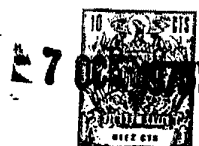


432.978



COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA 404.197  
DEL 23 JUNIO 1.972.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: c/o No. 3, Dosho-machi, 4-chome,  
Higashi-ku, OSAKA - JAPON.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE  
DERIVADOS DE PENAMA Y CEFAMA.

Prioridad: Patente japonesa n.º 2516/1972 del 23.12.71.

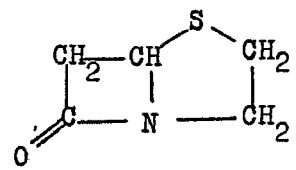
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

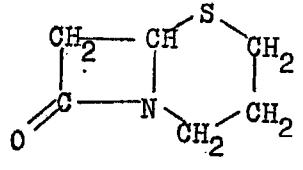
Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a un método para la producción de derivados de penama y cefama antibacteriallymente activos, que también son útiles como compuestos intermedios para la obtención de derivados de cefema. Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento único que implica la halogenación de un derivado oxidado de penama, en presencia de una base nitrogenada, para producir derivados halogenados únicos de cefama o penama, que poseen actividad antibacteriana.

La nomenclatura penama para las penicilinas ha sido descrita por Sheehan, Henery-Logan y Johnson en J. Am. Chem. Soc., 75, 3293, nota al pie 2 (1953) y ha sido adaptada a las cefalosporinas por Morin, Jackson, Flynn y Toeske en J. Am. Chem. Soc., 84, 3400 (1962). De acuerdo con estos sistemas de nomenclatura, los términos "penama" y "cefama" se refieren respectivamente a las siguientes estructuras cíclicas saturadas:



Penama



Cefama

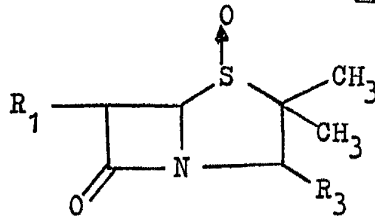
mientras que los términos "penama" y "cefama" se refieren a la misma estructura cíclica con un doble enlace.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

El procedimiento de esta invención consiste en tratar un derivado oxidado de penama de fórmula:



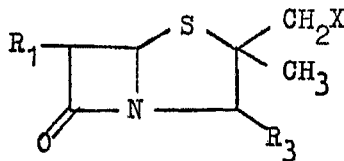
1



5

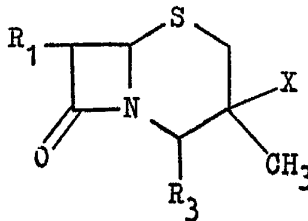
con un agente halogenante que sea capaz de producir por lo menos un ión halógeno, en presencia de una base nitrogenada, para formar derivados halogenados de cefama o penama de fórmulas:

10



(VI)

15



(VII)

20

donde R<sub>1</sub> representa un radical amino sustituido o no sustituido y R<sub>3</sub> representa un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida y sal carboxi. Los agentes halogenantes adecuados son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares.

25

Las sustancias básicas nitrogenadas adecuadas que pueden ser utilizadas en la reacción son piridina, picolina, colidina, quinoleína, trimetilamina, trietilamina, etil-diciclohexilamina, etil-di-isopropilamina, amoniaco, anilina,

30



1 N-metilanilina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-fenilmorfolina, N,N-dimetilbencilamina y similares.

5 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio disolvente como acetonitrilo, tetrahidrofurano, tricloroetano, benceno, dioxano, dicloroetano, tetracloroetileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. Naturalmente, también se pueden emplear otros disolventes orgánicos que sean inertes frente a la reacción.

10 En algunos casos es conveniente efectuar la reacción en presencia de una sal de amonio cuaternario o de metal alcalino (v.g. sodio, potasio, litio, etc) de dicho ácido halohídrico.

15 También es posible utilizar un agente halogenante capaz de producir un ión halógeno en forma de una sal del mismo con la base nitrogenada.

20 La base nitrogenada debe ser empleada en una proporción por lo menos estequiométrica, calculada sobre el agente halogenante y especialmente en una proporción de alrededor de 1 a 10 moles de base por mol de agente halogenante y preferiblemente de 3,0 a 8,0 moles de base por mol de agente halogenante para obtener altos rendimientos.

