

403864

16 OCT



Int. Cl.: C07D/A61K

Nº 403.864

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

New Jersey, USA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 154.593 del 18.6.71
" " 207.538 del 13.12.71.

403864



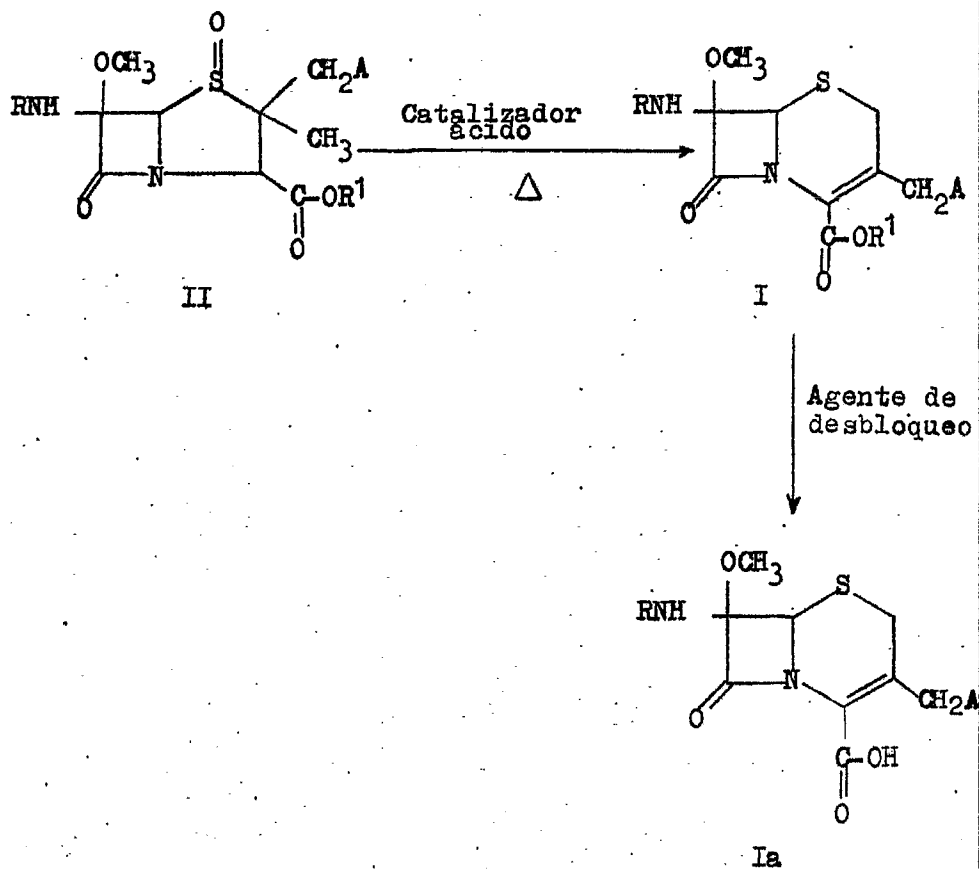
1 sulfónico y similares, tal como ácido metanosulfónico, áci-
do p-toluensulfónico y similares; ácidos fosfónicos, por
ejemplo ácidos alquil(inferior)fosfónicos como ácido metano-
5 fosfónico, ácido etanofosfónico y similares; ácidos arilfos-
fónicos tal como ácido fenilfosfónico y similares; ácido tri-
fluoracético; ácidos dihalometilfosfónicos, como ácido di-
clorometilfosfónico y similares. También pueden emplearse
los ésteres parciales de los ácidos inorgánicos que contie-
nen múltiples grupos ácido, por ejemplo los ésteres monoal-
10 quílicos inferiores de ácido sulfúrico, como ácido metilsul-
fúrico, ácido etilsulfúrico y similares o los monoésteres de
ácido fosfórico, por ejemplo ácido monotricloroetilfosfórico,
ácido monofenilfosfórico y similares. Puede utilizarse cual-
quier disolvente que sea inerte frente a las sustancias reac-
15 cionantes empleadas en este proceso, por ejemplo isobutil-
metil-cetona, dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol,
dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; también pueden em-
plearse mezclas de disolventes, uno de los cuales forme un
azeótropo con el agua, tales como benceno/dimetilformamida,
20 tolueno/dimetilformamida, benceno/N,N-dimetilacetamida, 1,2-
dicloroetano/N,N-dimetilacetamida y similares. La reacción
se lleva a cabo preferiblemente en condiciones anhidras, por
ejemplo efectuando la reacción en presencia de un agente de-
secador como cloruro cálcico, tamices moleculares, óxido
25 cálcico, anhídrido acético, anhídrido propiónico y simila-
res o empleando la mezcla antes citada de disolventes, uno
de los cuales forma un azeótropo con el agua, empleando un
separador Dean-Stark para eliminar el agua. La reacción se
30 lleva a cabo a temperatura elevada, preferiblemente compren-
dida entre 75° y 140°C aproximadamente, pero en general se

403864

14



1 efectúa a la temperatura de reflujo del disolvente particu-
lar empleado. La siguiente ecuación ilustra este procedimien-
to:



donde A es hidrógeno, acetoxi o carbamoiloxi; R es un sus-

tituyente acilo de fórmula $R^2R^3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$ donde R^2 es hidrógeno, amino, guanidino, hidroxilo, carboxi, flúor, tetrazolilo, sulfo o sulfamino y R^3 es fenilo, fenoxi, feniltio, fenilo sustituido, fenoxi sustituido, feniltio sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno. Son ejemplos de estos sustituyentes acilo preferidos los siguientes: fenilacetilo, α -aminofenilacetilo,

403864



1 4-carboximetilfenilacetilo, 2-carboxifenilacetilo, 2-metil-
2-fenoxiacetilo, 2- ó 3-furilacetilo, 2-tienilacetilo, α -
amino-2-tienilacetilo, fenoxiacetilo, 3-tienilacetilo,
3-isotiazolilacetilo, 4-isotiazolilacetilo, feniltioacetilo.
5 4-piridiltioacetilo, tetrazolilacetilo, α -fluorfenilacetilo.
D-fenilglicilo, 4-hidroxi-D-fenilglicilo, 2-tienilglicilo,
3-tienilglicilo, fenilmalonilo, 3-tienilmalonilo, α -sulfa-
minofenilacetilo, α -hidroxifenilacetilo, α -aminofenilacetilo,
 α -tetrazolilfenilacetilo y α -sulfofenilacetilo. R¹ es un
10 grupo bloqueante, por ejemplo un grupo alcoxi(inferior)al-
quilo inferior como metoximetilo y similares, un grupo al-
quilo de cadena ramificada como terc-butilo y similares, un
grupo haloalquilo, por ejemplo haloalquilo inferior como
2,2,2-tricloroetilo y similares, un radical aralquilo como
15 bencilo, benzohidrilo y similares, un radical aralquilo sus-
tituido, por ejemplo p-metoxibencilo, o- o p-nitrobencilo,
3,5-dimetoxibencilo y similares. El ácido libre, ácido 7-
acilamido-7-metoxi-3-metil sustituido (o no sustituido)-3-
cefem-4-carboxílico (Ia, supra) se obtiene por separación
20 del grupo bloqueante por métodos conocidos en la técnica.
Por ejemplo, un grupo aralquilo como el éster bencílico se
separa por reducción, un grupo p-metoxibencilo se separa por
tratamiento con ácido trifluoracético anhidro y el grupo tri-
cloroetilo puede ser separado con cinc en polvo en ácido acé-
25 tico.

