

419313

-5-

Número 419.313

F.E. 15-1-76

Int. : :

C07D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

INDIANA 46206 - ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE 7-ACILAMIDO-7-ALCOXICEFALOSPORINAS"

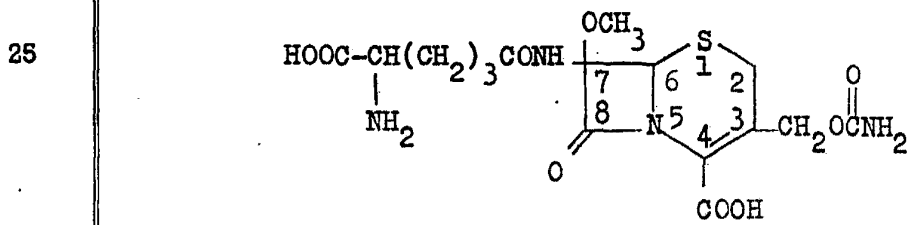
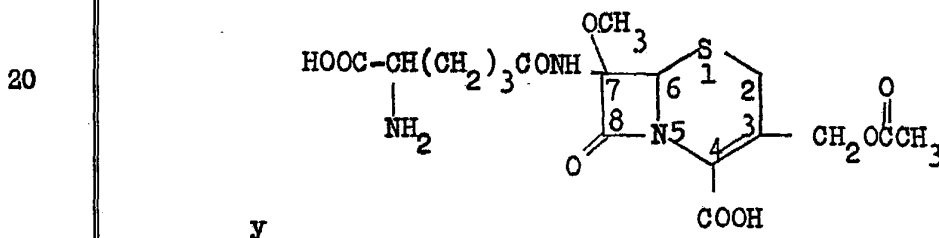
Prioridad: Patente estadounidense n.º 298.165 del 16-10-72

419313



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de 7-acilamido-7-alcoxicefalosporinas que consis-
te en hacer reaccionar una 7-(5-amino-5-carboxivaleramido)-7-
5 metoxicefalosporina, cuyos grupos amino y ácido han sido pro-
tegidos, con PCl_5 u otro agente capaz de formar un iminohalu-
ro; a continuación hacer reaccionar el iminohaluro resultan-
te en condiciones esencialmente no acuosas con un alcohol in-
ferior primario de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o con metan- $\text{d}_3\text{-ol}$, para dar un núcleo
que contiene un grupo 7-alcoxi derivado del alcohol inferior
10 primario o del metan- $\text{d}_3\text{-ol}$. La acilación in situ del núcleo
da lugar a las 7-acilamido-7-alcoxicefalosporinas con un buen
rendimiento. Estos productos pueden ser desesterificados para
dar los ácidos correspondientes, que presentan actividad anti-
bacteriana.

15 En un artículo de Nagarajan y colaboradores, en J. Am.
Chem. Soc. 93: 9 (5 de Mayo de 1971) se describen nuevos anti-
bióticos de las siguientes fórmulas estructurales:



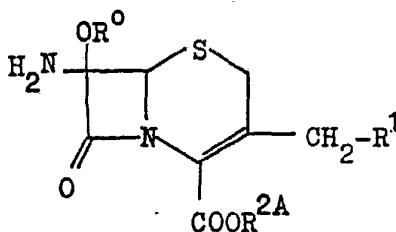
419313



1

Así, esta invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

5



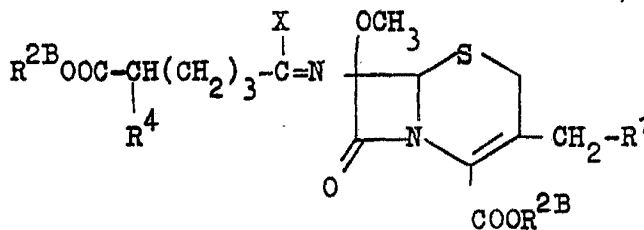
10

donde R⁰ representa un grupo alquilo inferior primario de C₁-C₄ o metilo-d₃; R¹ representa acetoxi, carbamoiloxi, α-metoxi-p-hidroxicinamoiloxi, propioniloxi, benzoiloxi, metoxi, metiltio, 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltio o 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio; R^{2A} representa hidrógeno o R²; y R² representa alquilo C₁-C₆, 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo, terc-alquenoilo C₅-C₇, terc-alquinoilo C₅-C₇, bencilo, ar-nitrobencilo, tetrahidropiraniilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, ar-metoxibencilo, ar,ar-dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bi(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, difenilmetilo, benciloximetilo, alcanoil(inferior)oximetilo C₃-C₆ o fenacilo; cuyo procedimiento

15

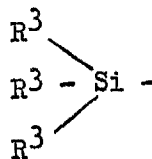
20

25



donde R¹ es el definido anteriormente; R^{2B} representa R² antes definido, alcanoil inferior C₂-C₄ o un radical de fórmula:

30



419313



1 donde cada grupo R^3 representa independientemente alquilo inferior C_1-C_4 o halógeno seleccionado entre el grupo formado por bromo, cloro, flúor y yodo, con la limitación de que por lo menos uno de los grupos R^3 representa alquilo inferior; y

