

430.839

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: SC 4310/Div.

Int. Cl.: C07D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

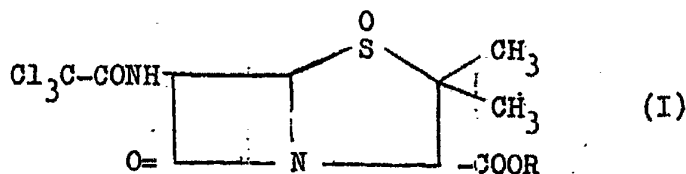
Procedimiento para preparar derivados del ácido
tricloroacetamido-6 penicilánico.

=====

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

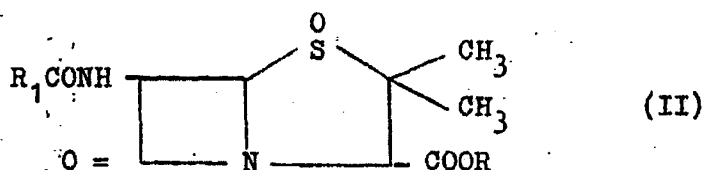
=====

El presente invento se refiere a un procedi-
miento de preparación de un nuevo derivado del ácido
tricloroacetamido-6 penicilánico de fórmula general:



10 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.nitro bencilo ó fenacilo.

Según el presente invento, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse por sustitución del radical R_1CO- de un derivado de la penicilina de fórmula general:

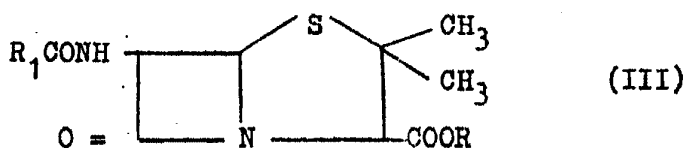


20 en la cual R se define como anteriormente y R_1 representa un radical bencilo ó fenoximetilo, por el radical tricloroacetilo.

25 Esta sustitución puede efectuarse por acción del ácido tricloroacético bajo forma de uno de sus derivados reactivos, tal como un halogenuro ó 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 $+10^{\circ}C$.

30 Los productos de fórmula general (II) pueden obtenerse:

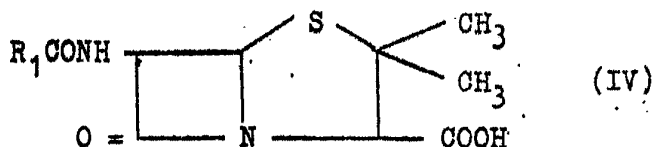
a) por oxidación de un derivado de la penicilina de fórmula general:



en la cual R y R₁ se definen como anteriormente, por el radical tricloroacetilo.

10 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 p.nitroperbenzoico, o el periodato de sodio.

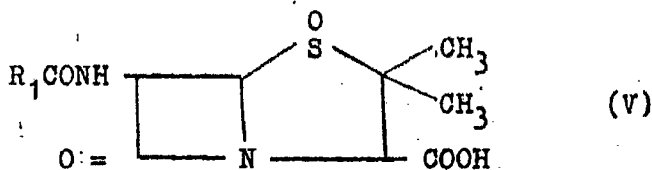
15 Los productos de fórmula general (III) pueden obtenerse por esterificación de una penicilina de fórmula general:



en la cual R₁ representa un radical bencilo (penicilina G) ó un radical fenoximetilo (penicilina V).

25 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.

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



5

en la cual R_1 se define como anteriormente.

10

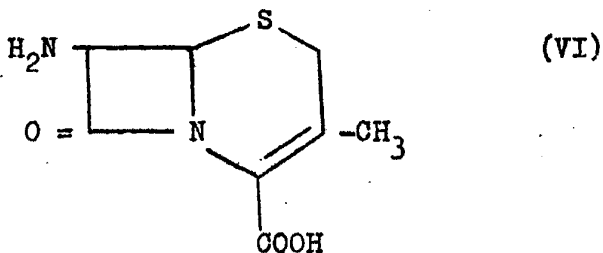
Esta esterificación puede efectuarse en las condiciones descritas anteriormente para la preparación de un producto de fórmula general (III) a partir de una penicilina de fórmula general (IV).

15

Los productos de fórmula general (V) pueden obtenerse por oxidación de una penicilina de fórmula general (IV) en las condiciones descritas anteriormente para oxidar un producto de fórmula general (III) en producto de fórmula general (II).

20

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:

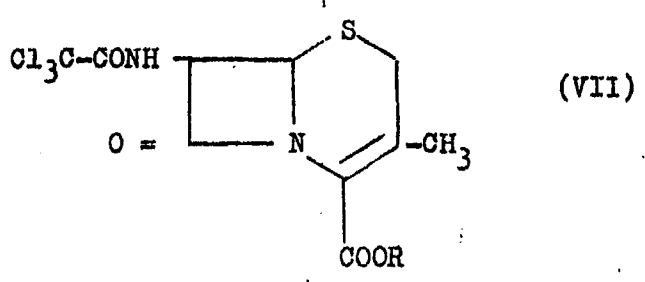


25

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.

30

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:



5

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

10

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

15

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 benzenosulfónico, el ácido fosfórico ó el monofosfato de piridinio a la temperatura de reflujo del medio reaccional, eliminando con todo el agua formada en el curso de la reacción.

20

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

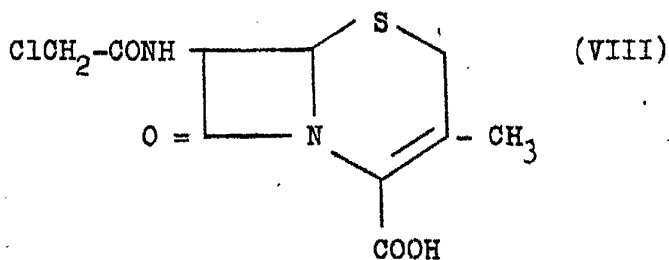
25

Cuando, en la fórmula general (VII), R representa el radical tricloro-2,2,2 etilo, se reemplaza en primer lugar este radical por un átomo de hidrógeno transformando simultá-

30

neamente el radical tricloroacetilo en radical monocloroaceti-
lo por tratamiento del producto de fórmula general (VII) por
el zinc en ácido acético para obtener el producto de fórmula:

5



10

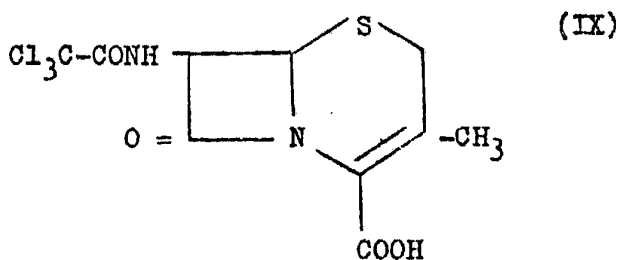
de la cual se reemplaza el radical monocloroacetilo por un
átomo de hidrógeno por tratamiento por la tiourea en medio
acuoso según el método de J. D. COCKER et coll., J. Chem. Soc.
5015 (1.965).

15

Cuando, en la fórmula general (VII), 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 me-
dio ácido, con preferencia en presencia de ácido, con prefe-
rencia en presencia de ácido trifluoroacético, hidrogenólisis
ó la acción de un tiofenolato alcalino, para obtener el pro-
ducto de fórmula:

20

25

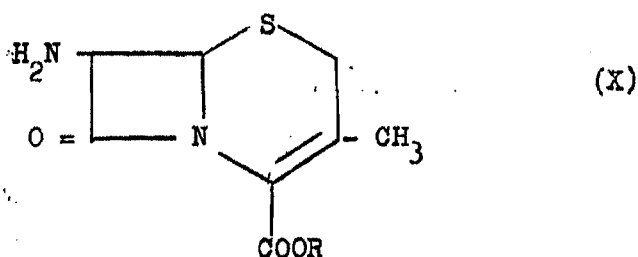


30

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).

5 Cuando, en la fórmula general (VII), 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.

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

25 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

30 A una solución enfriada a -10°C de 31,2 g de 1β -óxido de 6β -penicilacetamidopenicilano de tricloroetilo en 180 cm^3 de piridina anhidra, se agrega, gota a gota, en 30 minutos

y agitando fuertemente 16,6 cm³ de cloruro de tricloroacetilo. Se agita a continuación durante 1 h 30', subiendo la temperatura de -7°C al final de la adición a -2°C. Se vierte después la mezcla de color en 500 cm³ de agua adicionada de hielo picado. Se deposita un producto pastoso marrón; tras eliminación de la fase líquida por decantación, se tritura este producto en 200 cm³ de agua, después se recupera por litro de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 3 veces 500 cm³ de agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra y concentra en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se disuelve el sólido obtenido en 200 cm³ de benceno y la solución obtenida es cromatografiada en una columna de 500 g de gel de sílice (0,05 - 0,2 mm., pH neutro; diámetro de la columna: 6 cm, altura 45 cm).

Se deluye sucesivamente por 2 litros de benceno, por 2 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (99,5 - 0,5 en volumen), por 6 litros de una mezcla benceno - acetato de etilo (99 - 1 en volumen) y después por 10 litros de una mezcla benceno - acetato de etilo (98 - 2 en volumen) recogiendo fracciones de 500 cm³. Las fracciones 19 a 32 son reunidas y concentradas en seco a presión reducida (12 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene 14 g de 1β-óxido de 6β-tricloroacetamidopenicilanato de tricloro-2,2,2 etilo en forma de un sólido amarillo claro.

El 1β-óxido de 6β-fenilacetamidopenicilanato de tricloroetilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución enfriada a -5°C de 55,9 g de éster tricloroetílico de la penicilina G en 600 cm³ de cloroformo, se agrega, gota a gota, con agitación y en 2 horas, una solución de 24,2 g de ácido p-nitroperbenzóico al 98 % en 1,5 litros

de cloroformo, manteniéndose la temperatura inferior a 0°C y después se filtra el ácido p.nitrobenzónico citado anteriormente. El filtrado es lavado sucesivamente por β veces 300 cm³ de una solución saturada helada de bicarbonato de sodio y 2 veces 300 cm³ de agua helada, y después secado con sulfato de sodio. Tras filtración y concentración en seco a presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C, se recupera el residuo en 300 cm³ de éter dietílico. Tras filtración y secado, se obtiene 53,35 g de 1 β -óxido de 6 β -fenilacetamidopenicilinato de tricloroetilo cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN (CDCl₃).

1,28 (S, 3H)-CH₃; 1,75 (S, 3H)-CH₃; 3,55 (S, 2H)-CH₂CO-; 4,6 y 4,85 (DD, AB, J = 12, 2H)-COOCH₂CCl₃; 4,65 (S, 1H)-H en 3; 4,9 (D, J = 4,5, 1H)-H en 5; 5,95 (DD, J = 10 y 4,5, 1H)-H en 6; 7 (D, J = 10, 1H)-NH-; 7,2 (S, 5H)-C₆H₅.

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

3395, 1680, 1503: amida; 1800: carbonilo de β -lactama; 1775, 1275, 820: éster; 1035: sulfóxido; 1390, 1370: gem-dimetilo; 770, 715: fenilo.

EJEMPLO 2

El "7-ADCA" puede obtenerse a partir del 1 β -óxido de 6 β -tricloroacetamidopenicilinato de tricloroetilo operando de la forma siguiente:

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.

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 tricloraacetamido-7 tricloraetoxi-carbonilo-2 tia-5 aza-1 biciclo-(4,2,0) octano-2 en forma de un sólido marrón claro cuyas características son las siguientes:

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. : 29,4 2,2 5,65 6,45 43,3

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)

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

om³ 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.

5 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 10 100 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 15 de petróleo y seca. Se obtiene 560 mg de carboxi-2 cloroacetamido-7 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo-(4,2,0) octano-2. Ref = 0,64 (silicagel; acetona - ácido acético (95 - 5 en volumen)).

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

20 Tr. %: 41,45 3,95 9,8 10,0 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) ClCH₂-; 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-. 25

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.

30 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^o C durante 48 horas.

Se deja a continuación la mezcla reaccional a 4^o C durante 24 horas para favorecer la precipitación del "7-ADCA". Tras filtración y secado, se recoge 150 mg de amino-7 carboxi-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 (infra-rojo, RMN) idénticas a las de una muestra auténtica de "7-ADCA".