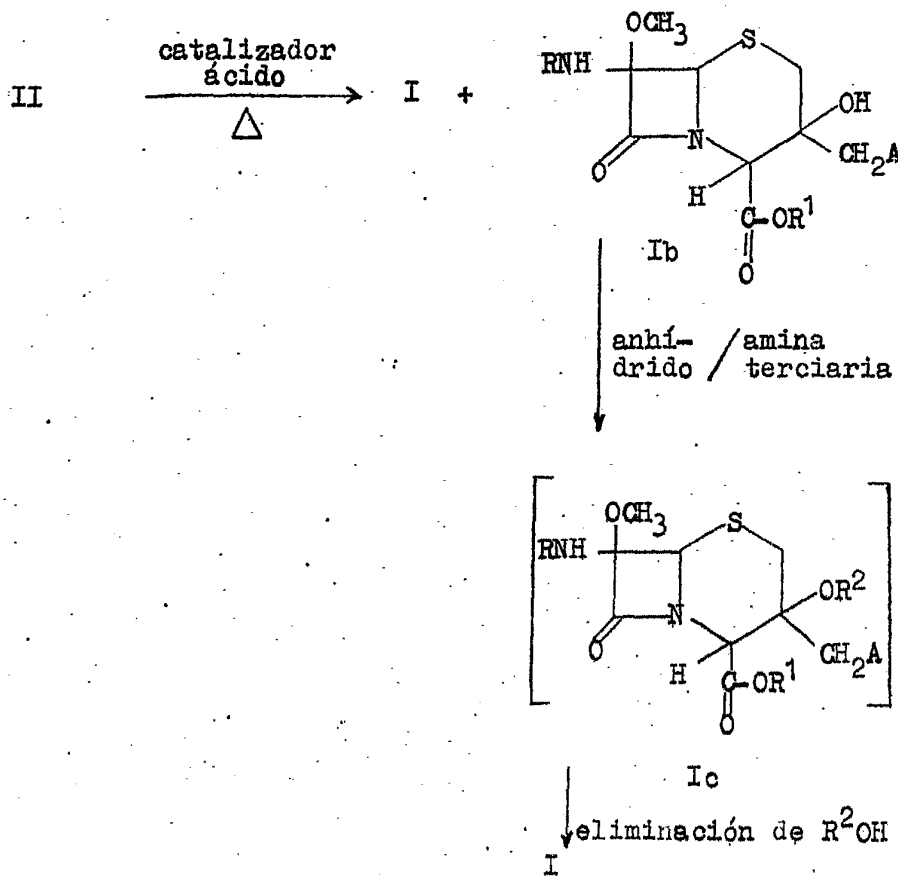
Algunos de los catalizadores ácidos, como el ácido
sulfúrico, los ésteres sulfúricos y similares, no solamente
dan el producto con anillo expandido deseado (I) sino tam-
bién un compuesto 3-hidroxi-3-metilcefam (Ib, infra). La mez-
30 cla puede ser separada en este momento y el compuesto 3-hi-

403864



1 droxi-3-metilcefam puede ser convertido en el producto ce-
 fem deseado (I) o, alternativamente, la mezcla cruda puede
 ser tratada de forma similar para convertirla en el cefem
 deseado (I). Un tratamiento simple consiste en calentar una
 5 solución de la cefama (Ib), ya sea pura o en forma de mez-
 cla cruda, con un anhídrido de ácido, por ejemplo un anhídri-
 do de ácido carboxílico como los de ácidos alcanicos infe-
 riores comprendido el anhídrido acético, anhídrido propiío-
 nico y similares, en un disolvente adecuado a base de amida
 terciaria como dimetilformamida, dimetilacetamida y simila-
 10 res, para dar el 3-hidroxi-intermediario acilado correspon-
 dientemente sustituido (Ic, infra) que inmediatamente expe-
 rimenta eliminación del ácido carboxílico para dar el com-
 puesto deseado (I). La siguiente ecuación ilustra este pro-
 ceso:

15



20

25

30

403864



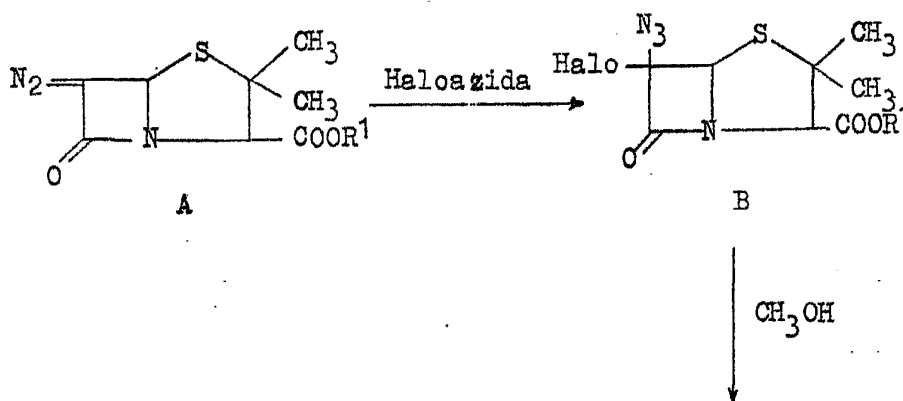
1 donde A, R y R¹ son los definidos anteriormente y R² es un radical acilo, por ejemplo alcanilo inferior como acetilo, propionilo y similares.

5 Los ésteres de los 1-óxidos de ácido 6-acilamido-6-metoxipenicilánico (II, supra) empleados anteriormente se preparan tratando un éster de ácido 6-diazopenicilánico (A) con una haloazida seleccionada entre bromoazida, cloroazida o yodoazida, preferiblemente en presencia de una aminoazida terciaria para producir éster de ácido 6-halo-6-azidopenicilánico (B), tratando después el Compuesto B con metanol para dar éster de ácido 6-metoxi-6-azidopenicilánico (C), reduciendo el Compuesto C por hidrogenación catalítica para formar el éster de ácido 6-metoxi-6-aminopenicilánico (D) que, por acilación, forma el éster de ácido 6-acilamido-6-metoxipenicilánico (E), tratando el Compuesto E con un agente oxidante, por ejemplo ozono o un perácido como ácido m-cloroperbenzoico, ácido trifluorperacético y similares, para formar el éster deseado de 1-óxido de 6-acilamido-6-metoxipenicilánico (IIa). La siguiente ecuación ilustra este proceso:

10

15

20



403864

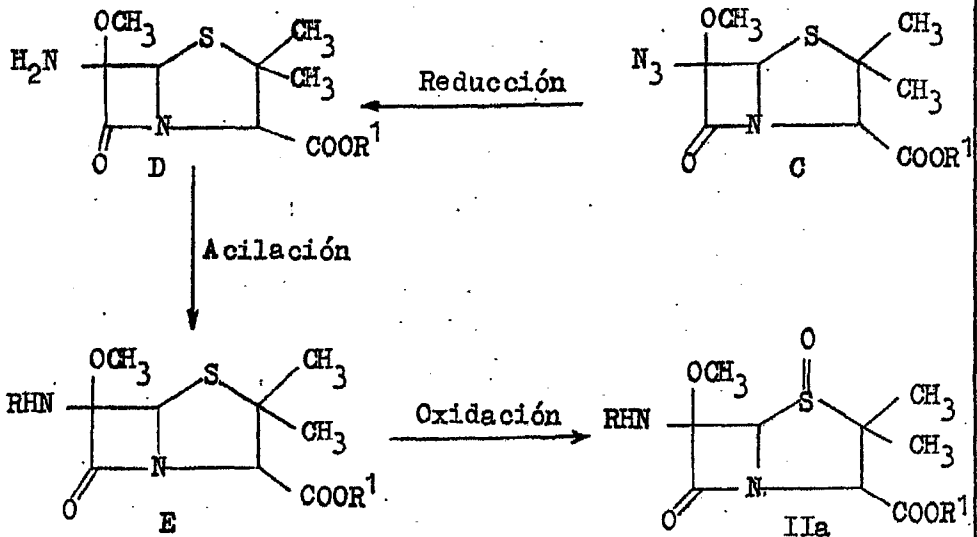
14



1

5

10



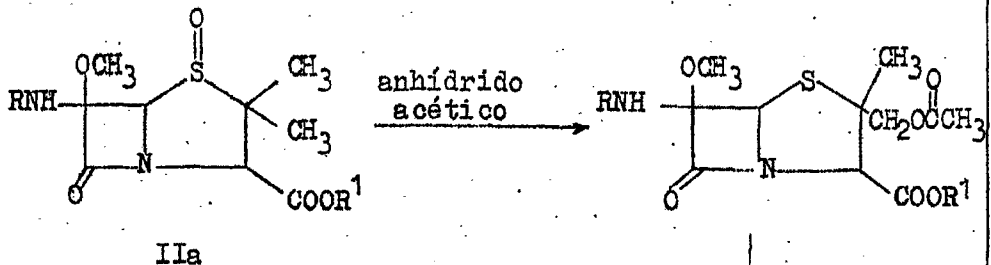
15

Las 2-metil(sustituído)penicilinas (IIb y IIc) empleadas anteriormente se preparan de la siguiente forma.

20

El 2-acetoximetilpenicilinsulfóxido (IIb, infra) se prepara tratando el éster de 1-óxido de 6-acilamido-6-metoxipenicilinato (IIa, supra) con anhídrido acético, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, seguido de tratamiento con un agente oxidante, por ejemplo un perácido u ozono, en un disolvente inerte adecuado. La siguiente ecuación ilustra este proceso:

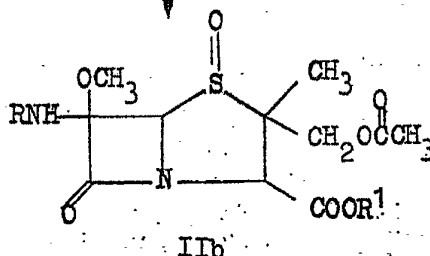
25



30

Oxidación

403864



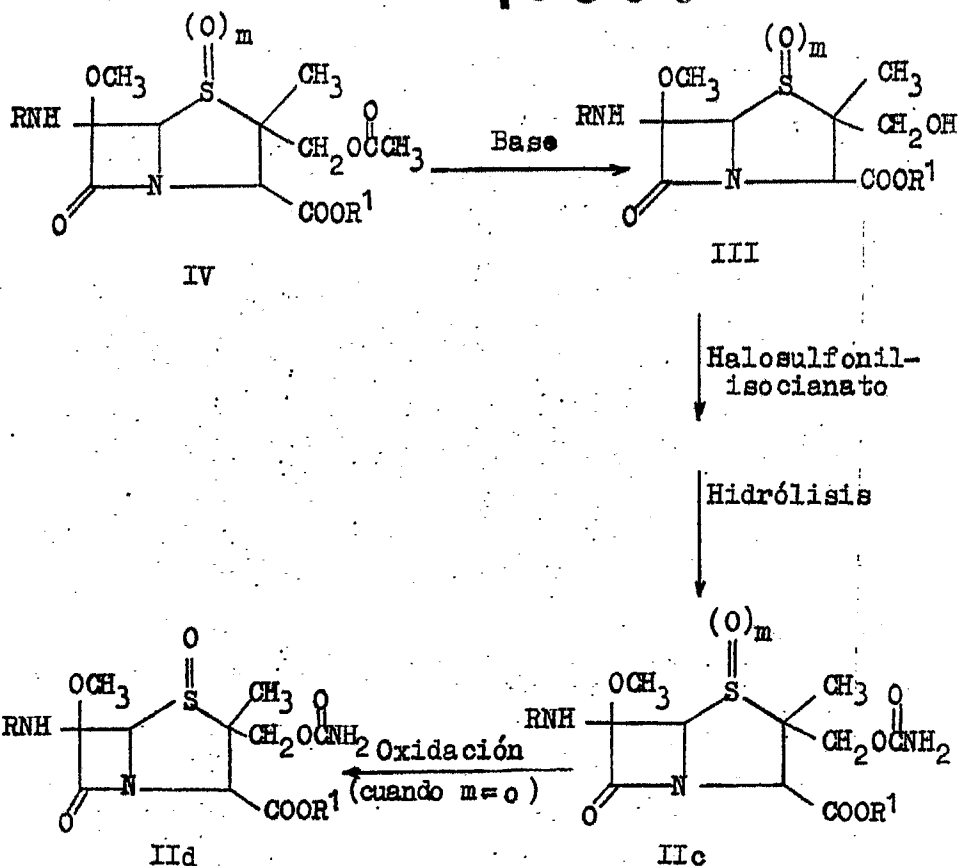
donde R y R¹ son los definidos anteriormente.

El 2-carbamiloimetilpenicilinsulfóxido (IIc, infra) se prepara por tratamiento de la 2-acetoximetilpenicilina o de su sulfóxido (IIb, supra) con una base como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares para dar la 2-hidroximetilpenicilina y el sulfóxido correspondientemente sustituido (III, infra) que después se trata con un halosulfonilisocianato como clorosulfonilisocianato, bromosulfonilisocianato y similares, en un disolvente inerte adecuado como cloruro de metileno, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y similares y a una temperatura comprendida entre unos -20° y 100°C. El producto intermedio se hidroliza para dar la 2-carbamiloimetilpenicilina o su sulfóxido (IIc). Si no se emplea el sulfóxido, la 2-carbamiloimetilpenicilina puede ser oxidada a su sulfóxido en la forma antes descrita. La siguiente ecuación ilustra este proceso:



403864

14



donde R y R¹ son los definidos anteriormente y m es un número entero con un valor de 0 a 1.

20 La preparación de los ésteres de 1-óxido de 6-acil-amido-6-metoxipenicilano (II) está descrita con más detalle en la solicitud de patente inglesa nº 29.157/70 por Merck & Co., Inc., presenta el 30 de Abril de 1971.

