 10 moles por mol de

1 éster de un organotiol de fórmula



II

5 donde R_3 es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_5-C_7 o alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxilo, carboxi, alcoxi(C_1-C_4)carbonilo, alcoxi C_1-C_4 o amino; fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_1-C_4 , halógeno o alcoxi C_1-C_4 ; naftilo o naftilo sustituido con alquilo C_1-C_4 , halógeno o alcoxi C_1-C_4 ; alquilo C_1-C_4 sustituido con fenilo o naftilo o fenilo o naftilo sustituidos con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, amino o carboxi; o bien R_3 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado entre el grupo formado por piridina, quinolina, pirimidina, imidazol, benzimidazol, oxazol, tiazol, benzoxazol, benzotiazol, tetrazol, triazol, oxadiazol, y tiadiazol y los mismos grupos heterocíclicos sustituidos con alquilo C_1-C_3 o fenilo.

15 Cuando R en la fórmula anterior representa un grupo acilamino, son ejemplos de estos grupos el acetilamino, fenilacetilamino, fenoxiacetilamino, α -hidroxifenilacetilamino, α -aminofenilacetilamino, 2-tienilacetilamino, 2-furilacetilamino, benzoilamino y 2,6-dimetoxibenzoilamino. El grupo acilamino R puede ser cualquiera de los grupos laterales conocidos de la penicilina y de la cefalosporina que derivan de ácidos carboxílicos y que generalmente se preparan por acilación de un núcleo 6-amino ó 7-amino con un derivado activo de un ácido carboxílico.

20 Son ejemplos de los grupos representados por R_2 , por ejemplo, hidrógeno, cloro, metoxi, metoximetilo, metiltio-metilo, etoximetilo, alquilo C_1-C_4 y fenilo.

30 Un grupo preferido de ésteres de β -lactama de fórmula VIII dentro de la definición anterior son los ésteres de

1 cefalosporina donde Y es el grupo 3-cefem 3-sustituído (b)
o el grupo 3-exometilencefam (c).

5 Cuando en la definición anterior de los materiales de
partida de Fórmula VIII, R es H₂N-, se describen los éste-
res 7-amino-3-cefémicos y son ejemplos de estos 7-aminoésteres
los siguientes: 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de
p-nitrobencilo, 7-amino-3-exometilencefam-4-carboxilato de
p-nitrobencilo, 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de
10 2,2,2-tricloroetilo, 7-amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato
de p-nitrobencilo, 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxi-
lato de benzoilmetilo (fenacilo), 7-amino-3-cefem-4-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo, 7-amino-3-cefem-4-carboxilato
de p-nitrobencilo, 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de
p-nitrobencilo y 7-amino-3-metoximetil-4-carboxilato de
15 2,2,2-tribromoetilo.

20 Cuando en la fórmula anterior R es H₃N⁺, están re-
presentadas las sales de adición de ácido de los compuestos
con núcleos 7-amino. Las sales de adición de ácido adecuadas
de estos compuestos 7-amino pueden formarse con los ácidos
minerales como clorhídrico y bromhídrico y con los ácidos
organosulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido
bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónicos y ácido
o- ó p-toluensulfónico.

25 Cuando en la fórmula anterior R' es hidrógeno, el gru-
po acilamino representado es el grupo 7-formamido y los com-
puestos representativos así descritos incluyen el 7-formami-
do-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-forma-
mido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
7-formamido-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y
30 7-formamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

1 Cuando en la fórmula anterior R' es alquilo C₁-C₄,
son ejemplos de compuestos representados por dicha fórmula
el 7-acetilamino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
7-acetilamino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de
5 2,2,2-tricloroetilo y 7-acetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

 Son ejemplos de los ésteres cefalosporínicos representados por la fórmula anterior cuando R es de Fórmula IV,
el 7-benzoilamino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
10 7-(2,6-dimetoxibenzoil)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
7-(4-clorobenzoilamino)-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
7-benzoilamino-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo, 7-(2-aminometilbenzoilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
15 7-(4-hidroxibenzoilamino)-3-etoximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tribromoetilo y 7-(4-aminobenzoilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

 Son ejemplos de materiales de partida de la fórmula anterior cuando R es de Fórmula V, el 7-fenoxiacetilamino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
20 7-fenoxiacetilamino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
7-fenoxiacetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
7-(4-clorofenoxiacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo,
25 7-fenoxiacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
7-fenoxiacetilamino-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
7-(4-hidroxifenoxiacetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
7-fenoxiacetilamino-3-bromo-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
30 7-fenoxiacetilamino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tribromoetilo y 7-(3,4-dime-

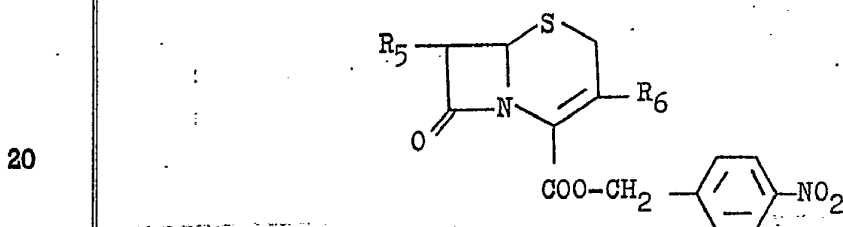
1 tilfenoxiacetilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-
3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

5 Son ejemplos de ésteres de la fórmula anterior cuando
R es de Fórmula VI el 7-fenilacetilamino-3-metil-3-cefem-4-
carboxilato de p-nitrobencilo, 7-fenilacetilamino-3-metoxi-
metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-fenilacetil-
amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
7-fenilacetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo, 7-fenilacetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de
10 p-nitrobencilo, 7-[2-(2-tienil)acetilamino]-3-metil-3-cefem-
4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-[2-(2-tienil)acetilamino]-
3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
7-[2-(2-tienil)acetilamino]-3-bromo-3-cefem-4-carboxilato
de p-nitrobencilo, 7-[2-(2-furil)acetilamino]-3-cefem-4-
15 carboxilato de p-nitrobencilo, 7-[(5-metil-1H-tetrazol-1-
il)-acetilamino]-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo y 7-(3,4-diclorofenilacetilamino)-3-isopropoximetil-
3-cefem-4-carboxilato de fenacilo.

20 Los materiales de partida donde en la fórmula ante-
rior R es de Fórmula VII están ilustrados por los siguien-
tes ejemplos: 7-(D- α -amino-2-fenilacetilamino)-3-metil-3-
cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-(D- α -amino- α -4-
hidroxifenilacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de
p-nitrobencilo, 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-metoxi-
25 metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 7-(D- α -
amino- α -fenilacetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo, 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-cloro-3-cefem-
4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-(D- α -amino- α -fenilacetil-
amino)-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato
30 de p-nitrobencilo, 7-(D- α -amino- α -4-hidroxifenilacetilamino)-

1 3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo, 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-meto-
xi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-[D- α -amino- α -
(2-tienil)acetilamino]-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de
5 2,2,2-tricloroetilo, 7-[D- α -amino- α -(3-tienil)acetilamino]-
3-etoximetil-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo, 7-[α -amino-
 α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-
carboxilato de p-nitrobencilo, 7-(α -sulfo- α -fenilacetilamino)-
3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tribromoetilo, 7-(α -
10 carboxi- α -fenilacetilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 7-[α -amino-
 α -(2-furil)acetilamino]-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato
de p-nitrobencilo.