5 R^4 representa un grupo acilamido donde el radical acilo es

alcanoilo C_1-C_4 ,

benzoilo,

naftoilo,

alcoxicarbonilo C_2-C_5 ,

10 C_6-C_7 ,

benciloxicarbonilo,

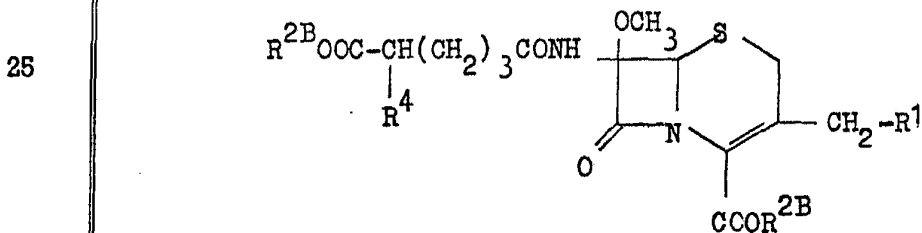
naftiloxicarbonilo,

uno de los grupos anteriores sustituido con uno a tres grupos, cada uno de ellos seleccionados entre el grupo formado por halógeno, nitro, alcoxi inferior C_1-C_4 , ciano y, en el caso del benzoilo, naftoilo, benciloxi y naftiloxi, por alquilo inferior C_1-C_4 o ftaloilo;

15 con un alcohol de fórmula R^0-OH , en condiciones esencialmente no acuosas.

20

El iminohaluro de partida se prepara preferiblemente in situ por reacción de un compuesto de fórmula:



con PCl_5 u otro haluro ácido.

Preferiblemente, el producto resultante, es decir un

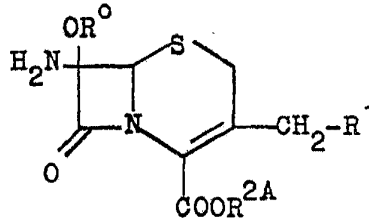
30

419313

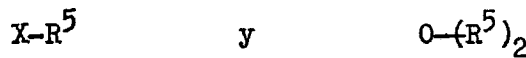


1 compuesto de fórmula:

5



es posteriormente reacilado in situ con un compuesto de una de las fórmulas



10 donde X representa halógeno, preferiblemente bromo o cloro y donde

R⁵ representa

alcanoilo C₁-C₈,

azidoacetilo,

15

cianoacetilo,

haloacetilo,

Ar-CH₂-C(=O)- donde Ar representa fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo o fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, amino protegido, hidroxí protegido, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano y nitro;

20

Ar'-Y-CH₂-C(=O)- donde Ar' representa fenilo, piridilo o fenilo sustituido como antes e Y es oxígeno o azufre;

25

Ar-CH(B)-C(=O)- donde Ar es el definido anteriormente y B es un grupo amino protegido, hidroxí protegido, carboxi protegido, -CN₂ o -N₃;

30

2-(3-sidnon)acetilo o

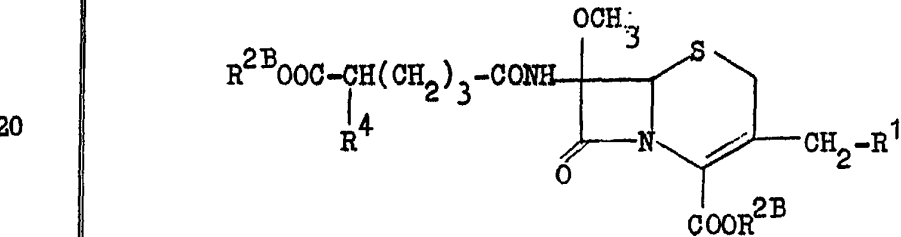
2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo.



1 El grupo amino protegido es preferiblemente un amino
 sustituido con grupos protectores como benciloxycarbonilo,
 p-nitrobenciloxycarbonilo, alcoxycarbonilo C₂-C₅, cicloalcoxi-
 carbonilo C₆-C₇, trifenilmetilo o 2,2,2-tricloroetoxycarboni-
 5 lo. El grupo hidroxilo protegido es preferiblemente un grupo de
 fórmula CH₃OCH₂O- o HCO-. El grupo carboxi protegido es prefe-
 riblemente un grupo protegido como el descrito en los grupos
 carboxi de los compuestos de partida.

10 Los compuestos reacilados donde R^{2A} representa hidró-
 geno presentan actividad antibacteriana. En el caso de los
 compuestos donde R^{2A} representa uno cualquiera de los grupos
 éster establecidos, o cuando se encuentran presentes otros
 grupos protectores, los compuestos reacilados pueden ser deses-
 15 terificados y estos otros grupos protectores separados para
 dar productos que presentan actividad antibacteriana.

Los materiales de partida a emplear de acuerdo con es-
 ta invención:



25 se preparan por procedimientos conocidos. Más especialmente,
 el antibiótico A16884, A16886I u 810A se hace reaccionar (1)
 para proteger el grupo amino, (2) para proteger los grupos
 ácidos y, en el caso del antibiótico 810A, (3) para proteger
 el grupo -OH.

30 La protección del grupo amino se consigue convenientemente
 haciendo reaccionar el antibiótico A16884, A16886I u
 810A con un haluro de acilo, anhídrido o cetena adecuados pa-



1 ra formar un grupo acilamido. La identidad del grupo acilami-
do así formado no es crítica. Los grupos acilamido adecuados
son aquellos donde el acilo es:

- 5 alcanoilo C_1-C_4 ,
 benzoilo,
 naftoilo,
 alcoxicarbonilo C_2-C_5 ,
 cicloalcoxicarbonilo C_6-C_7 ,
 benciloxicarbonilo,
10 naftiloxicarbonilo,
 uno de los grupos anteriores sustituido con uno a tres
 grupos seleccionados cada uno de ellos entre el
 grupo formado por halógeno, nitro, alcoxi infe-
 rior C_1-C_4 , ciano y, en el caso del benzoilo,
15 naftoilo, benciloxi y naftiloxi, por alquilo in-
 ferior C_1-C_4 o
 ftaloilo.

20 El término "halógeno" o "halo" se emplea para referir-
 se al bromo, cloro, yodo y flúor. Los grupos adecuados repre-
 sentativos son los siguientes: formilo, acetilo, propionilo,
 cloroacetilo, dicloroacetilo, benzoilo, p-nitrobenzoilo,
 ftaloilo, p-metoxibenzoilo, ciclohexiloxicarbonilo, terc-bu-
 toxicarbonilo, fenoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Por como-
25 didad en la separación del compuesto amínico protegido, pue-
 de prepararse una sal del mismo.

30 En una realización, los grupos carboxilo son protegi-
 dos por esterificación. La identidad del grupo éster no es
 crítica; son grupos adecuados los que pueden ser fácilmente
 escindidos cuando ya no es necesaria la protección. Los gru-

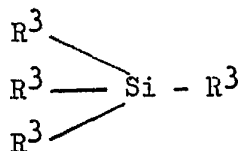
419313



1 pos representativos y adecuados, cuando la esterificación se
 lleva a cabo como etapa independiente, son los siguientes:
 alquilo C₁-C₆, 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo, terc-alqueni-
 lo C₅-C₇, terc-alquinilo C₅-C₇, bencilo, ar-nitrobencilo,
 5 tetrahidropiraniilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, ar-me-
 toxibencilo, ar,ar-dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo,
 dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bi-(p-metoxifenil)metilo,
 trifenilmetilo, difenilmetilo, benciloximetilo, alcanoil(infe-
 10 rior)oximetilo C₃-C₆ y fenacilo.

15 En una segunda y frecuentemente preferida realización,
 la protección de los grupos carboxilo se realiza como parte
 inicial de las reacciones de escisión, empleando un reactivo
 que forme un anhídrido mixto o un compuesto de silano. El an-
 hídrido mixto se prepara por procedimientos convencionales,
 como, por ejemplo, haciendo reaccionar el antibiótico con un
 haluro de acilo. La identidad de esta última sustancia reac-
 cionante y su correspondiente radical en el anhídrido mixto
 no es crítica. Los grupos adecuados comprenden los radicales
 alcanoil inferior y estos radicales provistos de sustituyen-
 20 tes. Sin embargo, debido a su facilidad de preparación, se
 prefieren los grupos alcanoil inferior sencillos como los
 que contienen de 2 a 4 átomos de carbono.

25 El compuesto de silano a utilizar en la protección de
 los grupos carboxilo es adecuadamente un compuesto de fórmula



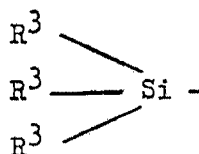
30 donde cada R³ representa independientemente alquilo inferior
 C₁-C₄ o halógeno seleccionado entre el grupo formado por

419313



1 bromo, cloro, flúor y yodo, con la limitación de que por lo
menos un grupo R^3 representa halógeno y por lo menos un grupo
 R^3 representa alquilo inferior tal como se ha definido. Un
5 compuesto de silano preferido es el trimetilclorosilano. Otros
compuestos adecuados son el dimetildiclorosilano, metiltriclo-
rosilano, dietildifluorsilano o bromotrimetilsilano.

El grupo protector



también puede ser introducido haciendo reaccionar el antibió-
tico con una sililamida, urea o uretano, como se describe en
la patente belga 737.761.

15 Tanto en el caso del grupo protector éster silílico
como del grupo protector anhídrido mixto, la reacción del imi-
nohaluro con alcohol de acuerdo con esta invención causa la
separación de estos grupos, dando el núcleo como ácido libre.

20 Alternativamente, los grupos carboxilo y amino en la
cadena lateral α -amino-adipoilo pueden ser bloqueados por
formación de anillos como, por ejemplo, por formación de un
anillo de imidazolidina.

25 En el caso del antibiótico 810A, la protección del gru-
po -OH se consigue fácilmente por procedimientos conocidos,
v.g. por reacción con éter clorometilmetílico o con bromuro
de p-bromofenacilo (véase Fieser y Fieser, Reagents for
Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York 1968, Vol. I,
pág. 133 y Vol. III, pág. 34, respectivamente).

