

CAS G. 312

F.C. 23-10-75



Int. Cl.: C07D, A61K

423178

PATENTE
DE

423178

INVENCIÓN

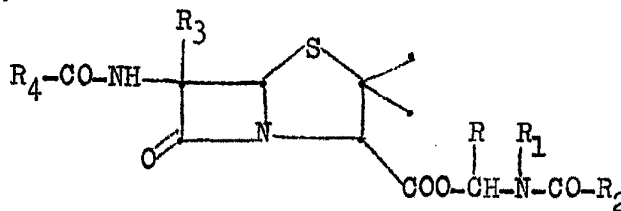
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES
ACILAMIDOMETILICOS DE PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS"
a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI
ITALIA S.p.A., residente en MILAN (Italia)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedi-
miento para la preparación de ésteres de penicilinas
y cefalosporinas y más concretamente ésteres acilamido-
metílicos de derivados del ácido 6-aminopenicilánico
5. (6-APA), del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) y del
ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) de la
fórmula:

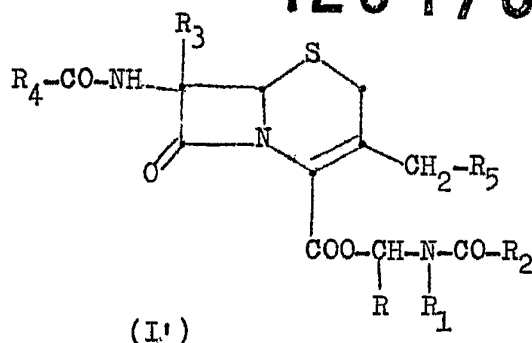
10.



(I)

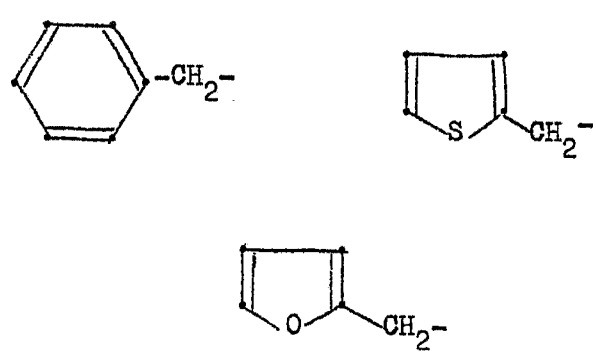


423178



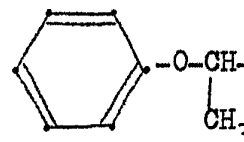
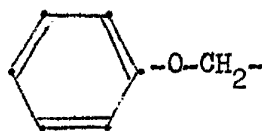
5. en donde R y R₁ son iguales o diferentes y representan hidrógeno y un radical de alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono;
10. R₂ se elige del grupo constituido por hidrógeno, un radical alquílico lineal o ramificado o un radical cicloalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, un radical fenílico y naftílico libre o sustituido y un radical heterocíclico mononuclear elegido del grupo constituido por pirrolilo, tienilo, furilo, piridilo;
15. R₃ es hidrógeno o metoxilo;
20. R₄ se elige del grupo constituido por los radicales siguientes:

25.

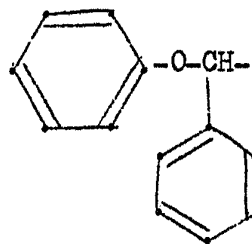
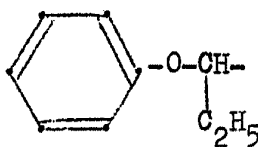


= 3 =

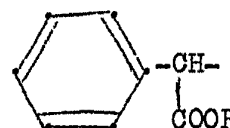
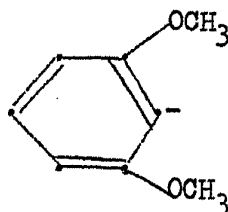
423 178



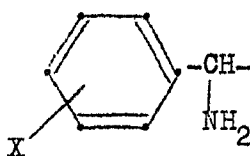
5.



10.

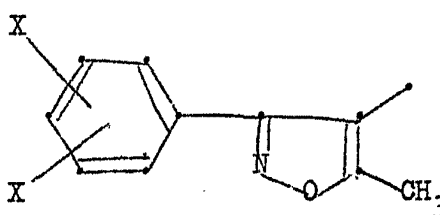


15.



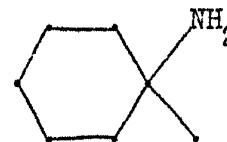
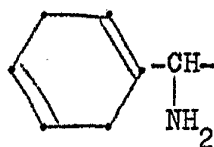
y sus derivados de la función amínica

20.



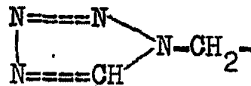
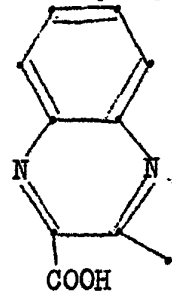
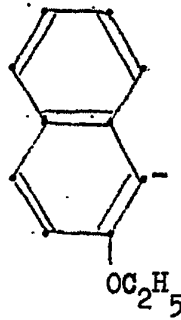
en donde X es hidrógeno, hidroxilo, amino, cloro y flúor;

25.



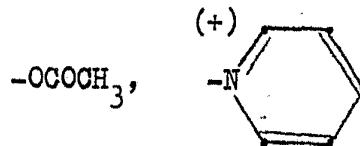
423 178

5.



10.

en donde R_5 se elige del grupo constituido por hidrógeno y por los radicales siguientes:



15.

El objeto del presente invento comprende, asimismo, las sales de los ésteres antes indicados con ácidos aceptables en farmacia y el procedimiento para su preparación.

20.

Otro objeto importante del presente invento estriba en el descubrimiento de que los ésteres de la fórmula (I) y (I'), cuando se administran por vía oral, se absorben y distribuyen con mucha rapidez en el organismo dando lugar a elevados niveles de hematies.

25.

Además, dichos ésteres, bajo la influencia de las enzimas presentes en los líquidos del tejido o con las enzimas producidas por microorganismos patogénicos, se hidrolizan

423178



fácilmente para proporción "in situ" las penicilinas y cefalosporinas libres correspondientes, que tienen el grupo carboxílico en la posición 3 o 4 no esterificado.

