

429.817



PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: SC 4310.

CO7D

Memoria Descriptiva

sobre:

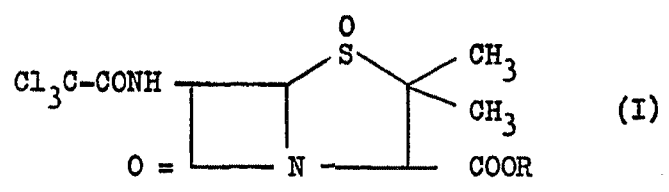
Procedimiento para preparar derivados del ácido
tricloroacetamido-6 penicilánico.

=====

Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en 22,
avenue Montaigne, 75008 PARIS, Francia.

=====

El presente invento se refiere a un procedimien-
to de preparación de un nuevo derivado del ácido triclo
roacetamido-6 penicilánico de fórmula general:

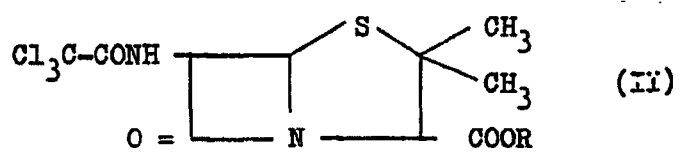


5

En la fórmula general (I), R representa un grupo protector de la función ácida tal como un radical metilo, t.butilo, tricloro-2,2,2 etilo, bencilo, p.metoxibencilo, p.nitrobencilo ó fenacilo.

10

Según el presente invento, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse por oxidación de un producto de fórmula general:



15

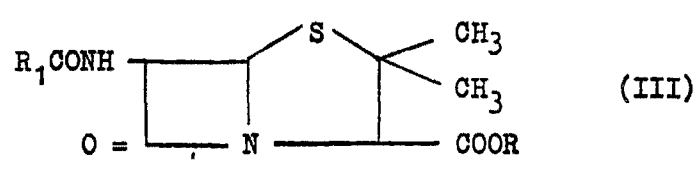
en la cual R se define como anteriormente.

20

Esta oxidación puede efectuarse según los métodos habituales que se utilizan para oxidar en sulfóxido los derivados del ácido amino-6 penicilánico. Generalmente se utiliza agua oxigenada, un perácido orgánico tal como ácido p.nitroperbenzónico, ó el periodato de sodio.

25

Los productos de fórmula general (II) pueden obtenerse por sustitución del radical R₁CO- de un derivado de la penicilina de fórmula general:



30

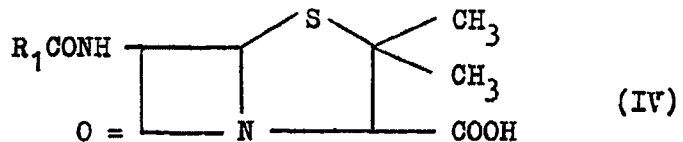
en la cual R y R₁ se definen como anteriormente, por el radi-



cal tricloroacetilo.

Esta sustitución puede efectuarse bien sea en las condiciones descritas anteriormente para la transformación de un producto de fórmula general (II) en producto de fórmula general (I), bien por adición de la sal de un metal alcalino, tal como la sal de potasio, del ácido tricloroacético sobre el iminocloruro del derivado de la penicilina de fórmula general (III).

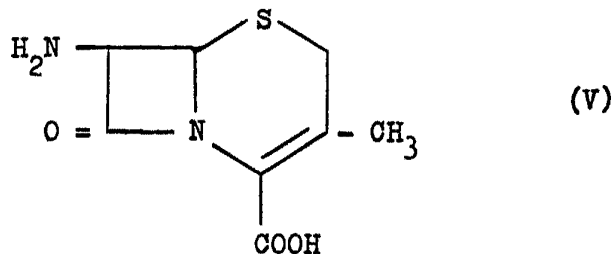
Los productos de fórmula general (III) pueden obtenerse por esterificación de una penicilina de fórmula general:



en la cual R_1 representa un radical bencilo (penicilina G) ó un radical fenoximetilo (penicilina V).

Esta esterificación puede efectuarse según los métodos habituales utilizados en química orgánica para la introducción de un grupo protector de una función carboxilo sin tocar el resto de la molécula.

