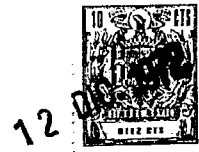


409554



409554

Fc 21-7-75

Int. Cl.º: <u>C07D//A61K</u>

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 07065, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE CARBAMATOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 207.982 del 14-12-71.

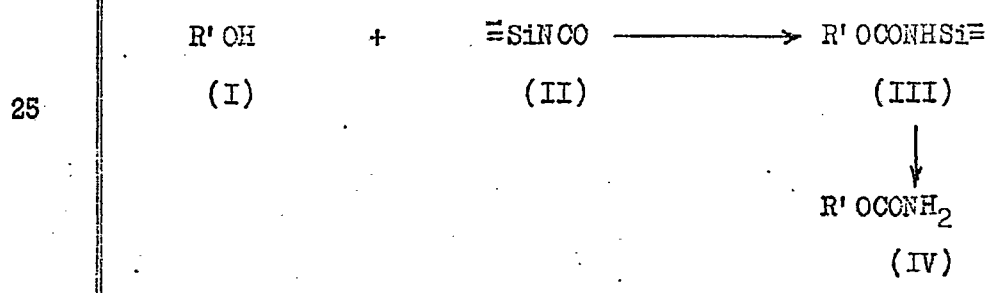


409554

1 Esta invención se refiere a la obtención de carba
 matos y a los productos útiles en su preparación. Más espe-
 cialmente, se refiere a un método de conversión de alcoholes
 en los correspondientes derivados carbamoiloxi, reactivos
 5 adecuados para esta conversión y a los compuestos carbamoil-
 oxi sustituidos intermedios útiles en su preparación.

 Los carbamatos son valiosos derivados de los alco-
 holes que son útiles en su identificación y caracterización.
 Además, los carbamatos como el meprobamato, carbacol y novo-
 10 biocina han resultado útiles productos medicinales. Más re-
 cientemente, se ha encontrado que las 3-carbamoiloximetilce-
 falosporinas obtenidas por fermentación son valiosas sustan-
 cias antibióticas. El procedimiento de esta invención es es-
 pecialmente valioso en la provisión de un método adecuado
 15 para la preparación de estas cefalosporinas así como de
 otros carbamatos.

 De acuerdo con una realización de esta invención,
 ahora se ha encontrado que los alcoholes pueden ser conver-
 tidos en los correspondientes compuestos carbamoiloxi por
 20 reacción del alcohol con un isocianato de triorganosililo y
 después sustitución del grupo triorganosililo lábil por un
 hidrógeno. Este procedimiento puede ser ilustrado como sigue:



30 El grupo representado por Si≡ en un grupo triorga-
 nosililo que es fácilmente escindido y reemplazado por hi-

409554



1 drógeno. Aunque pueden utilizarse varios isocianatos de
triorganosililo, se prefiere utilizar isocianato de N-tri-
metilsililo ya que este producto es el más fácilmente ase-
quible.

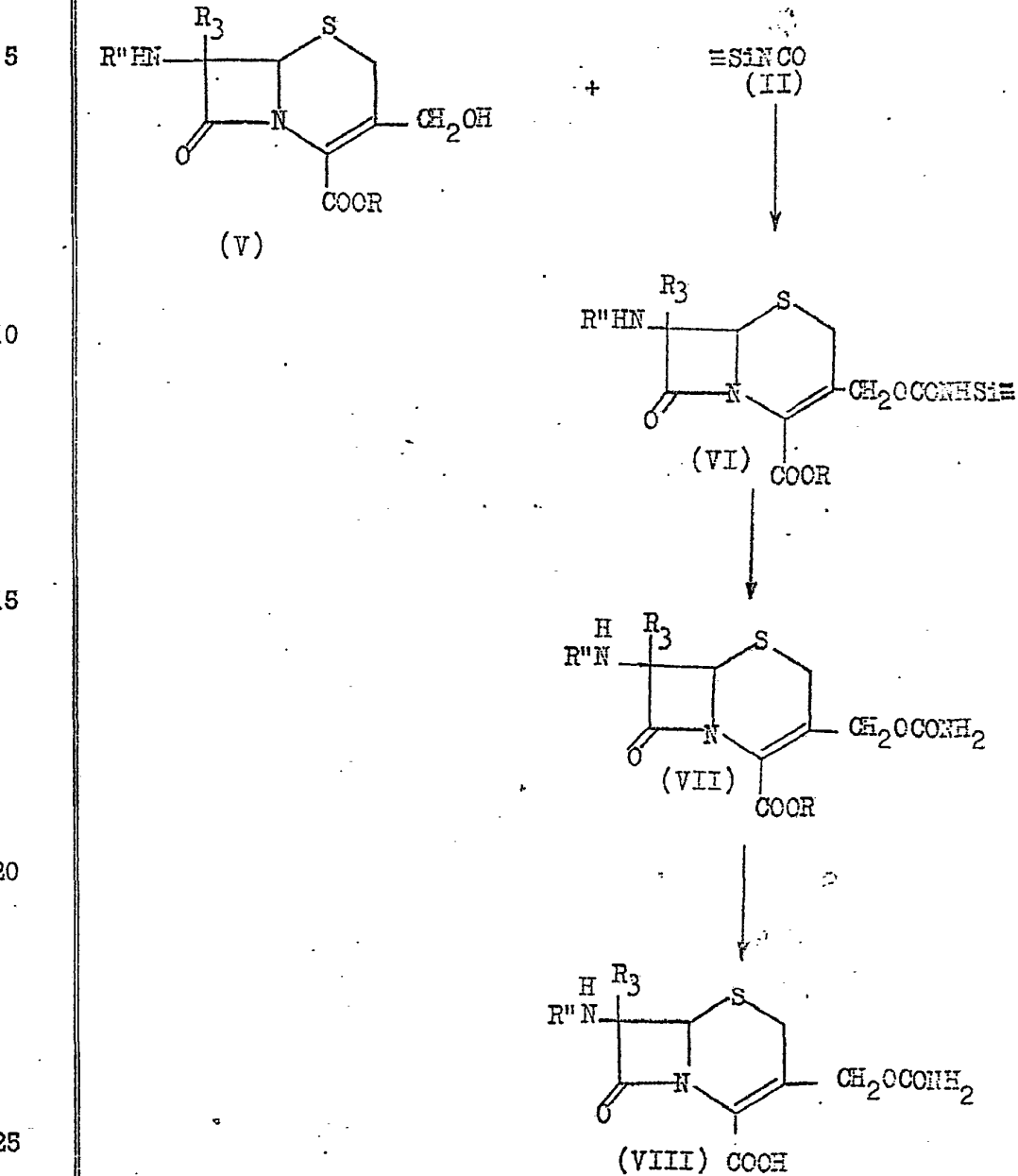
5 En este procedimiento, el alcohol (I), donde R' re-
presenta el radical orgánico del alcohol, se hace reaccio-
nar con el isocianato de sililo (II) para producir el pro-
ducto intermedio N-sustituído (III), que es hidrolizado
para producir el carbamato deseado (IV).

10 La primera etapa del procedimiento descrito, a sa-
ber la preparación de los imidodicarboxilatos intermedios o
del compuesto N-triorganosilil-carbamoiloxi (III) se lleva
a cabo poniendo en contacto íntimo el alcohol con el isocia-
nato, preferiblemente en un disolvente no prótico como clo-
15 ruro de metileno, tetrahidrofurano, dimetilformamida y si-
milares. En general, preferimos efectuar la reacción en con-
diciones anhidras y disponer por lo menos de una cantidad
equimolecular del isocianato presente con objeto de obtener
rendimientos máximos del producto intermedio deseado. En
20 general, la reacción puede efectuarse a temperaturas compren-
didas entre 0° y 30°C aproximadamente. Sin embargo, se pre-
fiere generalmente efectuar la reacción alrededor de la tem-
peratura ambiente. Las condiciones exactas de puesta en prác-
tica de este procedimiento dependerán en parte del alcohol
25 particular que se hace reaccionar. La separación del grupo
protector y su sustitución por hidrógeno se lleva a cabo
fácilmente por hidrólisis en condiciones ligeramente ácidas.

30 El procedimiento de esta invención es especialmen-
te valioso para la producción de compuestos de cefalospori-
na con un sustituyente 3-carbamoiloximetílico. Esta realiza-



1 ción de nuestra invención puede ser representada como sigue:



donde Si≡ es el definido anteriormente, R'' representa un radical acilo, R₃ representa hidrógeno o un grupo como metoxi y R representa hidrógeno o un sustituyente bloqueante. En este procedimiento, el compuesto de 3-hidroximetilcefalospori

409554

- 5 -



1 na (V) se hace reaccionar con el isocianato (II) para pro-
ducir el compuesto carbamoiloxi N-sustituído intermedio (VI)
que después se desbloquea para producir el éster 3-carbamoil
oximetílico (VII). El sustituyente que bloquea al grupo car
5 boxi es después separado para dar el ácido libre (VIII). El
radical acilo representado por R" puede ser un grupo acilo
de un ácido carboxílico o un radical sulfonilo sustituido
como fenilsulfonilo, etilsulfonilo, bencilsulfonilo, 2,5-di-
metilfenilsulfonilo, 4-clorofenilsulfonilo, 4-metoxifenilsul
10 fonilo y similares. Así, R" puede ser un radical de ácido
carboxílico alifático, aromático o heterocíclico, aralifáti-
co o heterocicloalifático, como el radical acilo de las ce-
falosporinas y penicilinas conocidas. Los sustituyentes aci-
lo de fórmula general $R_{11}R_{10}C(=O)$, donde R_{10} y R_{11} son los de
15 finidos a continuación, representan un grupo preferido de
sustituyentes debido a su actividad antibiótica generalmente
útil. R_{10} representa hidrógeno, halógeno, amino, guanidino,
fosfeno, hidroxilo, tetrazolilo, carboxi, sulfo o sulfamino.
 R_{11} representa fenilo, fenilo sustituido, un anillo monocí-
20 clico heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo un átomo
o más de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, heteroci-
clicos sustituidos, feniltio, grupos tio heterocíclicos o he-
terocíclicos sustituidos o ciano. Los sustituyentes pueden
ser halógeno, carboximetilo, guanidino, guanidinometilo, car
25 boxamidometilo, aminometilo, nitro, metoxi o metilo. Como
ejemplos de estos sustituyentes preferidos podemos mencionar
los siguientes: fenacetilo, 3-bromofenilacetilo, p-aminome-
tilfenilacetilo, 4-carboximetilfenilacetilo, 4-carboxamidome-
tilfenilacetilo, 2-furilacetilo, 5-nitrofurilacetilo, 3-fu-
30 rilacetilo, 2-tienilacetilo, 5-clorotienilacetilo, 5-metoxi-

409554

- 6 -



1 tienilacetilo, α -guanidino-2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo,
4-metiltienilacetilo, 3-isotiazolilacetilo, 4-metoxi-isotiazolilacetilo,
4-isotiazolilacetilo, 3-metilisotiazolilacetilo, 5-isotiazolilacetilo,
5 3-cloroisotiazolilacetilo, 3-metil-1,2,5-oxadiazolilacetilo, 1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo,
3-metil-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, 3-cloro-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo,
3-metoxi-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, feniltioacetilo, 4-piridiltioacetilo, cianoacetilo, tetrazolilacetilo,
10 α -fluorfenilacetilo, D-fenilglicilo, 3-hidroxi-D-fenilglicilo, 2-tienilglicilo, 3-tienilglicilo, fenilmalonilo, 3-clorofenilmalonilo, 2-tienilmalonilo, 3-tienilmalonilo, α -fosfonofenilacetilo, α -sulfaminofenilacetilo, α -hidroxifenilacetilo, α -tetrazolilfenilacetilo y α -sulfofenilacetilo.

