

430108

memoria descriptiva

Int. Cl.: C07D//A61K

CLASE DE REGISTRO	Una Patente de Invención, por veinte años en España.
NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE	Yeda Research and Development Company, Ltd. - sociedad israelita -
RESIDENCIA Y DOMICILIO	Rehovot (Israel) P.O. Box 95.
OBJETO	"Procedimiento para la preparación de derivados de cefalosporina".
INVENTORES	Abraham PATCHORNIK y Fortuna HAVIV, ambos israelitas.
PRIGRIDAD	Solicitud patente USA Serial 400.560 del 25 de septiembre de 1973.

1 Compendio de la Exposición

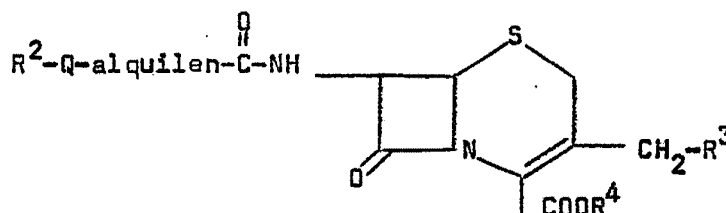
Los derivados novedosos de 7-(halometilaril)acetamidocefalosporina, útiles como agentes antibióticos.

5 Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con derivados de cefalosporina novedosos útiles como antibióticos y con los procedimientos para su preparación.

10 Descripción del Ramo Anterior

La Solicitud Holandesa Número 6916151, publicada el 29 de abril de 1.971, describe los compuestos de la siguiente fórmula general, en donde los substituyentes, tal y como se representan mediante R^2 y R^3 , pueden substituirse opcionalmente con un grupo alquililo:



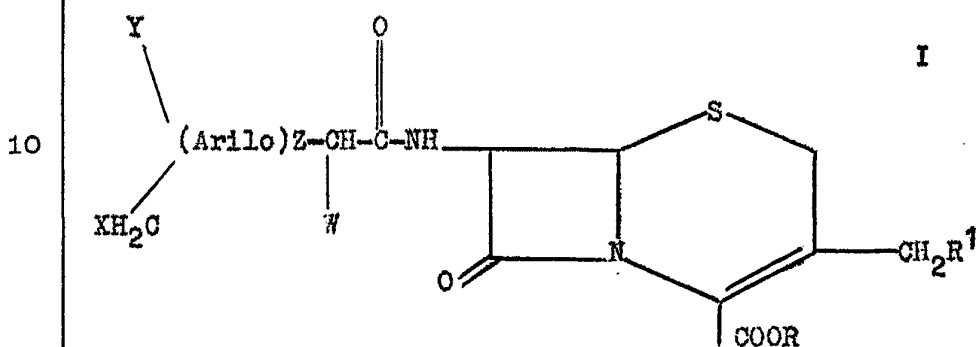
20 en donde R^2 representa tienilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, diazinilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzaxazolilo, y benzotriazolilo opcionalmente substituido, R^3 representa diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, triazolopiridilo, diazinilo y purinilo opcionalmente substituido; R^4 -
25 representa hidrógeno o un residuo de alcohol; y Q representa un enlace o azufre.

30 Todos los compuestos de la solicitud holandesa

1 anteriormente descrita, se substituyen en la posición 3 del
anillo de cefalosporina con un substituyente de metilento.
Esta solicitud, no describe ni sugiere los compuestos de la
presente invención.

5 Resumen de la Invención

Los compuestos de la siguiente fórmula general I,
son útiles como agentes antibióticos:



15 en donde Arilo representa fenilo o -2tienilo; X se seleccio
na de cloro, bromo o fluor, Y se selecciona de hidrógeno, -
cloro, bromo, alquilo inferior de cadena recta o de cadena -
ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior de 1
a 4 átomos de carbono y CH_2X , en donde X representa bromo,
20 cloro o fluor, quedando entendido que cuando Arilo represen
ta 2-tienilo, Y es hidrógeno; Z representa un enlace, oxige
no o azufre con el bien entendido de que cuando arilo es -
2-tienilo, Z es un enlace; W representa hidrógeno, metilo,
 NH_2 , OH, $-\text{COOH}$ o SO_3H , con el bien entendido de que cuando
25 z es oxígeno o azufre, W es otro que no sea OH; R represen
ta hidrógeno o un catión no tóxico farmacéuticamente acepta
ble o una carga de aniones; y R^1 representa hidrógeno o ace
toxi.

30 Las sales de adición de ácido notóxicas de los -
compuestos en donde W representa a NH_2 , tales como las sa-

1 les de adición del ácido mineral, por ejemplo, cloruro de
hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, sulfa
to, sulfamato y fosfato y las sales de adición de ácido or
5 gánicas, por ejemplo, lactato, acetato, citrato, oxalato,
succinato, benzoato, tartrato, fumarato, malato, mandelato
y ascorbato, se incluyen también dentro del alcance de es-
ta invención.

10 Quedan también, dentro del alcance de esta inven
ción, las sales notóxicas farmacéuticamente aceptables de
los compuestos de la fórmula general I en donde W represen
ta COOH o SO_3H , y los compuestos en donde R representa hi-
drógeno. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrati-
vas de estos derivados de ácidos son aminas primarias se-
cundarias o terciarias, por ejemplo, ciclohexilamina, etila
15 mina y piridina.

Los cationes farmacéuticamente aceptables que -
pueden estar presentes como el grupo R en los compuestos -
de la fórmula general 1 incluyen iones de metal alcalino,
por ejemplo ión de sodio, ión de potasio, ión de calcio, -
20 así como amonio y los cationes de amina orgánicos, por ejem
plo, grupos amonio de alquilo inferior, tales como trieti-
lamina y N-etilpiperidina.

