

409555

27



Fe 21-7-75

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D//A6JK

NUMERO 409.555

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un<sup>a</sup>

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 EAST LINCOLN AVENUE.-RAHWAY NEW

JERSEY 07065 ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  
NUEVOS DERIVADOS DE CEFALOSPORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 207.983 del 14-12-71

l.a.



# 409555

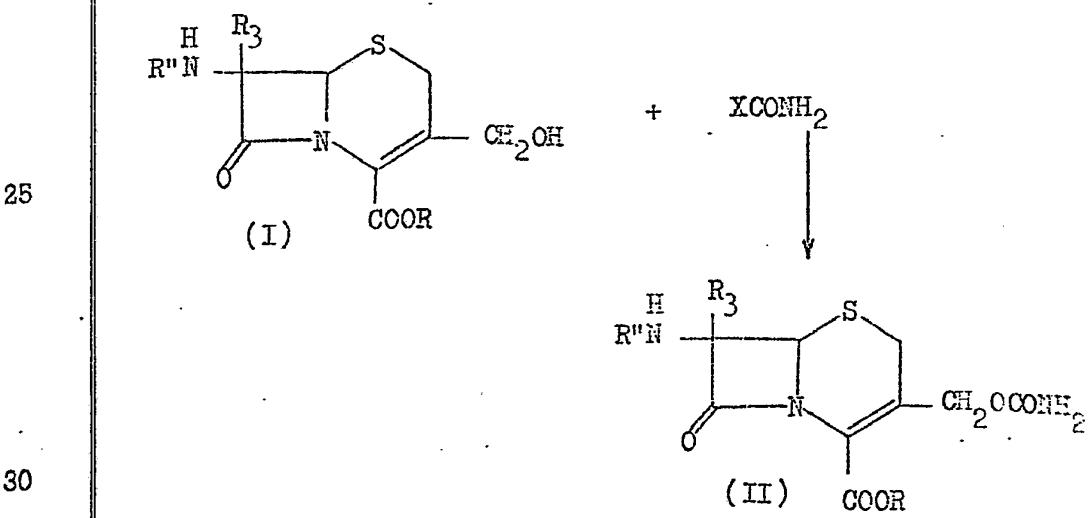
12

1 Esta invención se refiere a la obtención de carba-  
matos y productos útiles en su preparación. Más especialmen-  
te, se refiere a un método de conversión de 3-hidroximetil-  
cefalosporinas en las correspondientes 3-carbamoiloximetil-  
5 cefalosporinas.

Los carbamatos son valiosos derivados de los alcohol-  
les, útiles en su identificación y caracterización. Además,  
los carbamatos como meprobamato, carbacol y novobiocina han  
resultado productos medicinales útiles. Más recientemente,  
10 se ha encontrado que las 3-carbamoiloximetilcefalosporinas  
obtenidas por fermentación son valiosas sustancias antibió-  
ticas. El procedimiento de esta invención es especialmente  
valioso en la provisión de un método adecuado para la pre-  
paración de 3-carbamoiloximetilcefalosporinas.

15 De acuerdo con esta invención, ahora se ha encontra-  
do que las 3-hidroximetilcefalosporinas pueden ser conver-  
tidas en los correspondientes compuestos 3-carbamoiloxime-  
tílicos por reacción del alcohol con un haluro de carbamoí-  
lo, en presencia de una base.

20 Este procedimiento puede ser ilustrado como sigue:



409555

- 3 -



1 donde X representa halógeno, R<sup>n</sup> representa un radical acilo,  
lo, R<sub>3</sub> representa hidrógeno o un grupo como metoxi y R re-  
presenta hidrógeno o un grupo de bloqueo. En este procedi-  
5 miento, el compuesto de 3-hidroximetilcefalosporina (I) se  
hace reaccionar con un haluro de carbamoilo en presencia de  
una base, preferiblemente una amina terciaria como piridi-  
na, colidina, litidina y similares, para producir el com-  
puesto 3-carbamoiloximetílico (II). Aunque en general los  
10 haluros de carbamoilo son adecuados para llevar a cabo el  
procedimiento de esta invención, se prefiere el uso de clo-  
ruro de carbamoilo ya que es menos costoso y más fácilmente  
asequible.

