

- 6 NOV. 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11	NUMERO	468.942
22	FECHA DE PRESENTACION	19-4-1978

A1

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	49276/77		27-4-1977		Japón

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN METODO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO DE CEFEM"

71	SOLICITANTE (S)
	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (Case F-2338)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

72	INVENTOR (ES)
	Tatsuo Nishimura y Susumu Tsushima

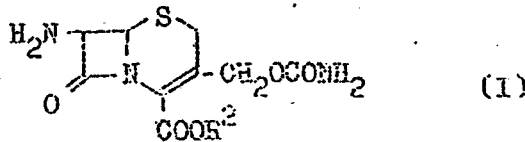
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.798)

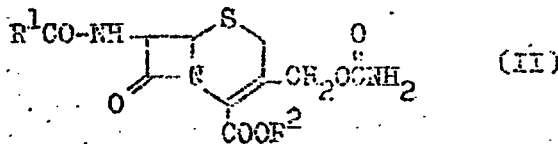
jga

POOR QUALITY

La presente invención se refiere a un método para producir compuestos de cefem. Más en particular, la presente invención se refiere a compuestos de cefem de la fórmula (I):



10 en la que  $R^2$  es hidrógeno o un resto éster, o una de sus sales que comprende someter a sililación un compuesto de la fórmula (II)



20 en la que  $R^1CO$  es un grupo acilo y  $R^2$  tiene el mismo significado que se ha definido arriba, o una de sus sales, con un agente de sililación para producir un compuesto sililado en el grupo carbamilo de la posición 3, hacer reaccionar el compuesto sililado con un agente de halogenación,

25 para producir el correspondiente compuesto de iminohalogenuro, hacer reaccionar el compuesto de iminohalogenuro con un alcohol alifático inferior, para producir el correspondiente compuesto de iminoéter, y someter el compuesto de iminoéter a solvolisis.

30 Los productos finales anteriores, en particu-

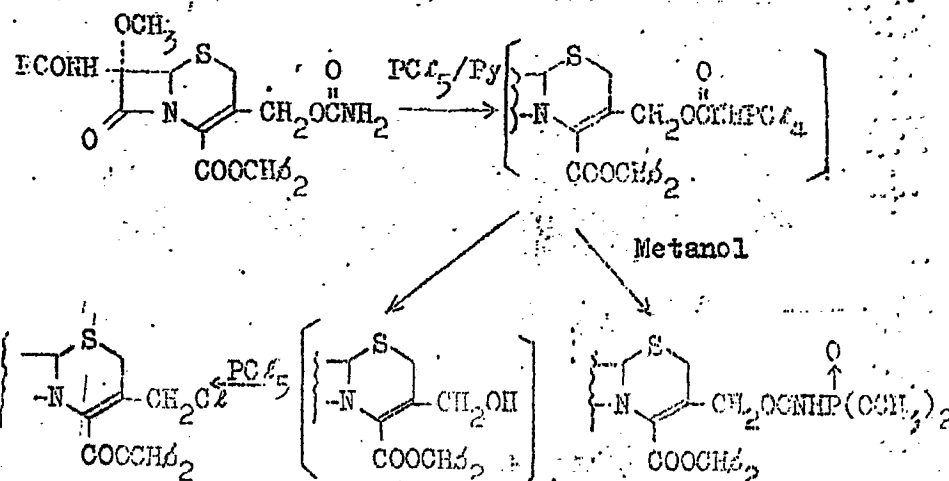
lar el ácido 7-amino-3-carbamoil-oximetil-3-cefem-4-carboxílico (es decir, el compuesto (I) en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno; al que se hace referencia algunas veces en lo que sigue, para abreviar, como 7-ACC) son importantes compuestos intermedios para la producción de antibióticos de cefalosporina, que tienen un grupo carbamoiloximetilo en la posición 3. Hasta ahora, se han descrito métodos para producir 7-ACC. Por ejemplo, la memoria expuesta a examen público de la solicitud de patente japonesa número 32829/  
10 /1973 enseña un método de producir 7-ACC, utilizando ácido 7-aminocefalosporánico (denominado en lo que sigue, para abreviar, 7-ACA) como material de partida. Sin embargo, este método no es ventajoso comercialmente, porque implica un gran número de etapas de producción, emplea un material de partida costoso (7-ACA) e implica una etapa de hidrólisis con esterasa. Hasta entonces, los autores del presente invento pensaban que el método de producir 7-ACC a partir de ácido 7-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (desacetil-cefalosporina C;   
15 denominado en lo que sigue algunas veces, para abreviar, DCPC), que se produce directamente por fermentación con alto rendimiento y con bajos costes de producción (Nature New Biology 246, 154(1973), solicitud de patente japonesa expuesta a examen público número 491/1974) era comercialmente el método más deseable para la finalidad. Pero este método todavía no es satisfactorio. Así, en este método, el grupo 3-hidroximetilo se convierte primeramente en un grupo carbamoiloximetilo y, seguidamente, el grupo 7-acilamida debe ser escindido para obtener 7-ACC, pero, en esta última reacción, el grupo carbamoilo reacciona con el  
20  
25  
30

reactivo de pentacloruro de fósforo utilizado para la escisión como se muestra seguidamente e impide la consecución de un resultado satisfactorio. (Tetrahedron Letters 1976, 2401).

5

10

15



[RCO=acilo;  $\phi$ =fenilo; y Py=piridina]

20

25

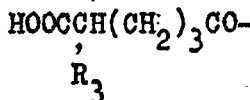
30

Los autores del presente invento estudiaron el problema anterior y encontraron por espectrometría de RMN el hecho de que el grupo carbamoilo en posición 3 del núcleo de cefalosporina es fácilmente sililado mediante un agente de sililación, y que el grupo carbamoilo sililado resiste el ataque del agente de halogenación, por ejemplo, pentacloruro de fósforo. Investigaciones adicionales basadas en los hallazgos anteriores, condujeron a los inventores a encontrar que se pueden producir compuestos de la fórmula general (I) incluido el 7-ACC, partiendo del DGPC como material de partida, con ventaja y a escala co-

mercial.

Estos hallazgos fueron seguidos por investigaciones adicionales, que dieron como resultado el perfeccionamiento de esta invención.

5 Haciendo referencia ahora a las fórmulas generales anteriores, el grupo acilo  $R_1CO$  puede ser cualquiera de los grupos acilo hasta ahora conocidos en la técnica de las penicilinas y de las cefalosporinas. Son preferidos, por ejemplo, el 5-amino-5-carboxivalerilo, el fenilacetilo, el fenoxiacetilo, etc. Los más deseables son los grupos acilo de la fórmula



(en la que  $R_3$  es un grupo amino protegido).

15 En las fórmulas anteriores, el grupo protector del amino  $R_3$  protegido puede ser cualquiera de los grupos protectores conocidos per se en la técnica de las cefalosporinas. Así, por ejemplo, ftaloilo, naftoilo, benzoilo, benzoilo sustituido por nitro, halógeno o alcohol inferior ( $C_{1-4}$ ) (por ejemplo, clorobenzoilo, para-nitrobenzoilo, toluoilo, para-terc-benzoilo, etc.), bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido por alcohol inferior ( $C_{1-4}$ ) (por ejemplo, para-terc-butilbencenosulfonilo, toluen sulfonilo, etc.), acilo sustituido por arilo (por ejemplo, fenilacetilo, fenoxiacetilo, etc.), canforsulfonilo, sulfonilo sustituido por alcohol (por ejemplo, metanosulfonilo, etc.), grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos halogeno-alifáticos o alifáticos (por ejemplo, acetilo, valerilo, caprilo, n-decanoilo, acrililo, pivaloilo, cloroacetilo, etc.), carboxilo esterificado (por ejemplo, terc-

20

25

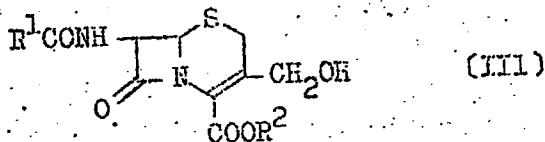
30

-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo,  $\beta$ -metilsulfoniletoxicarbonilo,  $\beta$ -metilsulfoniletoxicarbonilo, etc.), grupos carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo, etc.), los correspondientes grupos tiocarbamoilo, etc.

El grupo  $R_2$  es hidrógeno o un resto éster. El resto éster puede ser uno que se emplee convencionalmente en la técnica de la cefalosporina. Así,  $R_2$  puede ser por ejemplo benzhidrilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroétilo, para-nitrobencilo, cianometilo, metiltiometilo, metoximetilo, pivaloiloximetilo o similares. En vista de su fácil adquisición, es particularmente deseable emplear el compuesto en el que  $R_2$  es hidrógeno.

El compuesto de la fórmula general (I) puede formar sales con sus funciones amino o carboxilo. Así, puede formar sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, etc.; sales con ácidos orgánicos, tales como ácido para-toluensulfónico, ácido oxálico, etc.; sales con metales alcalinos o con metales alcalino-térreos, tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.; sales con bases orgánicas, tales como trietilamina, trimetilamina, trietanolamina, etc.