EJEMPLO 3

A una solución enfriada a -10^o C de 42 g de 1β-óxido de 6β-fenilacetamidopenicilinato de p.metoxibencilo en 250 cm³ de piridina anhidro, se agrega, gota a gota, en 30 minutos y con fuerte agitación, 22 cm³ de cloruro de tricloroacetilo. Se agita a continuación durante 1 h. 30' a una temperatura comprendida entre -4^o C y -2^o C. Se vierte la mezcla reaccional de color pardo en 500 cm³ de agua a la que se añade hielo picado. Se deposita un producto pastoso marrón; tras elimina

ción de la fase líquida por decantación, se tritura este producto en 200 cm³ de agua y se recupera en 1 litro de acetato de etilo. La fase orgánica es lavada por 3 veces 500 cm³ de agua, secada en sulfato de sodio, filtrada y concentrada en seco a presión reducida (12 mm de mercurio) a 30^o C. La solución obtenida es disuelta en 100 cm³ de benceno y la solución obtenida es cromatografiada en 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 volumen), 10 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (98 - 2 en volumen) y 10 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (97 - 3 en volumen) recogiendo fracciones de 300 cm³. Las fracciones 34 a 56 son reunidas y concentradas en seco a una presión reducida (12 mm de mercurio) a 30^oC. Se obtiene 12,5 g de 1 β -óxido de 6 β-tricloroacetamidopenicilinato de p.metoxibencilo en forma de un sólido amarillo-claro cuyas características 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. : 43,6 3,80 6,0 6,35 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 de cloroformo)

3350, 1720, 1515: amida; 2838, 1245, 1030, 820: p.metoxifenil-

lo; 1800: carbonilo de β -lactama; 1745, 1200: éster; 1390, 1368: gem-dimetil; 1030. sulfóxido; 820: triclorometilo.

El 1β -óxido de 6β -fenilacetamidopenicilinato de p.me
toxibencilo puede obtenerse operando como se describe en el
ejemplo 2 para la preparación de 1β -óxido de 6β -fenilaceta-
midopenicilinato de tricloroetilo pero a partir de 69 g de
éster p.metoxibencílico de la penicilina G en 750 cm³ de clo-
roformo y de 30 g de ácido p.nitroperbenzoico en 2 litros de
cloroformo. Se obtiene tras cristalización en 100 cm³ de clo-
roformo adicionado de 300 cm³ de éter 51 g de 1β -óxido de
 6β -fenilacetamidopenicilinato de p.metoxibencilo en 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 de bromoformo)

3395, 1680, 1510: amida; 1798: carbonilo de β -lactama; 1745,
1200: éster; 2828, 1245, 1030, 820: p.metoxifenilo; 1030: sul-
fóxido; 1390, 1368: gem-dimetilo.

EJEMPLO 4

El "7-ADCA" puede obtenerse a partir de 1β -óxido de
 6β -tricloroacetamidopenicilinato de p.metoxibencilo operando
de la manera siguiente:

a) Se calienta a reflujo y durante 20 horas una solu-
ción de 4,97 g de 1β -óxido de 6β -tricloroacetamidopenicilana-
to de p.metoxibencilo, de 0,16 cm³ de piridina y de 0,136 cm³
de ácido ortofosfórico al 85 % en una mezcla de 400 cm³ de

dioxano de peróxido y de 200 cm³ de benceno, se diluye la mezcla reaccional de color pardo por 400 cm³ de benceno y se vierte en 1 litro de agua destilada helada. Se decanta y después se lava la fase orgánica por 4 veces 200 cm³ de agua destilada; tras secado y filtración se concentra en seco a una presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. Se recupera el residuo en 20 cm³ de benceno y la solución negra obtenida es cromatografiada en una columna de 50 g de gel de sílice: (0,05 - 0,20 mm, pH neutro; diámetro de la columna: 2 cm, altura: 30 cm). Se eluye sucesivamente por 500 cm³ de benceno, 1 litro de una mezcla benceno-acetato de etilo (99 - 1 en volumen) recogiendo fracciones de 50 cm³. Se reúnen las fracciones 24 a 50 y se concentran en seco a presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. Se obtiene así 1,7 g de p-metoxibenciloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tricloroacetamido-7 tiazol-5 aza-1 biciclo (4,2,0) octeno-2 cuyas características son las siguientes:

Rf = 0,59 (silicagel; cloroformo-acetato de etilo (80 - 20 en volumen)).

Análisis: Calo. %: C 45,06; H 3,57; N 5,84; S 6,68; Cl 22,17

Tr. : 45,4 3,70 6,10 6,65 22,3

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = +54,8^\circ$ (c = 0,92 ; cloroformo).

Espectro de RMN (CDCl₃):

2,16 (s, 3H)-CH₃; 3,25 y 3,40 (AB, J = 9,5, 2H)-SCH₂-; 3,80 (s, 3H)-OCH₃; 4,98 (d, J = 5, 1H)-H en 6; 5,18 (s, 2H)-COO-CH₂-; 5,60 (dd, J = 5 y 9, 1H)-H en 7; 6,86 y 7,30 (AA' BB', 4H)-C₆H₄-; 7,62 (d, J = 9, 1H)-NH-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución de bromoformo)

3405, 1720, 1515: amida; 2840, 1240, 1030, 820: p-metoxifenilo; 1780: carbonilo de β-lactama; 1720, 1220: éster; 1635:

doble enlace etilénico; 1360: metil; 820: triclorometilo.

b) A 5 cm³ de ácido trifluoroacético enfriado a 10°C, se agrega en una sola vez y con agitación 150 mg. de p. meto-
ribenciloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tricloroacetamido-7 tia-
5 aza-1 biciclo (4,2,0) octeno-2. Se agita 30 minutos a una
temperatura comprendida entre 10° y 15°C y después se concen-
tra en seco a presión reducida (0,05 mm de mercurio) sin ca-
lentar. El residuo de color rosa se recoge por 100 cm³ de
acetato de etilo y se concentra en seco a presión reducida
(12 mm de mercurio) a 30°C. El residuo obtenido se diluye
en 20 cm³ de éter. Se agrega 100 cm³ de éter de petróleo
(P.E. = 40 - 60°C), se deja 2 horas a 3°C y se filtra. Se
recoge así 105 mg de carboxi-2 metil-3 oxo-8 tricloroacetami-
do-7 tia-5 aza-1 biciclo (4,2,0) octeno-2 cuyas característi-
cas son las siguientes:

Rf = 0,71 (silicagel); acetona-ácido acético (95 - 5 en volú-
men).

Espectro de RMN (CDCl₃ - DMSO d₆, (99 - 1 en volumen)).

2,20 (S, 3H)-CH₃; 3,40 (AB, J = 14, 2H)-SCH₂-; 5,05 (D, J =
= 4,5, 1H)-H en 6; 5,60 (DD, J = 4,5 y 9, 1H)-H en 7; 6,80
(masivo)-COOH y DOH; 7,82 (D, J = 9, 1H)-NH-.

Espectro infra-rojo (determinación en solución de bromoformo)

3395, 1715, 1505: amida; 3550 a 2300, 1710: ácido carboxíli-
co; 1775: carbonilo de β-lactama; 1625: doble enlace etilé-
nico; 1365: gem-dimetilo; 810: triclorometilo.

Este producto presenta características espectrales (in-
fra-rojo, RMN) idénticos a las de una muestra auténtica obte-
nida a partir de "7-ADCA".

c) A una solución enfriada a 5°C de carboxi-2 metil-3
oxo-8 tricloroacetamido-7 tia-5 aza-1 biciclo (4,2,0) octeno-

-2 (360 mg) en 25 cm³ de etanol absoluto se agrega, por pequeñas porciones y en 30 minutos, 78 mg de borohidruro de sodio. Se agita a continuación durante 1 hora a 5°C.

5 Se vierte la mezcla en 20 cm³ de agua adicionada de hielo picado y de 4 cm³ de ácido clorhídrico normal. Se extrae por 3 veces 50 cm³ de acetato de etilo y se ajusta el valor pH de la fase acuosa a 3,7 por adición de sosa normal. Tras 24 horas a una temperatura próxima a 2°C, un producto cristalino. Tras filtración y secado de los cristales, se
10 obtienen 120 mg de amino-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo (4,2,0) octeno-2 ó "7-ADCA" en forma de un sólido blanco.

Este producto presenta las características espectrales (infra-rojo, RMN) idénticas a las del producto obtenido en el
15 ejemplo 3 y a las de una muestra auténtica de "7-ADCA".

EJEMPLO 5

A una solución enfriada a -10°C de 28,08 g de 1β-óxido de 6β-fenilacetamidopenicilinato de fenacilo en 150 cm³ de piridina, se agrega, gota a gota en 15 minutos y con fuerte
20 agitación, 14,4 g de cloruro de tricloroacetilo. Se agita a continuación 1 h. 30' a una temperatura comprendida entre -4°C y -2°C y se vierte la mezcla en 1 litro de agua helada. El producto pastoso que se deposita es triturado en 200 cm³ de agua y se recupera en 1 litro de acetato de etilo. Se lava
25 la fase orgánica por 3 veces 200 cm³ de agua helada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra en seco a presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. El sólido que queda se disuelve en 200 cm³ de benceno y la solución obtenida se cromatografía en una columna de 500 g de gel de sílice
30 (0,05 - 0,20 mm, pH neutro; diámetro de la columna: 5,5 cm,

altura: 50 cm). Se eluye sucesivamente por 3,75 litros de benceno, 375 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (99 - 1 en volúmen), 3 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (98 - 2 en volúmen), 5 litros de una mezcla benceno-acetato de etilo (96 - 4 en volúmen) y 10 litros de una mezcla de benceno-acetato de etilo (95 - 5 en volúmen). Se recogen fracciones de 125 cm³. Se reúnen las fracciones 113 a 185 y se concentran en seco a una presión reducida (12 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene 9,35 g de 1β-óxido de 6β-tricloroacetamidopenicilanoato de fenacilo en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