15 Compuestos de 3-hidroximetilcefalosporinas especialmente preferidos, que pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos de 3-carbamoiloximetilcefalosporina de acuerdo con esta invención, son aquéllos donde R_{10} es hidrógeno, amino o carboxi y R_{11} es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo un heteroátomo de oxígeno o de azufre, especialmente aquéllos donde R'' es bencilcarbonilo, 2- y 3-tienilmetilcarbonilo o 2- y 3-furilmetilcarbonilo.

25 Los carbamatos de cefalosporinas se preparan haciendo reaccionar compuestos de cefalosporina con un sustituyente 3-hidroximetilo o una sal o éster de estas cefalosporinas, con el isocianato y después escindiendo el producto de reacción resultante como se ha descrito. Si la cefalosporina que se hace reaccionar contiene otros sustituyentes que reaccionan con el isocianato, por ejemplo otros grupos hidroxilo

409554

12



1 amino, estos sustituyentes son bloqueados o protegidos
por grupos como tritilo, tero-butiloxicarbonilo, N-triclo-
roetoxicarbonilo y similares y después separados una vez
que se ha introducido el grupo carbamoiloxi. Por ejemplo,
5 el ácido 7-tritilaminocefalosporánico se pone en íntimo
contacto con acetilesterasa cítrica para producir ácido 7-
tritilaminodesacetilcefalosporánico que, por reacción con
el isocianato e hidrólisis del producto de reacción, forma
el compuesto 3-carbamoiloximetílico. Por separación del gru-
10 po tritilo protector por métodos conocidos en la técnica,
se obtiene el ácido 3-carbamoiloximetil-7-aminodesacetilce-
falosporánico que puede ser acilado por métodos conocidos
para producir 3-carbamoiloximetildesacetilcefalosporinas.

15 Alternativamente, el ácido 3-hidroximetil-7-acilami-
do-3-cefem-4-carboxílico y los correspondientes compuestos
con un sustituyente en la posición 7, como metoxi, en lugar
de hidrógeno, pueden ser convertidos en los correspondien-
tes compuestos de 3-carbamoiloximetilcefalosporina por el
procedimiento de esta invención.

20 Las 3-carbamoiloximetilcefalosporinas preparadas
de acuerdo con el procedimiento de esta invención son valio-
sos antibióticos activos a niveles bajos contra diversos
agentes patógenos Gram-positivos y Gram-negativos, tales co-
mo Staphylococcus aureus, Staphylococcus pyogenes, Proteus
25 vulgaris, Escherichia coli y similares. Estas nuevas cefa-
losporinas, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de
infecciones en seres humanos y animales. También pueden ser
utilizadas en soluciones acuosas diluidas conteniendo menos
de 100 partes de antibiótico por millón de partes de solu-
30 ción para eliminar los organismos susceptibles del equipo



409554

1 farmacéutico, dental y médico y para aislar microorganismos
de las mezclas de microorganismos.

5 En la puesta en práctica del procedimiento antes
descrito, el grupo carboxi del compuesto de cefalosporina
es bloqueado o protegido formando un derivado adecuado que
pueda ser fácilmente escindido sin afectar al anillo de β -
lactama. En general, se prefiere bloquear el sustituyente
carboxi por formación de un éster adecuado. Como ejemplos
de estos ésteres pueden mencionarse los ésteres bencílico,
10 benzohidrílico, metoximetílico, p-nitrofenílico, trimetil-
silílico, trichloroetoxi, p-metoxibencílico, ftalimidometí-
lico y succinimidometílico. Estos ésteres pueden ser escin-
didos por métodos conocidos en la técnica para formar el
ácido libre.

15 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el pro-
cedimiento antes descrito de esta invención.