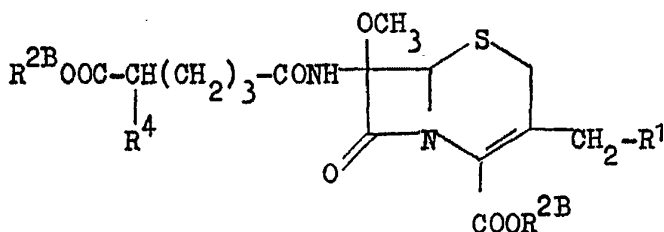
30 Los compuestos a utilizar como materiales de partida
donde R^1 representa propioniloxi, benzoiloxi, metoxi, metil-
tio, 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltio o 5-metil-1,3,4-tiadia-

419313



1 zol-2-iltio se preparan como se ha descrito en la patente bel-
ga 768.528. Después los compuestos pueden ser tratados, como
ya se ha descrito, para proteger los grupos amino y ácido.

5 Cualquiera que sea el procedimiento por el que se ob-
tiene, el compuesto protegido resultante:



10

15

se hace reaccionar después con un agente capaz de formar un
iminohaluro. Aunque el pentacloruro de fósforo es el agente
preferido, pueden utilizarse otros haluros ácidos. Así, otros
agentes adecuados son el oxiclorigo de fósforo, tricloruro de
fósforo, clorigo de tionilo, fosgeno, clorigo de oxalilo y
el compuesto complejo formado a partir de o-dihidroxibenceno
y tricloruro de fósforo.

20

25

El compuesto de partida y el agente formador de imino-
haluro se hacen reaccionar entre sí en cualquier forma conve-
niente. En general, se obtienen buenos resultados cuando se
emplean las sustancias reaccionantes en cantidades que repre-
sentan una proporción de un mol del compuesto de partida y de
2 a 5 moles del agente formador de iminohaluro. La reacción
transcurre a temperaturas de -50 a 50°C, pero es preferible
efectualla alrededor de la temperatura ambiente. La reac-
ción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una ami-
na terciaria, por ejemplo trietilamina, piridina o dimetilani-
lina.

30

Esta reacción produce un iminohaluro de fórmula:

-13-
419313

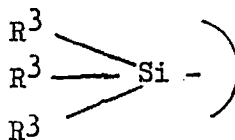


1 Se cree que los antibióticos A16884, A16886I y 810A, (así co-
mo sus otros derivados en la posición 3) existen en la confi-
guración 7- α -metoxi, estando el grupo 7-(5-amino-5-carboxiva-
leramido) en la configuración β . Los compuestos reacilados
5 preparados de acuerdo con esta invención se encuentran como
mezcla de compuestos α - y β -alcoxi; la relación exacta varía
con el radical acilo particular.

El alcohol a utilizar en esta etapa de este procedimien-
to puede ser cualquier alcohol inferior primario C_1-C_4 , es
10 decir metanol, etanol, n-propanol, n-butanol o isobutanol;
o el alcohol puede ser metan- d_3 -ol. Cuando se lleva a cabo
la reacción, el alcohol se agrega a una solución que contie-
ne el iminohaluro intermedio. Para obtener buenos rendimien-
tos es esencial que la solución sea prácticamente no acuosa
15 y que se mantenga prácticamente no acuosa hasta que el nú-
cleo ha sido reacilado. La reacción transcurre dentro de am-
plios límites de temperatura, por ejemplo entre -70 y $+50^\circ C$;
sin embargo, es preferible efectuar la reacción inicialmente
a $0^\circ C$, seguido de calentamiento a la temperatura ambiente
20 durante algunos minutos, volviendo después a $0^\circ C$.

Las proporciones de iminohaluro y alcohol no son críti-
cas y varían con la reacción y las sustancias reaccionantes
exactas. Se cree que la reacción de iminohaluro y el alcohol,
per se, consume 2 moles del alcohol por mol del iminohaluro.
25 Sin embargo, el exceso de PCl_5 o de otro haluro ácido consu-
me alcohol adicional. Asimismo, cuando los grupos ácidos es-
tán protegidos con un anhídrido mixto o con un grupo sililo
($R^2 =$ alcancilo inferior o

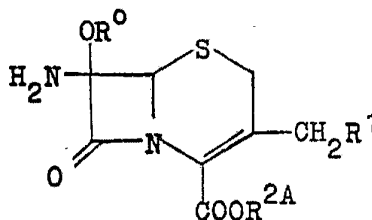
30



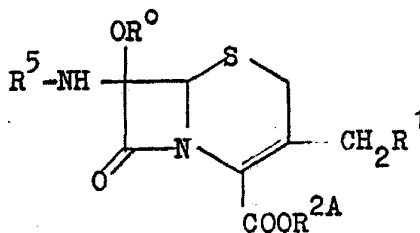


1 se consume alcohol por reacción con estos grupos. En la prác-
 tica, se ha encontrado que se obtienen buenos resultados em-
 pleando el alcohol en gran exceso, por ejemplo de 5 a 10 mo-
 les de alcohol por mol de iminohaluro.

5 El producto:



15 puede ser separado de la mezcla de reacción, si se desea; sin
 embargo, esta separación debe realizarse en condiciones lige-
 ramente básicas. Se obtienen mejores resultados cuando el pro-
 ducto es reacilado in situ. La reacilación se lleva a cabo
 por reacción con un compuesto de una de las fórmulas X-R⁵ y
 O-(R⁵)₂, donde X y R⁵ son los definidos anteriormente. La
 reacción de acilación se efectúa por procedimientos convencio-
 nales. Los compuestos resultantes:



25 son útiles porque los compuestos donde R^{2A} = grupo éster
 pueden ser hidrolizados a los ácidos libres (R^{2A} = H). Los
 ácidos libres con el grupo OR⁰ en la configuración α son úti-
 les como agentes antibacterianos; véase la patente belga
 768.528. En la forma epímera β-OR⁰, los ésteres pueden ser
 30 tratados de acuerdo con el procedimiento de esta invención,
 para dar una mezcla de α- y β-alcoxiésteres, siendo útiles

419313



1 los epímeros α -alcoxi como se ha descrito antes.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención y permitirán a los expertos en la técnica ponerla en práctica. En numerosas síntesis de las indicadas en estos ejemplos, se utilizan compuestos deuterados como disolventes y como reactivos distintos de la sustancia reaccionante, para permitir la fácil identificación del producto por espectroscopía RMN. Por lo tanto, el uso de estos compuestos deuterados no es crítico para la práctica de esta invención.

5

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico, éster metílico

Se mezclan 60,4 mg (0,1 milimoles) de éster dimetílico de ácido 7-(5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-7-metoxicefalosporánico, a la temperatura ambiente, con 0,5 mililitros de cloruro de metileno- d_2 , 21 mg (0,25 milimoles) de piridina- d_5 y 42 mg (0,2 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla de reacción se mantiene durante 1 hora aproximadamente, después se enfría a $0^{\circ}C$ y se mantiene a esta temperatura durante otra hora aproximadamente. Se añaden 50 mg (1,44 milimoles) de metanol- d y la mezcla de reacción se mantiene durante media hora, formando in situ el éster metílico de ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico deseado.

En una preparación representativa, la mezcla de reacción se controla por espectroscopía RMN. La adición de pentacloruro de fósforo da lugar a un desplazamiento campo abajo de la señal del grupo α -metileno de la cadena lateral de valeramido. Antes de la adición del pentacloruro de fósforo, se produce una ancha resonancia de 4 protones centrada alrededor de 2,35 ppm; después de la adición (pero antes de la adición

419313 3-



1 del metanol), se produce un triplete de 2 protones a 2,74 ppm
(J_N 7 cps), indicando la formación del iminocloruro. Después
de la adición del metanol, desaparece el triplete y se reesta-
5 blece una resonancia de 4 protones, centrada a 2,35 ppm.

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxicefalosporáni-
co, éster metílico

10 A la mezcla de reacción que contiene éster metílico de
ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico, (preparado como se des-
cribe en el Ejemplo 1) se añaden a 0°C 0,5 ml de cloroformo-d,
127 mg (1,52 milimoles) de piridina-d₅ y 131 mg (0,77 milimo-
les) de cloruro de fenoxiacetilo. La mezcla de reacción se
mantiene a 0°C durante 15 minutos y después se calienta a la
15 temperatura ambiente durante 10 minutos. Después la mezcla de
reacción se trata por procedimientos convencionales; estos
procedimientos son esencialmente iguales a los indicados aquí
en el Ejemplo 9, comenzando con la adición de metanol seco,
con la excepción de que aquí se utiliza cloruro de metileno
en lugar del cloroformo indicado en el Ejemplo 9. La fase de
20 cloruro de metileno resultante se cromatografía sobre placas
de capa gruesa con benceno/éter 7:3 como desarrollador y ace-
tona como eluyente. El espectro de masas presenta un pico
principal a 450, que concuerda con la fórmula molecular cal-
culada (450,4) para el éster metílico del ácido 7-fenoxiace-
25 tamido-7-metoxicefalosporánico esperado.

El compuesto también es sometido a espectroscopía de
masas de alta resolución; indica un ión principal con una ma-
sa de 450,1106 (valor teórico para C₂₀H₂₂N₂O₈S: 450,1097).

30 En una preparación representativa de la descrita ante-
riormente, el producto se somete a espectroscopía RMN en

419313



1 CDCl₃ = δ 2,05 (s, 3H, 3-CH₂OCOCH₃); 3,41 (dos q, 2H, 2-CH₂);
3,51 y 3,54 (dos s, 3H, 7-OCH₃ dos epímeros); 3,87 (s, 3H,
4-COOCH₃); 4,08 (ancho, 2H, \emptyset CH₂CONH); 4,96 (dos q, 2H,
3-CH₂OCOCH₃); 5,12 (s, ~ 0,15H, 6-H del epímero 7- α -OCH₃) y
5,23 ppm (s, ~ 0,85H, 6H del epímero 7- β -OCH₃).

