

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>448010</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			17.MAY.1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.985  
File No. 1192-1  
Div.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	428.016
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS AMINOACIDOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, Dosho-machi 4-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japon		
72 INVENTOR (ES)		
Takashi Kamiya, Kunihiro Tanaka y Yoshiharu Nakai		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

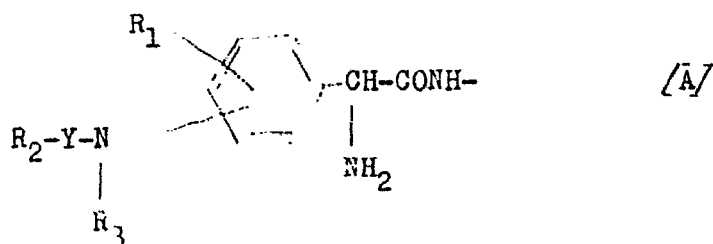
La presente invención se refiere a nuevos aminoácidos, y a su producción y utilización. Más particularmente, se refiere a aminoácidos útiles para la formación de cadenas laterales en la posición 7 de los compuestos de cefalosporina y antibióticos de cefalosporina producidos mediante el uso de tales aminoácidos, y a procedimientos para preparar los mismos.

En esta memoria descriptiva, debe entenderse que el término "inferior" utilizado en relación con un grupo o resto alcohilo significa uno de éstos que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono.

Hasta ahora, se han producido un gran número de compuestos de cefalosporina. Entre ellos, sin embargo, sólo unos pocos se utilizan en la práctica, y existe una necesidad incesante de nuevos antibióticos de cefalosporina que sean utilizables en la práctica.

Como resultado de intensos trabajos, se ha encontrado ahora que los compuestos de cefalosporina que tienen en la posición 7 un grupo acilamino de la fórmula:

20

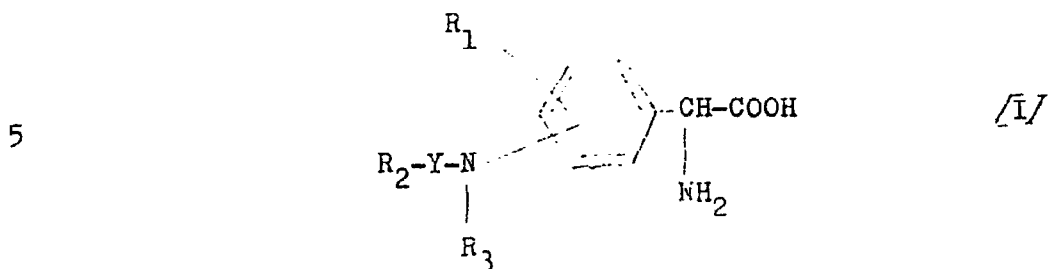


5

en la que  $R_1$  es hidrógeno o hidroxilo,  $R_2$  es alcoholo infe-  
rior (p.ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pen-  
tilo),  $R_3$  es hidrógeno o alcanosulfonilo inferior (p.ej. me-  
tanosulfonilo, etanosulfonilo), e Y es  $-SO_2-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  
10  $-NHCO-$  ó  $-NHCS-$ , con tal que  $R_3$  sea hidrógeno cuando Y es  
 $-NHSO_2-$ ,  $-NHCO-$  ó  $-NHCS-$ , exhiben una intensa actividad an-  
timicrobiana contra una gran diversidad de microorganismos  
entre los que se incluyen bacterias gram-positivas y gram-ne-  
gativas. En particular, es notable que su poder antimicrobia-  
15 no es mayor que el de la cefalexina, que es uno de los anti-  
bióticos de cefalosporina bien conocidos, en algunas espe-  
cies de microorganismos patógenos. Es asimismo notable que,  
cuando se administran por vía oral a los mamíferos, su po-  
der antibiótico se mantiene en un nivel elevado durante un  
20 período de tiempo largo. De acuerdo con ello, dichos compues-  
tos son útiles como antibióticos de acción prolongada admi-  
nistrables por vía oral.

25 Los aminoácidos [I] utilizados para la formación  
del grupo acilamino [A] en la posición 7 del núcleo de la  
cefalosporina se pueden representar fundamentalmente por la

fórmula:



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e Y son cada uno de ellos como se ha definido arriba.

Cuando el símbolo  $R_3$  representa un grupo alcanosulfonilo inferior, éste corresponde al grupo representado por la fórmula:  $R_2$ -Y-.

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar los aminoácidos [I] y sus derivados.

El término "derivado(s)" se utiliza en esta memoria en un sentido amplio y puede incluir cualquier forma modificada del aminoácido [I] que se emplee para exaltar la reactividad del grupo carboxilo (el denominado "derivado reactivo") o para proteger el grupo carboxilo y/o el grupo amino de la posición  $\alpha$  del mismo contra la influencia de cualquier reacción (el denominado "derivado protector"). Ejemplos del derivado en el grupo carboxilo son sales, ésteres, haluros, amidas, anhídridos, etc. Ejemplos del derivado en el grupo amino de la posición  $\alpha$  son sales, acilamino, ba

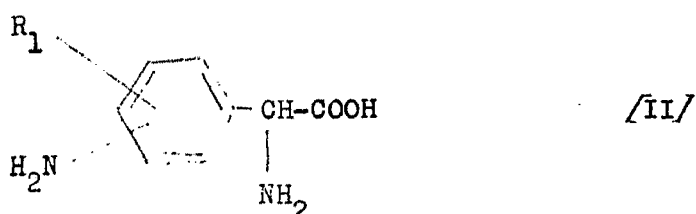
20

25

ses de Schiff, etc.

De acuerdo con la presente invención, los aminoácidos [I] se pueden producir por una diversidad de procedimientos, de entre los cuales un procedimiento típico comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

5



10

en la que  $R_1$  es como se ha definido arriba en una forma libre o protegida en el grupo carboxilo y/o en el grupo amino de la posición  $\alpha$  con un agente de acilación de la fórmula:

15



en la que Z es el resto de un ácido y  $R_2$  e Y son cada uno de ellos como se ha definido arriba.

Cuando el grupo amino de la posición  $\alpha$  está protegido, uno o dos átomos de hidrógeno del mismo pueden estar reemplazados, por ejemplo, por acilo tal como benciloxycarbonilo sustituido o no sustituido (p.ej. benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxycarbonilo, 4-(4-metoxifenilazo)ben

20

25

ciloxycarbonilo, alcoxicarbonilo o cicloalcoxicarbonilo sustituido o no sustituido (p.ej. t-butoxicarbonilo, t-pentiloxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2-piridilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-  
5 -tribromoetoxycarbonilo, 1-ciclopropiletoxycarbonilo, 3-yodopropoxycarbonilo, 2-furfuriloxycarbonilo, 1-adamantiloxycarbonilo), (anillo heterocíclico)oxycarbonilo (p.ej. 8-quinililoxycarbonilo) o alcanóilo sustituido (p.ej. trifluoroacetilo); tritilo; trialcohilsililo (p.ej. trimetilsililo, trietilsililo); feniltio sustituido (p.ej. 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio), etc. El grupo amino de la posición  $\alpha$  se puede proteger también en la forma de una base de Schiff y, en tal caso, los dos átomos de hidrógeno de aquél están reemplazados por alcoholideno sustituido (p.ej. 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxí-5-clorobencilideno, 2-hidroxí-1-naftilmetileno, 3-hidroxí-4-piridilmetileno, 1-metoxycarbonil-  
15 -2-propilideno, 1-etoxycarbonil-2-propilideno, 3-etoxycarbonil-2-butylideno, 1-acetil-2-propilideno, 1-propionil-2-propilideno, 1-benzoil-2-propilideno, 1,3-bis(etoxycarbonil)-  
20 -2-propilideno, 1,3-bis(etoxycarbonil)-2-propilideno, 1-(N-metilcarbamoil)-2-propilideno, 1,(N,N-dimetilcarbamoil)-2-propilideno, 1- $\sqrt{N}$ -(2-metoxifenil)carbamoil/ $\sqrt{N}$ -2-propilideno, 1- $\sqrt{N}$ -(4-metoxifenil)carbamoil/ $\sqrt{N}$ -2-propilideno, 1-(N-fenilcarbamoil)-2-propilideno, 2-etoxycarbonilciclopentilideno, 2-  
25 -etoxycarbonilciclohexilideno, 2-acetoxiciclohexilideno, 3,3-

-dimetil-5-oxociclohexilideno), o análogos. El grupo amino de la posición  $\alpha$  puede protegerse adicionalmente en la forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, o análogos.

5 El grupo carboxilo se puede proteger por medio de cualquier grupo protector convencional. La forma protegida particularmente preferida en el grupo carboxilo es un éster de sililo que puede obtenerse por la reacción con un compuesto de sililo tal como trialcoholhalosilano, dialcoholhalo  
10 silano, alcoholtrihalosilano, hexaalcoholciclotrisilazano, octaalcoholciclotetrasilazano, trialcohol sililacetamida o bis(trialcohol silil)acetamida.

Adicionalmente, el grupo amino de la posición  $\alpha$  y el grupo carboxilo se pueden proteger al mismo tiempo, por ejemplo, en una forma de quelato en la que interviene  
15 un compuesto metálico. Ejemplos del compuesto metálico pueden ser cualesquiera que sean capaces de formar un enlace de tipo quelato con el grupo amino de la posición  $\alpha$  y con el grupo carboxilo, tales como compuestos orgánicos e inor  
20 gánicos de cobre, cobalto, níquel y magnesio. De un modo más específico, se pueden citar como ejemplos cloruro cúprico, bromuro cúprico, fluoruro cúprico, nitrato de cobre, sulfato de cobre, borato de cobre, fosfato de cobre, cianuro de cobre, formiato de cobre, acetato de cobre, propionato  
25 de cobre, citrato de cobre, tartrato de cobre, benzoato de

cobre, salicilato de cobre, etc.

En el agente de acilación  $[III]$ , el resto de un ácido representado por el símbolo Z puede ser, por ejemplo, el resto de un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido o un bromuro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster de ácido o una azida de ácido.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente inerte. Ejemplos del disolvente inerte son acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida, piridina, etc. Cuando el disolvente es miscible con el agua, puede emplearse en la forma de una mezcla con agua. No hay ninguna limitación particular en cuanto a la temperatura de reacción, pero en la mayor parte de los casos la reacción puede efectuarse con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

En el caso de que el símbolo Y del aminoácido  $[I]$  represente  $-NHCO-$  ó  $-NHCS-$ , se puede utilizar como agente de acilación un compuesto de la fórmula:

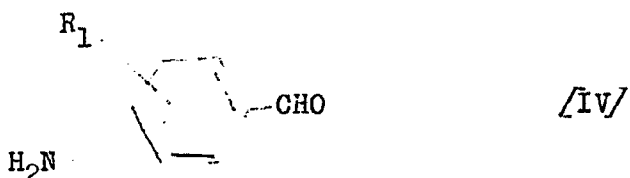
$R_2-Y'$   $[III']$

en la que Y' es isocianato o tioisocianato en lugar del compuesto  $[III]$ . La reacción puede llevarse a cabo de una manera similar al caso en que se utiliza el compuesto  $[III]$ .

Otro procedimiento típico para la preparación del aminoácido  $[I]$  comprende (1) hacer reaccionar un compuesto

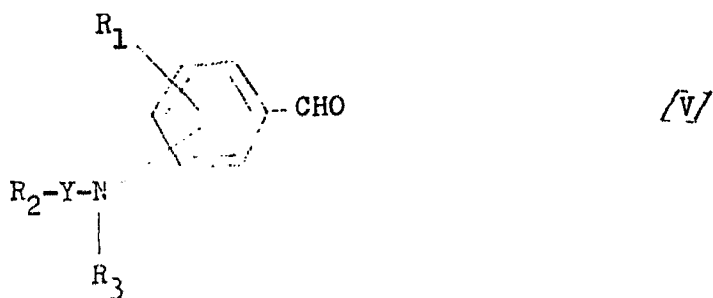
de la fórmula:

5



en la que  $R_1$  es como se ha definido arriba con el agente de acilación [III] ó [III'], (2) hacer reaccionar el producto resultante de la fórmula:

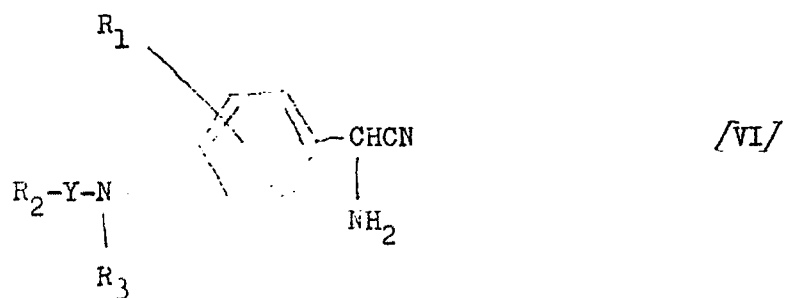
10



15

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e Y son cada uno de ellos como se ha definido arriba con cianuro de hidrógeno en presencia de amoníaco e hidrolizar el producto resultante de la fórmula:

20



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e Y son cada uno de ellos como se ha definido arriba.

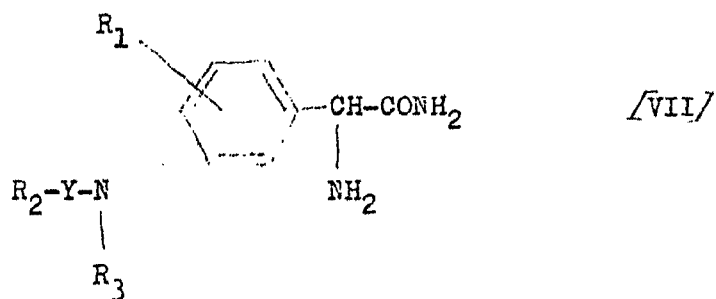
10 La reacción (1) puede llevarse a cabo fácilmente tratando el compuesto /IV/ con el agente de acilación /III/ ó /III'/ en un disolvente inerte (p.ej. agua, dioxano, tetrahydrofurano, éter), si es necesario, en presencia de una base (p.ej. piridina, trietilamina, dimetilaminilina). El compuesto de partida /IV/ puede adquirirse algunas veces en  
15 el comercio en su forma polimerizada y puede someterse como tal a la reacción de la misma manera que en el caso de utilizar el mismo en la forma monómera.

20 La reacción (2) es la denominada "síntesis de aminoácidos de Strecker", y puede llevarse a cabo de una manera convencional per se. Por ejemplo, se puede llevar a cabo tratando el compuesto /V/ con un cianuro de metal alcalino (p.ej. cianuro de sodio, cianuro de potasio) y un haluro de amonio (p.ej. cloruro de amonio, bromuro de amonio) en amoníaco acuoso.

25 La hidrólisis (3) se puede llevar a cabo también

de una manera convencional per se, por ejemplo, por tratamiento del compuesto [VI] con un ácido (p.ej. ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico) en un medio acuoso. Cuando el tratamiento se lleva a cabo en condiciones relativamente enérgicas, por ejemplo, utilizando una mayor concentración del ácido y/o una temperatura más alta, el grupo ciano se hidroliza a un grupo carboxilo en una sola etapa. Por el contrario, el tratamiento en condiciones comparativamente suaves, por ejemplo, utilizando una concentración más baja del ácido y/o una temperatura más baja, el grupo ciano se hidroliza sólo hasta formar un grupo carbamoilo, con lo que se obtiene un compuesto de la fórmula siguiente como producto principal:

15



20

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e Y son cada uno como se ha definido arriba. En el último caso, el grupo carbamoilo se puede hidrolizar fácilmente a un grupo carboxilo por tratamiento en condiciones relativamente enérgicas como se ha indicado arriba. Así pues, la hidrólisis puede realizarse en dos etapas.

25

El grupo protector del aminoácido así preparado [I] puede eliminarse, en caso de que exista, por un procedimiento convencional per se, con o sin aislamiento o purificación previos del producto.

5 Uno de los procedimientos típicos de eliminación del grupo protector del grupo amino de la posición  $\alpha$  se lleva a cabo por tratamiento con un ácido el cual se aplica usualmente a benciloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, aralcoxycarboni  
10 lo sustituido o no sustituido, adamantiloxicarbonilo, tritilo, feniltio sustituido, aralcoholideno sustituido, alcoholideno sustituido, cicloalcoholideno sustituido, o similares. Como el ácido, se pueden utilizar diversos ácidos, y se prefiere en particular un ácido que pueda eliminarse  
15 fácilmente por destilación a presión reducida (p.ej. ácido fórmico, ácido trifluoroacético). La eliminación se efectúa a veces en un disolvente inerte, usualmente en un disolvente orgánico miscible con el agua, o en agua, o en una mezcla de éstos.

20 Otro procedimiento típico es la reducción catalítica, la cual se aplica de ordinario a benciloxicarbonilo sustituido o no sustituido, 2-piridilmetoxicarbonilo, etc. El catalizador utilizado con mayor frecuencia es un catali  
25 zador de paladio, pero puede utilizarse cualquier otro catalizador.

Entre otros procedimientos típicos, se incluyen el tratamiento con agua aplicable a trifluoroacetilo, y el tratamiento con un metal pesado (p.ej. cobre, zinc) aplicable a haloalcoxicarbonilo y 8-quinoliloxicarbonilo.

5                    Cuando el grupo amino de la posición  $\alpha$  se protege en la forma de una sal de adición de ácido, la eliminación puede efectuarse por tratamiento con una base orgánica (p.ej. trimetilamina, trietilamina, N-metilpiperazina, N,N-dimetilanilina ó piridina) o una base inorgánica (p.ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de amonio).

15                    En el caso de que el grupo amino de la posición se proteja junto con el grupo carboxilo en una forma de tipo quelato, la eliminación del compuesto metálico utilizado para la quelación puede llevarse a cabo por un método convencional, por ejemplo mediante tratamiento con sulfuro de hidrógeno o con una resina cambiadora de ion.

20                    La eliminación del éster de sililo para recuperar un grupo carboxilo se puede llevar a cabo con gran facilidad en presencia de agua. Por ejemplo, el tratamiento de la mezcla de reacción que contiene el aminoácido [I] en el cual el grupo carboxilo está protegido en la forma de un éster de sililo de manera convencional en presencia de agua da como resultado una eliminación fácil del grupo sililo. Así

pues, usualmente no se requiere una operación particular para la eliminación del grupo sililo.

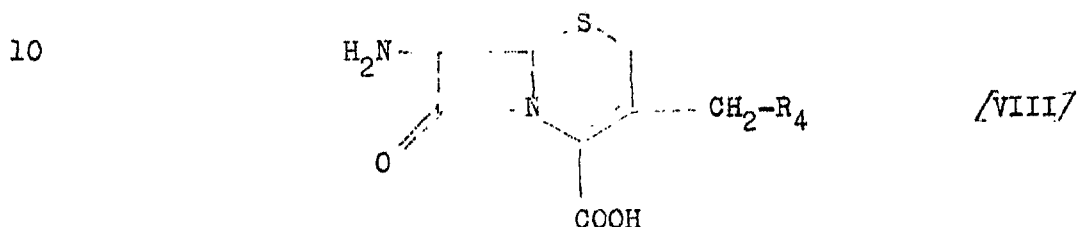
5 Cuando el grupo carboxilo está protegido de cualquier otra forma distinta de un éster de sililo, la eliminación de tal grupo protector puede realizarse por cualquier procedimiento convencional.

10 No obstante, como se ha indicado arriba, el aminoácido  $\overline{I}$  es útil para la formación del grupo acilamino en la posición 7 de los compuestos de cefalosporina y, en tanto en cuanto que se desea tal utilización, la eliminación del grupo protector del grupo amino de la posición  $\lambda$  no es precisa de ordinario.

15 En aminoácido  $\overline{I}$  puede estar presente en la forma de isómero D, de isómero L, o en la forma racémica. Cuando se obtiene en la forma racémica, puede someterse a resolución de dicha forma racémica en cualquier etapa de la producción. Por ejemplo, en la producción del aminoácido  $\overline{I}$  por dicho procedimiento que comprende tres etapas, esto es, la reacción (1), la reacción (2) y la hidrólisis (3),  
20 el producto final se obtiene usualmente en una mezcla racémica, y la resolución de la forma racémica puede efectuarse en la etapa posterior a la reacción (2) (es decir, sobre el compuesto  $\overline{VI}$ ) o en la etapa posterior a la hidrólisis (3) (es decir, sobre el compuesto  $\overline{I}$ ). Por regla general,  
25 sin embargo, la resolución del racémico después de la reac

ción (2) es favorable, debido a que se obtiene un resultado mejor.

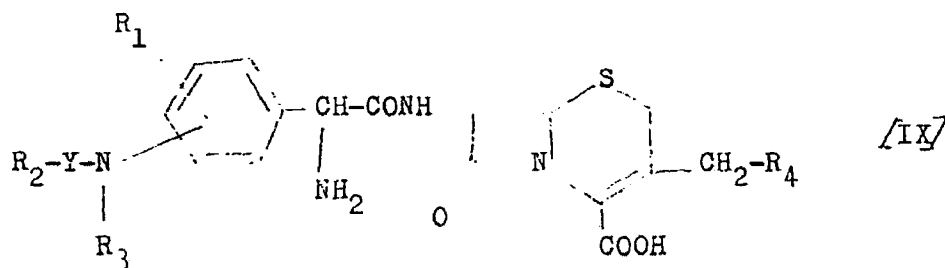
5 Para la preparación del compuesto de cefalosporina que tiene el grupo acilamino [A] en la posición 7 mediante el uso del aminoácido [I] arriba preparado, un ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico sustituido en la posición 3 de la fórmula:



15 en la que  $R_4$  es hidrógeno, alcanoiilo inferior o un grupo heterocíclico-tio, en el que el grupo heterocíclico puede estar sustituido con alcohol inferior o con su derivado en el grupo amino y/o en el grupo carboxilo puede hacerse reaccionar con el aminoácido [I] o con su derivado reactivo en

20 el grupo carboxilo por un procedimiento de copulación convencional per se empleado para la formación de una unión amida para dar un compuesto de cefalosporina de la fórmula:

25



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e Y son cada uno de ellos como se ha definido arriba, o su derivado.

10 Debe entenderse que el término "grupo heterocíclico-tio", tal como se ha utilizado anteriormente en esta memoria, significa el resto de un compuesto tioalcohólico que tiene un grupo heterocíclico, el cual es el resto de furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, tiazotriazol, oxatriazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, 15 piridazina, benzotiofeno, benzofurano, indol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzoxazol, purina, quinoléina, isoquinoléina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, pirrolidina, imidazolidina, piperidina, 20 piperazina o análogos. El resto heterocíclico del "grupo heterocíclico-tio" puede estar sustituido con uno o más alcoholes inferiores.

25 El derivado en el grupo carboxilo del compuesto [VIII] puede ser una sal tal como una sal de magnesio, una sal de calcio, una sal de trietilamina, etc.; un éster tal

como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster  
butílico, éster pentílico, éster de trimetilsililo, éster  
de 2-mesiletilo, éster de 2-yodoetilo, éster de 2,2,2-tri-  
cloroetilo, éster bencílico, éster de 4-metoxibencilo, és-  
ter de 4-nitrobencilo, éster de fenacilo, éster de fenetilo,  
éster de tritilo, éster de difenilmetilo, éster de bis(meto  
xifenil)metilo, éster de 3,4-dimetilbencilo, éster de (1-ci  
clorpropil)etilo, éster etinílico, éster de 4-hidroxi-3,5-  
-di-t-butilbencilo, etc.; una amida, o compuestos análogos.

10 El derivado en el grupo carboxilo y/o en el gru-  
po amino del compuesto  $\text{[VIII]}$  puede ser el producto de la  
reacción del compuesto  $\text{[VIII]}$  con un compuesto de sililo tal  
como bis(trimetilsilil)acetamida.

15 El derivado en el grupo amino del aminoácido  $\text{[I]}$  inclu-  
ye aquél derivado en el que uno o dos átomos de hidrógeno  
del grupo amino están reemplazados por acilo tal como ben-  
ciloxicarbonilo sustituido o no sustituido (p.ej. bencilo-  
xicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxi-  
carbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencilo-  
carbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 4-(4-metoxifeni-  
lazo)benciloxicarbonilo), alcoxicarbonilo o cicloalcoxi-  
carbonilo sustituido o no sustituido (p.ej., t-butoxicarboni-  
lo, t-pentiloxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmeto-  
xicarbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroeto-  
xicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 1-ciclopropileto



aminoácido [I] puede ser un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, o compuestos análogos. Los ejemplos adecuados pueden ser un cloruro de ácido; una azida de ácido; un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido dialcohilfosfórico, ácido fenil fosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, ácido dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcohol carbónico, un ácido carboxílico alifático (p.ej., ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etil butírico, ácido tricloroacético) o un ácido carboxílico aromático (p.ej., ácido benzoico), o un anhídrido de ácido simétrico; una amida de ácido con imidazol, imidazol sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster (p.ej., éster cianometílico, éster metoximetílico, éster vinílico, éster propargílico, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de triclorofenilo, éster de pentaclorofenilo, éster de metanosulfonilfenilo, éster de fenilazofenilo, tioéster de fenilo, tioéster de p-nitrofenilo, tioéster de p-cresilo, tioéster de carboximetilo, éster pirañílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster de 8-quinolilo, o un éster con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida), o compuestos análogos.

25 Cuando se utiliza el aminoácido [I] en la forma

de un ácido libre o de una sal, la reacción de copulación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente de condensación seleccionado apropiadamente de entre N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)-carbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonilal(2-metilimidazol), pentametilenceteno-N-ciclohexilimina, difenilceteno-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito de trialcoholo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclorigo de fósforo, tricloruro de fósforo, clorigo de tionilo, clorigo de oxalilo, trifenilfosfina, sal de 2-etil-7-hidroxibenzisoxazolio, sal intramolecular de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfenil)isoxazolio, clorigo de (clorometileno)dimetilamonio, y compuestos análogos. La sal del aminoácido [I] puede ser una sal alcalina, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio, una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, diciclohexilamina, o análogas.

La reacción de copulación puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como un bicarbonato de metal alcalino, trialcoholamina, N,N-dialcoholbencilamina o piridina, usualmente en un disolvente inerte. Ejemplos del disolvente son acetona, dioxano, acetonitrilo, clorigoformo, clorigo de metileno, clorigo de etileno, tetrahidrofurano,

acetato de etilo, dimetilformamida, piridina, etc. Entre éstos, los disolventes hidrofílicos se pueden utilizar en mezcla con agua. Cuando la base o el agente de condensación se halla en estado líquido, puede utilizarse también como disolvente. La temperatura de reacción no es restrictiva, y la reacción se lleva a cabo usualmente con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

5

Dependiendo de su clase, el grupo protector del grupo amino puede eliminarse en el curso de la reacción de copulación o durante el post-tratamiento. Cuando el producto tiene un grupo amino protegido, el grupo protector se puede eliminar del mismo, en caso deseado, por aplicación de un procedimiento adecuado como se ha mencionado arriba.

10

El compuesto de cefalosporina  $\text{IX}$ :  $R_4 = \text{heterocíclico-tio}$  (opcionalmente sustituido con alcoholo inferior) o su derivado se puede preparar también haciendo reaccionar el compuesto de cefalosporina correspondiente  $\text{IX}$ :  $R_4 = \text{alcanoiloxi inferior}$  o su derivado con un compuesto tioalcohólico de la fórmula:

15

20



en el que  $R_4^1$  es un grupo heterocíclico-tio, en el cual el grupo heterocíclico puede estar sustituido con alcoholo inferior, correspondiente al símbolo  $R_4$  en el compuesto objetivo o su sal de metal alcalino.

25

La sal de metal alcalino del compuesto tioalcohólico

lico [X] puede ser una sal de sodio, una sal de potasio, o análogas.

5 La reacción arriba indicada puede llevarse a cabo en un disolvente inerte tal como agua, acetona, cloroformo, nitrobenzono, dimetilformamida, metanol, etanol o sulfóxido de dimetilo. Entre estos disolventes, los disolventes hidrofílicos se pueden utilizar en mezcla con agua. La reacción se efectúa preferiblemente a un pH alrededor de 7 o en un medio aproximadamente neutro. Cuando el compuesto de cefalosporina de partida [IX: R<sub>4</sub> = heterocíclico-tio (opcionalmente sustituido con alcoholo inferior)] o el compuesto ticoalcohólico [X] se utilizan en forma libre, la reacción se lleva a cabo favorablemente en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, trialcoholamina o piridina. La temperatura de reacción no es limitante, y la reacción se realiza ordinariamente a la temperatura ambiente o con calentamiento moderado. El producto de la reacción se puede aislar de la mezcla de reacción por cualquier procedimiento convencional.

10

15

20

Cuando el producto de la reacción está protegido en el grupo amino, el grupo protector puede eliminarse por aplicación de un procedimiento apropiado como se ha mencionado arriba.

25 El compuesto de cefalosporina [IX] así producido

se puede convertir en sus sales sustancialmente no tóxicas y farmacéuticamente aceptables por un procedimiento convencional per se; por ejemplo, haciéndolo reaccional con una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino, o con una base orgánica. El procedimiento preferido para la preparación de las sales consiste en disolver el compuesto de cefalosporina [IX] en la forma libre de un disolvente en el que la sal es insoluble y añadir después una solución de la base a aquél, con lo que se precipita la sal de la mezcla de reacción.

Los compuestos de cefalosporina [IX] exhiben una actividad antimicrobiana excelente. Por ejemplo, el compuesto de cefalosporina [IX: R<sub>1</sub> = hidrógeno; R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = hidrógeno; R<sub>4</sub> = hidrógeno; Y = -SO<sub>2</sub>- (estando presente el grupo R<sub>2</sub>-Y-N- en la posición m del anillo de benceno)] (al que se hace referencia de aquí en adelante como "Compuesto B") exhibe un mayor poder antimicrobiano que la cefalexina, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Concentración mínima de inhibición del Compuesto B y la cefalexina en microorganismos, determinada por el método de dilución doble en placas de agar.



Tabla 2

Niveles en suero del Compuesto B y la cefalexina en ratones y ratas.

Animal y Dosis	Compuesto de Ensayo	Nivel en suero (mcg/ml)			
		1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs
Ratón (ICR) 100 mg/kg	Compuesto B	37,6	25,0	14,7	8,4
	Cefalexina	10,4	4,6	-	-
Rata (SD) 100 mg/kg	Compuesto B	49,8	44,8	41,1	39,0
	Cefalexina	23,1	12,3	6,6	5,9

Como se ha indicado arriba, los compuestos de cefalosporina [IX] de esta invención son útiles como antibióticos de efecto prolongado administrables por vía oral. Para la administración terapéutica, los compuestos de cefalosporina [IX] se emplean en la forma de preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable orgánico o inorgánico, sólido o líquido, que sea adecuado para administración por vía oral, parenteral, intestinal o percutánea. Las preparaciones farmacéuticas pueden hallarse en forma sólida tal como en forma de cápsulas, tabletas o grageas, o en forma líquida tal como de soluciones, suspensiones o emulsiones. Dichas preparaciones se pueden encontrar también en cualquier otra forma tal como de supositorios y ungüentos. Si se desea, pueden incluirse en las preparaciones arriba

indicadas sustancias auxiliares, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulsificantes, tampones y otros aditivos utilizados corrientemente.

5 Si bien la dosificación de los compuestos de  
cafalosporina [IX] variará y dependerá de la edad y es-  
tado del paciente, se ha comprobado que una dosis sen-  
cilla media de aproximadamente 100 mg, 250 mg y 500 mg  
es efectiva en el tratamiento de las enfermedades cau-  
sadas por infección bacteriana. Por regla general, se  
10 pueden administrar cantidades comprendidas entre 10 mg  
y aproximadamente 1000 mg, o aún más.

Los ejemplos que siguen se dan únicamente con  
el fin de ilustrar la presente invención, y no de limi-  
tar ésta a los mismos.

15 Ejemplo 1

(1) Se añadieron 3-aminobenzaldehído (forma  
polimerizada; contenido en agua, 3% en peso; 5,16 g) y  
agua (3,3 ml) a tetrahidrofurano (80 ml), y la mezcla  
resultante se enfrió a una temperatura comprendida en-  
20 tre 5 y 10°C. Después de la adición de piridina (7,9 g),  
se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (11,45  
g) a la mezcla anterior a la misma temperatura durante  
15 minutos, y se agitó sin interrupción a la temperatu-  
ra ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción  
25 se concentró a presión reducida, se añadieron a la mis

ma ácido clorhídrico al 5% (120 ml), acetato de etilo (60 ml) y cloruro de sodio, y el precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en acetato de etilo para dar 3-metilaminobenzaldehído (1,8 g) en forma de cristales; punto de fusión 142 a 144°C. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para dar el mismo producto arriba indicado (4,36 g). De las aguas madres de acetato de etilo se obtuvo una cantidad adicional del mismo producto indicado arriba (0,83 g). Rendimiento total, 6,99 g. Espectro infrarrojo (Nujol),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3120, 1670, 1600, 1580, 1320, 1242, 1160, 1143, 997, 970, 890, 788, 753, 670. Espectro R.M.K. (SODM-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm: 3,03 (3H,s), 7,4-7,8 (4H,m), 9,95 (1H,s), 10,07 (1H, s ancho).

(2) A una mezcla de cianuro de sodio (2,18 g), cloruro de amonio (2,19 g), y agua amoniacal al 28% (17 ml) enfriada a 10°C, se añadió 3-metilaminobenzaldehído (3,98 g) a una temperatura comprendida entre 10 y 15°C durante 4 horas, mientras que se agitaba. Después de separar el exceso de amoníaco de la mezcla de reacción a 15°C a presión reducida, se ajustó el residuo a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado y se extra

jo con acetato de etilo (30 ml) 5 veces. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar DL- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-mesilaminofenil)acetonitrilo (4,19 g) en forma de un aceite. Espectro infrarrojo (película),  $\bar{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 1608, 1595, 1477, 1400, 1327, 1148, 972, 890, 795, 768, 697. Espectro R.M.N. (SODM- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 3,00 (3H,s), 5,01 (1H,s), 7,0-7,7 (4H,m).

10 (3) A DL- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-mesilaminofenil)acetonitrilo (2,10 g), se añadió ácido acético glacial (7 ml), y se añadió a la mezcla ácido L(+)-tartárico finamente pulverizado (1,56 g). A la solución resultante se añadió acetato de etilo (4,7 ml) por porciones mientras que se agitaba, y se continuó la agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con una mezcla de acetato de etilo y ácido acético, y con acetato de etilo por este orden, y se secó, para dar 15 L(+)-tartrato de D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-mesilaminofenil)acetonitrilo (que tenía una molécula de ácido acético) 20 (3,25 g). Punto de fusión, 97 a 98°C. Espectro infrarrojo (Nujol),  $\bar{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 2670, 1735, 1692, 1593, 1542, 1520, 1422, 1405, 1310, 1262, 1237, 1220, 1165, 25 1133, 1070, 978, 903, 800, 782, 663, 602. