



403523

5 JUN 1972

Int. Cl. C07D 503/06, 501/24 // A61K 31/545

403523

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

=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

G E M A, S.A.

entidad de nacionalidad española, domiciliada en Barcelona, calle Balmes núm. 348, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-ACIL-DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO"

=====



Int. Cl.: C07D // A61K

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

403523

5. La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento de preparación de N-acil-derivados del ácido 7-aminocefalosporánico (7-AC), de utilización en medicina humana y veterinaria, por su actividad frente a microorganismos gram positivos y negativos. - - - - -

10. En la literatura, han sido descritos métodos de preparación de algunos derivados N-acilados, del 7-ACA, basados en la combinación de un cloruro de ácido, o un ácido con diciohexilcarbodiimida, y el 7-ACA, para obtener cefalosporinas semisintéticas [R.R. Chauvette y Colab., J.Am.Chem.Soc, 84-3401-1962] y en Synthesis of Penicillin, Cephalosporin C and Analogs por M.S. Manhas y A.K. Bose, pags. 80-104]. - - - - -

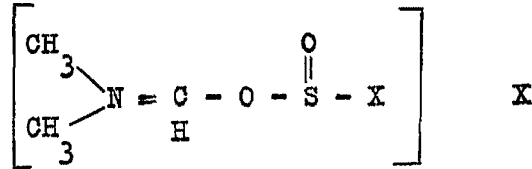
15. Por la presente invención se describe un método, que presenta la ventaja sobre los procedimientos conocidos, porque se utilizan los ácidos directamente, sin ser necesario su previa transformación en halogenuros de ácido, azidas, anhídridos y aislamiento y purificación, para su posterior combinación con el 7-ACA. - - - - -

20. Al contrario de los métodos clásicos, el procedimiento descubierto, consiste en la combinación de un ácido con un N-halogenuro de halosulfito; y la mezcla resultante, y sin más tratamiento, a continuación se hace reaccionar con el ácido 7-aminocefalosporánico, o un derivado del mismo en las posiciones dos y tres. - - - - -

403523



Concretamente, la invención se caracteriza porque se combina un N-haluro-halosulfito de dimetilformiminio, de fórmula



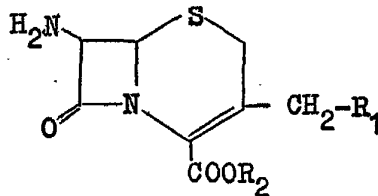
siendo X = cloro, bromo, yodo, con un ácido carboxílico de la siguiente fórmula general

5.



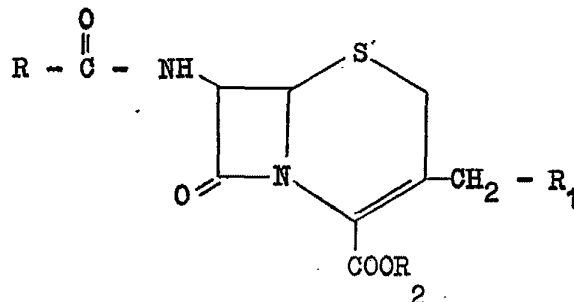
siendo R un grupo aromático, alcanoaromático, heterocídico, suspendido o disuelto en un medio inerte y a la temperatura de -20 a + 20°; la mezcla resultante a continuación se adiciona gradualmente, sobre una solución o suspensión de un ácido 7-aminocefalosporánico de fórmula

10.



Siendo R₁, un grupo éster, hidróxilo, N-piridinio cuaternario y R₂ un hidrógeno, un metal alcalino, alcalino térreo, sal de benzatrina, o sal interna en el caso de compuestos de N-piridinio, para formar un compuesto N-acil-derivado de la fórmula

15.





403523

donde R, R₁ y R₂ tienen la significación dada anteriormente, el cual es aislado mediante precipitación, por dilución de la mezcla de reacción en un hidrocarburo alifático de 6 á 10 átomos de carbono. - - - - -

5. De acuerdo con la invención, se combina un N-cloruro-cloro-sulfito de dimetilformiminio, con un ácido en suspensión en un solvente inerte, tal como cloruro de metileno, 1-2 dimetoxietano, benceno o clorobenceno; siendo preferentes los ácidos, 2-tienilacético, α-azido fenilacéticos enantiómeros y racénico, fenilmalónico y sus hemiamidas, para obtener un compuesto N-acil-derivado. - - - - -

10. Según la invención, se utiliza un ácido 7-aminocefalosporánico, en el que R, es un grupo éster y R₂ un hidrógeno, o bien R₁ es un compuesto de piridinio y R₂ representa la sal interna del carboxilo con el grupo N-piridinio, en suspensión o disuelto en un medio inerte como el cloruro de metileno y el producto de la reacción, diluido en N-heptano para aislar un compuesto N-acil-derivado. - - - - -