Los nuevos productos según el invento son útiles como intermediarios en la preparación del ácido amino-7 desacetoxi-3 cefalosporánico ó "7-ADCA" que responde a la fórmula:

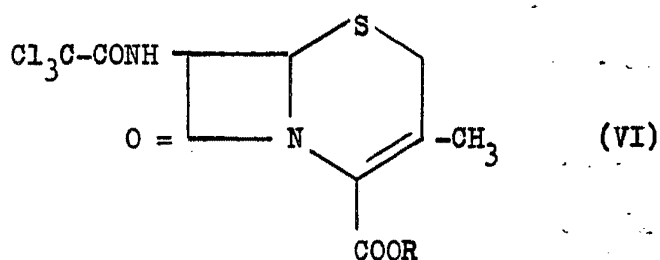


y que constituye una materia prima utilizada en la prepara-



ción de la cefalexina y de derivados semi-sintéticos de la cefalosporina que presentan una actividad antibiótica notable.

Para preparar la "7-ADCA" a partir de un producto de fórmula general (I), se transpone este último en un derivado de la cefalosporina de fórmula general:



15 en la cual R se define como anteriormente, y después se reemplazan los radicales tricloroacetilo y R por átomos de hidrógeno.

La transposición del sulfóxido de fórmula general (I) en derivado del ácido desacetoxi-3 cefalosporánico de fórmula general (VI) puede efectuarse por caldeo en medio ácido anhidro.

20 Con preferencia, el sulfóxido de fórmula general (I) es caldeado en un disolvente orgánico inerte tal como la dimetilacetamida, el dioxano, el benceno ó sus mezclas en presencia de un ácido orgánico ó mineral ó una de sus sales ácidas tal como el ácido metanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido fosfórico ó el monofosfato de piridino a la temperatura de reflujo del medio reaccional, eliminando con todo el agua formada en el curso de la reacción.

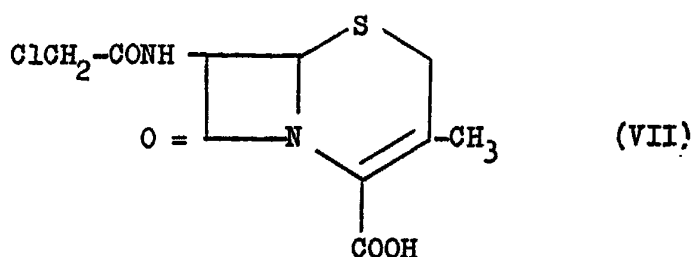
25 Según los significados de R, el reemplazamiento de los radicales tricloroacetilo y R del producto de fórmula general (VI) por átomos de hidrógeno puede efectuarse bien sea

30



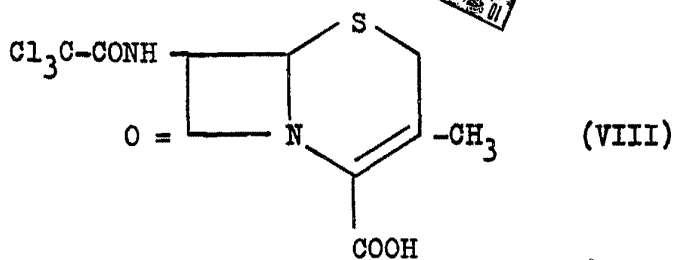
reemplazando en primer lugar el radical R y después el radical tricloroacetilo, bien, contrariamente, reemplazando en primer lugar el radical tricloroacetilo y después el radical R.

5 Cuando, en la fórmula general (VI), R representa el radical tricloro-2,2,2 etilo, se reemplaza en primer lugar este radical por un átomo de hidrógeno transformando simultáneamente el radical tricloroacetilo en radical monocloroacetilo por tratamiento del producto de fórmula general (VI) por el zinc en ácido acético para obtener el producto de fórmula:



de la cual se reemplaza el radical monocloroacetilo por un átomo de hidrógeno por tratamiento por la tiourea en medio acuoso según el método de J. D. COCKER et coll., J. Chem. Soc. 5015 (1.965).

20 Cuando, en la fórmula general (VI), R es otro que no sea el radical tricloro-2,2,2 etilo, se reemplaza en primer lugar el grupo protector R por un átomo de hidrógeno por los métodos habituales utilizados para liberar un ácido de su éster sin tocar el resto de la molécula como hidrólisis en medio ácido, con preferencia en presencia de ácido, con preferencia en presencia de ácido trifluoroacético, hidrogenólisis
25 ó la acción de un tiofenolato alcalino, para obtener el producto de fórmula:

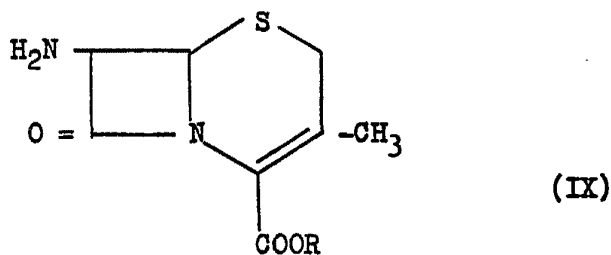


de la cual se reemplaza el tricloroacetilo por un átomo de hidrógeno por tratamiento por un borohidruro alcalino, tal como el borohidruro de sodio ó de potasio, en medio etanólico según el método de F. WEYGAND, Chem. Ber. 103, 2437 (1.970).

10

Cuando, en la fórmula general (VI), R es otro que no sea los radicales tricloro-2,2,2 etilo ó fenacilo, se reemplaza en primer lugar el radical tricloroacetilo por un átomo de hidrógeno por tratamiento por un borohidruro alcalino, tal como el borohidruro de sodio ó de potasio, en medio etanólico para obtener un producto de fórmula general:

15



en la cual R se define como anteriormente, reemplazándose el radical R por un átomo de hidrógeno por los métodos habituales utilizados para liberar un ácido de su éster sin tocar el resto de la molécula, como hidrólisis en medio ácido, con preferencia en presencia de ácido trifluoroacético ó hidrogenólisis.

25

Los ejemplos siguientes, facilitados a título no limitativo, muestran como el invento puede ponerse en práctica.

30



En estos ejemplos, las principales bandas de absorción infrarroja de los productos se caracterizan por sus números de ondas expresados en cm^{-1} .

EJEMPLO 1

5 A una solución enfriada a -2°C de 4,9 g de tricloroacetamido-6 penicilinato de tricloroetilo en 50 cm^3 de cloroformo, se agrega gota a gota con agitación una solución de 2,02 g de ácido p.nitroperbenzoico al 98 % en 150 cm^3 de cloroformo. Se agita a continuación durante 2 horas a 0°C y después se filtra el ácido p.nitrobenzoico precipitado. Se lava el filtrado por 2 veces 100 cm^3 de una solución de bicarbonato de sodio al 5 % y por dos veces 100 cm^3 de agua y después se seca en sulfato de sodio. Tras filtración y concentración en seco a presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C , se recupera el residuo por 100 cm^3 de éter dietílico. Tras filtración y secado se obtiene 2,6 g de 1β -óxido de 6β -tricloroacetamidope nicilinato de tricloroetilo cuyas características son las siguientes:

20 $R_f = 0,59$ (Silicagel; cloroformo-acetato de etilo (80 - 20 en volumen)).

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = +143^{\circ}$ ($c = 0,908$; cloroformo).

Análisis: Calculado %: C 28,32; H 2,38; N 5,50; S 6,30;
Cl 41,79

Hallado: C 28,8; H 2,45; N 5,3; S 5,8; Cl 41,1.

25 Espectro de RMN (CDCl_3)

1,36 (S, 3H)- CH_3 ; 1,85 (S, 3H)- CH_3 ; 4,7 y 5,05 (AB, $J = 13$, 2H)- $\text{COOCH}_2\text{CCL}_3$; 4,85 (S, 1H)-H en 3; 5,15 (D, $J = 4,5$, 1H)-H en 5; 5,95 (DD, $J = 4,5$ y 10, 1H)-H en 6; 8,45 (D, $J = 10$, 1H)-NH-.

30 Espectro infra-rojo (determinación en solución en bromoformo)



3350, 1715, 1505: amida; 1800: carbonilo de β -lactama; 1762, 1275, 815: éster; 1035: sulfóxido; 1390, 1370: gem-dimetilo.

El tricloroacetamido-6 penicilanato de tricloroetilo puede prepararse por uno u otro de los métodos siguientes:

5

a) A una solución enfriada a -10°C de 4,65 g de éster tricloroetílico de la penicilina G en 26 cm^3 , de piridina, se agrega, gota a gota, en 4 minutos y agitando fuertemente,

10

$2,48\text{ cm}^3$ de cloruro de tricloroacetilo. Se agita a continuación durante 1 hora a una temperatura comprendida entre -4°C y -2°C . Se vierte después la mezcla reaccional en 50 cm^3 de agua helada y luego se recupera el producto pastoso que se deposita por 50 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica por 3 veces 25 cm^3 de agua y después se seca con sulfato de sodio. Tras filtración y concentración en seco a

15

presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C , se disuelve el residuo obtenido en 20 cm^3 de benceno y se cromatografía sobre una columna de 75 g de gel de sílice (0,05 - 0,20 mm, pH neutro; diámetro de la columna: 2,4 cm; altura 14 cm). Se eluye por 6 litros de benceno recogiendo fracciones de 50 cm^3 . Las fracciones 25 a 75 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C . Se obtiene 0,85 g de tricloroacetamido-6 penicilanato de tricloroetilo.