Descripción Detallada de la Invención

25 Son ilustrativos de los grupos alquilo inferior
de cadena recta o de cadena ramificada, en donde Y puede re
presentar los compuestos de la fórmula general anterior 1
son: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y buti
lo terciario.

30 Son ejemplos ilustrativos de los grupos alcoxi -

1 inferior, en donde Y puede representar los compuestos de -
la fórmula general I; metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

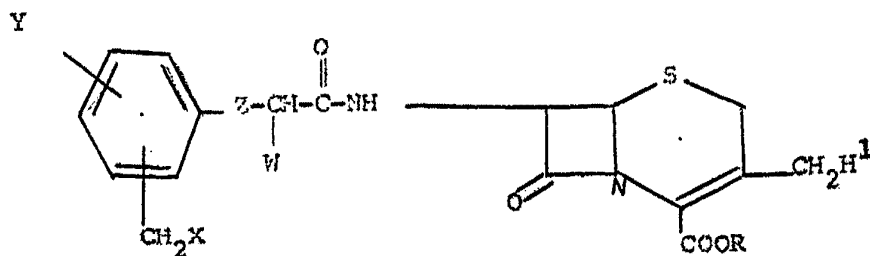
5 Cuando el grupo arilo en los compuestos de la fórmula general 1 representa fenilo, cada uno de los substituyentes $-CH_2X$ e Y, puede fijarse individualmente en cualesquiera de las posiciones 2 a 6 en el anillo de fenilo. Las posiciones preferidas de la fijación del grupo $-CH_2-X$, son las posiciones orto y para del grupo fenilo.

10 Cuando el grupo arilo en los compuestos de la fórmula general 1 representa tienilo, se fija a la mitad $-CH-$
|
W

en la posición 2 de los grupos tienilo. El substituyente, tal y como se presenta mediante $-CH_2-X$ se fija a su posición 4 ó 5 del grupo tienilo.

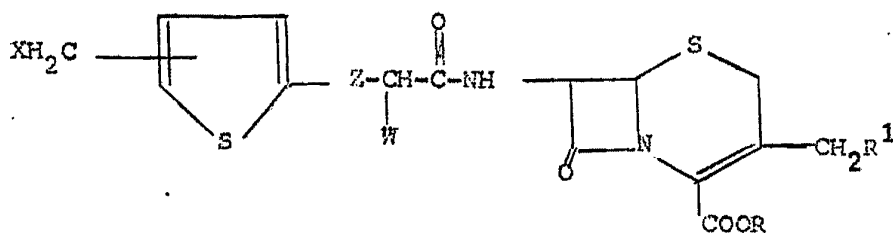
15 Es evidente que en la descripción que antecede, los compuestos de esta invención son derivados de cefalosporina substituidos con fenilo halometilado tal y como se representa mediante la siguiente fórmula general II,

II



o son derivados de cefalosporina substituidos con tienilo - halometilado, tal y como se representan mediante la siguiente fórmula general III.

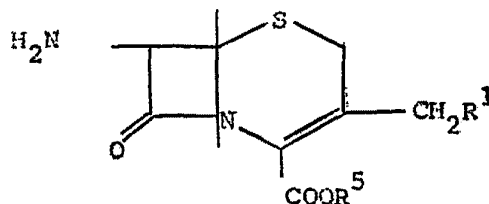
III



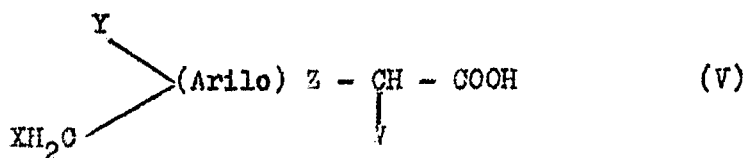
En las fórmulas generales anteriormente citadas - II y III, los distintos grupos substituyentes, tal y como se representa mediante Y, CH_2X , Z, W, R y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula General I.

Los compuestos de la fórmula general I se preparan copulando el ácido 7-aminocefalosporánico o un derivado del mismo que tiene la fórmula

(IV)



1 en donde R⁵ es hidrógeno o un catión no tóxico farmacéutica
mente aceptable y R¹ tiene el significado definido en la fór
mula general I, con un ácido de la siguiente fórmula V o un
equivalente funcional del mismo



10 en donde Arilo, Y, CH₂X, Z y W tienen los significados defi
nidos en la fórmula general I. Cuando el grupo substituyen
te W en la fórmula anterior V representa un grupo amino, se
emplean grupos de bloqueo apropiados, por ejemplo, ter-bu
toxicarbonilo, o carbobenciloxi para proteger la función de
amino. Dichos grupos de bloqueo se remueven después de la
15 reacción de copulación, mediante métodos generalmente conoci
dos en el ramo, por ejemplo, tal y como se describe en la
Patente Norteamericana de Lemieux y otros, Número 3.657.232.

Los equivalentes funcionales de los ácidos, tal y
como se representan mediante la fórmula V, incluyen los ha
luros de ácido, por ejemplo, cloruro de ácido, anhídrido de
20 ácidos, incluyendo anhídridos mezclados, por ejemplo, con
ácidos alquilfosfóricos, monoésteres alifáticos inferior
del ácido carbónico, o ácidos alquilo o arilsulfónicos. Ade
más, la azida de ácido o un éster activo o tioéster activo,
por ejemplo, con p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o ácido tio
25 acético, pueden usarse también o, el ácido libre, tal y co
mo se representa mediante la fórmula V, puede copularse con
el derivado del ácido 7-aminocefalosporánico, tal y como se
representa mediante la fórmula IV, después de hacer reaccio
30 nar el ácido con cloruro de N,N'-dimetilcloroforminio, me-

1 diante el uso de un reactivo de carbodiimida, por ejemplo -
N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida,
o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida.