El radical acilo representado por R<sup>n</sup> puede ser un  
grupo acilo de un ácido carboxílico o un radical sulfonilo  
15 sustituido como fenilsulfonilo, etilsulfonilo, bencilsulfonilo,  
2,5-dimetilfenilsulfonilo, 4-clorofenilsulfonilo, 4-  
metoxifenilsulfonilo y similares. Así, R<sup>n</sup> puede ser un ra-  
dical de ácido carboxílico alifático, aromático o heterocí-  
clico, aralifático o heterocicloalifático como el radical  
20 acilo de las cefalosporinas y penicilinas conocidas. Los sus-  
tituyentes acilo de fórmula general R<sub>11</sub>R<sub>10</sub>CHCO, donde R<sub>10</sub>  
y R<sub>11</sub> son los definidos más adelante, representan un grupo  
preferido de sustituyentes debido a su actividad antibióti-  
ca generalmente útil. R<sub>10</sub> representa hidrógeno, halógeno,  
25 amino, guanidino, fosfeno, hidroxilo, tetrazolilo, carboxi,  
sulfo o sulfamino. R<sub>11</sub> representa fenilo, fenilo sustituido,  
un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros con-  
teniendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en  
el anillo, heterociclos sustituidos, feniltio, grupos tio-  
30 heterocíclicos o tio heterocíclicos sustituidos o ciano.



1 Los sustituyentes pueden ser halógeno, carboximetilo, guanidino, guanidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, nitro, metoxi o metilo. Como ejemplos de estos sustituyentes preferidos podemos mencionar los siguientes: fenacetilo,  
5 3-bromofenilacetilo, p-aminometilfenilacetilo, 4-carboximetilfenilacetilo, 4-carboxamidometilfenilacetilo, 2-furilacetilo, 5-nitrofurilacetilo, 3-furilacetilo, 2-tienilacetilo, 5-clorotienilacetilo, 5-metoxitienilacetilo,  $\alpha$ -guanidino-2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 4-metiltienilacetilo,  
10 3-isotiazolilacetilo, 4-metoxi-isotiazolilacetilo, 4-isotiazolilacetilo, 3-metilisotiazolilacetilo, 5-isotiazolilacetilo, 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,  
15 3-metoxi-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, feniltioacetilo, 4-piridiltioacetilo, cianoacetilo, tetrazolilacetilo,  $\alpha$ -fluorfenilacetilo, D-fenilglicilo, 3-hidrox-D-fenilglicilo, 2-tienilglicilo, 3-tienilglicilo, fenilmalonilo, 3-clorofenilmalonilo, 2-tienilmalonilo, 3-tienilmalonilo,  $\alpha$ -fosfonofenilacetilo,  $\alpha$ -sulfaminofenilacetilo,  $\alpha$ -hidroxifenilacetilo,  $\alpha$ -tetrazolilfenilacetilo y  $\alpha$ -sulfofenilacetilo.

Los compuestos de 3-hidroximetilcefalosporina 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  
30



1                   En la puesta en práctica del procedimiento antes  
descrito, el grupo carboxi del compuesto de cefalosporina  
es bloqueado o protegido por formación de un derivado ade-  
cuado que puede ser fácilmente escindido sin afectar al  
5                   anillo de  $\beta$ -lactama. Generalmente, se prefiere bloquear el  
sustituyente carboxi por formación de un éster adecuado.  
Como ejemplos de estos ésteres podemos mencionar los éste-  
res bencílico, benzohidrílico, metoximetílico, p-nitrofení-  
lico, trimetilsilílico, triclorostoxi, p-metoxibencílico,  
10                   ftalimidometílico y succinimidometílico. Estos ésteres pue-  
den ser escindidos por métodos conocidos en la técnica pa-  
ra formar el ácido libre.

                  El procedimiento de esta invención se pone en prác-  
tica fácilmente poniendo en íntimo contacto el compuesto de  
15                   cefalosporina (I) con cloruro de carbamoilo, en presencia  
de una amina terciaria, a baja temperatura, preferiblemente  
alrededor de  $0^{\circ}\text{C}$  y manteniendo a esta temperatura durante  
un tiempo suficiente para completar la formación de la car-  
bamoiloximetilcefalosporina.

20                   Aunque la reacción puede llevarse a cabo en ausencia  
de disolvente, habitualmente se prefiere efectuarla en un  
medio disolvente adecuado, ya que de esta forma se obtienen  
en condiciones óptimas los rendimientos máximos del carba-  
mato deseado. En general, los disolventes no próticos como  
25                   cloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetrahidrofura-  
no, dimetilformamida y similares son medios adecuados. Una  
vez completada la reacción, la mezcla de reacción se apaga  
en agua fría o hielo y el producto se recupera del medio  
disolvente por evaporación de este último.

