



Int. Cl.²: C07D, C07F//AG1K

409589

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 EAST LINCOLN AVENUE.- RAHWAY.-

NEW JERSEY 07065 .- ESTADOS UNIDOS

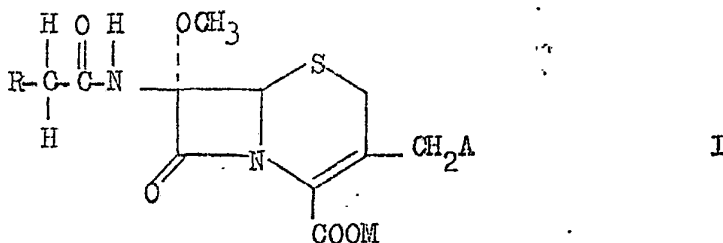
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 208.941 del 16-12-71

RJ.



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación del compuesto de fórmula:

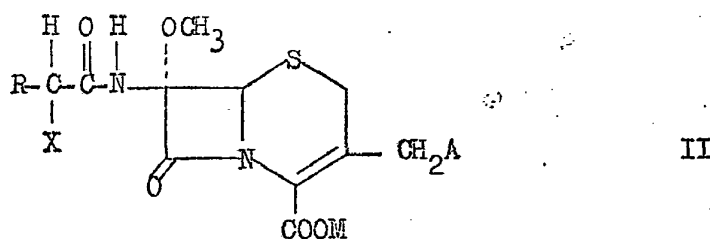


10 donde R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros
conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre,
oxígeno o nitrógeno;

15 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi,
tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil-
(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N- dialquil(inferior)carbamoil-
oxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, al-
quilpiridinio, halopiridinio o aminopiridinio; y

M es sodio, potasio o hidrógeno.

En resumen, esta invención proporciona un procedi-
miento para separar el α -sustituyente de un compuesto de fór-
mula:



25 donde X es amino, carboxilo o halógeno.

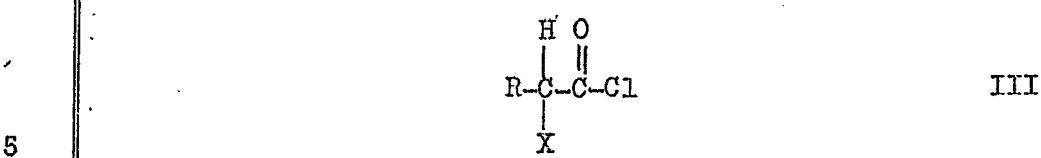
Los otros sustituyentes son los definidos en la Fór-
mula I.

Los materiales de partida para esta invención (los
compuestos de Fórmula II) son preparados fácilmente por reac-
ción de una 7-amino-7-metoxi-cefalosporina con un haluro o



409589

1 anhídrido de ácido acético sustituido y más preferiblemente
el cloruro de ácido acético sustituido de fórmula:



donde R y X son los definidos en la Fórmula I.

Las condiciones de reacción de esta acilación pueden
variar dentro de los parámetros especificados siguientes.

10 Más convenientemente, las dos sustancias reaccionantes, en
proporciones aproximadamente equimoleculares, se mezclan en-
tre sí en un disolvente inerte, como cloruro de metileno,
a la temperatura ambiente. La reacción tiene lugar espontá-
neamente y solo puede ser aconsejable una ligera agitación
para asegurar una mezcla de reacción homogénea.

15 El procedimiento de esta invención se refiere funda-
mentalmente a la separación del α -sustituyente de la Fórmu-
la II, más específicamente con separación del sustituyente
X. La identidad de X es tal que puede ser amino, carboxi o
halógeno. Cada uno de estos sustituyentes puede ser separado
20 utilizando un procedimiento diferente.

El grupo α -carboxi puede ser separado con la máxima
facilidad calentando a una temperatura entre 60 y 100°C el
compuesto de Fórmula II, donde X es carboxilo. Preferiblemen-
te, el compuesto se disuelve en un disolvente inerte, como
25 tetrahidrofurano, y se calienta a reflujo durante 1 a 3 ho-
ras. El proceso de la reacción puede ser controlado siguien-
do el desprendimiento de CO₂ gaseoso.

El grupo α -amino se separa haciendo reaccionar en
primer lugar el compuesto de Fórmula II, donde X es amino,
30 con 2-nitroso-2-metilpropano, formando con ello un sustitui-

409589



1 yente terc-butilazo. Puede utilizarse convenientemente uno
cualquiera entre diversos compuestos nitroso terciarios. Por
ejemplo, cualquiera de los grupos metilo en el reactivo ante-
rior puede ser sustituido por un grupo conocido por estabili-
5 zar los radicales libres, como fenilo, ciano o carboetoxi.
El compuesto que contiene el sustituyente azo se añade des-
pués opcionalmente a un equivalente de hidroquinona, aunque
la presencia de esta última no es esencial para el transcur-
so de la reacción. Después la temperatura se eleva hasta
10 unos 80-90°C durante 1 a 2 horas aproximadamente. El progreso
de la reacción es seguido observando el desprendimiento de
nitrógeno gaseoso. Después se enfría la mezcla de reacción
y se separa el disolvente.