El compuesto (II) o una de sus sales que ha de ser empleado en el método de la presente invención, se prepara por carbamoilación de un compuesto de fórmula (III).

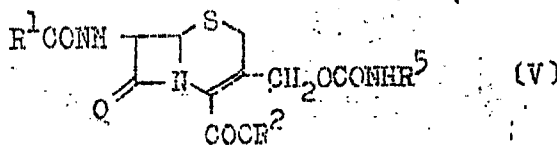


(en la que cada uno de los radicales  $R^1CO$  y  $R^2$  tiene el mismo significado que se ha definido antes) o una de sus sales:

Esta reacción puede llevarse a cabo por los procedimientos conocidos, por ejemplo, por el método descrito en las solicitudes de patentes japonesas, expuestas a examen público, N.º 16494/1972, N.º 81887/1973, N.º 67222/1973, N.º 67290/1973, N.º 32829/1973 y N.º 52083/1975. Así, para efectuar la carbamoylación normalmente se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (III) con un isocianato de fórmula general (IV):



(en la que  $R^5$  es un grupo sustituible por hidrógeno) para formar un compuesto de fórmula (V):



(en la que  $R^1CO$ ,  $R^2$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente) y, seguidamente,  $R^5$  en este compuesto (V) se sustituye por un átomo de hidrógeno para obtener un compuesto de fórmula general (II). La selección de un compuesto de fórmula general (V) y de las condiciones de reacción, puede efectuarse de acuerdo con las enseñanzas de las referencias bibliográficas de patentes anteriormente mencionadas. Entre los isocianatos ( $R^5NCO$ ) mencionados en la bibliografía de patentes anterior, son preferidos los compuestos en los que  $R^5$  es clorosulfonilo, monohalógenoace-

tilo, dihalógenoacetilo y trihalógenoacetilo, Como compuesto (IV), es particularmente deseable el isocianato de clorosulfonilo. Así, este compuesto se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (III) para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (V). Seguidamente, poniéndolo en contacto con agua en condiciones ácidas, puede convertirse fácilmente (V) en un compuesto de la fórmula general (II).

Debe entenderse que aunque una gran mayoría de los compuestos de la fórmula general (III) son compuestos conocidos, pueden producirse también fácilmente nuevos compuestos, por procedimientos análogos a los procedimientos conocidos.

El compuesto resultante de la fórmula general (II) se silila seguidamente. Esta sililación va acompañada por la reacción de un compuesto de la fórmula general (IV) con un agente de sililación.

El agente de sililación puede ser un compuesto de la fórmula:  $P^1P^2P^3Si.Hal$ , en la que cada uno de los  $P^1$ ,  $P^2$  y  $P^3$  son un resto hidrocarbonado, tal como un alcohilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, etc.), un grupo arilo, por ejemplo, fenilo, toliilo, etc.) o similares, y Hal es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y uno o dos de los  $P^1$ ,  $P^2$  y  $P^3$  puede ser halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y uno de los  $P^1$ ,  $P^2$  y  $P^3$  puede ser hidrógeno. Además, en el método de la presente invención puede utilizarse, como agente de sililación, hexa-alcohol( $C_1-C_4$ )ciclo-trisilazano, octa-alcohol( $C_1-C_4$ )ciclo-tetrasilazano, trialcohol( $C_1-C_4$ )sililacetamida, bis-tri-alcohol( $C_1-C_4$ )si-

lilacetamida. Los agentes de sililación preferidos son los alcohol( $C_1-C_4$ )trihalógenosilano (por ejemplo, cloruro de trimetilsililo), di-alcohol( $C_1-C_4$ )dihalógenosilano (por ejemplo dimetildiclorosilano), di-alcoxi( $C_1-C_4$ )dihalógenosilano (por ejemplo, dimetoxidiclorosilano, dietoxidiclorosilano), etc. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, picolina, N,N-dimetilanilina, etc.). Aunque la reacción transcurre en ausencia de un disolvente, se realiza ésta preferiblemente en un disolvente inerte, tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, etc. En relación con un mol de compuesto (II), el agente de sililación se emplea normalmente en exceso, preferiblemente en una cantidad de 1,2 a 2 veces los moles con relación a la cantidad teórica. La base se utiliza deseablemente en una proporción de aproximadamente 1 a 5 moles por compuesto (II). La temperatura de reacción está normalmente entre aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$  y la reacción se completa normalmente en aproximadamente una hora. Una vez que la reacción se ha completado, la mezcla de reacción, bien sea tal como está o después de haber sido concentrada hasta una concentración adecuada, se somete a la siguiente reacción. Mediante esta reacción de sililación, se introduce un grupo sililo en el grupo carbamilo. Cuando el grupo acilo ( $R^1\text{CO}$ ) tiene un grupo carboxilo libre y cuando  $R_2$  en el grupo  $\text{COOR}_2$  es hidrógeno, los grupos sililo se introducen también en aquellos grupos carboxilo, produciendo ésteres de sililo. En la solicitud de patente japonesa, expuesta a examen público, número 40899/1970 se indica que un éster de sililo es un excelente grupo pro-

ector para los grupos carboxi, en el caso de la separación de un grupo acilo.

Seguidamente, el compuesto sililado así obtenido se somete a una reacción para una escisión del enlace amida. Las diversas técnicas establecidas en la técnica de las cefalosporinas para dichas reacciones de escisión de amida, pueden ser utilizadas con esta finalidad. Por ejemplo, pueden seguirse, los métodos enseñados por la publicación de patente japonesa número 13862/1966 y por la solicitud de patente japonesa, expuesta al público, número 95292/1975 y Nº 96591/1975. El procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende convertir el compuesto sililado en un iminohalogenuro y, seguidamente, este último en un compuesto de iminoéter y, finalmente, someter el último a solvolisis, para obtener el compuesto de la fórmula general (I).

Así, en primer lugar, el compuesto sililado se hace reaccionar con un agente de halogenación, tal como pentacloruro de fósforo, para producir el iminohalogenuro. En relación con cada mol de compuesto sililado, se emplean aproximadamente de 1 a 4 moles de pentacloruro de fósforo. La temperatura de reacción es de aproximadamente  $-50^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $45^{\circ}\text{C}$ . La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, benceno o tolueno. Después de esta reacción para la producción de dicho iminohalogenuro, la mezcla de reacción se pone en contacto normalmente con un alcohol alifático inferior, para convertir el iminohalogenuro en el compuesto iminoéter. El alcohol puede ser, por ejemplo, metanol, etanol, n-butanol o similares. Esta

reacción se realiza normalmente en un disolvente inerte, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o similares, y a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $+45^{\circ}\text{C}$ . La reacción se completa normalmente en unos 10 minutos a una hora. El compuesto de iminoéter resultante se somete a solvolisis. La solvolisis se realiza usualmente, poniendo en contacto el compuesto de iminoéter con un alcohol, por ejemplo, dicho disolvente de alcohol alifático inferior, o agua o el alcohol alifático inferior y agua.

El enlace amida se escinde por solvolisis. El grupo o grupos silito se separan también por la acción del alcohol alifático inferior o del agua. Así, el compuesto (I) o su sal se produce con un excelente rendimiento de acuerdo con la presente invención. Esta solvolisis se lleva a cabo normalmente en condiciones ácidas. El disolvente se utiliza en exceso. La temperatura de reacción puede estar dentro del intervalo de aproximadamente  $-50^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $45^{\circ}\text{C}$ , completándose la reacción en aproximadamente 10 minutos a una hora. El estado ácido puede conseguirse mediante la presencia de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., en la mezcla de reacción. El valor de pH de la mezcla no es usualmente mayor que 1.

La reacción de escisión de la amida puede llevarse a cabo también, haciendo reaccionar dicho iminohalogenuro con sulfuro de hidrógeno o con tioacetamida, para obtener el derivado de tioamida, activando seguidamente esta tioamida y sometiendo este compuesto activado a solvolisis (por ejemplo, la memoria de la solicitud de patente ja