30                   El compuesto de 3-carbamoiloximetilcefalosporina



12

1 con el sustituyente carboxi protegido puede reaccionar después para separar el grupo de bloqueo y obtener el compuesto carboxi libre, de acuerdo con métodos muy conocidos en esta técnica para la separación de estos sustituyentes.

5 Las 3-carbamoiloximetilcefalosporinas y especialmente aquéllas con un sustituyente 7-metoxi preparadas por el procedimiento de esta invención son valiosos antibióticos activos a bajos niveles contra diversos agentes patógenos Gram-positivos y Gram-negativos, tales como Staphylococcus aureus, Staphylococcus pyogenes, Proteus vulgaris, Scherichia coli y similares. Por lo tanto, estas nuevas cefalosporinas son útiles en el tratamiento de infecciones en los seres humanos y animales. También pueden ser utilizadas en soluciones acuosas diluídas conteniendo menos de 10 100 partes de antibiótico por millón de partes de solución para eliminar los organismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental y médico y para aislar microorganismos de las mezclas de microorganismos.

15 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el procedimiento antes descrito de esta invención.

20 EJEMPLO 1

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

25 A 10 ml de cloruro de metileno conteniendo 520 mg de 3-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo, enfriados a 0°C, se añaden 121 mg de colidina. A esta solución se añaden lentamente 10 ml de solución en cloruro de metileno de 80 mg de cloruro de carbamoilo. Después de agitar a 0°C durante una hora, la mezcla se apaga sobre hielo y se separa la fase orgánica. Esta fa- 30

409555

- 7 -



1 se se lava después con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida para dar 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo.

5 Se agita a 0°C durante 35 minutos una solución fría de 100 mg del éster benzohidrílico así obtenido en 1 ml de anisol y 0,5 ml de ácido trifluoracético. A esta mezcla de reacción se añaden después 50 ml de tetracloruro de carbono y la mezcla resultante se concentra a sequedad.  
10 El residuo se tritura con hexano y el hexano se separa por decantación. Este residuo se disuelve en 10 ml de acetato de etilo y la solución se concentra hasta 1 ml. A esta solución se añade éter dietílico, produciendo la precipitación de ácido 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico que se purifica por cristalización en una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo.

15 El 3-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo utilizado como material de partida en este ejemplo se prepara por incubación de 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo con acetilsterasa cítrica, por procedimientos muy conocidos en la técnica para escindir el grupo acetilo. El 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato de benzohidrilo se obtiene por reacción de ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico con difenildiazometano en acetato de etilo.  
20

25 EJEMPLO 2

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

30 A 10 ml de una solución en cloruro de metileno con tenido 650 mg de 3-hidroximetil-7-metoxi-7β-(2-tienilaceta

409555 - 8 =



1 mido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo, enfriado a  
0°C, se añaden 121 mg de colidina. A esta solución se añaden  
lentamente 10 ml de cloruro de metileno conteniendo  
80 mg de cloruro de carbamoilo. Después de agitar a 0°C  
5 durante una hora, la mezcla se apaga sobre hielo, se separa  
la fase orgánica y esta última se lava con agua. La fase  
orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra  
a presión reducida para dar 3-hidroximetil-7-metoxi-7β-(2-  
tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo.

10 Una solución fría de 136 mg del éster benzohidrílico  
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 para dar ácido 3-carbamoi-  
loximetil-7-metoxi-7β-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,  
15 p.f. 165-167°C.

20 Siguiendo el procedimiento antes descrito, el 3-  
hidroximetil-7-metoxi-7β-acetamido-3-cefem-4-carboxilato  
de benzohidrilo y el 3-hidroximetil-7-metoxi-7β-(2-furilace-  
tamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo se convierten  
en ácido 3-carbamoi-  
loximetil-7-metoxi-7β-acetamido-3-cefem-  
4-carboxílico y ácido 3-carbamoi-  
loximetil-7-metoxi-7β-(2-  
tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (p.f. 156-161°C),  
respectivamente.

25 Los materiales de partida en el ejemplo anterior  
se preparan por incubación de los ésteres benzohidrílicos  
de 7-metoxi-7β-(2-tienilacetamido), acetamido o 7-metoxi-  
(2-furilacetamido)cefalosporanato con acetilesterasa cítri-  
ca, de acuerdo con procedimientos muy conocidos en esta  
30 técnica.



