

Nº 378.765



378765

SECRETARIA DE ECONOMIA

REGISTRACION DE

COMERCIO A.61

D. H.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, USA

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE CEFALOSPORINAS DE 3-MERCAPTOTIAZOL
O MERCAPTOTETRAZOL".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 817.556 del 18-4-69

378765

5 M



1 tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido p-
toluensulfónico.

5 Estos compuestos pueden prepararse mediante el
desplazamiento del grupo 3-acetoxi del ácido 7-aminocefalos-
poránico ya sea con 1-alkil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiol ó un
1,3,4-tiadiazol-5-tiol acilando después el grupo 7-amino con
el ácido hidroxí- ó aminoacético deseado. El desplazamiento
de un grupo éster con un grupo tiol es una reacción bien -
conocida y puede lograrse en solución acuosa a una tempera-
10 tura dentro de la escala de aproximadamente 50° a 100°C, en
presencia de una base moderada tal como bicarbonato de sodio.
Se emplea preferiblemente un exceso del tiol. El grupo alkil
lo en la posición 1 del tetrazol empleado puede ser metilo,
etilo ó propilo. El tiadiazol utilizado puede tener un grupo
15 hidrógeno, metilo, etilo o propilo en la posición 2.

Los compuestos reivindicados son después obte-
nidos mediante la acilación del grupo 7-amino de los com-
puestos tio de la reacción de desplazamiento con el ácido -
amino ó hidroxí-acético apropiado. La acilación del grupo
20 7-amino de las cefalosporinas es una reacción bien conoci-
da y puede lograrse por medio del halogenuro de ácido ó un
anhídrido mixto. El método particular de acilación no es im-
portante a esta invención.

25 Los ácidos típicos que pueden utilizarse en la
acilación de los compuestos tio para obtener los compuestos
de esta invención, son los ácidos fenilacéticos, los ácidos
fenilacéticos sustituidos y los ácidos tienilacéticos susti-
tuidos en el átomo de carbono alfa con un grupo amino ó hi-
droxi. Los sustituyentes que pueden estar presentes en el
30 anillo fenilo del ácido, incluyen, cloro, bromo, fluor, tri

378765

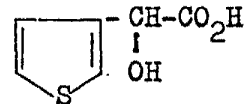
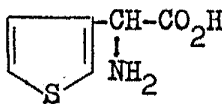
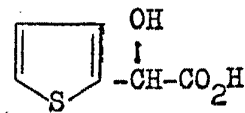
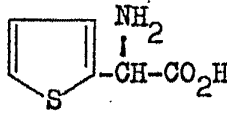
= 5 MA



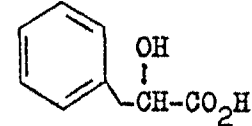
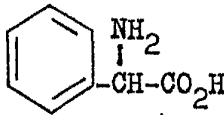
1

fluorometilo, amino, nitro, hidroxil, alquilo de C₁-C₃, ó al
coxi de C₁-C₃. Incluyen ejemplos de ácidos adecuados, los -
siguientes:

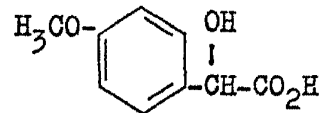
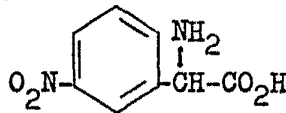
5



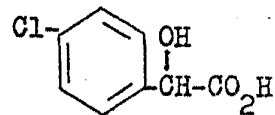
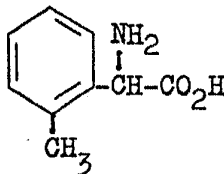
10



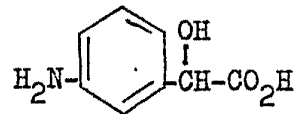
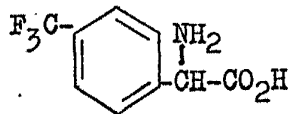
15



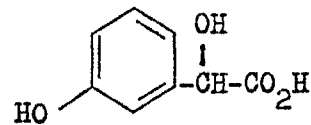
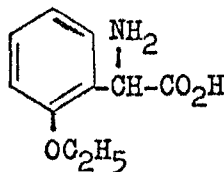
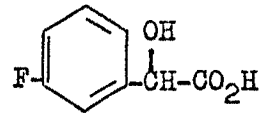
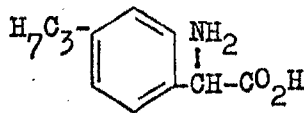
20



25



30



378765



1 El estereoisomerismo ocurre alrededor del átomo de carbono alfa asimétrico de estos ácidos. Es bien conocido que generalmente es el isómero D el que exhibe actividad biológica.

