



ESPAÑA

10	ES	11	461095	10	A 1
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			28 JUL. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
..
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD//AGAK	..
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparaci3n de 3cidos aminocefalospor3nicos"		
71 SOLICITANTE (S)		
D. CLAUDIO PALOMO NICOLAU		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Maestro F3rez Cabrero n3 7, BARCELONA		
72 INVENTOR (ES)		
el propio solicitante		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
M. Curell Sufiol		

R-4052-7

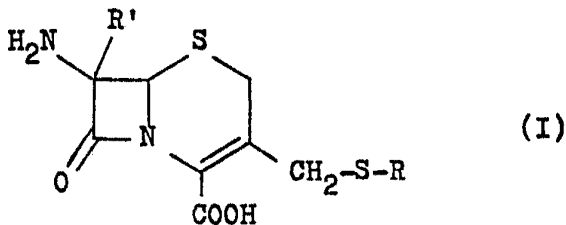
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de D. CLAUDIO PALOMO NICOLAU, de nacionalidad española, domiciliado en calle Maestro Pérez Cabrero, núm. 7, BARCELONA, por "Procedimiento para la preparación de ácidos aminocefalosporánicos" - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de ácidos aminocefalosporánicos, y particularmente los ácidos de la fórmula: - - - - -



15. donde R representa un grupo seleccionado entre un alquilo alquiltio de bajo peso molecular, aromático o heterocíclico y y R' un átomo de hidrógeno, un resto alquilo o un grupo alco-

xi. - - - - -

La importancia de estos compuestos es su aplicación como intermedios clave para la preparación de cefalosporinas, antibióticos de aplicación en medicina humana y veterinaria.-

- 5. El método usual para obtener cefalosporinas derivadas del compuesto de fórmula I consiste en la substitución del grupo acetoxi por reacción de la cefalosporina con tiol derivados de fórmula general: - - - - -

R-SH

(III)

- 10. donde R tiene la significación dada anteriormente. Tales procedimientos han sido descritos en patentes estadounidenses nºs. 3.278.531 y 3.446.803, española nº 431.009, austríaca nº 331.400 y canadiense nº 992.956; otra alternativa para la preparación de cefalosporinas consiste en la acilación de compuestos de la fórmula I como por ejemplo en la patente austríaca nº 331.400. - - - - -
- 15.

- 20. Ambos procedimientos utilizan el método que consiste en la substitución del grupo aciloxi, por un mercaptano, en una cefalosporina o en un ácido aminocefalosporánico; en este caso es conocido el procedimiento general descrito por De Marinis y colaboradores (J. Med. Chem; 19, 758, 1976) , donde se describe la reacción a un pH 7,4-7,8 en medio agua-acetona y utilizando luego los intermedios sin posterior pu-

rificación y con especial tratamiento para eliminar el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) residual. - - - - -

5. Varios inconvenientes presentan estas técnicas experimentales, para preparar los compuestos de fórmula (I) con elevada pureza, particularmente libres de resinas y contaminantes nocivos para la salud, además del rendimiento de transformación que experimenta una notable reducción durante el proceso de eliminación del grupo acilo de la cadena lateral, ya sea mediante métodos químicos o enzimáticos, y que en el caso de utilizar directamente el ácido amino cefalosporánico, para modificar el grupo C-3, el tratamiento de purificación mediante resinas intercambiadoras es muy complejo. - - - - -

10. Una de las principales dificultades de las reacciones de sustitución de la cadena en C-3 del ácido aminocefalosporánico, proviene de la presencia del grupo amino libre que al interaccionar con el núcleo de beta-lactama ocasiona subproductos no deseables, ampliamente conocidos por los expertos en la materia. - - - - -

15. Especialmente importantes son las transformaciones procedentes de fenómenos intramoleculares de ataque al núcleo de beta-lactama, que ocasiona grandes inconvenientes en la preparación de antibióticos con elevada pureza y excelentes rendimientos de transformación. Dichos fenómenos, provocados por la presencia de grupos alfa-amino y amido de la cadena lateral en C-7, han sido brillantemente demostrados por T. Ya-

20.

25.

mana y A. Tsuji (J. Pharm. Sciences, 65, 1563 (1976) en un conclusivo estudio sobre la degradación que experimentan las cefalosporinas, en función del pH ácido, neutro o alcalino, siendo muy importante la influencia de los sustituyentes en C-3. - - - - -

5.

