

431286

PATENTE DE INVENCION

Ref. SC. 4311/4386/Div.I.

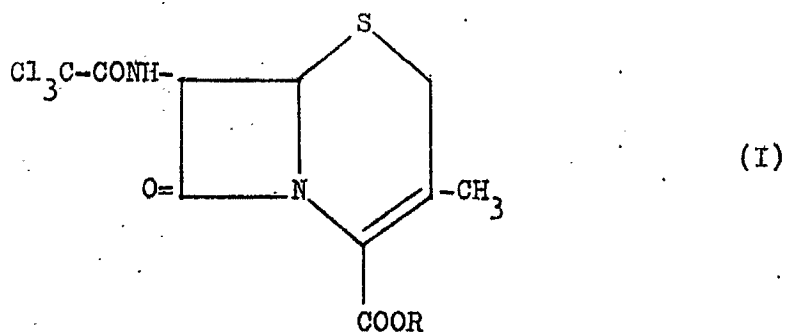
ANULADO
Memoria Descriptiva
PROCESO DE CONSULTA
Y LA ~~otro~~ EMISION DE COPIAS
Y CERTIFICACIONES.

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO TRI
CLOROACETAMIDO-7 DESACETOXI-3 CEFALOSPORANICO.

Int. Cl.: CO7D

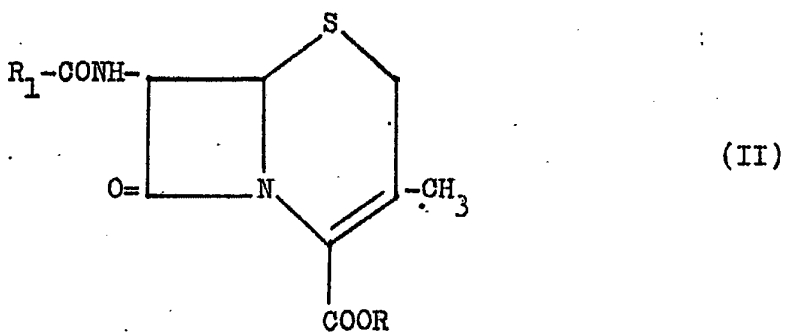
Solicitante: RHONE-POULENC S. A., entidad francesa, residente
en 22, avenue Montaigne, Paris 8^o, Francia.

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



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

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



25 en la que R se define como antes y R_1 representa un radical
bencilo ó fenoximetilo, por el radical tricloroacetilo.

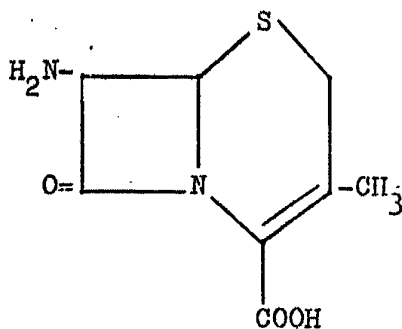
30 Esta sustitución puede efectuarse por acción del -
ácido tricloroacético bajo forma de uno de sus derivados -
reactivos, tal como un halogenuro ó el anhídrido. Con prefe-

rencia, se utiliza el cloruro del ácido tricloroacético operando en un disolvente orgánico básico tal como la piridina, a una temperatura comprendida entre -20 y 10° C.

5 Esta sustitución también puede efectuarse 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 cefalosporina de fórmula general (II).

10 Con preferencia, se hace reaccionar la sal de potasio del ácido tricloroacético en solución en un disolvente orgánico inerte tal como el acetonitrilo sobre el iminocloruro del producto de fórmula general (II) a una temperatura cercana a los 20° C.

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



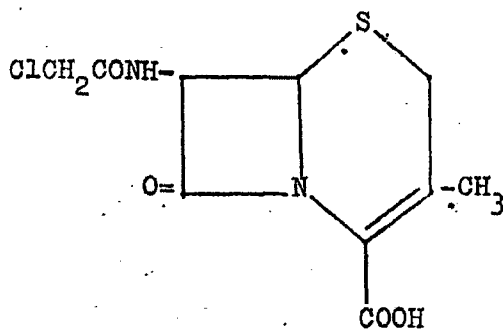
20
25 y que constituye una materia prima utilizada en la preparación de la cefaloxina y de derivados semi-sintéticos de la cefalosporina que presentan una actividad antibiótica notable.