15 Un grupo especialmente preferido de ésteres de Fórmula
la VIII útiles en este procedimiento son los representados
por la siguiente fórmula:



25 donde R₅ es H₂N-, H₃N⁺, 2-tienilacetilamino, fenilacetilami-
no, fenoxiacetilamino y fenilglicilamino y R₆ es metilo, me-
toximetilo, cloro o metoxi. Otro grupo de ésteres especialmen-
te preferidos son aquellos donde R es R₅, R₁ es el grupo
pNB e Y es el grupo:

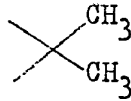


1 Las cefalosporinas ácidas de Fórmula I obtenidas como
productos del proceso de desesterificación de esta invención
son todas ellas cefalosporinas antibióticas conocidas. Las
cefalosporinas no sustituidas en la posición 3, los compues-
5 tos 3-H-cefem, están descritos en la patente británica
1.377.762. Los antibióticos 3-metil-3-cefem, la desacetoxi-
cefalosporinas, han sido descritos por Morin y Jackson,
patente estadounidense 3.275.626, donde también se descri-
ben las 3-exometilencefams. Las desacetoxicefalosporinas
10 también han sido descritas en la patente estadounidense
3.507.861. Los compuestos 3-fenil- y 3-alkil-3-cefem han
sido descritos en la patente británica 1.405.757. Los anti-
bióticos 3-metoxi-3-cefem están descritos por R.R. Chauvete
en las patentes estadounidenses 3.917.587 y 3.917.588. Los
15 antibióticos 3-alcoximetil-3-cefem han sido descritos por
Kennedy y colaboradores, patentes estadounidenses
3.790.567 y 3.665.003. Los antibióticos 3-heterociclotio-
metil-sustituído-3-cefem han sido descritos, por ejemplo,
por Ryan, patente estadounidense 3.641.021; Takano y cola-
20 boradores, patente estadounidense 3.516.997; Crast, paten-
te estadounidense 3.759.904 y Lemieux y colaboradores, pa-
tente estadounidense 3.766.175.

Como se ha indicado anteriormente, los ésteres de ce-
falosporina que pueden ser desesterificados por el procedi-
25 miento de esta invención pueden estar sustituidos en la po-
sición 3 del anillo cefem con cualquier grupo inerte en las
condiciones de reacción antes descritas. Los sustituyentes
de las posiciones 3 y 7 antes descritos son ilustrativos de
estos grupos. Análogamente, los ésteres de cefalosporina
30

1 sustituidos en la posición 2 con grupos inertes a la reac-
ción, como los ésteres 2-metil-3-cefem y los ésteres 2,2-
dimetil-3-cefem, pueden ser desesterificados al antibiótico
ácido en este procedimiento.

5 Otra realización del procedimiento de esta invención
comprende la desesterificación de un éster de penicilina
de Fórmula VIII donde Y es el grupo



10 Los ésteres preferidos del ácido penicilánico son los
representados cuando R es amino (-NH₂) o amonio (NH₃⁺);
por ejemplo 6-aminopenicilánato de p-nitrobencilo (éster
pNB de 6-APA), 6-aminopenicilánato de 2,2,2-tricloroetilo,
15 6-aminopenicilánato de fenacilo, 6-aminopenicilánato de
4-nitrofenacilo, hidrocloreuro de 6-aminopenicilánato de p-
nitrobencilo, p-toluensulfonato de 6-aminopenicilánato de
p-nitrobencilo, y bencenosulfonato de 6-aminopenicilánato de
p-nitrobencilo.

20 Son ejemplos de ésteres del ácido 6-acilaminopenici-
lánico que pueden ser desesterificados en el procedimiento
de esta invención los ésteres p-nitrobencílicos del ácido
6-formamidopenicilánico, ácido 6-acetamidopenicilánico,
ácido 6-propionamidopenicilánico, ácido 6-cianoacetamido-
25 penicilánico, ácido 6-benzamidopenicilánico, ácido 6-(4,4-
dimetoxibenzamido)penicilánico, ácido 6-fenilacetamidopeni-
cilánico (éster pNB de la penicilina G), ácido 6-fenoxiace-
tamidopenicilánico (éster pNB de la penicilina V), ácido
6-(4-clorofenoxi)acetamidopenicilánico, ácido 6-[2-(2-tie-
30 nil)acetamido]penicilánico, ácido 6-[2-(2-furil)acetamido]-

1 penicilánico, ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)penicilá-
nico (éster pNB de la ampicilina), ácido 6-[D-2-amino-2-
(2-tienil)acetamido] penicilánico, ácido 6-(D-2-carboxi-2-fe-
nilacetamido)penicilánico (éster pNB de la carbenacilina),
5 ácido 6-[D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido] penicilánico,
los ésteres tricloroetílicos del ácido 6-acetamidopenicilá-
nico, ácido 6-benzamidopenicilánico, ácido 6-(2,6-dimetoxi-
benzamido)penicilánico, ácido 6-fenilacetamidopenicilánico,
10 ácido 6-fenoxiacetamidopenicilánico, ácido 6-[2-(2-tienil)-
acetamido] penicilánico, ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)
penicilánico, ácido 6-(D-2-carboxi-2-fenilacetamido)peni-
cilánico, ácido 6-ftalimidopenicilánico, ácido 6-(D-2-hidro-
xi-2-fenilacetamido)penicilánico y los ésteres fenacílico y
15 fenacílicos sustituidos del ácido 6-fenilacetamidopenicilá-
nico, ácido 6-fenoxiacetamidopenicilánico, ácido 6-(2,6-dime-
toxibenzamido)penicilánico, ácido 6-ftalimidopenicilánico,
ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)penicilánico, ácido
6-[2-(2-furil)acetamido] penicilánico, ácido 6-[2-(2-tienil)-
20 acetamido] penicilánico y ácido 6-(D-2-carboxi-2-fenilaceta-
mido)penicilánico.

25 Son ésteres de penicilinas de Fórmula VIII especial-
mente preferidos en el proceso de desesterificación los és-
teres p-nitrobencílicos del ácido 6-aminopenicilánico, áci-
do 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)penicilánico (ampicilina),
penicilina V y penicilina G.

30 De acuerdo con el método de desesterificación de esta
invención, se hace reaccionar un éster de Fórmula VIII en
un disolvente inerte con un tiol orgánico de Fórmula II y
cinc metálico hasta que la desesterificación es completa o
prácticamente completa y el compuesto de cefalosporina en

1 forma de ácido libre se recupera de la mezcla de reacción por procedimientos convencionales.

5 El cinc metálico empleado en el procedimiento es preferiblemente de pequeño tamaño de partícula, por ejemplo en forma de polvo fino. Se emplean preferiblemente de 3 a 4 moles de cinc por mol de éster; sin embargo, pueden emplearse relaciones molares de cinc más altas. Durante la reacción se consume la cantidad estequiométrica de cinc y si se emplea un exceso molar mayor, el cinc que no ha reaccionado puede ser separado por filtración del producto de reacción después de completada la desesterificación.