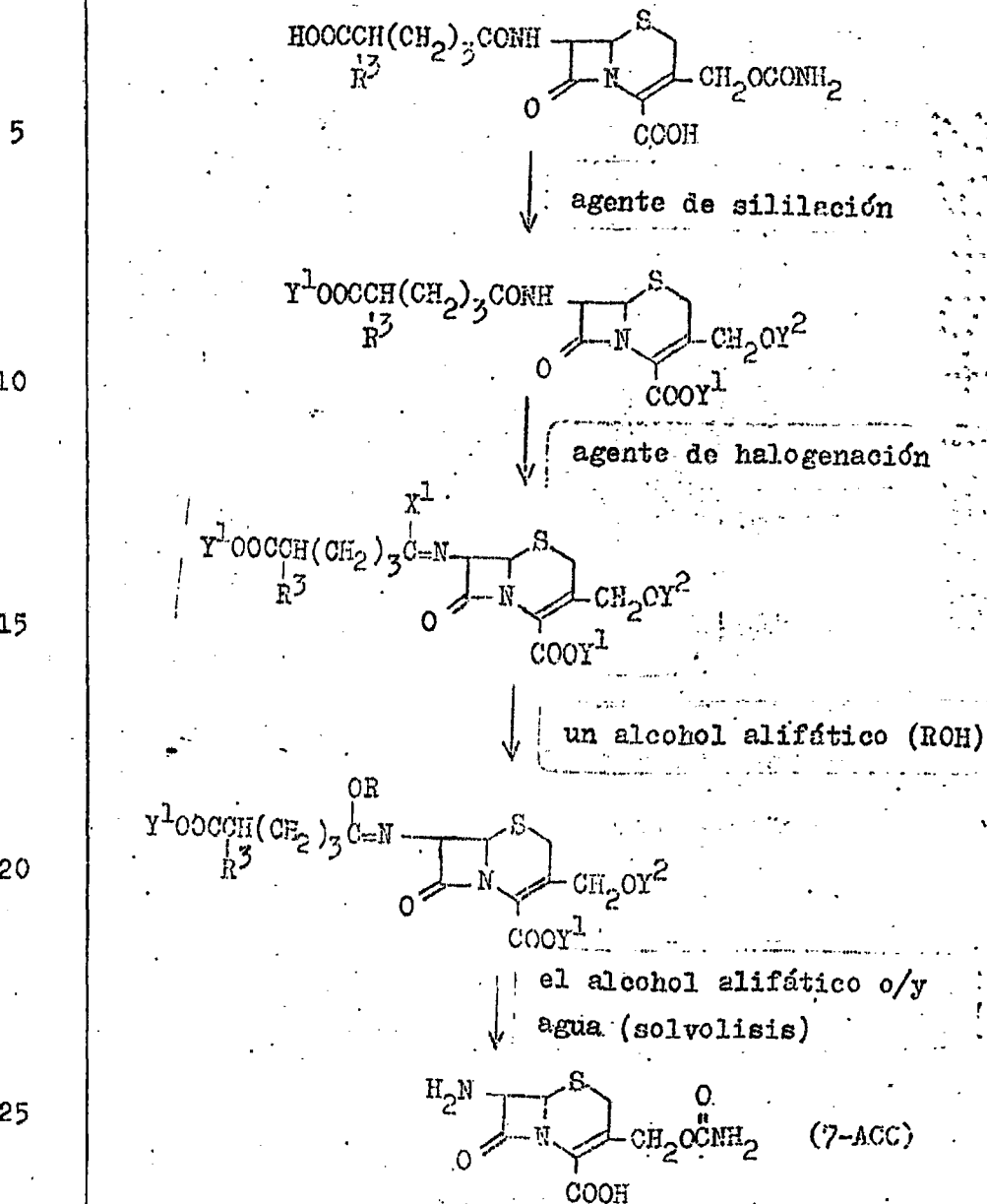
ponesa, expuesta a examen público, número 96591/1975). Las condiciones de reacción (temperatura de reacción, disolvente, etc.) entre el iminohalogenuro y el sulfuro de hidrógeno o tioacetamida, pueden ser similares a las condiciones utilizadas para las reacciones anteriormente mencionadas para la producción de compuestos de iminohalogenuro e iminoéter. El compuesto de tioamida puede ser activado, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con cloruro de triclorometanosulfenilo o con monocloruro de azufre. La solvolisis del compuesto así activado, se efectúa mediante exactamente el mismo método que la solvolisis de dicho compuesto de iminoéter, y da lugar al compuesto de la fórmula (I).

Cuando  $R^2$  en el compuesto resultante de la fórmula (I) es un resto éster, el compuesto en el cual  $R^2$  es hidrógeno, puede producirse, si se desea, separando el resto éster de una manera rutinaria, por ejemplo, por hidrólisis, descomposición con ácido, reducción o similares, de acuerdo con los métodos conocidos per se.

La solución que contiene el compuesto (I) puede ser sometida directamente a la siguiente reacción, o bien el compuesto (I) puede ser aislado de antemano. El aislamiento del compuesto (I) puede realizarse de una manera rutinaria. Por ejemplo, cuando se deja enfriar la mezcla de reacción en las proximidades de su punto isoeléctrico, se separa el 7-ACC de la mezcla. Este precipitado se recoge por filtración, se lava con un disolvente orgánico y agua, y se seca. Si se desea, el compuesto puede ser purificado adicionalmente, por un procedimiento muy conocido en sí.

Una buena realización de la presente invención

—puede mostrarse mediante el siguiente esquema de reacción.

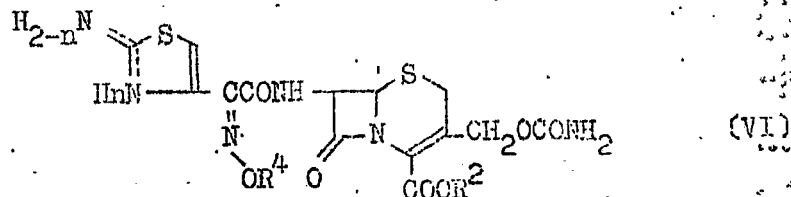


30 En el esquema anterior,  $\text{R}^3$  es un grupo amino protegido;  $\text{Y}^1$  es un grupo sililo;  $\text{Y}^2$  es un grupo carboxi

lo sililado;  $X^1$  es halógeno; y ROH es un alcohol alifático.

Los productos finales de la presente invención son útiles como materiales de partida para la producción de diversos compuestos cefem, que tienen excelentes propiedades antibacterianas. En particular, el 7-ACC y sus sales son valiosos como materiales de partida para la producción de antibióticos, que tienen la fórmula (VI)

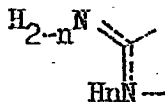
10



15

en la que  $n$  es un número comprendido en un margen de  $0 \leq n \leq 1$ , y  $R^4$  es hidrógeno o un alquilo inferior, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (VI) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con la función carboxilo o con el grupo representado por la fórmula:

20

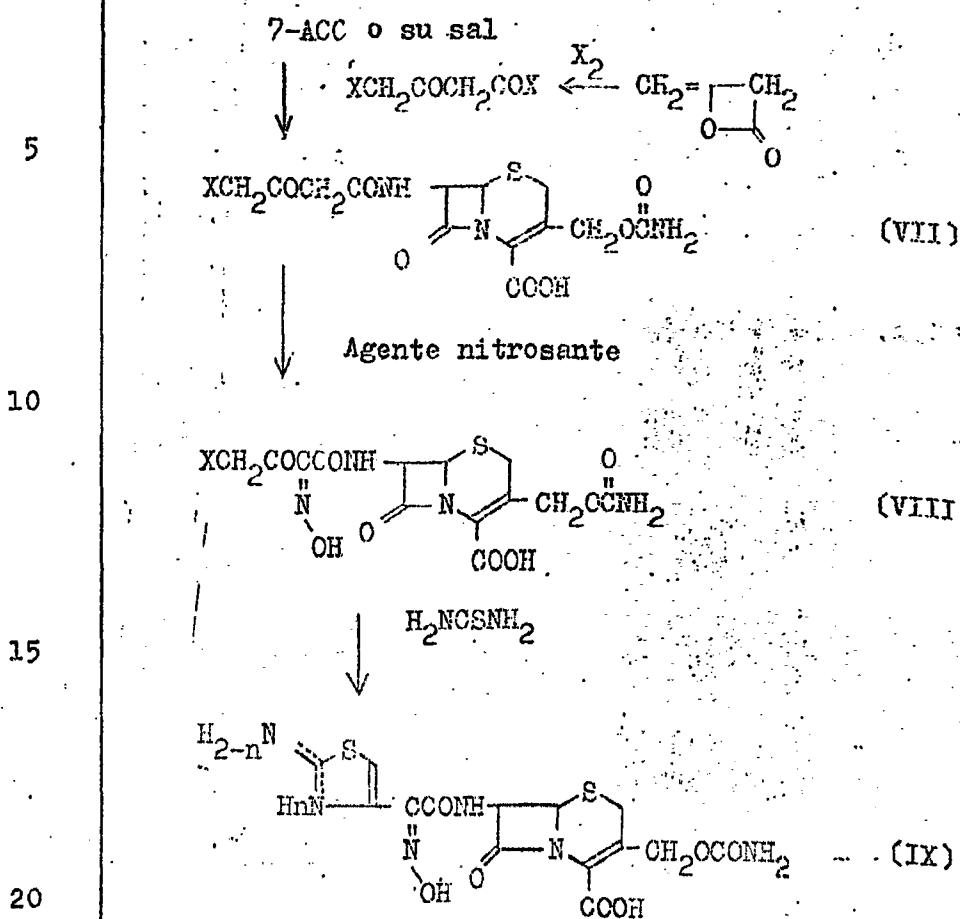


25

y las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales con los ácidos o bases antes mencionados en relación con el compuesto (I).

30

El compuesto de la fórmula (VI) en la que  $R^2$  es hidrógeno y  $R^4$  es hidrógeno, puede producirse, por ejemplo, mediante las siguientes etapas de reacción.



(en las que n tiene el significado definido en lo que antecede; X es cloro o bromo).