Todos estos inconvenientes, se han logrado resolver con el procedimiento objeto de la presente invención que rinde compuestos de la fórmula (I), puros o de muy fácil purificación y excelentes rendimientos además de una realización específicamente sencilla que consiste en hacer reaccionar un compuesto aminocefalosporánico con un aldehído alifático, aromático o heterocíclico, en medio acuoso, por adición de una base orgánica o inorgánica resultando una solución que tratada con un compuesto de la siguiente fórmula general: - - - - -

10.

15.

R-SH

(III)

conduce unívocamente a la C-3 tiosustitución, principal objeto de la presente invención. - - - - -

20.

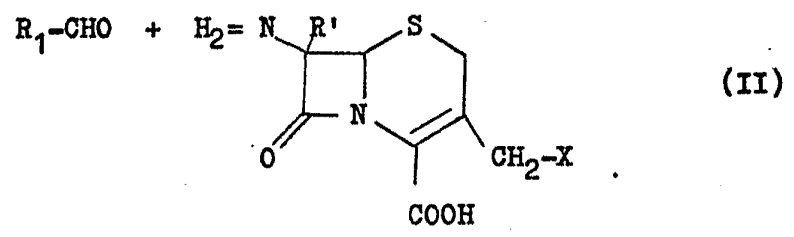
Es conocido que aldiminas aromáticas en C-6 y C-7 de ácidos de 6-aminopenicilánicos y 7-aminocefalosporánicos han sido ampliamente descritos en la literatura R. Reiner y P. Zeller (Helv. Chim. Acta 51, 1905, (1968), B. G. Christensen

5. y col. (Petrahedron Letters nº 5, 375, 1972; nº 48, 4917 (1972); nº 36, 3505 (1973), A.K. Mukerjee y A.K. Singh (Synthesis 9, 568, (1975) y Sankyo Comp., solicitud de patente francesa nº 75.35.009, con la exclusiva finalidad de preparar C-6 y C-7 alcoxi y alquil derivados, operando en solventes anhidros. - - - - -

10. Por la presante invención, se hace reaccionar una mezcla en proporciones estequiométricas de un aldehído y ácido aminocefalosporánico en agua, originando una solución a temperatura ambiente, por adición gradual de una base inorgánica u orgánica terciaria controlando el pH entre 6 y 6,8, y que esta solución al ser calentada entre 50 y 80°C puede rendir la correspondiente aldimina y cuya solución en presencia de reactivos nucleófilos experimenta sustitución en el metilo C-3, transformación que es independiente de que ocurra la previa total conversión en aldimina. - - - - -

20. Durante el periodo de calentamiento relativamente prolongado, 60 a 240 minutos según la temperatura, la sustitución en el metilo C-3 puede facilitar la conversión en aldimina, de manera que la reacción según el objeto de la presente invención, puede ser representada por el diagrama que se expondrá seguidamente según el esquema A, o el esquema B en el caso de sustitución más lenta en el metilo C-3, y donde R₁ es un grupo seleccionado entre alquilos de bajo peso molecular, núcleo aromático o heterocíclico y M un metal alcalino o una base orgánica terciaria preferentemente trietilamina para formar la sal del ácido. - - - - -

25.



5.

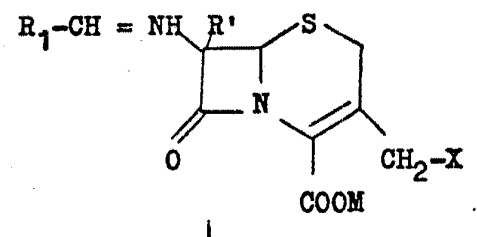
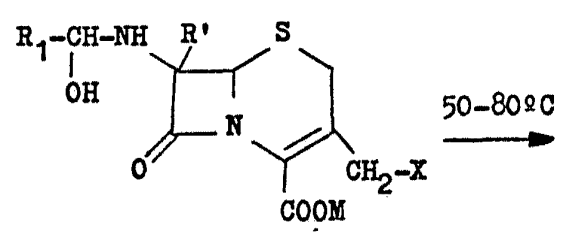
B A S E



ESQUEMA A

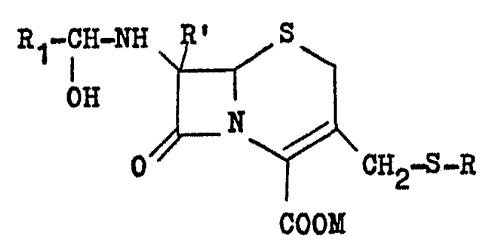
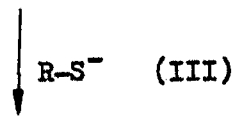
ESQUEMA B

10.