15 Los disolventes que pueden emplearse en el procedimiento están seleccionados entre los disolventes orgánicos habituales que son inertes en las condiciones de reacción empleadas. Son ejemplos de estos disolventes las amidas como dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMAC); organonitrilos como acetonitrilo y propionitrilo; éteres como tetrahidrofurano, dioxano y los éteres derivados de glicoles, por ejemplo el éter dimetílico de etilenglicol. Los disolventes preferidos en el procedimiento de esta invención son la dimetilacetamida y la dimetilformamida. No es necesario efectuar la reacción en condiciones estrictamente anhidras y por consiguiente no es necesario secar rigurosamente los disolventes empleados antes de su uso.

25 La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20 y 75°C, especialmente a una temperatura entre 45 y 60°C. La reacción de desesterificación es exotérmica y ocasionalmente el aumento de temperatura va precedido de un corto periodo de inducción.

30

1 Son ilustrativos de los tioles de Fórmula II que pueden ser utilizados en el procedimiento los alquiltioles C_1-C_{12} que deben ser de cadena lineal o ramificada, como metanotiol, etanotiol, 1-propanotiol, 2-propanotiol, 1-butanotiol, 2-butanotiol, 2-metil-1-propanotiol, 2-metil-2-propanotiol, 1-pentanotiol, 3-metil-1-butanotiol, 2-metil-2-butanotiol, 1-hexanotiol, 1-heptanotiol, 2-etil-1-hexanotiol, 1-nonanotiol, 1-decanotiol y 1-dodecanotiol. Los cicloalquiltioles C_5-C_7 incluyen, por ejemplo, el ciclo-pentanotiol, ciclohexanotiol y cicloheptanotiol.

5
10 Son ejemplos de alquiltioles C_1-C_4 sustituidos en 2-hidroxietanotiol, 3-hidroxi-propanotiol, 4-hidroxi-butanotiol, 3-aminopropanotiol, 2-aminoetanotiol, ácido mercaptoacético, ácido 2-mercaptopropiónico, ácido 4-mercaptobutírico, 4-metoxicarbonilbutanotiol, 3-etoxicarbonilpropanotiol, 2-metoxietanotiol, 3-etoxipropanotiol, 4-metoxibutanotiol y alquiltioles inferiores C_1-C_4 sustituidos con hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcóxi inferior y amino.

15
20 Son ejemplos de los tioles representados cuando R_3 es fenilo, fenilo sustituido, naftilo o naftilo sustituido el benzenotiol, 4-clorobenzenotiol, 3,4-diclorobenzenotiol, 3-bromobenzenotiol, 4-metilbenzenotiol, 2,4-dimetilbenzenotiol, 3,4-dimetoxibenzenotiol, 4-t-butilbenzenotiol, 3-carboxibenzenotiol, 4-aminobenzenotiol, 4-fluorobenzenotiol, 4-cloro-3-hidroxi-benzenotiol, 2,4-diclorobenzenotiol, 1-naftilentiol, 2-naftilentiol, 4-metil-1-naftilentiol, 8-metil-2-naftilentiol y 4-bromo-1-naftilentiol.

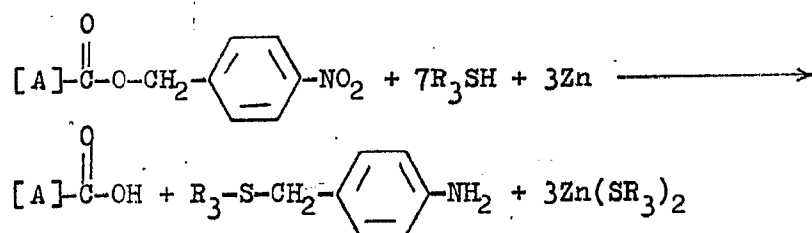
25
30 Son ejemplos de tioles heterocíclicos, por ejemplo, 2-piridintiol, 4-piridintiol, 2-quinolintiol, 4-metil-2-quinolintiol, 1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiol, 1-fenil-1H-

1 tetrazol-5-il-tiol, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiol, 2-
etil-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiol, 1,2,3-triazol-5-il-tiol,
2-etil-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiol, 1,2,3-triazol-5-il-tiol,
5 1,3-oxazol-2-il-tiol, 1,3-tiazol-2-il-tiol, 1-metil-1,3,4-
triazol-2-il-tiol, pirimidin-2-il-tiol, 2-mercaptobenzotiazol,
2-bencimidazol-tiol y 2-benzoxazol-tiol. Son ejemplos de
alquiltioles C₁-C₄ sustituidos con fenilo y naftilo el bencil-
tiol, 1-naftilmetanotiol, 1-feniletanotiol, 2-feniletano-
tiol, 4-clorobencil-tiol, 4-metilbencil-tiol, 4-hidroxifenil-
10 etanotiol, 4-fenilbutanotiol, 3-fenilbutanotiol y 2-fenil-
propanotiol.

El bencenotiol y los bencenotioles sustituidos, por
ejemplo 4-clorobencenotiol, son los tioles preferidos en es-
te procedimiento ya que mediante su uso se obtienen rendi-
15 mientos constantemente más altos de las cefalosporinas y
penicilinas en forma de ácido libre. También es un tiol pre-
ferido el 1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiol.

Como se ha indicado anteriormente, el procedimiento
es útil para la desesterificación del grupo éster p-nitro-
20 bencílico, el grupo éster trihaloetílico o el grupo éster
fenacílico (benzoilmetílico) de un compuesto de β -lactama
de Fórmula VIII. El término grupo éster trihaloetílico se
refiere a los grupos éster 2,2,2-tricloroetílico y 2,2,2-
tribromoetílico. Los grupos éster fenacílico sustituido
25 que pueden emplearse en el procedimiento son 4-clorofenaci-
lo, 4-metilfenacilo, 3,4-dimetoxifenacilo, 3-hidroxifenaci-
lo, 3-cloro-4-hidroxifenacilo y ésteres similares. El pro-
cedimiento de esta invención produce los máximos rendimien-
tos de los ácidos libres cuando el éster de partida es el
30 éster p-nitrobencílico (PNB).

1 La estequiometría de la desesterificación del éster
PNB está indicada en el siguiente esquema de reacción donde
A representa la acilamino- o amino-cefalosporina o pen-
nicilina a la que está unido el grupo éster en la posi-
5 ción 3 ó 4 y R₃ es el definido anteriormente:



10 Como indica la estequiometría del proceso de deseste-
rificación, para la desesterificación completa se requieren
por lo menos 3 moles de cinc y como mínimo 7 moles de tiol.
La reacción se lleva a cabo preferiblemente con 3 a 4 moles
de cinc y 7 a 10 moles de tiol por mol de éster de partida.
15 Pueden utilizarse cantidades de cinc y tiol superiores a
estas relaciones molares preferidas pero los grandes exce-
sos pueden complicar la recuperación del producto.

20 La estequiometría de la reducción de los ésteres tri-
haloetílico, fenacílico y fenacílico sustituido no ha sido
determinada totalmente; sin embargo, difiere de la descrita
anteriormente para el grupo éster p-nitrobencílico. No obs-
tante, las relaciones molares de tiol y cinc empleadas con
el éster pNB son también aplicables a la desesterificación
25 de los ésteres trihaloetílico y fenacílico.

