

23



389463

3 153

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL MYERS COMPANY

RESIDENCIA: 345 Park Avenue, NEW YORK, N.Y., U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE ACIDOS CEFALOSPORANICOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 23.440 del 27-3-1970

A/R

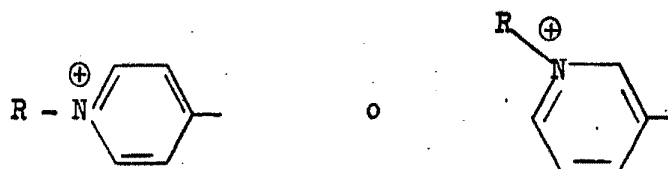


- 3 -  
389463

23



1 donde Z es un radical de fórmula

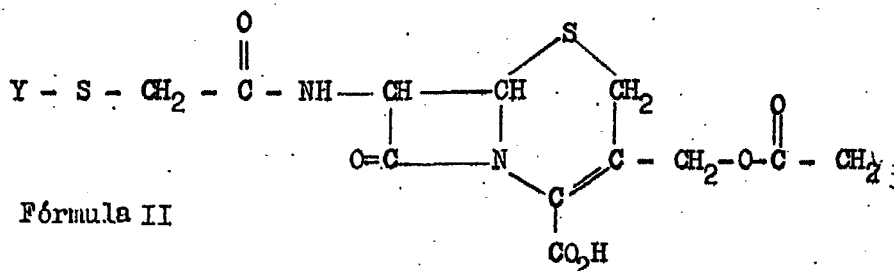


donde R es alquilo inferior, alqueno inferior o alquini-  
lo inferior.

El término "alquilo inferior" en el sentido utilizado  
aquí se refiere a radicales hidrocarbonados alifáticos de  
10 cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 5 átomos de  
carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-buti-  
lo, sec-butilo, n-pentilo y similares, pero los grupos al-  
quilo especialmente preferidos son metilo, etilo y n-propilo.

El término "inferior" en el sentido utilizado aquí  
15 cuando se aplica a otros radicales, v.g. alqueno inferior  
y alqueno inferior, tiene el mismo significado que cuando se utiliza  
en alquilo inferior pero debe contener de 2 a 5 átomos de  
carbono. Los grupos alqueno inferior y alqueno inferior  
preferidos son alilo y propargilo.

20 La presente invención también proporciona un procedi-  
miento para la preparación de compuestos de Fórmula I, en  
los que Z es un radical como el definido anteriormente y R  
es alquilo inferior, alqueno inferior o alqueno inferior;  
cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un  
25 compuesto de fórmula



30

389463

23



1 donde Y es 3- o 4-piridilo; o una sal catiónica del mismo  
con un agente de alquilación derivado de alquilo inferior,  
alquenilo inferior o alquinilo inferior. Son ejemplos de  
agentes de alquilación adecuados los cloruros, bromuros o  
5 yoduros de alquilo inferior, alquenilo inferior o alquini-  
lo inferior, los ésteres p-toluensulfónicos de alquilo in-  
ferior, sulfatos de dialquilo inferior o sus equivalentes.

Los agentes de alquilación preferidos son los haluros  
de alquilo inferior, alquinilo inferior o alquenilo infe-  
rior o un p-toluensulfonato de alquilo inferior y todavía  
10 mejor los yoduros de alquilo inferior, alquinilo inferior  
o alquenilo inferior. La reacción se efectúa en una propor-  
ción molar de 0,9 moles como mínimo de agente alquilante  
por mol de compuesto II, pero preferiblemente en una rela-  
ción de 0,9 moles a 1,2 moles de agente alquilante por mol  
15 de compuesto II y todavía mejor en una relación del orden  
de 1 a 1,1 moles de agente alquilante por mol de compues-  
to II. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un  
disolvente orgánico, seleccionado de preferencia entre el  
20 grupo formado por alcanoles inferiores, acetona, metil-  
etil-cetona, clorobenceno, acetato de etilo, benceno, ace-  
tato de isobutilo, cloruro de propilo, cloroformo, diclo-  
roetano, acetonitrilo, acrilonitrilo, nitrometano, forma-  
mida, dimetilformamida y similares o mezclas de los mismos,  
25 o en un sistema formado por agua y un disolvente orgánico  
miscible con agua, preferiblemente seleccionado entre el  
grupo formado por agua en combinación con un alcohol infe-  
rior, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, formami-  
da, acetonitrilo y similares y en presencia de una base  
30 inactivante de los ácidos, preferiblemente una base orgá-