25

En la etapa de producción de un compuesto (VII) a partir de 7-ACC, este último se acila con 1 a 1,5 equivalentes molares de un halogenuro de 4-halógeno-3-oxo butirilo, para dar (VII). Esta reacción de acilación se efectúa en un disolvente, tal como dimetilformamida, diclorometano, dimetilacetamida, sulfoxido de dimetilo, cloro-

30

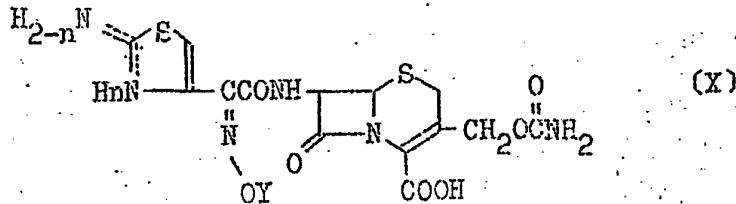
formo, acetonitrilo o similares, o en una mezcla de tales disolventes y en presencia de 1 a 3 equivalentes molares de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-dimetil-anilina, piridina o similares. Esta reacción se lleva a  
5 cabo a una temperatura comprendida entre  $-40^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente enfriando a una temperatura comprendida entre  $-40$  y  $0^{\circ}\text{C}$ . El compuesto (VII) obtenido se aísla en forma de cristales, por extracción y concentración, etc.

El compuesto (VII) se nitrosa seguidamente para dar (VIII). Específicamente, el compuesto (VII) se disuelve previamente en un disolvente, por ejemplo, ácido acético o ácido acético acuoso, y se añaden de 1 a 2 equivalentes molares de un agente de nitrosación, tal como nitrato sódico. La reacción se lleva a cabo de  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $+20^{\circ}\text{C}$ .

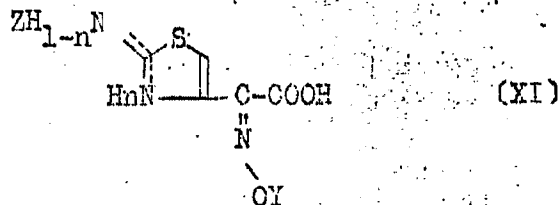
10 El compuesto (VIII) resultante se aísla en forma de polvo mediante operaciones de extracción y de transferencia de fase.

Seguidamente, (VIII) se hace reaccionar con 1 a 2 equivalentes molares de tiourea para producir (IX).  
20 Esta reacción se lleva a cabo a  $0-20^{\circ}\text{C}$ , en un disolvente, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo o similares, o en una mezcla de disolventes. El compuesto resultante (IX) se aísla y se purifica mediante procedimientos tales como extracción,  
25 transferencia de fase, ajuste de pH, cristalización, cromatografía en columna, etc.

Entre los compuestos de la fórmula (VI), se puede producir un compuesto (X), es decir el compuesto (VI) en el que  $R_2$  es hidrógeno y  $R^4$  es un grupo alcoholo inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo:  
30



10 (en la que Y es el alcoholo inferior mencionado antes; n tiene el significado definido en lo que antecede) por reacción de un ácido carboxílico de la fórmula (XI):



20 (en la que Y y n son como se han definido en lo que antecede; Z es hidrógeno o un grupo protector) o uno de sus derivados reactivos con 7-ACC. En el compuesto anterior (XI), el grupo protector Z está ilustrado por grupos acilo aromáticos, tales como benzoilo, benzoilo sustituido por halógeno, nitro o alcoholo inferior (C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo clorobenzoilo, para-nitrobenzoilo, para-terc-butilbenzoilo, toluoilo, etc.), naftolilo, fenilacetilo, fenoxiacetilo, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido por alcoholo inferior (C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo, para-terc-butilbencenosulfonilo, toluensulfonilo, etc.), canforsulfonilo, metanosulfonio, grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos o halógenoalifáticos [por ejemplo, acetilo, valerilo, caprililo, n-decanoilo, acrililo, pivaloilo, halógenoaceti

25

30

lo (por ejemplo, monocloroacetilo, monobromoacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, etc.), etc., grupos carboxilo esterificados (por ejemplo, etoxicarbonilo, terc-butiloxi carbonilo, isoborniloxycarbonilo, feniloxycarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, etc.), grupos carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo, etc.) y los correspondientes grupos tio carbamoilo. El ácido carboxílico así protegido o no protegido puede utilizarse, bien sea como está o como uno de sus derivados reactivos, como un agente de acilación para acilar el grupo 7-amino del compuesto (I). Así, el ácido libre (XI), una de sus sales con un metal alcalino o con un metal alcalino-térreo (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, etc.), o con una amina orgánica (por ejemplo, trimetilamina, piridina, etc.) o uno de sus derivados reactivos, tal como el halogenuro de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc.), anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mixto, amida activa, éster activado o similares, puede emplearse para los fines de la acilación antes mencionada. Como ejemplos de dicho éster activado pueden mencionarse el éster para-nitrofenílico, el éster 2,4-dinitrofenílico, el éster pentaclorofenílico, el éster de N-hidroxisuccinimida y el éster de N-hidroxi-ftalimida. El anhídrido de ácido mixto está ilustrado por anhídridos mixtos con monoésteres de ácido carbónico (por ejemplo, carbonato de monometilo, carbonato de monoisobutilo, etc.) y los anhídridos mixtos con ácidos alcanóicos inferiores que pueden estar sustituidos opcionalmente por halógeno (por ejemplo, ácido piválico, ácido tricloroacético, etc.).

30 Cuando el ácido carboxílico protegido o no protegido (XI)

-se emplea como está o en forma de una sal, se emplea un agente de condensación adecuado. Como ejemplos del agente de condensación pueden mencionarse carbodiimidas N,N'-disustituidas, tales como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, etc.; azolidas, tales como N,N'-carbonilimidazol, N,N'-tionimidimidazol, etc.; agentes de deshidratación, tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína, oxiclóruo de fósforo, alcoxiacetileno, etc.; sales de 2-halógenopiridinio (por ejemplo, metil-yoduro de 2-cloropiridinio, metil-yoduro de 2-fluoropiridinio, etc.), etc. Cuando se emplean tales agentes de condensación, la reacción parece transcurrir por vía de un derivado reactivo de ácido carboxílico (XI). La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente adecuado. Como ejemplos de dichos disolventes puede mencionarse los hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, cloruro de metileno, etc.; los éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, etc.; dimetilformamida, dimetilacetamida, acetona, agua y sus mezclas. La proporción de ácido carboxílico (XI) o uno de sus derivados reactivos es normalmente de aproximadamente 1 a algunos equivalentes molares por mol de compuesto (I). Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura en el intervalo de -50 a +40°C. Después de la reacción de acilación, puede separarse el grupo protector. La separación de un grupo protector del grupo amino puede efectuarse por procedimientos conocidos per se, por ejemplo, los procedimientos descritos en la solicitud de patente japonesa, expuesta a examen público, número 52083/1975, [Pure and Applied Chemistry 7, 335 (1963)] o por procedimientos análogos a éstos. Cuando, por ejemplo, el grupo protector Z es un grupo mono

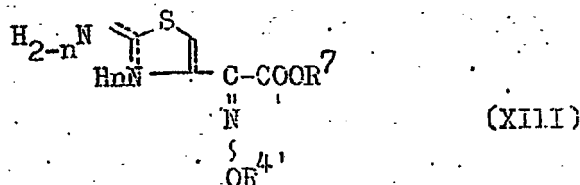
halogenoacetilo (por ejemplo, monocloroacetilo), la separación del monohalogenoacetilo desde el grupo amino puede efectuarse por reacción del compuesto acilado con su grupo amino así protegido con tiourea y un reactivo básico. Esta reacción se realiza normalmente en un disolvente en las proximidades de la temperatura ambiente y, en muchos casos se completa en una a diez y pico horas. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no interfiera con la reacción. Así, por ejemplo, pueden mencionarse los éteres (por ejemplo, éter etílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), los alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), los hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, dicloruro de metileno, etc.), los ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, etc.), las cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, etc.), el agua y mezclas de los mismos.

La reacción del compuesto protegido (X) con tiourea y un reactivo básico da como resultado un progreso selectivo y suave de la reacción para la separación de seada del grupo monohalogenoacetilo y, por ello, la formación del compuesto (X). El reactivo básico utilizable para esta reacción está ilustrado por las sales de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores con bases orgánicas o inorgánicas con valores de pKa no inferiores a 9,5, preferiblemente valores de pK comprendidos en el intervalo de 9,8 a 12,0. Como ejemplos de las sales de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores pueden mencionarse las sales de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores ( $C_{1-6}$ ) (por ejemplo, acetato sódico, acetato potásico, acetato cálcico,



-R<sup>4'</sup> es alcoholo inferior (por ejemplo metilo); R<sup>7</sup> es alcoholo inferior (C<sub>1-3</sub>) (por ejemplo etilo) con tiourea para obtener un derivado del ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacético de la fórmula general (XIII).

5



10

[en la que R<sup>4'</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido respectivamente arriba]. En este caso, el compuesto (XIII), se obtiene como mezcla de isómeros sin y anti. Esta reacción se lleva a cabo normalmente permitiendo que la tiourea actúe sobre el compuesto (XII) en un disolvente orgánico, tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano o similares, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada. La cantidad de tiourea puede ser de aproximadamente 1 a 3 moles por mol del compuesto (XII).

