

429.857



PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: SC 4313.

CO7D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar derivados del ácido
monocloracetamido-7 desacetoxi-3 cefalosporánico.

=====

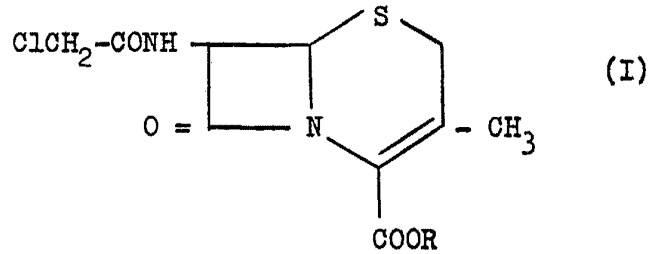
Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en
22, avenue Montaigne, 75008 PARIS, Francia.

=====

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento de preparación de nuevos derivados del ácido
monocloracetamido-7 desacetoxi-3 cefalosporánico de
fórmula general:



5



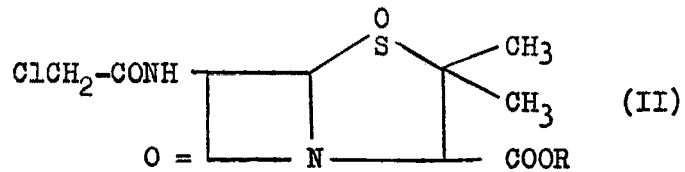
10

En la fórmula general (I), R representa un grupo protector de la función ácido tal como un radical metilo, t.butilo, bencilo o p.metoxibencilo.

15

Según la presente invención, los productos de fórmula general (I) pueden obtenerse:

- por transposición de un producto de fórmula general:



20

en la que R se define como antes.

25

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

30

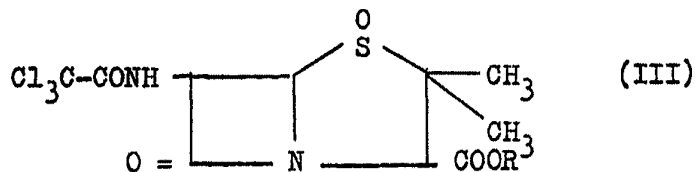
Con preferencia, el sulfóxido de fórmula general (II) se calienta en un disolvente orgánico inerte tal como dimetil acetamida, dioxano, benceno o sus mezclas, en presencia de un ácido orgánico o mineral o una de sus sales ácidas tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fosfórico o monofosfato de piridinio, a la temperatura de reflujo del medio reaccional, eliminando el agua formada durante la



reacción.

Los productos de fórmula general (II) pueden prepararse por acción del zinc en ácido acético sobre un producto de fórmula general:

5



10

en la que R se define como antes.

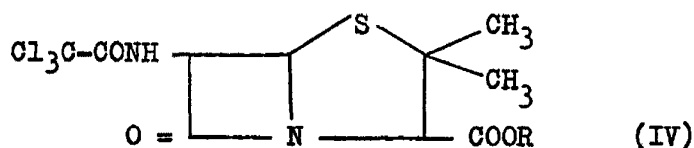
Generalmente, se opera a una temperatura comprendida entre -5 y $+20^{\circ}\text{C}$ y, eventualmente, en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida.

15

Los productos de fórmula general (III) pueden prepararse según los procedimientos siguientes:

1) - por oxidación de un producto de fórmula general:

20

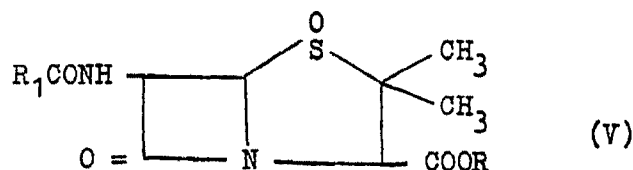


en la que R se define como antes.

25

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 el agua oxigenada, un perácido orgánico tal como el ácido p.nitroperbenzoico, o el peryodato de sodio.