389463

23



1 nica seleccionada entre el grupo formado por trimetilamina,  
trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina y similares; o una  
base inorgánica, preferiblemente seleccionada entre el gru-  
5 po formado por hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de me-  
tales alcalinos o de metales alcalino-térreos, encontrándo-  
se presente dicha base en una relación molar de 1 mol de ba-  
se por mol de agente alquilante utilizado, a una temperatu-  
ra comprendida aproximadamente entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $70^{\circ}\text{C}$ , pero pre-  
feriblemente del orden de unos  $10^{\circ}\text{C}$  a  $45^{\circ}\text{C}$  y todavía mejor  
10 alrededor de la temperatura ambiente ( $22^{\circ}\text{C}$ ), para formar el  
producto I.

En el tratamiento de las infecciones bacterianas en el  
hombre, los compuestos de esta invención son administrados  
oral o parenteralmente, de acuerdo con los procedimientos  
15 convencionales para la administración de antibióticos, en  
una dosis del orden de 5 a 60 mg/kg/día y preferiblemente  
del orden de 20 mg/kg/día en dosis fraccionadas, v.g. tres  
o cuatro veces al día. Son administrados en unidades de do-  
sificación que contienen, por ejemplo, 125, 250 o 500 mg  
20 de ingrediente activo con vehículos o excipientes adecua-  
dos, fisiológicamente aceptables. Las unidades de dosifica-  
ción pueden encontrarse en forma de preparaciones líquidas  
como soluciones, dispersiones o emulsiones o en forma sólida  
como tabletas, cápsulas, etc.

25 La vía preferida de administración es la administra-  
ción parenteral.

Los compuestos de la presente invención están caracte-  
rizados por poseer propiedades antibacterianas mejoradas.  
Además, son solubles en agua, facilitando así la administra-  
30 ción en solución parenteral.

389463

23



1           La betaina de ácido 7-[ $\alpha$ -(1-metil-4-piridiltio)aceta-  
 5           mido]cefalosporánico (X) en particular es significativamen-  
 te más activa que su compuesto de origen, ácido 7-[ $\alpha$ -(4-pi-  
 ridiltio)acetamido]cefalosporánico (XI) contra una variedad  
 5           seleccionada de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.  
 Las diferencias están ilustradas en la Tabla I. Como refe-  
 rencia se incluye la cefalotina sódica (XII).

TABLA I

Concentraciones mínimas de inhibición (CMI) en mg/ml

Organismo	Compuesto X	Compuesto XI	Compuesto XII
<u>D. pneumoniae</u> + 5 % de suero	0,008	0,04	0,08
<u>St. pyogenes</u>	0,006	0,04	0,08
<u>S. aureus</u> Smith	0,16	0,08	0,16
15 <u>A. aureus</u> BX1633-2	0,3	0,16	0,3
<u>Sal. enteritidis</u>	2	0,16	0,3
<u>E. coli</u> Juhl	1	8	16
<u>E. coli</u>	2	16	32
<u>K. pneumoniae</u>	$\leq 0,5$	0,6	2
20 <u>K. pneumoniae</u>	1	2	16
<u>Pr. mirabilis</u>	$\leq 0,5$	1	1
<u>Pr. morgani</u>	> 250	> 250	> 250
<u>Ps. aeruginosa</u>	> 250	> 250	> 250
<u>Ser. rarsecens</u>	> 250	> 250	> 250

25           Se deduce de la Tabla que el compuesto X tiene unas  
 CMI menores que los compuestos XI y XII frente a la mayoría  
 de estos organismos.