EJEMPLO 1

Acido 3-carbamiloioximetil-7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-
3-cefem-4-carboxílico

20 A 10 ml de una solución en cloruro de metileno que
contiene 650 mg de 3-hidroximetil-7-metoxi-7 β -(2-tienilace-
tamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrílo se añaden go-
ta a gota 115 mg de isocianato de N-trimetilsililo. La mez-
cla de reacción resultante se agita a la temperatura ambien-
25 te durante una hora y después se apaga sobre hielo y se
acidula a pH 5 con HCl diluído. Se separan las capas y la
fase orgánica se separa y seca sobre sulfato magnésico. Por
separación del disolvente a presión reducida se obtiene 3-
30 carbamiloioximetil-7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-
4-carboxilato de benzohidrílo.

409554

- 9 -



12

1

Una solución fría de 136 ng del éster benzohidráulico de ácido 3-carbamoyloximetil-7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en 1,1 ml de anisol se agita con 0,55 ml de ácido trifluoracético a 0°C, durante media hora. Se separan las sustancias volátiles a alto vacío y el producto se recristaliza en acetato de etilo, p.f. 165-167°C.

5

10

Siguiendo los procedimientos antes descritos, el 3-hidroximetil-7-metoxi-7 β -acetamido-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo y el 3-hidroximetil-7-metoxi-7 β -(2-furilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de bezohidrilo se convierten respectivamente en ácido 3-carbamoyloximetil-7-metoxi-7 β -acetamido-3-cefem-4-carboxílico y ácido 3-carbamoyloximetil-7-metoxi-7 β -(2-furilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (p.f. 156-161°C).

15

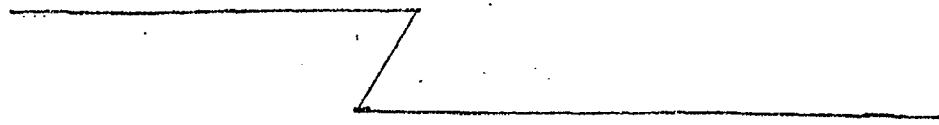
20

Los materiales de partida en el ejemplo anterior se preparan incubando los ésteres benzohidráulicos de 7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido), acetamido o (2-furilacetamido)cefalosporanato con acetilesterasa cítrica por procedimientos muy conocidos en esta técnica.

25

Los ésteres benzohidráulicos de ácido 7-metoxi-7 β -(2-tienilacetamido)cefalosporánico, ácido 7-metoxi-7 β -acetamidocefalosporánico y ácido 7-metoxi-7 β -(2-furilacetamido)cefalosporánico se preparan en la forma descrita en la solicitud de patente estadounidense nº 149.364, de Burton G. Christensen y colaboradores, presentada el 2 de Junio de 1971.

30



409554



1

EJEMPLO 2

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

5

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, se hace reaccionar una cantidad equivalente de 3-hidroximetil-7β-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de metoximetilo con isocianato de N-trimetilsililo para obtener 3-carbamoiloximetil-7β-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de metoximetilo.

10

Se agita a la temperatura ambiente, durante 90 minutos, una suspensión de 920 mg del éster metoximetílico en 9,2 ml de metanol conteniendo HCl al 10 %. Después se añade una solución fría de 1,65 g de bicarbonato sódico en 40 ml de agua y la solución transparente se concentra hasta un volumen de 30-35 ml a la temperatura ambiente, bajo presión reducida. Después la solución acuosa se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se despreja. La capa acuosa se enfría a 0-5°C, se cubre con 40 ml de acetato de etilo y el pH se ajusta a 1,8 con HCl al 10 % frío, agitando. Se separan las capas y la de acetato de etilo se lava con agua de hielo. La capa acuosa y las aguas de lavado se combinan y extraen de nuevo dos veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. El segundo extracto en acetato de etilo se lava dos veces con agua fría y después se combina con el primer extracto. Se evapora el disolvente a sequedad y se seca hasta peso constante para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7β-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

15

20

25

30

El material de partida en este ejemplo se prepara incubando el éster metoximetílico de ácido 7β-(2-tienilacetamido)cefalosporánico con acetilesterasa cítrica, por pro-

409554



12

1 cedimientos muy conocidos en esta técnica. El éster metoxi-
 metílico se prepara por esterificación de la sal de di(cic-
 clohexil)amina de ácido 7β-(2-tienilacetamido)cefalosporá-
 nico con éster clorometilmetílico en solución en cloruro
 5 de metileno anhidro que, por evaporación del disolvente,
 da el producto deseado.