5 Se entiende que los grupos alfa-amino y alfa-hidroxi de los ácidos se protegerán durante la etapa de acilación. De esta manera, por ejemplo, el grupo hidroxilo puede convertirse al éster formiato, mientras el grupo amino será protegido por grupos tales como el t-butiloxicarbonilo, el 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó la enamina obtenida a partir del acetoacetato de metilo. Estos grupos de protección pueden después separarse al término de la etapa de acilación para producir los compuestos antibioticamente activos.

10 De esta manera en la fórmula aquellos compuestos en donde X es -NHR" ó $-O-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ son meramente intermedios en la preparación de los antibióticos deseados. Aquellos compuestos en donde X es amino ó hidroxí son los compuestos activos de la invención. Los compuestos preferidos de esta invención son aquellos en donde R es fenilo ó 2- ó 3-tienilo, X es amino o hidroxí y Z y Q son metilo.

15 La preparación de estos compuestos se ilustrará mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

20 A una mezcla agitada de 27,2 g. (0,1 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico en 200 ml de agua, y 100 ml de acetona, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio a un pH de 7,9. Esta solución se colocó en un baño a 80°C y cuando la temperatura interna hubo alcanzado 45°C, se agregó una solución de 19,6 g (1,15 moles) de 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol en 200 ml de acetona. La mezcla se calen

- 7 -
378765 - 5



1 tó en el baño a 80°C durante 3 horas, y después se enfrió
a 10°C y el pH se ajustó a 3,9 mediante la adición de áci-
do clorhídrico 6 normal. La mezcla fría se agitó durante 15
minutos, y el sólido se recogió se lavó con acetona y se se-
5 có. Se obtuvieron 24 g (70%) de ácido 7-amino-3-(2-metil-
1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)-Delta³-cefem-4-carboxílico. La
estructura esperada se confirmó mediante espectroscopía ul-
travioleta y de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 2

10 Se repitió el ejemplo 1, utilizando 1-metil-
1,2,3,4-tetrazol-5-tiol en lugar del tiadiazol. Se obtuvie-
ron 25 g (76%) de ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-
5-tiometil)-Delta³-cefem-4-carboxílico. Una vez más se con-
firmó nuevamente la estructura mediante espectroscopía ul-
15 travioleta y de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 3

20 Se agitó ácido D-mandélico (15,2 g 0,1 moles)
en 250 ml de ácido fórmico, y la mezcla se dejó reposar a tem-
peratura ambiente durante 2 días. La solución se concentró
bajo vacío, el residuo se disolvió en benceno, la solución
bencénica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magne-
sio, se filtró y se concentró a sequedad para producir 13,2
25 g de éster de formiato de ácido D-mandélico. A una solución
de 3,6 g (0,02 moles) de éster de formiato de ácido D-mandé-
lico y 25 ml de benceno seco a temperatura ambiente, se agre-
garon 5 ml. de cloruro de oxalilo y una gota de dimetilfor-
mamida. Después de agitar dos horas a temperatura ambiente,
la solución se concentró bajo vacío para producir el éster
formiato del cloruro de D-mandelilo como un aceite, el cual
30 se disolvió en 40 ml de acetona. La solución de cloruro de

378765



5 MA

1 ácido se agregó a una solución enfriada con hielo de 3,44
g (0,01 moles) del producto del ejemplo 1, y 5 g. de bicar-
bonato de sodio en 100 ml de agua y 100 ml de acetona. Esta
mezcla se agitó en el frío durante 1 hora y después a tem-
5 peratura ambiente durante 2 horas. La acetona se separó ba-
jo presión reducida, y la mezcla acuosa resultante se agre-
gó a una mezcla agitada, fría de 100 ml de agua y 200 ml de
acetato de etilo. El pH se ajustó a 2,0 mediante la adición
de ácido clorhídrico 6 normal. Después de filtración a tra-
10 vés de un filtro ayuda, se desechó la capa acuosa y la capa
de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato
de magnesio y se concentró bajo vacío a un aceite. El -
aceite se trituroó con éter para provocar la solidificación
y el sólido se recogió y se secó, produciendo 4 g de ácido
15 7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadia-
zol-5-tiometil)-Delta³-cefem-4-carboxílico. A 2,64 g (0,54
moles del ácido tetrazolcefalosporánico formiato protegido
en 30 ml de agua, se agregaron 2,5 g de bicarbonato de so-
dio, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura am-
20 biente. La mezcla se diluyó a 50 ml con agua, se cubrió con
50 ml de acetato de etilo, se enfrió en un baño helado y el
pH se ajustó a 2, mediante la adición de ácido clorhídrico.
Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se la-
vó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se suspen-
25 dió con éter para precipitar el producto, el cual se recogio
para producir 1,4 g de ácido 7-D-mandelamido-3-(2-metil-1,3,
4-tiadiazol-5-tiometil)-Delta³-cefem-4-carboxílico crudo.
A 1,3 g (0,0026 moles) del ácido crudo en 5 ml de etanol ab-
soluta, se agregaron 2,6 ml de acetato de sodio 1 normal en
30 metanol. La mezcla se agitó y se enfrió, y el sólido que pre