Materiales de partida

30           A). El compuesto ácido 7-[ $\alpha$ -(4-piridiltio)acetamido]ce-  
 falosporánico y el procedimiento para su preparación están  
 descritos en el Ejemplo 3 de la patente estadounidense núme-

389463

23



1 ro 3.422.100.

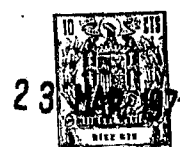
5 B) El compuesto ácido 7-[ $\alpha$ -(3-piridiltio)acetamido]cefalosporánico y el procedimiento para su preparación están descritos en el Ejemplo 5 de la patente estadounidense número 3.422.100.

C). El compuesto 7-[ $\alpha$ -bromoacetamido]cefalosporanato sódico y el procedimiento para su preparación están descritos en el Ejemplo 1 de la patente estadounidense número 3.422.100.

10 D) Preparación de ácido 7-[ $\alpha$ -(2-piridiltio)acetamido]cefalosporánico: A una solución agitada de 4,15 g (0,01 moles) de 7-[ $\alpha$ -bromoacetamido]cefalosporanato sódico disuelto en 25 ml de agua, se añaden lentamente, a lo largo de un periodo de 45 minutos y a 22°C, 1,11 g (0,01 moles) de 2-mercaptopiridina y 1,06 g (0,01 moles) de carbonato sódico disueltos en 25 ml de agua. Una hora más tarde, se añaden 50 ml de acetato de etilo y después se agrega ácido fosfórico al 40 %, con agitación, hasta que se obtiene un pH de 2,5. El extracto en acetato de etilo se lava una vez con agua, se seca durante 15 minutos sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío a 20°C hasta un volumen de 20 ml aproximadamente. Rascando el interior del matraz con una varilla de vidrio se induce la cristalización y 30 minutos más tarde se recogen por filtración 1,7 g de producto. Los cristales se lavan con acetato de etilo y se secan al aire. Por recristalización en acetona-agua se obtienen 1,45 g del producto del título; descomposición a 140°C.

30 Análisis para  $C_{17}H_{17}N_3O_6S_2 \cdot H_2O$ :  
Calculado : C, 46,26; H, 4,35; N, 9,53.  
Encontrado: C, 46,37; H, 4,63; N, 9,33.

- 8 -  
389463

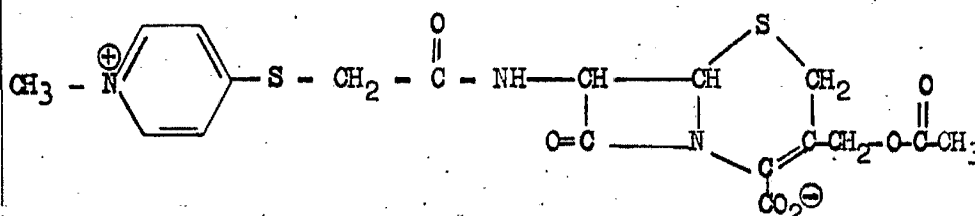


1

EJEMPLO 1

Preparación de betaina de ácido 7-[α-(1-metil-4-piridiltio)-  
acetamido]cefalosporánico

5



10

Se añaden 1,29 g (0,01 moles) de N,N-di-isopropiletilamina a una suspensión agitada de 4,23 g (0,01 moles) de ácido 7-[α-(4-piridiltio)acetamido]cefalosporánico en 50 ml de diclorometano y 10 ml de acetona. Al cabo de 5 minutos se han disuelto los sólidos y se añaden 1,42 g (0,01 moles) de yoduro de metilo a la solución resultante. Después de

15 agitar durante 4 horas a 22-30°C, el precipitado se separa por filtración, se lava a fondo con cloruro de metileno y se seca al aire. El rendimiento es de 1,15 g del producto del título, p.f. 150°C con descomposición.