5. Sabido es que ciertas penicilinas y cefalosporinas libres no pueden administrarse por vía oral debido a que éstas serían demolidas rápidamente por el jugo gástrico.

10. Por consiguiente, un objeto adicional del presente invento consiste en la accesibilidad práctica a la administración oral de un gran número de penicilinas y cefalosporinas ya conocidas por la literatura que hasta ahora, únicamente podían administrarse por vía parenteral. A título de ejemplo pueden citarse: Penicilina G, Meticilina, Cefalotina y Cefaloridina.

15. Por otra parte se sabe que varias otras penicilinas y cefalosporinas libres, que pueden administrarse por vía oral, además de tener un sabor desagradable o amargo, se caracterizan por una absorción muy baja y, por consiguiente, resultan inadecuadas para fines terapéuticos especialmente en pediatría, mientras que los productos del presente invento son insaboros.

20.

25. Un objeto ulterior del presente invento consiste en el descubrimiento de que ciertos ésteres de la fórmula (I) y (I'), cuando se administran por vía intramuscular, producen elevadas concentraciones iniciales de plasma que, por lo general, se prolongan durante varias horas.

En la tabla 1 se exponen los resultados de una serie de pruebas comparativas, tanto "in vitro" como "in vivo", de varios ésteres acilamidometílicos del presente invento frente a la penicilina o cefalosporina



libre equivalente, o sea con el grupo carboxílico en la posición 3. y 4 respectivamente no esterificado.

Las Concentraciones de Inhibición Mínimas (C.I.M. en microgramos/cc) sobre Staphylococcus aureus

5. se exponen como resultados para pruebas "in vitro".

Las pruebas "in vivo" se llevaron a cabo sobre grupos de 6 animales de ratones albinos suizos COBS.

Los compuestos probados se administraron por vía oral, con dosis de 50-100 mg/kg de peso corporal,

10. en suspensión acuosa. Las concentraciones de plasma se determinaron microbiológicamente y se expresan en microgramos/cc del antibiótico "libre", o sea no esterificado, correspondiente.

TABLA I

Compuesto	Código de laboratorio	CIM (µg/cc)	Dosis administrada (mg/kg)	Concentraciones de plasma		
				0,5 h (µg/cc)	1 h (µg/cc)	2 h (µg/cc)
Penicilina G	-	0,015	-	-	-	-
Penicilina G, éster benzamidometílico	356/185	≤0,015	50	1,7	0,7	0,6
Penicilina G, éster pivalamidometílico	/207	0,015	50	1,3	0,4	0,1
Penicilina V	-	0,015	50	1,8	0,9	0,45
Penicilina V, éster benzamidometílico	/196	0,015	50	2,6	1,7	0,2



TABLA I (continuación)

Compuesto	Código de laboratorio	CIM ($\mu\text{g}/\text{cc}$)	Dosis administrada (mg/kg)	Concentraciones de plasma		
				0,5 h ($\mu\text{g}/\text{cc}$)	1 h ($\mu\text{g}/\text{cc}$)	2 h ($\mu\text{g}/\text{cc}$)
Dicloxacilina	-	0,06	100	18,0	12,0	3,0
Dicloxacilina, éster benzamido metílico	/189	0,06	100	13,5	7,0	7,5
Dicloxacilina, éster pivalamido metílico	/187	0,06	100	17,0	9,0	5,0
Flucloroxacilina	-	0,06	100	15,0	6,0	<1,5
Flucloroxacilina, éster benzamido metílico	/194	0,12	100	4,8	1,5	<1,5
Meticilina	-	1,25	100	4,1	1,0	0,40
Meticilina, éster benzamido metílico	/193	>0,5	100	6,0	3,0	<0,60
Meticilina, éster pivamidometílico	/229	1,25	100	2,5	0,5	<0,3
Ester benzamido metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-carboxílico	/188	2,5	100	-	-	-
Cefalotina	-	0,06	100	<3	<3	<3
Cefalotina, éster benzamido metílico	/288	0,06	100	62,0	28,5	18,35

423 178



Tabla I (continuación)

Compuesto	Código de laboratorio	CIM (µg/cc)	Dosis administrada (mg/kg)	Concentraciones de plasma		
				(µg/cc)	(µg/cc)	(µg/cc)
Carbenicilina	-	-	100	< 9	< 9	< 9
Carbenicilina, éster dibenzamídometílico	/221	-	100(a)	11,9	13,3	3,5

(a) Administración subcutánea.

A partir de los datos antes expuestos se comprende fácilmente que las concentraciones de antibiótico en el plasma son superiores o iguales que las obtenidas después de la administración oral de la dosis equivalente de la penicilina o cefalosporina libre. En la tabla II se exponen las concentraciones de plasma en microgramos/cc de penicilina después de administrar a perros, por vía intramuscular, el compuesto 356/185, o sea el éster benzamídometílico del ácido 6-fenilacetamido-penicilánico, llamado también, de forma abreviada, éster benzamídometílico de Penicilina G. El compuesto probado se administró por vía intramuscular en suspensión acuosa y dosis de 20 mg/kg de peso corporal como Penicilina G. La prueba se llevó a cabo en toda extensión "cross-over" en comparación con igual dosis de penicilina G-benzatina.



423178

TABLA II

5. Número de código convencional	Compuesto probado	Concentraciones de plasma en microgramos/cc				
		Tiempo en horas				
		0	1	6	24	48
1518	356/185	0,03	1,25	0,31	0,3	0,215
1848	356/185	0,03	1,12	0,37	0,37	0,24
1777	356/185	0,03	1,05	0,36	0,3	0,225
10. 1518	Penicilina G-Benzatina	0,03	0,292	0,33	0,2	0,21
1848	Penicilina G-Benzatina	0,03	0,162	0,132	0,08	0,106
1777	Penicilina G-Benzatina	0,03	0,385	0,29	0,145	0,154

15.