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico

Se mezclan 57,6 mg (0,1 milimoles) de ácido 8-(5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-7-metoxicefalosporánico con 0,5 ml
10 de cloruro de metileno-d₂ y la mezcla se enfría a 0°C. Se añaden 80,5 mg (0,72 milimoles) de dimetilanilina y 28,5 mg
(0,35 milimoles) de cloruro de acetilo-d₃ y la mezcla de reacción se mantiene a 0°C, agitándola por vibración. Dentro de
un periodo de 15 minutos todas las sustancias han pasado a solución; 1 hora más tarde, se añaden 73 mg (0,35 milimoles)
15 de pentacloruro de fósforo y la mezcla de reacción se agita análogamente por vibración. Dentro de un periodo de 25 minutos el pentacloruro de fósforo ha pasado a solución y la mezcla de reacción se mantiene en reposo durante varias horas.
20 Después la mezcla de reacción se conserva en hielo seco durante 2 horas y a continuación se lleva a 0°C. Se añaden 96 mg (3,0 milimoles) de metanol-d y la mezcla de reacción se agita por vibración y se lleva a la temperatura ambiente 5 minutos más tarde, dando in situ el ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico deseado.
25

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxicefalosporánico

A la mezcla de reacción final indicada en el Ejemplo 3

30

419313



1 se añaden 0,5 ml de cloroformo-d, 276 mg (3,5 milimoles) de
piridina-d₅ y 273 mg (1,6 milimoles) de cloruro de fenoxiace-
tilo a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agita por
5 vibración. Veinte minutos más tarde se añaden 0,5 ml de cloro-
formo y 96 mg de metanol (3,0 milimoles). La mezcla de reac-
ción se diluye hasta 10 ml con cloroformo, se extrae con dos
porciones de 15 ml de solución de bicarbonato sódico y las so-
luciones de bicarbonato sódico se lavan con 20 ml de cloroformo.
10 Se separan las capas de cloroformo y bicarbonato sódico
y se añaden 50 ml de cloroformo a la capa de bicarbonato só-
dico, que después se acidula a pH 2,5 con ácido fosfórico,
separando luego la capa de cloroformo. La solución se extrae
de nuevo con 20 ml de cloroformo. Se combinan y evaporan es-
tas dos últimas capas de cloroformo, obtenidas de la solu-
15 ción de bicarbonato acidulada, dando un total de 35,2 mg de
ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxicefalosporánico.

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 7-fenoxifenoxifenacetamido-7-metoxi-ce-
falosporánico

20 El ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxicefalosporánico se
prepara por los procedimientos indicados en los Ejemplos 3 y
4, a excepción de que se emplean como material de partida
52,2 mg (0,1 milimoles) de ácido 7-(5-cloroacetamido-5-carbo-
xivaleramido)-7-metoxicefalosporánico. Otras sustancias reac-
25 cionantes y productos son, inicialmente, 0,5 ml de cloruro de
metileno-d₂; 80,5 mg (0,72 milimoles) de N,N-dimetilanilina;
y 28,5 mg (0,35 milimoles) de cloruro de acetilo-d₃; después
73 mg (0,35 milimoles) de pentacloruro de fósforo; los reac-
tivos y cantidades posteriores y los procedimientos de trata-
30 miento son iguales a los de los Ejemplos 3 y 4. Se obtienen



419313

1 454 mg de ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxicefalosporánico.

EJEMPLO 6

Preparación de ácido 7-amino-7-metoxi-d₃-cefalosporánico,
éster metílico

5 Se mezclan a la temperatura ambiente 60,4 mg (0,1 milimoles) de éster dimetílico de ácido 7-(5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-7-metoxicefalosporánico, 0,5 ml de cloruro de metileno-d₂ y 21 mg (0,31 milimoles) de piridina-d₅ y se añaden 42 mg (0,2 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla
10 de reacción se mantiene durante unas 5 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añaden 52 mg (1,44 milimoles) de metan-d₃-ol-d. Como resultado de estas operaciones, se obtiene in situ el éster metílico del ácido 7-amino-7-metoxi-d₃-cefalosporánico deseado.

15

EJEMPLO 7

Preparación de ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-d₃-cefalosporánico, éster metílico

A la mezcla de reacción obtenida en el Ejemplo 6, se añaden 0,5 ml de cloroformo-d, 127 mg (1,52 milimoles) de piridina-d₅ y 131 mg (0,77 milimoles) de cloruro de fenoxiacetilo. Después la mezcla de reacción se trata como se ha
20 descrito en el Ejemplo 9. Después del tratamiento convencional, se obtienen 18 mg del éster dimetílico del ácido 7-(5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-7-metoxicefalosporánico de partida; 16,2 mg de éster metílico de ácido 7-(5-ftalimido-5-carbometoxi-d₃-valeramido)-7-metoxicefalosporánico; 111 mg
25 de éster metílico-d₃ de ácido fenoxiacético y 19 mg del éster metílico de ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-d₃-cefalosporánico deseado. La espectroscopía de masas de alta resolución del
30 éster metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-d₃-cefa-



419313

1 losporánico presenta un pico principal con una masa de
453,1277 (valor teórico para $C_{20}D_3H_{19}N_2O_8S$: 453,1285). La
espectroscopía RMN ($CDCl_3$) presenta picos a: δ 2,09 (s, 3H,
3- CH_2OCOCH_3); 3,45 (m, 2H, 2- CH_2); 3,91 (t, 3H, 4- $COOCH_3$);
5 4,61 y 4,62 (dos picos marcados, 2H total, ϕOCH_2CONH); 4,98
(q, 2H, 3- CH_2OCOCH_3) y 5,15 y 5,26 ppm (2 picos marcados,
0,3H y 0,7H, respectivamente, 6-H de los epímeros 7- α - OCH_3 y
7- β - OCH_3 , respectivamente).