15

EJEMPLO 2

20

Preparación de betaina de ácido 7-[α-(1-metil-4-piridiltio)-  
acetamido]cefalosporánico

25

Se añaden 0,02 moles de trietilamina a una suspensión agitada de 8,46 g (0,02 moles) de ácido 7-[α-(4-piridiltio)acetamido]cefalosporánico en 50 ml de diclorometano y 10 ml de acetona.

30

Una vez disueltos los sólidos, se añaden 2,82 g (0,02 moles) de yoduro de metilo a la solución resultante. La solución se agita durante 18 horas a 22-30°C para producir 5,5 g del producto del título cristalino, p.f. 140°C con descomposición.

- 9 -  
389463



1 Una muestra cristalina purificada del producto del  
título se obtiene disolviendo 2 g del producto obtenido  
anteriormente en 20 ml de agua y 10 ml de acetona. Se aña-  
den 1,5 g de "Darko KB" (carbón decolorante) a la solución  
5 y la mezcla se agita durante 15 minutos. Se filtra la mez-  
cla y el filtrado se diluye hasta su punto de turbidez con  
acetona. Rascando el interior del vaso con una varilla de  
vidrio se induce la cristalización y al cabo de 2 horas  
se recoge el material cristalino blanco por filtración, se  
10 lava con acetona y se seca al aire dando un rendimiento  
de 1,2 g del producto del título; p.f. 160°C con descompo-  
sición (oscurecimiento por encima de 100°C).

Análisis para  $C_{18}H_{19}N_3O_6S_2$ :

Calculado : C, 49,43; H, 4,39; N, 9,61

15 Encontrado: C, 49,31; H, 4,49; N, 9,87.

(Corregido para 4,88 % de  $H_2O$  determinado por el mé-  
todo de Karl Fischer).

### EJEMPLO 3

20 Procedimiento alternativo para la preparación de betaina  
de ácido 7-[ $\alpha$ -(1-metil-4-piridiltio)acetamido]cefalosporá-  
nico

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 1 los  
50 ml de diclorometano y los 10 ml de acetona utilizados  
allí por 60 ml de acetona y 10 ml de agua se obtienen 1,5 g  
25 (34 %) del producto del título de calidad comparable a la  
de la muestra purificada obtenida en el Ejemplo 2.

### EJEMPLO 4

30 Procedimiento alternativo para la preparación de betaina de  
ácido 7-[ $\alpha$ -(1-metil-4-piridiltio)acetamido]cefalosporánico

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 1 el

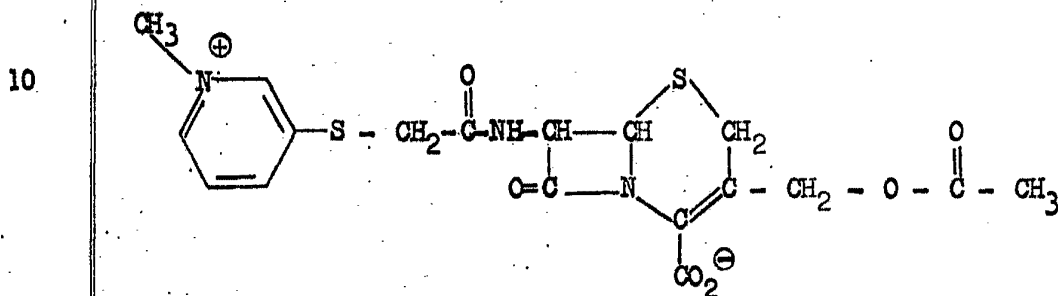
389463



1 yoduro de metilo, el diclorometano y la acetona utilizados  
 allí por 1,86 g (0,01 moles) de p-toluensulfonato de meti-  
 lo, 60 ml de acetona y 10 ml de agua, se obtienen 1,2 g  
 del producto del título con una pureza ligeramente infe-  
 5 rior a la del obtenido en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 5