TABLA II (continuación)

20. Número de código convencio- las	Compuesto probado	Concentraciones de plasma en microgramos/cc			
		Tiempo en horas			
		72	96	100	120
1518	356/185	0,07	0,03	-	0,03
1848	356/185	0,11	0,052	-	0,046
1777	356/185	0,15	0,127	-	0,095
25. 1518	Penicilina G-Benzatina	0,074	-	0,035	0,04
1848	Penicilina G-Benzatina	0,09	-	0,03	0,041
1777	Penicilina G-benzatina	0,135	-	0,047	0,055



423178

Los datos expuestos en la Tabla II demuestran que el compuesto 356/185 determina niveles sanguíneos muy elevados después de 1 hora de administración intramuscular, claramente superiores que los producidos por la Penicilina G-Benzatina. A continuación las concentraciones de plasma son del mismo orden que las producidas por una administración equivalente de Penicilina G-benzatina y persisten durante 120 horas con niveles detectables.

5. Las elevadas concentraciones iniciales de plasma y la larga duración de la actividad del compuesto 356/185 sugiere el empleo ventajoso en el tratamiento de enfermedades infecciosas producidas por bacterias sensibles a la Penicilina G.

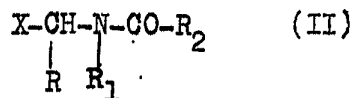
10. Según el presente invento, los nuevos ésteres de la fórmula I y I' son sustancias de muy buena toleración, las cuales pueden administrarse, de preferencia, por vía oral, tal como son o en forma de sales con ácidos aceptables en farmacia.

15. Las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden contener, además de las sustancias activas, los vehículos y coadyuvantes utilizados normalmente para la administración oral y parenteral.

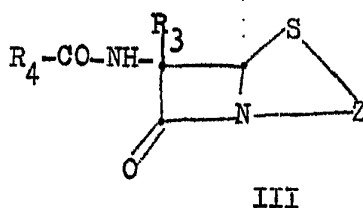
20. El procedimiento para la preparación de los ésteres acilamidometílicos de derivados de 6-APA, 7-ACA y 7-ADCA de la fórmula I y I', que se ilustrará con detalle más adelante, consiste esencialmente en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25.

423178



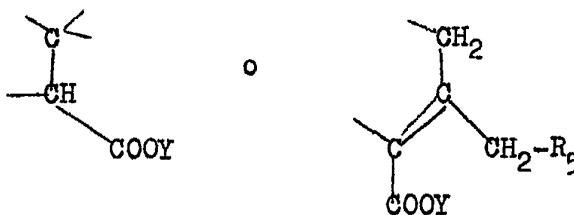
con un compuesto de la fórmula



en la que

Z indica los radicales:

10.



15.

y en donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado expuesto en las primeras páginas de la presente descripción, Y es hidrógeno o un catión tal como un metal alcalino o una amina terciaria y X es un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo, un hidroxilo, un radical aciloxílico o un radical alquil- o arilsulfónico.

20.

Según un método preferido, pero no limitativo del procedimiento del presente invento, se hace reaccionar II y III en un disolvente aprótico polar apropiado tal como dimetilformamida, acetona, dioxano, tetrahidrofurano y análogos en donde uno, por lo menos, de los dos reactivos es soluble cuando opera a baja temperatura comprendida entre -5° y +20°C. Al término de la condensación se

25.



423178

vierte, por lo general, la mezcla reaccional en agua helada y se ajusta el valor pH a un valor comprendido entre 6 y 7. El producto deseado precipita generalmente de forma total o parcial y, a continuación, puede aislarse filtrándolo o extrayéndolo con un disolvente apropiado tal como acetato de etilo, o cloruro de metileno, cloroformo y los análogos.

5.

La evaporación del disolvente hasta sequedad proporciona un producto que puede purificarse mediante cristalización o cromatografía. El reactivo II puede prepararse según métodos conocidos por la literatura, por ejemplo, según lo descrito por H. Böhme y colaboradores.: Berichte 92, 1959, pág. 1599.

10.

A continuación se ilustra, a puro título de ejemplo, la preparación de benzamidometilol (II, donde $R = R_1 = H$; $X = OH$; $R_2 = C_6H_5$).

15.

En un matraz de vidrio y fondo redondo, equipado con agitador, se introducen 7 g de benzamida (0,058 M) y una solución de 200 mg de carbonato potásico en 7 cc de agua y luego 4,5 g de solución acuosa de formaldehído al 40% (0,058 M). Se calienta suavemente el conjunto (35 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$ C) hasta la disolución completa de las sustancias y se deja reposar a la temperatura del ambiente. El producto cristaliza poco después; se deja reposar durante una noche para que se completa la cristalización y luego se filtra. Se obtienen 6,8 g de producto; punto de fusión 100-102 $^{\circ}$ C

20.

25.

El benzamidometilol puede condensarse como tal

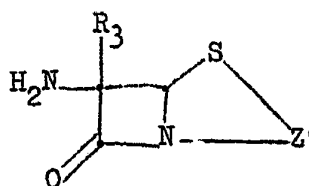
423 178



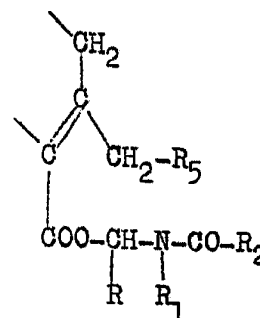
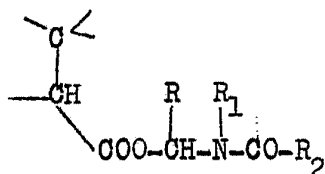
con el compuesto de la fórmula III; en donde Y = H, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida o transformarse primero en benzamidoclorometano y condensarse luego con el compuesto de la fórmula III, en donde Y = catión.

