

409114

29 NOV 71



F-11-7-75

Int. Cl.: C07B, D

409114

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCARTY STREET/ INDIANAPOLIS

INDIANA/ ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA IMPEDIR LA RE-  
VERSION DE UN IMINOHALURO DE UN ESTER  
DE 7-ACILAMIDODESACETOXICEFALOSPORINA  
AL ESTER 7-ACILAMIDODESACETOXICEFALOS-  
PORINICO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 203.398 del 30.11.71  
" estadounidense " 203.399 " 30.11.71

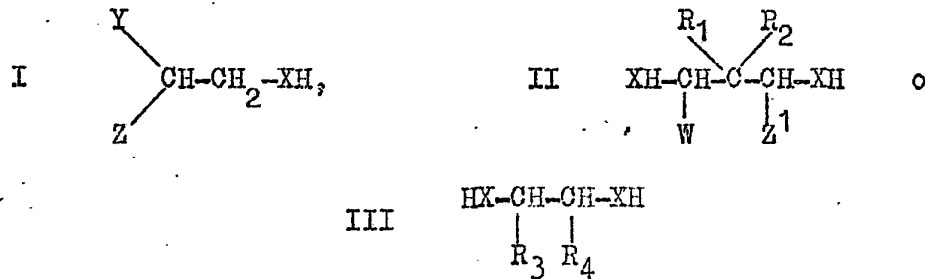
ML.

409114

29



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para  
 5 evitar la reversión de un iminohaluro de un éster de 7-acil-  
 amidodesacetoxicefalosporina a un éster 7-acilamidodesaceto-  
 xicefalosporínico durante el tratamiento del iminohaluro con  
 10 un alcohol o tiol, que consiste en hacer reaccionar el imino-  
 haluro en un diluyente líquido orgánico inerte en presencia  
 de haluro de hidrógeno con alcoholes o tioles de fórmulas:



15 donde X es oxígeno o azufre; cada uno de los símbolos Y y Z  
 representa alquilo de tal forma que el alcohol o tiol contie-  
 ne de 4 a 12 átomos de carbono aproximadamente; Y y Z, uni-  
 dos al átomo de carbono al que están enlazados, representan  
 un grupo cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono formadores  
 de anillo; cada uno de los símbolos W y Z<sup>1</sup> es hidrógeno o al-  
 quilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno  
 20 o un radical hidrocarburo tal que el 1,3-diol contiene de 3  
 a 15 átomos de carbono aproximadamente y cada uno de los sím-  
 bolos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo tal que la molécula con-  
 tiene de 2 a 12 átomos de carbono aproximadamente.

25 También esta invención se refiere a procedimientos  
 para la preparación de compuestos de cefalosporina. Más es-  
 pecialmente, esta invención proporciona un procedimiento me-  
 jorado para la preparación de sales del éster del núcleo de  
 cefalosporina que son útiles como intermediarios en los pro-  
 cedimientos de preparación de antibióticos cefalosporínicos.

30





409114

- 5 -



1 ger y M.G. Van Der Haven, Rec. Trav. Chim., bajo 89, 1081  
(1969); G.R. Fosker y colaboradores, J. Chem. Soc., (C),  
5 1971, pág. 1917; y R.R. Chauvette y colaboradores, J. Org. Chem. 36,  
1259 (1971); y diversas patentes como las estadounidenses  
3.234.223, 3.575.970 y 3.549.628 describen el uso de penta-  
cloruro de fósforo para la separación química del grupo aci-  
lo de la cadena lateral de las penicilinas y cefalosporinas.  
Estos procedimientos proporcionan los respectivos núcleos  
bicíclicos, ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), ácido 7-ami-  
nocefalosporánico (7-ACA), ácido 7-aminodesacetoxicefalo-  
10 ránico (7-ADCA) o derivados de los mismos, por ejemplo és-  
teres y sales.

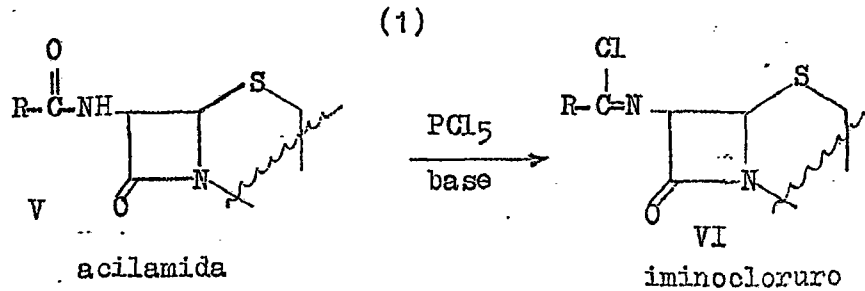
El esquema de reacción utilizado para ilustrar el  
mecanismo del proceso de escisión con  $\text{PCl}_5$  está indicado en  
15 las estructuras químicas parciales dadas más adelante. La  
función amida de la cadena lateral se convierte en un imino-  
cloruro por reacción con  $\text{PCl}_5$  y una base (Etapa 1). El imi-  
nocloruro reacciona posteriormente con un alcohol para for-  
mar un iminoéter (Etapa 2) que a su vez es hidrolizado en  
20 el núcleo y el fragmento de la cadena lateral (Etapa 3). El  
núcleo es habitualmente aislado de su mezcla de reacción  
como zwitterion o como sal sulfónica cuando el grupo carbo-  
xilo es bloqueado con un grupo éster. Como se indican en  
las referencias citadas, la Etapa 1 ocurre dentro de un in-  
25 tervalo de temperatura comprendido entre  $-40^\circ$  y  $60^\circ\text{C}$ , según  
los reactivos de escisión particulares. La Etapa 2 requiere  
volúmenes muy grandes de alcohol y el intervalo de tempera-  
tura de  $-65^\circ$  a  $-10^\circ\text{C}$  necesario para la alcoholisis óptima  
refleja probablemente la inestabilidad del núcleo de peni-  
cilina o de cefalosporina bajo las condiciones ácidas en  
30



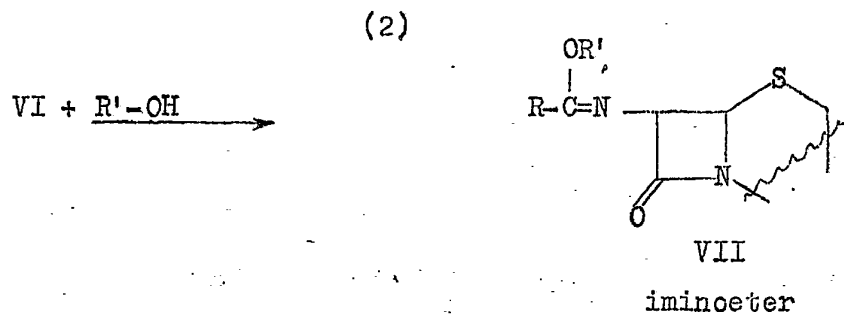
1

solución alcohólica.

