

430.840

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: SC. 4313/Div.

COTD//AG/K

Memoria Descriptiva

sobre:

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

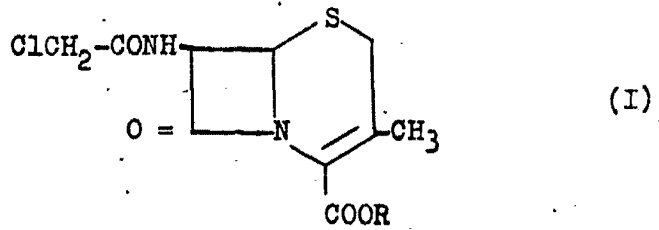
=====

Solicitante:

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

=====

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

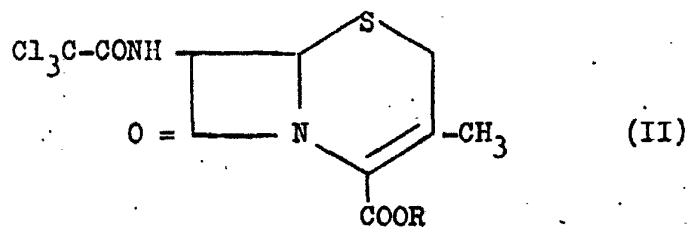


su preparación y empleo.

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.

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

15 - por acción de zinc en ácido acético sobre un producto de fórmula general:

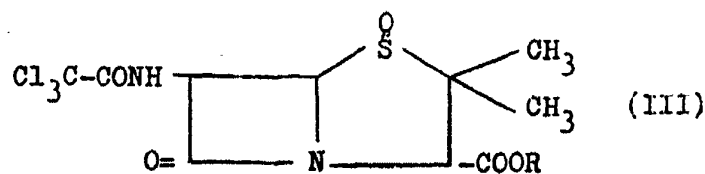


en la que R se define como antes.

25 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.

Los productos de fórmula general (II) pueden obtenerse:

a) - por transposición de un producto de fórmula general



5

en la que R se define como antes.

10

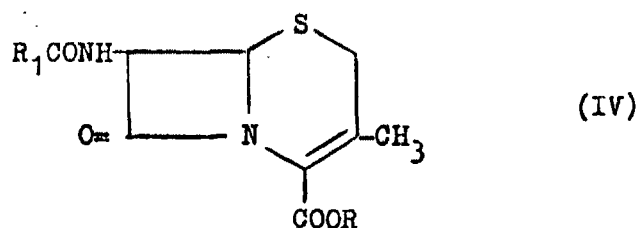
La transposición del sulfóxido general (III) en el derivado del ácido desacetoxi-3 cefalosporánico de fórmula general (II) puede efectuarse por calentamiento en medio ácido anhidro.

15

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

20

b) - por sustitución del radical R_1CO- de un derivado de la cefalosporina de fórmula general:



25

en la que R y R_1 se definen como antes, por el radical tricloroacetilo.

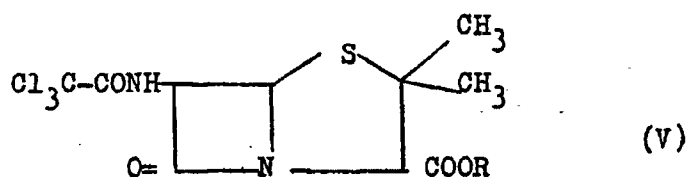
30

Esta sustitución puede efectuarse por acción del ácido tricloroacético bajo la forma de uno de sus derivados reacti-

vos 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.

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

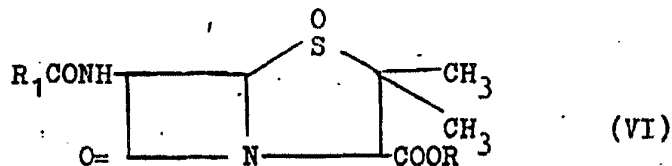
1) - por oxidación de un producto de fórmula general:



en la que R se define como antes.