15 El grupo α -halógeno puede ser separado utilizando
uno cualquiera de dos procedimientos. La reacción se descri-
be en función del sustituyente α -cloro, aunque los otros ha-
lógenos son igualmente adecuados.

20 Un método de separación del sustituyente α -cloro,
en un compuesto de Fórmula II donde X es cloro, consiste en
la reducción química. El compuesto de partida se agita du-
rante 1 a 4 horas a la temperatura ambiente con un exceso
molar de cinc en polvo y una mezcla 9:1 de ácido acético/
agua. Después se filtra la mezcla, se diluye y se trata para
dar el producto final de Fórmula I.

25 Otro método posible de separación del sustituyente
 α -cloro implica en primer lugar la reacción del compuesto
de Fórmula II donde X es cloro con hidroquinona, seguido de
adición de hidruro sódico. Estos reactivos se emplean en can-
tidades aproximadamente equimoleculares. Esto da lugar a la
formación de un compuesto con un sustituyente 4-hidroxifeno-
30

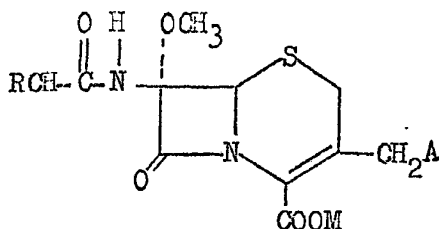
409589



1 xi en lugar del grupo cloro. El sustituyente 4-hidroxifenoxi
puede ser separado después por escisión utilizando trietil-
amina y la acción del calor, agitando hasta que aparece en
la mezcla una coloración amarilla. Después la mezcla se en-
5 fría, se evapora para separar los disolventes y se trata pa-
ra dar el producto deseado.

Los productos finales de Fórmula I, generalmente de-
nominados 7-acilamino-7-metoxi-cefalosporinas, son útiles co-
mo agentes antibacterianos contra bacterias Gram-positivas y
Gram-negativas. Además, se ha demostrado la resistencia a
10 las β -lactamasas. El espectro de actividad comprende eficacia
contra muchas bacterias, incluida sobre el Proteus morgani
in vivo y además contra E. coli, P. vulgaris, P. mirabilis,
S. schottmuelleri, K. pneumoniae AD, K. pneumoniae B, y
15 P. arizoniae.

Además del producto final específico definido en la
Fórmula I estructural, otros compuestos que son agentes an-
tibacterianos activos también pueden ser preparados utilizar-
do el procedimiento aquí descrito. Los compuestos que pueden
20 ser preparados tienen la siguiente fórmula estructural:



IV

25 Además, también pueden prepararse utilizando los pro-
cedimientos de esta reacción las Δ^2 -cefalosporinas análogas;
los compuestos Δ^2 son valiosos intermediarios debido a su
mayor estabilidad a los ácidos y los compuestos Δ^3 pueden
30 ser fácilmente preparados a partir de los compuestos Δ^2 .

409589

18



1 Los diversos sustituyentes tienen los siguientes significados:

5 R es fenilo, fenilo sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, heterociclos sustituidos, feniltio, grupos tioheterocíclico o tioheterocíclico sustituido o ciano; siendo los sustituyentes sobre el grupo R halógeno, carboximetilo, guanidino, guanidinometilo, carboxamidometilo, aminometilo, nitro, metoxi o metilo;

10 A es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, mercapto, ciano, alcanoiloxi, alcanoiltio, aroiloxi, aroiltio, heteroariloxi o heteroariltio, teniendo el heteroanillo 5 ó 6 miembros y conteniendo 1 a 3 heteroátomos siendo estos últimos oxígeno, azufre, o nitrógeno o combinaciones de los mismos; azido, amino, carbamoiloxi, alcoxi, alquiltio, carbamoiltio, tio-

15 carbamoiloxi, benzoiloxi (p-clorobenzoil)oxi, (p-metilbenzoil)oxi, pivaloiloxi, (1-adamantil)carboxi, amino sustituido como alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, carbamoilamino, N-(2-cloroetilamino), 5-ciano-triazol-1-ilo, 4-metoxicarbonil-triazol-1-ilo o amonio cuaternario como

20 piridinio, 3-metilpiridinio, 4-metilpiridinio, 3-cloropiridinio, 3-bromopiridinio, 3-yodopiridinio, 4-carbamoilpiridinio, 4-(N-hidroximetilcarbamoil)piridinio, 4-(N-carbometoxicarbamoil)piridinio, 4-(N-cianocarbamoil)piridinio,

25 4-(carboximetil)piridinio, 4-(hidroximetil)piridinio, 4-(trifluorometil)piridinio, quinolinio, picolinio o lutidinio; N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tio-

30 carbamoiloxi, alcanoilcarbamoiloxi, hidroxifenilo, sulfamoiloxi, alquilsulfoniloxi o (cis-1,2-epoxipropil)fosfona;

y



1 M es un metal alcalino, bencilo, alcanoiloximetilo, alquilsililo, fenalcanoilo, benzohidrilo, alcoxialquilo, alquenilo, tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo.