25 Los ácidos 7-acilamido-7-metoxi-3-metil sustituido (o no sustituido)-3-cefem-4-carboxílicos y sus sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacéuticamente aceptables son útiles como antibióticos contra los microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. Las cefalosporinas con un sustituyente 7-metoxi no solamente son más resistentes a los

30

403864



1 enzimas conocidos por cefalosporinasas sino que también pre-
sentan un orden diferente de actividad y una gama distinta
de organismos contra los que son eficaces. Además, estos com-
puestos son útiles, ya posean mayor actividad antibiótica o
5 no, como intermediarios en la síntesis de compuestos con un
tipo similar de actividad antibiótica a la de las cefalospo-
rinas conocidas y también de las cefalosporinas recientemente
descubiertas con un sustituyente 7-metoxi. Los ácidos
7-acilamido-7-metoxi-3-metil sustituido (o no sustituido)-3-
10 cefem-4-carboxílicos también son útiles para eliminar los
microorganismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental
y médico y como bactericidas en aplicaciones industriales,
por ejemplo en las pinturas al agua y en el agua blanca de
las fábricas de papel para inhibir el crecimiento de bacte-
rias perjudiciales.

15 Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables,
como las sales metálicas, por ejemplo las de sodio y pota-
sio o las sales amónicas o amínicas, por ejemplo las de pro-
caína o de N,N'-dibenciletildiamina y las amidas o amidas
20 sustituidas y los ésteres, por ejemplo los ésteres alquíli-
cos inferiores de 1 a 5 átomos de carbono, los ésteres aral-
quílicos o los ésteres arílicos, son considerados todos
ellos como funcionalmente equivalentes a los ácidos libres
y se consideran dentro de los límites de esta invención.

25 Los siguientes ejemplos ilustran el nuevo procedimien-
to de esta invención y algunos de los productos que pueden
ser preparados. Sin embargo, los ejemplos son ilustrativos
solamente y resultará evidente para los expertos en la téc-
nica que pueden emplearse otros reactivos similares a los
30 descritos en los ejemplos que siguen para obtener resultados

403864

14



1 similares.

EJEMPLO 1

Acido 7-metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-car-
boxílico

5 Etapa A: 7-Metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-
carboxilato de bencilo

Se disuelven 0,068 g (0,14 milimoles) de 1-óxido de
6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)penicilanato de bencilo en
3 ml de dioxano y después se añaden 0,028 milimoles de áci-
10 do fosfórico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo
en atmósfera de nitrógeno a través de una columna de tami-
ces moleculares, durante 18 horas. Se evapora el disolvente
y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con
agua. La solución en acetato de etilo se seca y se concentra
15 de nuevo para dar 45 mg de producto crudo. El residuo se cro-
matografía en una columna de 6,0 g de gel de sílice emplean-
do una solución en cloroformo que contiene 2 % de acetato de
etilo. Mediante nueva purificación por cromatografía en ca-
pa delgada utilizando gel de sílice y cloroformo conteniendo
20 10 % de acetato de etilo se obtiene 7-metoxi-3-metil-7-(2-
tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de bencilo puro.

UV: λ_{\max} (CH₃OH): 260 m μ

25 RMN: (CDCl₃): δ = 2,15 ppm (s, 3H), 3-CH₃; 3,18 (s, 2H),
C₂H₂; 3,43 (s, 3H), CH₃O; 3,86 (s, 2H), CH₂ del grupo
tienilacetamido; 4,98 (s, 1H), C₆H; 5,22 (s, 2H),
CO₂CH₂; 6,56 (s, 1H), NH; 6,96 (m, 2H), β -hidrógenos
de tienilo; ν 7,25 (m), α -hidrógeno de tienilo; 7,32
(s) Ph.

30

403864

14



1 Etapa B: Sal de dibencil-etilendiamina de ácido 7-metoxi-3-
metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 1 milimol de 7-metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de bencilo en 25 ml de ácido acético glacial es hidrogenada en presencia de 200 mg de paladio al 10 % en carbón a 25°C, bajo una presión de 738 mm de mercurio, durante 1,5 horas. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se elimina. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se extrae con bicarbonato sódico y el producto, ácido 7-metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico se precipita de la solución en bicarbonato por acidulación a pH 2 con ácido clorhídrico diluído. Se cristaliza en forma de sal con dibencil-etilendiamina. Por recristalización de la sal en etanol se obtiene el producto prácticamente puro, p.f. 153-155°C.

EJEMPLO 2

7-Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo

Etapa A: 6-Metoxi-6-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3,2,0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo

Se calienta a reflujo durante 20 minutos, en atmósfera de nitrógeno, 1 g de 6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)penicilinato de benzohidrilo en 50 ml de anhídrido acético. El disolvente se separa a vacío y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lleva a sequedad para dar 6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3,2,0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo crudo. Se purifica por cromatografía sobre Florisil.

403864

14 JUN 1972



1 Etapa B: S-Oxido de 6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo

5 Se tratan con una corriente de ozono a la temperatura del hielo, durante 6 horas, 600 mg de 6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo en 100 ml de acetona acuosa al 50 %. El producto crudo se precipita por evaporación de la acetona a vacío. Por cromatografía sobre
10 gel de sílice se obtienen los isómeros α y β de S-óxido de 6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo.

15 Etapa C: 7-Metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo

20 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, el S-óxido de 6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo se convierte en 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo que es cromatografiado sobre gel de sílice empleando una mezcla 50:1 de cloroformo y acetato de etilo, para dar el producto sustancialmente puro, p.f. 141,5-143°C.

25 EJEMPLO 3

3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo

30 Etapa A: S-Oxido de 6-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-6-metoxi-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo

Se disuelve S-óxido de 6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)-

403864



1 3-acetoximetil-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo en piridina acuosa 1:1, en-
friada en un baño de hielo y a esta solución se añade un
equivalente de hidróxido sódico 0,1 N. Al cabo de 20 minutos
5 se ajusta el pH a 5-7 y la piridina se separa a vacío. Se
añade acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua,
ácido fosfórico 0,05 N, agua y bicarbonato y después se seca
sobre sulfato sódico. Por separación del disolvente se ob-
tiene S-óxido de 6-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-6-me-
10 toxi-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carbo-
xilato de benzohidrilo.

Etapa B: S-Oxido de 6-(2-tienilacetamido)-3-(carbamoiloxi-
metil)-6-metoxi-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo-
[3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo

15 Se disuelven 0,5 g de S-óxido de 6-(2-tienilacetamido)-
3-hidroximetil-6-metoxi-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo-
[3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo en 20 ml de clo-
ruro de metileno y se añade lentamente a una solución de un
equivalente de clorosulfonilisocianato en 20 ml de cloruro
de metileno a una temperatura comprendida entre -10° y -20°C.
20 Al cabo de 2 horas la mezcla de reacción se vierte sobre hie-
lo machacado y se evapora en alto vacío hasta prácticamente
sequedad, sin calentar. El residuo se cromatografía para dar
S-óxido de 6-(2-tienilacetamido)-3-(carbamoiloximetil)-6-
25 metoxi-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-car-
boxilato de benzohidrilo.

Etapa C: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-
3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo

30 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1, Etapa A, el S-óxido de 6-(2-tienilacetamido)-

403864



1 3-(carbamoiloximetil)-6-metoxi-3-metil-7-oxo-4-tia-1-azabi-
 ciclo [3.2.0]heptano-2-carboxilato de benzohidrilo se con-
 vierte en 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-
 3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo. El producto crudo se
 5 reparte entre cloruro de metileno y agua. La solución en clo-
 ruro de metileno se lava con soluciones de bicarbonato sódico
 y cloruro sódico. Se seca la solución, se filtra y se sepa-
 ra el disolvente. El residuo se cromatografía sobre gel de
 sílice empleando cloroformo y acetato de etilo (3:2) para dar
 10 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-
 4-carboxilato de benzohidrilo sustancialmente puro.