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 R₁CO- de un derivado de la penicilina de fórmula general:



25

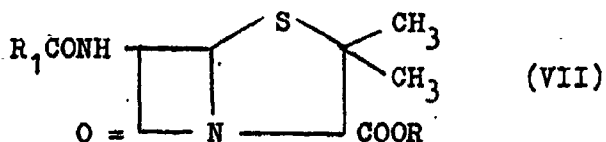
en la que R se define como antes y R₁ representa un radical bencilo o fenoximetilo, por el radical tricloroacetilo.

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 prefe-

30

rencia, se utiliza el cloruro del ácido tricloroacético operando en un disolvente orgánico básico tal como piridina, a una temperatura comprendida entre -20 y $+10^{\circ}\text{C}$.

Los productos de fórmula general (V) pueden obtenerse por sustitución del radical $\text{R}_1\text{CO}-$ de un derivado de la penicilina de fórmula general:



10

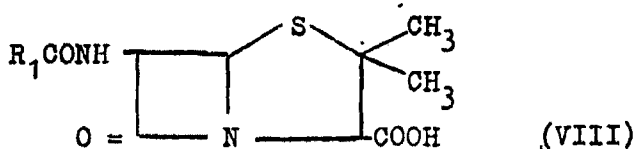
en la que R y R_1 se definen como antes, por el radical tricloroacetilo.

15

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

20

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



30

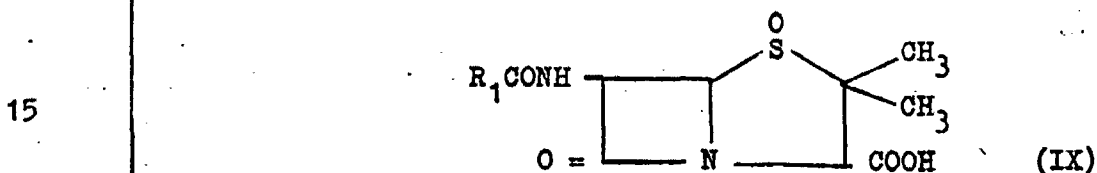
en la que R_1 representa un radical bencilo (penicilina G) o un radical fenoximetilo (penicilina V).

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.

5 Los productos de fórmula general (VI) pueden obtenerse:

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

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



en la que R_1 se define como antes.

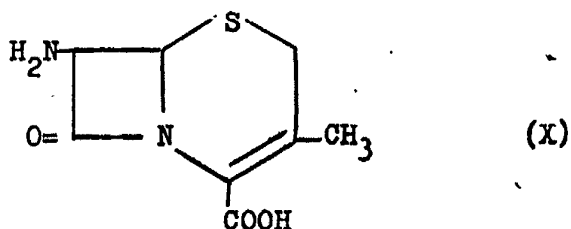
Esta esterificación puede efectuarse en las condiciones
20 descritas antes para la preparación de un producto de fórmula general (VII) a partir de una penicilina de fórmula general (VIII).

Los productos de fórmula general (IX) pueden obtenerse por oxidación de una penicilina de fórmula general (VIII) en
25 las condiciones descritas antes para oxidar un producto de fórmula general (V) en un producto de fórmula general (III) pero con preferencia utilizando el metaperyodato de sodio.

Los productos de fórmula general (IV) pueden obtenerse por transposición de un producto de fórmula general (VI) en
30 las condiciones que se describen antes para el paso de un pro

ducto de fórmula general (III) a un producto de fórmula general (II).

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:

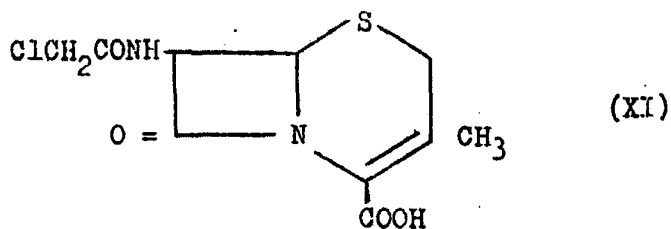


y que constituye una materia prima utilizada en la preparación de la cefalexina y de derivados semi-sintéticos de la cefalosporina que presentan una actividad antibiótica notable.