Preparación de betaína de ácido 7-[α-(1-metil-3-piridiltio)-  
acetamido] cefalosporánico



15 Se suspenden 6 g de ácido 7-[α-(3-piridiltio)aceta-  
 mido]cefalosporánico en una mezcla de 20 ml de acetona y  
 50 ml de cloruro de metileno. Se agregan 1,93 g de N,N-di-  
 isopropiletilamina a la suspensión agitada que posterior-  
 mente se convierte en una solución una vez completada la  
 20 adición de la amina. Se añaden 2,1 g de yoduro de metilo  
 y la mezcla se agita durante 24 horas. El sólido que se  
 forma se recoge por filtración y se lava con una pequeña  
 cantidad de cloruro de metileno. El sólido se disuelve en  
 una cantidad mínima de acetona-agua al 50 % y se agita du-  
 25 rante 10 minutos con 0,5 g de "Darko KB" (carbón decolo-  
 rante). Se filtra la mezcla y se agrega acetona al filtra-  
 do hasta que se produce la precipitación del producto. Se  
 obtienen 420 mg (7 %) del producto del título; p.f. 100°C  
 con descomposición. Los espectros IR(infrarrojo) y RMN  
 30 (resonancia magnética nuclear) concuerdan con la estructura.

-11 -  
389463



1971

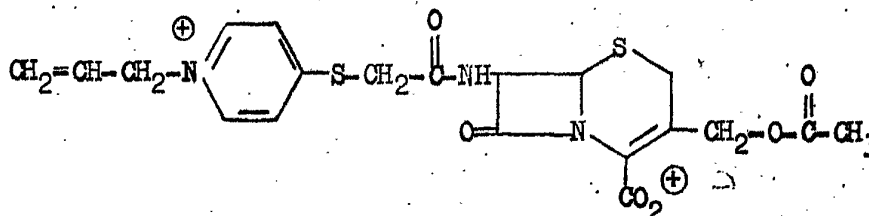
EJEMPLO 6

Procedimiento alternativo para la preparación de betaina de ácido 7-[ $\alpha$ -(1-metil-4-piridiltio)acetamido]cefalosporánico

Se introducen 0,01 moles de 7-[ $\alpha$ -(4-piridiltio)acetamido]cefalosporanato sódico en una mezcla de 60 ml de acetona y 10 ml de agua. Se añaden con agitación 0,01 moles de yoduro de metilo. Se forma el producto que se recoge por filtración. El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 7

Preparación de betaina de ácido 7-[ $\alpha$ -(1-alil-4-piridiltio)acetamido]cefalosporánico



Se disuelven 4,23 g (0,01 moles) de ácido 7-[ $\alpha$ -(4-piridiltio)acetamido]cefalosporánico en 1,3 g (0,01 moles) de N,N-di-isopropiletilamina, 40 ml de acetona y 5 ml de agua. Se añaden con agitación 1,68 g (0,01 moles) de yoduro de alilo. Transcurridas 3 horas, se añade lentamente acetona, agitando, hasta un volumen de unos 100 ml. Se separa de la solución un aceite que se recoge por decantación del líquido que sobrenada. El aceite se tritura con acetona limpia y se forma un sólido que se recoge por filtración. El sólido se disuelve de nuevo en una cantidad mínima de acetona-agua 3:1 y después se trata con Darko KB

389463



1 (carbón decolorante, 0,5 g) durante 5 minutos y se filtra.  
 Lentamente se añade acetona al filtrado para precipitar de  
 nuevo el producto; el rendimiento es de 900 mg de un pro-  
 ducto que funde con descomposición alrededor de 110°C.

