



COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA Nº
404.197 DEL 23 JUNIO 1972.

Nº 432.979

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

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 PREPARACION
DE UN DERIVADO HALOGENADO DE CEFAMA.

Prioridad: Patente japonesas nº 61777/1971 del 14.8.71
" " nº 62687/1971 del 18.8.71

Int. Cl.:	<u>C07D</u>
-----------	-------------

**POOR
QUALITY**



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1

Campo de la invención

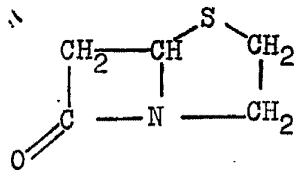
5

Esta invención se refiere en general a un método para la producción de un derivado halogenado de cefama antibacterialmente activo. Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento que consiste en tratar con cloroformo un derivado halogenado de penama.

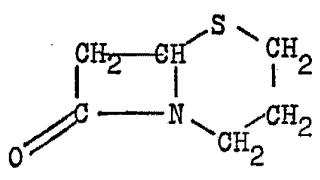
10

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:

15



Penama



Cefama

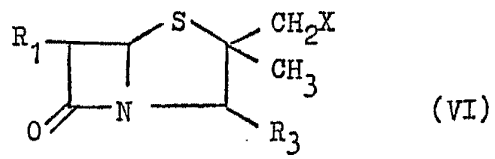
20

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

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

25

Este procedimiento comprende una reacción de transposición de un compuesto (VI):

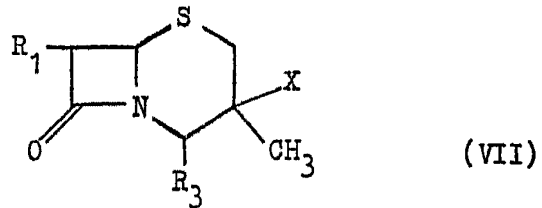


(VI)

30



1 a un compuesto (VII):

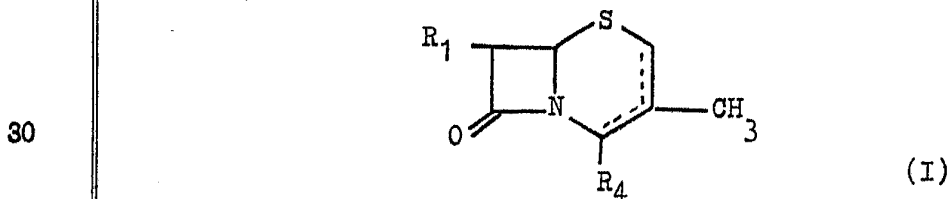


10 donde R₁ es un radical amino o amino sustituido, R₃ es un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida de ácido y sal carboxi y X es un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, cloro o yodo.

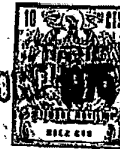
15 La reacción de transposición del compuesto (VI) a compuesto (VII) se produce habitualmente si el compuesto (VI) se deja en reposo a la temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado. Esta reacción, sin embargo, es acelerada por aplicación de calor suave en presencia de un disolvente como acetonitrilo, tetrahidrofurano, terc-butanol, isopropanol, benceno, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina o similares o cualquier otro disolvente inerte al sistema de reacción.

20 La presencia de un catalizador tal como un ácido de Lewis o una base de Lewis puede acelerar todavía más la reacción.

25 Los productos halogenados de la reacción son compuestos útiles por sí mismos, ya que poseen notable actividad antibacteriana. También son útiles como intermediarios en la producción de compuestos derivados de cefema de fórmula (I):



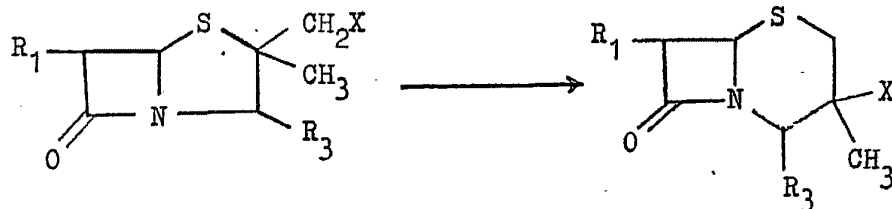
- 70



1 donde R₁ y R₃ tienen el significado dado anteriormente.

Habiendo descrito la invención en sus términos generales, se puede alcanzar una mayor comprensión de la misma mediante ciertos ejemplos específicos que incluimos aquí
5 con fines ilustrativos solamente y que no deben ser considerados como limitativos salvo indicación en contrario.

Reacción de:



EJEMPLO 1

15 Se disuelven 350 mg de 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de metilo en 10 cc de cloroformo y después la mezcla se deja en reposo durante 4 días y se purifica por cromatografía en gel de sílice dando 200 mg de un material amorfo de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-bromo-3-metilcefam-4-carboxilato de metilo.