5 La reacción de copulación se lleva a cabo por lo
general en presencia de un solvente. Los solventes apropia-
dos incluyen, acetato de etilo, acetona, dioxano, acetoni-
trilo, cloroformo, cloruro de etileno, tetrahidrofurano y -
dimetilformamida. Como solventes hidrofílicos, se emplean -
mezclas de estos solventes con agua y son también apropia-
10 dos para la reacción anteriormente citada. La reacción de -
copulación por lo general se lleva a cabo en presencia de -
una base, por ejemplo de un bicarbonato alcalino. La tempe-
ratura de la reacción puede variar de -10° a 100° C., y el
tiempo de reacción puede variar de aproximadamente 1 hora a
15 10 horas. Los productos de cefa losporina se aislan median-
te métodos convencionales.

20 Los compuestos de la fórmula general I pueden tam-
bién separarse, combinando un poliestireno modificado que -
contiene nitrofenol o grupos hidroxisuccinimida con un áci-
do de la fórmula General V y mezclando el ácido activado -
formado de esta manera como un compuesto de la fórmula gene-
ral IV mediante el procedimiento general descrito en la Pa-
tente Canadiense Número 892,580, expedida el 8 de febrero -
de 1972, substituyendo un compuesto de la fórmula general -
25 IV por los derivados del ácido penicilánico descritos en la
presente.

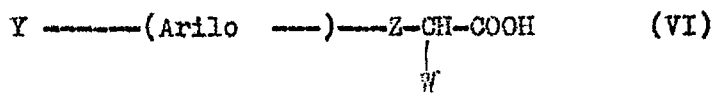
30 Las formas de la sal de la fórmula I, en donde R
es un catión farmacéuticamente aceptable, se preparan de la

1 manera reconocida en el ramo y pueden formarse in situ o ha-
ciendo reaccionar el ácido correspondiente con la base, por
ejemplo, bicarbonato de sodio o trietilamina.

5 Los isómeros ópticos individuales de los compues-
tos de la fórmula general I en donde W representa metilo, -
NH₂, OH, COOH o SO₃H están también incluidos dentro del al-
cance de esta invención.

10 Los compuestos de la fórmula general IV, es decir,
el ácido 7-amino-cefalosporánico y el ácido 7-aminodesaceto-
xicefalosporánico y las sales de los mismos, pueden obtener-
se comercialmente o pueden obtenerse de la Cefalosporcina -
C mediante procedimientos bien conocidos en el ramo.

15 Los ácidos aromáticos halometilados, tal y como se
representa mediante la fórmula general V, se preparan me-
diante halometilación directa del ácido, tal y como se re-
presenta mediante la siguiente fórmula VI:



20 en donde Arilo, Y, Z y W, tienen los significados definidos
en la fórmula general I. Cuando el grupo substituyente W en
los compuestos de la fórmula VI representa amino, el grupo
amino se protege mediante un grupo de bloqueo apropiado,
por ejemplo, un grupo acilo, tal como acetilo o trifluoaceti-
25 lo, antes de la reacción de halometilación. Al completarse
la reacción de halometilación, el grupo de bloqueo puede re-
moverse mediante hidrólisis de ácido por medio de los proce-
dimientos conocidos en el ramo.

30 Los derivados halometilados de los compuestos de

1 la fórmula VI se obtienen mediante varios métodos. Por ejem
plo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VI
con paraformaldehído en presencia de un ácido de Lewis, tal
como $ZnCl_2$, $AlCl_3$, $SnCl_4$, o $ClSO_3H$ en un solvente, tal como
5 éter de petróleo, cloroformo, tetracloruro de carbono o ben
ceno a una temperatura que varía de -10° a 100° C., durante
cuyo periodo de tiempo se hace burbujear hacia la mezcla de
reacción, gas de cloruro de hidrógeno o gas de bromuro de hi
drógeno, obteniéndose los compuestos de la fórmula general
10 V.

La reacción de un ácido de la fórmula VI con for
malina del 34 al 38 por ciento o ácido clorhídrico concen
trado, a temperaturas que varían de -10° a 100° C., durante
cuyo periodo de tiempo, burbujea a través de la mezcla de -
15 reacción, gas de cloruro de hidrógeno o gas de bromuro de -
hidrógeno, rinden también los compuestos de la fórmula gene
ral V.

Además, durante la reacción de un ácido de la fór
mula VI con trioxano en ácido acético o ácido fosfórico a -
20 temperaturas de -10° a 100° C., durante cuyo periodo de tiem
po se hace burbujear gas a través de la mezcla de reacción,
gas de bromuro de hidrógeno o gas de cloruro de hidrógeno,
se obtienen los compuestos de la fórmula general V. O la -
25 reacción de un ácido de la fórmula VI en presencia de un áci
do de Lewis, tal como aquellos descritos en lo que antecede,
con éter de clorometilo a temperaturas de -10° a 100° C., o
la reacción del ácido en ácido acético o en ácido sulfúrico
concentrado con éter de diclorometilo en presencia de cloru
30 ro de zinc, proporcionará los compuestos de la fórmula gene

1 ral V.

5 Los compuestos de la fórmula V, en donde W representa COOH y Arilo es fenilo, de preferencia se obtiene tratando el ester de dietilo correspondiente de la fórmula VI, con formalina al 40 por ciento en presencia de cloruro de zin anhidro en benceno a temperatura de aproximadamente 50°C durante cuyo periodo de tiempo se hace burbujear hacia la - mezola de reacción, gas de cloruro de hidrógeno o gas de - bromuro de hidrógeno, seguido por hidrólisis de ácido.

10 Los compuestos de la fórmula V en donde # representa SO_3H pueden obtenerse mediante reacciones de halometilación que se describen en lo que antecede usando un ácido de la fórmula VI, en donde # representa SO_3H o el éster de metilo del mismo, en cuyo último caso, el compuesto clorometilado resultante se convierte en ácido de SO_3H libre mediante hidrólisis de ácido.