15

20

A partir de la mezcla resultante de dichas formas sin y anti del compuesto (XIII), puede separarse el isómero sin deseado y recuperarse por el método conocido per se o por el método descrito en la solicitud de patente japonesa número 18102/1976. El compuesto resultante (XI) en el que Z es hidrógeno, si se desea después de la introducción de un grupo Z protector por un procedimiento conocido per se, puede convertirse en un derivado reactivo del mismo por un procedimiento que es también muy conocido per se.

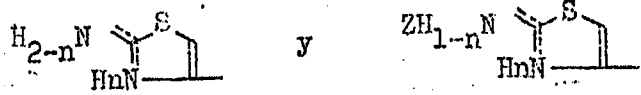
25

30

Es conveniente mencionar el hecho de que se

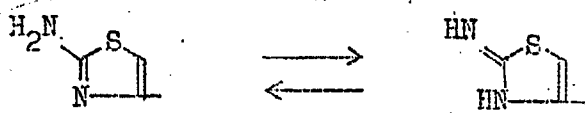
supone que, en las fórmulas anteriores, los restos de

5

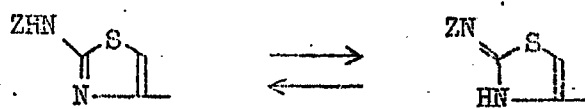


asumen cada uno de ellos una estructura tautómera de las formas 2-aminotiazol y 2-iminotiazolina, por lo que:

10



15



(forma 2-aminotiazol)

(forma 2-iminotiazolina)

20

Los compuestos (VI) y sus sales farmacológica-  
mente aceptables pueden ser administrados como inyecciones  
exactamente como los medicamentos conocidos de cefalospori-  
na y penicilina. Así, estos compuestos son nuevos compues-  
tos que tienen una excelente actividad contra un amplio es-  
pectro de microorganismos, incluyendo las bacterias gram-  
negativas tales como Escherichia coli, Serratia marcescens,  
25 Proteus rettgeri, Enterobacter cloacae, Citrobacter freun-  
dii, etc. y son resistentes a la  $\beta$ -lactamasa. Estos com-  
puestos pueden emplearse, por ejemplo, como desinfectantes  
para eliminar dichos microorganismos de los instrumentos  
quirúrgicos o como agentes terapéuticos para el tratamien-  
to de enfermedades infecciosas. Cuando se utiliza un com-

30

5 puesto (VI) o una sal del mismo como agente terapéutico para la terapia de enfermedades infecciosas, tales como intraperitoneales, de los órganos respiratorios, del tracto urinario y otras infecciones, puede ser administrado con seguridad, por vía parenteral, a los animales mamíferos incluido el hombre, el ratón y la rata, a un nivel de dosificación de 1 a 20 mg diarios por kg de peso corporal, en 3 a 4 tomas por día. Las formas de dosificación pueden ser convencionales. Así, por ejemplo, las preparaciones inyectables hechas por métodos conocidos per se pueden ser administradas bien sea por vía intramuscular o por vía intravenosa. El excipiente a emplear en tales preparaciones inyectables puede ser, por ejemplo, agua destilada o solución salina fisiológica.

10

15

#### Ejemplo 1

En 6 ml de diclorometano se suspenden 427 mg de 7-fenilacetamido-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido. Después de añadir 300 mg de piridina, se añaden adicionalmente 150 mg de dimetildiclorosilano, enfriando con hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora, con lo que se disuelve por completo el éster.

20

25

La solución se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  y, después de añadir 600 mg de pentacloruro de fósforo, se agita la mezcla durante 30 minutos. Durante este período de tiempo la temperatura sube a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se añaden 4 ml de metanol. A continuación, se agita durante 15 minutos, después de lo cual se añaden 6 ml de agua y 4 ml de tetrahidrofurano. Las capas se separan y

30

la capa acuosa se recoge, al tiempo que se extrae la capa orgánica con agua. Las capas acuosas se reúnen, se lavan una vez con diclorometano y se neutralizan con bicarbonato sódico. Seguidamente, se extraen con una mezcla disolvente de diclorometano y tetrahidrofurano, y el extracto se lava con cloruro sódico acuoso, se seca, se filtra y se concentra. Al residuo se añade éter de petróleo, con lo que se separan cristales. Mediante el procedimiento anterior se obtiene 7-amino-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, en forma de cristales que funden a 120-122°C.

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1775, 1728

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,53(2H, ABq,  $J=20\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 4,66(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 4,84(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,03(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 7-H), 6,55(2H, ancha-s.  $-\text{OCNH}_2$ ), 6,90(1H, s.  $-\text{CH}_2$ ), 7,39(10H, m).

#### Ejemplo 2

Se enfrían 8,6 litros de diclorometano a  $-30^\circ\text{C}$  en corrientes de nitrógeno gaseoso y se añade 1,7 kg de sal de di-trietilamina del ácido 7-(D-5-p-t-butilbenzamido-5-carboxivaleramido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico. La mezcla se agita y, seguidamente, se añaden 450 g de carbonato potásico anhidro y se ponen en suspensión.

A  $-25^\circ\text{C}$  se retira el baño de enfriamiento. Seguidamente, se añade 1 l de diclorometano que contiene 450 g de isocianato de clorosulfonilo, a lo largo de un período de unos 5 minutos, y se agita la mezcla a  $-10^\circ\text{C}$  durante 40 minutos. La mezcla se ajusta a pH 0,1 - 0,2 mediante la adición de ácido clorhídrico 3 N y se agita a la

-temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se ajusta a pH 2,7 con carbonato potásico y se extrae con 12 litros de tetrahidrofurano. Después de añadir 580 g de trietilamina se concentra el extracto, se disuelve en 15

5 litros de diclorometano, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra hasta obtener una sustancia siruposa. Por adición de 5 litros de éter el jarabe se convierte en polvo. Los polvos se recogen por filtración y se seca. Mediante el método anterior se obtiene

10 la sal de di-trietilamina del ácido 7-(D-5-p-t-butilbenzamido-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico en forma de 1,7 kg de polvo crudo. Aunque este producto incluye la lactona es completamente utilizable para la siguiente reacción de desacilación. Los 3 g de

15 polvo crudo anterior se recogen, se purifican por cromatografía en columna sobre Amberlite XAD-2 y Sephadex LH-20, y se liofilizan. El método anterior proporciona una calidad de alta pureza de sal de di-trietilamina del ácido 7-(D-5-p-t-butilbenzamido-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,12 g).

20 IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1770, 1330

RMN( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,13(18H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{Et}_3\text{Nx}_2$ ), 1,31(9H, s, t-Bu), 1,4-2,0(4H, m-  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$ ), 2,20(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ ), 2,91(12H, q,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{Et}_3\text{Nx}_2$ ),

25 3,17 & 3,48(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 4,24(1H, m,  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$ ), 4,66 & 4,87(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 4,94(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,50(1H, dd,  $J=5$  &  $8\text{Hz}$ , 7-H), 6,44(2H, ancha-s,  $-\text{CONH}_2$ ), 7,46(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , Arom-H), 7,79(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , Arom-H), 8,03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ), 8,64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ )

30

-Análisis elemental para:  $C_{38}H_{62}N_6O_9S.H_2O$

Calculado: C, 57,26; H, 8,09; N, 10,54

Encontrado: C, 57,17; H, 8,41; N, 10,38

En corriente de nitrógeno gaseoso se disuel-  
5 ven 1,7 kg de sal de di-trietilamina del ácido 7-(D-5-p-  
-t-butilbenzamido-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-  
-3-cefem-4-carboxílico en 7,3 litros de diclorometano y;  
seguidamente, se añaden 2,6 litros de N,N-dimetilanilina  
y 970 ml de dimetildiclorosilano. La mezcla se agita a  
10 20-30°C durante 40 minutos. Seguidamente, después de en-  
friar a -35°C, se añaden 1,25 kg de pentacloruro de fósfo-  
ro, en una sola dosis, y se agita la mezcla a -20°C duran-  
te 15 minutos. A continuación, se añaden 5,0 litros de me-  
tanol, gota a gota de -30 a -25°C, después de lo cual se  
15 agita a -20°C durante 20 minutos. Después de la adición  
de 4,0 litros de agua se agita adicionalmente la mezcla a  
10-13°C, durante 30 minutos. La mezcla se ajusta a pH 3,5  
con carbonato sódico al 20% y el precipitado resultante  
se recoge por filtración y se lava con 5 litros de diclo-  
20 rometano y 5 litros de metanol. Mediante el método ante-  
rior se obtiene ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-  
4-carboxílico en forma de 600 g de polvo crudo. El polvo  
se añade a 2 litros de ácido clorhídrico 4 N y, después  
de 15 minutos de agitación a la temperatura ambiente, se  
25 separan los insolubles por filtración. Al filtrado se aña-  
den 300 ml de acetato de etilo y la mezcla se ajusta a pH  
3,5 con carbonato sódico al 20%. Después de añadir 2 li-  
tros de metanol se agita la mezcla, enfriando con hielo,  
durante 30 minutos. Los cristales resultantes se recogen  
30 por filtración, se lavan tres veces con agua (300 ml) y 3

veces con acetona (400 ml). Por este procedimiento se obtiene ácido, 7-amino-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxílico (175 g) de gran pureza.