IR: (CHCl₃) 1780, 1730 y 1680 cm⁻¹;

UV: (CH₃OH) λ_{max} 2640 μm; ε = 6400.

EJEMPLO 4

15 Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-
cefem-4-carboxílico

Una solución fría de 1,36 g del éster benzohidrílico
 de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-
 3-cefem-4-carboxílico en 10,88 ml de anisol se agita con
 5,44 ml de ácido trifluoracético a 0°C, durante 10 minutos.
 20 Las sustancias volátiles se separan en alto vacío y el produc-
 to se recristaliza en acetato de etilo, p.f. 165-167°C.

UV: (regulador a pH 7) λ_{max} 263 μm; ε 8840;

236 μm; ε 14000;

[α]_D (C = 1, CH₃OH) = +199°

25 RMN: (disolvente - CD₃CN + D₂O) δ = 3,48 (-OCH₃, s),

~3,4 (2-H₂, parcialmente visible), 5,05 (6-H, s),

4,91 (10-H₂, d), 3,86 (13-H₂, s).

403864



372

1

EJEMPLO 5

Acido 3-(acetoximetil)-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

5

10

15

20

25

30

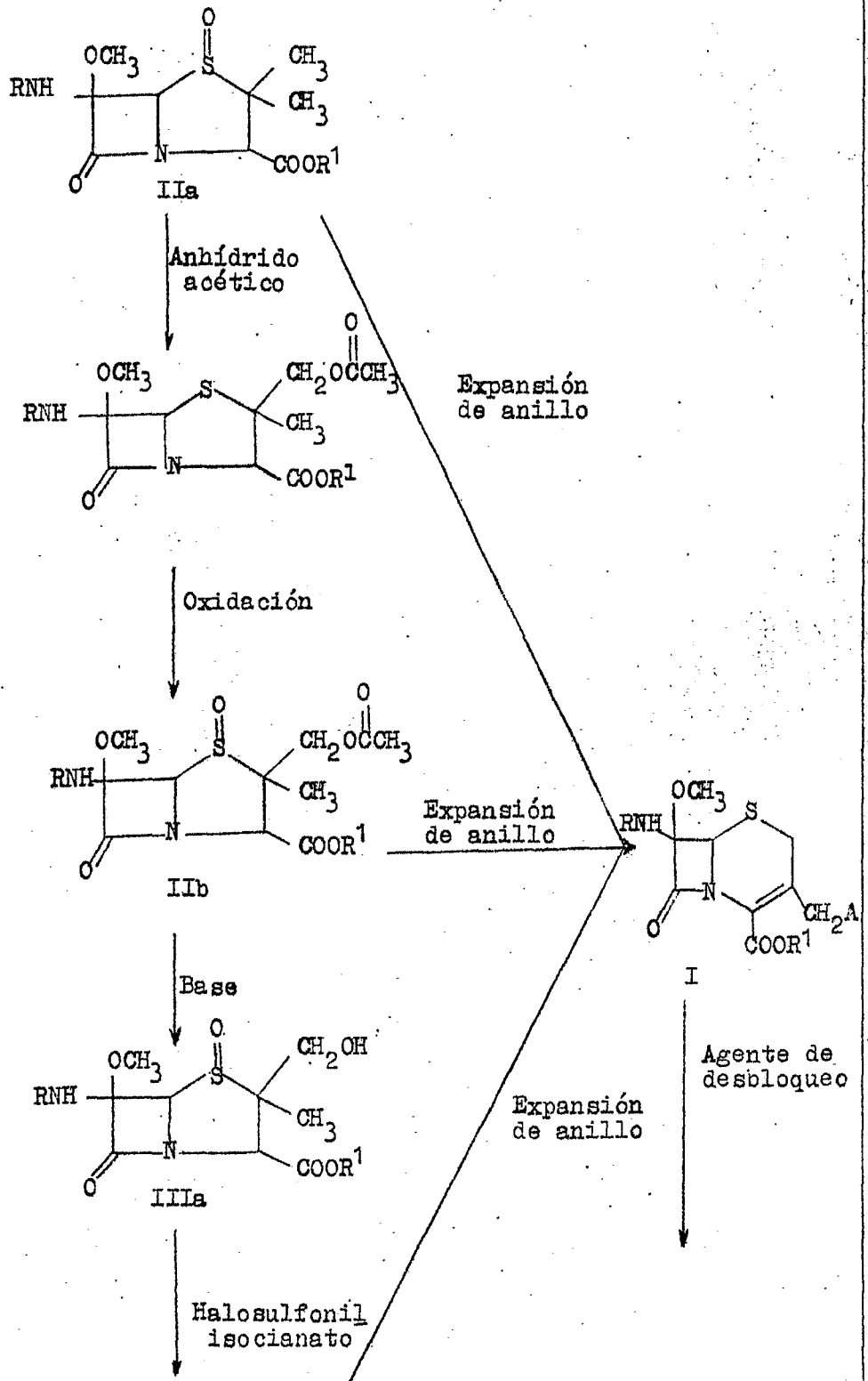
Se agita a 0°C durante 10 minutos una solución fría de 100 mg de éster benzohidrílico de ácido 3-acetoximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en 1,0 ml de anisol y 0,5 ml de ácido trifluoracético. Se añaden 50 ml de tetracloruro de carbono y la mezcla de reacción se concentra a sequedad. El residuo se tritura con hexano. El hexano se separa por decantación y este residuo se disuelve en 10 ml de acetato de etilo, se concentra hasta 1 ml y se añade éter dietílico para formar un precipitado. Este precipitado se recristaliza en una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo para dar ácido 3-(acetoximetil)-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 164°C.

Siguiendo sustancialmente los procedimientos de los Ejemplos 1, 2 y 3 y sustituyendo el 1-óxido de 6-metoxi-6-(2-tienilacetamido)penicilano de bencilo por una cantidad equivalente de otro éster de 1-óxido de ácido 6-acilamido-6-metoxipenicilánico adecuadamente sustituido, se prepara el correspondiente éster de ácido 7-acilamido-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (I) que puede ser desbloqueado por métodos conocidos en la técnica para dar el ácido 7-acilamido-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (Ia). La siguiente ecuación, junto con la Tabla I, ilustra los materiales de partida, las sustancias intermedias y los productos que pueden ser preparados por este procedimiento:

403864

14 JUN 1972

1
5
10
15
20
25
30



403864



1

5

10

15

20

25

30

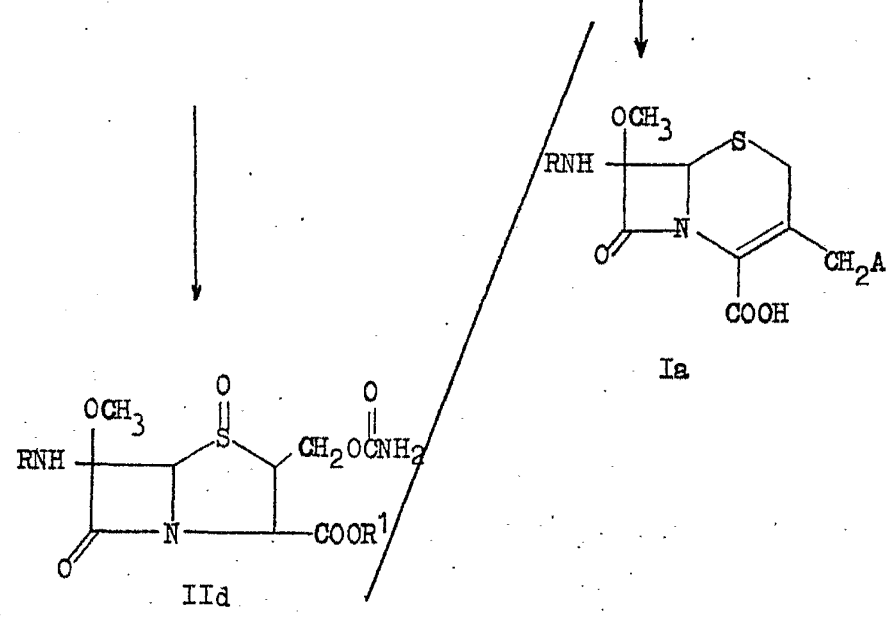


TABLA I

Ej. n ^o	R	R ¹	A
6		-CH ₂ CCl ₃	H
7		-CH ₂ CCl ₃	H
8		-CH ₂ -p-phenyl-OCH ₃	-OCNH ₂
9		-CH ₂ CCl ₃	-OCNH ₂
10		-C(CH ₃) ₃	H
11		-CH ₂ -p-phenyl-NO ₂	H
12		-CH ₂ CCl ₃	H

403864

14



1 TABLA I (continuación)

Ej. n.º	R	R ¹	A
5	13	-C(CH ₃) ₃	
	14	-CH ₂ CCl ₃	
10	15	-CH ₂ CCl ₃	H
	16	"	H
	17	"	H
15	18	"	H
	19	"	H
20	20	-CH ₂ CCl ₃	
	21	"	H
25	22	"	
	23	"	

30

403864



TABLA I (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

Ej. nº	R	R ¹	A
24		-CH ₂ CCl ₃	H
25		"	H
26		"	H
27		"	H
28		"	H
29		"	H
30		"	
31		"	H

403864

14



1

EJEMPLO 32

7-Metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxila-
to de bencilo

5

10

15

20

25

30

Se disuelven 0,068 g (0,14 milimoles) de 1-óxido de 7-metoxi-6-(2-tienilacetamido)penicilinato de bencilo en 3 ml de dioxano y se añaden 0,028 milimoles de ácido etil-sulfúrico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno a través de una columna de tamices moleculares, durante 18 horas. Se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con agua. Se seca la solución en acetato de etilo y el disolvente se separa para dar una mezcla de 7-metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de bencilo y 7-metoxi-3-metil-3-hidroxi-7-(2-tienilacetamido)-cefam-4-carboxilato de bencilo que se disuelve en una solución de 2 ml de dimetilformamida y 0,5 ml de anhídrido acético y se calienta en un baño de vapor durante media hora. La mezcla de reacción se vierte sobre agua, se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato magnésico y se cromatografía por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, para dar 7-metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de bencilo.

Preparación del material de partida: Ester de 1-óxido de
ácido 6-metoxi-6-acilamidopenicilánico

7-Metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetilamido)-3-cefem-4-carboxi-
lato de bencilo

Etapa A: 6-Diazopenicilinato de bencilo

Se añaden 0,5 g de sal de ácido p-toluensulfónico de 6-aminopenicilinato de bencilo a una mezcla de 50 ml de cloruro de metileno, 50 cc de hielo y 1,5 g de nitrito sódico

403864



1 y la mezcla se combina íntimamente. A la mezcla resultante se
añade un total de 0,2 g de ácido p-toluensulfónico en tres
porciones iguales, a intervalos de 5 minutos, y la mezcla
fría (10°C) se combina de nuevo sacudiéndola durante 20 mi-
5 nutos. La solución amarilla en cloruro de metileno de 6-dia-
zopenicilanato de bencilo se separa a continuación, se seca
sobre sulfato sódico a 0-10°C, se filtra y la solución seca
se evapora a la temperatura ambiente hasta unos 5 ml.

Etapa B: 6-Azido-6-bromopenicilanato de bencilo

10 A una solución de 2,0 g de 6-diazopenicilanato de ben-
cilo en 20 ml de cloruro de metileno se añaden 20 ml de ni-
trotetano seguido de 20 ml de solución de azida de trietil-
amonio. La mezcla de reacción resultante se enfría a 5°C y
a esta solución enfriada se añaden 20 ml de solución de bro-
15 moazida, durante un periodo de 15 segundos. A la mezcla de
reacción enfriada resultante se añaden 50 ml de solución
0,1 N de tiosulfato sódico, con intensa agitación. Después
de agitar durante 2 minutos más, la solución da un ensayo
negativo con el papel de yoduro de almidón. Entonces se aña-
20 de bicarbonato sódico a la solución y la mezcla se agita has-
ta que cesa el desprendimiento de CO₂. Se separa la fase or-
gánica y la fase acuosa se extrae con 20 ml de cloruro de
metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solu-
ción saturada de bicarbonato sódico hasta que ya no se pro-
duce desprendimiento de CO₂. Después la fase orgánica se se-
25 ca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad para dar
1,3 g de 6-azido-6-bromopenicilanato de bencilo crudo.

El producto crudo se purifica absorbiéndolo sobre
2,5 de gel de sílice, colocando el absorbato sobre la parte
superior de una columna de 50 g de gel de sílice en una mez-
30

403864¹⁴



1 cla de partes iguales de hexano y benceno, desarrollando
la columna con el mismo disolvente, recogiendo fracciones
de 200 ml de eluato y recuperando una solución de 0,550 g
de 6-azido-6-bromopenicilanato de bencilo de las fraccio-
5 nes 5-10. Este producto tiene un R_f de 0,60 (CHCl_3).

IR: 4,69 μ (azido), 5,53 μ (estructura de β -lactama) y
5,71 μ (éster).

RMN: 2,62 tau (s), (fenilo); 4,7 tau (s), (5H); 4,79 tau
(s), ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 5,47 tau (s) (3H); 8,41 tau (s);
10 8,63 tau (s), (gem- CH_3). (s) significa singlete .

La solución de azida de trietilamonio se prepara di-
solviendo 3,0 g de azida sódica en 10 ml de agua, enfriando
esta solución a 0-10°C, agregando 20 ml de cloruro de meti-
leno y después gota a gota y agitando rápidamente 3,0 ml
15 de ácido sulfúrico concentrado, separando la fase orgánica,
extrayendo la fase acuosa con 5,0 ml de cloruro de metileno,
secando las fases acuosas combinadas sobre cloruro cálcico
y añadiendo trietilamina a la solución seca hasta pH 7,0.

La solución de bromoazida se prepara enfriando una
mezcla de 5,3 g de azida sódica y 16,0 ml de cloruro de me-
20 tileno a 5°C, agregando 1,28 g de bromo a la mezcla enfriada
seguido de 4,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y conti-
nuando la agitación de la mezcla tapada a 0-10°C durante
3 horas. Se separa la fase orgánica de la fase inorgánica pas-
tosa. La fase inorgánica se lava con 4,0 ml de cloruro de
25 metileno y las fases orgánicas se combinan para dar 20 ml de
solución.