20

25

b) A una solución mantenida a -10°C de 54,6 g de éster tricloroetílico de la penicilina G en 1.300 cm^3 de tolueno, se agrega 27 cm^3 de piridina anhidro, y después gota a gota en 40 minutos y a una temperatura comprendida entre -5°C y -2°C una solución de 18,3 g de pentacloruro de fósforo en 330 cm^3 de tolueno anhidro. La mezcla reaccional se agita durante 1 hora a una temperatura próxima de -2°C y después se vierte en 500 cm^3 de agua helada con agitación. Tras decantación

30



se lava la fase orgánica sucesivamente y con rapidez con 250
cm³ de una solución saturada helada de cloruro de sodio, y
después con 250 cm³ de una solución helada de bicarbonato de
sodio al 5 % y por 250 cm³ de una solución saturada helada
de cloruro de sodio. Tras secarlo a 0°C en sulfato de magne-
sio y proceder a su filtración, se agrega al filtrado una so-
lución de 20 g de tricloroacetato de potasio en 1 litro de
acetonitrilo y se agita durante 16 horas a una temperatura
próxima a los 20°C. La mezcla parda obtenida se concentra
en seco a una presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C y
se recupera el residuo por 200 cm³ de cloroformo. Se filtra
y cromatografía en una columna de 500 g de gel de sílice
(0,05 - 0,20 mm, pH neutro; diámetro de la columna, 5,5 cm,
altura: 50 cm). Se eluye por 10 litros de cloroformo reco-
giendo fracciones de 250 cm³. Se reúnen las fracciones 7 a
14 cuya evaporación a presión reducida (12 mm de mercurio) a
30°C proporciona 6 g de tricloroacetamido-6 penicilanato de
tricloroetilo en forma de sólido amarillo-claro.

Rf = 0,85 (silicagel; cloroformo-acetato de etilo (80 - 20 en
volumen)).

Espectro infra-rojo (determinación en solución en bromoformo)
3395, 1715, 1505: amida; 1782: carbonilo de β-lactama; 1760,
1230, 810: éster; 1395, 1367: gem-dimetilo.

Operando de la misma manera, pueden obtenerse los pro-
ductos siguientes:

- 1β-óxido de 6β-tricloroacetamidopenicilanato de p.metoxi-
bencilo en forma de un sólido amarillo-claro cuyas caracterís-
ticas son las siguientes:

Rf = 0,50 (silicagel; cloroformo - acetato de etilo (80 - 20
en volumen)).



Análisis: Calc. %: C 43,43; H 3,85; N 5,63; S 6,44; Cl 21,37

Tr. : C 43,6 ; H 3,80; N 6,0 ; S 6,35; Cl 21,5

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = +162^\circ$ (c = 1,04; cloroformo).

Espectro de RMN (CDCl₃).

5 1,10 (S, 3H)-CH₃; 1,70 (S, 3H)-CH₃; 3,80 (S, 3H)-OCH₃; 4,68 (S, 1H)-H en 3; 5,12 (D, J = 4,5, 1H)-H en 5; 5,10 y 5,25 (AB, J = 12, 2H)-COOCH₂-; 5,88 (DD, J = 10 y 4,5, 1H)-H en 6; 6,90 y 7,30 (AB, J = 9, 4H)-C₆H₄-; 8,50 (D, J = 10, 1H)-NH-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución de cloroformo)

10 3350, 1720, 1515: amida; 2838, 1245, 1030, 820: p.metoxifenilo; 1800: carbonilo de β-lactama; 1745, 1200: éster; 1390, 1368: gem-dimetil; 1030: sulfóxido; 820: triclorometilo.

- 1β-óxido de 6β-tricloroacetamidopenicilano de fenacilo en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

15 R_f = 0,45 (silicagel; cloroformo - acetato de etilo (80 - 20 en volumen)).

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = -139 \pm 2^\circ$ (c = 1,25; cloroformo).

Espectro de RMN(CDCl₃).