2) - por sustitución del radical $\text{R}_1\text{CO}-$ de un derivado de la penicilina de fórmula general:

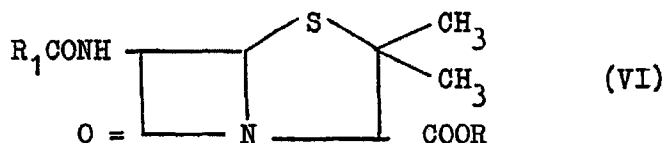


en la que R se define como antes y R₁ representa un radical bencilo o fenoximetilo, por el radical tricloroacetilo.

Esta sustitución puede efectuarse por acción del ácido tricloroacético bajo la forma de uno de sus derivados reactivos tal como un halogenuro o el anhídrido. Con preferencia, se utiliza el cloruro del ácido tricloroacético operando en un disolvente orgánico básico tal como piridina, a una temperatura comprendida entre -20 y +10°C.

10

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



20

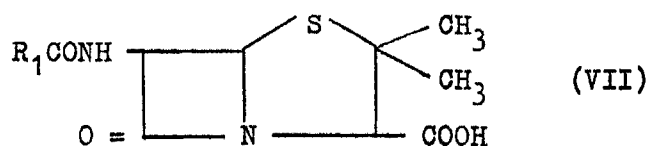
en la que R y R₁ se definen como antes, por el radical tricloroacetilo.

Esta sustitución puede efectuarse ya sea en las condiciones descritas antes para la transformación de un producto de fórmula general (V) en un producto de fórmula general (III) ya sea por acción 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 (VI).

25

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

30



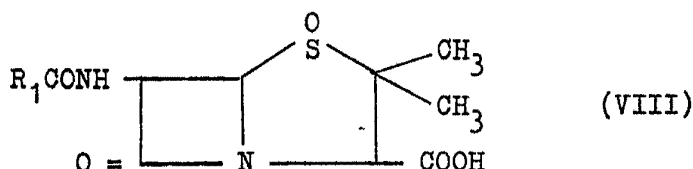
en la que R_1 representa un radical bencilo (penicilina G) o un radical fenoximetilo (penicilina V).

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 productos de fórmula general (V) pueden obtenerse:

a) - por oxidación de un derivado de la penicilina de fórmula general (VI) en las condiciones descritas antes para oxidar un producto de fórmula general (IV) en un producto de fórmula general (III).

b) - por esterificación de un derivado de la penicilina de fórmula general:



en la que R_1 se define como antes.

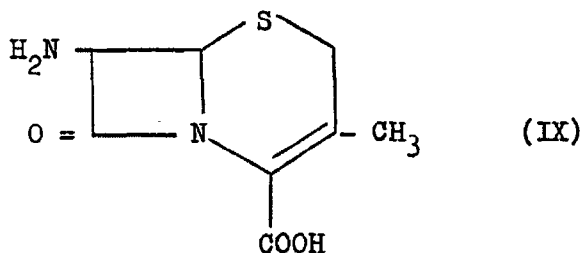
Esta esterificación puede efectuarse en las condiciones descritas antes para la preparación de un producto de fórmula general (VI) a partir de una penicilina de fórmula general (VII).

Los productos de fórmula general (VIII) pueden obtenerse por oxidación de una penicilina de fórmula general (VII) en las condiciones descritas antes para oxidar un producto de



fórmula general (IV) en un producto de fórmula general (III) pero con preferencia utilizando el metaperyodato de sodio.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de los productos de fórmula general (I) para la preparación del ácido amino-7 desacetoxi-3 cefalosporánico o "7-ADCA" que responde a la fórmula:



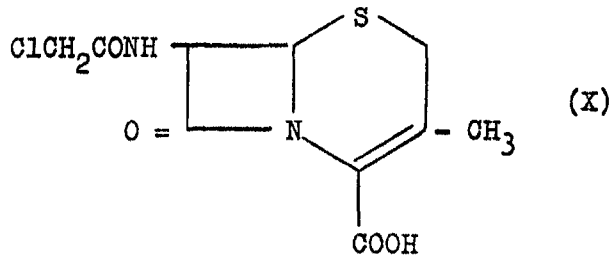
15 y que constituye una materia prima utilizada en la preparación de la cefalexina y de derivados semi-sintéticos de la cefalosporina que presentan una actividad antibiótica notable.

Según la invención, el "7-ADCA" puede obtenerse a partir de los productos de fórmula general (I) por sustitución de los radicales monocloroacetilo y R por átomos de hidrógeno.