-9-
378765



1 cipitó se recogió para producir 1,1 g de la sal de sodio del
ácido de cefalosporina. Esta sal de sodio se recristalizó di
solviendo en metanol y agregando isopropanol para provocar
la precipitación. Este tratamiento dio 7-D-mandelamido-3-
5 (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)-Delta³-cefem-4-carboxi
lato de sodio. La estructura se confirmó mediante espectros
copia ultravioleta y de resonancia magnética nuclear. El -
compuesto tuvo un pKa de 4,9. El ácido libre se convirtió
tambien a la sal de dicitclohexilamina que se sometió a aná-
10 lisis elemental.

Análisis: Calculado pra $C_{19}H_{18}N_4O_5S_3 \cdot C_{12}H_{23}N$:
C, 56,42; H, 6,26; N,
10,61.

Encontrado: C, 56,45; H, 6,34; N, 10,41.

EJEMPLO 4

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 3 uti-
lizando como el nucleo el producto del ejemplo 2. Se obtu-
vieron 1,1 g de 7-D-mandelamido-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-
5-tiometil)-Delta³-cefem-4-carboxilato de sodio. La estruc-
20 tura se confirmó mediante espectroscopia ultravioleta y de
resonancia magnética nuclear. El producto tuvo un pKa de 5,2.

EJEMPLO 5

25 Una solución de 2,46 g (0,01 moles) de D-fenil-
glicina en donde el grupo amino se protegió con el grupo t-
butiloxicarbonilo en 50 ml de tetrahidrofurano, se enfrio a
-10°C en un baño de hielo-acetona. A esta solución fria se
agregaron 1,4 ml de trietilamina y 1,3 ml de cloroformiato
de isobutilo. La solución del anhídrido mixto resultante se
agitó en frio durante 20 minutos, después se agregó a una -
30 solución agitada fria de 3,44 g (0,01 moles) del producto -



378765

1 del ejemplo 1 y 1,4 ml de trietilamina en 50 ml de agua y
50 ml de tetrahidrofurano. Esta mezcla de reacción se agitó
una hora en frío y dos horas a temperatura ambiente. El te-
trahidrofurano se separó bajo vacío, y la mezcla acuosa se
5 vertió en una mezcla agitada, fría, de 50 ml de agua y 100
ml de acetato de etilo. El pH se ajustó a 2 mediante la adi-
ción de ácido clorhídrico 6 normal. La mezcla se filtró a -
través de un filtro ayuda, y se separaron las capas acuosa
y de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó
10 con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se
evaporó a sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con -
éter y se filtró para producir 4 g de producto sólido. Para
separar el grupo t-butiloxicarbonilo, este sólido se agitó
en 20 ml de ácido trifluoroacético, enfriado con hielo duran-
15 te 5 minutos, y la mezcla después se concentró bajo vacío.
Se agregaron 10 ml de acetato de etilo, y la mezcla se evapo-
ró nuevamente bajo vacío. El residuo se agitó con 30 ml de
agua y 30 ml de metilisobutilcetona y se agregó tributilami-
na a un pH de 4,0. El sólido precipitado se recogió para -
20 producir 0,75 g de ácido 3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiome-
til)-7-D-fenilglicilamido-Delta³-cefem-4-carboxílico crudo.
La capa acuosa se lavó con metilisobutilcetona se evaporó
a sequedad. Y el residuo se suspendió con acetonitrilo y se
filtró para dar 0,86 g. adicionales de material sólido. Pa-
25 ra obtener material puro, se agitaron 0,59 g del sólido que
se precipitó a un pH de 4, con 3 ml de formamida, 3 ml de
agua y 1 ml de metanol, la solución se filtró y se agrega-
ron 20 ml de acetonitrilo. Esta mezcla se enfrió durante va-
rias horas, y el sólido que precipitó se recogió para dar
30 0,15 g de producto puro. El espectro de resonancia magneti-

378765-5 MAY



1 ca nuclear estuvo de conformidad con la estructura propues-
ta y el bioautógrafo mostró un material de una mancha.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{19}N_5O_4S_3 \cdot H_2O$;

C, 46,04; H, 4,27; N, 14,13.