UV  $\lambda_{\max}$  (pH 6,5, fosfato) 265 nm ( $\epsilon$  7885)

5 IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1800, 1710, 1333

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,34 & 3,57(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 4,58 & 4,87(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 4,76(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 4,96(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 7-H), 6,50(2H, ancho-s, - $\text{CONH}_2$ )

10 Análisis elemental para:  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 38,29; H, 4,29; N, 14,89

Encontrado: C, 38,84; H, 4,25; N, 14,12

### Ejemplo 3

15 Se disuelven 5,21 g de ácido 7-(D-5-ftalimido-  
-5-carboxivaleramido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico  
en una mezcla (1:1 volumen/volumen) de tetrahidrofurano y  
diclorometano, y se enfría la solución a  $-35^\circ\text{C}$ . Seguida-  
mente, agitando, se añade una mezcla de 2 ml de isociana-  
20 to de clorosulfonylo y 2 ml de diclorometano, durante un  
periodo de 10 minutos. Durante este periodo de tiempo se  
mantiene la temperatura de  $-35$  a  $-30^\circ\text{C}$ . Seguidamente, se  
aumenta la temperatura a  $13^\circ\text{C}$  y, después de añadir 10 ml  
de ácido clorhídrico 3 N, se agita la mezcla durante 30 mi-  
25 nutos. Se añaden 30 ml de una solución acuosa saturada  
de cloruro sódico y se separa la capa orgánica. A esta  
capa orgánica se añaden 10 ml de una solución acuosa satu-  
rada de cloruro sódico y 10 ml de agua y, agitando, se  
ajusta la mezcla a pH 4,0, mediante la adición de carbona-  
30 to sódico acuoso. La capa acuosa se separa y se lava con

una mezcla de 20 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de dicloro  
metano. Se añaden nuevamente 50 ml de una mezcla de tetra  
hidrofurano y diclorometano (1:1 volumen/volumen) y, agi-  
tando, se añade ácido clorhídrico para llevar el pH a 2,5.  
5 Se separa la capa orgánica, se lava con una solución acuosa  
saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magné-  
sico anhidro y se concentra bajo presión reducida. El re-  
siduo de concentración se disuelve en 20 ml de tetrahidro-  
furano y se añaden 100 ml de acetato de etilo. La mezcla  
10 se concentra hasta unos 60 ml y el precipitado se separa  
por filtración. Al filtrado se añaden 200 ml de éter y el  
precipitado se recoge por filtración, se lava con éter y  
se seca sobre pentóxido de fósforo. Por el procedimiento  
anterior se obtiene ácido 7-(D-5-ftalimido-5-carboxivalera-  
15 mido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (4,6 g).  
IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1789, 1330  
RMN( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,26-2,36(6H, m,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ), 3,45(2H, ABq,  
J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 4,74(1H, t, J=7Hz,  $-\text{CH}-$ ), 4,77(2H,  
ABq, J=13Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,06(1H, d, J=5Hz, 6-H), 5,62  
20 (1H, dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,56(2H, s,  $\text{CONH}_2$ ), 7,92  
(4H, s, arom-H), 8,74(1H, d, J=8Hz,  $-\text{CONH}-$ )

Los 4,6 g de ácido 7-(D-5-ftalimido-5-carboxi-  
valeramido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico se  
disuelven en una mezcla de 30 ml de diclorometano, 1,8 ml  
25 de trietilamina y 6,5 ml de N,N-dimetilanilina. Seguida-  
mente, se añaden 3,0 ml de dimetildiclorosilano y se agita  
la mezcla a la temperatura ambiente durante una hora, des-  
pués de lo cual se enfría a  $-35^\circ\text{C}$  y se añaden 2,75 g de  
pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita de  $-30$  a  $-25^\circ\text{C}$   
30 durante 15 minutos, después de lo cual se enfría a  $-40^\circ\text{C}$  y

se añaden gradualmente 15 ml de metanol. Durante este tiempo la temperatura de la solución se mantiene entre -30 y -20°C.

5 A continuación, se agita la mezcla de -20 a -17°C durante 20 minutos, al cabo de los cuales se añaden 15 ml de agua. La mezcla se ajusta a pH 3,7 mediante la adición de carbonato sódico acuoso y se agita, enfriando con hielo, durante una hora. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con diclorometano, metanol  
10 y agua en el orden mencionado y se seca sobre pentóxido de fósforo. Mediante el procedimiento anterior se obtiene ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,70 g). El espectro infrarrojo de este producto coincide con el del producto obtenido en el Ejemplo 2.

15

#### Ejemplo 4

En 19 ml de agua se disuelven 7,0 g de desacetil-cefalosporina C sódica monohidrato, seguidos por la adición de 9 ml de tetrahydrofurano y 6,8 g de N-carboetoxiftalimida. Agitando se añade una solución acuosa de carbonato potásico, de modo que se mantenga el valor del pH de la mezcla a 9,1-9,3, durante 30 minutos, y a 9,7-9,8 durante una hora más. Después se añaden 26 ml de tetrahydrofurano y 32 ml de diclorometano y, enfriando con hielo y  
25 agitando, se añade ácido clorhídrico 3 N para llevar el pH a 2,5. Se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con una mezcla de 18 ml de tetrahydrofurano y 18 ml de diclorometano y se reúnen las capas orgánicas, se lavan con cloruro sódico acuoso, y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Seguidamente, se separa el disolvente por  
30

destilación, con lo que se obtiene un producto siruposo como residuo. Este residuo se disuelve en 25 ml de tetrahidrofurano y se añaden 25 ml de diclorometano. La mezcla se enfría a  $-35^{\circ}\text{C}$  y, agitando, se añade una mezcla de 2 ml de isocianato de clorosulfonilo y 2 ml de diclorometano, durante un período de 10 minutos. Durante este tiempo se mantiene la temperatura de la solución de  $-35$  a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Se aumenta la temperatura a  $13^{\circ}\text{C}$  a lo largo de un período de 30 minutos y, después de añadir 10 ml de ácido clorhídrico 3N, se agita la mezcla durante 30 minutos. Después de la adición de 30 ml de cloruro sódico acuoso se separa la capa orgánica, se lava con cloruro sódico acuoso y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la adición de 6,3 ml de trietilamina se separa el disolvente por destilación, para recoger un residuo siruposo. Este residuo se disuelve en 50 ml de diclorometano, añadiéndose después 13 ml de N,N-dimetilanilina y, seguidamente, 6 ml de dimetildiclorosilano. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante una hora. Seguidamente, se enfría la mezcla a  $-40^{\circ}\text{C}$  y, agitando, se añaden 5,5 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla se mantiene de  $-30$  a  $-25^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y, seguidamente, se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Se añaden gradualmente, a esta temperatura, 30 ml de metanol. Durante este tiempo se mantiene la temperatura de la solución de  $-30$  a  $-17^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se mantiene la temperatura a  $-17^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos, al cabo de los cuales se ajusta la mezcla a pH 3,7 con carbonato sódico acuoso, y se agita enfriando con hielo, durante una hora. El precipitado se recoge por filtración, se lava con diclorometano, metanol, agua y acetona, en el orden mencionado, y se seca

sobre pentóxido de fósforo. Por el procedimiento anterior se obtiene ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (2,32 g). Se encuentra que el espectro infrarrojo de este producto coincide con el del producto obtenido en el Ejemplo 2.

Ejemplo de referencia 1

Se suspenden en 2 ml de diclorometano, 139 mg de 7-fenil acetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo y, después de añadir 100 mg de piridina, se añaden 50 mg de dimetildiclorosilano, enfriando con hielo. La mezcla se agita durante unos 50 minutos para obtener una solución homogénea. Se añade una cantidad adicional de piridina (50 mg) y la mezcla se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$ , añadiéndose 200 mg de pentacloruro de fósforo. Seguidamente, enfriando con hielo, se agita la mezcla durante 30 minutos, después de lo cual se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añaden 2 ml de agua y 2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se separa en fases y se recoge la capa orgánica y se somete a ensayo por cromatografía de capa delgada. El cromatograma muestra solamente una mancha para el mismo valor  $R_f$  que el del compuesto de partida. La mezcla anterior se seca, se concentra y el residuo se trata con éter. Los cristales resultantes se recogen por filtración. El espectro infrarrojo de este producto coincide por completo con el del 7-fenilacetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

Se realiza la misma reacción que antes, empleando dimetildiclorosilano. La cromatografía de capa delgada de esta mezcla de productos de reacción no revela

ninguna mancha del compuesto de partida, poniéndose en evidencia la mancha de no emigración (disolvente revelador acetato de etilo : diclorometano = 8:2).