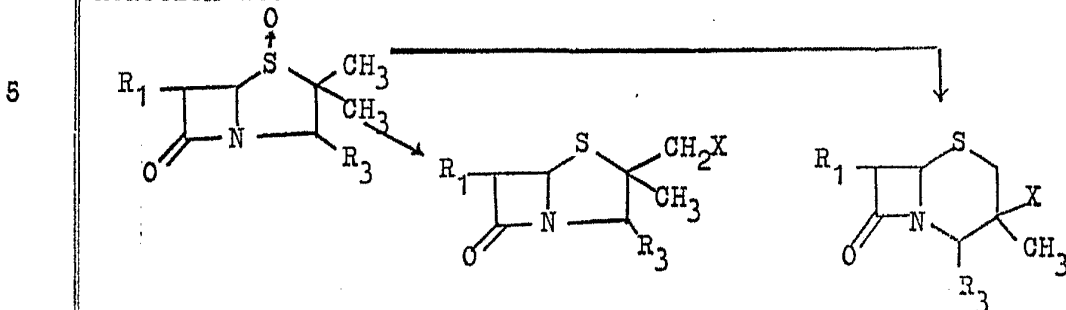
25 El agente halogenante debe encontrarse por lo menos en cantidad suficiente para garantizar la halogenación de uno de los grupos metilo colgantes que se encuentra en posición  $\alpha$  con respecto al átomo de azufre en el anillo heterocíclico.

30 Habiendo descrito la invención en términos generales, se puede alcanzar una mayor comprensión de la misma mediante ciertos ejemplos específicos que incluimos aquí con



1 fines ilustrativos solamente y que no deben ser considerados  
como limitativos salvo indicación en contrario.

Reacción de:



EJEMPLO 1

10 Se disuelven 0,96 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 15 cc de 1,1,2-tricloroetano y a la solución se añaden 0,32 g de piridina y 0,12 g de hidrocloreuro de piridina. La mezcla se calienta a 100°C durante 3 horas, se enfría, se lava con  
15 agua, se seca y después se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, empleando cloroformo como eluyente. El eluato se concentra dando como residuo 0,09 g de cristales de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-clorometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 104-  
20 105°C.

EJEMPLO 2

25 Se disuelven 1,46 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo en 20 cc de 1,1,2-tricloroetano y a la solución se añaden 0,80 g de piridina y 0,24 g de hidrocloreuro de piridina. La mezcla se calienta a 95°C durante 6 horas, se enfría, se seca y concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, empleando cloroformo como eluyente. El eluato se concentra dando como  
30 residuo 0,24 g de un aceite de 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-clorometilpenam-3-carboxilato de metilo.