5 Preferiblemente, en los compuestos de Fórmula IV, R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno;

10 A es hidrógeno, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alcoxi, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, alcanoiloxi, aroiloxi, mercapto, alquiltio, amino, alquilamino, alcanoilamino, hidroxifenilo, sulfamoiloxi, amonio cuaternario, alquilsulfoniloxi o (cis-1,2-epoxipropil)-fosfona; y

15 M es un metal alcalino, bencilo, alquilsililo, fenalcanoilo, alcoxialquilo, pivaloiloximetilo, alquenilo, tricloroetilo, hidrógeno, benzoilmetilo o metoxibencilo.

20 Todavía mejor, R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre, oxígeno o nitrógeno;

25 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, heteroariltio, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N-alquil(inferior)tiocarbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o aminopiridinio; y

30 M es sodio, potasio, bencilo, benzohidrilo, trimetilsililo, tricloroetilo, metoximetilo, hidrógeno, benzoilmeti-

409589



1 lo o metoxibencilo.

Todavía más preferiblemente, R es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo un heteroátomo de oxígeno o de azufre;

5 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi, N-alquil(inferior)carbamoiloxi, N,N-dialquil(inferior)carbamoiloxi, piridinio, alquilpiridinio, halopiridinio o aminopiridinio; y

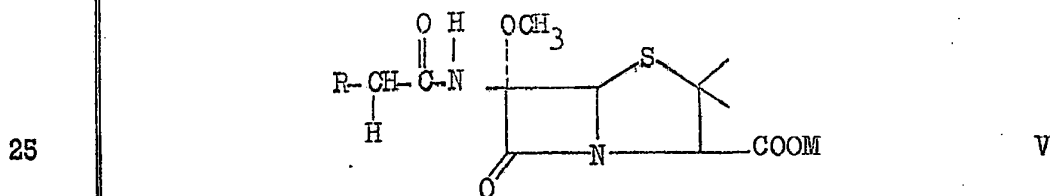
10 M es sodio, potasio, benzohidrilo, metoximetilo o hidrógeno.

En el caso más preferido, R es fenilo, tienilo o furilo;

A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi o piridinio; y

15 M es sodio, potasio, benzohidrilo, metoximetilo o hidrógeno.

Además, los compuestos de Fórmula IV anterior donde el átomo de azufre se encuentra como sulfóxido $\overset{O}{\text{S}}$ pueden ser preparados en esta reacción del invento. También resultará evidente que el procedimiento aquí descrito puede ser
20 utilizado asimismo para preparar compuestos análogos en la serie de la penicilina, a saber:



donde R y M son los definidos en la Fórmula IV.

30 Los compuestos de Fórmula IV pueden ser preparados en general a partir de 7-ACA o derivados conocidos del mis-



409589

1 mo, utilizando el procedimiento general indicado en los ejemplos preparativos.

5 El grupo de bloqueo sobre la función ácido de la posición 4 del anillo de cefalosporina puede ser separado a continuación de cualquiera de las reacciones de esta invención. La separación puede realizarse utilizando métodos asequibles a los expertos en la técnica.

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

15 Otros materiales de partida útiles en la aplicación de estas reacciones del invento para preparar los compuestos finales aquí descritos pueden ser obtenidos por métodos conocidos; véase, por ejemplo, la patente belga 650.444 o la patente estadounidense 3.117.126, o utilizando las siguientes preparaciones.

20 El término "alquilo inferior" se emplea para referirse a una cadena carbonada 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. El término "alquilo" significa 1 a 10 átomos de carbono; "alcanoilo inferior" significa 1 a 6 átomos de carbono.

PREPARACION 1

25 Acido 3-hidroximetil-7-aminodecefalosporánico

El ácido 3-hidroximetil-7-aminodecefalosporánico se obtiene en forma de lactona por hidrólisis ácida de cefalosporina C por procedimientos conocidos en la técnica.

409589



1

PREPARACION 2

Acido 3-piridinometil-7-aminodecefalosporánico

5

Este compuesto se prepara por tratamiento de cefalosporina C con piridina, seguido de hidrólisis ácida como se describe en la patente estadounidense 3.117.126.

PREPARACION 3

Acido 3-metil-7-aminodecefalosporánico

10

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

PREPARACION 4

Acido 3-clorometil-7-aminodecefalosporánico

15

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.

20

PREPARACION 5

Acido 3-carbamiloimetil-7-aminodecefalosporánico

25

El ácido 7-aminocefalosporánico se trata con 5-butoxicarbonilazida para producir el derivado 7 β -(terc-butoxicarbonílico) de acuerdo con 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 15 horas y el ácido 3-hidroximetil-7 β -(terc-butoxicarbonil)aminodecefalosporánico se recupera de la mezcla de reacción resultante.

30

A 0,2 g de ácido 3-hidroximetil-7 β -(terc-butoxicar-

409589



1 bonil)aminodecefalosporánico suspendidos en 5 ml de aceto-
nitrito, 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
5 se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo re-
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 acuo-
sa se ajusta a 1,6 aproximadamente y la mezcla se agita du-
rante 2½ horas a la temperatura ambiente. Después el pH se
10 ajusta a 8 aproximadamente con solución acuosa de fosfato
tripotásico 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
15 etilo. Los extractos en acetato de etilo se secan sobre sul-
fato sódico y evaporan bajo presión reducida para dar
0,055 g de residuo. Este residuo se lava con éter para dar
ácido 3-carbamoiloximetil-7β-(terc-butoxicarbonil)aminodece-
falosporánico, que se recupera en forma de sólido amarillo.

20 Se agitan 0,5 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7β-(terc-
butoxicarbonil)aminodecefalosporánico con 2 ml de ácido tri-
fluoracético a 0°C, durante 5 minutos. La mezcla de reac-
ción resultante se evapora a presión reducida para dar la
sal de trifluoracetilo de ácido 3-carbamoiloximetil-7-amino-
25 decefalosporánico, que se purifica por cristalización en
acetato de etilo.

PREPARACION 6

3-Carbanoiloximetil-7-aminodecefalosporanato de trimetil-
sililo

30 Una mezcla de 0,5 mg de ácido 3-carbamoiloximetil-7-

40958913



1 aminodecefalosporánico, 2 ml de hexametildisilazano y 8 ml
de cloroformo se agita durante la noche a la temperatura de
reflujo, protegida de la humedad. El disolvente y el exceso
de hexametildisilazano se separan a presión reducida quedando
5 un residuo que contiene 3-carbamoiloximetil-7-aminodece-
falosporanato de trimetilsililo.

PREPARACION 7

7-Amino-7-metoxi-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de
benzohidrilo

10 A. Ester benzohidráulico de ácido 7-amino-3-carbamoiloxime-
tildecefalosporánico

Se suspenden 272 mg de ácido 7-amino-3-carbamoiloxime-
tildecefalosporánico durante 5 minutos a 25°C en 7 ml de
dioxano con 170 mg de ácido p-toluensulfónico.H₂O. Se añaden
15 2 ml de metanol, se separan los disolventes a vacío y
por dos veces se añade dioxano y se evapora a vacío. Se
agregan 8 ml de dioxano y después 290 mg de difenildiazome-
tano. Cuando cesa el desprendimiento de nitrógeno, el disol-
vente se destila a vacío y el residuo se agita con 10 ml de
20 cloruro de metileno y 10 ml de agua, conteniendo K₂HPO₄ su-
ficiente para llevar el pH a 8. Se separan las capas y la
fase acuosa se extrae dos veces más con CH₂Cl₂. Las capas
orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico, se fil-
tran y evaporan, dejando unos cristales oleosos. Lavando
25 con éter se obtiene un sólido seco que es el producto, és-
ter benzohidráulico de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetildece-
falosporánico.

De forma similar, pueden prepararse los ésteres ben-
zohidráulicos y otros de ácido 3-metil-7-aminodecefalosporá-
nico, ácido 3-clorometil-7-aminodecefalosporánico y ácido
30



409589

1 7-aminocefalosporánico.

B. Ester benzohidrílico de ácido 7-(bencilidenamino)-3-carbamoiloximetildecefalosporánico

5 Se calientan a reflujo durante 1 hora 439 mg del éster benzohidrílico de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetildecefalosporánico, preparado en la Etapa A, en 50 ml de benceno con 106 mg de benzaldehído, en un aparato de secado azeotrópico. El disolvente se destila a vacío, dejando 527 mg de producto que se utiliza en la siguiente etapa sin nueva purificación. Unas muestras indican que la estructura es la del éster benzohidrílico de ácido 7-(bencilidenamino)-3-carbamoiloximetildecefalosporánico.

10 Los otros ésteres preparados en la Etapa A también pueden reaccionar para formar los derivados imino del procedimiento anterior.

15 C. 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-bencilidenaminodecefalosporanato de benzohidrilo

20 Se disuelven 527 mg de 7-(bencilidenamino)-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml de tetrahidrofurano seco. Se añaden bajo nitrógeno, a -78°C , 0,435 ml de fenil-litio 2,3 M. Con ello se prepara el compuesto intermedio 3-carbamoiloximetil-7-bencilidenamino-7-litiodcefalosporanato de benzohidrilo pero no se aísla ni se caracteriza. Se identifica por la presencia de un intenso color pardo anaranjado en la mezcla de reacción.