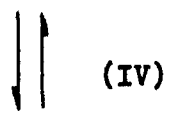
(II bis)

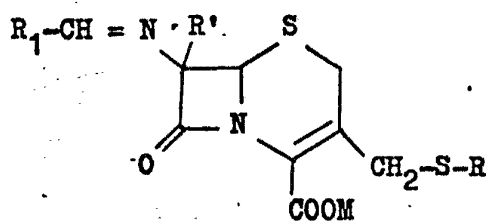
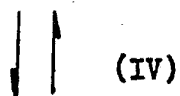
(II bis)



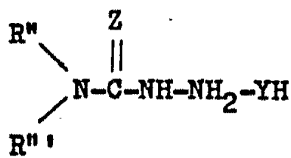
$R-S^-$
(III)

15.



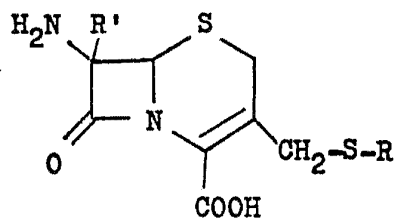


5.



(V)

10.



(I)

La solución acuosa de fórmula (II bis) se produce mediante la adición de bicarbonato sódico o hidróxido sódico o de trietilamina, a una suspensión de un aldehído y del ácido aminocefalosporánico de fórmula (II), donde X representa un elemento seleccionado entre el grupo de los halógenos, acetoxi y sulfonato, controlándose un pH entre 6,0 y 6,8. - - -

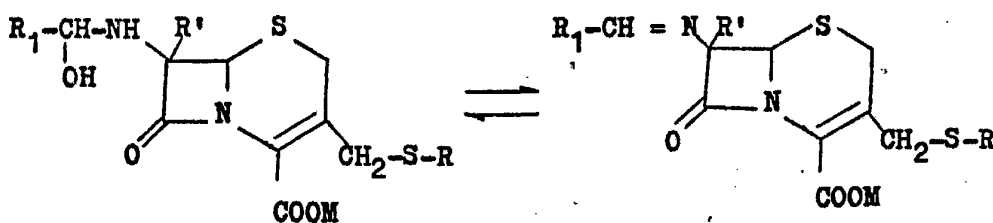
5.

Compuestos carbonílicos preferentes son benzaldehído, clorobenzaldehídos, nitrobenzaldehydos, aldehído salicílico, 2-hidroxi-naftalen-1-carboxialdehído, formaldehído, furfuraldehídos, acetaldehído, 2-tienaldehído, O-carboxi-benzaldehído, 4-hidroxi 3-5 diterbutil benzaldehído, especialmente los de mayor producción industrial y bajo costo. - - - - -

10.

La reacción de un compuesto de fórmula (III) con otro de la fórmula (II) de preferencia como sal sódica o de trietilamina produce una solución del compuesto de fórmula: - - - -

15.



donde R, R₁, M y R' tienen la significación dada anteriormente, siendo preferentemente R, heterociclos de cinco y seis eslabones con varios heteroelementos del grupo del nitrógeno,

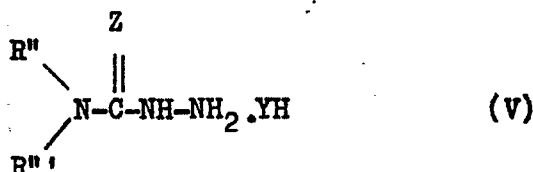
20.

oxígeno y azufre tales como furanos, tiofenos, pirroles, pirazoles, imidazoles, triazoles, tiazoles, isotiazoles, oxazoles, isoxazoles, tiadiazoles, oxadiazoles, tiatriazoles, oxatriazoles, tetrazoles, piridinas, pirazinas, pirimidinas, piridazinas, benzotiofenos, benzofuranos, indoles, indazoles, benzimidazoles, benzotiazoles, pirrolidina, purinas, quinoleinas, etc.

5.

A la solución resultante conteniendo el compuesto de fórmula IV, una vez completado el tiempo de reacción, a temperaturas de 50 a 80°C se adiciona un compuesto de fórmula general: - - - - -

10.



en el que R'' y R''' son restos alquilo y átomos de hidrógeno o un grupo arilo, Z un átomo de oxígeno o azufre e Y un resto ácido preferentemente el hidrocloreuro o sulfato, causando un precipitado del compuesto de fórmula (I) y el que resulta de la combinación del compuesto de fórmula (V) con el compuesto carbonílico. De los productos representados por la fórmula (V), son seleccionados preferentemente la semicarbazida, y tiosemi carbazida y de todos ellos particularmente la semicarbazida. La separación del precipitado en sus componentes se realiza convenientemente, agitando una suspensión con un solvente orgánico donde el compuesto de fórmula (I) es insoluble, y la

15.