20 Espectro infrarrojo (tetracloruro de carbono): 3450, 1794, 1745, 1703 cm⁻¹.

EJEMPLO 2

25 Los compuestos de la columna de la derecha de la siguiente tabla se obtienen, respectivamente, haciendo reaccionar los compuestos de la columna de la izquierda de forma similar a la del Ejemplo 1:

Productos de partida

Productos finales

30 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-yodometilpenam-3-carboxilato de metilo

7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-yodo-cefam-4-carboxilato de metilo. Espectro infrarrojo: 1780, 1740, 1693 cm⁻¹



1

EJEMPLO 2 (continuación)

5

<u>Productos de partida</u>	<u>Productos finales</u>
Acido 6-(2-fenoxiacetamido)- 2-metil-2-bromometilpenam-3- carboxílico	Acido 7-(2-fenoxiacetamido)- 3-metil-3-bromocefam-4-carbo- xílico. Espectro infrarrojo: 3400, 1780, 1739, 1690 cm^{-1}
6-[2-(tiofen-2-il)-acetamido]- 2-metil-2-bromometilpenam-3- carboxilato de 2,2,2-tricloro- roetilo	7-[2-(tiofen-2-il)-acetamido]- 3-metil-3-bromocefam-4-carbo- xilato de 2,2,2-tricloroeti- lo, Espectro infrarrojo. 3300, 1775, 1760, 1660 cm^{-1} .

10

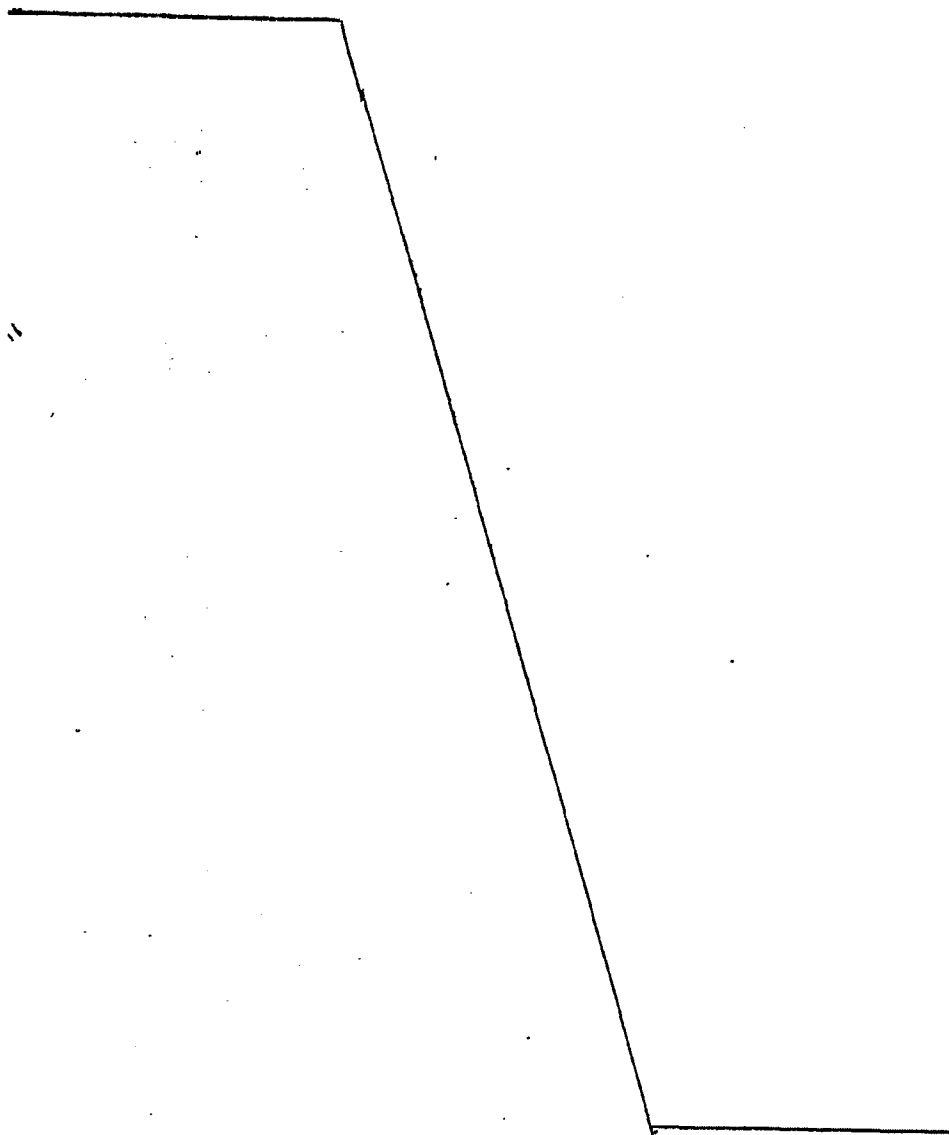
En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

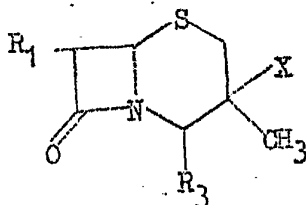
30



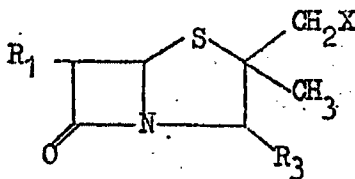


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado halogenado de cefama de fórmula:



cuyo procedimiento consiste en tratar con cloroformo, durante un periodo prolongado de tiempo un derivado halogenado de penama de fórmula:



2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO HALOGENADO DE CEFAMA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Diciembre de 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.



1

5

10

15

20

25

30