25 Después la mezcla de reacción se trata con 62 mg de peróxido de bis(metilo) a -78°C y se deja calentar a la temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. Se añaden 200 ml de benceno y la solución se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora, dando

409589¹³



1 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-bencilidenaminodecefalospo-
ranato de benzohidrilo.

D. 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-aminodecefalosporanato de
benzohidrilo

5 Una solución de 557 mg de 3-carbamoiloximetil-7-me-
toxi-7-bencilidenaminodecefalosporanato de benzohidrilo en
10 ml de etanol y 0,5 ml de cloruro de metileno se agrega
a una solución de 198 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina pul-
verizada, 190 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico
10 y 10 ml de alcohol absoluto.

La mezcla se agita durante 30 minutos, se filtra y,
después de haber lavado a fondo la torta del filtro con
etanol, el filtrado se evapora a presión reducida a la tem-
peratura ambiente o por debajo de la misma. El sólido re-
15 sultante se lava con éter y se seca en corriente de nitró-
geno. Este sólido es la sal tosilato de 7-hidroxi-7-amino-
7-aminocefalosporanato de benzohidrilo.

El tosilato se convierte en la amina libre utilizan-
do el siguiente procedimiento:

20 Se prepara una mezcla de 10 ml de éter, 5 ml de agua
y 100 mg de fosfato hidrógeno dipotásico. A ésta se añaden
100 mg de la sal tosilato de 7-metoxi-7-aminocefalosporana-
to de benzohidrilo y la mezcla se sacude fuertemente duran-
te varios minutos. Después de separadas las fases, la fase
25 acuosa se extrae de nuevo con éter, las fases orgánicas com-
binadas se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evapo-
ran hasta dar una goma bajo presión reducida. El producto
así obtenido presenta espectros IR y RMN que concuerdan con
la estructura atribuída al 7-metoxi-7-amino-3-carbamoiloxi-
30 metilcefalosporanato de benzohidrilo.

409589



PREPARACION 8

7-Amino-7-metoxi-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo

A. Ester benzohidrílico de ácido 7-amino-3-carbamoiloximetildecefalosporánico

Este compuesto se prepara en la forma descrita en Preparación 7, Etapa A.

B. 7-Diazo-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo

A una mezcla agitada de 1,6 g de NaNO_2 , 30 ml de agua y 40 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se añaden 880 mg (0,002 moles) de 7-amino-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo, seguido de la adición de una solución de 760 mg (0,004 moles) de ácido p-toluensulfónico en 5 ml de agua, a lo largo de algunos minutos. La mezcla se agita a 0°C durante 20 minutos, después la fase orgánica se separa, se lava una vez con 10 cc de agua de hielo, se seca sobre Na_2SO_4 a 0°C , se filtra y concentra a vacío a la temperatura ambiente para dar una sustancia vítrea, 7-diazo-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo.

C. 7-Bromo-7-azido-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo

A una solución de 900 mg de 7-diazo-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo en 20 ml de cloruro de metileno y 10 ml de nitrometano, a $0-10^\circ\text{C}$, se añade de una sola vez la solución de $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{N}_3^-$, seguido de la solución de BrN_3 y después se añaden 50 ml de agua seguido de la adición de bicarbonato sódico sólido hasta pH 8. Tanto la azida de trietilamonio como la bromoazida se preparan en la forma descrita más adelante.

409589¹⁸



1

Se separa la capa orgánica y se extrae dos veces con 20 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar 7-bromo-7-azido-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo.

5

PREPARACION DE LA SOLUCION DE BrN_3

10

A 8 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se añaden 2,66 g (0,04 moles) de NaN_3 seguido de 0,65 g (0,0042 moles) de bromo. A esta mezcla agitada a 0°C se añaden gota a gota 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante 3 horas a 0°C .

Se decanta la capa orgánica y la capa acuosa se extrae una vez con 5 ml de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se mantienen a -10°C .

PREPARACION DE LA SOLUCION DE Et_3NH_3^+

15

A una suspensión de 1,5 g de NaN_3 en 5 ml de agua y 10 ml de CH_2Cl_2 a -10°C se añaden gota a gota, entre -10° y 0°C , 4 ml de H_2SO_4 al 50 %. La fase orgánica se vierte para separarla de la pasta acuosa y el extracto acuoso se lava una vez con 5 cc de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secan sobre cloruro cálcico. La solución decantada de HN_3 se lleva a pH 7 con Et_3N y se mantiene a -10°C .

20

D. 7-Metoxi-7-azido-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo

25

A una solución de 400 mg (0,00072 moles) de 7-bromo-7-azido-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de benzohidrilo en 30 ml de metanol se añaden 150 mg (0,0008 moles) de AgBF_4 . La mezcla se agita en la oscuridad durante $2\frac{1}{2}$ horas.