El procedimiento de esta invención es también pues-
 to en práctica utilizando el ácido libre o una sal del mis-
 mo en lugar del éster del compuesto de cefalosporina. Sin
 10 embargo, habitualmente se prefiere utilizar el éster ya que
 se obtienen rendimientos máximos del producto deseado bajo
 las condiciones óptimas.

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

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de carba-
 matos que consiste en hacer reaccionar un alcohol de fór-
 mula ROH, donde R representa el radical orgánico del alco-
 hol, con un isocianato de fórmula $\equiv\text{SiNCO}$, donde $\equiv\text{Si}$ repre-
 20 senta un radical triorganosilílico, para producir el corres-
 pondiente carbamato N-sustituído de fórmula $\text{ROCONHSi}\equiv$ e hi-
 drolizar este producto intermedio para producir el carba-
 mato.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
 el que el alcohol es un compuesto de 3-hidroximetilcefalos-
 porina.

pey

30

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en
 el que el isocianato es isocianato de N-trimetilsililo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en
 el que el carbamato de N-trimetilsililo intermedio es escin

409554

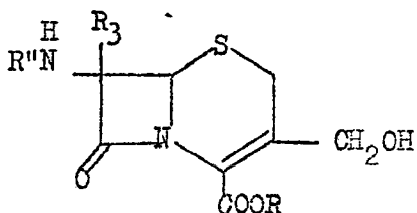


1

dido mediante hidrólisis ácida acuosa.

5

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de 3-hidroximetil-
cefalosporina de fórmula



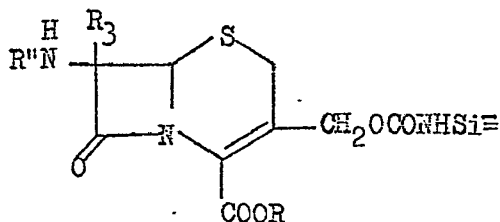
10

donde R₃ es hidrógeno o metoxi, R representa un grupo de bloqueo y R'' es un grupo acilo, con un isocianato de fórmula



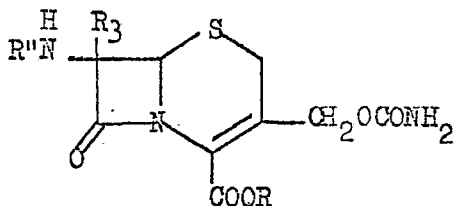
donde $\equiv \text{Si}$ es un radical triorganosilílico, para producir un producto intermedio de fórmula

15



20

e hidrolizar este producto para obtener un compuesto de fórmula



25

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el isocianato es isocianato de N-trimetilsililo.

pe

30

7. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el compuesto de cefalosporina es un éster de ácido 3-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

409554

- 13 -

12



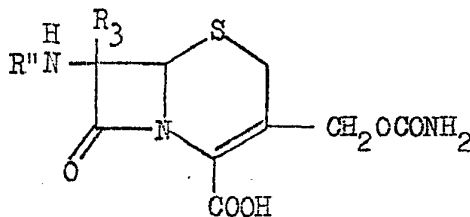
1 8. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el compuesto de cefalosporina es un éster de ácido 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

5 9. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el compuesto de cefalosporina es un éster de ácido 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-furilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

10 10. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que R representa benzohidrilo.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que R representa metoximetilo.

15 12. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el grupo de bloqueo del carbamato es escindido para producir un compuesto de fórmula



20 donde R'' es un grupo acilo y R₃ es hidrógeno o metoxi.

13. 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 CARBAMATOS".

25

Per

30

409554

- 14 -



1

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

5

Madrid, 12 de diciembre de 1972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30