5

Ejemplo de referencia 2

(1) Se disuelven 189 g de dicetena en 945 ml de diclorometano y, enfriando a  $-50^{\circ}\text{C}$ , se introducen 159 g de cloro. Separadamente se disuelven 410 g de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y 334 g de trietilamina en una mezcla de 1,5 litros de dimetilformamida y 1,5 litros de diclorometano. Después de enfriar la solución a  $-25^{\circ}\text{C}$  se añade la mezcla de reacción anterior, gota a gota, a una temperatura que no sobrepase  $-18^{\circ}\text{C}$ , temperatura a la que se agita la mezcla durante 30 minutos. Seguidamente, se añaden a la mezcla de reacción anterior, 1 kg de ácido fosfórico, 3,75 litros de agua, 8,5 litros de metiletilcetona y 3 litros de acetato de etilo y, agitando, se añade hasta saturación cloruro sódico. Se recoge la capa orgánica y se extrae la capa de agua con 4,2 litros de metiletilcetona y 1,5 litros de acetato de etilo. Se mezclan las capas orgánicas, se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1,5 litros) y se deshidratan sobre sulfato magnésico anhidro. Seguidamente, se separa el disolvente por destilación y se añaden al residuo 500 ml de acetato de etilo. Los cristales resultantes se recogen por filtración y se secan. Por el procedimiento anterior se obtiene ácido 7-(3-oxo-4-clorobutirilamino)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (463 gramos).

30

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1773, 1745(sh.), 1720, 1660, 1540, 1335

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,42 & 3,66(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 3,60  
 (2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ ), 4,56(2H, s,  $\text{C}(\text{CH}_2)$ ), 4,64 &  
 4,94(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 5,12(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H),  
 5,68(1H, dd,  $J=5$  &  $8\text{Hz}$ , 7-H), 6,52(2H, ancha-s,  $\text{CONH}_2$ ),  
 9,02(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

5

(2) En una mezcla de 2,8 litros de ácido acético y 0,7 litros de agua se ponen en suspensión 463 g de ácido 7-(3-oxo-4-clorobutirilamino)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y se añaden, durante un período de aproximadamente 10 minutos, 81,5 g de nitrito sódico, manteniendo la temperatura a  $0-3^\circ\text{C}$ . Una vez completada la adición se agita la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, después de lo cual se añaden 500 ml de ácido fosfórico, 15 litros de acetato de etilo y 4,5 litros de agua. Seguidamente, se añade cloruro sódico hasta saturación. Se recoge la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con 5 litros de acetato de etilo. Se reúnen las capas orgánicas, se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3,5 litros) y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por destilación y se añaden 500 ml de diclorometano y 2 litros de éter de petróleo. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca. Por este procedimiento se obtiene ácido 7-(2-hidroxiimino-3-oxo-4-clorobutirilamino)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (433 g).

10

15

20

25

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1785, 1730(sh), 1715, 1660, 1545, 1330  
 RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,42 & 3,64(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 4,62 &  
 4,92(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 4,81(2H, s,  $\text{C}(\text{CH}_2)$ ),  
 5,15(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H), 5,78(1H, dd,  $J=5$  &  $8\text{Hz}$ , 7-H),  
 6,52(2H, ancha-s,  $\text{CONH}_2$ ), 9,26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ),

30

13,12(1H, s, =N-OH).

(3) En 600 ml de dimetilacetamida se ponen en sus-  
pensión 400 g de ácido 7-(2-hidroxiimino-3-oxo-4-clorobuti-  
rilamino)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isóme-  
ro sin) junto con 76,1 g de tiourea. La suspensión se agi-  
ta a la temperatura ambiente durante 6 horas, al cabo de  
las cuales se añaden 3 litros de éter. Después de agitar  
se desecha el líquido sobrenadante.

Se añaden 2 l de metanol a la mezcla residual.  
La mezcla resultante se añade, gota a gota, a 24 litros de  
acetato de etilo. El precipitado resultante se recoge por  
filtración, se disuelve en 1 l de metanol y se añade gota  
a gota a 20 litros de acetato de etilo. El precipitado se  
recoge por filtración y se seca. Este precipitado se di-  
suelve en una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódi-  
co (160 g) y se cromatografía sobre una columna de Amberli-  
te XAD-2. El revelado se realiza con agua y las fracciones  
activas se reúnen, se concentran y se liofilizan. El lio-  
filizado se purifica por cromatografía en columna sobre  
Sephadex LH-20. Las fracciones activas se concentran y se  
liofilizan. Por el procedimiento anterior se obtiene  
7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido-7-3-  
-carbamoiloximetil 3-cefem-4-carboxilato sódico (isómero  
sin) (118,5 g).

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1770, 1710, 1670, 1610, 1540, 1330

RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,39 & 3,70(2H, ABq, J=18Hz, 2- $\text{CH}_2$ ), 4,70 &  
4,92(2H, ABq, J=13Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,24(1H, d, J=5Hz,  
6-H), 5,86(1H, d, J=5Hz, 7-H), 6,98(1H, s, tiazolina  
5-H).

UV  $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{max}}$  nm ( $\epsilon$ ): 225(19700), 258(15000)

Ejemplo de referencia 3

(1) 121 g de 4-cloro-3-oxo-2-hidroxiiminoacetato de etilo y 47,6 g de tiourea se añaden a 600 ml de etanol y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas. El etanol se separa por destilación bajo presión reducida y se añaden 350 ml de agua al residuo. La capa acuosa se lava con éter, se neutraliza (pH 7,5) con bicarbonato sódico y se extrae con una mezcla 1:1 (volumen/volumen) de acetato de etilo y tetrahidrofurano. La capa orgánica se lava con agua y se seca. Después se separa el disolvente por destilación, para obtener un producto cristalino (45 g).

Este producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (sistema revelador = acetato de etilo-n-hexano) y se obtiene la forma anti del 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetato de etilo a partir de una porción delantera del eluato, mientras que la forma sin del mismo compuesto se obtiene a partir de una porción de colas del eluato.

Isómero sin: cristales blancos con un matiz de amarillo pálido;

punto de fusión 185,5°C.

Análisis elemental para:  $C_7H_9N_3O_3S$

Calculado: C, 39,06; H, 4,21; N, 19,52

Encontrado: C, 39,28; H, 4,10; N, 19,63

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  6,80(1H, s, tiazol 5-H), 7,12(2H, ancha, s.,  $NH_2$ ), 11,6(1H, s, OH)

(2) Se disuelven 10,6 g de carbonato sódico en 150 ml de agua y se añade una solución de 10,7 g de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetato de etilo (isómero

sin) en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol. Enfriando con hielo se añaden 12,6 g de sulfato de dimetilo, gota a gota, a lo largo de un periodo de 5 minutos. Después de completar la adición gota a gota, se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a la temperatura ambiente. En esta etapa empieza a separarse una sustancia cristalina blanca. Al cabo de 3 horas se ha separado por destilación una parte principal del disolvente orgánico y el residuo se enfría con hielo. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca.

Por el procedimiento anterior se obtiene 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin) en forma de cristales blancos que funden a 163-164°C.

Análisis elemental para:  $C_8H_{11}N_3O_3S$   
Calculado: C, 41,91; H, 4,84; N, 18,33  
Encontrado: C, 41,57; H, 4,76; N, 18,07  
RMN(CDC $l_3$ )  $\delta$ : 4,02(3H, s, OCH $_3$ ), 5,80(2H, ancha, s., NH $_2$ ), 6,74(1H, s, tiazol-5H)

(3) En 10 ml de N,N-dimetilformamida se disuelven 2,15 g de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin), punto de fusión 163 a 164°C y, enfriando con hielo, se añaden gota a gota, 1,27 g de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se agita enfriando con hielo, durante 30 minutos y, seguidamente, a la temperatura ambiente durante 30 minutos, al cabo de los cuales se añaden 50 ml de agua. La mezcla se extrae dos veces con 100 ml, cada vez, de acetato de etilo. Los extractos se reúnen, se lavan con bicarbonato sódico acuoso al 5% y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en el or-

den mencionado y se secan. El disolvente se separa por destilación, obteniéndose 2-(2-cloroacetamidotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin) en forma de cristales que funden a 111-112°C.

5

Análisis elemental para:  $C_{10}H_{12}N_3O_4SCl$

Calculado: C, 39,29; H, 3,96; N, 13,74

Encontrado: C, 39,15; H, 3,91; N, 13,69

RMN( $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,00(3H, s, =NOCH<sub>3</sub>), 4,24(2H, s, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO), 7,15(1H, s, tiazol 5-H)

10

(4) 9,62 g de 2-(2-cloroacetamidotiazol-4-il)-2-

-metoxi-iminoacetato de etilo (isómero sin) se disuelven

en una solución que contiene 85 ml de agua, 452 ml de etanol y 9 g de hidróxido potásico. La mezcla se agita a la

temperatura ambiente durante 2 horas. El etanol se separa

15

por destilación bajo presión reducida y se añaden 85 ml de

agua al residuo. La mezcla se lava con 100 ml de acetato

de etilo y la capa acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clor-

hídrico al 10%, y se extrae dos veces con porciones de

200 ml de acetato de etilo. Los extractos se reunen; se

20

lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico,

y se secan. Seguidamente, se separa el disolvente por des-

tilación, obteniéndose ácido 2-(2-cloroacetamidotiazol-4-

-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) en forma de crist-

ales que funden a 170-171°C.