El procedimiento de desesterificación de esta inven-
ción se realiza como sigue. El éster de cefalosporina o de
penicilina de Fórmula VIII se disuelve en el disolvente iner-
te, por ejemplo dimetilformamida, y se agregan a la solu-
30 ción de 7 a 10 moles del organotiol de Fórmula II por mol

1 de éster. Mientras se agita se añaden a la solución reaccio-
nante de 3 a 4 moles de cinc en polvo por mol de éster. En
general la reacción se inicia inmediatamente como indica un
brusco aumento de la temperatura. Con los tioles más ácidos,
5 por ejemplo bencenotiol, la temperatura asciende rápidamen-
te hasta unos 70-75°C; sin embargo, con los tioles menos áci-
dos la temperatura aumenta con más lentitud reflejando una
reacción menos rápida. Cuando la reacción ha cedido, como
indica el descenso de la temperatura, esta última se mantie-
ne entre 45 y 60°C mediante calefacción externa. En algunos
10 casos la reacción es completa después del aumento inicial
exotérmico de temperatura, como indica un cromatograma en
capa fina de una pequeña parte de la mezcla de reacción. En
las reacciones más lentas, la mezcla de reacción se calien-
ta a 45-65°C durante unas 2 a 6 horas después de la reac-
15 ción exotérmica inicial.

El curso de la reacción puede ser seguido por análi-
sis cromatográfico de una pequeña parte de la mezcla de
reacción retirada de vez en cuando durante el progreso de la
20 desesterificación. La cromatografía en capa fina realizada
sobre placas de gel de sílice constituye una técnica cromatográfica conveniente.

En el transcurso de la reacción, se digiere la canti-
dad estequiométrica de cinc y cualquier exceso queda en sus-
25 pensión en la mezcla de reacción. Esta última se filtra pa-
ra separar el cinc insoluble y generalmente se emplea un
auxiliar de filtración para clarificar la mezcla de reac-
ción. Cuando el éster de β -lactama de partida es un éster
PNB, la anilina producida secundariamente (como indica el
30 diagrama estequiométrico anterior) puede ser separada del

1 producto diluyendo el filtrado con agua, agregando un disol-
vente no miscible con agua como acetato de etilo en el que
sea soluble la penicilina o la cefalosporina en forma de
ácido libre, lavando la capa orgánica con ácido diluido co-
5 mo ácido clorhídrico al 5 % para separar el subproducto ani-
lina, lavando después la capa orgánica con agua, secando la
capa orgánica sobre un agente desecante adecuado como sul-
fato sódico y finalmente evaporando el extracto orgánico se-
co para obtener la penicilina o cefalosporina en forma de
10 ácido libre.

El producto puede ser purificado de nuevo por recris-
talización. Cuando el ácido libre producido es un compuesto
7-amino o un compuesto 7-acilamino con un grupo amino en la
cadena lateral, es decir, la cadena lateral de fenilglicilo,
15 la cefalosporina o penicilina ácida puede ser precipitada
selectivamente de la mezcla de reacción diluida con agua
y filtrada, mediante ajuste del pH al punto isoelectrico del
aminoácido libre obtenido.

Una realización preferida de esta invención comprende
20 la desesterificación del grupo éster p-nitrobencílico del
antibiótico cefalexina. En esta realización, el éster p-ni-
trobencílico de la cefalexina en forma de sal de ácido
p-toluensulfónico se disuelve en dimetilformamida y a la so-
lución se agrega un exceso 10 molar de bencenotiol. La so-
25 lución se agita a la temperatura ambiente y se agrega un
exceso de cinc en polvo. Cuando ha cedido la reacción exo-
térmica, la mezcla se agita durante 1 ó 2 horas y se filtra.
El filtrado se diluye con agua y el pH se ajusta a 6,5 por
adición de una amina orgánica básica como trietilamina.
30 Cristaliza la cefalexina del filtrado diluido en forma de

1 solvato de bis-DMF de la forma zwitteriónica. Esta forma
cristalina de la cefalexina ha sido descrita por Garbrecht
en la patente estadounidense 3.781.282.

5 En otra realización preferida de esta invención, el
hidrocloruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de
p-nitrobencilo (el éster PNB del 7-ADCA) se disuelve en di-
metilformamida y se añade bencenotiol a la solución. Agitan-
do a la temperatura ambiente, se agrega un exceso de cinc
en polvo a la solución. La reacción se lleva a cabo durante
10 1 hora aproximadamente y se filtra. El filtrado se diluye
con agua y se acidula a pH 1,8 con ácido clorhídrico. El
pH se reajusta a 4,0 con trietilamina y dejando en reposo
cristaliza lentamente el producto, 7-ADCA.

15 En otra realización de este invento, el éster p-nitro
bencílico del 6-APA se hace reaccionar en acetonitrilo con
1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiol y cinc en polvo mientras se
mantiene la temperatura por debajo de 50°C. La mezcla de
reacción se filtra para eliminar el exceso de cinc y el fil-
trado se diluye con agua. El pH se ajusta al punto isoeléct-
20 rico de 6 con trietilamina y el 6-APA precipitado se recu-
pera por filtración.

En otra realización de esta invención, el éster p-ni-
trobencílico de ampicilina se hace reaccionar en dimetil-
formamida con cinc y bencenotiol para formar la ampicilina.

25 Los ésteres de penicilina de Fórmula VIII que pueden
desesterificarse en el procedimiento de esta invención han
sido previamente descritos en la literatura de patentes y
se preparan por métodos conocidos.

30 Los rendimientos de ácido de β -lactama obtenidos con
diversos tioles (R_3SH) en la desesterificación del grupo

1 éster pNB están ilustrados en la siguiente Tabla I. El éster empleado es el éster pNB de la cefalexina en forma de sal de ácido p-toluensulfónico. En todos los casos se utiliza el disolvente preferido, la dimetilformamida.

5 La relación molar de R_3SH /éster pNB es de 10:1 y la de cinc en polvo/éster pNB es de 3 a 3,1:1.

TABLA I

Desesterificación del éster p-nitrobencílico del tosilato de cefalexina

<u>R_3SH</u>	<u>Rendimiento, %¹</u>
bencenotiol	93,8
2,5-diclorobencenotiol	86,0
4-metoxibencenotiol	88,3
1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiol	93,0
15 n-propiltiol	65,9
2-hidroxietanotiol	72,7

1) Los rendimientos están corregidos para los solvatos DMF.

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar mejor el procedimiento de esta invención.

EJEMPLO 1

20 A una solución agitada de 6,55 g (10 milimoles) de la sal de ácido p-toluensulfónico de 7-(D- α -amino- α -fenilacetil-amino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 10,2 ml (100 milimoles) de bencenotiol en 50 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) se añaden 1,95 g (30 milimoles) de cinc en polvo. La temperatura de la mezcla de reacción asciende a 75°C en 10 minutos y se ha disuelto casi la totalidad del cinc. Al cabo de 1 hora, la mezcla se filtra a través de una capa de auxiliar de filtración para eliminar las

25

30

1 trazas de cinc sin disolver y el filtro se lava con 25 ml de
DMF. El filtrado y las aguas de lavado se diluyen con 10 ml
de agua y el pH se ajusta a 6,5 con trietilamina. Cristali-
5 3-metil-3-cefem-4-carboxílico) de la solución en forma de
solvato de bis-DMF y se filtra, se lava con DMF y acetato
de etilo y se seca a vacío. El rendimiento de cristales pu-
ros blancos como la nieve es de 4,33 g (90 % del teórico).