15 En la halometilación de los compuestos de la fórmula VI en donde W representa OH puede ser ventajoso proteger el grupo OH antes de la halometilación, tal y como se describe por B. Reichert y otros, en Pharmazie 5, 10 (1950)

20 Los compuestos, tal y como se representan mediante la fórmula VI, pueden obtenerse fácilmente o pueden prepararse mediante métodos generalmente conocidos.

25 Los compuestos novedosos de esta invención son útiles como agentes antibióticos, tales como se demuestra por su actividad contra las bacterias grampositiva y gramnegativa in vitro e in vivo y los hongos. Los compuestos de esta invención son particularmente útiles, ya que poseen una duración de actividad más prolongada que muchos de los otros

30

1 compuestos de cefalosporina bien conocidos. Asimismo, tal
y como es bien sabido en el ramo, los compuestos de cefalos-
porina por lo general tienen un sabor desagradable. Los -
5 compuestos descritos en la presente, poseen un sabor marca-
damente mejorado.

Los compuestos de esta invención pueden adminis-
trarse de una manera semejante a aquella de muchos de los
compuestos de cefalosporina bien conocidos, por ejemplo, -
cefalexina, cefalotina o cefaloglicina. Se pueden adminis-
10 trar sólo o en la forma de preparaciones farmacéuticas, -
ya sea oral, parenteral o tópicamente a los animales de -
sangre caliente, es decir, las aves y los mamíferos, por -
ejemplo, felinos, caninos, bovinos y equinos, y los seres
humanos. Para administración oral, los compuestos pueden -
15 administrarse en forma de pastillas, cápsulas o píldoras o
en forma de elixires o suspensiones. Para administración -
parenteral pueden usarse mejor en la forma de una solución
acuosa estéril, que puede contener otros solutos, por ejem-
plo, una cantidad suficiente de salina o glucosa para ha-
20 cer isotónica la solución. Para administración tópica, los
compuestos pueden incorporarse en cremas o ungüentos.

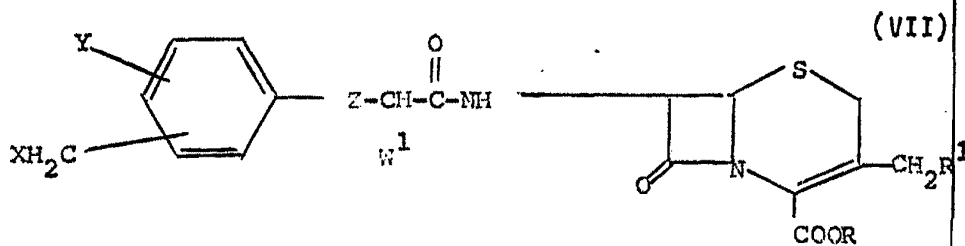
Son ejemplos ilustrativos de bacterias contras -
las cuales son activos los compuestos de esta invención:
25 Staphylococcus aureus, Salmonella schottmuelleri, Klebsle-
lla pneumoniae, Diplococcus pneumonia, y Streptococcus -
pyogenes.

Los compuestos de esta invención, tal y como se
describen mediante la fórmula General II, son los deriva-
dos de cefalosporina de fenilacetamido halometilado, feno-
30

1 xiacetamido halometilado, y feniltioacetamido halometilado,
en donde el anillo de fenilo es más substituyente por alqui
lo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene de 1
a 4 átomos de carbono, alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos
5 de carbono, cloro, bromo o $-CH_2X$, en donde X es cloro, bro-
mo o fluor. Cuando Y representa hidrógeno, los compuestos -
de la fórmula general II, el anillo de fenilo podría substi
tuirse con hidroxí o trifluometilo.

10 Los compuestos de esta invención, tal y como se -
representan mediante la fórmula general III son los deriva-
dos de cefalosporina de 2-tienilacetamido halometilado. Los
compuestos de la fórmula general III podrían también substi
tuirse adicionalmente en el anillo de tienilo con los substi
tuyentes, tal y como se representa mediante Y en los com-
15 puestos de la fórmula general II.

Un grupo preferido de compuestos de esta inven-
ción se representa mediante la siguiente fórmula VII:



25 en donde W^1 representa hidrógeno, metilo, amino o hidroxí;
y X, Y, Z R y R^1 , tienen los significados definidos en la
fórmula general I.

Un grupo especialmente preferido de compuestos -
de esta invención, son aquellos de la fórmula general VII
en donde Y representa hidrógeno o alcoxi, de 1 a 4 átomos

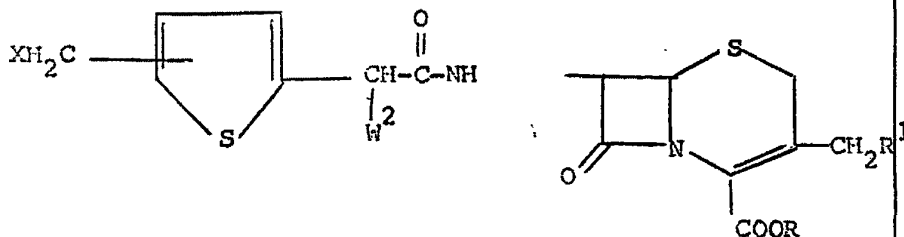
1 de carbono, y X, W¹, R y R¹ tienen los significados definidos en la fórmula general VII.

Un grupo todavía especialmente preferido de los compuestos de esta invención son aquellos de la fórmula general VII, en donde Y representa hidrógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, Z representa un enlace; y X, W¹, R y R¹ tienen los significados definidos en la fórmula general VII.

Otro grupo preferido de compuestos de esta invención se representa mediante la siguiente fórmula VIII:

10

(VIII)



en donde W² representa hidrógeno o metilo; y X, R y R¹ tienen los significados definidos en la fórmula general I.

20

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención.