25

Análisis elemental:  $C_8H_8N_3O_4SCl$

Calculado: C, 34,60; H, 2,90; N, 15,13

Encontrado: C, 34,97; H, 3,03; N, 14,74

RMN( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,95(3H, s, =NOCH<sub>3</sub>), 4,40(2H, s, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO), 7,57(1H, s, tiazol 5-H)

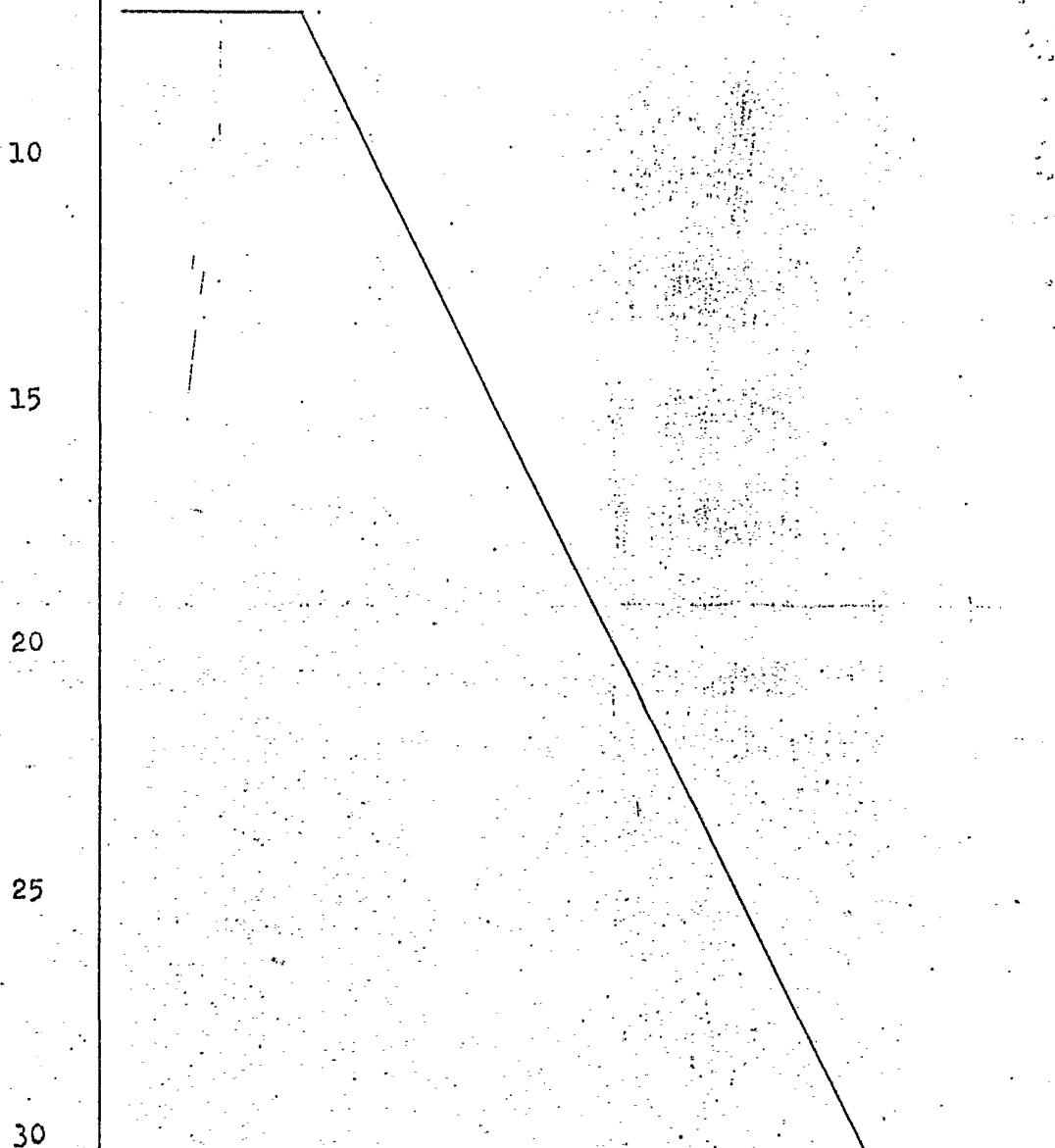
30

(5) En 60 ml de tetrahidrofurano anhidro se di-

5 seuelven 1,5 g de ácido 2-(2-cloroacetamidotiazol-4-il)-2-  
-metoxiiminoacético (isómero sin) y agitando, se añaden  
0,55 g de trietilamina. La mezcla se enfría a -10°C y se  
añaden gota a gota, 0,74 g de cloroformiato de isobutilo.  
La mezcla se agita a esta temperatura durante 2 horas. A  
la solución de anhídrido de ácido mixto resultante se  
añade una solución (enfriada con hielo) de 0,55 g de trie-  
tilamina y 1,5 g de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-  
-cefem-4-carboxílico en 60 ml de tetrahidrofurano acuoso  
10 al 50%. La mezcla se agita, enfriando con hielo, durante  
una hora y seguidamente, a la temperatura ambiente durante  
2 horas. Después de haber separado por destilación bajo  
presión reducida una parte principal del tetrahidrofurano,  
se añaden 600 ml de agua y, seguidamente, 120 ml de aceta-  
15 to de etilo. La mezcla se ajusta a aproximadamente pH 2,  
con ácido clorhídrico 1 N, y se separa en dos fases. La  
capa acuosa se extrae tres veces con 150 ml de acetato de  
etilo cada vez. Las capas de acetato de etilo se reúnen,  
se lavan con agua, se secan y se concentran hasta recupe-  
20 rar 1,75 g de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-cloroacetamidotiazol-4-il)-2-  
-metoxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-car-  
boxílico.

La cantidad total de este producto se disuel-  
ve en 45 ml de tetrahidrofurano y, después de añadir 0,6 g  
25 de tiourea y 1 g de acetato sódico trihidrato, se agita  
la mezcla a la temperatura ambiente durante 4 horas. El  
precipitado se recoge por filtración, se disuelve en 30 ml  
de agua y se ajusta a aproximadamente pH 7,0, con hidróge-  
no-carbonato sódico. Seguidamente, se purifica haciéndolo  
30 pasar por una columna de Amberlite XAD-2. Por el procedi

miento anterior se obtiene 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-me-  
toxiiminoacetamido/3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxila-  
to sódico (isómero sin) en forma de polvo blanco (100 mg).  
Espectro RMN (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3,48(2H, q, 2-CH<sub>2</sub>), 3,92(3H, s, OCH<sub>3</sub>),  
5  
4,16(2H, q, 3-CH<sub>2</sub>), 5,27(1H, d, 6-H), 5,70(1H, d,  
7-H), 6,95(1H, s, tiazol 5H).

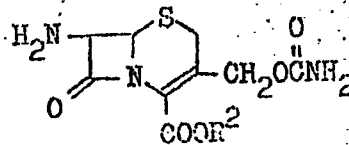


18058

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

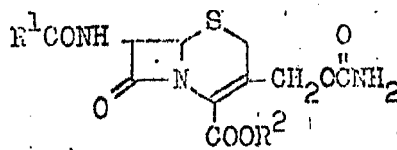
10 1ª.- Un método para producir un compuesto de cefem de la fórmula



15

en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno o un resto de éster, o una de sus sales, que comprende someter a silylación un compuesto de la fórmula:

20



25

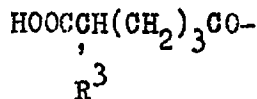
en la que R<sup>1</sup>CO es un grupo acilo, y R<sup>2</sup> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, o una de sus sales, con un agente de silylación para producir un compuesto silylado en el grupo carbamoilo de la posición 3, hacer reaccionar el compuesto silylado con un agente de haloge-

30

nación para producir el correspondiente iminohalogenuro, hacer reaccionar el iminohalogenuro con un alcohol alifático inferior para producir el correspondiente compuesto de iminoéster, y someter el compuesto de iminoéster a solvolisis.

5

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el cual R<sup>2</sup> es hidrógeno y el grupo acilo es un grupo de la fórmula:



10

en la que R<sup>3</sup> es un grupo amino protegido.

3ª.- Un método según la reivindicación 2ª, en el cual el grupo acilo es 5-p-t-butilbenzamido-5-carboxivalerilo.

15

4ª.- Un método según la reivindicación 2ª, en el cual el grupo acilo es D-5-p-t-butilbenzamido-5-carboxivalerilo.

5ª.- Un método según la reivindicación 2ª, en el cual el grupo acilo es 5-ftalimido-5-carboxivalerilo.

20

6ª.- Un método según la reivindicación 2ª, en el cual el grupo acilo es D-5-ftalimido-5-carboxivalerilo.

7ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el cual el agente de sililación es dimetildiclorosilano.

25

8ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el cual el alcohol alifático inferior es metanol.

9ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el cual el agente de halogenación

30

es pentacloruro de fósforo.

10ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el cual R<sup>1</sup>CO- es D-5-p-t-butilbenzamino-5-carboxivalerilo o D-5-ftalimido-5-carboxivalerilo, el agente de sililación es dimetildiclorosilano, el agente de halogenación es pentacloruro de fósforo y el alcohol inferior es metanol.

5

11ª.- UN METODO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO DE CEFEM.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. MAY 1978

P.A.

15

Fernando de Elizaburu  
For Podes

20

25

30

18058

MPB.-