30 Según la invención, el "7-ADCA" puede obtenerse a

partir de los productos de fórmula general (I) por sustitución de los radicales tricloroacetilo y R por átomos de hidrógeno.

Según los significados de R, la sustitución de los radicales tricloroacetilo y R del producto de fórmula general (I) por átomos de hidrógeno, puede efectuarse, sea sustituyendo primero ó el radical R y luego el radical tricloroacetilo, sea inversamente, sustituyendo primero el radical tricloroacetilo y luego el radical R.

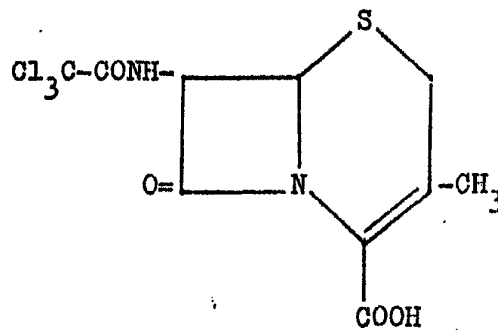
Cuando en la fórmula general (I), R representa el radical tricloro-2,2,2 etilo, se sustituye primero este radical por un átomo de hidrógeno transformando simultáneamente el radical tricloroacetilo en radical monocloroacetilo - por tratamiento del producto de fórmula general (I) por el zinc en el ácido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



en la que 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 y coll., J. Chem. Soc., 5015 (1.965).

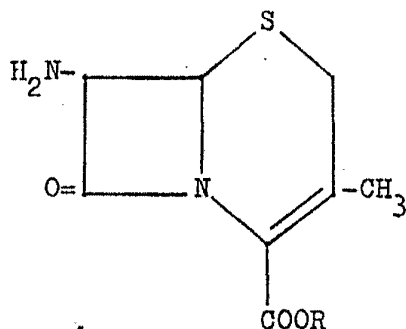
Cuando en la fórmula general (I), R es distinta -

al radical tricloro-2,2,2 etilo, se sustituye primero 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, la hidrogenólisis ó la acción de un tiofenolato alcalino, para obtener el producto de fórmula:



de la que se sustituye 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 según el método de F. Weygand, Chem. Ber., 103, - 2437 (1.970).

Cuando en la fórmula general (I), R es distinta a los radicales tricloro-2,2,2 etilo ó fenacilo, se sustituye primero 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:



5

10

en la que R se define como antes, de la que se sustituye el radical R^o 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 ó la hidrogenólisis.

15

20

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 sustituirse directamente y fácilmente por el grupo tricloroacetilo del derivado de la cefalosporina de fórmula general (I) cuya sustitución de los grupos tricloroacetilo y R por átomos de hidrógeno se efectúa en condiciones suaves y con buenos rendimientos.

25

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como se puede poner en práctica la invención. En estos ejemplos, las principales bandas de absorción infrarrojas de los productos se caracterizan por sus números de ondas expresados en cm^{-1} .

30

EJEMPLO 1

A una solución enfriada a -10°C . de 1,38 g. de -

metil-3 oxo-8 fenilacetamido-7 tricloroetiloxicarbonil-2 -
tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 en 15 cm³ de piridi-
na, se añaden en 30 minutos y agitando fuertemente 1,04 cm³
de cloruro de tricloroacetilo. Se agita después de 2 h. 30'
5 a una temperatura entre -3° C. y -1° C. Se vierte después la
mezcla en 100 cm³ de agua y hielo picado, se deposita un -
producto pastoso marrón. Después de eliminar la fase líqui-
da por decantación, se tritura este producto en 50 cm³ de -
agua, luego se le toma en 200 cm³ de acetato de etilo. La -
10 fase orgánica se lava por 3 veces 200 cm³ de agua, se seca
sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra en seco bajo
presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30° C. El sólido ob-
tenido se disuelve en 20 cm³ de benceno y la solución obte-
nida se cromatografía sobre una columna de 20 g. de gel de
15 sílice (0,05 - 0,20 mm., pH neutro; diámetro de la columna
1,5 cm., altura 20 cm.). Se eluye sucesivamente por 300 cm³
de benceno, 300 cm³ de una mezcla benceno - acetato de etilo
(99,5 - 0,5 en volúmenes), y 600 cm³ de una mezcla benceno
- acetato de etilo (99 - 1 en volúmenes) recogién dose -
20 fracciones de 25 cm³. Se reúnen las fracciones 6 a 36 y se
concentran en seco bajo presión reducida (12 mm. de mercurio)
a 30° C. Se obtienen 450 mg. de metil-3 oxo-8 tricloro
acetamido-7 tricloroetoxicarbonil-2 tia-5 aza-1 biciclo [4,
2,0] octeno-2 bajo forma de un sólido marrón claro cuyas -
25 características son las siguientes:

Rf = 0,63 [silicagel ; cloroformo - acetato de -
etilo (80 - 20 en volúmenes)].

Poder rotatorio:

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

Análisis:

Calculado %: C 29,35 H 2,05 N 5,71 S 6,53 Cl 43,32
Hallado : 29,4 2,2 5,65 6,45 43,3

Espectro de RMN (CDCl₃).

5 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 infrarrojo (determinación en solución en bromoformo).

10

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

Operando de la misma manera, puede prepararse el
producto siguiente:

15

- p.metoxibenciloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tricloroacetamido-7 tia-5 aza-1 bicicleta [4,2,0] octeno-2 cuyas características son las siguientes:

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

20

Análisis:

Calculado %: C 45,06 H 3,57 N 5,84 S 6,68 Cl 22,17
Hallado : 45,4 3,70 6,10 6,65 22,3

Poder rotatorio:

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

25

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)-COOCH₂- ; 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-.

30

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

mo).

3405, 1720, 1515: amida ; 2840, 1240, 1030, 820: p.metoxifa
nil ; 1780: carbonilo de β -lactama ; 1720, 1220: éster ; -
1635: doble enlace etilénico ; 1360: metil ; 820: tricloro-
metil.

5

EJEMPLO 2

Se obtiene el "7-ADCA" a partir del metil-3 oxo-8
tricloroacetamido-7 tricloroetiloxycarbonil-2 tia-5 aza-1 -
biciclo [4,2,0] octeno-2, operando del modo siguiente:

10

a) A una solución enfriada a 3^o C. de 0,982 g. de
metil-3 oxo-8 tricloroacetamido-7 tricloroetiloxycarbonil-2
tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 en 25 cm³ de dimetil
formamida y 1,5 cm³ de ácido acético, se añade en una sola
vez 1,16 g. de zinc en polvo fino. Se agita 5 minutos a 3^o
C. y se deja después volver en 2 horas a una temperatura -
cercana a 20^o C.

15

Se filtra la mezcla reaccional, se lava el sólido
por 3 veces 25 cm³ de dimetilformamida y se vierte el fil-
trado en 200 cm³ de agua helada. Se acidifica añadiendo 12
cm³ de ácido clorhídrico normal y se extrae por 3 veces 250
cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se lava por 3 ve-
ces 100 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se fil-
tra y concentra bajo presión reducida (12 mm. de mercurio)
a 30^o C. El residuo, se toma por 2 veces 50 cm³ de éter de
petróleo (PE = 40 - 60^o C.), cristaliza en un sólido blanco.
Se filtra, se lava el sólido por 2 veces 20 cm³ de éter de
petróleo y se seca. Se obtienen 560 mg. de carboxi-2 cloro-
acetamido-7 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] oc-
teno-2 cuyas características son:

20

25

30

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

5 Encontrado : 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 d_6).

10 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 bromoformo).

15 3315, 1675, 1540: amida ; 3200 a 2300, 1710: ácido carboxílico ; 1765: carbonilo de β -lactama ; 1620: doble enlace etilénico.

20 b) Una suspensión de 290,5 mg. de carboxi-2 cloro acetamido-7 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 en 8 cm³ de agua, se lleva a un pH 7 por adición de 1 cm³ de sosa normal. La solución obtenida se adiciona con 114 mg. de tiourea y se agita a 30° C. durante 48 horas.

25 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:

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

Espectro de RMN ($D_2O - NaHCO_3$).

2,02 (s, 3H)- CH_3 ; 3,33 y 3,70 (AB, $J = 18$, 2H)- SCH_2- ; --
5,16 (D, $J = 4,5$, 1H)-H en 6 ; 5,53 (D, $J = 4,5$, 1H)-H en
7.

