

408972

408972



Int. Cl.: C07D, C07F//A61K

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

Correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY.- NEW JERSEY.- 07065  
ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUES-  
TO DE CEFALOSPORINA".

Prioridad: De la solicitud de patente estadounidense nº 203,056  
presentada el 29 de Noviembre de 1.971.

408972



24 NOV 1972

COMPENDIO DE LA INVENCION

1

Se proporciona un procedimiento que forma derivados de cefalosporinas y penicilinas. El procedimiento parte de 7-acilaminocefalosporina o de 6-acilaminopenicilina, después estos últimos compuestos son tratados con un compuesto de organo-lítico, seguido de hipoclorito de tero-butilo. Finalmente, se añade un reactivo definido que forma una cadena lateral sobre el carbono adyacente al nitrógeno amínico. También se describen nuevos compuestos intermedios. Los compuestos finales preparados son activos contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

5

10

MEMORIA

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos conocidos químicamente como derivados de ácido 7-acilaminocefalosporánico, con teniendo sustituyentes en la posición 7. Este procedimiento es también útil en la preparación de los análogos 6-sustituídos de la serie de la penicilina.

15

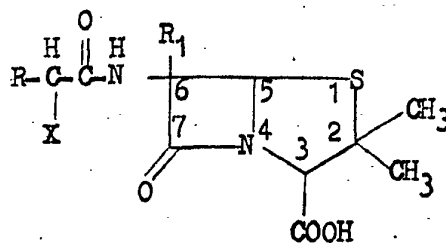
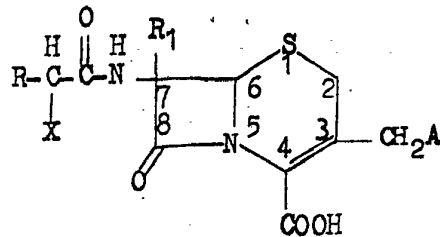
20

Los compuestos preparados por el procedimiento de esta invención son los siguientes (los números indican la posición en el anillo):

25

-

-



donde  $R_1$  es alcoxi inferior, alcanoil(inferior)-oxi, ciano o hidroxii;

X es hidrógeno; amino o carboxilo; R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 1 o 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno; A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinó, alquilpiridinó, halopiridinó o aminopiridinó; y

15

20

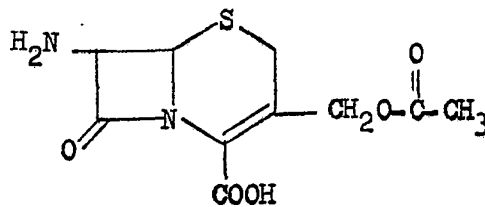
M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzolmetilo o metoxibencilo.

La nomenclatura utilizada en esta memoria es definida a continuación. El compuesto

25

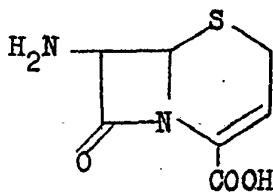
408972

24 NOV 1972



5

es denominado ácido 7-aminocefalosporánico. La cadena lateral en la posición 3 está contenida inherentemente en el nombre. En comparación, el esqueleto



10

es denominado ácido 7-aminodecefalosporánico. Los derivados de este compuesto que contienen sustituyentes en la posición 3 son denominados ácido 7-amino-3-R-decefalosporánico.

15

En las fórmulas estructurales anteriores, el Compuesto I es el ácido 7-acilamino-7-R<sub>1</sub>-3-CH<sub>2</sub>A-decefalosporánico y el Compuesto II es un ácido 6-acilamino-6-R<sub>1</sub>-penicilánico.

20

En resumen, esta invención proporciona un método para introducir el grupo R<sub>1</sub> deseado en la posición 7 (o 6) de la cefalosporina (o penicilina) deseada.

Los materiales de partida útiles en este procedimiento son los siguientes:

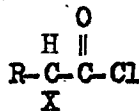
25





1 contiene un grupo 7- (o 6-)amino libre. El agente acilan-  
te es un haluro o anhídrido de ácido acético sustituido;  
en el caso más adecuado, es un cloruro de ácido acético  
sustituido de fórmula:

5



IV

El compuesto que contiene el grupo libre y el agente acilan-  
te se mezclan entre sí en proporciones aproximadamente equi-  
moleculares, en un disolvente inerte. La reacción transcurre  
10 espontánea y rápidamente, completándose al cabo de algunas  
horas. La 7-acilaminocefalosporina o la 6-acilaminopenicili-  
na (III) se recupera entonces y purifica utilizando procedi-  
mientos convencionales.