409555

1

Los ésteres benzohidrílicos de ácido 7-metoxi-7β-(2-tienilacetamido)cefalosporánico, ácido 7-metoxi-7β-acetamidocefalosporánico y ácido 7-metoxi-7β-(2-furilacetamido)cefalosporánico se preparan en la forma descrita en la

5

solicitud de patente estadounidense nº 149.364, de Burton G. Christensen y colaboradores, presentada el 2 de Junio de 1971.

10

Alternativamente, y de acuerdo con otra realización de esta invención, el procedimiento se lleva a cabo haciendo reaccionar primero el alcohol con fosgeno y después añadiendo amoniaco a la mezcla de reacción resultante. Este aspecto de la invención es ilustrado en el siguiente ejemplo:

EJEMPLO 3

15

Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7β-(2-furilacetamido)-3-cefer-4-carboxílico

20

A 10 ml de una solución en cloruro de metileno con teniendo 634 mg de 3-hidroximetil-7-metoxi-7β-(2-furilacetamido)-3-cefer-4-carboxilato de benzohidrilo, enfriada a 0°C, se añaden 121 mg de colidina. A esta solución fría se añade lentamente una solución de 99 mg de fosgeno en 5 ml de cloruro de metileno, mientras se mantiene la temperatura a unos 0°C. Después se añade lentamente a la mezcla de reacción una solución de 35 mg de amoniaco en benceno, mientras se mantiene la temperatura entre 0 y 5°C. Después de agitar a 0-5°C durante una hora, la mezcla se apaga sobre hielo y la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y después se evapora a presión reducida para dar 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7β-(2-

25

30

409555

- 10 -

27



1 furilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo.

5 Una solución fría de 120 mg de este éster benzohidrílico en 1,1 ml de anisol se agita con 0,55 ml de ácido trifluoracético a 0°C, durante media hora. Después la solución se evapora a alto vacío y el producto se cristaliza en acetato de etilo para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7β-(2-furilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (p.f. 156-161°C).

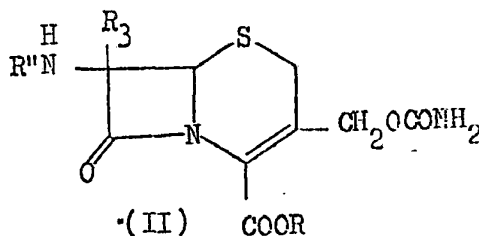
10 El procedimiento de esta invención también puede ser puesto en práctica utilizando el ácido libre o una sal del mismo en lugar del éster de cefalosporina, aunque generalmente se prefiere usar el éster ya que en condiciones óptimas se obtienen los rendimientos máximos del producto deseado.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de cefalosporina de fórmula:

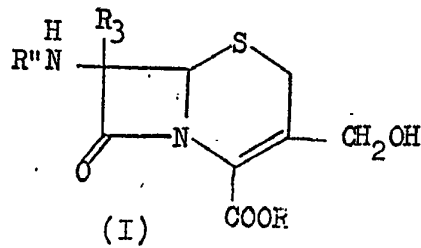
20



25

donde R'' es un grupo acilo, R<sub>3</sub> es hidrógeno o metoxi y R es hidrógeno o un grupo bloqueante, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de cefalosporina de fórmula:

30



donde R'', R<sub>3</sub> y R son los definidos anteriormente, con cloruro de carbamoilo, en presencia de una amina terciaria para producir el correspondiente compuesto 3-carbamoiloximetílico, que opcionalmente puede ser desbloqueado para producir el ácido correspondiente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> es metoxi.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la amina terciaria es colidina.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R'' es 2-tienilmetilcarbonilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R'' es 2-furilmetilcarbonilo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto de cefalosporina que reacciona es un éster de ácido 3-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en el que el éster es éster benzohidrílico.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en el que el éster es éster metoximetílico.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto de cefalosporina que reacciona es un éster de ácido 3-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-

409555



1

3-cefem-4-carboxílico.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, en el que el éster es el éster benzohidráulico.

5

12. Un procedimiento según la Reivindicación 10, en el que el éster es el éster metoximetílico.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto 3-carbamiloimetílico es desbloqueado para producir el ácido libre correspondiente.

10

14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
CEFALOSPORINA.

15

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

Madrid, 12 de diciembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

*Handwritten signature*

30