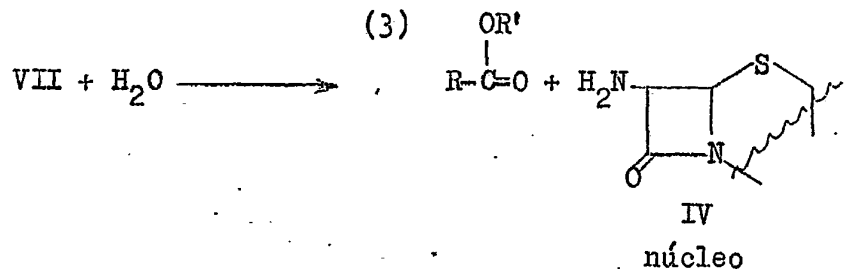
5



10



15



20

Algunos de estos procedimientos son utilizados comercialmente para preparar productos intermedios para uso en la manufactura de varios antibióticos de penicilina o cefalosporina, por ejemplo ampicilina, cefalotina, cefaloridina, cefaloglicina, cefalexina y similares. Los expertos en la técnica están buscando formas de producir con mayor eficiencia compuestos del núcleo de penicilina o de cefalosporina necesarios.

30

409114



COMPENDIO DE LA INVENCION

1 Esta invención proporciona un procedimiento para  
evitar la reversión de un iminohaluro de un éster 7-acil-  
amidodesacetoxicefalosporínico a éster 7-acilamidodesaceto-  
5 xicefalosporínico durante el tratamiento de un iminohaluro  
con un alcohol o tiol que implica la reacción del iminoha-  
luro con un alcohol o tiol de fórmulas I, II ó III en un  
disolvente orgánico inerte, en presencia de haluro de hi-  
drógeno para formar la sal halohídrica del éster 7-aminode-  
10 sacetoxicefalosporínico. Con los grupos éster preferidos,  
como el éster p-nitrobencílico, la sal hidrohhaluro de 7-ami-  
nodesacetoxicefalosporinato de p-nitrobencilo producida pre-  
cipita y es fácilmente separada de la mezcla de reacción  
en el disolvente orgánico por medios convencionales. Con  
15 este procedimiento, no son necesarios grandes excesos de  
alcohol y el tratamiento con agua es innecesario. Todo lo  
que se requiere es una relación molar óptima de 2 a 3 mo-  
les del  $\alpha$ - o  $\beta$ -diol o ditiol de fórmula II ó III y de 3 a  
6 moles del compuesto de fórmula I por mol del iminohaluro.

20 La Figura 1 es un gráfico que representa los moles  
de metanol (abscisas) en función del porcentaje de produc-  
to escindido (ordenadas) que ilustra el efecto de la canti-  
dad (en moles) de metanol sobre los rendimientos del pro-  
ducto sal de éster del núcleo deseado.

25 La Figura 2 muestra en tres gráficos lineales, que  
representan la temperatura en grados centígrados (abscisas)  
frente al porcentaje de rendimiento de los productos obte-  
nidos (ordenadas), indicando el efecto de la temperatura so-  
bre el uso de metanol para realizar la conversión del imino-  
30 cloruro de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato

409114



29

1 de p-nitrobencilo (I), para escindir el producto IV [hidro-  
cloruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro  
bencilo], línea A o el producto de reversión V [7-fenoxiace  
tamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo],  
5 línea B. Las líneas A + B muestran la suma de los rendimien-  
tos del producto de escisión IV y del producto de reversión  
V.

10 La Figura 3 es un gráfico que representa la rela-  
ción molar de alcohol/iminocloruro (abscisas) frente al  
porcentaje de escisión obtenido (ordenadas) para el metanol  
el n-butanol y el isobutanol. Las flechas hacia los puntos  
de cada línea indican la relación molar óptima para cada  
alcohol.

15 La Figura 4 es un gráfico que representa la tempe-  
ratura en grados centígrados (abscisas) frente al porcentaje  
de producto de escisión (hidrocloruro de 7-amino-3-metil-  
3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo) indicando que mien-  
tras el metanol (12,4 moles) da un intervalo de rendimien-  
tos en la reacción de escisión que depende de la temperatu-  
ra de alcoholisis, el isobutanol (6 moles) funciona igual-  
mente bien en todo el intervalo de temperaturas compendi-  
do entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $25^{\circ}\text{C}$ .

20 La Figura 5 es un gráfico que representa la rela-  
ción molar de alcohol/iminocloruro (abscisas) frente al por-  
centaje de escisión obtenida (ordenadas) para el metanol,  
25 el n-butanol y el 1,3-propanodiol. Las flechas hacia los  
puntos de cada línea indican la relación molar óptima de  
cada alcohol o diol.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

30 En el procedimiento de esta invención no es necesari-

409114

- 9 -



1        rio el agua. La reacción del procedimiento puede ser efectuada en un amplio intervalo de temperaturas que permitan condiciones líquidas para el proceso, sin efectos sustancial sobre el rendimiento del producto sal de éster 7-amino-  
5        desacetoxicefalosporínico deseado. Hemos descubierto como eliminar o por lo menos reducir sustancialmente la reversión del iminohaluro a la acilamida, reacción secundaria que con frecuencia ocurre cuando se utilizan algunos alcoholes a las diversas temperaturas sugeridas por la técnica anterior.

10

      La aplicación de este invento a un procedimiento para la obtención de sales de 7-aminodesacetoxicefalosporinatos es ventajosa cuando el iminohaluro de partida es el de un éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico derivado de una penicilina y convertido en éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico por la reacción de Morin-Jackson de expansión del anillo del éster de penicilinsulfóxido (patente estadounidense 3.275.626), especialmente en la forma mejorada por Cooper (solicitud de patente estadounidense número de serie 838.697, presentada el 2 de Julio de 1969, ahora permitida) y Hatfield (patente estadounidense nº 3.591.585). El procedimiento también puede ser aplicado a los ésteres de desacetoxicefalosporina C (patente estadounidense número 3.124.576) para formar los ésteres 7-aminodesacetoxicefalosporínicos deseados. Los métodos de esterificación son muy conocidos y están ilustrados por los procedimientos descritos en las patentes antes referidas así como en nuestra patente estadounidense 3.586.667.

15

20

25

30

      El procedimiento de esta invención también puede ser aplicado con ventaja sobre los de la técnica anterior

409114



1 a la obtención de sales de ésteres del ácido 6-aminopenicilínico (6-APA) a partir de iminohaluros de los ésteres penicilínicos y a las sales de ésteres de ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) a partir de iminohaluros de cefalosporina  
5 C y sus derivados pero en este proceso debe tenerse en cuenta la inestabilidad relativa del anillo de  $\beta$ -lactama de penicilina en las condiciones del proceso o las reacciones mucho más complejas implicadas en la transformación de los iminohaluros de cefalosporina C y sus derivados.

10 Por razones de economía, el iminohaluro es preferiblemente el iminocloruro y el haluro de hidrógeno es preferiblemente cloruro de hidrógeno. Sin embargo, el iminohaluro puede ser el iminobromuro, iminofluoruro o iminoyoduro. Análogamente, el haluro de hidrógeno puede ser bromuro de  
15 hidrógeno, fluoruro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno. Se prefiere mezclar y hacer reaccionar el iminocloruro reactivo con 3 a 6 moles, y mejor con unos 5 moles, del alcohol o tiol alifático primario  $\beta$ -disustituído de fórmula I ó 2 a 3 moles y preferiblemente 2,5 moles del compuesto de  
20 fórmula II ó III por mol del iminocloruro reactivo en el medio disolvente orgánico inerte. Las sustancias reaccionantes pueden ser combinadas por adición del alcohol o tiol a la mezcla de reacción del iminocloruro o por adición de la mezcla de iminocloruro, diluyente líquido orgánico inerte  
25 y haluro de hidrógeno al alcohol o tiol. El haluro de hidrógeno puede ser proporcionado a la mezcla mediante pentacloruro de fósforo u otro agente halogenante que se utilice para preparar el iminocloruro. En este caso, el cloruro de hidrógeno es generado por reacción entre el pentacloruro de  
30 fósforo y parte del alcohol. El haluro de hidrógeno también

409114

- 11 -



1 puede ser suministrado a la mezcla de reacción por adición  
independiente, por ejemplo por adición de cloruro de hidró-  
geno. Debe utilizarse por lo menos un equivalente químico  
del haluro de hidrógeno, preferiblemente un exceso molar del  
5 mismo, para garantizar la formación óptima del producto sal  
del éster del núcleo.

Como ejemplos de diluyentes orgánicos inertes que  
pueden ser utilizados para proporcionar la mayor parte de la  
mezcla de reacción citaremos el cloruro de metileno, cloro-  
10 formo, metilcloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbo-  
no, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, benceno, to-  
lueno, xileno, clorobenceno y similares.

Los iminohaluros de los ésteres 7-acilamidodesace-  
toxicefalosporínicos de partida para el procedimiento de es-  
15 ta invención pueden ser obtenidos de diversas fuentes. Las  
penicilinas naturales o semisintéticas pueden ser utilizadas  
para preparar estos materiales. Las penicilinas más prácti-  
cas para este fin son la fenoximetilpenicilina (penicilina  
V), bencilpenicilina (penicilina G) y otras penicilinas que  
20 son producidas comercialmente. En la técnica anterior se dan  
numerosos ejemplos de penicilinas, por ejemplo las ilustra-  
das por las patentes estadounidenses de Behrens números  
2,479.295 a 2.479.297, 2.562.407 a 2.562.411 y 2.623.876.

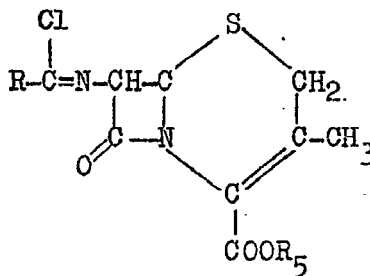
Entre los ejemplos de otras penicilinas que pueden ser utili-  
zadas citaremos la 2-tienilmetilpenicilina, penicilina N,  
25 fenilisopropilpenicilina, fenoxi-isopropilpenicilina, fenil-  
1-etilpenicilina y similares. En la preparación de las peni-  
cilinas para uso en este procedimiento, la penicilina puede  
ser oxidada al penicilinsulfóxido y esterificada para formar  
30 el éster de penicilinsulfóxido. Alternativamente, la penici-

409114



1 lina puede ser esterificada y después oxidada para formar el  
 éster de penicilinsulfóxido por procedimientos ahora conoci-  
 dos. El éster de penicilinsulfóxido puede ser convertido por  
 el proceso de transposición de Morin/Jackson mejorado. Por  
 5 ejemplo, puede calentarse en presencia de un ácido sulfónico  
 a 80-150°C, en presencia de una carboxamida terciaria mien-  
 tras se separa el agua de la mezcla de reacción, como ha des-  
 crito Hatfield en la patente estadounidense 3.591.585, para  
 formar el éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico. Este  
 10 último puede reaccionar con pentacloruro de fósforo o con  
 otro agente halogenante por los métodos descritos en las pa-  
 tentes antes citadas para formar el iminocloruro del éster  
 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico.

15 Los grupos éster para uso en la conversión de una  
 penicilina en iminocloruro de un éster 7-acilamidodesaceto-  
 xicefalosporínico de partida pueden ser cualquiera de los  
 grupos que favorecen la precipitación de la sal halohídrica  
 del éster 7-aminodesacetoxicefalosporínico producida del me-  
 20 dio líquido orgánico sustancialmente anhidro en la que es  
 generada o preparada. Los materiales de partida preferidos,  
 por lo tanto, podrían ser descritos como iminocloruros de  
 ésteres 7-acilamidodesacetoxicefalosporínicos de fórmula:



30 donde R es un resto del grupo acilo de una penicilina de la  
 que deriva el éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico y  
 R<sub>5</sub> es el resto de un grupo éster seleccionado entre el grupo

409114

- 13 -



24

1 formado por nitrobenzilo, alquilo terciario C<sub>4</sub> a C<sub>6</sub>, alque-  
nilo terciario C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub>, alquinilo terciario C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub>, metoxi-  
benzilo, 2,2,2-tricloroetilo, ftalimidometilo, succinimido-  
metilo, benzohidrilo, fenacilo y similares. Para la obten-  
5 ción de sales del éster sólidas y cristalinas preferimos  
utilizar el éster p-nitrobencílico en la preparación del ma-  
terial de partida y en este procedimiento. Por razones de  
economía, preferimos utilizar el iminocloruro del éster  
p-nitrobencílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-ce-  
10 fem-4-carboxílico (procedente de penicilina V) o el imino-  
cloruro del 7-fenilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato  
de p-nitrobenzilo (procedente de penicilina G). Sin embargo,  
también consideramos el uso de este procedimiento con el  
iminocloruro de los ésteres de desacetoxicefalosporina C  
15 [ácido 7-(5'-aminoadipoilamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxí-  
lico] y sus derivados, para formar los productos sales de  
ésteres 7-aminodesacetoxicefalosporínicos.