5. El benzamidoclorometano se prepara, de preferencia, operando como sigue: Se adicionan lentamente y a 0°C 20,8 g (0,1 M) de PCl₅ a una suspensión de 15,1 g de benzamidometilol (0,1 M) en 50 cc de éter anhidro. La adición se completa durante 30 minutos. Se deja que se eleve la temperatura hasta el valor de la ambiente durante 60 minutos. Se filtra el sólido así obtenido y se lava con éter etílico frío. Se seca el producto (12,5 g) bajo vacío y se deja reposar en estas condiciones. Punto de fusión 92°-94°C.
10. Procediendo de modo análogo se prepara una serie de reactivos de la fórmula II antes referida. Pueden obtenerse resultados igualmente satisfactorios si dicha condensación entre II (donde X = OH) y III se produce a través de un anhídrido mixto apropiado según métodos bien conocidos por los entendidos en el arte.
15. En forma alternativa, los ésteres acilamidometílicos de la fórmula I y I' del presente invento pueden prepararse, ventajosamente, haciendo reaccionar un agente acilante apropiado de la fórmula R₄-COX (IV) con un éster acilamidometílico de 6-APA, 7-ACA y 7-ADCA de la fórmula
- 20.
- 25.

423 178



5. en la que Z' indica los radicales:



10.

en donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado que se ha expuesto en las páginas 2 y 4 de la presente descripción.

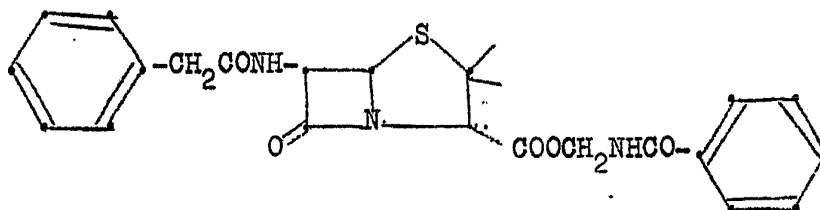
15.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin que impliquen limitación del mismo

EJEMPLO 1

Ester benzamidometílico del ácido 6-fenilacetamido-penicilánico

20.



25.

Se adicionan, a una temperatura comprendida entre 0^o y 5^oC, 0,85 g (5 mM) de benzamidoclorometano a una solución de 1,78 g (5 mM) de sal sódica de peni-

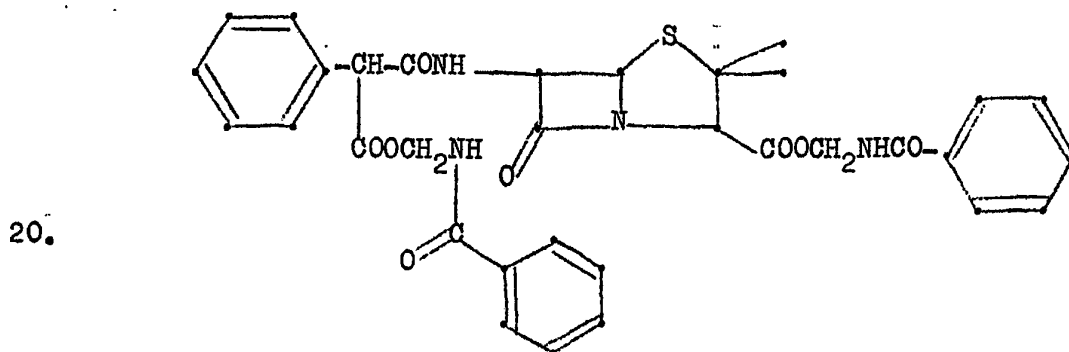
423178



5. cilina G en 20 cc de dimetilformamida. Se deja reposar la mezcla en dichas condiciones durante 50 minutos, luego se evapora la dimetilformamida y se disuelve el residuo en acetato de etilo y agua, se sala el conjunto, se sacude y por último se separa la fase orgánica. Se seca esta fase sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtiene 1,8 g de producto que tiene las características siguientes: punto de fusión 135-137°C $[\alpha]_D^{20} = 202^{\circ}$ (c = 1 en acetona). IR (KBr): 1780 (C=O beta-lactama) y 1745 cm^{-1} (C=O éster). RMN ($\text{CCl}_4/\text{DMSO-d}_6$: 5/1): $\delta = 4,28$ (s. 1 H, C(3)H), 5,3 - 5,6 (m, 4 H; $\text{COO-CH}_2\text{-NH}$, C(6)H y C(5)H), 7,05 - 7,06 y 7,80 - 8,15 ppm (m, 10 H, H aromático).
- 10.

EJEMPLO 2

15. Ester carbenicilin-di-benzamidometílico (356/221)



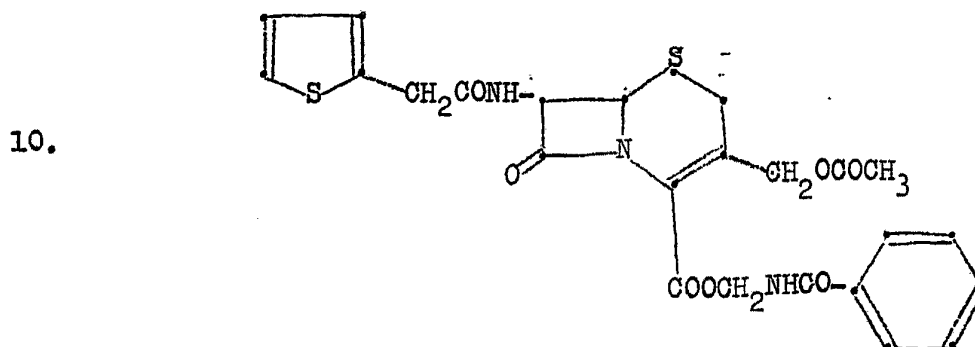
25. Se adiciona, con agitación y a una temperatura comprendida entre -5° y 0°C, 1,36 g (8 mM) de benzamidocloro metano a una solución de 1,69 g (4 mM) de sal disódica de carbenicilina en 20 cc de dimetilformamida. Al cabo de 45 minutos se ajusta el vapor pH a 5-6 con trieti-



lamina, se adiciona agua y hielo y el producto precipitado se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtiene 1,4 g de producto de punto de fusión 108°-110°C.

EJEMPLO 3

- 5. Ester benzamidometílico del ácido 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporánico (356/228).