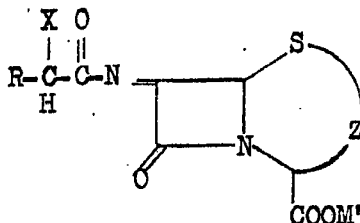
Después el material de partida III se disuelve en  
15 un disolvente inerte, por ejemplo cloruro de metileno, tetra-  
hidrofurano o similares y se enfría a unos  $-78^{\circ}\text{C}$ , bajo una  
atmósfera inerte, como nitrógeno. A continuación se añade un  
equivalente de un compuesto de organo-litio, como fenil-litio  
o terc-butil-litio. Una vez completada la adición del organo-  
20 litio, se añaden de 1 a 3 equivalentes de hipocloruro de terc  
butilo. Después de esta última adición, se deja la mezcla en  
reposo durante 1 a 5 minutos y a continuación se lleva a una  
temperatura más alta, del orden de  $-20$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Durante el  
periodo de reposo, se forma in situ el reactivo terc-butóxi-  
25 do de litio. Este reactivo reacciona con el compuesto inter-

408972

24 NOV 1972



1 medio activado en la mezcla de reacción para dar un nuevo  
compuesto de fórmula:



donde R, X, M' y Z son los definidos anteriormente.

10 Aunque el terc-butóxido de litio formado in situ es suficiente para que este procedimiento funcione, se ha en-  
contrado que el rendimiento aumenta mediante la adición de  
un equivalente adicional de terc-butóxido de litio a la mez-  
cla de reacción, antes de dejar que la mezcla se caliente a  
una temperatura más alta.

15 Una vez que la mezcla de reacción se encuentra entre  $-20^{\circ}$  y  $-10^{\circ}\text{C}$  y preferiblemente entre  $-17^{\circ}$  y  $-15^{\circ}\text{C}$ , se  
agrega el reactivo deseado. La elección específica del reac-  
tivo depende del grupo deseado en la posición 7 (o 6) de la  
cefalosporina (o penicilina). Cuando se desea un grupo me-  
toxi se emplea metanol; para preparar un sustituyente formil-  
20 oxi se utiliza agua y para preparar un sustituyente ciano se  
emplea cianuro de hidrógeno. Evidentemente, los grupos alcoxi  
inferior o alcanoil(inferior)oxi pueden ser preparados utili-  
zando como reactivos el alcohol inferior o los ácidos alcanoi-  
cos inferiores. Otros reactivos útiles son el ácido hidrazoico,  
25 para dar un grupo azido; sulfuro de hidrógeno para dar un gru-



1 po mercapto; y cualquier hidrácido halogenado, como cloruro  
de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno  
para dar los grupos cloro, flúor o bromo, respectivamente;  
o un alquil(inferior)mercaptano, como metilmercaptano, para  
5 formar un grupo alquil(inferior)tio, especialmente metiltio.

Estos reactivos pueden ser todos descritos por  
la fórmula:



VI

10 donde  $R_1$  es hidróxi, mercapto, formiloxi, alcanoil(inferior)-  
oxi, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, azido, flúor, clo-  
ro, bromo o ciano.

Además de los reactivos empleados como ácidos  
libres, también pueden ser utilizados como aniones en una sal  
de amina terciaria. Los cationes amínicos terciarios adecua-  
15 dos son trialquil(inferior)amonio, como trietilamonio y piri-  
dinio. Como ejemplos típicos de sales útiles citaremos: for-  
miato de trietilamonio, sulfuro de piridinio, cloruro de tri-  
etilamonio y similares. Las sales amínicas terciarias pueden  
ser preparadas fácilmente y utilizadas en la reacción como  
20 se describe más adelante.

El reactivo elegido es empleado en cantidades  
aproximadamente equimoleculares. Después se deja que la mez-  
cla reaccione, mientras se agita si se desea, entre 5 y 60 mi-  
25 nutos y la temperatura se deja aumentar hasta la ambiente.  
A continuación la reacción se apaga por adición de un disol-

408972

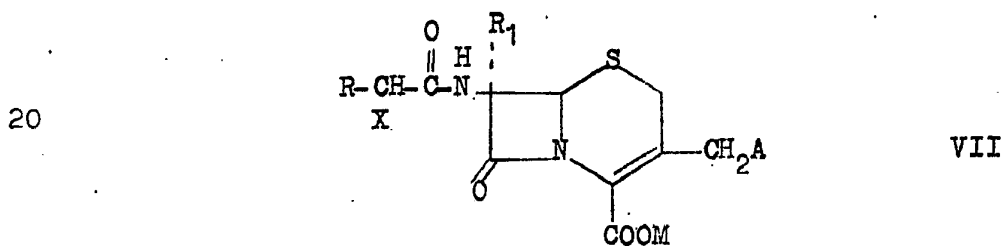
24



1      vente como benceno, que contiene una pequeña cantidad de áci  
do acético. Después la solución se lava y trata utilizando  
los procedimientos convencionales para recuperar los produc-  
tos finales deseados I o II.

5                    Los compuestos preparados por el procedimiento  
de esta invención son útiles como agentes antibacterianos  
contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Además,  
se ha demostrado la resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. El espec-  
tro de actividad comprende la eficacia contra muchas bacte-  
10      rias, tales como Proteus morganii in vivo y, además, contra  
E. coli, P. vulgaris, P. mirabilis, S. schottmuelleri, K.  
pneumoniae AD, K. pneumoniae B, y P. arizoniae.

Además del producto final específico definido en  
la fórmula estructural I, también pueden prepararse utilizan-  
15      do el procedimiento aquí descrito otros compuestos que son  
agentes antibacterianos activos. Los compuestos que pueden  
ser preparados tienen la siguiente fórmula estructural:



25                    Se observa que los compuestos análogos  $\Delta^2$  que  
también pueden ser preparados utilizando los procedimientos  
aquí descritos son valiosos compuestos intermedios debido a



1 su mayor estabilidad a los ácidos y pueden ser convertidos  
fácilmente en los compuestos  $\Delta^3$ . Los diversos sustituyen-  
tes tienen los siguientes significados..

5 X es hidrógeno, halógeno, amino, guanidino, fos-  
fono, hidroxilo, tetrazolilo, carboxilo, sulfo o sulfamino;

R es fenilo, fenilo sustituido, un anillo hete-  
rocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo uno o  
más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, he-  
terociclos sustituidos, feniltio, grupos tiheterocíclicos  
10 o tiheterocíclicos sustituidos o ciano; siendo los sustitu-  
yentes sobre el grupo R halógeno, carboximetilo, guanidino,  
guanidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, nitro, meto-  
xi o metilo;

15 A es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, mercapto, cia-  
no, alcanoiloxi, alcanoiltilio, aroiloxi, aroiltio, heteroaril-  
oxi o heteroariltio, conteniendo el heteroanillo 5 o 6 miem-  
bros y 1 a 3 heteroátomos, siendo estos últimos oxígeno, azu-  
fre o nitrógeno o combinaciones de los mismos, azido, amino,  
carbamoiloxi, alcoxi, alquiltio, carbamoiltio, tiocarbamoil-  
20 oxi, benzoiloxi, (p-clorobenzoil)oxi, (p-metilbenzoil)oxi,  
pivaloiloxi, (1-adamantil)carboxi, amino sustituido como al-  
quilamino, dialquilamino, alcanoilamino, carbamoilamino, N-  
(2-cloroetilamino), 5-ciano-triazol-1-ilo, 4-metoxicarbonil-  
triazol-1-ilo o amonio cuaternario tal como piridinio, 3-me-  
25 tilpiridinio, 4-metilpiridinio, 3-cloropiridinio, 3-bromopi-



408972



1 triclороетило, гидр6гено, бензоилметило о метоксибенцило.

Todavía mejor, X es hidr6гено, amino о carboxi-  
lo; R es fenilo о un anillo heteroc6clico de cinco miembros  
conteniendo 1 о 2 hetero6tornos, siendo estos 6ltimos azufre,  
5 ox6geno о nitr6гено;

A es hidr6гено, alcanoil(inferior)oxi, heteroaril-  
tio, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carba-  
moiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(infe-  
rior)tiocarbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridi-  
10 nio о aminopiridinio; y

M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, tri-  
metilsililo, triclороетило, metoximetilo, hidr6гено, бензоил-  
метило о метоксибенцило.

Todavía m6s preferiblemente, X es hidr6гено о car-  
15 boxilo;

R es fenilo о un anillo heteroc6clico de 5 miem-  
bros conteniendo un hetero6torno de ox6geno о azufre;

A es hidr6гено, alcanoil(inferior)oxi, carbamoil-  
oxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)-  
20 carbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio о  
aminopiridinio; y

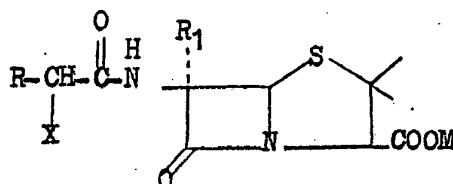
M es sodio, potasio, benzohidrilo, metoximetilo  
о hidr6гено.

En el caso m6s preferido, X es hidr6гено, о car-  
25 boxilo;



1 R es fenilo, tienilo, o furilo;  
 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoil-  
 oxi o piridinio; y  
 M es sodio, potasio, benzohidrilo, metoximetilo  
 5 o hidrógeno.

Además, pueden ser preparados mediante esta reac-  
 ción del invento compuestos de Fórmula VII donde el átomo  
 de azufre se encuentra en forma de sulfóxido- $\overset{\text{O}}{\text{S}}$ . También re-  
 sultará evidente que el procedimiento aquí descrito puede  
 10 ser utilizado asimismo para preparar compuestos análogos de  
 la serie de la penicilina:



VIII

15

donde R, R<sub>1</sub>, M, X y A son los definidos en la Fórmula VII.

Los compuestos de Fórmula VII pueden ser prepara-  
 dos generalmente a partir de 7-ACA o derivados conocidos  
 del mismo, utilizando el procedimiento general indicado en  
 20 los ejemplos preparativos.

El grupo de bloqueo sobre la función ácido en  
 la posición 4 del anillo de cefalosporina (o en la posición  
 3 de la penicilina) puede ser separado siguiendo cualquiera  
 de las reacciones de esta invención. La separación ha de rea-  
 25 lizarse utilizando métodos conocidos por los expertos en la



1 técnica.

Las penicilinas de Fórmula VIII pueden ser preparadas a partir de 6-APA o derivados conocidos del mismo, utilizando procedimientos análogos a los descritos para las cefalospirinas.

5

Otros materiales de partida útiles en la aplicación de estas reacciones de la invención pueden ser preparados siguiendo métodos conocidos; véase, por ejemplo, la patente belga 650.444 o la patente estadounidense 3.117.126 o utilizando las siguientes preparaciones.

10

El término "alquilo inferior" se emplea para referirse a una cadena carbonada conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono; cuando aparece más de un grupo alquilo inferior en un sustituyente, los grupos pueden ser iguales o diferentes. "Alcanoilo inferior" significa de 1 a 6 átomos de carbono.

15

#### PREPARACION 1

##### Acido 3-hidroxiometil-7-aminodecefalospóránico

El ácido 3-hidroxiometil-7-aminodecefalospóránico se obtiene en forma de lactona por hidrólisis ácida de cefalosporina C, siguiendo procedimientos conocidos en la técnica.

20

#### PREPARACION 2

##### Acido 3-piridinometil-7-aminodecefalospóránico

Este compuesto se prepara tratando la cefalosporina C con piridina, seguido de hidrólisis ácida, como se

25

408972

24



1 describe en la patente estadounidense 3.117.126.

PREPARACION 3

Acido 3-metil-7-aminodecefalosporánico

5 Este compuesto se prepara a partir de cefalosporina C por reducción catalítica seguida de separación hidrolítica de la cadena lateral de 5-aminoadipilo, como se describe en la patente estadounidense 3.129.224.

PREPARACION 4

Acido 3-clorometil-7-aminodecefalosporánico

10 Este compuesto se prepara a partir del compuesto 3-metílico por reacción con cloro gaseoso. Los derivados bromometílico o yodometílico pueden ser preparados a partir del compuesto 3-hidroximetílico por reacción con tribromuro de fósforo o triyoduro de fósforo, respectivamente.

15 Los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de Fórmula I pueden ser obtenidos de la forma siguiente:

PREPARACION 5

Acido 3-carbamiloimetil-7-aminodecefalosporánico

20 El ácido 7-aminocefalosporánico se trata con 5-butoxicarbonilazida para producir el derivado 7 $\beta$ -(terobutoxicarbonílico) siguiendo métodos conocidos. Este derivado se pone después en íntimo contacto con acetilesterasa cítrica en solución reguladora acuosa de fosfato a pH 6,5-7, durante  
25 te 15 horas y el ácido 3-hidroximetil-7 $\beta$ -(terobutoxicarbonil)

408972

24

NOV



1 aminodecefalosporánico se recupera de la mezcla de reacción resultante.

5 A 0,2 g de ácido 3-hidroxiometil-7 $\beta$ -(terc-butoxi-carbonil)aminodecefalosporánico, suspendidos en 5 ml de acetoni-  
trilo, enfriados a 0°C y mantenidos bajo atmósfera de ni-  
trógeno, se añaden 0,15 ml de isocianato de clorosulfonilo. La mezcla de reacción se agita durante 70 minutos y después se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo re-  
10 sultante se recoge en 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de solución reguladora de fosfato 0,1 N. El pH de la capa acuosa se ajusta a 1,6 aproximadamente y la mezcla se agita du-  
rante 2½ horas a la temperatura ambiente. El pH se ajusta des-  
pués a 8 aproximadamente con solución acuosa de fosfato tri-  
15 potásico y se separa la fase acuosa. La fase orgánica se extrae de nuevo con 10 ml de solución reguladora de fosfato a pH 8. Las fases acuosas combinadas se ajustan a pH 2,1 con ácido clorhídrico y se extraen dos veces con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida para dar 0,055 g de re-  
20 siduo. Este residuo se lava con éter para dar ácido 3-carbamiloxiometil-7 $\beta$ -(terc-butoxicarbonil)aminodecefalosporánico, que se recupera en forma de sólido amarillo.

25 Se agitan 0,5 g de ácido 3-carbamiloxiometil-7 $\beta$ -(terc-butoxicarbonil)aminodecefalosporánico en 3,5 ml de anisol con 2 ml de ácido trifluoroacético a 0°C, durante 5 minu-

408972



1     tos. La mezcla de reacción resultante se evapora bajo presión reducida para dar ácido 3-carbamiloximetil-7-aminodecefalospóránico, que se purifica por cristalización en acetato de etilo.

5

PREPARACION 6

3-Carbamoiloximetil-7-aminodecefalospóránico de trimetilsililo

Se agita durante la noche a la temperatura de reflujo, protegida de la humedad, una mezcla de 0,5 mg de ácido 3-carbamiloximetil-7-aminodecefalospóránico, 2 ml de hexametildisilazano y 8 ml de cloroformo. El disolvente y el exceso de hexametildisilazano se separan a presión reducida, quedando un residuo que contiene 3-carbamiloximetil-3-aminodecefalospóránico de trimetilsililo.

10

PREPARACION 7

15

7-(2-Tienilacetamido)-3-carbamiloximetil-decefalospóránico de benzohidrilo

A. Ester benzohidrílico de ácido 7-amino-3-carbamiloximetil-decefalospóránico

20

Se suspenden durante 5 minutos, a 25°C, 272 mg de ácido 7-amino-3-carbamiloximetildecefalospóránico en 7 ml de dioxano con 170 mg de ácido p-toluensulfónico.H<sub>2</sub>O. Se añaden 2 ml de metanol, se separan los disolventes a vacío y se agrega dioxano dos veces, evaporando a vacío cada vez. Se añaden 8 ml de dioxano y después 290 mg de difenildiazometano. Cuando cesa el desprendimiento de nitrógeno, el disol-

25

408972



1     vente se destila a vacío y el residuo se agita con 10 ml de  
cloruro de metileno y 10 ml de agua conteniendo  $K_2HPO_4$  sufi-  
ciente para llevar el pH a 8. Se separan las capas y la por-  
ción acuosa se extrae dos veces más con  $CH_2Cl_2$ . Las capas  
5     orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico, se filtran  
y evaporan, quedando unos cristales oleosos. Lavando con éter  
se obtienen 150 mg (35 %) de un sólido seco, p.f. 110-115°C,  
que es el producto, éster benzohidrílico de ácido 7-amino-3-  
carbamoiloximetildecefalosporánico.

10             De forma similar, se preparan los ésteres benzo-  
hídricos y otros de ácido 3-metil-7-aminodecefalosporánico,  
ácido 3-clorometil-7-aminodecefalosporánico y ácido 7-aminoce-  
falosporánico.

15     B. 3-Carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)decefalosporanato  
de benzohidrido

20             Se hacen reaccionar 452 mg de 7-amino-3-carbamoil-  
oximetildecefalosporanato de benzohidrido con 161 mg de cloru-  
ro de tienilacetilo en 25 ml de cloruro de metileno conteni-  
do 0,5 ml de piridina. La mezcla de reacción se mantiene a  
20     0°C durante 15-60 minutos y después se lleva a la temperatura  
ambiente y se mantiene a esta temperatura durante 15 a 60 mi-  
nutos más. Después la mezcla se lava con agua, ácido fosfóri-  
co diluido (regulado a pH 2), agua y bicarbonato sódico di-  
luido. Después de secar sobre  $MgSO_4$ , la solución se filtra y  
25     evapora. El sólido crudo se purifica por cromatografía sobre

408972



1 gel de sílice y se eluye utilizando, por ejemplo, cloroformo/acetato de etilo 4:1. El producto preparado es el 7-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo.

5

PREPARACION 8

6-(2-Fenilacetamido)penicilانات de bencilo

El éster bencilico de 6-APA se hace reaccionar con cloruro de 2-fenilacetilo utilizando las mismas condiciones de reacción antes descritas. Se recupera e identifica el producto 6-(2-fenilacetamido)penicilانات de bencilo.

10

EJEMPLO 1

6 $\alpha$ -Metoxi-6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)penicilانات de bencilo

Se enfrían a  $-78^{\circ}\text{C}$ , bajo nitrógeno, 0,25 milimoles de 6-(2-fenilacetamido)penicilانات de bencilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añade un equivalente de fenil-litio (0,109 ml de solución 2,3 M), seguido de 35 microlitros de hipoclorito de tero-butilo. Esta mezcla se deja en reposo durante 60 segundos mientras se eleva la temperatura hasta  $-17^{\circ}\text{C}$  y después se añade a la solución 1 ml de metanol. La mezcla se saca del baño de hielo y se agita durante 5 minutos, agregando después 40 ml de benceno que contienen 0,1 ml de ácido acético. La solución se lava con agua que contiene regulador de fosfato a pH 2, agua y finalmente agua conteniendo regulador de fosfato a pH 8; se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y evapora para dar 87 mg de 6 $\alpha$ -metoxi-6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)pe-

15

20

25

408972



1 nicilanoato de bencilo crudo. Se obtienen 13 mg del compues-  
to puro después de purificar por cromatografía sobre 5 g  
de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de cloroformo/acetato de etilo.

5

EJEMPLO 26 $\alpha$ -Hidroxi-6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)penicilanoato de bencilo

Se enfrían a  $-78^{\circ}\text{C}$ , bajo nitrógeno, 0,106 g  
(0,25 milimoles) de 6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)penicilanoato de ben-  
cilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añade un equivalente  
10 (0,109 ml de solución 2,3 M) de fenil-litio, seguido de  
0,060 ml de hipoclorito de tero-butilo. Al cabo de 1 minuto  
a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añade una solución de 0,024 ml de alcohol tero-  
butílico y 0,109 ml de fenil-litio 2,3 M en 2 ml de tetrahi-  
drofurano. La mezcla de reacción se calienta a  $-17^{\circ}\text{C}$ , forman-  
do el compuesto intermedio imino in situ.

15

A esta solución se añaden 0,1 ml de agua en 2 ml  
de tetrahidrofurano a  $-17^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita  
durante 5 minutos fuera del baño de hielo y después se añaden  
40 ml de benceno conteniendo 0,1 ml de ácido acético. La so-  
lución se lava con agua conteniendo regulador de fosfato a  
20 pH 2, agua y finalmente agua conteniendo regulador de fosfa-  
to a pH 8, se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapo-  
ra dando el producto crudo. Por cromatografía sobre gel de sí-  
lice, y eluyendo con una mezcla 4:1 de cloroformo/acetato de  
25 etilo, se obtienen 25 mg de 6 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)-

408972



1 penicilinato de bencilo puro.

EJEMPLO 3

6 $\alpha$ -Ciano-6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)penicilinato de bencilo

5 Se enfrían a  $-78^{\circ}\text{C}$ , bajo nitrógeno, 0,106 g de  
6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)penicilinato de bencilo y 5 ml de tetra-  
trahidrofurano. Se añaden 0,109 ml de fenil-litio 2,3 M,  
seguido de 0,060 ml de hipoclorito de tero-butilo. Al cabo  
de 1 minuto se añade una solución de 0,2 ml de cianuro de  
10 hidrógeno y 0,164 ml de fenil-litio en 2 ml de tetrahydro-  
furano. La reacción se deja calentar a la temperatura ambien-  
te durante 20 minutos y después se trata como en el Ejemplo 2  
anterior. Por cromatografía se obtiene una pequeña cantidad  
de 6 $\alpha$ -ciano-6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)penicilinato de bencilo,  
identificado por espectroscopía de masas.

15

EJEMPLO 4

6 $\beta$ -(2-Fenilacetamido)-6 $\alpha$ -formiloxipenicilinato de bencilo

Utilizando el mismo procedimiento general descri-  
to en el Ejemplo 2, una solución del intermediario imino a  
-17 $^{\circ}\text{C}$  se calienta con 0,075 ml de ácido fórmico anhidro y  
20 0,278 ml de trietilamina en 4 ml de tetrahidrofurano. Al  
cabo de 5 minutos de agitación fuera del hielo, se añaden  
40 ml de benceno y la mezcla de reacción se lava dos veces  
con agua. La mezcla se purifica como antes, dando 9 mg de  
25 6 $\beta$ -(2-fenilacetamido)-6 $\alpha$ -formiloxipenicilinato de bencilo.