Como ejemplos de los β-dioles de fórmula II que pue-  
den ser utilizados en este procedimiento citaremos:

20 1,3-propanodiol

1,3-butanodiol

1,3-pentanodiol

2,2-dimetil-1,3-propanodiol

2,2-dietyl-1,3-propanodiol

25 2,4-pentanodiol

2,2-difenil-1,3-propanodiol

2,2-bis(p-metilfenil)-1,3-propanodiol

y los ditiolés correspondientes y tiol-alcoholes mixtos.

Como ejemplos de α-diclos de fórmula III que pueden  
30 ser utilizados citaremos:



409114

29 100

1

etilenglicol

1,2-propilenglicol

2,3-butanodiol

1,2-butanodiol

5

3,4-pentanodiol

3,4-hexanodiol

y los correspondientes ditiol y tiol-alcoholes mixtos.

10

Mediante esta invención, hemos descubierto que pueden obtenerse rendimientos casi teóricos (superiores al 90 %) de hidrohaluros de ésteres 7-aminodesacetoxicefalosporínicos reduciendo al mínimo la reversión de los imino-haluros al compuesto 7-acilamido del que se obtiene el imino-haluro. Mediante el uso de los dioles seleccionados antes definidos, hemos proporcionado a los expertos en la escisión de penicilina y cefalosporina un procedimiento mejorado de escisión que no es sensible a las variaciones de temperatura, es más eficaz en el uso del diol reaccionante y en los casos preferidos proporciona las sales hidrohaluros de ésteres 7-aminodesacetoxicefalosporínicos en forma de sustancias sólidas cristalinas que cristalizan directamente de la mezcla de reacción.

15

20

25

30

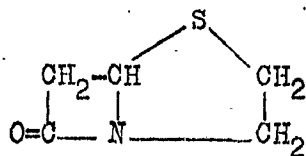
No deseamos quedar ligados por ninguna teoría particular pero creemos que estos dioles ya definidos proporcionan, además de la formación del iminoéter citada en la técnica anterior, la formación intramolecular de un amina cíclico. Cuando se emplea un  $\beta$ -diol, el amina es un producto intermedio con un anillo de 6 miembros y cuando se emplea un  $\alpha$ -diol se forma un anillo de 5 miembros. El anillo de 6 miembros más favorecido con el  $\beta$ -diol probablemente es el responsable del ligero aumento en el rendimiento de pro-

409114

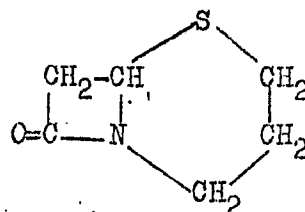


1 ducto de escisión sobre el anillo de 5 miembros obtenido a  
partir del  $\alpha$ -diol.

En general, los materiales de partida, los inter-  
mediarios y los productos son nombrados aquí siguiendo el  
5 sistema de nomenclatura de ácido cefalosporánico o ácido  
desacetoxicefalosporánico. Los antibióticos conocidos son  
citados por sus nombres genéricos, si existen. Algunas ve-  
ces, por comodidad, algunos materiales de partida, interme-  
diarios o productos específicos son nombrados mediante el  
10 uso del sistema de nomenclatura de "penama" o "cefama". La  
nomenclatura "penama" para las penicilinas ha sido descrita  
por Sheehan y colaboradores en el Journal of the American  
Chemical Society, (JACS), 75, 3292, nota al pie 2, (1953).  
Este sistema de nomenclatura fue adaptado a las cefalospo-  
15 nas por Morin y colaboradores en JACS, 84, 3400 (1962). De  
acuerdo con estos sistemas de nomenclatura, los términos  
"penama" y "cefama" se refieren respectivamente a los si-  
guientes anillos saturados:



penama



cefama

El término "cefama" se refiere a un anillo de ce-  
fama que contiene un doble enlace, cuya posición es indicada  
25 por un número entero como prefijo o por el prefijo " $\Delta$ " con  
un supraíndice delante de la palabra "cefem" indicando el  
átomo de carbono de número más bajo al que está unido el do-  
ble enlace. Así, por ejemplo, la penicilina V puede ser lla-  
mada ácido 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico.

30



29

409114

1 Un producto del procedimiento mejorado de esta invención,  
el hidrocloreto de 7-aminodesacetoxicefalosporinato de p-  
nitrobencilo, puede ser llamado hidrocloreto de 7-amino-3-  
metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo. La invención  
5 es ilustrada además por los siguientes ejemplos detallados.

EJEMPLO 1

A. Preparación in situ del iminocloruro

10 Se añaden con agitación 1,01 ml (0,0125 moles) de  
piridina y 0,0115 moles de pentacloreto de fósforo a una so-  
lución de 4,84 g (0,0100 moles) de 7-fenoxiacetamido-3-me-  
til-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo en 50 ml de clo-  
ruro de metileno a 15°C. La solución resultante se agita du-  
rante 2,5 horas a 20°C en ausencia de humedad atmosférica.  
15 Se cree que estas condiciones son óptimas para la conver-  
sión del iminocloruro de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-  
4-carboxilato de 4-nitrobencilo. Este procedimiento fue uti-  
lizado para la producción de la solución conteniendo 0,010  
moles del iminocloruro reaccionante empleada en los ejem-  
plos que siguen. El material preparado de esta forma fue uti-  
lizado en la mayor parte de los ejemplos siguientes.