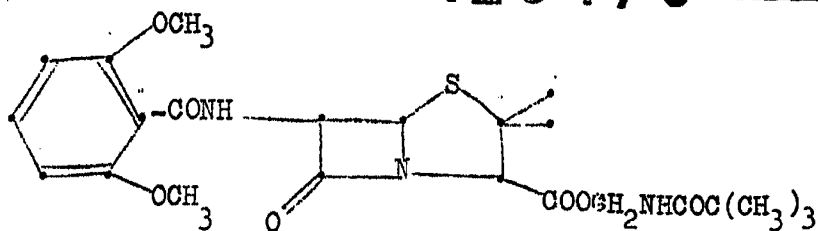


- 15. Se adiciona, a 0°C y con agitación, 1,7 g (10 mM) de benzamidoclorometano a una solución de 4,2 g (10 mM) de cefalotina sódica en 50 cc de dimetilformamida. Se deja reposar el conjunto durante 60 minutos, luego se vierte en agua ajustando el valor pH a 6-7 con una solución acuosa de bicarbonato sódico.
- 20. De este modo se se obtiene un sólido blanco que se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen 3,0 g de producto de punto de fusión 155°-156°C.

EJEMPLO 4

- 25. Ester pivalamidometílico del ácido 6-(2',6'-dimetoxibenzamido)-penicilánico (356/229).

423178



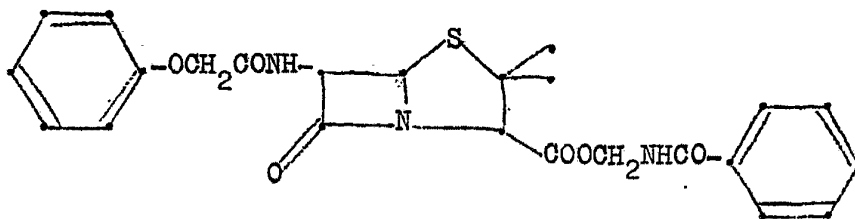
5. Se adicionan, a 0°C y con agitación, 0,67 g (4,5 mM) de pivalamidoclorometano a una solución de 2,42 g (6 mM) de metecilina sódica en 20 cc de dimetilformamida. Se deja reposar durante 40 minutos, se ajusta el valor pH a 5-6 con trietilamina, se vierte en agua y hielo y luego se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. El residuo se cristaliza en etanol-éter etílico. Se obtiene 1,3 g de producto de punto de fusión 132°-134°C.
10. IR (KBr): 1785 (C=O beta-lactama) y 1745 cm⁻¹ (C=O éster).
 RMN (CDCl₃): δ = 1,20 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1,52 y 1,65 (dos s, 6 H, C(2)(CH₃)₂), 3,84 (s, 6 H, OCH₃), 4,42 (s, 1 H, C(3)H), 5,37 (d, 2 H, CH₂), 5,65 (d, 1 H, C(5)H), 5,99 (q, 1 H, C(6)H), 6,60 (d, 2 H, dos H aromáticos) y 6,85-7,50 ppm (m, 3H, dos NH y un H aromático).
- 20.

EJEMPLO 5

Ester benzamidometílico del ácido 6-fenoxiacetamido-penicilánico



423 178

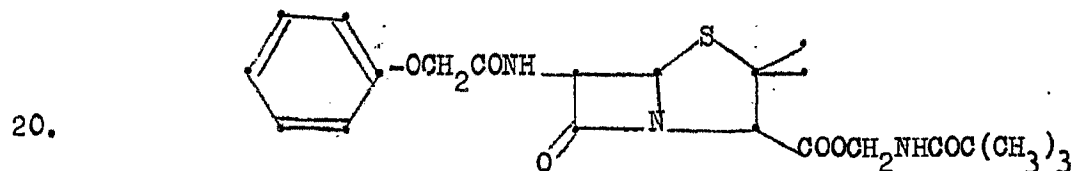


5. Se disuelve 1,58 g (4,5 mM) de Penicilina V en 20 cc de dimetilformamida con 0,7 cc (5 mM) de trietilamina. Al cabo de 5 minutos se adicionan 0,765 g de benzamidoclorometano (5 mM) a 0°C y se deja reposar el conjunto durante una hora. Luego se enfría con 50 cc de agua y se extrae con acetato de etilo; se separa la fase orgánica y se evapora bajo vacío hasta sequedad.
- 10.

Se obtiene 1,2 g del producto deseado. Punto de fusión 85°-87°C.

EJEMPLO 6

15. Ester pivalamidometílico del ácido 6-fenoxiacetamido-penicilánico (336/249).



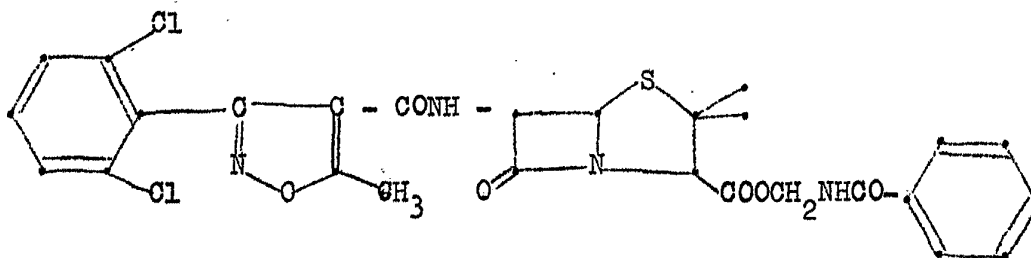
25. Se adiciona, a 0°C y bajo agitación, 1,2 g (8 mM) de cloruro de pivalamidometilo a una suspensión de 3,89 g (10 mM) de sal potásica de penicilina V en 20 cc de dimetilformamida. Al cabo de 45 minutos se ajusta el valor pH a 5-6 con trietilamina y se vier-

423178

te todo ello en 500 cc de agua y hielo. Se filtra el producto, se lava con agua y se seca bajo vacío. Se obtiene 1,8 g de producto de punto de fusión 132-134°C.