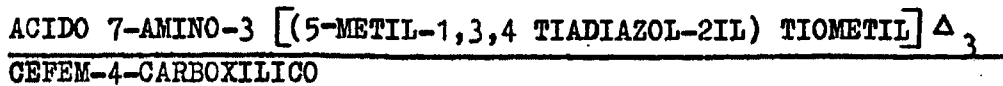
20.

semicarbazona soluble, descritos en la literatura y conocido de los expertos; también se puede proceder directamente con la solución de la mezcla de reacción adicionando una cantidad de solvente orgánico miscible con el agua, tales como la acetona, metanol y dimetoxietano entre otros, que facilitan selectivamente la precipitación del ácido aminocefalosporánico deseado.

5. Como es sabido la purificación de la mayoría de los compuestos de fórmula (I), es difícil y causa pérdida de rendimiento, tanto si se procede en medio ácido como alcalino, en cambio, formando nuevamente la solución de la mezcla de compuestos de fórmula (IV), se logra el tratamiento de purificación óptimo a pH entre 6 y 7, de donde se aísla el correspondiente ácido 7-aminocefalosporánico 3-tiometil substituido, según se ha descrito en la presente memoria. - - - - -

10. Para facilitar la comprensión de las precedentes ideas se describen seguidamente unos ejemplos de realización de la invención, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto de la protección legal que se solicita. - - - - -

15. EJEMPLO 1



A una suspensión de 8 gr. (2,94 cmol) de ácido 7-am

nocefalosporánico (7-ACA) en 400 ml. de agua desionizada, se vierten 2,95 ml. (2,94 cmol) de benzaldehido puro, se enfría a 0-5°C y a continuación se adicionan lentamente 2,9 ml. de hidróxido sódico (40%) hasta pH = 6,5 - 6,8. - - - - -

15. A continuación, la solución resultante, se vierte a la temperatura de 70°C, sobre una solución de la sal sódica del ácido 5-metil-2-mercaptotiadiazol previamente preparada por adición de 3 ml. de hidróxido sódico (40%) a una suspensión de 4,28g (3,24, cmol) del ácido en 100 ml de agua desionizada. - - - - -

10. La solución resultante se calienta a 50-55°C durante 120 minutos, después del cual se vierten 5 gr. de hidrocioruro de semicarbácida produciéndose al instante un abundante precipitado. Después de 15 minutos de agitación a la temperatura de 0-5°C se vierten 50 ml. de acetona y la mezcla resultante se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 60 minutos. A continuación se filtra, lava con 20 ml. de agua desionizada y después con 75 ml. de acetona; una vez secado rinde 9,25 gr. (91,4%) del compuesto del título con p.f. 205-210°C (d) y equivalente de neutralización correcto e indentidad del registro IR con una muestra analítica. - - - - -

15. EJEMPLO 2
ACIDO 7-AMINO-3 [(1, 3, 4 TIADIAZOL-2IL) TIOMETIL] Δ ₃ CEFEM
-4-CARBOXILICO

20. Procediendo como en el ejemplo anterior y substituyen

do el 5-metil-2- mercaptotiadiazol por 3,793 gr. (3,24 cmol) de 2-mercaptotiadiazol, el benzaldehido por 2,95 gr. de solución de formaldehido (30%) y el hidróxido sódico por las cantidades correspondientes de trietilamina (6,2 cmol. global) se
 5. aislan 3,14 gr. (35,2%) del compuesto del título caracterizado por espectroscopía IR. - - - - -

EJEMPLO 3

ACIDO 7-AMINO-3- [(5-TERBUTOXICARBONIL AMINOMETIL - 1, 3, 4 TIADIAZOL-2 IL)TIOMETIL]^Δ₃CEFEM-4-CARBOXILICO

10. A una solución de 7,44 gr. de ácido 5-terbutoxicarbo nilaminometil 1, 3, 4 tiadiazol-2-tiol en 60 ml. de acetona se adiciona una solución de 5,04 gr. de bicarbonato sódico en 200 ml. de agua desionizada y la mezcla de disoluciones se calienta a 65-70°C. - - - - -

15. A continuación se vierte una solución acuosa del 7-ACA y benzaldehido preparada según el ejemplo primero, y la mezcla resultante se calienta a 55-60°C durante 120 minutos., después del cual se adicionan 8 gr. de hidrobromuro de semicar bacida provocándose al instante un abundante precipitado que
 20. lavado con agua desionizada y después con acetona rinde 7,68 gr. del compuesto del título con pf. 220°C (d) e IR (Nujol, cm⁻¹) 1805, 1700, 1625 cm⁻¹. - - - - -