20 B. Aislamiento del iminocloruro

25 La solución de la parte (A) es enfriada a -15°C y  
se añade 3,56 ml (0,044 moles) de piridina seguido de 5,0 ml  
(0,124 moles) de metanol absoluto. Esta solución se agita  
durante 10 minutos entre -15 y -10°C y después se vierte en  
50 ml de agua desionizada fría. Se separan las capas y la  
de cloruro de metileno se lava cuatro veces con 50 ml cada  
vez de agua fría y después se seca sobre sulfato sódico anhi-  
dro. La solución seca se concentra a vacío y el residuo se  
30 cristaliza por adición de éter etílico anhidro. El sólido

409114

- 17 -



1 resultante se filtra, se lava con éter etílico y se seca a  
 vacío a 50°C. El rendimiento del iminocloruro de 7-fenoxi-  
 acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
 es 3,96 g (rendimiento 79 %), p.f. 121-122°C. Este compues-  
 5 to fue caracterizado por espectroscopía infrarroja, ultravio-  
 leta, de resonancia magnética nuclear y de masas y por aná-  
 lisis elemental:  $C_{23}H_{20}N_3ClO_6S$

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>	<u>% S</u>	<u>% Cl</u>
Teórico	55,04	4,02	8,37	6,39	7,06
10 Encontrado	54,97	4,14	8,31	6,58	7,40

#### C. Efecto de varios alcoholes

Se tratan 0,50 g (1 milimol) del iminocloruro de  
 la parte B en 5,0 ml de acetona seca a 25°C con 3 milimoles  
 de agua o uno de los alcoholes citados en la Tabla I. En to-  
 15 dos los casos, cualquier hidrocloreuro de 7-amino-3-metil-3-  
 cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo cristaliza directamen-  
 te y es filtrado y secado. Cualquier 7-fenoxiacetamido-3-  
 metil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo, producto de  
 reversión, es aislado por concentración del filtrado y cris-  
 20 talizado en 5 ml de metanol. Los valores de los rendimientos  
 están resumidos en la Tabla I siguiente.

TABLA I

25	<u>Reactivo</u>	<u>Rendimiento, %</u>	
		<u>IV</u>	<u>V</u>
		<u>Sal del 7-aminoéster del núcleo</u>	<u>Amida</u>
	Agua	-	89
	Metanol	75	25
	Isopropanol	62	35
	Terc-butanol	-	96
30	Alcohol bencílico	52	41

409114



1

TABLA I (continuación)

5

<u>Reactivo</u>	<u>Rendimiento, %</u>	
	<u>IV</u> Sal del 7-ami noéster del núcleo	<u>V</u> <u>Amida</u>
Alcohol p-nitrobencílico	52	35
Alcohol p-metoxibencílico	-	91

Según la naturaleza del alcohol, el iminocloruro puede experimentar escisión al éster del núcleo o reversión a la amida de partida.

10

D. Concentración del metanol

El metanol y el n-butanol son dos alcoholes que han sido utilizados en los procedimientos de la técnica anterior para la fase de alcoholisis. En estas reacciones, normalmente se utilizan grandes excesos de metanol y n-butanol. La Figura 1 es un gráfico que indica que la cantidad de metanol requerida para una escisión óptima a 25°C es de 12,4 a 15 moles por mol de iminocloruro, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 A anterior.

15

20

Utilizando la concentración de metanol que según la Figura 1 es óptima (12,4 moles por mol de iminocloruro), se ha variado la temperatura de la reacción de metanolisis. Como ilustra la Figura 2, un aumento de la temperatura da lugar a una disminución del rendimiento del producto de escisión y un correspondiente aumento en el rendimiento de la amida (V) debido a la reacción de reversión. El balance de materiales (IV más V) permanece esencialmente constante en el intervalo de -30° a 20°C.

25

30

409114



EJEMPLO 2

Técnica de reacción

Las Tablas II (a) y II (b) de este ejemplo compendian y comparan los datos obtenidos variando el método de adición de metanol a  $-10^{\circ}\text{C}$  al iminocloruro, empleando una relación molar de 12,4 moles de metanol por mol de iminocloruro, con los efectos obtenidos utilizando isobutanol de acuerdo con esta invención sobre los rendimientos del producto de escisión IV independientemente de la cantidad de iminocloruro y alcohol mezclados.

TABLA II (a) - Metanol ( $-10^{\circ}\text{C}$ )

(12,4 moles de metanol/mol de iminocloruro)

<u>Técnica</u>	<u>Escisión % IV</u>	<u>Reversión % V</u>
<u>Adición normal:</u> Adición rápida de metanol de una sola vez	77,0	12,4
<u>Adición gota a gota:</u> Adición lenta gota a gota de metanol durante 20-30 minutos	61,2	31,8
<u>Adición inversa:</u> Lenta adición de la solución de iminocloruro sobre el metanol	82,6	5,8

1

5

10

15

20

25

30



1

TABLA II (b) - Isobutanol (25°C)

(6 moles de isobutanol/mol de iminocloruro)

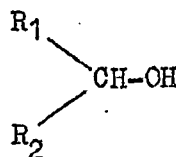
<u>Técnica</u>	<u>Escisión % IV</u>	<u>Reversión % V</u>
<u>Adición normal:</u>		
Como en el caso anterior	94	-
<u>Adición gota a gota:</u>		
Como en el caso anterior	92	-
<u>Adición inversa:</u>		
Como en el caso anterior	94	-

10

EJEMPLO 3

Este ejemplo muestra los resultados obtenidos cuando el iminocloruro, preparado en el Ejemplo 1, se hace reaccionar con un alcohol secundario a 25°C. La estructura general de los alcoholes secundarios es la siguiente:

15



20

TABLA III

<u>Alcohol secundario</u>		<u>Moles de alcohol</u>	<u>Escisión, % IV</u>	<u>Reversión, % V</u>
<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>			
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0,060	57	35
CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,060	-	84
	--(-CH <sub>2</sub> --) <sub>4</sub> --	0,060	49	39
	--(-CH <sub>2</sub> --) <sub>5</sub> --	0,060	63	25

25

La tabla anterior indica que los alcoholes secundarios conducen en general a una reversión más extensa a la acilamida.

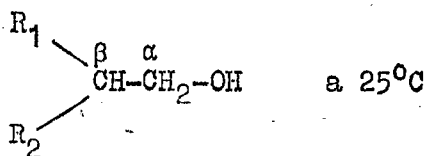
30



## EJEMPLO 4

Este ejemplo compendia los rendimientos de hidroclo-  
ruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-  
bencilo (IV) obtenidos cuando el iminocloruro de 7-fenoxi-  
acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo  
(0,010 moles) en solución en cloruro de metileno, preparado  
en la forma descrita en el Ejemplo 1, se hace reaccionar con  
varios alcoholes alifáticos primarios  $\beta$ -disustituídos a  
25°C.

TABLA IV B

Alcoholes alifáticos primarios ramificados

$R_1$	$R_2$	Moles de alcohol	Escisión, % IV	Reversión, % V
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	0,06	94	- <sup>1</sup>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	0,06	92	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,06	91	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0,06	92	-
	-(-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> -	0,05	91	-
	-(-CH <sub>2</sub> -) <sub>5</sub> -	0,06	93	-
	- $\beta$ -furyl-	0,06	88	-

<sup>1</sup> Indica que no se ha aislado producto de reversión de la mezcla de reacción.