EJEMPLO 1

Cloruro de p-clorometilfenilacetilo

25

(A) A una temperatura de -10° a 0° C., se hace burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de una mezcla agitada de 102 gramos de ácido fenilacético, 67.5 gramos de paraformaldehído y 67.5 gramos de cloruro de zinc en 1000 mililitros de éter de petróleo, durante una hora. La agitación se continúa durante aproximadamente una hora a

30

1 temperatura ambiente, después de lo cual, la mezcla se some-
te a reflujo durante aproximadamente 2 horas, a través de cu-
yo periodo de tiempo se hace burbujear hacia la mezcla gas -
de cloruro de hidrógeno. A la mezcla de reacción se añaden -
5 1000 mililitros de cada uno de cloruro de metileno y agua. -
La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos ve-
ces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas
se combinan y se extraen cuatro veces con una solución satu-
rada de bicarbonato de sodio. La fase neutral orgánica se se-
10 ca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el solvente -
se remueve al vacío para proporcionar un subproducto neutral
que se identifica adicionalmente en el Ejemplo 4 que se da a
continuación. La fase acuosa básica se separa y se acidifica
15 con ácido clorhídrico concentrado frío hasta un pH de 2 a 3,
y luego se extrae tres veces con cloruro de metileno. La frac-
ción de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de sodio -
anhidro, se filtra y el solvente se evapora. El producto aci-
dico aceitoso resultante se cromatografía sobre gel de sílice
usando benceno y benceno acetona como eluyente para propor-
20 cionar el ácido p-clorometilfenilacético que se recristaliza
de cloroformo caliente. Temperatura de fusión de 147° a 149°
C.

(B) Una mezcla de un gramo de ácido-p-clorometilfe-
25 nilacético y 6 mililitros de cloruro de tionilo se agitan a
temperatura ambiente durante 25 horas, después de lo cual -
el exceso de cloruro de tionilo se remueve al vacío para ren-
dir el cloruro de p-clorometilfenilacetilo. Temperatura de -
fusión de 35° a 50° C.

EJEMPLO 2

Acido 3-[(Acetiloxi)metil]-7-[2-[4-(clorometil)fenil]-acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico.

Una mezcla de 1 gramo de ácido 7-aminocefalosporánico y un gramo de cloruro de p-clorometilfenilacetilo en 45 mililitros de acetato de etilo se somete a reflujo durante aproximadamente 2 horas, después de lo cual el solvente se remueve al vacío rindiendo un producto amorfo de color amarillo a pardo, que se cromatografía sobre gel de sílice, usando benceno y acetona como el eluyente para proporcionar el ácido 3-[(acetiloxi) metil]-7-[2-[4-(clorometil)fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico. Temperatura de fusión de 164° a 165° C. (con descomposición)

EJEMPLO 3

Acido 7-[2-[4-(clorometil)fenil]acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico.

Mediante el procedimiento del ejemplo 2, substituyendo únicamente 1 gramo de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico por el ácido 7-aminocefalosporánico, se obtiene el ácido 7-[2-[4-(clorometil)fenil]acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico. Temperatura de fusión de 145° a 146° C.

EJEMPLO 4

Lactona del ácido O-hidroximetilfenilacético

El producto neutral obtenido en el ejemplo 1 se purifica mediante sublimación al vacío (0.05 milímetros de mercurio a temperatura de 80° C.), para obtener la lactona del ácido O-hidroximetilfenilacético. Temperatura de fusión

1 de 82° C.

EJEMPLO 5

Cloruro de o-bromometilfenilacetilo

5 A una solución de 5 mililitros de ácido acético -
glacial saturado con gas de bromuro de hidrógeno se añade -
a temperatura de 0° C., una solución de lactona del ácido -
o-hidroximetilfenilacético (0.55 gramos) en 2 mililitros de
10 ácido acético glacial. La mezcla se agita a temperatura am-
biente durante 2 horas y luego se somete a reflujo durante
una hora a través de cuyo periodo de tiempo se hace burbu-
15 jear hacia la mezcla gas de bromuro de hidrógeno. El exceso
de la lactona y el solvente se remueven al alto vacío a tem-
peratura ambiente. El residuo aceitoso resultante se tritu-
ra tres veces con hexano para proporcionar el ácido o-bromo
metilfenilacético. Temperatura de fusión de 110° C.

Una solución de 0.18 gramos de ácido o-bromometil
20 fenilacético en un exceso de cloruro de tionilo se agita a
temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual,
el cloruro de tionilo sin reaccionar se remueve al alto va-
cío, para proporcionar el cloruro de o-bromometilfenilaceti-
lo como un residuo aceitoso.

EJEMPLO 6

25 Acido 7-[7-2-2-(bromometil)fenil]acetil]amino-7-3-me-
til-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

30 Una mezcla de 0.175 gramos de cloruro de o-bromo-
metilfenilacetilo y 0.175 gramos de ácido 7-aminodeacetoxi-
cefalosporánico, en 40 mililitros de acetato de etilo se so-
mete a reflujo durante 50 minutos, después de lo cual, el -
solvente se remueve al vacío, rindiendo un residuo aceitoso

1 que se cromatografía sobre gel de sílice usando benceno y -
benceno acetona como aluyente, para proporcionar el ácido -
7- $\left[\left[2-\left[2-(\text{bromometil})\text{fenil} \right] \text{acetil} \right] \text{amino} \right] 3\text{-metil-8-}$
5 $\text{oxo-5-tia-1-azabicyclo} \left[4.2.0 \right] \text{oct-2-en-2-carboxílico. Tem-}$
peratura de fusión de 145° C., (con descomposición).

EJEMPLO 7

Acido 3- $\left[(\text{acetiloxi})\text{metil} \right] 7-7-\left[\left[2-\left[2-(\text{bromometil})\text{fenil} \right] \right] \right]$
acetil $\left[\text{amino} \right] 8\text{-oxo-5-tia-1-azabicyclo} \left[4.2.0 \right] \text{oct-2-en-}$
2-carboxílico.