30

La mezcla se concentra a vacío y el residuo se recoge en 50 ml de CH_2Cl_2 y se filtra. El filtrado se extrae dos veces con solución saturada de bicarbonato sódico y dos



409589

1 veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y
se concentra a vacío para dar el 7-metoxi-7-azido-3-carba-
moiloxidecefalosporanato de benzohidrilo, sólido cristalino.
E. 7-Metoxi-7-amino-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de
5 benzohidrilo

Se disuelven 1,0 g de 7-azido-7-metoxi-3-carbamoil-
oximetildecefalosporanato de benzohidrilo en 100 ml de dio-
xano. Se añaden 1,0 g de óxido de platino y la mezcla de
reacción se agita bajo hidrógeno a la presión atmosférica
10 durante 1 hora. Se añade otro gramo de óxido de platino y
la mezcla de reacción se coloca de nuevo bajo hidrógeno y
se agita durante 3 horas hasta que la azida ha reaccionado
completamente, como se determina por análisis infrarrojo de
partes alícuotas. El disolvente se separa a presión reduci-
da y el residuo se recoge en 50 ml de cloroformo y se fil-
15 tra a través de gel de sílice G en cloroformo en un embudo
de vidrio sinterizado de 60 ml. El material se eluye con
cloroformo hasta que se han recogido 200 ml de este disol-
vente. El cloroformo se separa a presión reducida dando 7-
20 metoxi-7-amino-3-carbamoiloximetildecefalosporanato de ben-
zohidrilo.

PREPARACION 9

Acido 7 α -metoxi-7 β -[2-carboxi-2-(2-tienil)acetamido]-3-car-
bamoiloximetil-decefalosporánico

25 Se calientan 100 mg de 7-metoxi-7-amino-3-carbamoil-
oximetil-decefalosporanato de benzohidrilo con 15 mg de clo-
ruro de mono-benzohidríl-2-(2-tienil)malonilo en 20 ml de
cloruro de metileno, seguido de la adición de 0,5 ml de pi-
ridina. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y
30 después se añaden 12 ml de agua. La mezcla acuosa se agita

409589



1 durante 5 minutos y se separan las capas. La fase de cloro-
 5 ruro de metileno se lava con HCl 2,5 N, agua, dos veces con
 bicarbonato sódico acuoso y cloruro sódico saturado. La ca-
 pa disolvente se seca después sobre sulfato magnésico, se
 10 filtra y evapora a presión reducida por debajo de 25°C pa-
 ra dar 7-[2-carboxi-2-(2-tienil)acetamido]-7-metoxi-3-car-
 bamoiloximetil-decefalosporanato de benzohidrilo. Este úl-
 timo se trata después a 0°C durante 2 minutos con 1,2 ml
 de anisol y 6 ml de ácido trifluoracético. El producto de
 15 reacción resultante se congela después, se evapora a baja
 temperatura y alto vacío, se diluye con anisol y se evapora
 de nuevo a 25°C. Después de extraer en bicarbonato acuoso,
 lavar con cloruro de metileno, acidular con HCl diluido y
 extraer en acetato de etilo, se recupera por evaporación del
 20 acetato de etilo el producto crudo, ácido 7 α -metoxi-7 β -[2-
 carboxi-2-(2-tienil)acetamido]-3-carbamoiloximetil-decefa-
 losporánico.

PREPARACION 10

7 α -Metoxi-7 β -[2-amino-2-(2-tienil)acetamido]-3-carbamoiloxi-
 20 metil-decefalosporanato sódico

Una solución de 275 mg de 7-amino-7-metoxi-3-carba-
 25 moiloximetil-decefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml de
 cloruro de metileno se agita a 0°C y se añaden 220 mg de
 hidrocioruro de cloruro de α -amino- α -(2-tienil)acetilo. In-
 mediatamente después se añaden 0,5 ml de piridina y la mez-
 30 cla se agita durante 15 minutos a 0°C y después se vierte
 sobre hielo machacado conteniendo un ligero exceso de áci-
 do clorhídrico. La fase acuosa se neutraliza a pH 7, se se-
 paran las capas y la fase orgánica se lava con un exceso
 de solución acuosa diluida y fría de bicarbonato sódico. Se

4095891



1 seca y concentra para dar 7β -[2-amino-2-(tienil)acetamido]-
do]-7 α -metoxi-3-carbamoiloximetil-decefalosporanato de ben-
zohidrilo. El material crudo se purifica después por cromatografía y se disuelve en cloruro de metileno, al que se
5 añade anisol. La mezcla se agita en un baño de hielo. Se
añade una solución fría de 23 mg de ácido trifluoracético
en 0,2 ml de cloruro de metileno, por incrementos a lo largo de 5 minutos. Después se concentra la mezcla. El residuo
se recoge en 5 ml de benceno y se añaden 3 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico. Después de lavar y lio-
10 filizar, se recupera el producto 7 α -metoxi-7 β -[2-amino-2-(2-tienil)acetamido)]-3-carbamoiloximetil-decefalosporanato
sódico.