5 Espectro infra-rojo (comprimido KBr).

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

10

EJEMPLO 3

Se obtiene el "7-ADCA" a partir del p.metoxibenci
loxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tricloroacetamido-7 tia-5 aza-
-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 operando del modo siguiente:

15

a) A 5 cm^3 de ácido trifluoracético enfriado a 10°
C. se añade en una sola vez y agitando, 150 mg. de p.metoxi
benciloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tricloroacetamido-7 tia-5
aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2. Se agita 30 minutos a una
temperatura entre 10° y 15° C., luego se concentra en seco
bajo presión reducida (0,05 mm. de mercurio) sin calentar.
20 El residuo de color rosa se toma por 100 cm^3 de acetato de
etilo y se concentra en seco bajo presión reducida (12 mm.
de mercurio) a 30° C. El residuo obtenido se disuelve en 20
 cm^3 de éter dietílico. Se añaden 100 cm^3 de éter de petró-
leo (PE = 40 - 60° C.), se deja 2 horas a 3° C. y se filtra.
25 Se recogen así 105 mg. de carboxi-2 metil-3 oxo-8 tricloro-
acetamido-7 tia-5 aza-1 biciclo [4,2,0] octeno-2 cuyas ca
racterísticas son las siguientes:

$R_f = 0,71$ [silicagel ; acetona - ácido acético -
(95 - 5 en volúmenes)].

Espectro de RMN [CDCl₃ - DMSO d₆ (99 - 1 en volúmenes)].
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-.

5

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

3395, 1715, 1505: amida ; 3550 a 2300, 1710: ácido carboxílico ; 1775: carbonilo del β-lactama ; 1625: doble enlace etilénico ; 1365: gem-dimetil ; 810: triclorometil.

10

Este producto presente características espectrales (infra-rojo, RMN) idénticas a las de una muestra auténtica obtenida a partir de "7-ADCA".

15

b) A una solución endriada 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 añade, en pequeñas porciones y en 30 minutos, 78 mg. de boro hidruro de sodio. Se agita después durante 1 hora a 5° C.

20

Se vierte la mezola en 20 cm³ de agua con hielo picado y 4 cm³ de ácido clorhídrico normal. Se extrae por 3 veces 50 cm³ de acetato de etilo y se ajusta el pH de la fase acuosa a 3,7 por adición de sosa normal. Después de 24 horas a una temperatura cercana a 2° C., cristaliza un producto. Después de filtrar y secar cristales, se 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" bajo forma de un sólido blanco.

25

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

30

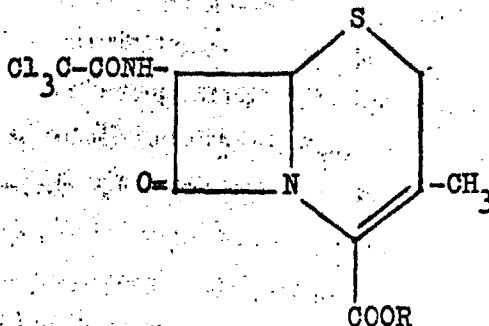
Este producto presenta características espectrales (infra-rojo, RMN) idénticas a las de una muestra auténtica.

tica de "7-ADCA".

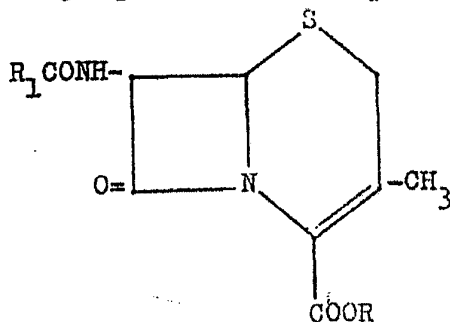
N O T A

5 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace cons-
tar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente
10 presentada en Francia, con fecha 6 de Septiembre de 1.973,
bajo el número 73.32150, acogiéndose por lo tanto a los be-
neficios que conceden los Convenios Internacionales en vi-
gor, siendo lo que constituye la esencia del referido inven-
to y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años
15 en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL
ACIDO TRICLOROACETAMIDO-7 DESACETOXI-3 CEFALOSPORANICO; ca-
racterizándose por lo siguiente:

1^a.- Procedimiento para preparar derivados del á-
cido tricloroacetamido-7 desacetoxi-3 cefalosporánico, de
20 fórmula general:



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



5 en la que R se define como antes y R₁ representa un radical bencilo ó fenoximetilo, por el ácido tricloroacético bajo forma de un derivado reactivo, en un disolvente orgánico básico, a una temperatura comprendida entre -20 y 10°C.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza el cloruro del ácido tricloroacético.

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

15 Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 ABO. 1976

RHONE-POULENC, S.A.

GOMEZ ACEBO Y MOJET

por Firmado: L. Gueto Forcadore