10 Cuando en el procedimiento del ejemplo 6, se sub-
stituyen 0.175 gramos del ácido 7-aminocefalosporánico por -
ácido 7-amino-desacetoxicefalosporánico, se obtiene el áci-
do 3- $\left[(\text{acetiloxi})\text{metil} \right] 7-7-\left[\left[2-\left[2-(\text{bromometil})\text{fenil} \right] \right] \right]$ -
15 $\text{acetil} \left[\text{amino} \right] 8\text{-oxo-5-tia-1-azabicyclo} \left[4.2.0 \right] \text{oct-2-en-}$
-2-carboxílico.

EJEMPLO 8

Cloruro del ácido o-clorometil-p-metoximandélico

20 Una solución de 1.1.gramos de ácido 2-clorometil-
4-metoximandélico que se obtiene mediante el procedimiento
descrito por B. Reichert y otros, Pharmazie 5, 10 (1950), -
en 25 mililitros de cloruro de tionilo, se agita a tempera-
tura ambiente durante aproximadamente 16 horas, después de
lo cual se remueve el exceso de cloruro de tionilol al va-
25 cío para proporcionar el cloruro del ácido o-clorometil-p-
metoximandélico como un aceite.

EJEMPLO 9

Acido 3- $\left[(\text{acetiloxi})\text{metil} \right] 7-7-\left[\left[2-\left[2-(\text{clorometil})-4\text{-me-}$
toxifenil $\left[2\text{-hidroxiacetil} \right] \text{amino} \right] 8\text{-oxo-5-tia-1-azabici-}$
clo- $\left[4.2.0 \right] \text{oct-2-en-2-carboxílico.}$

30

1 Una mezcla de 1 gramo de 7-aminocefalosporánico y
1.2 gramos de cloruro de ácido 2-clorometil-4-metoximandélico
5 en 200 mililitros de acetato de etilo se somete a reflujo
durante 50 minutos, después de lo cual, el solvente se
remueve al alto vacío. El producto resultante se cromatogra
10 ffo sobre gel de sílice usando benceno y acetona como el
eluyente. El producto obtenido se tritura con éter para pro
porcionar el ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-(2-clo
rometil)-4-metoxifenil]-2-hidroxiacetil]amino-8-oxo-5-
tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico. Temperatu
ra de fusión de 140° a 142° C., (con descomposición).

EJEMPLO 10

15 Acido 7-[[2-(2-(clorometil)-4-metoxifenil)-2-hi
droxiacetil]-amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.
2.0.]oct-2-en-2-carboxílico

20 Cuando en el procedimiento del ejemplo 9, se subs
tituye 1 gramo de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico
con ácido 7-aminocefalosporánico, se obtiene el ácido 7-[[
2-(2-clorometil)-4-metoxifenil]-2-hidroxiacetil]amino-
3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0.]oct-2-en-2-carboxi
lico.

EJEMPLO 11

Cloruro de 2,4-bis(clorometil)fenoxiacetilo

25 (A) En una mezcla de 18 gramos de ácido fenoxiacé
tico, 80 mililitros de formalina de 36 al 38 por ciento y
100 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, se hace bur
bujear gas de cloruro de hidrógeno durante una hora a tempe
ratura ambiente y durante 10 minutos a temperatura de 75° C

1 La temperatura de la mezcla se mantiene a 75° C., durante
1½ horas. A la mezcla de reacción se añaden 1000 mililitros
de cloruro de metileno y 150 mililitros de agua y la mezcla
se agita. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato
5 de sodio anhidro, se filtra y se concentra hasta formar un
residuo aceitoso al vacío a temperatura de 35° C. El resi-
duo aceitoso se cromatografió sobre gel de sílice usando -
benceno y benceno y acetona como aluyente para proporcionar
el ácido 2,4-bis(clorometil)fenoxiacético que se recristali-
za de cloroformo y hexano. Temperatura de fusión de 110° a
111° C.

15 (B) Una solución de 2 gramos de ácido 2,4-bis(clo-
rometil)-fenoxiacético en 15 mililitros de cloruro de tioni-
lo se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente
16 horas, después de lo cual, el exceso de cloruro de tioni-
lo se remueve al alto vacío a temperatura ambiente para pro-
porcionar el cloruro de 2,4-bis(clorometil)fenoxiacetilo co-
mo un semisólido.

EJEMPLO 12

20 Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[[2,4-bis(clorometil)-
fenoxi]-acetil]-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-

oct-2-en-2-carboxílico

25 Una mezcla de 0.25 gramos de cloruro de 2,4-(bis
(clorometil)fenoxiacetilo y 0.25 gramos de ácido 7-aminoce-
falosporánico en 150 mililitros de acetato de etilo se some-
te a reflujo durante 50 minutos, después de lo cual, el sol-
vente se remueve al alto vacío dejando un producto aceitoso
que se tritura con éter. El producto resultante se cromato-
grafia sobre gel de sílice usando benceno y benceno y aceto-

1 na como eluyente para proporcionar el ácido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(2,4-bis(clorometil)fenoxil)acetilamino)-8-oxo-5-tia-1azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico. Temperatura de fusión de 137° a 138° C.

5 EJEMPLO 13

Cloruro de 5-clorometil-2-tienilacetilo

10 El ácido 2-tiofencarboxílico se trata en una solución de cloroformo con éter de clorometilo en presencia de 0.9 a 2.2 equivalentes de cloruro de aluminio para proporcionar el ácido 5-clorometil-2-tienilcarboxílico. El tratamiento del ácido obtenido con un exceso de cloruro de tionilo a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, rinde el cloruro de ácido que se hace reaccionar con diazometano para proporcionar la diazoacetona correspondiente. -

15 Una solución de metanol de la diazoacetona se irradia bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente una hora con una lámpara de mercurio de alta presión usando un filtro de Quarzo. El acetato de 5-clorometil-2-tienilo de metilo se obtiene al tratarse y mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice. El acetato se hidroliza mediante -

20 tratamiento como una mezcla al 1:1 de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado, a temperatura ambiente durante la noche, para proporcionar el ácido 5-clorometil-2-tienilacético.