Etapas C: 6-Azido-6-metoxipenicilanato de bencilo

30 A una solución de 0,55 g de 6-azido-6-bromopenicila-
nato de bencilo en 50 ml de metanol se añaden 0,334 g de te-



403864

1 trafluorborato de plata y la mezcla tapada se agita a la
temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después se separa
el metanol a presión reducida y el residuo se recoge en
5 30 ml de cloruro de metileno, se filtra a través de tierra
de diatomeas y se lava con una pequeña cantidad de cloruro
de metileno. El filtrado y las aguas de lavado se lavan una
vez con una solución al 5 % de bicarbonato sódico y después
con salmuera, se secan y evaporan para dar 0,464 g de 6-azi-
do-6-metoxipenicilano de bencilo crudo. Este producto se
10 purifica por cromatografía sobre 15 g de gel de sílice y la
columna se desarrolla con hexano al 70 % en benceno. El elu-
to se recoge en fracciones de 50 ml y las fracciones 12-26
se evaporan para obtener 6,6-dibromopenicilano de bencilo.
Después la columna se eluye con benceno al 70 % en hexano y
15 las fracciones 28-39 se evaporan para dar 0,325 g del produc-
to deseado, 6-azido-6-metoxipenicilano de bencilo. Este
producto tiene un R_f de 0,435 (CHCl_3).

IR: 4,70 μ (azido), 5,58 μ (β -lactama) y 5,71 μ (éster).

RMN: CDCl_3 2,62 tau (s), (fenilo); 4,60 tau (s), (5H);

20 4,78 tau (s), ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,47 tau (s), (3H); 6,35 tau
(s), (OCH_3); y 8,4 tau (s) y 8,58 tau (s), (gem- CH_3).

Etapa D: 6-Amino-6-metoxipenicilano de bencilo

25 A una solución de 1 g de 6-azido-6-metoxipenicilano de bencilo en 25 ml de acetato de etilo y 2,5 ml de N,N-di-
isopropiletilamina, se añaden 2 g de paladio al 10 % en car-
bón. La mezcla de reacción se hidrogena a la presión atmos-
férica durante 50 minutos. Se filtra la mezcla de reacción y
el filtrado se concentra a sequedad para dar 0,95 g de 6-ami-
no-6-metoxipenicilano de bencilo.

403864



1 Etapa E: 6-Metoxi-6-(2-tienilacetilamido)penicilانات de
 bencilo

5 Se disuelven 0,95 g de 6-amino-6-metoxipenicilانات
de bencilo en 20 ml de cloruro de metileno. La solución se
enfria a -5°C y se añaden 0,5 g de piridina. A esta solución
se añaden 0,57 g de cloruro de 2-tienilacetilo en 10 ml de
cloruro de metileno, durante un periodo de 5 minutos. La mez-
cla de reacción se agita a 0°C durante 10 minutos y después
se lava con 25 ml de una solución de bicarbonato sódico al
10 5 % y luego dos veces con 25 ml cada vez de solución satura-
da de cloruro sódico. A continuación la mezcla de reacción
se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se
separa para dar 1,35 g de producto crudo. El producto cru-
do se cromatografía sobre una columna de 30 g de gel de sí-
lice H, utilizando una solución de cloroformo que contiene
15 2 % de acetato de etilo para dar 0,3 g de 6-metoxi-6-(2-
tienilacetilamido)penicilانات de bencilo sustancialmente
puro.

20 Etapa F: 1-Oxido de 6-metoxi-6-(2-tienilacetilamido)-peni-
 cilانات de bencilo

25 Se disuelven 0,3 g (0,58 milimoles) de 6-metoxi-6-
(2-tienilacetilamido)penicilانات de bencilo en 6,5 ml de
cloruro de metileno. La solución se enfria en un baño de
hielo y se añaden 100 mg (0,58 moles) de ácido m-cloroper-
benzoico. La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta que la
oxidación es completa. Se lava la mezcla de reacción con so-
lución fría de bicarbonato sódico para separar el ácido
m-clorobenzoico y después se lava con una solución saturada
de cloruro sódico. La mezcla de reacción se seca sobre sul-
fato sódico y después se filtra y el disolvente se separa
30



403864

1 para dar 0,3 g de 1-óxido de 6-metoxi-6-(2-tienilacetilamido)-
penicilinato de bencilo crudo, que se purifica sobre una co-
luna de 9 g de gel de sílice empleando cloroformo que con-
tiene 2 % de acetato de etilo, como eluyente.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