5 Encontrado: C, 46,10; H, 4,55; N, 14,06.

EJEMPLO 6

Se repitió el procedimiento del ejemplo 5, sus-
tituyendo el tiadiazol con ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-
5-tiol para producir el ácido 3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-
10 tiometil)-7-D-fenilglicilamido -Delta³-cefem-4-carboxílico.

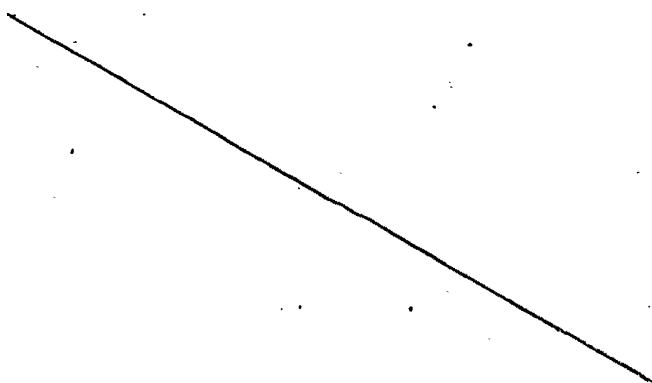
El espectro de resonancia magnética nuclear y
el bioautógrafo del producto crudo, confirmaron que se había
obtenido el compuesto deseado.

15 Siguiendo los procedimientos de los ejemplos 3
a 6, se prepararon los compuestos tienilo y fenilo sustitui-
do correspondientes mediante acilación con el ácido apropia-
do. Es también posible acilar primero el ácido 7-amino-cefa-
losporánico y después conducir la reacción de desplazamien-
to para sustituir el grupo acetoxi con el grupo tio apropia-
20 do. El método particular de preparación seleccionado no es
importante.

En resumen, la patente de invención que se so-
licita recaerá sobre las siguientes:

25

30



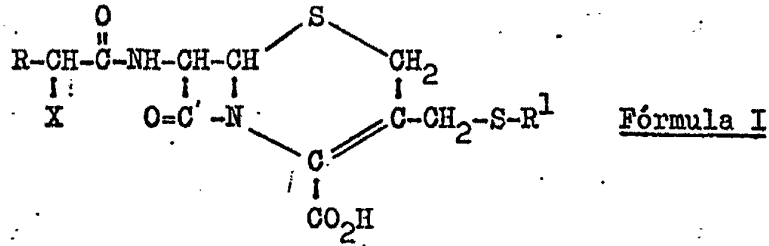
378765

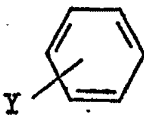
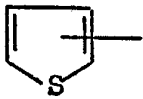
5 M



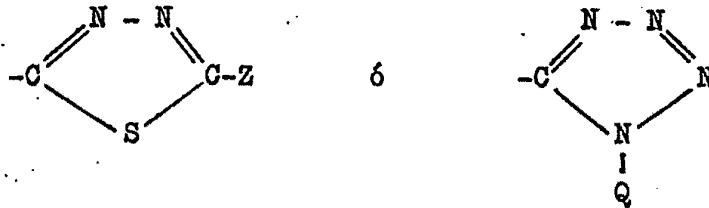
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de cefalosporinas de 3-mercaptotiazol ó mercaptotetrazol de fórmula:



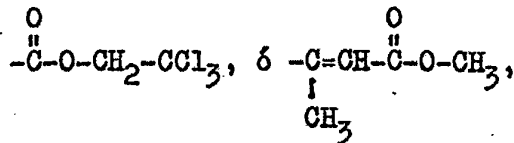
en donde R es  ó  ;

Y es hidrógeno, cloro, bromo, fluor, trifluorometilo, amino nitro, hidroxí, alquilo de C₁-C₃ ó alcoxi de C₁-C₃; R¹ es