EJEMPLO 7

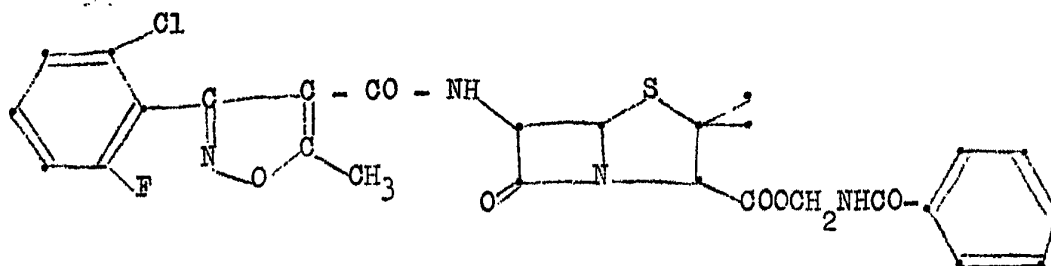
5. Ester benzamidometílico de 3-(2',6'-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina



10. Se disuelve 1,53 g (3 mM) de sal sódica de dicloxacilina en 15 cc de dimetilformamida y luego se adicionan 0,510 g de benzamidoclorometano a 0°C. Se agita durante 1 hora y se calienta hasta la temperatura del ambiente. Se vierte la mezcla reaccional en agua y se filtra el precipitado. Se seca bien bajo vacío el producto húmedo y de este modo se obtienen 2 g de producto con punto de fusión de 105°-107°C.
- 15.

EJEMPLO 8

20. Ester benzamidometílico de 3(2'-cloro-6'-fluoro)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina



423178

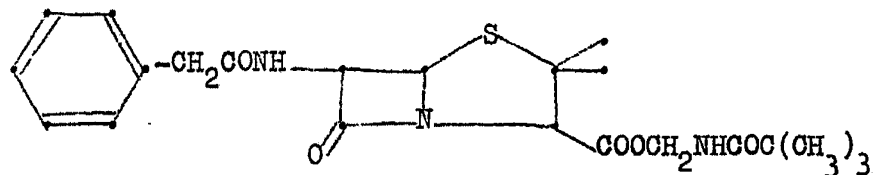


5. Se adicionan, a 10°C, 0,425 g (2,5 mM) de benzamidoclorometano a una solución de 0,900 g (2 mM) de sal sódica de flucloxacilina en 10 cc de dimetilformamida y se agita durante 90 minutos. Se adicionan 100 cc de agua y hielo, se extrae la mezcla con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se evapora "en vacío" hasta sequedad. Se disuelve el residuo en un poco de acetona y se precipita el producto con la adición de agua. Se filtra y se seca a fondo, obteniéndose 0,600 g de producto. Punto de fusión 94° - 96°C.
- 10.

EJEMPLO 9

Ester pivalamidometílico del ácido 6-fenilacetamido-penicilánico

15.



20.

25.

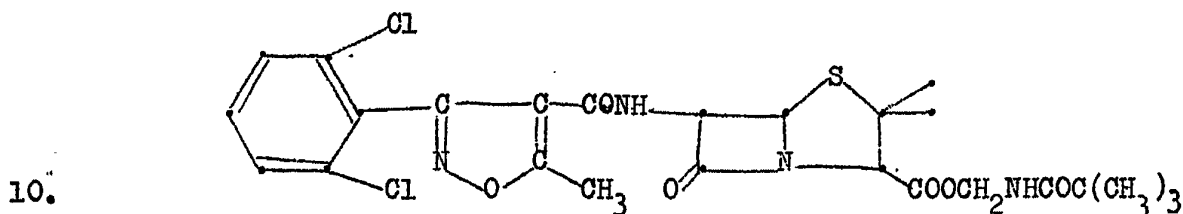
Se adicionan, a 0°C y con agitación, 0,420 cc de trietilamina a una solución de 0,89 g de sal sódica de penicilina G en 10 cc de dimetilformamida y, a continuación se adicionan 0,375 g de cloruro de pivalamidometilo. Se agita todo ello durante 60 minutos y se deja que se eleve la temperatura hasta el valor ambiente durante 30 minutos. Se enfría la solución, se le adicionan 50 cc de agua y hielo y luego se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico

423178

anhidro y se evapora bajo vacío hasta sequedad. Se recoge con éter obteniéndose 0,450 g del producto deseado. Punto de fusión 145-147°C.

EJEMPLO 10

5. Ester pivalamidometílico de 3-(2',6'-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina

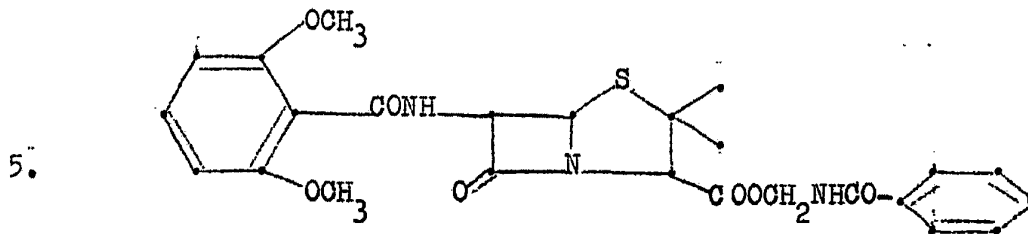


15. Se adicionan, a 5°C, 300 mg de pivalamidocloro-
metano a una solución de 1,02 g (2 mM) de sal sódica
de dicloxacilina en 10 cc de dimetilformamida y se deja
que la temperatura alcance el valor del ambiente durante
60 minutos. Se enfría de nuevo a 5°C, se le adicionan
50 cc de agua y hielo y se agita el conjunto durante 10
minutos. Se filtra el precipitado y se seca bien bajo
vacío. Se obtienen 0,640 g de producto que tiene las
características siguientes: Punto de fusión 92°-95°C;
20. IR (BKr) : 1780 (C = O beta-lactama) y 1740 cm⁻¹
(C = O éster). RMN (CDCl₃) : δ = 1,16 (s, 9 H, C(CH₃)₃);
4,31 (s, 1H, C(3)H), 5,32 (d, J = 7Hz, 2H, COO-CH₂-NH),
5,45 (d, J = 4Hz, 1H, C(5)H) y 5,80 ppm (d, J = 4 Hz,
1H, C(6)H).