25 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1 (B) se substituye el ácido 5-clorometil-2-tienilacético por el ácido p-clorometilfenilacético, se obtiene el cloruro de 5-clorometil-2-tienilacetilo.

EJEMPLO 14

Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(5-(clorometil)-2-tienil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilico.

Una mezcla de 1.2 equivalente de cloruro de 5-clorometil-2-tienilacetilo y 1 equivalente de ácido 7-amino-cefalosporánico se somete a reflujo durante 50 minutos en acetato de etilo, después de lo cual el solvente se remueve y el producto restante se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el ácido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(5-(clorometil)-2-tienil)acetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilico.

EJEMPLO 15

p-clorometilfenilglicina

Cuando en el procedimiento del ejemplo 1 (A) la fenilglicina acetilada se substituye por ácido fenilacético, con el paso adicional de hidrólisis de ácido para remover el grupo protector de amina, se obtiene la p-clorometilfenilglicina.

EJEMPLO 16

Acido-3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(clorometil)fenil)-2-aminoacetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilico

La p-clorometilfenilglicina en donde el grupo amino se protege con ter-butoxicarbonilo, se trata con cloroformiato de isobutilo en presencia de trietilamina. El anhídrido mezclado obtenido de esta manera se hace reaccionar con la sal de trietilamina del ácido 7-aminocefalosporánico

1 a temperatura de 0° C., durante aproximadamente 4 horas. -
El producto resultante se aísla, y el grupo protector ami-
no se remueve mediante hidrólisis ácido para proporcionar
el ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[(clorometil)fenil]-
5 -2-aminoacetil]-amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]
oct-2-en-2-carboxílico.

EJEMPLO 17

10 Cuando en el procedimiento del ejemplo 1 (A) se
substituyen cantidades equivalentes de los siguientes áci-
dos por el ácido fenilacético, se obtiene el derivado clo-
rometilado correspondiente:

<u>ACIDO</u>	<u>DERIVADO CLOROMETILADO</u>
ácido alfa-hidroxi-2- tienilacético	pácido alfa-hidroxi-5-clorome- til-2-tienilacético
15 ácido <u>o</u> -clorofenilacé- tico	ácido <u>o</u> -cloro- <u>p</u> -clorometilfeni- lacético.

EJEMPLO 18

20 Cuando en el procedimiento del ejemplo 1 (B) se
substituye una cantidad equivalente del ácido alfa-hidroxi-
5-clorometil-2-tienilacético o ácido o-cloro-p-clorometil-
fenilacético por el ácido p-clorometilfenilacético, tiene
los siguientes compuestos:
cloruro de alfa-hidroxi-5-clorometil-2-tienilacetilo,
cloruro de o-cloro-p-clorometilfenilacetilo.

25 EJEMPLO 19

30 Cuando en el procedimiento del ejemplo 2, se subs-
tituye una cantidad equivalente del cloruro de alfa-hidroxi-
-5-clorometil-2-tienilacetilo o el cloruro de o-cloro-p-clo-
rometilfenilacetilo por el cloruro de p-clorometilfenilace-
tilo, se obtienen los siguientes productos:

- 1 ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[5-(clorometil)-2-tie
nil]2-hidroxiacetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.
0.]oct-2-en-2-carboxílico.
Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[2-cloro-5-clorometil)
5 -fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-
oct-2-en-2-carboxílico.

EJEMPLO 20

Cuando en el procedimiento del ejemplo 11 (A) se
substituye una cantidad equivalente de uno de los ácidos -
10 enumerados a continuación, por el ácido fenoxiacético, se -
obtiene el derivado clorometilado correspondiente que se -
enumera a continuación:

<u>ACIDO</u>	<u>DERIVADO CLOROMETILADO</u>
15 Acido p-isopropilfenoxi- acético	ácido o-clorometil-pisopropilfeno xiacético.
ácido o-metil-alfa-metil fenoxiacético	ácido p-clorometil-o-metilfenoxia cético
ácido o-clorofeniltioacé tico	ácido p-clorometil-o-clorofeniltio ácido
20 ácido alfa-metilfeniltio acético	ácido p-clorometil-alfa-metil-tio acético

EJEMPLO 21

Cuando en el procedimiento del ejemplo 11 (B) se
substituye el ácido o-clorometil-p-isopropilfenoxiacético,
25 ácido-p-clorometil-o-metil-alfa-metilfenoxiacético, ácido -
p-clorometil-o-clorotioacético o ácido p-clorometil-alfa-me
tilfenilacético, por el ácido 2,4-bis (clorometil) fenoxia-
cético, se obtiene el cloruro de ácido correspondiente.

EJEMPLO 22

1 Cuando en el procedimiento del ejemplo 12, se -
substituye una cantidad equivalente de cada uno de los com-
puestos de cloruro de ácido obtenidos en el ejemplo 21, -
5 por el cloruro de 2,4-bis(clorometil)-fenoxiacetilo, se ob-
tienen los siguientes productos:

Acido 3-[acetiloxi)metil]-7-[2-[2-clorometil-4-iso-
propilfenoxi]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.
2.0]-oct-2-en-2-carboxílico,

10 Acido 3-[acetiloxi)metil]-7-[2-[4-clorometil-2-me-
tilfenoxi]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-
oct-2-en-2-carboxílico,

15 Acido 3-[acetiloxi)metil]-7-[2-[2-cloro-4-clorome-
tilfenoxi]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.
0]-oct-2-en-2-carboxílico,

Acido 3-[acetiloxi)metil]-7-[2-[4-clorometilfenoxi]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-en-2-carboxílico.