De la misma forma, se preparan respectivamente

408972



1 6β-(2-fenilacetamido)-6α-azidopenicilanato de bencilo, 6β-  
(2-fenilacetamido)-6α-cloropenicilanato de bencilo, 6β-(2-  
fenilacetamido)-6α-bromopenicilanato de bencilo, 6β-(2-fe-  
nilacetamido)-6α-mercaptopenicilanato de bencilo o 6β-(2-fe-  
5 nilacetamido)-6α-metil-tiopenicilanato de bencilo, utilizan-  
do ácido hidrazoico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,  
sulfuro de hidrógeno o metilmercaptano.

EJEMPLO 5

10 7β-(2-Tienilacetamido)-7α-metoxi-3-carbamoiloximetildecefa-  
losporanato de benzohidrilo

Utilizando el mismo procedimiento descrito en el  
Ejemplo 1, empleando 7β-(2-tienilacetamido)-3-carbamoiloxime-  
tildecefalosporanato de benzohidrilo, como material de parti-  
da, se prepara el producto 7β-(2-tienilacetamido)-7α-metoxi-  
15 3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo. Los  
otros derivados de cefalosporina también pueden ser prepara-  
dos utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos  
2 a 4.

EJEMPLO 6

20 Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)dece-  
falosporánico

Se hacen reaccionar durante 15 minutos, a 10°C,  
300 mg de 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)decefalos-  
poranato de benzohidrilo en 0,5 ml de anisol y 2,5 ml de áci-  
25 do trifluoracético. La mezcla resultante se evapora a presión

408972<sub>408972</sub>



18 AGO 1974

1 reducida y se lava dos veces con anisol. El residuo se di-  
suelve en cloruro de metileno y se extrae con solución de  
bicarbonato sódico al 5 %. La solución acuosa se ajusta a  
5 pH 1,8 con ácido fosfórico al 5 % y se extrae con acetato  
de etilo. La solución orgánica se seca y evapora para dar  
el ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)  
decefalosporánico puro, p.f. 165-167°C. Los análisis ultra-  
violeta y de resonancia magnética nuclear proporcionan datos  
que concuerdan con la estructura atribuída. El grupo bloquean  
10 te bencílico en los penicilanatos puede ser separado en la  
forma habitual por reducción sobre catalizador de paladio.

EJEMPLO 7

3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalos-  
poranato sódico

15 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 6, a excep-  
ción de que el pH se ajusta a 8,0 con hidróxido sódico diluí-  
do y se concentra a vacío para separar los disolventes. Se  
recupera la sal monosódica del ácido 3-carbamoiloximetil-7-  
metoxi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico.

EJEMPLO 8

Preparación de éster etoximetílico de ácido 7-(2-tienil)ace-  
tamido-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-decefalosporánico

20 Se añaden 0,1 milimoles de fenil-litio en solu-  
ción 2,4M en benceno/hexano a una solución bien agitada de  
25 114 ml de éster etoximetílico de ácido 7-(2-tienil)acetami-

408972



1 do-3-carbamoiloximetil-decefalosporánico en 20 ml de tetra-  
hidrofurano anhidro a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Al cabo de un minuto, se intro-  
duce una solución que contiene 30  $\mu\text{l}$  de hidrocioruro de terc  
butilo, 0,5 ml de metanol seco y 2 ml de tetrahidrofurano  
5 previamente enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después de esperar 15 minutos,  
la reacción se apaga por adición de 0,1 ml de ácido acético.  
La solución se calienta a la temperatura ambiente y se aña-  
den 5 ml de solución reguladora de fosfato 0,1M (pH 7,0). Los  
disolventes orgánicos se evaporan a presión reducida. El re-  
10 siduo húmedo se trata con 30 ml de acetato de etilo y el pH  
de la capa acuosa se ajusta a 8,0 por adición de hidruro só-  
dico. Después la capa acuosa se separa y se extrae con 5 ml  
de acetato de etilo. Se combinan las fracciones de acetato  
de etilo y se lavan con solución acuosa de tiosulfato sódi-  
15 co y de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato mag-  
nésico anhidro, filtrar y evaporar el disolvente, se obtiene  
un sólido amarillo que pesa 1,22 mg (rendimiento: 45 %). Los  
datos UV y RMN confirman que el producto es éster etoximetí-  
lico de ácido 7-(2-tienil)acetamido-7-metoxi-3-carbamoiloxi-  
20 metil-decefalosporánico. El espectro RMN presenta una banda  
metoxi a  $\Delta 3,43$  que es idéntica a la de una muestra del pro-  
ducto preparada por otros métodos. Los picos UV en metanol  
presentan un  $\epsilon = 125$  a  $\lambda 263$  y  $\epsilon = 243$  a  $\lambda 237$ .