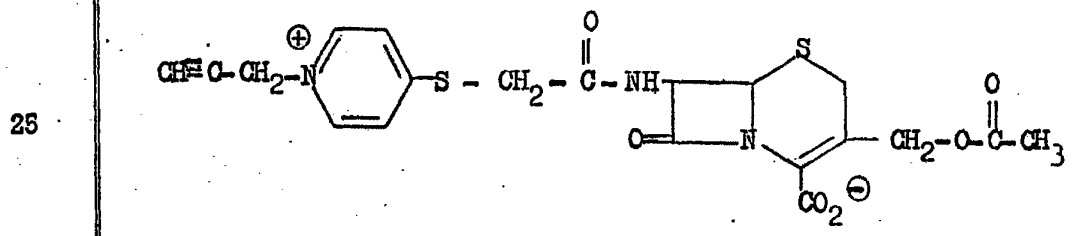
5 Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

El compuesto del título presenta las siguientes  
 concentraciones mínimas de inhibición:

	<u>D. pneumoniae</u> + 5 % de suero	0,004
	<u>St. pyrogenes</u>	0,004
10	<u>S. aureus</u> Smith	0,08
	<u>S. aureus</u> Smith + 50 % de suero	0,16
	<u>S. aureus</u> BX1633-2	0,1
	<u>Sal. enteritidis</u>	1
	<u>E. coli</u> Juhl	2
15	<u>E. coli</u>	4
	<u>K. pneumoniae</u>	1
	<u>K. pneumoniae</u>	2
	<u>Pr. mirabilis</u>	1

EJEMPLO 8

20 Preparación de betaína de ácido 7-[α-(1-propargil-4-piri-  
diltio)acetamido]cefalosporánico



30 Sustituyendo el yoduro de alilo utilizado en el  
 procedimiento del Ejemplo 7 por una cantidad equimolecular  
 de bromuro de propargilo, se obtiene el compuesto del tí-



389463

1 tulo.

EJEMPLO 9

Preparación de betaina de ácido 7-[ $\alpha$ -(1-etil-4-piridil-  
tio)acetamido]cefalosporánico

5 Sustituyendo el yoduro de metilo utilizado en el  
procedimiento del Ejemplo 1 por una cantidad equimolecu-  
lar de yoduro de etilo, se obtienen 300 mg del producto  
del título, p.f. 130°C aproximadamente, con descomposi-  
ción.

10 Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructu-  
ra.

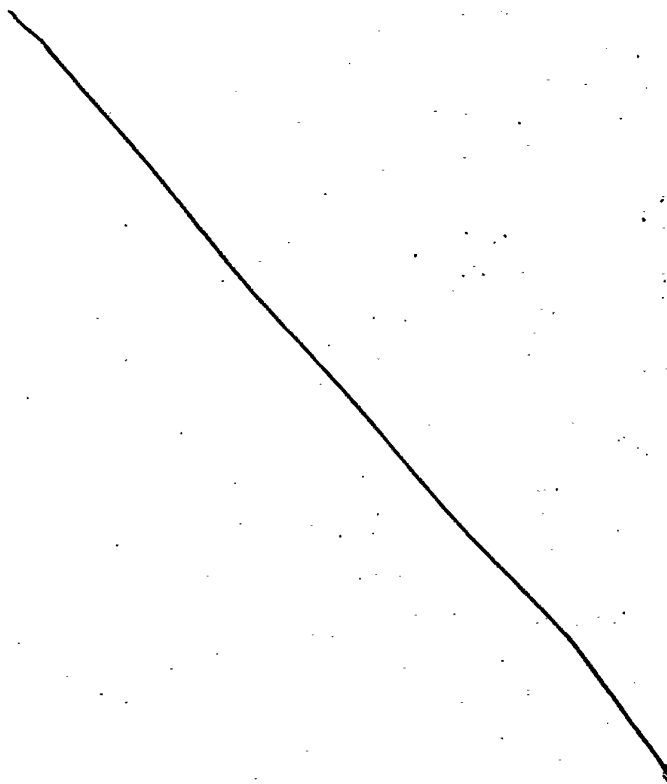
En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