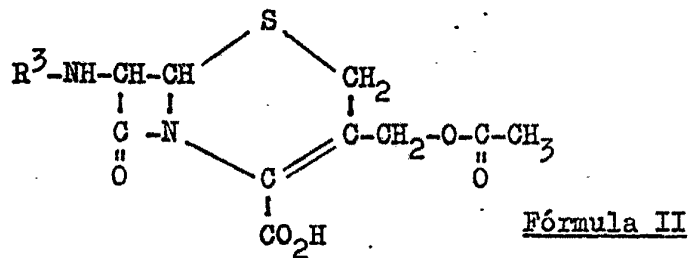


Z es hidrógeno ó alquilo de C₁-C₃; Q es alquilo de C₁-C₃;

X es -NH₂, -NHR², -OH, ó -O-C(=O)-H; y R² es -C(=O)-O-C(CH₃)₃;



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de cefalosporina de la fórmula:



Handwritten scribbles and the number 30.

378765

5



1 6. Un procedimiento según una cualquiera de -
las reivindicaciones 1 a 5, para preparar ácido 7-D-mandel-
amido-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiometil)-Delta³-cefem-
4-carboxílico, caracterizado por desplazar la porción aceto-
5 xi en el ácido 7-aminocefalosporánico mediante reacción con
1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiol, acilando el grupo amino en
el ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiometil)-
Delta³-cefem-4-carboxílico resultante mediante reacción con
el éster formiato de cloruro de D-mandelilo, y separa el -
10 grupo protector de formilo del ácido 7-(D-2-formiloxi-2-fe-
nilacetamido)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiometil)-Delta³-
cefem-4-carboxílico así obtenido.

15 7. Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 5, para preparar ácido 3-(2-metil-1,3,
4-tiadiazol-5-tiometil)-7-D-fenilglicilamido-Delta³-cefem-
4-carboxílico, caracterizado por desplazar la porción aceto-
xi en el ácido 7-aminocefalosporánico mediante reacción con
2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tio, acilando el grupo amino en
el ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)-Del-
20 ta³-cefem-4-carboxílico resultante mediante reacción con
el anhídrido mixto de D-fenilglicina t-butiloxicarbonilo pro-
tegida y ácido isobutírico, y separando el grupo protector
de t-butiloxicarbonilo del grupo así obtenido.

25 8. Un procedimiento según una cualquiera de -
las reivindicaciones 1 a 5, para preparar ácido 3-(1-metil-
1,2,3,4-tetrazol-5-tiometil)-7-D-fenilglicilamido-Delta³-
cefem-4-carboxílico, caracterizado por desplazar la porción
acetoxi en el ácido 7-aminocefalosporánico mediante reacción
con 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiol, acilando el grupo ami-
no en el ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiome-

30

378765



5 MAY

1 metil)-Delta³-cefem-4-carboxílico resultante mediante reac-
ción con el anhídrido mixto del ácido isobutírico y D-fenil
glicina t-butiloxicarbonilo protegida, y separar el grupo
protector de t-butiloxicarbonilo del compuesto así obtenido.

5 9. Un procedimiento según una cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 5 para preparar ácido 7-D-mandela-
mido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)-Delta³-cefem-
4-carboxílico, caracterizado por desplazar la porción aceto-
xi en el ácido 7-aminocefalosporánico mediante reacción con
10 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol, acilando el grupo amino en
el ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)-Del-
ta³-cefem-4-carboxílico resultante mediante reacción con el
éster formiato de cloruro de D-mandelilo, y separando el gru-
po formilo protector del ácido 7-(D-2-formiloxi-2-fenilace-
tamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)Delta³-cefem-
15 4-carboxílico así obtenido.

20 10. Un procedimiento según una cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por hacer reac-
cionar el producto así obtenido con una base seleccionada
para proveer una sal carboxilato farmacéuticamente acepta-
ble.

25 11. Un procedimiento según una cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por hacer reac-
cionar el producto así obtenido con un ácido seleccionado
para proveer una sal ácida de adición farmacéuticamente -
aceptable.

30 12. Un procedimiento según la reivindicación 9
caracterizado por la etapa de hacer reaccionar el ácido 7-
D-mandelamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)-Delta³-
cefem-4-carboxílico con acetato de sodio para proveer el 7-

378765



1 D-mandelamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)-Delta³-
5 cefem-4-carboxilato de sodio correspondiente.

13. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la patente de invención que se solicita
5 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CEFALOSPORINAS DE
3-MERCAPTOTIAZOL O MERCAPTOTETRAZOL".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de dieciseis pá-
ginas mecanografiadas.

10 Madrid, 17 de abril 1.970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30