25. EJEMPLO 11

423178

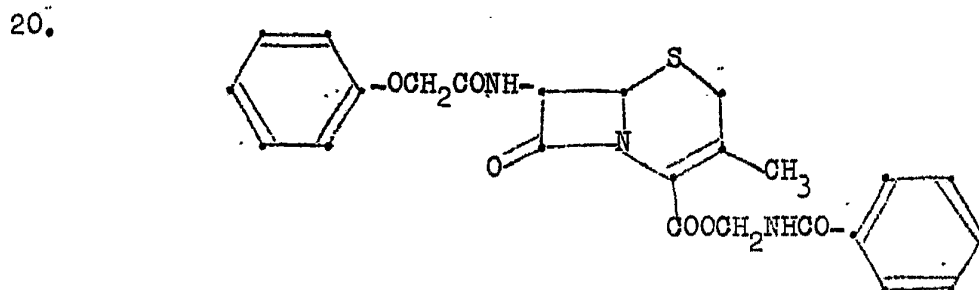
Ester benzamidometílico del ácido 6-(2',6'-dimetoxibenzamido)-penicilánico



10. Se adicionan durante 10 minutos, a 0°C, 0,425 g (2,5 mM) de benzamidoclorometano a una solución de 1,0 g de sal sódica de metecilina (2,5 mM) en 10 cc de dimetilformamida. Se deja reposar durante 90 minutos y luego, siempre a 0°C, se precipita el producto con agua y hielo. Se filtra y el sólido disuelto en acetato de etilo se lava con agua; se seca todo ello sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío hasta sequedad. De este modo se obtienen 0,95 g de producto. Punto de fusión 100° - 102°C.
- 15.

EJEMPLO 12

Ester benzamidometílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico



423178

- Se adicionan, a 0°C, 0,28 cc de trietilamina (2 mM) a una solución de 0,700 g (2 mM) de ácido 7-fenoxi-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 10 cc de acetona y, al cabo de 10 minutos, se adicionan 0,350 g
5. (2 mM) de benzamido-clorometano. Se deja reposar durante una hora, luego se enfría a 5°C, se adicionan 50 cc de agua, hielo y solución acuosa 1 N de bicarbonato sódico y se extrae todo ello con diclorometano. A continuación se lavan las fases orgánicas con la solución de bicarbonato
10. antes referida, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran; el producto precipita por concentración. Se obtienen 0,400 g de producto que tiene las características siguientes: Punto de fusión 185°-187°C, IR (KBr) : 1775 (C = O beta-lactama) y 1710 cm^{-1} (C = O éster).
15. RMN ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$: 5/1) : δ = 2,11 (s, 3H, = C (3)- CH_3), 5,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H, C(6)H), 5,60 (d, J = 7 Hz, 2H, $\text{COO}-\text{CH}_2-\text{NH}$), 5,72 (q, J = 4,8, 1H, C(7)H) y 6,8 - 8,1 ppm (m, 10 H, H aromático).

= . =

N O T A

20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 20358 A/73 del 14 Febrero 1973.

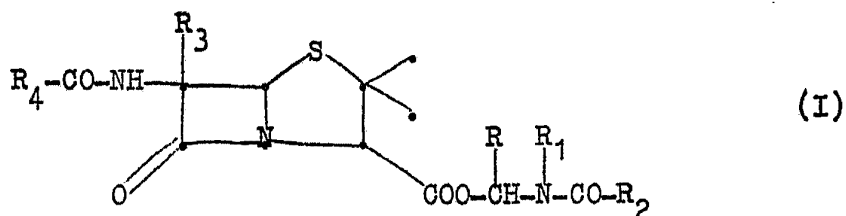
1. Procedimiento para la preparación de ésteres



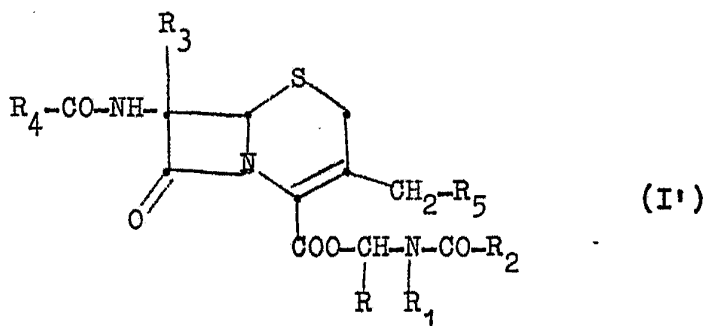
423178

acilamidométicos de penicilinas y cefalosporinas y particularmente, ésteres acilamidométicos derivados de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) y del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) de la fórmula I y I':

5.



10.



15.

en donde

R y R₁ son iguales o diferentes y representan hidrógeno y un radical de alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono;

20.

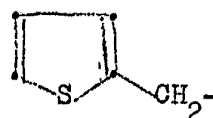
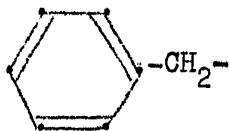
R₂ se elige del grupo constituido por hidrógeno, un radical alquílico lineal o ramificado y un radical cicloalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, un radical fenílico y naftílico heterocíclico mononuclear elegido del grupo constituido por pirrolilo, tienilo, furilo, piridilo;

25.

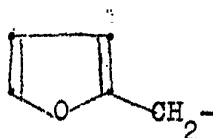
R₃ es hidrógeno o metoxilo;

423178

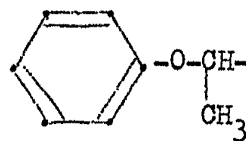
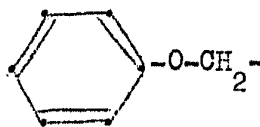
R₄ se elige del grupo constituido por los radicales siguientes:



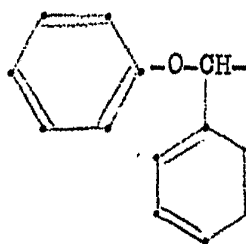
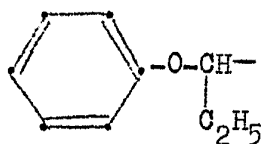
5.



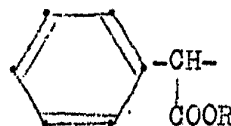
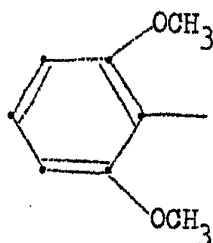
10.