La Tabla IV muestra nuestro descubrimiento de que la  $\beta$ -ramificación del alcohol alifático primario retrasa por completo la reacción de reversión en la alcoholisis de un iminohaluro. Los rendimientos del producto de escisión,

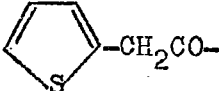


1 hidrocioruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de  
p-nitrobencilo, IV, son superiores al 90 %.

EJEMPLO V

5 Este ejemplo ilustra los rendimientos del producto  
de escisión, hidrocioruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-car-  
boxilato de p-nitrobencilo, obtenibles empleando alcohol  
isobutílico a 25°C en el procedimiento de escisión de esta  
invención, con diversas cadenas laterales 7-acílicas sobre  
el iminocloruro del éster de desacetoxicefalosporina.

10 En estas pruebas, una solución de 0,010 moles del  
iminocloruro del éster p-nitrobencílico del ácido 7-acilami-  
dodesacetoxicefalosporánico indicado, preparado de forma si-  
milar a la descrita en la parte A del Ejemplo 1, en 50 ml  
de cloruro de metileno, es tratada con 0,060 moles de al-  
15 cohool isobutílico a 25°C. La mezcla se agita durante 1 a 2  
horas hasta que la precipitación de producto cristalino es  
completa. El peso de producto cristalino recuperado, hidro-  
cloruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-  
bencilo, se convierte en porcentaje de escisión calculado  
20 sobre el peso del éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporíni-  
co empleado. Los resultados son los siguientes:

<u>Cadena lateral 7-acílica</u>	<u>Porcentaje de escisión</u>
CH <sub>3</sub> CO-	95
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO-	97
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CO-	93
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CO-	94
 -CH <sub>2</sub> CO-	95

409114



1

EJEMPLO 6

En este ejemplo, una solución de 0,010 moles del imino-cloruro de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo, preparado en la forma descrita en el

5 Ejemplo 1, parte A, se hace reaccionar con varios dioles y ditioles a -10°C y con algunos trioles y tetraoles a 25°C para determinar el porcentaje de escisión y el porcentaje de reversión obtenidos en cada reacción. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

10

TABLA V

Dioles y ditioles, trioles y tetraoles

<u>Compuesto</u>	<u>Moles</u>	<u>Temperatura °C</u>	<u>Escisión, % VI</u>	<u>Reversión, % V</u>
HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -OH				
n = 2	0,090	-10	87	2
2	0,090	25	86	3
3	0,030	-10	93	-
3	0,030	25	94	-
HO-CH <sub>2</sub> -CH-OH   CH <sub>3</sub>	0,030	25	91	-
HO-CH - CH-OH     CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0,030	25	90	-
HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SH	0,060	25	90	-

15

20

25

EJEMPLO 7

Los alcoholes secundarios conducen a una reversión más intensa que la escisión, hecho que es ilustrado por los datos de la siguiente tabla. En este ejemplo, la solución de 0,010 moles del iminocloruro de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo fue tratada con

30

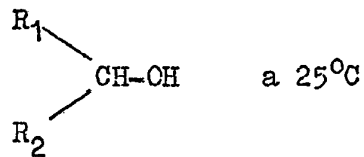


29

1 los alcoholes secundarios indicados.

TABLA VI

Alcoholes secundarios



<u>Alcohol secundario</u>		<u>Moles</u>	<u>Escisión, % IV</u>	<u>Reversión, % V</u>
<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>			
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0,060	57	35
CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,060	-	84
	-(-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> -	0,060	49	39
	-(-CH <sub>2</sub> -) <sub>5</sub>	0,060	63	25

EJEMPLO 8

15 En este ejemplo el iminocloruro del éster 7-fenoxi-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, preparado en la parte A del Ejemplo 1, se hace reaccionar con 0,030 moles de uno de los compuestos diólicos de fórmula

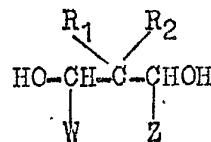


TABLA VII

1,3-dioles a 25°C

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>W</u>	<u>Z</u>	<u>Escisión, % VI</u>	<u>Reversión, % V</u>
H	H	H	H	94	-
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	92	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	H	95	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H	H	94	-
H	H	H	CH <sub>3</sub>	94	-

30

409114

- 25 -

29



1

Otra evidencia de que la reacción del iminocloruro con los dioles es intramolecular reside en el hecho de que es aislado y caracterizado el subproducto  $\gamma$ -cloroéster de la escisión de la cadena lateral fenoxiacetífica, a saber el fenoxiacetato de  $\gamma$ -cloropropilo.

5

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

10

15

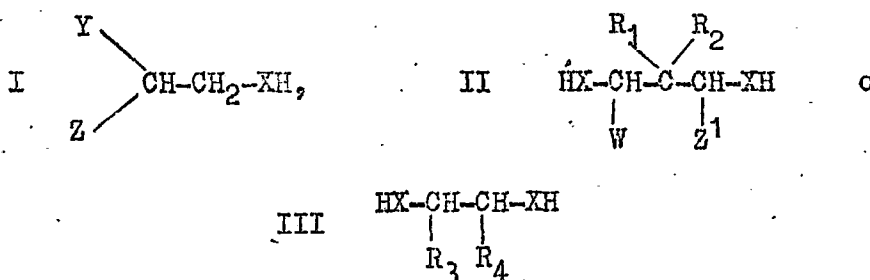
20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para impedir la reversión de un iminohaluro de un éster de 7-acilamidodesacetoxicefalosporina al éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico durante el tratamiento del iminohaluro con un alcohol o tiol, que consiste en hacer reaccionar el iminohaluro en un diluyente líquido orgánico inerte, en presencia de haluro de hidrógeno, con alcoholes o tioles de fórmulas:



donde X es oxígeno o azufre; cada uno de los símbolos Y y Z representa alquilo de forma que el alcohol o tiol tiene de 4 a 12 átomos de carbono, aproximadamente; Y y Z unidos con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono formando el anillo; cada uno de los símbolos W y Z<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno o un radical hidrocarburo de forma que el 1,3-diol tiene de 3 a unos 15 átomos de carbono; y cada uno de los símbolos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo de forma que la molécula contiene de 2 a 12 átomos de carbono aproximadamente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se utilizan los compuestos de fórmula I.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se utilizan los compuestos de fórmulas II ó III.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el iminohaluro se hace reaccionar con 3 a 6 moles de