EJEMPLO 4

ACIDO 7-AMINO-3 [(5-METIL-1, 3, 4 TIADIAZOL-2IL) TIOMETIL]

Δ_3 -CEFEM-4-CARBOXILICO

5. Procediendo como en el ejemplo primero y substituyendo el correspondiente aldehido por 3,88 gr. (2,94 cmol.) de cinamaldehido se obtienen 9,15 gr. (90,4%) del compuesto del titulo caracterizado por espectroscopia IR. - - - - -

EJEMPLO 5

ACIDO 7-AMINO-3- [(5-AMINO METIL 1, 3, 4 TIADIAZOL 2 IL) TIOMETIL] Δ_3 -CEFEM-4-CARBOXILICO

10. Procediendo como en el ejemplo primero y substituyendo el correspondiente mercaptotidiazol por 4,88 gr. (3,25 cmol) de 2-mercapto-5-aminometil-1, 3, 4, tiadiazol, el benzaldehido por 4,133 gr. (2,94 cmol) de p-clorobenzaldehido, se aisla el compuesto del titulo 7,7 gr. (72,1%) que representa un equivalente de neutralización y el registro IR, ambos correctos. - -

15. EJEMPLO 6

ACIDO 7-AMINO-3 [(5-ACETAMIDOMETIL 1, 3, 4 TIADIAZOL-2IL) TIOMETIL] Δ_3 CEFEM-4-CARBOXILICO)

20. Siguiendo la técnica del ejemplo anterior y substituyendo el correspondiente mercaptodiazol por 6,278 gr. (3,25 cmol) de 2-mercapto-5-acetamidometil 1, 3, 4 tiadiazol, se aisla el compuesto del titulo 10,92 gr. (91,4%) que presenta un equivalente de neutralización y el registro IR, correcto en ambos. - - - - -

EJEMPLO 7

ACIDO 7-AMINO-3 [(4-MERCAPTOMETIL) 1, 2, 3 TRIAZOL] Δ_3 CEFEM-
-4-CARBOXILICO

5. Con 3,118 gr. (3,5 cmol) de 4-mercapto 1, 2, 3 triazol y 4 ml. de trietilamina en 100 ml de agua desionizada se prepara una solución que se hace reaccionar a la temperatura de 75°C, durante 60 minutos con otra solución obtenida tratando 8,0 gr. (2,94 cmol.) de 7-ACA en 400 ml. de agua desionizada, 4,44 gr. (2,94 cmol.) de p-nitrobenzaldehido y 4 ml. de trietilamina. - - - - -

10. Siguiendo el proceso de separación descrito en el ejemplo primero se obtienen 7,5 gr. (84,4%) del compuesto del título, caracterizado por espectroscopía IR y equivalente de neutralización correcto. - - - - -

EJEMPLO 8

15. ACIDO 7-AMINO-3 [(1-FENIL-1H-TETRAZOL-5IL) TIOMETIL] Δ_3 -CEFEM-
-4-CARBOXILICO

20. Procediendo como en el ejemplo primero y substituyendo el correspondiente mercaptodiazol por 5,345 gr. (3 cmol) del ácido 1-fenil-1H tetrazol 5 tiol, el 7-ACA por 8,617 gr. (2,94 cmol) de ácido 7-amino-3-bromometil- Δ_3 cefem-4-carboxílico, el hidróxido sódico por las cantidades correspondientes de trietilamina y a la mezcla de reacción se adiciona hidrocloruro de 4-fenilsemicarbacida en lugar de semicarbacida, se aisla

el compuesto del título 10,1 gr. (87,77%) que presenta un equivalente de neutralización y el registro IR, ambos correctos. -

EJEMPLO 9

ACIDO 7-AMINO-3 [(1-METIL-1H-TETRAZOL-5IL) TIOMETIL]₃ CEFEM-4-CARBOXILICO

5.

Se disuelven 4,644 gr. (4 cmol) de ácido 1-metil-1H-5-mercaptotetrazol en 50 ml. de agua desionizada por adición de 6,50 ml. de trietilamina, calentando suavemente. - - -

10.

A la solución anterior se vierte otra de 7-ACA y 3,2 ml. de salicilaldehído previamente preparada en agua y por adición de 4 ml. de trietilamina a la suspensión original. - - -

15.

A continuación se mantiene la mezcla de disoluciones a 50°C durante 120 minutos después del cual se adiciona otra solución acuosa de 8 g. de hidrocioruro de tiosemicarbacida a la misma temperatura, produciéndose un abundante precipitado, se agita durante 15 minutos y después se adicionan 50 ml. de etanol y se mantiene en agitación a 0-5°C durante 60 minutos después del cual se filtra lava con etanol caliente (100 ml.)