20 La sustitución del radical monocloroacetilo y del radical R del producto de fórmula general (I) por átomos de hidrógeno puede efectuarse sustituyendo primero el radical R y luego el radical monocloroacetilo.

25 Generalmente, se sustituye el grupo protector R por un átomo de hidrógeno por los métodos habituales utilizados para liberar un ácido de su éster sin tocar al resto de la molécula tales como la hidrólisis en medio ácido, con preferencia en presencia de ácido trifluoracético, o la hidrogenólisis, para obtener un producto de fórmula:

30



10 de la que se sustituye el radical monocloroacetilo por un átomo de hidrógeno por tratamiento por la tiourea en medio acuoso según el método de J.D. COCKER y coll., J. Chem. Sec., 5015 (1965).

La presente invención se refiere igualmente al ácido amino-7 desacetoxi-3 cefalosporánico cuando éste se obtiene por utilización de un producto de fórmula general (I).

15 La presente invención permite preparar el "7-ADCA" a partir de una penicilina poco costosa y fácilmente accesible tal como la penicilina G. El resto fenilacetilo de la penicilina G puede ser fácilmente sustituido por el agrupamiento monocloroacetilo que favorece la transposición del sulfóxido de fórmula general (II) en un derivado de la cefalosporina de fórmula general (I) cuya sustitución de los grupos monocloroacetilo y R por átomos de hidrógeno se efectúa en condiciones tranquilas y con buenos rendimientos.

25 Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como puede ponerse en práctica la invención.

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

EJEMPLO 1

30 Se calienta a reflujo y durante 12 horas una solución



de 428 mg de 1 β -óxido de 6 β -cloroacetamidopenicilinato de p.metoxibencilo y de 0,09 cm³ de ácido metanosulfónico en una mezcla de 150 cm³ de benceno y de 30 cm³ de dimetilacetamida; el agua formada durante el curso de la reacción se elimina a medida de su formación por paso del condensado sobre cloruro de calcio antes de su reintroducción en el medio reaccional. Se vierte la mezcla reaccional enfriada en 100 cm³ de agua helada que tenga 100 mg de bicarbonato de sodio. Se decanta, se lava la fase orgánica por 4 veces 50 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra a seco bajo presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. El sólido obtenido se tritura en 50 cm³ de éter dietílico. Después de filtrar y secar, se recogen 170 mg de cloroacetamida-7 p.metoxibenciloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 cuyas características son las siguientes:

Rf = 0,45 [silicagel; cloroformo-acetato de etilo (80-20 en volúmenes)]₇.

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = +41,6^\circ$ (c = 1,44, cloroformo).

Espectro de RMN (CDCl₃)

2,15 (S, 3H)-CH₃; 3,30 y 3,40 (AB, J = 18, 2H)-SCH₂-; 3,80 (S, 3H)-OCH₃; 4,10 (S, 2H)-ClCH₂-; 4,95 (D, J = 4,5, 1H)-H en posición 6; 5,20 (S, 2H)-COOCH₂-; 5,72 (DD, J = 9 y 4,5, 1H)-H en posición 7; 6,85 y 7,30 (DD, J = 9,4H)-C₆H₄-; 7,40 (D, J = 9, 1H)-NH-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución en el bromoformo).

3402, 1682, 1515: amida; 2840, 1242, 1032, 820: p.metoxifenil; 1780: carbonilo de β -lactama; 1720, 1220: éster; 1640: doble enlace etilénico; 1362: metil.

El 1 β -óxido de 6 β -cloroacetamidopenicilinato de p.me



toxibencilo puede obtenerse de la forma siguiente:

A una solución enfriada a $+3^{\circ}\text{C}$ de 994 mg de 1β -óxido de 6β -tricloroacetamidopenicilano de p.metoxibencilo en 25 cm^3 de dimetilformamida y $1,5\text{ cm}^3$ de ácido acético, se añade en una sola vez y agitando 1,16 g de zinc en polvo. Se agita 5 minutos a $+3^{\circ}\text{C}$, luego 2 horas a una temperatura de $+20^{\circ}\text{C}$. Después de filtrar, la mezcla se vierte en 200 cm^3 de agua helada, el conjunto se ajusta a pH 2 por adición de ácido clorhídrico normal y se extrae por 3 veces 100 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava después por 5 veces 50 cm^3 de agua helada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo bajo presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C . Se obtienen así 700 mg de 1β -óxido de 6β -cloroacetamidopenicilano de p.metoxibencilo bajo la forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

$R_f = 0,28$ [silicagel; cloroformo-acetato de etilo (80-20 en volúmenes)].