409114

-27-



1 un alcohol o tiol alifático primario  $\beta$ -disustituído de fórmula I por mol de iminohaluro.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el alcohol alifático primario  $\beta$ -disustituído es isobutanol o 2-etilhexanol.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el iminohaluro reaccionante es el iminocloruro de un éster de 7-acilamidodesacetoxicefalosporina, obtenido por tratamiento con pentacloruro de fósforo en presencia de una base de un éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico obtenido por expansión del anillo de un éster de penicilinsulfóxido.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que el iminocloruro del éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico es el iminocloruro de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo o de 7-fenilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo para formar como producto el hidrocloreto de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de hidrocloreto de 7-aminodesacetoxicefalosporinato de p-nitrobencilo, sólido cristalina, que consiste en hacer reaccionar el iminocloruro de un 7-acilamidodesacetoxicefalosporinato de p-nitrobencilo con alrededor de 3 a  
25 6 moles de isobutanol por mol de iminocloruro o con alrededor de 2 a 3 moles de un compuesto de fórmulas II ó III, de finidas en la Reivindicación 1, en un disolvente líquido orgánico inerte, en presencia de cloruro de hidrógeno.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que se emplea isobutanol.

30



1           10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que se utilizan los compuestos de fórmulas II o III.

5           11. Un procedimiento según la Reivindicación 9, en el que el iminocloruro reaccionante es el iminocloruro de 7-fenoxiacetamidodesacetoxicefalosporinato de p-nitrobencilo.

          12. Un procedimiento según la Reivindicación 9, en el que el iminocloruro reaccionante es el iminocloruro de 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporinato de p-nitrobencilo.

10          13. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un hidrohaleuro de un éster 7-aminodesacetoxicefalosporínico que consiste en hacer reaccionar un iminohaleuro de un éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico en un disolvente líquido orgánico inerte, en presencia de haleuro de hidrógeno, con un alcohol o tiol de fórmulas I, II o

15          III definidas en la Reivindicación 1.

          14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en el que se utilizan los compuestos de fórmula I.

          15. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en el que se utilizan los compuestos de fórmulas II ó III.

20          16. Un procedimiento según la Reivindicación 14, en el que el iminohaleuro se hace reaccionar con 3 a 6 moles de un alcohol o tiol alifático primario  $\beta$ -disustituído.

          17. Un procedimiento según la Reivindicación 16, en el que el alcohol alifático primario  $\beta$ -disustituído es isobutanol.

25          18. Un procedimiento según la Reivindicación 17, en el que el iminohaleuro reaccionante es el iminohaleuro de un éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico obtenido tratando con pentacloruro de fósforo, en presencia de una base, un éster 7-acilamidodesacetoxicefalosporínico obtenido por ex-

409114

- 29 -



1 pansión del anillo de un éster de penicilinsulfóxido.

5 19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, en el que el iminocloruro del éster 7-acilamidodesacetoxi-  
cefalosporínico es el iminocloruro de 7-fenoxiacetamido-3-  
cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo para formar como pro-  
ducto hidrocioruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato  
de p-nitrobencilo.

10 20. Un procedimiento según la Reivindicación 18, en el que el iminocloruro del éster 7-acilamidodesacetoxi-  
cefalosporínico es el iminocloruro de 7-fenilacetamido-3-  
metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo para formar  
como producto hidrocioruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-  
carboxilato de p-nitrobencilo.

15 21. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que el diol o tiol tiene la fórmula II.

22. Un procedimiento según la Reivindicación 21, en el que el  $\beta$ -diol es 1,3-propanodiol.

20 23. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el diol tiene la fórmula III definida en la Reivindicación 1.

24. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que el iminohaluro se pone en contacto con 2 a 3 moles de los compuestos por mol del iminocloruro reaccionante.

25 25. Un procedimiento según la Reivindicación 10, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula II ó III con el iminocloruro de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo o de 7-fenilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo para formar hidrocioruro de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

30

409114

- 30 -



1

26. Un procedimiento según la Reivindicación 15, en el que el iminohaluro seleccionado se hace reaccionar con 2 a 3 moles de un  $\beta$ -diol o tiol de fórmula II.

5

27. Un procedimiento según la Reivindicación 15, en el que el iminohaluro seleccionado se hace reaccionar con 2 a 3 moles de un  $\alpha$ -diol o tiol de fórmula III.

10

28. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA IMPEDIR LA REVERSION DE UN IMINOHALURO DE UN ESTER DE 7-ACILAMIDODESACETOXICEFALOSPORINA AL ESTER 7-ACILAMIDODESACETOXICEFALOSPORINICO.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de treinta páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 29 noviembre 1.972  
BERNARDO UNGRIA  
P.D.