20.

y seca rindiendo 7,82 gr. (80,86%) del compuesto del título que presenta un equivalente de neutralización y registro IR, ambos correctos. - - - - -

EJEMPLO 10

ACIDO 7-AMINO-3 (FENIL-TIOMETIL)₃ CEFEM-4 CARBOXILICO

Procediendo como en el ejemplo primero y substituyen

do el correspondiente mercaptotiadiazol por 3,85 gr. (3,5 cmol) de mercaptofenil, el 7-ACA por 11,95 gr. (2,94 cmol) de ácido 7-amino-3-p-toluensulfonatometil- Δ_3 cefem-4 carboxílico, el benzaldehido por 5,06 gr. (2,94 cmol.) de 0-hidroxibenzaldehido y a la mezcla de reacción se adiciona hidrocloreuro de 4-dimetil semicarbacida en lugar de semicarbacida, se aísla el compuesto del título 8,60 gr. (90,5%), que presenta un equivalente de neutralización y el registro IR, ambos correctos. - - - - -

EJEMPLO 11

10. ACIDO 7-AMINO-3 [(OXAZOL-2IL) TIOMETIL] Δ_3 CEFEM-4-CARBOXILICO

Procediendo como en el ejemplo primero y substituyendo el correspondiente mercaptodiazol por 3,54 gr. (3,5 cmol) de 2-mercaptooxazol, el benzaldehido por 6,89 gr. (2,94 cmol) de 4-hidroxi-3,5-diterbutil benzaldehido, se aísla el compuesto del título 8,91 g. (96,45%), que presenta un equivalente de neutralización y el registro IR, ambos correctos. - - - - -

EJEMPLO 12

ACIDO 7-BETA-AMINO-7-ALFA-METOXI-3 [(1-METIL-1H-TETRAZOL-5IL) TIOMETIL] Δ_3 -CEFEM-4-CARBOXILICO

20. A una suspensión de 8,88 gr. (2,94 cmol) de ácido 7-beta-amino-7-alfa-metoxi-3-acetoximetil- Δ_3 -cefem-4-carboxílico (7-ACA-metoxi) en 300 ml. de agua desionizada, se vierten 2,95 ml. (2,94 cmol) de benzaldehido puro, se enfría a 0-5°C y a continuación se vierten 2,94 cmol de trietilamina hasta pH

6,5 - 6,8 - - - - -

A continuación, la solución resultante, se vierte a la temperatura de 60°C, sobre una solución de la sal de trietilamina del ácido 1-metil-1H-5-mercaptotetrazol preparada como en el ejemplo noveno. - - - - -

5.

La mezcla de disoluciones se calienta a 50°C durante 120 minutos, después del cual se vierten 5 gr. de hidrocloreuro de semicarbacida produciéndose al instante un abundante precipitado. Después de 15 minutos de agitación a la temperatura de 0-5°C se vierten 50 ml. de acetona y la mezcla resultante se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 60 minutos. A continuación se filtra lava con agua desionizada y después con 100 ml. de acetona; una vez secado rinde 9,2 gr. (95,03%) del compuesto del título caracterizado por espectroscopía IR y equivalente de neutralización, ambos correctos. - -

10.

15.

EJEMPLO 13

ACIDO 7-AMINO-3 $\left[\text{(PIRIMIDINA-5IL) TIOMETIL} \right] - \Delta_3$ -CEFEM-4-
-CARBOXILICO.

20.

Procediendo como en el ejemplo tercero y substituyendo el correspondiente mercaptodiazol por 3,92 gr. (3,5 cmol) de furfuraldehído, se obtienen 8,7 gr. (90,9%) del compuesto del título caracterizado por espectroscopía IR. - - - - -

EJEMPLO 14

ACIDO 7-AMINO-3 [(IMIDAZOL-2IL) TIOMETIL] Δ_3 -CEFEM-4-CARBOXILICO

5. Siguiendo la técnica del ejemplo primero y reemplazando el correspondiente mercapto derivado por 3,5 gr. (3,5 cmol) de 2-mercaptoimidazol por 4,33 gr. (2,94 cmol) de tricloroacetaldehído, se aislan 8,1 g (87,96%) del compuesto del título caracterizado por espectroscopía IR y equivalente de neutralización correcto. - - - - -