EJEMPLO 2

10 A una suspensión agitada de 1,95 g (30 milimoles) de
cinc en polvo y 10,2 ml (100 milimoles) de bencenotiol en
50 ml de dimetilformamida se agrega una solución de hidro-
cloruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo. La temperatura de la mezcla de reacción asciende a
15 68°C en 2 minutos. Al cabo de 10 minutos la mezcla de reac-
ción es prácticamente transparente a excepción de algo de
cinc sin disolver y al enfriar comienza a cristalizar el pro-
ducto. Después de enfriar la mezcla de reacción a la tempe-
ratura ambiente se añaden 5,5 ml de agua y el pH se ajusta
20 a 1,8 con ácido clorhídrico concentrado. Todo el producto
cristalizado se redissuelve en forma de hidrocioruro y la so-
lución de color amarillo pálido se filtra para separar el
exceso de cinc. El filtrado (unos 90 ml) se diluye con 4 ml
de agua y el pH se ajusta a 4,0 con trietilamina. La solu-
25 ción se siembra con ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico
y el producto se deja cristalizar lentamente. Se filtra el
precipitado cristalino para dar 2,02 g (94,3 % del teórico)
de ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en forma de
30 sólido de color crema pálido.

EJEMPLO 3

1 A una solución agitada de 3,69 g (10 milimoles) de
hidrocloruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de
fenacilo y 10,2 ml de bencenotiol en 50 ml de dimetilforma-
5 mida se añaden 2,03 g de cinc en polvo. La temperatura de
la mezcla asciende a 43,5°C y después de que empieza a descen-
der, la mezcla se calienta a 55-60°C durante 30 minutos. Se
filtra la mezcla de reacción para separar el exceso de cinc
y el filtrado amarillo claro se diluye con agua (aproximada-
10 mente 10 % en volumen). El pH del filtrado se ajusta a 4,0
con trietilamina y se siembra con cristales de hidrocloruro
de 7-ADCA. Cuando el producto no cristaliza, el pH se ajusta
ta a 5,8. Cuando el producto no precipita al pH más alto,
la solución se acidula a pH 1,5 con ácido clorhídrico y des-
15 pués se ajusta a pH 4,0 con trietilamina. Después de rese-
mbrar la solución se añaden 10 ml de agua con lo que crista-
liza el producto lentamente. La solución se diluye con otros
10 ml de agua y después se agita durante 2 horas a la tem-
peratura ambiente aproximadamente, para completar la crista-
20 lización. Se filtra el producto y se lava con dimetilformami-
da y acetato de etilo y después se seca. El peso de produc-
to seco es 0,34 g (rendimiento 16 %) de ácido 7-amino-3-me-
til-3-cefem-4-carboxílico. La cromatografía en capa fina
del filtrado indica que permanece producto adicional en so-
25 lución.

EJEMPLO 4

30 A una solución agitada de 5,18 g (10 milimoles) de
p-toluensulfonato de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato
de 2,2,2-tricloroetilo y 10,2 ml (100 milimoles) de benceno-

1 tiol en 50 ml de dimetilformamida se añaden 2,03 g (31 milimoles) de cinc en polvo. La temperatura de la mezcla de reacción asciende a 47,5°C en 2 minutos. Al cabo de 30 minutos la mezcla de reacción se calienta a una temperatura comprendida entre 50 y 58°C durante 15 minutos y después se
5 agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se diluye con un volumen de agua aproximadamente igual al 10 % del volumen del filtrado. El pH se ajusta a 4,0 con trietilamina y se siembra
10 con 7-ADCA cristalino. Cuando el producto no cristaliza, el pH se ajusta a 5,0. Precipita el producto que se filtra y seca para dar 1,49 g (rendimiento 69,6 %) de ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en forma de sólido cristalino blanquecino.

15 EJEMPLO 5

A una solución agitada de 0,30 g (0,5 milimoles) de 7-fenoxiacetilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 0,51 ml (5 milimoles) de bencenotiol en 2,5 ml de dimetilformamida se añaden
20 0,1 g de cinc en polvo. Después de un período de inducción de varios minutos, la temperatura de la mezcla asciende a unos 50°C en 10 minutos. Se continúa agitando durante 30 minutos y la mezcla de reacción de color amarillo pálido se trata con 25 ml de acetato de etilo y se filtra. El filtrado se lava tres veces con 25 ml cada vez de ácido clorhídrico diluído y dos veces con 50 ml de agua cada vez. El filtrado lavado se evapora hasta formar un jarabe que se disuelve en 3 ml de acetato de etilo. Se agrega a la solución
25 de acetato de etilo una solución de 0,05 g de dihidrato de acetato de litio en 0,25 ml de metanol. El producto, ácido
30

1 7-fenoxiacetilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-
3-cefem-4-carboxílico, precipita en forma de 0,5 g de la
sal de litio.

5 La siguiente Tabla II contiene ejemplos adicionales
del proceso de desesterificación que puede llevarse a cabo
empleando las relaciones molares de tiol y cinc en polvo a
éster de cefalosporina empleadas en el Ejemplo 1.