EJEMPLO 8

10 Preparación de ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico, éster
benzohidrílico

Se disuelven 910 mg (1 milimol) de éster dibenzohidrí-
lico de ácido 7-(5-ftalimido-5-carboxivaleramido)-7-metoxi-
cefalosporánico en 5 ml de cloruro de metileno y la solución
15 se agita a 0°C. Después se añaden 0,198 g (0,20 ml, 2,5 mili-
moles) de piridina, seguido de 0,42 g (2,0 milimoles) de pen-
tacloruro de fósforo. La mezcla de reacción se agita a la
temperatura ambiente durante hora y media. Entonces se añaden
0,46 g (0,59 ml, 14,4 milimoles) de metanol anhidro, seguido
20 de 10 minutos de agitación a 0°C y 5 minutos de agitación a
la temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante,
que contiene el éster benzohidrílico del ácido 7-amino-7-me-
toxicefalosporánico deseado, se enfría de nuevo a 0°C y se
divide en dos porciones.

EJEMPLO 9

25 Preparación de ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxicefalosporáni-
co, éster benzohidrílico

A una de las porciones de la mezcla de reacción prepa-
rada en el Ejemplo 8, que contiene éster benzohidrílico de
30



419313

1 ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico, se añaden 2,5 ml de
cloroformo conteniendo 0,60 g (7,6 milimoles) de piridina.
La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos y después se
añaden 0,68 g (3,85 milimoles) de cloruro de fenoxiacetilo.
5 La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 minutos y des-
pués a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregan
0,3 ml de metanol seco y la mezcla de reacción se agita a la
temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Posteriormente
la mezcla de reacción se vierte en agua de hielo y la fase
10 de cloroformo se lava con HCl diluido y después con varios
volúmenes de agua y a continuación se seca consecutivamente
sobre cloruro sódico y sobre sulfato magnésico. El cloroformo
se separa en un evaporador rotatorio, dando 1,14 g de un acei-
te.

15 Se cromatografía este aceite y la fracción que contie-
ne éster benzohidrílico de ácido 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-
cefalosporánico se separa y se somete a espectroscopía RMN
(CDCl₃): δ 1,97, 1,98 (dos s, 3H, 3-CH₂OCOCH₃); 3,4 (dos q,
2H, 2-CH₂); 3,54 (ancho, 3H, 7-OCH₃); 4,56 (dos s, 2H, \emptyset CH₂-
20 CONH); 4,9 (dos q, 2H, 3-CH₂OCOCH₃); 5,11 (s, 0,4H, 6-H del
epímero 7- α -OCH₃) y 5,24 ppm (s, 0,6H, 6-H del epímero
7- β -OCH₃).

25 La misma fracción se cromatografía en dos porciones,
conteniendo una de ellas 32 mg del estereoisómero 7- β -metoxi
y la otra 57 mg de los dos epímeros 7- α -metoxi y 7- β -metoxi.

EJEMPLO 10

Preparación de ácido 7- β -fenoxiacetamido-7- α -metoxicefalospo-
ránico

30 La fracción preparada como se describe en el Ejemplo 9

419313



1 que contiene ambos epímeros 7- α -metoxi y 7- β -metoxi es trata-
da después para separar el éster benzohidrílico. La fracción
se disuelve en una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético-ácido
5 fórmico (0,2 ml) y, después de 5 minutos a la temperatura am-
biente, se añaden 4 ml de cloruro de metileno y la mezcla se
evapora a sequedad en un evaporador rotatorio a la tempera-
tura ambiente. Se añade acetato de etilo y la mezcla se ex-
trae con bicarbonato sódico diluido. El extracto en bicarbo-
nato sódico se lava con acetato de etilo y después se acidula
10 a pH 1,5 bajo acetato de etilo. Luego se separan las fases
y el extracto en acetato de etilo se seca sobre sulfato magné-
sico, se filtra y se evapora a sequedad.

El procedimiento anterior da lugar al α -epímero del
ácido 7- β -fenoxiacetamido-7- α -metoxicefalosporánico: RMN
15 (CDCl₃): δ 2,06 (s, 3H, 3-CH₂OCOCH₃); 3,36 (q, 2H, 2-CH₂); 3,54
(s, 3H, 7-OCH₃); 4,61 (ancho, 2H, ϕ OCH₂CONH); 5,04 (q, 2H,
3-CH₂OCOCH₃) y 5,12 ppm (s, 1H, 6-H).