25 El éster etoximetílico se reduce por tratamien-  
to del compuesto en ácido clorhídrico diluido a la tempera-

408972



1 tura ambiente. Después la solución se trata con hidróxido só-  
dico para recuperar la sal sódica del producto final (rendi-  
miento: 98 %). La sal sódica es un sólido blanco que no tie-  
ne un punto de fusión o un punto de descomposición bien de-  
5 finidos. La absorción ultravioleta, la rotación óptica y la  
absorción en infrarrojo son las siguientes:

Absortividad ultravioleta (en solución acuosa reguladora de  
fosfato al 1 % a pH 6,0)

$$A_{1 \text{ cm}}^{1\%} \text{ a } 261 \text{ nm} = 200$$

$$A_{1 \text{ cm}}^{1\%} \text{ a } 236 \text{ nm} = 334$$

10 Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{25}$  (c = 1 en solución acuosa reguladora a  
pH 7,0) = 183°C

Absortividad infrarroja. (Método de la pastilla de KBr): Se  
observan máximos principales cerca de los siguientes números  
15 de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) o longitudes de onda ( $\mu\text{m}$ ):

$$3280 \text{ cm}^{-1} \text{ (3,05 } \mu\text{m)}$$

$$1760 \text{ cm}^{-1} \text{ (5,70 } \mu\text{m)}$$

$$1680 \text{ cm}^{-1} \text{ (5,95 } \mu\text{m)}$$

$$1600 \text{ cm}^{-1} \text{ (6,25 } \mu\text{m)}$$

$$1390 \text{ cm}^{-1} \text{ (7,15 } \mu\text{m)}$$

$$1320 \text{ cm}^{-1} \text{ (7,80 } \mu\text{m)}$$

$$1080 \text{ cm}^{-1} \text{ (9,25 } \mu\text{m)}.$$

20 En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita deberá recaer sobre las siguientes:

#### REIVINDICACIONES

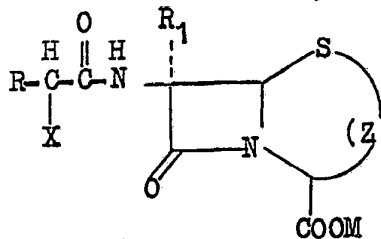
25 1. Un procedimiento de preparación de un compues

408972

18 ABO 1972



1 to de cefalosporina de fórmula:



donde R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros con  
teniendo uno o dos heteroátomos, siendo estos últimos azufre,  
oxígeno o nitrógeno;

10 X es hidrógeno, amino o carboxilo;

M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrido, tri-  
metilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoil-  
metilo o metoxibencilo;

15 R<sub>1</sub> es hidroxilo, mercapto, formiloxi, alcanoil(infe-  
rior)oxi, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, azido, flúor,  
cloro, bromo o ciano y

(Z) es el grupo

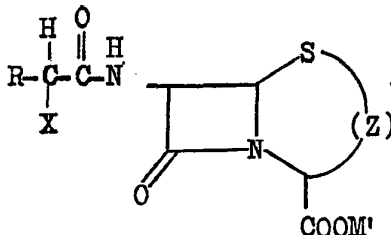


20 donde A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi,  
tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(in-  
ferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi,  
N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, alquilpiri-  
dinio, halopiridinio o aminopiridinio;

25 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto



1 de fórmula:



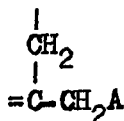
5

donde R, X y Z son los definidos anteriormente y M' es bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, benzoilmetilo o metoxibencilo, con

- 10 a) un compuesto de organo-litio a  $-78^{\circ}\text{C}$ ,  
 b) añadiendo después hipoclorito de tero-butilo;  
 c) añadiendo después una cantidad equivalente del reactivo  $\text{R}_1\text{Q}$ , donde  $\text{R}_1$  es el definido anteriormente y Q es hidrógeno o un catión amino terciario, para dar el respectivo  
 15 sustituyente  $\text{R}_1$ .

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es hidrógeno o carboxilo,  $\text{R}_1$  es metoxi y R es fenilo o tienilo.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que (Z) es el grupo



4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que A es alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi o piridinio.

25 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que A es acetoxi o carbamoiloxi.

408972



1974

1                   6. Se reivindica por último como objeto que ha  
de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PRO-  
CEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE CETAIOSPORINA".

5                   Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de veintiseis pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 24 de Noviembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25