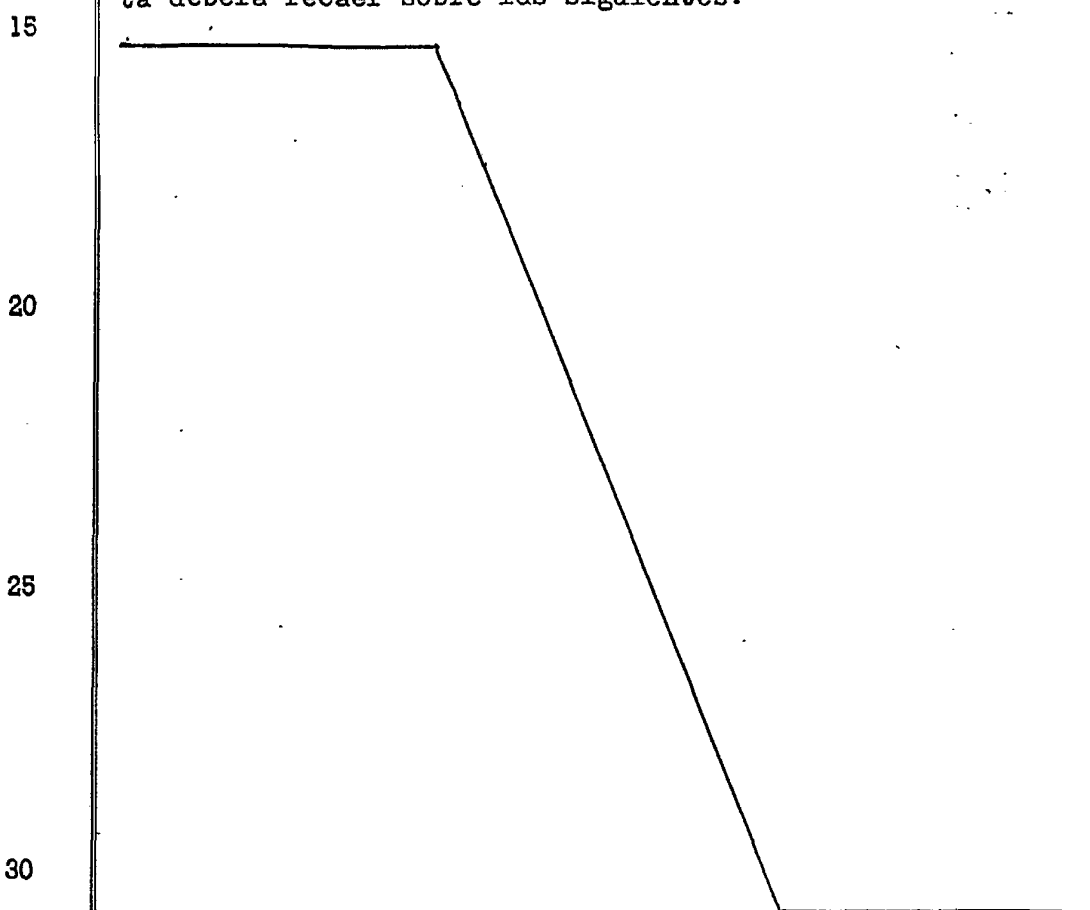


1                   Espectro infrarrojo (cloroformo): 3400, 1788, 1747,  
1690  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 3

5                   Se disuelven 2,01 g de 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetoxycarboxi)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 15 cc de 1,1,2-tricloroetano y después se añaden a la solución 0,6 g de piridina y 0,18 g de hidrocloreuro de piridina. La mezcla se calienta a 95°C durante 6 horas y después se trata de forma similar a la del Ejemplo 1 para dar 150 mg de un polvo de 6-[N-(2,2,2-tricloroetoxycarbonil)-fenilglicil]amino-2-metil-clorometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 90-93°C.

10                   En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



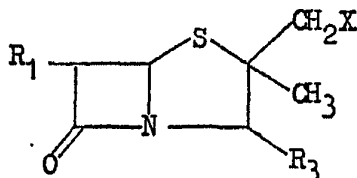


1

REIVINDICACIONES

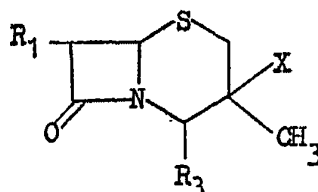
1. Un procedimiento para la producción de derivados de penama y cefama seleccionados entre el grupo formado por un derivado de penama halogenado de fórmula:

5



un derivado de cefama halogenado de fórmula:

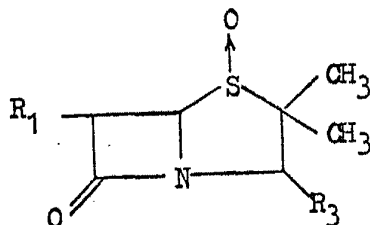
10



15

o mezclas de los mismos, donde X representa un átomo de halógeno, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un derivado oxidado de penama de fórmula:

20

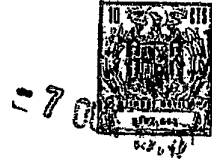


25

donde R<sub>1</sub> representa un radical amino sustituido o no sustituido y R<sub>3</sub> representa un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida y sal carboxi, con un agente halogenante que es capaz de producir por lo menos un ión halógeno, en presencia de una base nitrogenada.

30

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho agente halogenante está seleccionado entre el grupo formado por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y -



1 ácido yodhídrico.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en  
el que dicha base nitrogenada está seleccionada entre el -  
grupo formado por piridina, picolina, colidina, quinoleína,  
5 trimetilamina, trietilamina, etildiciclohexilamina, etil-di-  
isopropilamina, amoniaco, anilina, N-metilnilina, N,N-dime-  
tilnilina, N,N-dietilnilina, N-fenilmorfolina, N,N-dimetil-  
bencilamina o similares.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el  
10 que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE PENAMA Y CE  
FAMA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas meca-  
nografiadas,

Madrid, 16 de Diciembre de 1.974

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20

25

30