EJEMPLO 11

20 Preparación de ácido 7-acetamido-7-metoxicefalosporánico, és-
ter benzohidrílico

La segunda porción de la mezcla de reacción preparada
en el Ejemplo 8, que contiene éster benzohidrílico del ácido
7-amino-7-metoxicefalosporánico, es acilada con cloruro de
acetilo. Los procedimientos y los reactivos distintos del ha-
25 luro de acilo son los mismos indicados en el Ejemplo 9. Como
resultado de ello se obtiene el éster benzohidrílico del áci-
do 7-acetamido-7-metoxicefalosporánico: RMN (CDCl₃): δ 1,96
y 1,97, (dos s, 6H, 3-CH₂OCOCH₃ y 7-CH₃CONH); 3,38 (q, 2H, 2-CH₂);
3,50 (ancho, 3H, 7-OCH₃); 4,81 (dos q, 2H, 3-CH₂OCOCH₃); 5,10
30



419313

1 (s, que se proyecta desde otra señal, 6-H del epímero 7- α -OCH₃) y 5,20 ppm (s, 0,6H, 6-H del epímero 7- β -OCH₃).

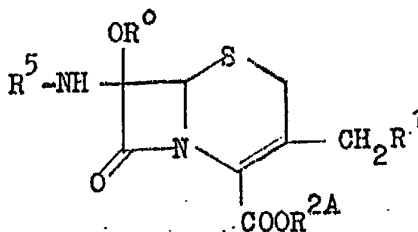
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 7-acilamido-7-alcoxicefalosporinas de fórmula:

10



15

donde R⁰ representa un grupo alquilo inferior primario C₁-C₄ o metilo-d₃; R¹ representa acetoxi, carbamoiloxi, α -metoxi-p-hidroxicinamoiloxi, propioniloxi, benzoiloxi, metoxi, metiltio, 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltio ó 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio; R^{2A} representa hidrógeno o R²; y R² representa alquilo C₁-C₆, 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo, terci-alquenilo C₅-C₇, terci-alquinilo C₅-C₇, bencilo, ar-nitrobencilo, tetrahidropiraniilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, ar-metoxibencilo, ar, ar-dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bi-(p-metoxifenil)-metilo, trifenilmetilo, difenilmetilo, benciloximetilo, alcanoil (inferior)oximetil C₃-C₆ o fenacilo; y R₅ representa

20

25

alcanoilo C₁-C₈,

ácidoacetilo,

cianoacetilo,

haloacetilo,

30

Ar-CH₂-C(=O)- donde Ar significa fenilo, tienilo, furi-

419313



1 lo,

5

pirrolilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, amino protegido, hidroxí protegido, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ ciano y nitro;

Ar'-Y-CH₂-O- donde Ar' representa fenilo, piridilo o fenilo sustituido como el definido anteriormente e Y es oxígeno o azufre;

10

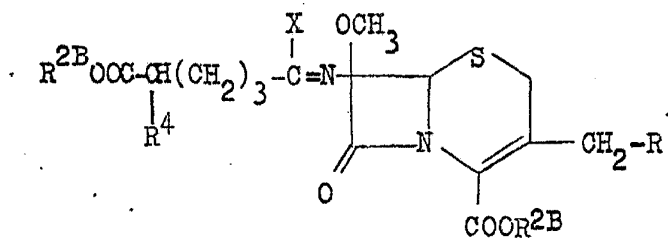
Ar-CH_B-O- donde Ar es el definido anteriormente y B es un grupo amino protegido, hidroxí protegido, carboxi protegido, -CN o -N₃;

2-(3-sidnon)acetilo o

15

2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo, por desacilación de un iminohaluro de una 7- acilamidocefalosporina mediante reacción con un alcohol cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de iminohaluro de fórmula:

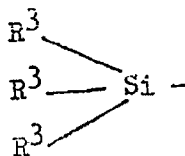
20



25

donde X representa bromuro o cloruro; R¹ es el definido anteriormente; R^{2B} representa R² como se ha definido anteriormente, alcanilo inferior C₂-C₄ o un radical de fórmula:

Handwritten signature
30



419313

DIC.



1 donde cada grupo R^3 representa independientemente alquilo
inferior C_1-C_4 o halógeno seleccionado entre el grupo for-
mado por bromo, cloro, flúor y yodo, con la limitación de
que por lo menos un grupo R^3 representa alquilo inferior;
5 y R^4 representa un grupo acilamido donde el acilo es

alcanoilo C_1-C_4 ,

benzoilo,

naftoilo,

alcoxycarbonilo C_2-C_5 ,

10 cicloalcoxycarbonilo C_6-C_7 ,

benciloxycarbonilo,

naftiloxycarbonilo,

uno de los grupos anteriores sustituido con uno a

tres grupos, cada uno de ellos seleccionados -

15 entre el grupo formado por halógeno, nitro, al-
coxi inferior C_1-C_4 , ciano y, en el caso del --

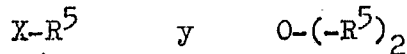
benzoilo, naftoilo, benciloxi y naftiloxi, por

alquilo inferior C_1-C_4 o

ftaloilo;

20 con un alcohol de fórmula R^0-OH , en condiciones esencial-
mente no acuosas; y hacer reaccionar el producto a partir

del mismo in situ con un compuesto de una de las fórmulas



25 donde X representa bromo o cloro y R^5 tiene el significado
dado anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque R^1 es acetoxi.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque R^1 es carbamoiloxi.

Rg



419313

1

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-ACILAMIDO-7-ALCOXICEFALOSPORINAS".

5

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

10

Madrid, 3 de octubre de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30