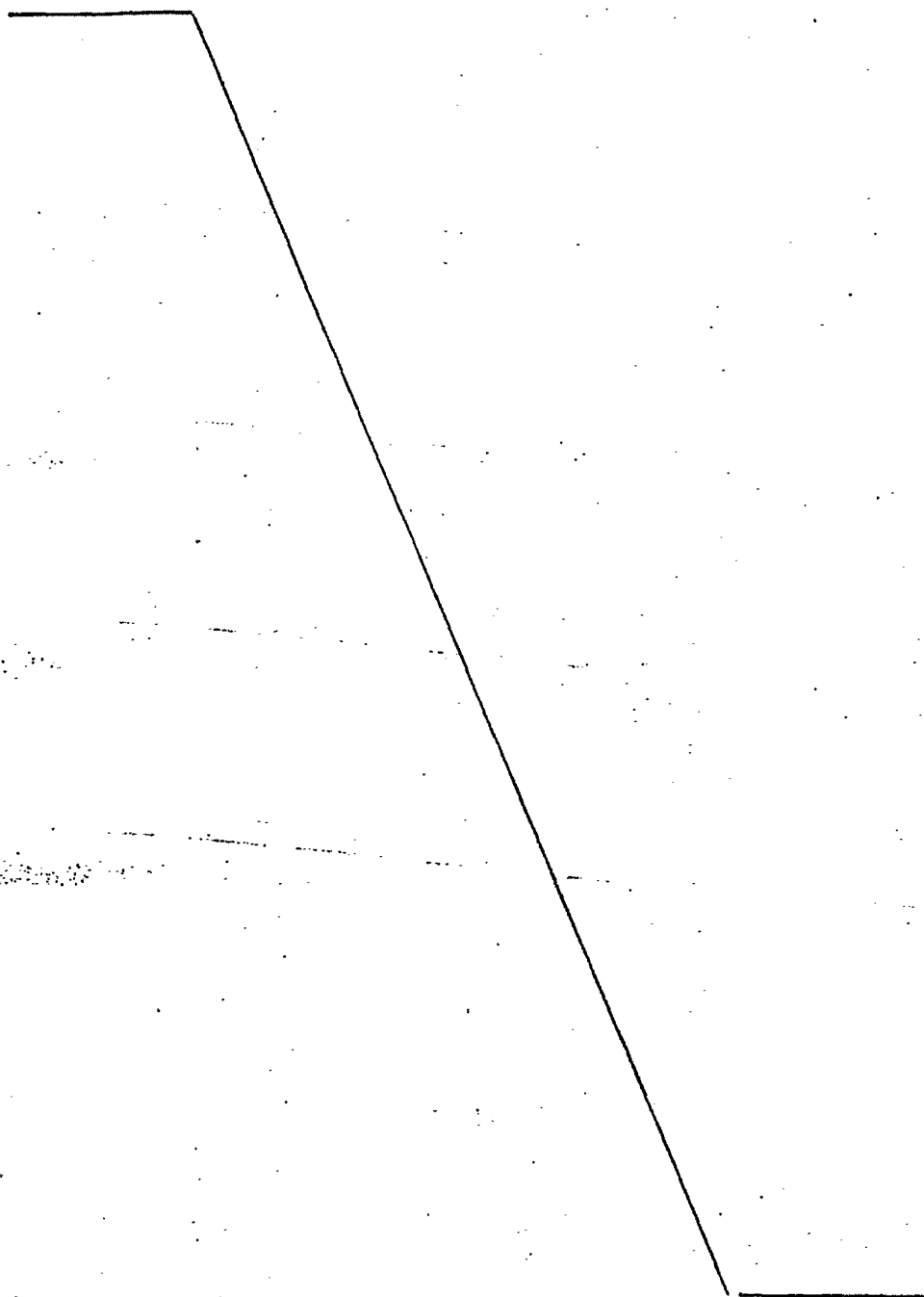
10

15

20

25

30

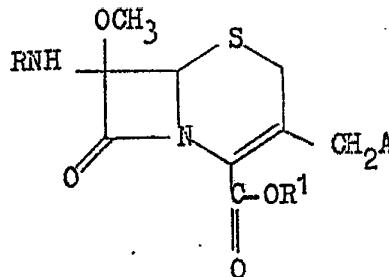


403864

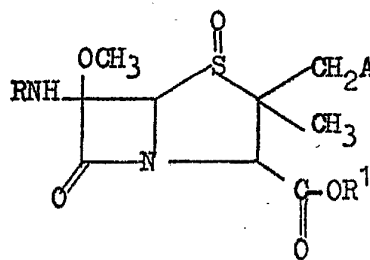


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de antibióticos de cefalosporina de fórmula:



donde A es hidrógeno, acetoxi o carbamoiloxi; R es un radical acilo y R¹ es un grupo bloqueante o hidrógeno, cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:



donde A, R son los definidos anteriormente, y R¹ es un grupo bloqueante con un ácido a temperatura elevada, seguido opcionalmente de separación del grupo bloqueante R¹.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es un sustituyente acilo de fórmula R²R³CHC(=O)-, donde R² es hidrógeno, amino, guanidino, hidroxilo, carboxi, fluorotetrazolilo, sulfo, o sulfamino; R³ es fenilo, fenoxi, feniltio, fenilo sustituido, fenoxi sustituido, feniltio, sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno o feniltio y R¹ es metoximetilo, benzohidrilo, bencilo, 2,2,2-tricloroetilo, terc-

1
5
10
15
20
25
30

403864



1 butilo, metoxibencilo, o- o p-nitrobencilo o 3,5-dimetoxi
bencilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras.

5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en
el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente
desecante.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que el ácido es un ácido fosfórico, ácido sulfúrico, un
ácido sulfónico, un ácido fosfónico, ácido trifluoracético,
ácido dihalometilfosfónico, ésteres monoalquílicos inferiores
de ácido sulfúrico o monoésteres de ácido fosfórico.

15 6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en
el que el ácido es ácido ortofosfórico, polifosfórico, piro-
fosfórico, metanosulfónico, p-toluenfosfónico, metanofosfóni-
co, fenilfosfónico, trifluoracético, diclorometilfosfórico,
metilsulfúrico, etilsulfúrico, mono-tricloroetilfosfórico o
mono-fenilfosfórico.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que la temperatura de la reacción está comprendida entre
75° y 140°C.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para
la preparación de 7-metoxi-7-(2-tienilacetilamido)-3-metil-
3-cefem-4-carboxilato de bencilo.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para
la preparación de 7-(α -amino- α -fenilacetamido)-7-metoxi-3-
metil-3-cefem-4-carboxilato de tricloroetilo.

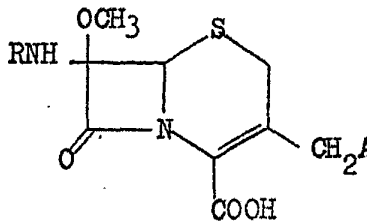
10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para
la preparación de 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-acetoxi-
metil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo.

-30-
403864 16 OCT. 1964

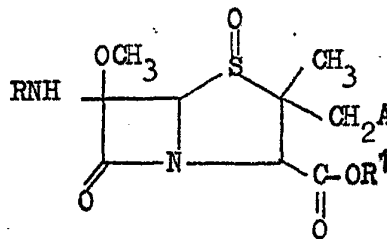


1 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 3-carbamiloiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienil-acetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidriilo.

5 12. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



10 ó una sal del mismo, donde A es hidrógeno, acetoxi o carbamoiloxi y R es un radical acilo, cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula



15 20 donde R es el definido anteriormente y R¹ es un grupo bloqueante, con un ácido a temperatura elevada y separar el grupo bloqueante.

25 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12 para la preparación de ácido 7-metoxi-7-(2-tienilacetilamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o una sal del mismo.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 12 para la preparación de ácido 7-metoxi-7-(α -amino- α -fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o una sal del mismo.

15. Un procedimiento según la Reivindicación 12, para la preparación de ácido 7-metoxi-7-(α -carboxi- α -fenilace-

30

403864 OCT.



1

tamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o una sal del mismo.

5

16. Un procedimiento según la reivindicación 12, para la preparación de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico o una sal del mismo.

10

17. Un procedimiento según la reivindicación 12, para la preparación de ácido 3-(acetoximetil)-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico o una sal del mismo.

18. Un procedimiento según la reivindicación 12, para la preparación de ácido 7-metoxi-7-(fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o una sal del mismo.

15

19. Un procedimiento según la reivindicación 12, para la preparación de ácido 7-metoxi-7-(2-furilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o una sal del mismo.

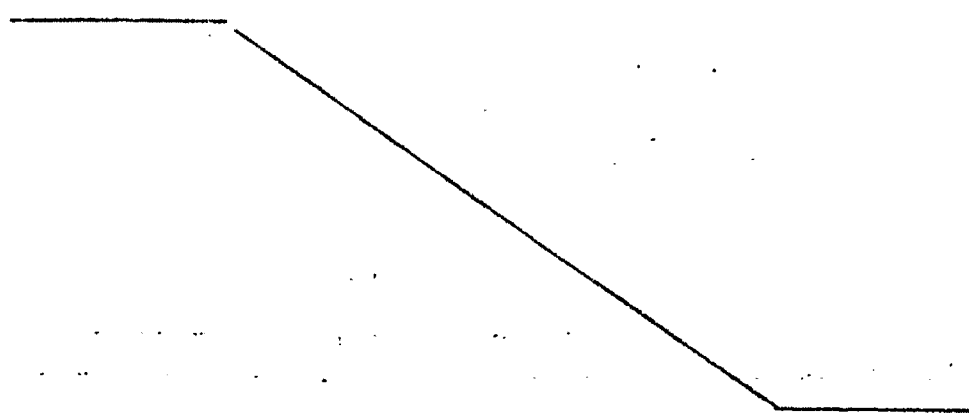
20. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido es ácido sulfúrico, un éster sulfúrico o similares, donde se utiliza como agente desecante un anhídrido de ácido y como disolvente una amida terciaria.

20

21. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA.

25

30



403864



1
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 junio 1.972

5
BERNARDO INGRIA

P.P.

10

15

20

25

30