30



389463

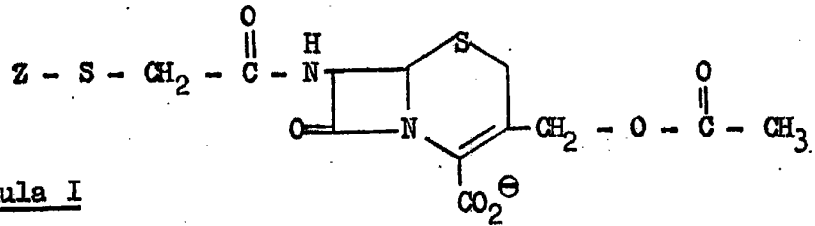


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de betainas de ácido 7-[α-(piridiltio 1-sustituído)acetamido]cefalosporánico de fórmula

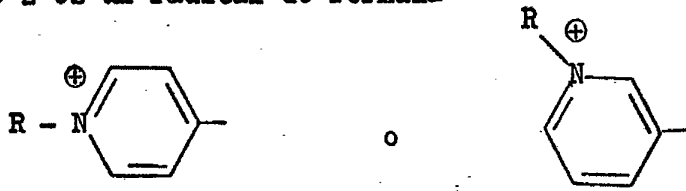
5



Fórmula I

10

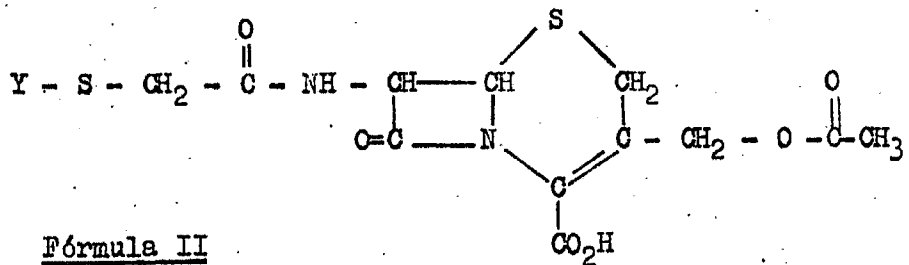
donde Z es un radical de fórmula



15

donde R es alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20

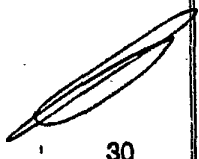


Fórmula II

25

donde Y es 3- o 4-piridilo o una sal catiónica del mismo, con un agente alquilante derivado de alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado además porque dicho agente alquilante está seleccionado entre el grupo formado por cloruros, bromuros



30

389463



1 o yoduros de alquilo inferior, alqueno inferior o alqui-  
nilo inferior, ésteres p-toluensulfónicos de alquilo in-  
ferior, sulfatos de dialquilo inferior o sus equivalentes.

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-  
racterizado además porque dicha reacción se lleva a cabo  
con 0,9 moles como mínimo de agente alquilante por mol de  
compuesto II.

10 4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o  
2, caracterizado además porque la reacción se lleva a cabo  
en presencia de un disolvente orgánico seleccionado entre  
el grupo formado por alcoholes inferiores, acetona, metil-  
etil-cetona, clorobenceno, acetato de etilo, cloroformo,  
diclorometano, benceno, acetato de isobutilo, cloruro de  
propilo, dicloroetano, acetonitrilo, acrilonitrilo, nitro-  
15 metano, formamida, dimetilformamida y mezclas de éstos, com-  
prendidas las mezclas de los mismos con agua.

20 5. Un procedimiento según cualquiera de las pre-  
cedentes Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además por-  
que dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una ba-  
se que inactiva a los ácidos.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, ca-  
racterizado además porque dicha base se encuentra presen-  
te en una relación molar de 1 mol de base por mol de agen-  
te alquilante utilizado.

25 7. Un procedimiento según cualquiera de las prece-  
dentes Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además por-  
que la reacción se lleva a cabo a una temperatura compren-  
dida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $70^{\circ}\text{C}$  aproximadamente.

30 8. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de invención que se solicita:



389463

23 MAR. 1971

1 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS CEFALOSPO-  
RANICOS".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de dieciseis -  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de marzo de 1.971

BERNARDO UNGRIA  
P.p.

10

15

20

25

30