PREPARACION 11

15 Acido 7 α -metoxi-7 β -[2-cloro-2-(2-tienil)acetamido]-3-carbamoiloximetil-decefalosporánico

El producto 7 α -metoxi-7 β -[2-cloro-2-(2-tienil)acetamido]-3-carbamoiloximetil-decefalosporanato de benzohidrilo se prepara como en la Preparación 10 por reacción de 7-amino-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-decefalosporanato de benzohidrilo con cloruro de α -cloro- α -(2-tienil)acetilo. El grupo de bloqueo benzohidrilo se separa disolviendo 300 mg del
20 producto en 0,5 ml de anisol y haciendo reaccionar con 2,5 ml de ácido trifluoracético durante 2 minutos a 0°C. La mezcla resultante se evapora a presión reducida y se lava dos veces con anisol. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se extrae con solución de bicarbonato sódico al 5%. La solución acuosa se ajusta a 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 7 α -metoxi-7 β -
25 [2-cloro-2-(2-tienil)acetamido)]-3-carbamoiloximetil-dece-
30

409589-13



1 falosporánico puro.

EJEMPLO 1

Acido 7 α -metoxi-7 β -(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloximetil-
decefalosporánico

5 Se calientan a reflujo 100 mg de ácido 3-carbamoil-
oximetil-7 α -metoxi-7 β -[2-carboxi-2-(2-tienil)acetamido)]-
decefalosporánico en 10 ml de tetrahidrofurano durante 3 ho-
ras o hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de car-
bono. Por evaporación del disolvente se obtiene ácido 7 α -
10 metoxi-7 β -(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloximetil-decefa-
losporánico.

EJEMPLO 2

Acido 7 α -metoxi-7 β -(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloximetil-
decefalosporánico

15 Se agitan durante 3 horas, a la temperatura ambien-
te, 100 mg de ácido 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -[2-
cloro-2-(2-tienil)acetamido]decefalosporánico con 400 mg
de cinc en polvo y 3,2 ml de una mezcla 9:1 de ácido acéti-
co y agua. Se filtra la mezcla de reacción se diluye con
20 agua y se liofiliza. El residuo se recoge en acetato de
etilo, se lava sucesivamente con solución reguladora acuosa
de fosfato a pH 2 y agua, se seca con sulfato magnésico,
se filtra y evapora, dando ácido 7 α -metoxi-7 β -(2-tienil)-
acetamido-3-carbamoiloximetil-decefalosporánico.

EJEMPLO 3

7 α -Metoxi-7 β -(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloximetil-dece-
falosporanato sódico

25 A. 3-Carbamoiloximetil-7 α -metoxi-7 β -(2-[terc-butylazo]-2-
2-tienil acetamido)decefalosporanato sódico

30 Se tratan 464 mg de 3-carbamoiloximetil-7 α -metoxi-

409589



1 7β-[2-amino-2-(2-tienil)acetamido]decefalosporanato sódico
con 87 mg de 2-nitroso-2-metilpropano en 10 ml de solución
de dimetilformamida seca a la temperatura ambiente, formán-
dose 3-carbamoiloximetil-7α-metoxi-7β-(2-[terc-butilazo]-
5 2-[2-tienil]acetamido)decefalosporanato sódico.

B. 7α-Metoxi-7β-(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloximetil-
decefalosporanato sódico

A la solución de la sal de la Etapa A se añaden
110 mg de hidroquinona. La temperatura se eleva a 80-90°C
10 y se mantiene hasta que cesa el desprendimiento de nitró-
geno. La mezcla se enfría a 25°C y el disolvente se separa
a alto vacío. El residuo se recoge en 10 ml de cloruro de
metileno y se agita con 10 ml de agua. Después la capa
acuosa se liofiliza dando 7α-metoxi-7β-(2-tienil)acetamido-
15 3-carbamoiloximetil-decefalosporanato sódico.

EJEMPLO 4

Acido 7α-metoxi-7β-(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloximetil-
decefalosporánico

A. Acido 3-carbamoiloximetil-7α-metoxi-7β-(2-[2-tienil]-
20 2-[4-hidroxifenoxi]acetamido)decefalosporánico

Se agitan 462 mg del compuesto ácido 7α-metoxi-7β-
[2-cloro-2-(2-tienil)acetamido]-3-carbamoiloximetil-dece-
falosporánico en 10 ml de dimetilformamida con 110 mg de
hidroquinona a la temperatura ambiente. Se añaden 72 mg de
25 hidruro sódico y se continúa agitando hasta que cesa el
desprendimiento de hidrógeno y durante 18 horas más. La so-
lución resultante de sal disódica de ácido 3-carbamoiloxi-
metil-7α-metoxi-7β-(2-[2-tienil]-2-[4-hidroxifenoxi]aceta-
mido)decefalosporánico se emplea directamente en la siguien-
te etapa.