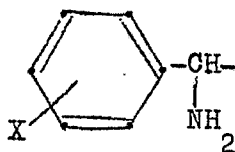


15.



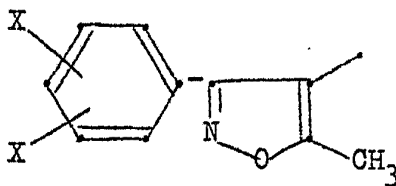
20.





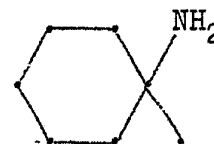
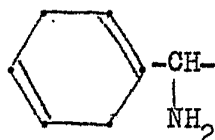
y sus derivados de la función amínica;

5.

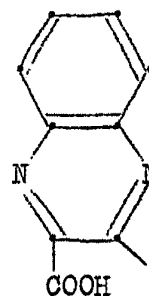
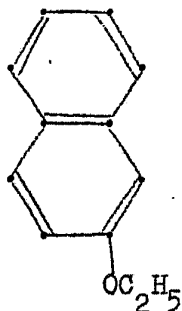


en donde X es hidrógeno, hidroxilo, amino, cloro y flúor;

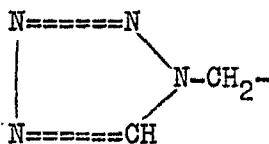
10.



15.



20.

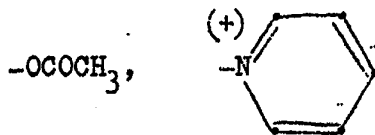


25.

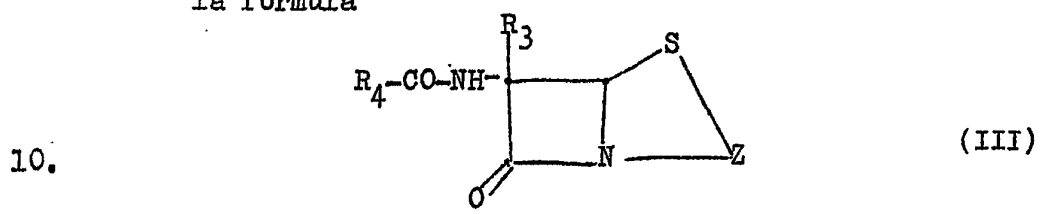
R₅ se elige del grupo constituido por hidrógeno y por los resultados siguientes:



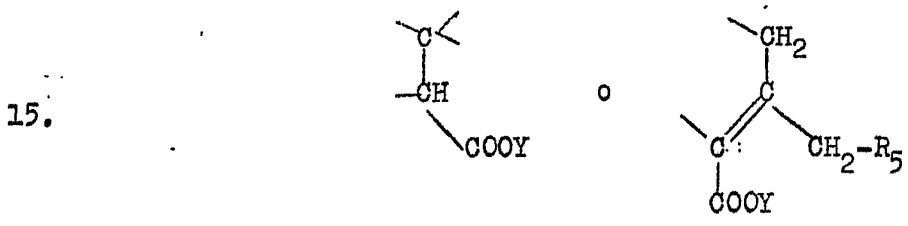
423178



5. caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula $\begin{matrix} X-CH-N-CO-R_2 \\ | \quad | \\ R \quad R_1 \end{matrix}$ (II) con un compuesto de la fórmula



en la que Z indica los radicales



y en donde

20. R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado que se ha indicado antes,
 Y es hidrógeno o un catión tal como un metal alcalino o amina terciaria y
 X es un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo, un hidroxilo, un radical aciloxílico o un resto alquil-

25. -o arilsulfónico

y porque los ésteres acilamidométicos así formados se aíslan o purifican como tales o se transforman en



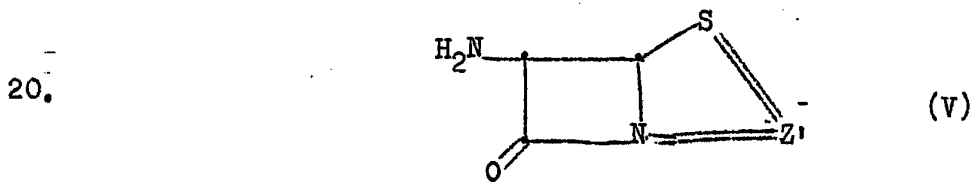


sales con ácidos aceptables en farmacia.

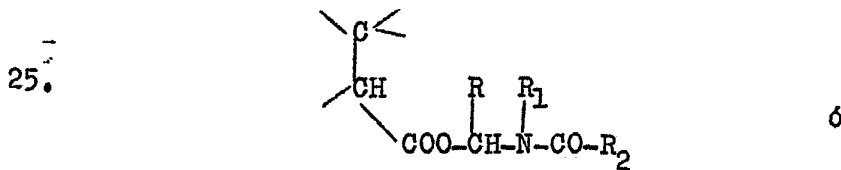
5. 2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de condensación entre II y III se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico polar apropiado tal como dimetilformamida, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, en donde uno, por lo menos, de los dos reactivos es soluble generalmente cuando se opera a baja temperatura comprendida entre 5° y +20°C.

10. 3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se lleva a cabo en presencia de dicitclohexilcarbodiimida cuando X es un hidroxilo e Y es un hidrógeno.

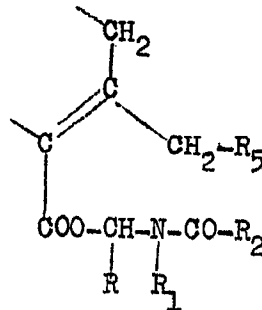
15. 4. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una alternativa del mismo se hace reaccionar un agente acilante de la fórmula R₄ - COX (IV) con un éster acilamidometílico de 6-APA, 7-ACA y 7-ADCA de la fórmula



en donde Z' indica los radicales



423178



y en donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

10. y porque los ésteres acilamidometílicos así formados se aíslan y purifican como tales o se transforman en sales con ácidos aceptables en farmacia.

5. Procedimiento para la preparación de ésteres acilamidometílicos de penicilinas y cefalosporinas.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 FEB. 1974

P. a. JAIME ISERN

P. P.

Firmado: FELIPE PRIETO