EJEMPLO 23

20 Cuando en el procedimiento del ejemplo 1 (A), se
substituye una cantidad equivalente del éster de dietilo -
del ácido fenilmalónico, o el éster de dietilo del ácido -
alfa-carboxi-2-tienilacético por el ácido fenilacético, se
25 obtienen el éster de dietilo del ácido p-clorometilfenilma-
lónico, el éster de dietilo del ácido 4- y 5-clorometil-al-
fa-carboxi-2-tienil-acético. La hidrólisis de ácido de los
productos rinde los ácidos correspondientes.

EJEMPLO 24

Acido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(clorometil)fenil)-2-carboxiacetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilico.

4 gramos de un polimero de nitrofenol de tienilacetilo, que se prepara de conformidad con el procedimiento descrito en la Patente Canadiense número 895,580, con 1 milimol por gramo de ácido p-clorometilfenilmalónico, se suspenden durante aproximadamente 8 horas, en 20 mililitros de una solución seca de cloruro de metileno que contiene 1 milimol de la sal de trietilamonio del ácido 7-aminocefalosporánico, que se prepara a partir de 544 miligramos del ácido 7-aminocefalosporánico (1 milimol) y 0.56 mililitros de trietilamina (1 milimol) a temperatura ambiente. Después de que quedan en la solución sólo trazas del ácido 7-aminocefalosporánico, lo cual se determina mediante cromatografía de capa delgada sobre celulosa en propanol acuoso al 70 por ciento, el polimero se filtra y se lava con 3 porciones de 50 mililitros cada una de cloruro de metileno. Los filtrados combinados se evaporan y el residuo se disuelve en 20 mililitros de agua destilada. Esta solución se acidifica hasta un pH de 2 añadiendo ácido clorhídrico de concentración 0.2N, y se extrae dos veces con acetato de etilo. La solución se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a temperatura ambiente. El sólido restante seseca durante la noche a través de pentóxido de fósforo al vacío para proporcionar el ácido 3-(acetiloxi)metil-7-(2-(4-(clorometil)-fenil)-2-carboxiacetil)amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilico.

EJEMPLO 25

Acido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[[5-(clorometil)-2-tienil]-2-carboxiacetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilico.

1

5

Cuando en el procedimiento del ejemplo 24, se substituye una cantidad equivalente del ácido 5-clorometil-alfa-carboxil-2-tienilacético, por el ácido p-clorometilfenilmalónico, se obtiene el ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-[[5-(clorometil)-2-tienil]-2-carboxiacetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilico.

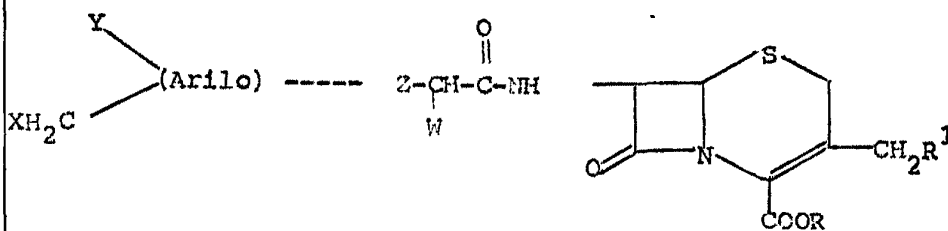
10

- N O T A -
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

15

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de cefalosporina de la fórmula

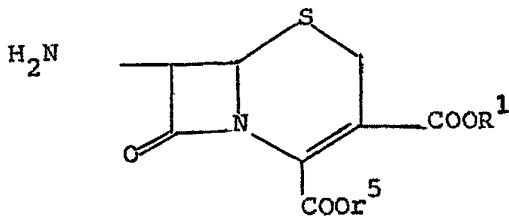


25

caracterizado porque consiste copular el ácido 7-aminocefalosporánico o un derivado del mismo, que tiene la fórmula

30

1

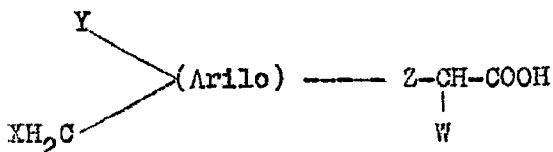


5

en donde

R y R⁵ se seleccionan de hidrógeno o un catión no tóxico - farmacéuticamente aceptable y R¹ se selecciona de hidrógeno o acetoxi, con un ácido de la fórmula

10



15

o un derivado funcional del mismo, en donde Arilo se selecciona de fenilo o 2-tienilo; X se selecciona de cloro, bromo o fluor; Y se selecciona de hidrógeno, bromo, cloro, alquilo inferior de cadena recta o de cadena ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o -CH₂X, en donde X se selecciona de bromo, cloro o fluor, con la condición de que cuando Arilo es 2-tienilo, Y es hidrógeno; Z se selecciona de un enlace, oxígeno o azufre con la condición de que, cuando arilo es 2-tienilo, Z es un enlace; y N se selecciona de hidrógeno, metilo, hidroxilo, amino-COOH, o-SO₃H con la condición de que cuando Z es oxígeno o azufre W es otro que no sea hidroxilo, en presencia de un solvente que se selecciona de acetato de etilo, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de etileno, tetrahidrofurano o dimetilformamida y opcionalmente en presencia de una base que se selecciona de un bicarbonato alcalino, llevándose a cabo la reacción de copulación a temperaturas de -10° a 100° C., durante, ^{de} 30 minutos a 10 horas, con la condición de que

30

1 cuando W es amino, el grupo amino se bloquea con ter-butoxicar
bonilo o carbobenciloxi antes de la reacción de copulación.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados -
de cefalosporina.

5 Según se describe y reivindica en la presente memo-
ria descriptiva y consta de veintiocho hojas foliadas y es-
critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Septiembre de 1974.

10

CARLOS ROEB
P. F.

15

Fdo.: Pedro Malameres

20

25

30