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.

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.

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 trifluoroacético, o la hidrogenólisis, para obtener un producto de fórmula:



5

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 (1.965).

10

La presente invención permite preparar el "7-ALCA" 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 tricloroacetilo que se reduce fácilmente en el agrupamiento monocloroacetilo de 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.

15

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

20

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

25

EJEMPLO 1

Se agita a 20°C durante 2 horas una mezcla de 960 mg de p.metoxibenciloxycarbonil-2 metil-3 oxo-8 tricloroacetamido-7 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0]octeno-2, 25 cm^3 de dimetilformamida, $1,5 \text{ cm}^3$ de ácido acético y 1,16 g de polvo de zinc. Después de la filtración, la mezcla es vertida en 100 cm^3 de

30

agua helada y el pH es ajustado a 2 por adición de ácido clor-
hídrico normal bajo agitación; el sólido en suspensión es se-
parado por filtración, lavado por 5 veces 50 cm³ de agua helada y disuelto en 100 cm³ de acetato de etilo. Esta fase orgánica es lavada por 2 veces 100 cm³ de agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y llevada en seco bajo presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. Se obtiene así 680 mg de un sólido blanco que se disuelve en 10 cm³ de cloruro de metileno. La solución obtenida es cromatografiada en una columna de 50 g de gel de sílice, (0,06-0,20 mm, pH neutro; diámetro de la columna: 1,4 cm, altura: 40 cm). Se eluye sucesivamente por 100 cm³ de cloruro de metileno, 250 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-acetato de etilo 98-2 (en volúmenes) y 750 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-acetato de etilo 96-4 (en volúmenes) recogiendo fracciones de 50 cm³. Las fracciones 8 a 20 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (12 mm de mercurio) a 30°C. El residuo es triturado en 10 cm³ de éter dietílico. Después de la filtración y secado se obtiene 420 mg de cloracetamido-7 p.metoxibenciloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 que funde a 166°C.

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 cloracetamido-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) 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-.

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.

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.

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:

5 R_f = 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)

10 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".

15

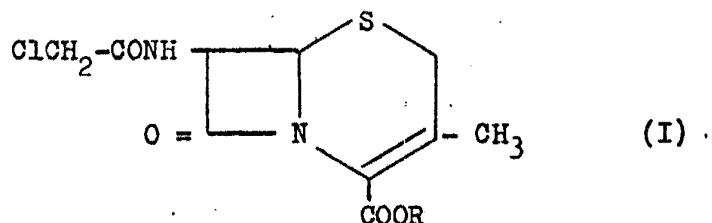
- N O T A -

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 32 152, 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:

30

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

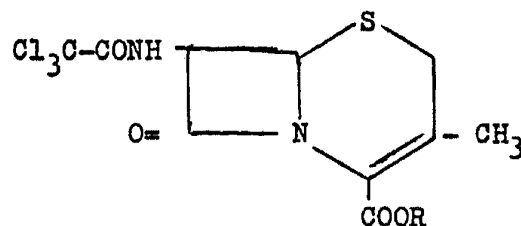
5



10

en la que R representa un grupo protector de la función ácido, caracterizado porque se trata con zinc, en ácido acético, un producto de fórmula general:

15

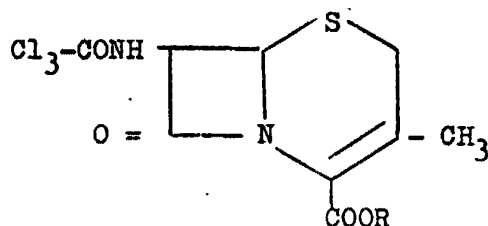


20

en la que R se define como antes.

2^a.- 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, bencilo o p.metoxibencilo, se trata con zinc, en ácido acético, un producto de fórmula general:

25



30

en la que R se define como antes.

3º.- Procedimiento para preparar derivados del ácido monocloracetamido-7 desacetoxi-3 cefalosporánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid

- 9 OCT. 1974

RHONE-POULENC S.A.

REUNION AL...
* * * * *