15. Como se comprende por todo lo expuesto, los ácidos útiles para el objeto de la invención no presentan las limitaciones, conocidas y descritas en muchos casos y que hacen que el procedimiento clásico sea difícil en la práctica industrial, causando bajos rendimientos u originando sustancias de difícil purificación. Así, resultan adecuados, tanto los ácidos aromáticos como los heterocíclicos, por ejemplo, los ácidos alfa-azidofenilacéticos, tienilacéticos, fenilmalónico, no existiendo limitación, en la familia de los compuestos carboxílicos, al lograrse la reacción de activación del grupo carboxílico en condiciones

403523



tan suaves como precise la característica estructural del ácido. - - - - -

5. Para el objeto de la presente invención, un ácido carbo-
 xílico, en suspensión o disuelto en un medio inerte tal como
 cloruro de metileno o benceno, es tratado con un N,Cloruro-
 clorosulfito de dimetilformiminio, a temperaturas de -20 a
 +20^o, en proporciones casi estequiométricas. La mezcla resul-
 tante, es seguidamente, gradualmente adicionada sobre una so-
 lución o suspensión del ácido 7-aminocefalosporánico, por ejem-
 10. plo en cloruro de metileno, siendo controlada la reacción a
 temperaturas desde tan bajas como se deseen, hasta la tempera-
 tura ambiente. - - - - -

15. Una notable característica que complementa el procedimien-
 to, es que ahora se ha descubierto que el producto de la
 reacción es fácilmente aislable, para ello se diluye la masa
 de reacción, sobre un hidrocarburo alifático, como el n-hexano
 y el n-heptano, o mezcla de los mismos, separándose por los
 medios usuales de la práctica industrial. - - - - -

20. Para facilitar la comprensión de las ideas expuestas, se
 describe, seguidamente, unos ejemplos de realización del pre-
 sente procedimiento, los cuales, dado su carácter puramente
 ilustrativo, deberán ser interpretados como desprovistos de
 todo alcance limitativo respecto de la protección legal que
 se solicita. - - - - -

25. EJEMPLO I

A 2,79 g de (7-amino-cef-3-em-3-ilmetil)piridinio -4-car-
 boxílico en 30 ml de cloruro de metileno, se le adicionan 3,5

403523



- 5. ml de trietilamina, y enfriando a la temperatura de -15° , se añade gradualmente en el transcurso de 15 m, una mezcla de 1,40 g de ácido 2-tienilacético y 1,6 ml de N-cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio en 10 ml de cloruro de metileno, que se tuvo agitando durante 30 m a temperatura ambiente. La masa de reacción resultante se agita durante 70 m, luego se añaden 7 ml de agua y ácido clorhídrico hasta ph 5, se decanta la fase orgánica, lava con agua y concentra a presión reducida. A continuación se diluye con 100 ml de n-heptano, decanta y
- 10. al residuo se agita con más n-heptano y filtra. Se aislan 3,95 g de N 7- [(2-tienilacetamido) cef-3-em-3 ilmetil] piridinio-4-carboxílico, con $(\alpha)_D = 47^{\circ}$ al 1% en agua, y en su espectro infra-rojo presenta la banda de beta-lactama. Utilizando con los ácidos alfa-azidofenilacéticos, resultan
- 15. los correspondientes derivados, que presentan en el IR los registros del grupo azido a 2100 cm^{-1} y beta-lactama a $1800-1750\text{ cm}^{-1}$.

EJEMPLO II

- 20. A 2,60 g de ácido 7-amino-cefalosporánico en 30 ml de cloruro de metileno se le adicionan 4,2 ml de trietilamina, y enfriando a la temperatura de -20° , se añade gradualmente en el transcurso de 15 m, una mezcla de 1,40 g de ácido 2-tienilacético y 1,6 ml de N-cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio en 10 ml de cloruro de metileno. Luego se agita durante 120 m,
- 25. añadiendo seguidamente 7 ml de agua y ácido clorhídrico hasta pH 1,75 a 2, se decanta la fase orgánica, lava con agua y seca con sulfato sódico anhidro. A continuación se diluye en 100 ml de n-heptano y deja en reposo con enfriamiento a 5° , se decanta el líquido y el residuo se lava con más n-heptano, filtra y seca, resultando 3,21 g de ácido 7-(2 tienilacetamido)
- 30.