25

 30

30

409114

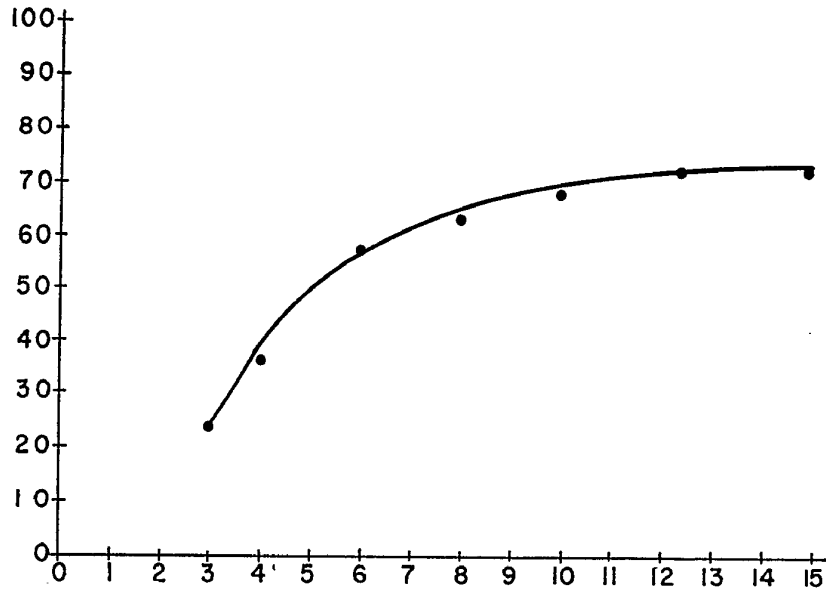


FIG. 1

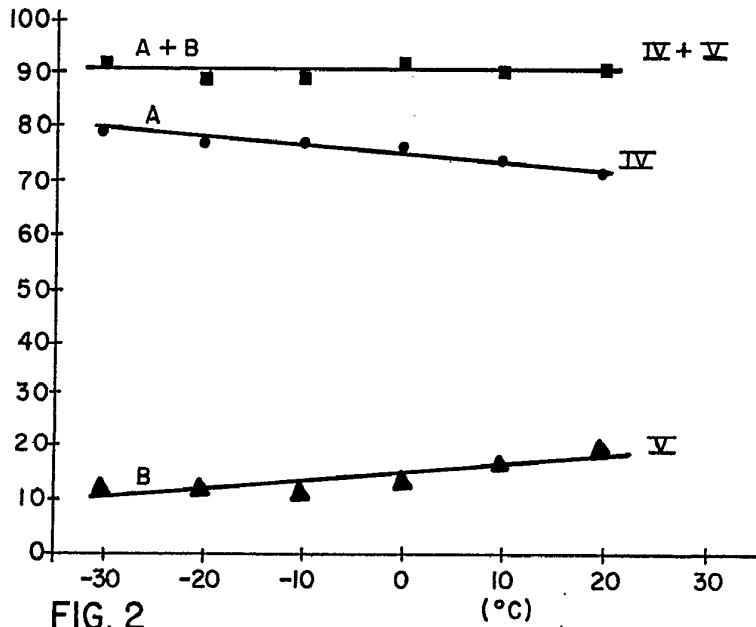


FIG. 2

ESCALA VARIABLE  
 Madrid, 29 noviembre 1972  
 BERNARDO UNGRIA  
 P.D.

409114

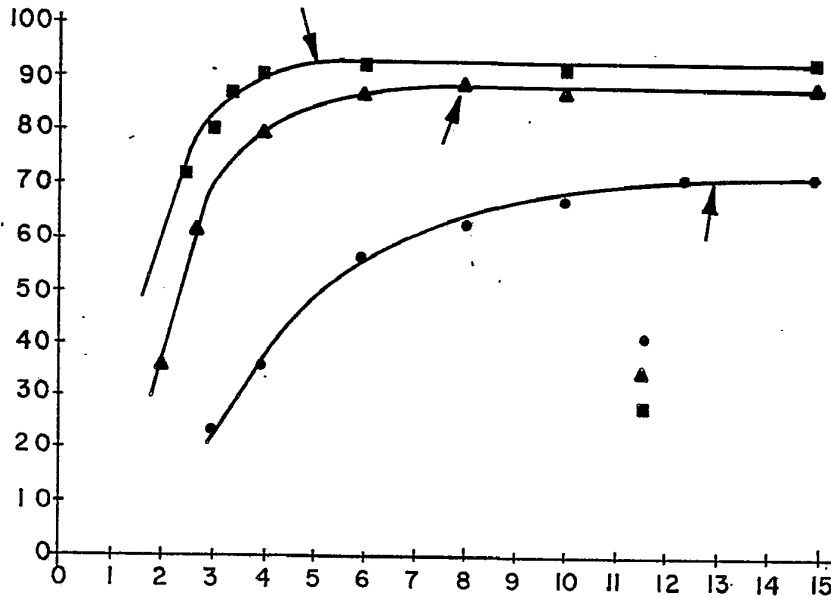


FIG. 3

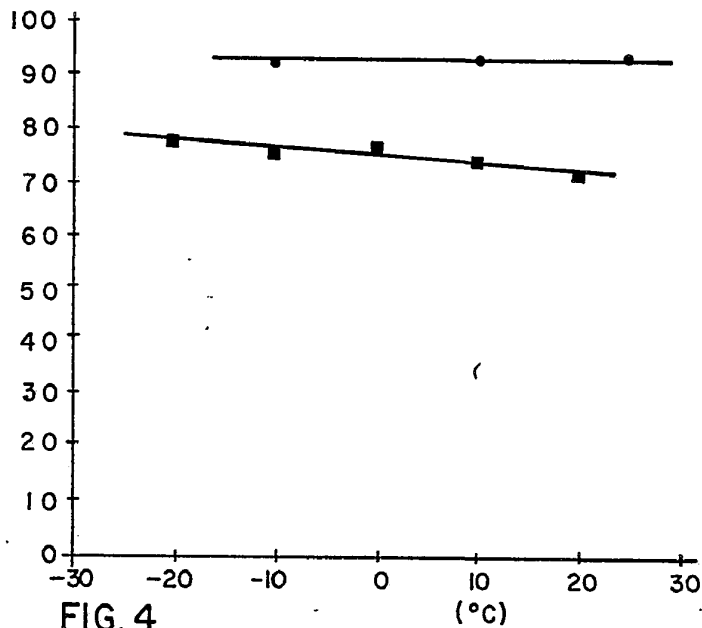


FIG. 4

(°C)

ESCALA VARIABLE

Madrid, 29 noviembre 1972

BERNARDO UNGRIA

D.P.

409114

1 FEB 1973

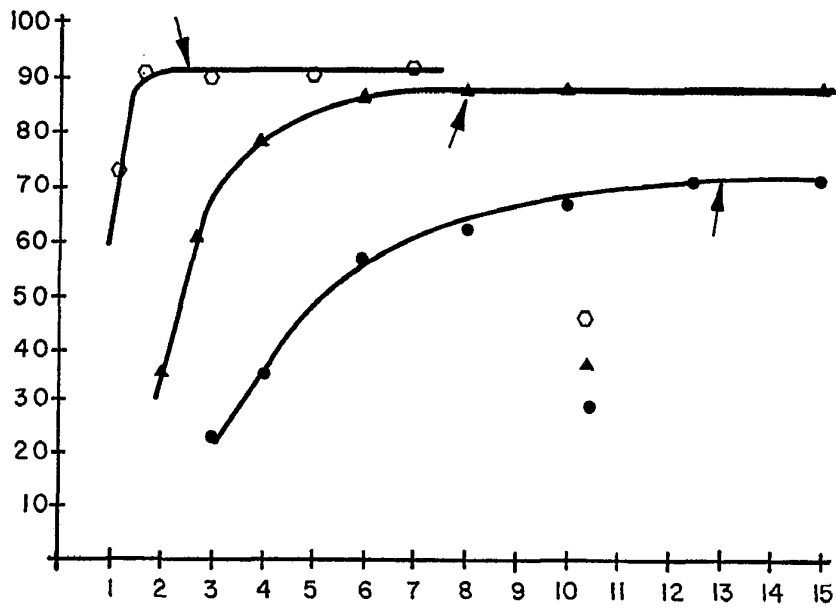


FIG. 5

ESCALA VARIABLE  
Madrid, 29 noviembre 1972  
BERNARDO UNGRIA

P.P.