10. EJEMPLO 15

ACIDO 7-AMINO-3 [(1-CARBOXIMETIL-1-4-TETRAZOL-5IL) TIOMETIL] - Δ_3 -CEFEM-4-CARBOXILICO

15. A una suspensión de 7,308 gr. (2,94 cmol.) de ácido 7-amino-3-clorometil- Δ_3 -cefem-4-carboxílico en 400 ml. de agua desionizada, se vierten 2,95 ml. (2,94 cmol) de benzaldehído puro, y 4,3 ml. de trietilamina de forma gradual hasta pH 6,5 - - 6,8. - - - - -

20. A continuación, la solución resultante, se vierte a la temperatura de 70°C, sobre una solución de la sal de trietilamina del ácido 1-carboximetil-1H-tetrazol-5-tiol previamente preparada por adición de 4,8 ml. de trietilamina a una suspensión de 5,403 gr. (3 cmol) del ácido en 100 ml. de agua desionizada, y procediendo como en el ejemplo primero se obtienen 11,92 gr. (87,64%) del compuesto del título caracterizado por espectroscopía IR. - - - - -

25.

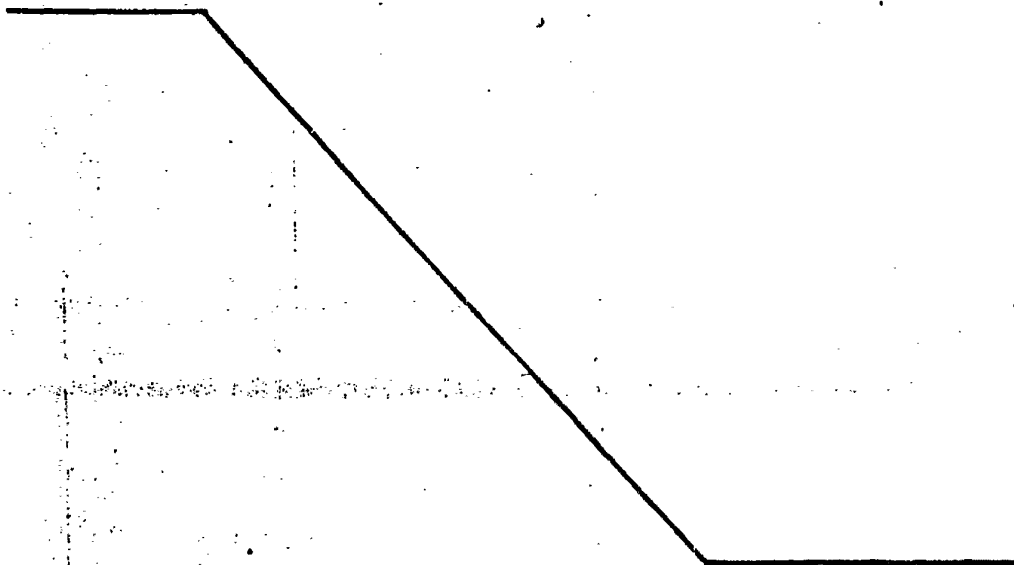
EJEMPLO 16

ACIDO 7-AMINO-3 [(PURINA-2IL) TIOMETIL]₃-CEFEM-4-CARBOXILICO

Con la técnica que se describe en el primer ejemplo substituyendo el correspondiente mercaptotiadiazol por 5,743 gr. (3,5 cmol) de 8-mercapto purina se obtienen 10,2 gr. (91,9%) del compuesto del título que presenta un equivalente de neutralización y el registro IR, ambos correctos. - - - - -

Descritas convenientemente las características de la invención se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad. - -

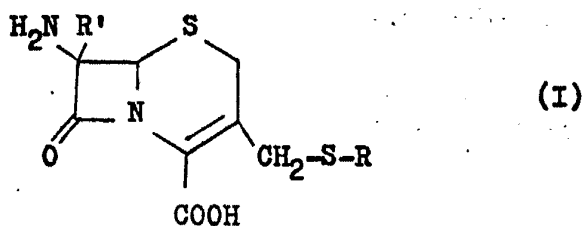
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos aminocefalosporánicos, concretamente de la siguiente fórmula general: - - - - -

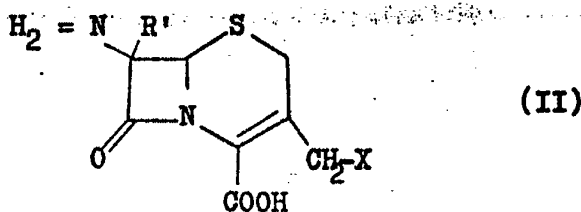
5.



10.

donde R' representa un hidrógeno, alquilo o alcoholóxico de uno a tres átomos de carbono, R es un resto seleccionado entre un fenilo, alquilo o alquiltío de bajo peso molecular, heterociclo de cinco o seis átomos; caracterizado porque, un compuesto de la fórmula: - - - - -

15.