Espectro de RMN (CDCl_3)

1,10 (s, 3H)- CH_3 ; 1,70 (s, 3H)- CH_3 ; 3,82 (s, 3H)- OCH_3 ; 4,08 (s, 2H)- ClCH_2 -; 4,68 (s, 1H)-H en posición 3; 5,02 (d, $J = 5, 1\text{H}$)-H en posición 5; 5,15 y 5,22 (ab, $J = 11, 2\text{H}$)- COOCH_2 -; 6,0 (dd, $J = 5$ y $10, 1\text{H}$)-H en posición 6; 6,9 a 7,3 (aa'bb' ; $J = 9, 4\text{H}$)- C_6H_4 -; 8,15 (d, $J = 10, 1\text{H}$)-NH-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución en bromoformo)

3375, 1680, 1515: amida; 2840, 1250, 1035, 822: p.metoxifenil; 1800: carbonilo de β -lactama; 1747, 1200: éster; 1390, 1370: gem-dimetil; 945: sulfóxido.

El 1β -óxido de 6β -tricloroacetamidopenicilano de p.metoxibencilo puede prepararse de la forma siguiente:

A una solución enfriada a -10°C de 42 g de 1β -óxido



de 6 β -fenilacetamidopenicilano de p.metoxibencilo en 250 cm³ de piridina anhidra, se añaden gota a gota en 30 minutos y agitando fuertemente, 22 cm³ de cloruro de tricloroacetilo. Se agita después durante 1 h 30' a una temperatura comprendida entre -4°C y -2°C. Se vierte la mezcla reaccional parda en 500 cm³ de agua a la que se ha añadido hielo picado. El depósito es un producto pastoso marrón. Después de eliminar la fase líquida por decantación, se tritura este producto en 200 cm³ de agua y se le vuelve a tomar en 1 litro de acetato de etilo. La fase orgánica se lava por 3 veces 500 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. El sólido obtenido se disuelve en 100 cm³ de benceno y la solución obtenida se cromatografía sobre una columna de 500 g de gel de sílice (0,05 - 0,20 mm, pH neutro; diámetro de la columna 6 cm., altura 43 cm). Se eluye sucesivamente por 1 litro de benceno, 6 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (99-1 en volúmenes), 10 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (98-2 en volúmenes) y 10 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (97-3 en volúmenes) recogiendo-se fracciones de 300 cm³. Las fracciones 34 a 56 se reúnen y concentran en seco bajo presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. Se obtienen 12,5 g de 1 β -óxido de 6 β -tricloroacetamidopenicilano de p.metoxibencilo bajo la forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes: Rf = 0,50 [silicagel; cloroformo-acetato de etilo (80-20 en volúmenes)].

Análisis: Calculado %: C 43,43; H 3,85; N 5,63; S 6,44;

Cl 21,37

30

Encontrado : 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)

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 en el bromoformo).

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

El 1 β-óxido de 6 β-fenilacetamidopenicilano de p.metoxibencilo puede obtenerse a partir de 69 g de éster p.metoxibencílico de la penicilina G en 750 cm³ de cloroformo y de 30 g de ácido p.nitroperbenzoico en 2 litros de cloroformo a -5°C. Después de recristalización en 100 cm³ de cloroformo al que se han añadido 300 cm³ de éter, se obtienen 51 g de 1 β-óxido de 6 β-fenilacetamidopenicilano de p.metoxibencilo bajo la forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN (CDCl₃).

1,05 (S, 3H)-CH₃; 1,65 (S, 3H)-CH₃; 3,56 (S, 2H)-CH₂CO-; 3,80 (S, 3H)-OCH₃; 4,60 (S, 1H)-H en 3; 4,93 (D, J = 5, 1H)-H en 5; 5,06 y 5,22 (AB, J = 12, 2H)-COOCH₂-; 5,98 (DD, J = 5 y 10, 1H)-H en 6; 7,1 (D, J = 10, 1H)-NH-; 6,9 y 7,30 (AB, J = 9, 4H)-C₆H₄-; 7,32 (S, 5H)-C₆H₅-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución en el bromoformo).