403523



cefalosporánico; el cual presenta una intensa banda de beta-lactama en el registro IR. Utilizando en lugar del ácido 2-tienilacético, el ácido fenilmalónico o sus hemiamidas de la orto-toluidina, morfolina y paraetoxianilina, resultan

5. los correspondientes derivados, caracterizados por el anillo de lactama en sus espectros IR. El ensayo microbiológico, mostró actividad gram positivo y gram negativo. - - - - -

EJEMPLO III

Con 2,18 g de sal de trietilamina del ácido 7-amino-
 10. cef-3-em-3 hidroximetil,4-carboxílico y utilizando ácido 2-tienilacético con N-bromuro-bromosulfito de dimetilforminio, resulta el N-tienilacetamido derivado en forma de lactona, caracterizando los anillos de lactona y beta lactama en sus espectros IR. Este producto en piridina durante una
 15. noche y luego diluido con n-hexano, rindió una mezcla de productos, que la cromatografía en capa fina mostró la presencia de (7-amino-cef-3-em-3 ilmetil) piridinio-4-carboxílico. - - - - -

EJEMPLO IV

20. Procediendo según el ejemplo II, y a la fase orgánica lavada con agua y secada con sulfato sódico anhidro, se le añade benzatina base hasta ph 6,8, se concentra a presión reducida y diluye con n-hexano, después se filtra y lava con más disolvente, aislándose las correspondientes sales de benzatina.

25. En los espectros IR se identificaron las bandas del grupo carboxilato y las debidas a la benzatina, anillos aromáticos y grupos amonio substituídos. - - - - -

403523



Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se desvirtúe su esencialidad, que es la que se

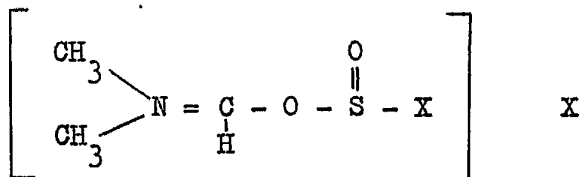
5. resume y concreta en las siguientes reivindicaciones. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1.- Procedimiento de preparación de N-acil-derivados del ácido 7-aminocefalosporánico, caracterizado porque se combina un N-haluro-halosulfito de dimetilformiminio, de fórmula



siendo X = cloro, bromo, yodo, con un ácido carboxílico de la

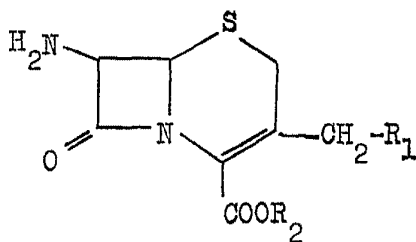
15. siguiente fórmula general



siendo R un grupo aromático, alcanoaromático, heterocídico, suspendido o disuelto en un medio inerte y a la temperatura de -20 a +20^o; la mezcla resultante a continuación se adiciona gradualmente, sobre una solución o suspensión de un ácido

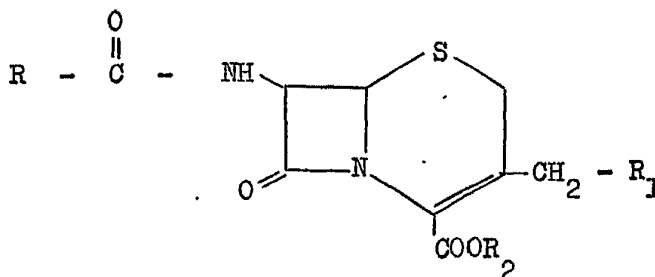
20. 7-aminocefalosporánico de fórmula

403523



Siendo R₁, un grupo éster, hidróxilo, N-piridinio cuaternario y R₂ un hidrógeno, un metal alcalino, alcalino térreo, sal de benzatina, o sal interna en el caso de compuestos de N-piridinio,

5. para formar un compuesto N-acil-derivado de la fórmula



donde R, R₁ y R₂ tienen la significación dada anteriormente, el cual es aislado mediante precipitación, por dilución de la mezcla de reacción en un hidrocarburo alifático de 6 á 10 átomos de carbono. - - - - -

10.

2.- Procedimiento de preparación de N-acil-derivados del ácido 7-aminocefalosporánico, según la anterior reivindicación, caracterizado por la combinación de un N-cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio, con un ácido en suspensión en un solvente inerte, tal como cloruro de metileno, 1-2 dimetoxietano, benceno o clorobenceno; siendo preferentes los ácidos, 2-tienilacético, α-azido fenilacéticos enantiómeros y racénico, fenilmalónico y sus hemiamidas, para obtener un compuesto N-acil-derivado de la fórmula dada en la anterior reivindicación. - - - - -

15.

403523



3.- Procedimiento de preparación de N-acil-derivados del ácido 7-aminocefalosporánico, según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar un ácido 7-aminocefalosporánico, en el que R₁ es un grupo éster y R₂ un hidrógeno, o bien R₁ es un compuesto de piridinio y R₂ representa la sal interna del carboxilo con el grupo N-piridinio, en suspensión o disuelto en un medio inerte como el cloruro de metileno y el producto de la reacción, diluido en N-heptano para aislar un compuesto N-acil-derivado de la fórmula dada en la reivindicación primera.

10. 4.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-ACIL-DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 5 JU. 1972

P. A. M. CURELL SUÑOL

Man. Linares

Por Poder
Firmado M. Linares