20.

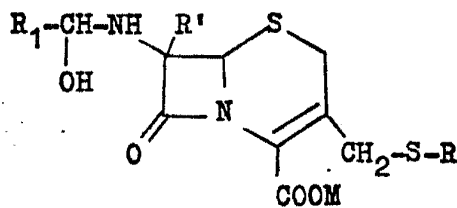
en la que R' tiene la significación dada anteriormente y X representa un grupo seleccionado entre un acetato, p-toluensulfonato, cloro o bromo el cual se hace reaccionar en agua con una mezcla de un aldehído e hidróxido sódico o trietilamina a

temperatura de 5 a 20°C y a la solución resultante a pH 6 - 6,8 se adiciona otra de un compuesto de la fórmula: - - - - -



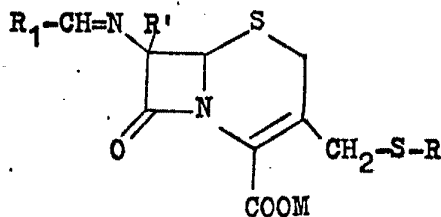
5. donde R tiene la significación dada anteriormente y M representa una base orgánica terciaria como la trietilamina o un metal alcalino como el sodio y a continuación se calienta con agitación a la temperatura de 40 a 80°C durante 60 a 240 minutos resultando un compuesto de la siguiente fórmula general: - - -

10.



(IV)

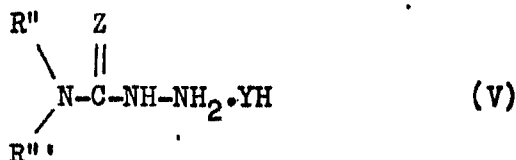
15.



20.

en la que R, R', M tienen la significación dada anteriormente y R₁ puede ser un elemento del grupo hidrógeno, fenilo, nafilo, fenilalquilo, 2-furilo, 2-tienilo, y a la solución de

fórmula (IV) se adiciona un compuesto de la siguiente fórmula general: - - - - -



5.

donde R'', R''' son hidrógenos, alquilos de uno a tres carbonos o un fenilo, Z un átomo de oxígeno o azufre y HY representa un haluro de hidrógeno, sulfúrico o fosfórico, produciendo un precipitado, que es lavado con acetona y secado, para rendir un ácido 7-aminocefalosporánico de la fórmula (I). - - - - -

10.

2.- Procedimiento para la preparación de ácidos aminocefalosporánicos, según la reivindicación primera, caracterizado por utilizar aldehidos como el formaldehido, benzaldehido, clorobenzaldehidos, nitrobenzaldehidos, aldehidos salicílicos, 2-hidroxi-naftalen-1-carboxialdehido, formaldehido, furfuraldehidos, acetaldehido, 2-tienilaldehido, O-carboxi-benzaldehido, 4-hidroxi 3-5-diterbutilbenzaldehido, y en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria para obtener una solución acuosa del compuesto de fórmula (IV), que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V), a temperaturas de 20 a 60°, para obtener un ácido aminocefalosporánico de la fórmula (I). - - - - -

15.

20.

3.- Procedimiento para la preparación de ácidos ami-

5. nocefalosporánicos, según la reivindicación primera, caracterizado por utilizar compuestos de fórmula (III), siendo R preferentemente, heterociclos de cinco o seis eslabones con varios heteroelementos como furanos, tiofenos, pirroles, pirazoles, imidazoles, triazoles, tiazoles, isotiazoles, oxazoles, isoxazoles, tiadiazoles, oxadiazoles, tiazotriazoles, oxatriazoles, tetrazoles, piridinas, pirazinas, pirimidinas, piridazinas, benzotiazoles, pirrolidina, purinas y quinoleinas, y en presencia de una base orgánica terciaria o inorgánica, para
10. obtener una solución acuosa del compuesto de fórmula (IV), que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V), a temperaturas de 20 a 60% para obtener un ácido aminocefalosporánico de fórmula (I). - - - - -

15. 4.- Procedimiento para la preparación de ácidos aminocefalosporánicos, según la reivindicación primera, caracterizado porque se hace reaccionar una solución de compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), preferentemente el hidrocloreto de semicarbácida, sulfato de fenilsemicarbácida, tiosemicarbácida, fosfato de tiosemicarbácida, a temperaturas de 20 a 60°, para obtener un ácido aminocefalosporánico
20. de fórmula (I). - - - - -

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS AMINOCEFALOSPORANICOS" - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

presente memoria que consta de veinticuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 28 JUL. 1977

P.A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

cpf

[Handwritten signature]