3395, 1680, 1510: amida; 1798: carbonilo de β-lactama; 1745, 1200: éster; 2838, 1245, 1030, 820: p.metoxifenil; 1030: sul-



fóxico; 1390, 1368: gem-dimetil.

EJEMPLO 2

Se obtiene el "7-ADCA" a partir del cloroacetamida-7 p.metoxibenciloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 operando de la forma siguiente:

a) - A 1 cm³ de ácido trifluoracético enfriado a 10°C, se añaden 41 mg de cloroacetamido-7 p.metoxibenciloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2: Se agita hasta disolución y se deja 30 minutos a +10°C. La mezcla se concentra después en seco bajo presión reducida (0,05 mm de mercurio) sin calentar y el residuo vuelve a tomarse por 20 cm³ de acetato de etilo. Se concentra nuevamente en seco bajo presión reducida (12 mm de mercurio) a 20°C y se toma el residuo por 10 cm³ de éter dietílico. Después de filtrar y secar, se obtienen 24 mg de carboxi-2 cloroacetamida-7 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 que presenta las características siguientes:

Rf = 0,64 [silicagel; acetona-ácido acético (95-5 en volúmenes)].

Análisis: Calculado %: C 41,25; H 3,79; N 9,65; S 11,00;

Cl 12,40

Encontrado : C 41,45; H 3,95; N 9,8; S 10,00;

Cl 12,6.

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

Espectro de RMN (DMSO d₆)

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 el bromoformo)



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

5 b) - Una suspensión de 290,5 mg de carboxi-2 cloroacetamido-7 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 en 8 cm³ de agua, se convierte en pH 7 por adición de 1 cm³ de sosa normal. La solución obtenida recibe 114 mg de tioúrea y el conjunto se agita a 30°C durante 48 horas.

10 Se deja después la mezcla reaccional a 4°C durante 24 horas para favorecer la precipitación del "7-ADCA". Después de filtrar y secar, se recogen 150 mg de amino-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 bajo la forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Rf = 0,40 [silicagel; solución 0,5 M de cloruro de sodio].

15 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)

20 2850 a 1880, 1615: amina (sal interna); 1795: carbonilo del β -lactama; 1645: doble unión etilénica; 1530: carboxi (sal interna).

Este producto presenta unas características espectrales (infra-rojo RMN) idénticas a las de una muestra auténtica de "7-ADCA".

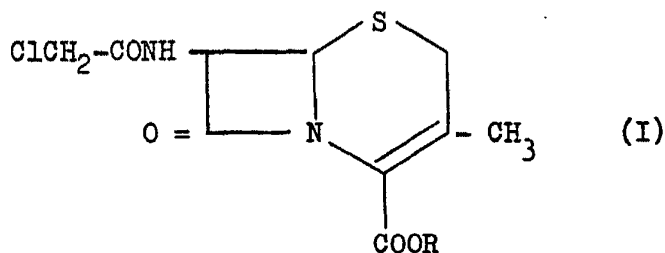
25 - N O T A -

30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el

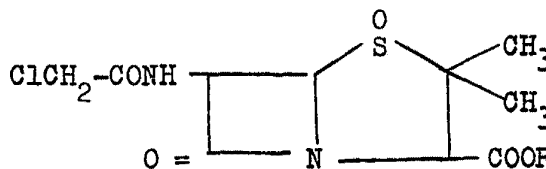


invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 6 de septiembre de 1973, bajo el número 73 32 152, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO MONOCLORACETAMIDO-7 DESACETOXI-3 CEFALOSPORANICO; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados del ácido monocloracetamido-7 desacetoxi-3 cefalosporánico, de fórmula general:



en la que R representa un grupo protector de la función ácido, caracterizado porque se calienta, en medio ácido anhidro, un producto de fórmula general:



en la que R se define como antes.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de un producto de fórmula (I) en la que R representa un radical metilo t-butilo, benci-