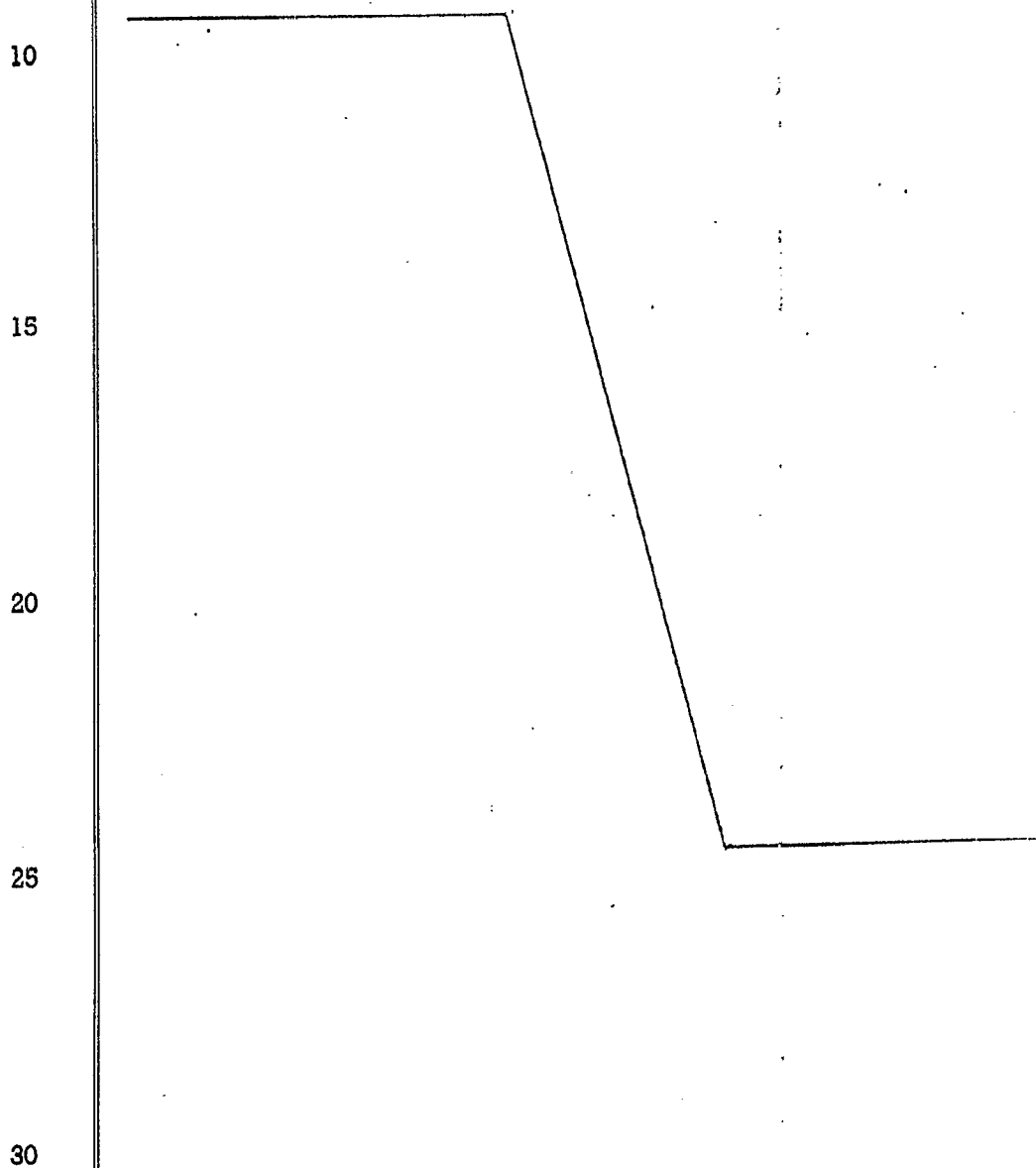


TABLE II

Ejemplo no	R	R ₁	R ₂	R ₃
6	H ₂ N	PNE ¹	-OCH ₃	fenilo
7	fenilglicilamino	pNB	-OCH ₃	fenilo
8	fenoxiacetilamino	TCE ²	-CH ₂ O-CH ₃	4-clorofenilo
9	fenilacetilamino	TBE ³	H	4-metoxifenilo
10	acetilamino	pNB	-CH ₃	4-bromofenilo
11	mandeloilamino	TCE	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	1-fenil-1H-tetrazol-2-ilo
12	tetrazol-1-acetilamino	pNB	-OCH ₃	n-butilo
13	H ₂ N-	pNB	Cl	fenilo
14	fenilglicilamino	TCE	5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-tiol	2-hidroxi-etilo
15	H ₂ N	TCE	H	fenilo
16	fenoxiacetilamino	pNB	-CH ₃	fenilo
17	fenoxiacetilamino	fenacilo	-CH ₃	fenilo
18	fenoxiacetilamino	4-clorofenacilo	-CH ₃	4-metilfenilo

1) p-nitrobencilo

2) 2,2,2-tricloroetilo

3) 2,2,2-tribromoetilo.

TABLE II

1
5
10
15
20
25
30

Ejemplo nº	R	R ₁	
6	H ₂ N	pNB ¹	-OGH ₃
7	fenilglicilamino	pNB	-OCH ₃
8	fenoxiacetilamino	TCE ²	-CH ₂ O-
9	fenilacetilamino	TBE ³	H
10	acetilamino	pNB	-CH ₃
11	mandeloilamino	TCE	-CH ₂ -O
12	tetrazol-1-acetilamino	pNB	-OCH ₃
13	H ₂ N-	pNB	Cl
14	fenilglicilamino	TCE	5-meti diazol
15	H ₂ N	TCE	H
16	fenoxiacetilamino	pNB	-CH ₃
17	fenoxiacetilamino	fenacilo	-CH ₃
18	fenoxiacetilamino	4-clorofena- cilo	-CH ₃

- 1) p-nitrobencilo
2) 2,2,2-tricloroetilo
3) 2,2,2-tribromoetilo.

TABLE II

R	R ₁	R ₂	R ₃
H ₂ N	pNB ¹	-OCH ₃	fenilo
amino	pNB	-OCH ₃	fenilo
amino	TCE ²	-CH ₂ O-CH ₃	4-clorofenilo
amino	TBE ³	H	4-metoxifenilo
	pNB	-CH ₃	4-bromofenilo
no	TCE	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	1-fenil-1H-tetrazol-2-ilo
acetilamino	pNB	-OCH ₃	n-butilo
H ₂ N-	pNB	Cl	fenilo
amino	TCE	5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-tiol	2-hidroxi etilo
H ₂ N	TCE	H	fenilo
amino	pNB	-CH ₃	fenilo
lamino	fenacilo	-CH ₃	fenilo
lamino	4-clorofenacilo	-CH ₃	4-metilfenilo

EJEMPLO 19

1 A una solución agitada de 1,20 g (2,95 milimoles) de
7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en
5 15 ml de dimetilformamida se añaden 3,3 g (20 milimoles) de
bencenotiol y 590 mg de cinc en polvo. La temperatura de la
mezcla de reacción aumenta al agregar el cinc. Cuando la
temperatura baja, la mezcla se agita durante 1 hora mientras
se mantiene la temperatura ligeramente por encima de la am-
biente mediante un baño de agua templada. Después se enfría
10 la mezcla de reacción y el producto cristaliza de la misma.
Se filtra el producto, se lava con acetona y se seca a va-
cío para dar 560 mg (rendimiento 81 %) de ácido 7-amino-3-
cloro-3-cefem-4-carboxílico. El producto está contaminado
con una pequeña cantidad de cinc en polvo.

EJEMPLO 20

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
se hace reaccionar 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-cloro-
3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en dimetilformamida
con bencenotiol y cinc en polvo y se aísla el ácido 7-(D- α -
20 amino- α -fenilacetilamino)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 21

25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 5, se hace reaccionar 7-fenoxiacetilamino-3-exometilen-
cefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en acetonitrilo con
bencenotiol y cinc en polvo y se aísla el ácido 7-fenoxi-
acetilamino-3-exometilencefam-4-carboxílico.

EJEMPLO 22

30 A una solución de 7-amino-3-exometilencefam-4-carboxi-
lato de p-nitrobencilo en tetrahidrofurano se añaden 4 equi-
valentes de cinc en polvo y 7 equivalentes de bencenotiol

1

y la mezcla se agita durante 2 horas. Se filtra la mezcla, se diluye el filtrado con agua y el ácido 7-amino-3-exometilencefam-4-carboxílico se precipita ajustando el pH a 3,5-4,5 aproximadamente con trietilamina y enfriando.

5

EJEMPLO 23

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se reduce el éster p-nitrobencílico de la ampicilina para formar ampicilina.