409589



Div. 1116

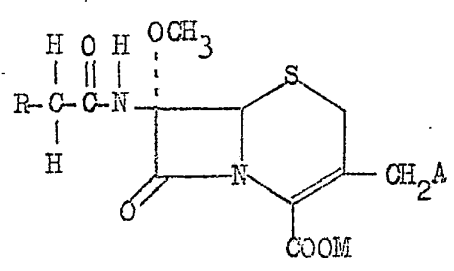
1 B. Acido 7 α -metoxi-7 β -(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloxime-
5 til-decefalosporánico

A la solución anterior se añaden 138 mg de hidroclo-
ruro de trietilamina. Después la mezcla de reacción se ca-
lienta y agita hasta que aparece un pronunciado color ama-
rillo, a unos 80-100°C. Después de 30 minutos de calefac-
ción, la mezcla se enfría y evapora a 25°C a una presión
inferior a 0,1 mm de mercurio. El residuo se recoge en
15 ml de agua, se lleva el pH a 7 (si es necesario) y se
10 extrae dos veces con cloruro de metileno. La fase acuosa se
acidula después hasta pH 2 con ácido fosfórico y se extrae
dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se se-
can con sulfato magnésico, se filtran y evaporan, dando
ácido 7 α -metoxi-7 β -(2-tienil)acetamido-3-carbamoiloximetil-
15 decefalosporánico.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compues-
20 tos de cefalosporina de fórmula:



25 donde R es fenilo o un anillo de 5 miembros conteniendo
1 ó 2 heteroátomos, siendo estos últimos azufre, oxígeno o
nitrógeno;

30 A es hidrógeno, alcanoil(inferior)oxi, carbamoiloxi,

409589

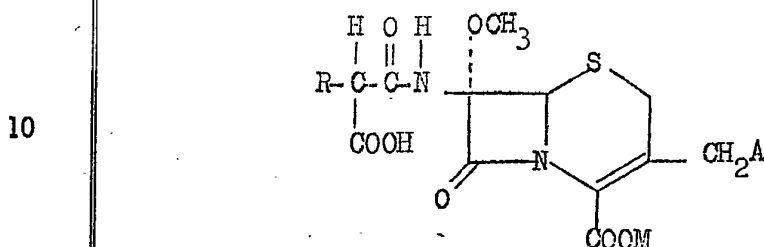


1 tiocarbamoilozi, N-alquil(inferior)carbamoilozi, N-alquil-
(inferior)tiocarbamoilozi, N,N-dialquil(inferior)carbamoil-
oxi, N,N-dialquil(inferior)tiocarbamoilozi, piridinio, al-
quilpiridinio, halopiridinio o aminopiridinio; y

5 M es sodio, potasio o hidrógeno;

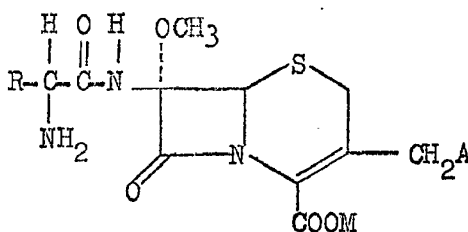
cuyo procedimiento consiste en

a) calentar un compuesto de fórmula:



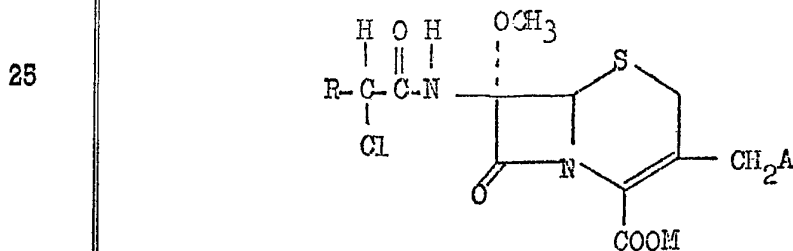
donde R, M y A son los definidos anteriormente, a una tem-
peratura comprendida entre 60 y 100°C o

15 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20 donde R, M y A son los definidos anteriormente, con 2-nitro-
2-metilpropano, seguido de calefacción a 80-90°C durante
1 ó 2 horas en hidroquinona; o

c) reducir un compuesto de fórmula:



30 donde R, M y A son los definidos anteriormente, con cinc
en polvo en una solución acuosa de ácido acético a la tem-

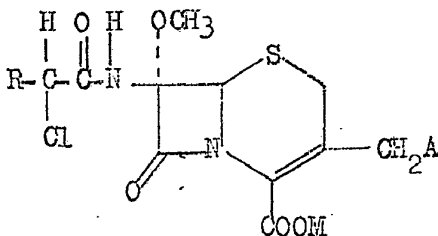


409589

1
5
10
15
20
25
30

peratura ambiente; o

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde R, A o M son los definidos anteriormente, con hidroquinona y después con hidruro sódico y calentando a continuación.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R es 2-tienilo, fenilo o furilo y A es carbamoiloxi, alcanoil(inferior)oxi, piridinio o hidrógeno.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que R es tienilo y A es carbamoiloxi.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que R es fenilo y A es acetoxi.

5. 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 COMPUESTOS DE CEFALOSPOFINA".

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

Madrid, 13 de Diciembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.