Rf = 0,45 (silicagel; cloroformo - acetato de etilo (80 - 20 en volúmen)).

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

Espectro de RMN (CDCl₃).

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)

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

El 1β-óxido de 6β-fenilacetamidopenicilanoato de fenacilo puede obtenerse operando como se describe en el ejemplo 2 para la preparación del 1β-óxido de 6β-fenilacetamidopenicilanoato de tricloroetilo pero a partir de 40,68g de éster fenacílico de la penicilina G en 450 cm³ de cloroformo y de 18,09 g de ácido p.nitroperbenzoico en 1,8 litros de cloroformo. Se obtiene 41,5 g de 1β-óxido de 6β-fenilacetamidopeni

cilanato de fenacilo en forma de un merengue blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN (CDCl₃).

1,48 (S, 3H)-CH₃; 1,83 (S, 3H)-CH₃; 3,57 (S, 2H)-CH₂CO-; 4,70 (S, 1H)-H en 3; 4,97 (D, J = 4, 1H)-H en 5; 5,20 y 5,65 (D, J = 10, 1H)-NH-; 7,1 a 7,6 (9H) aromáticas.

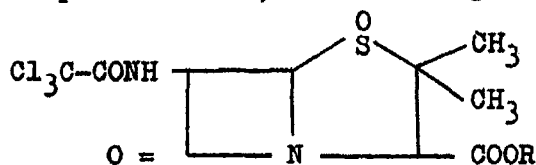
Espectro infra-rojo (determinación en solución de bromoformo)

3395, 1680, 1507: amida; 1797: carbonilo de β-lactama; 1760, 1205: éster; 1702: cetona; 1392, 1375: gem-dimetilo; 965: sulfóxido.

- N O T A -

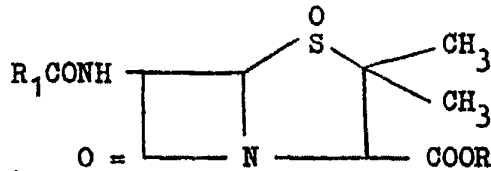
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente, presentada en Francia, con fecha 6 de septiembre de 1.973, bajo el número 73 32 149, 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 TRICLOROACETAMIDO-6 PENICILANICO; caracterizándose por lo siguiente:

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



en la cual R representa un grupo protector de la función ácida, caracterizado por el hecho de que se trata un derivado de la penicilina de fórmula general:

5



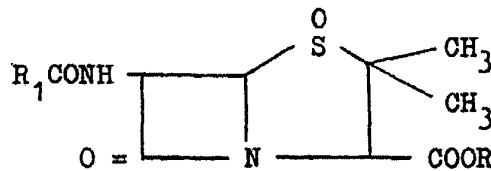
10

en la cual R se define como anteriormente y R₁ representa un radical bencilo ó fenoximetilo por ácido tricloroacético en forma de uno de sus derivados reactivos.

2ª.- 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 trata un derivado de la penicilina de fórmula general:

15

20



25

en la cual R se define como anteriormente y R₁ representa un radical bencilo ó fenoximetilo, por ácido tricloroacético ó uno de sus derivados reactivos.

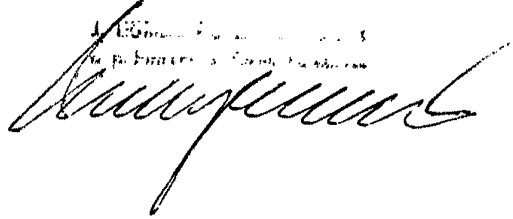
3ª.- Procedimiento para preparar derivados del ácido tricloroacetamido-6 penicilánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid - 8 OCT. 1974

RHONE-POULENC S.A.

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to a representative of Rhone-Poulenc S.A., is written over a faint, illegible stamp or header.