EJEMPLO 24

10

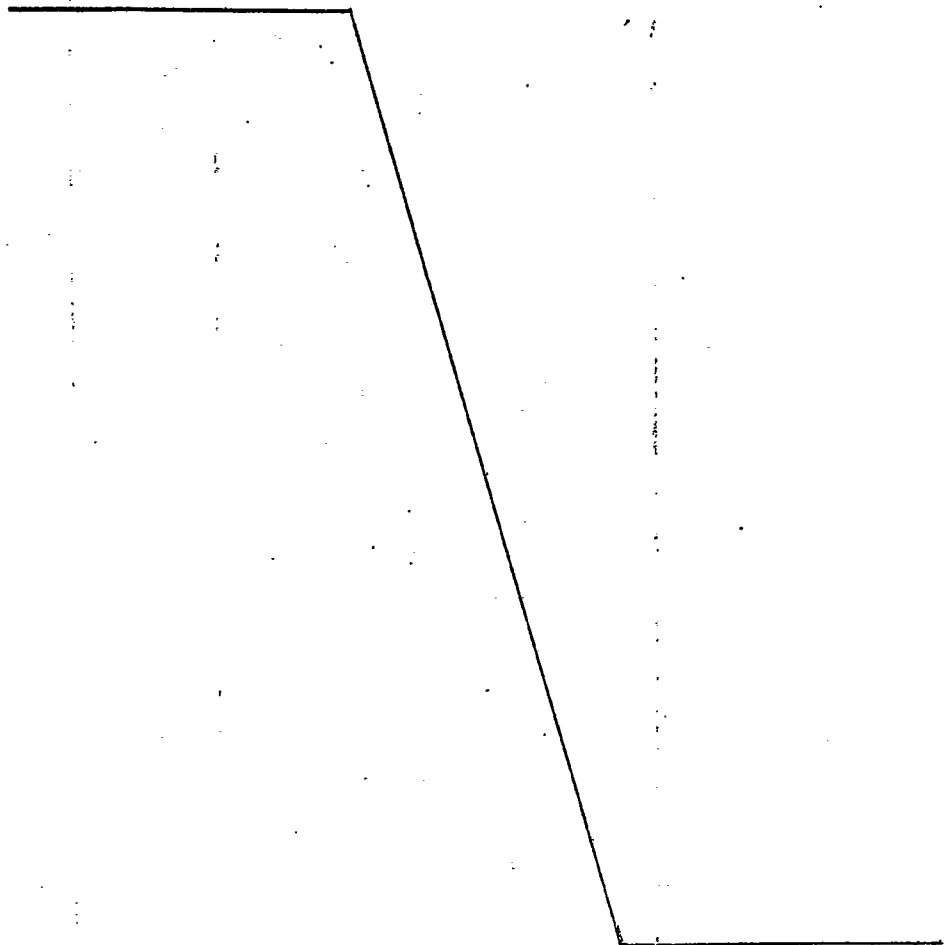
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, el 6-aminopenicilanato de 2,2,2-tricloroetilo se deseste-rifica para formar 6-APA.

15

20

25

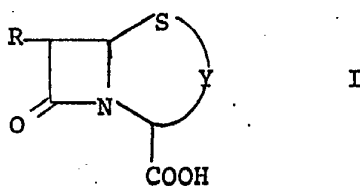
30



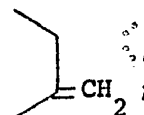
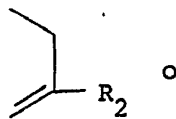
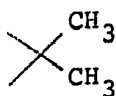
1 Em resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1.- Mejoras introducidas en un procedimiento para la preparación de un β -lactama-ácido de fórmula:



10 donde y es



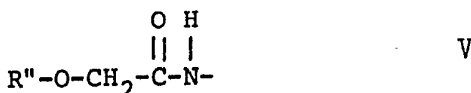
15 R es H₂N-, H₃N⁺-, ftalimido o succinimido; un grupo acilamino de fórmula



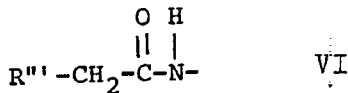
20 donde R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cianoacetilo; un grupo acilamino de fórmula



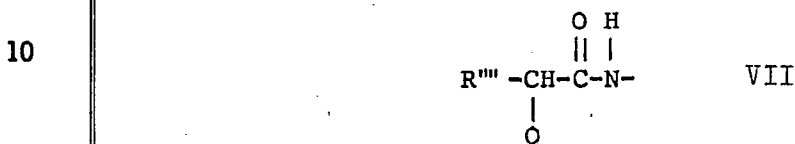
25 donde R'' es fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, amino o aminometilo; un grupo acilamino de fórmula



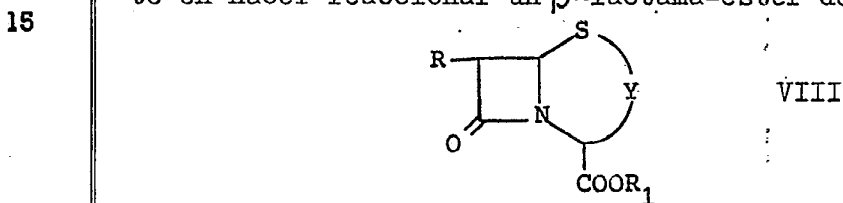
1 donde R'' tiene el significado dado anteriormente; un grupo acilamino de fórmula



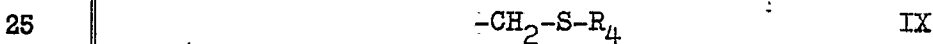
5 donde R''' tiene el mismo significado que R'' definido anteriormente y además puede ser 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 1-tetrazolilo; o un grupo acilaminox-sustituido de fórmula



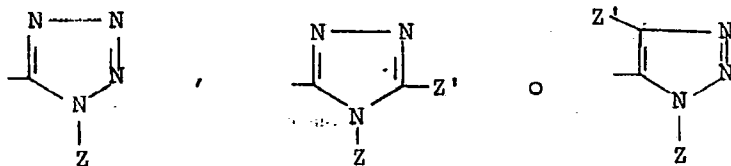
10 donde R''' es R'' y además puede ser 2-tienilo, 3-tienilo o 2-furilo y Q es -OH, -NH₂, -NH₃⁺, -COOH o -SO₃H; consistente en hacer reaccionar un β-lactama-éster de fórmula



15 donde R e Y son los definidos anteriormente y R₁ es p-nitro-bencilo, 2,2,2-trihaloetilo, fenacilo o fenacilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno o nitro; R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fenilo, alcoxi (C₁-C₄) metilo, alquil(C₁-C₄)tiometilo, cloro o bromo; o un grupo heterociclo-tiometilo de fórmula



25 donde R₄ es



30

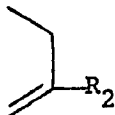
1 donde Z y Z' son independientemente hidrógeno, fenilo o
alquilo C₁-C₄, con 3 a 4 moles de zinc por mol de éster
en un disolvente inerte, cuya mejora se caracteriza por-
que la reacción se lleva a cabo en presencia de entre 3
5 y 4 moles de zinc y entre 7 a 10 moles por mol de éster
de un organotiol de fórmula



II

10 donde R₃ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₅-C₇ o alquilo
C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, carboxilo, alcoxi(C₁-C₄)carbo-
nilo, alcoxi C₁-C₄ o amino; fenilo o fenilo sustituido con
alquilo C₁-C₄, halógeno o alcoxi C₁-C₄; naftilo o naftilo
sustituido con alquilo C₁-C₄, halógeno o alcoxi C₁-C₄;
15 alquilo C₁-C₄ sustituido con fenilo o naftilo o fenilo o
naftilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halóge-
no, amino o carboxilo o bien R₃ es un grupo heterocíclico de
5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo formado por pi-
ridina, quinolina, pirimidina, imidazol, bencimidazol, oxa-
zol, tiazol, benzoxazol, benzotiazol, tetrazol, triazol,
20 oxadiazol y tiadiazol y los mismos grupos heterocíclicos
sustituidos con alquilo C₁-C₃ o fenilo.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, donde Y es



25 3.- Mejoras según la Reivindicación 2, donde R₁
es p-nitrobencilo.

4.- Mejoras según la Reivindicación 3, donde R₃
es fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi
C₁-C₄ o halógeno.

30 5.- Mejoras según la Reivindicación 4, donde R₃
es fenilo.

1 6.- Mejoras según la Reivindicación 2, donde R
es H₂N- o H₃N⁺- y R₂ es metilo, metoxi, cloro o metoximetilo.

5 7.- Mejoras según la Reivindicación 6, donde Y,
R y R₂ son los definidos en la Reivindicación 6, R₁ es p-nitrobencilo, y R₃ es el definido en la Reivindicación 4.

8.- Mejoras según la Reivindicación 7, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es hidrocloruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

10 9.- Mejoras según la Reivindicación 7, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

15 10.- Mejoras según la Reivindicación 6, donde Y, R y R₂ son los definidos en la Reivindicación 6, R₁ es 2,2,2-tricloroetilo y R₃ es el definido en la Reivindicación 4.

20 11.- Mejoras según la Reivindicación 10, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

12.- Mejoras según la Reivindicación 6, donde Y, R y R₂ son los definidos en la Reivindicación 6, R₁ es fenacilo, y R₃ es el definido en la Reivindicación 4.

25 13.- Mejoras según la Reivindicación 12, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es hidrocloruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo.

14.- Mejoras según la Reivindicación 2, donde Y y R₂ son los definidos en la Reivindicación 6 y R es un grupo acilamino de fórmula VII.

30 15.- Mejoras según la Reivindicación 14, donde

Dej

1 Y, R₂ y R son los definidos en la Reivindicación 14, R₁ es p-nitrobencilo o 2,2,2-tricloroetilo y R₃ es el definido en la Reivindicación 6.

5 16.- Mejoras según la Reivindicación 15, donde Y, R₂, R₁ y R son los definidos en la Reivindicación 15 y Q es. H₂N- o H₃N⁺-.

10 17. Mejoras según la Reivindicación 16, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-(D-α-amino-α-fenilacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

18.- Mejoras según la Reivindicación 17, donde el disolvente inerte es dimetilformamida o dimetilacetamida.

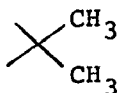
15 19.- Mejoras según la Reivindicación 2, donde Y es el definido en la Reivindicación 2, R es un grupo acilamino de fórmula V, R₁ es p-nitrobencilo o 2,2,2-tricloroetilo, y R₃ es el definido en la Reivindicación 4.

20 20.- Mejoras según la Reivindicación 19, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es 7-fenoxiacetilamino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

25 21.- Mejoras según la Reivindicación 2, donde Y y R₁ son los definidos en la Reivindicación 19, R es un grupo acilamino de fórmula VI, y R₃ es el definido en la Reivindicación 19.

22.- Mejoras según la Reivindicación 21, donde Y y R₁ son los definidos en la Reivindicación 21 y R es 2-tienil-acetilamino o fenilacetilamino.

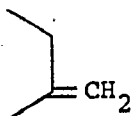
30 23.- Mejoras según la Reivindicación 1, donde Y es



1 24.- Mejoras según la Reivindicación 23, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es 6-(D- α -amino- α -fenilacetamido)penicilinato de p-nitrobencilo.

5 25.- Mejoras según la Reivindicación 23, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es 6-aminopenicilinato de p-nitrobencilo.

26.- Mejoras según la Reivindicación 1, donde Y es



10 R es H₂N-, H₃N⁺-, fenilacetilamino, fenoxiacetilamino, o 2-tienilacetilamino y R₁ es p-nitrobencilo.

27.- Mejoras según la Reivindicación 26, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es 7-amino-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobenciló.

15 28.- Mejoras según la Reivindicación 26, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es 7-fenoxiacetilamino-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

20 29.- Mejoras según la Reivindicación 17, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y el del compuesto de fórmula II es bencenotiol.

25 30.- Mejoras según la Reivindicación 29, donde el disolvente es dimetilformamida.

31.- Mejoras según la Reivindicación 30, donde la temperatura está comprendida entre la ambiente y 75°C.

32.- Mejoras según la Reivindicación 8, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es hidrocloreuro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, y el del compuesto de fórmula II es bencenotiol.

1 33.- Mejoras según la Reivindicación 32, donde el disolvente es dimetilformamida.

34.- Mejoras según la Reivindicación 33, donde la temperatura está comprendida entre la ambiente y 68°C.

5 35.- Mejoras según la Reivindicación 13, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es hidrocioruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo y el del compuesto de fórmula II es bencenotiol.

10 36.- Mejoras según la Reivindicación 35, donde el disolvente es dimetilformamida.

37.- Mejoras según la Reivindicación 36, donde la temperatura está comprendida entre la ambiente y 60°C.

15 38.- Mejoras según la Reivindicación 11, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetililo y el del compuesto de fórmula II es bencenotiol.

39.- Mejoras según la Reivindicación 38, donde el disolvente es dimetilformamida.

20 40.- Mejoras según la Reivindicación 39, donde la temperatura está comprendida entre la ambiente y 58°C.

41.- Mejoras según la Reivindicación 2, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es 7-fenoxiacetilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiolmetil)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

25 42.- Mejoras según la Reivindicación 41, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es 7-fenoxiacetilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y el del compuesto de fórmula II es bencenotiol.

30 43.- Mejoras según la Reivindicación 32, donde

1 el disolvente es dimetilformamida.

44.- Mejoras según la Reivindicación 43, donde la temperatura está comprendida entre la ambiente y 50°C.

5 45.- Mejoras según la Reivindicación 17, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y el del compuesto de fórmula II es 2,5-diclorobencenotiol.

10 46.- Mejoras según la Reivindicación 17, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y el del compuesto de fórmula II es 4-metoxibencenotiol.

15 47.- Mejoras según la Reivindicación 17, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y el del compuesto de fórmula II es 1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiol.

20 48.- Mejoras según la Reivindicación 17, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y el del compuesto de fórmula II es n-propiltiol.

25 49.- Mejoras, según la Reivindicación 17, donde el nombre del compuesto de fórmula VIII es p-toluensulfonato de 7-(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y el del compuesto de fórmula II es 2-hidroxietanotiol.

30 50.- Mejoras según cualquiera de las Reivindicaciones 45 a 49 donde el disolvente es dimetilformamida.

1

51.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 45 a 49, donde la temperatura inicial es la temperatura ambiente.

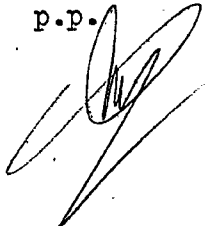
5

52.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN β -LACTAMA-ACIDO.

10

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

Madrid, 1 de Julio de 1977
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

30