20 1,58 (S, 3H)-CH₃; 1,90 (S, 3H)-CH₃; 4,85 (S, 1H)-H en 3; 5,20 (D, J = 4,5, 1H)-H en 5; 5,1 y 5,75 (AB, J = 18, 2H)-COOCH₂-CO-; 5,92 (DD, J = 4,5 y 10)-H en 6; 7,4 a 7,90 (masivo, 5H)-C₆H₅; 8,50 (D, J = 10, 1H)-NH-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución de bromoformo)

25 3340, 1712, 1505: amida; 1798: carbonilo de β-lactama; 1752, 1195: éster; 1697: cetona; 1387, 1367: gem-dimetilo; 960: sulfóxido; 812: triclorometilo.

EJEMPLO 2

30 El "7-ADCA" puede obtenerse a partir de 1β-óxido de 6β-tricloroacetamidopenicilano de tricloroetilo operando



de la forma siguiente:

5 a) Se calienta a reflujo y durante 18 horas una solución de 5,09 g de 1 β -óxido de 6 β -tricloroacetamidopenicilinato de tricloroetilo y de 1,21 g de ácido metanosulfónico en una mezcla de 330 cm³ de benceno y de 60 cm³ de dimetilacetamida, eliminándose el agua formada en el curso de la reacción a medida de su formación por paso del condensado sobre cloruro de calcio antes de su reintroducción en el medio reaccional.

10 Se diluye la mezcla reaccional de color pardo en 400 cm³ de benceno y se vierte en 1 litro de agua destilada que contiene 2 g de bicarbonato de sodio. Tras decantación, se lava la fase orgánica por 3 veces 400 cm³ de agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra a presión reducida (12 mm de mercurio) a 40°C hasta un volumen de 10 cm³. La solución así obtenida es cromatografiada en una columna de 75 g de gel de sílice (0,05 - 0,20 mm, pH neutro; diámetro de la columna: 2 cm, altura: 39 cm). Se eluye por benceno recogiendo fracciones de 50 cm³. Se recogen las fracciones 37 a 150 cuya evaporación a presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C proporciona 2,33 g de metil-3 oxo-8 tricloroacetamido-7 tricloroetoxicarbonilo-2 tia-5 aza-1 biciclo-(4,2,0) octano-2 en forma de un sólido marrón claro cuyas características son las siguientes:

25 Rf = 0,63 (silicagel; cloroformo - acetato de etilo (80 - 20 en volumen)).

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (c = 0,5; cloroformo).

Análisis: Calc. %: C 29,35; H 2,05; N 5,71; S 6,53; Cl 43,32

Tr. : C 29,4 ; H 2,2 ; N 5,65; S 6,45; Cl 43,3

30 Espectro de RMN (CDCl₃).



2,25 (S, 3H)-CH₃; 3,35 y 3,55 (AB, J = 18, 2H)-SCH₂-; 4,80 y 4,95 (AB, J = 14, 2H)-COOCH₂CCl₃; 5,12 (D, J = 5, 1H)-H en 6; 5,70 (DD, J = 5 y 8, 1H)-H en 7; 7,75 (D, J = 8, 1H)-NH-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución en bromoformo)

5 3400, 1720, 1510: amida; 1782: carbonilo de β-lactama; 1725, 1212, 820: éster; 1635: doble enlace etilénico.

b) A una solución enfriada a 3°C de 0,982 g de metil-3 oxo-8 tricloraacetamido-7 tricloraetoxicarbonilo-2 tia-5 aza-1 biciclo-(4,2,0) octano-2 en 25 cm³ de dimetilformamida y 1,5 cm³ de ácido acético, se agrega en una sola vez 1,16 g de zinc en polvo fino. Se agita en 5 minutos a 3°C y se deja a continuación llegar en 2 horas a una temperatura próxima a los 20°C.

15 Se filtra la mezcla reaccional, se lava el sólido por 3 veces 25 cm³ de dimetilformamida y se vierte el filtrado en 200 cm³ de agua helada. Se acidifica por acción de 12 cm³ de ácido clorhídrico normal, y se extrae por 3 veces 250 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica es lavada por 3 veces 100 cm³ de agua, secada en sulfato de sodio, filtrada y concentrada a presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. Se recupera el residuo por 2 veces 50 cm³ de éter de petróleo (P.E. = 40 - 60°C) y se cristaliza en forma de un sólido blanco. Se filtra, se lava el sólido por 2 veces 20 cm³ de éter de petróleo y se seca. Se obtiene 560 mg de carboxi-2 cloro-acetamido-7 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo-(4,2,0) octano-2.

25 Rf = 0,64 (silicagel; acetona - ácido acético (95 - 5 en volumen)).

Análisis: Calc. %: C 41,25; H 3,79; N 9,65; S 11,00; Cl 12,40

30 Tr. %: C 41,45; H 3,95; N 9,8 ; S 10,0 ; Cl 12,6.



Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ ($c = 0,96$; dimetilformamida).

Espectro de RMN (DMSO d_6).

2,03 (S, 3H)-CH₃; 3,35 y 3,55 (AB, 2H)-SCH₂-; 4,13 (S, 2H)-Cl-CH₂-; 5,05 (D, J = 5, 1H)-H en 6; 5,58 (DD, J = 5 y 8,5, 1H)-H en 7; 9,05 (D, J = 8,5, 1H)-CONH-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución en bromoformo)

3315, 1675, 1540: amida; 3200 a 2300, 1710: ácido carboxílico; 1765: carbonilo de β -lactama; 1620: doble enlace etilénico.

c) Una suspensión de 290,5 mg de carboxi-2 cloroaceta-
mido-7 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo (4,2,0) octano-2 en
8 cm³ de agua es llevada a un valor pH de 7 por adición de 1
cm³ de sosa normal. La solución obtenida es adicionada por
114 mg de tiourea y el conjunto es agitado a 30°C durante 48
horas.

Se deja a continuación la mezola reaccional a 4°C du-
rante 24 horas para favorecer la precipitación del "7-ADCA".
Tras filtración y secado, se recoge 150 mg de amino-7 carbo-
xi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo (4,2,0) octeno-2 ó
"7-ADCA" en forma de un sólido blanco.

Rf = 0,40 (silicagel); solución 0,5 M de cloruro de sodio).

Espectro de RMN (D₂O - NaHCO₃).

2,02 (S, 3H)-CH₃; 3,33 y 3,70 (AB, J = 18, 2H)-SCH₂-; 5,16
(D, J = 4,5, 1H)-H en 6; 5,53 (D, J = 4,5, 1H)-H en 7.

Espectro infra-rojo (comprimido KBr).

2850 a 1880, 1615: amina (sal interna); 1795: carbonilo de
 β -lactama; 1645: doble enlace etilénico; 1530: carboxi (sal
interna).

Este producto presenta características espectrales (in-
fra-rojo, RMN) idénticas a las de una muestra auténtica de

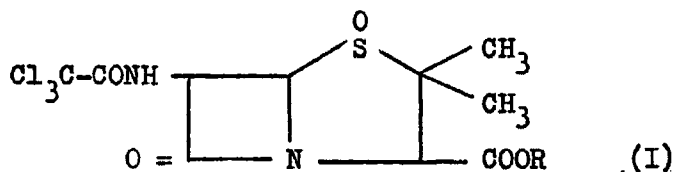


"7-ADCA".

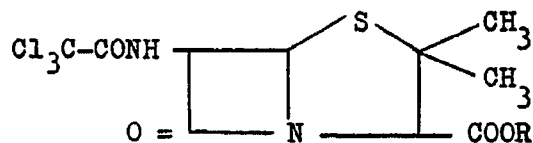
- N O T A -

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en
Francia, con fecha 6 de septiembre de 1.973, bajo el número
10 73 32 149, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que con-
ceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
constituye la esencia del referido invento y por lo que se
solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO TRICLOROACE-
15 TAMIDO-6 PENICILANICO; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados del ácido
tricloroacetamido-6 penicilánico, de fórmula general



25 en la cual R representa un grupo protector de la función áci-
da, caracterizado porque se oxida un producto de fórmula ge-
neral:

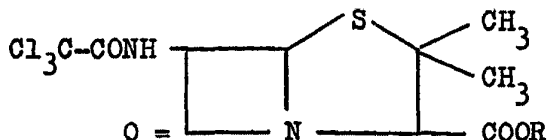


en la cual R se define como anteriormente.



5

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de un producto de fórmula general (I) en la cual R representa un radical metilo, t.butilo, tricloro-2,2,2 etilo, bencilo, p.metoxibencilo, p.nitro bencilo ó fenacilo, se oxida un producto de fórmula general:



10

en la cual R se define como anteriormente.

3^a.- Procedimiento para preparar derivados del ácido tricloroacetamido-6 penicilánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 15 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 9 OCT. 1974

RHONE-POULENC S.A.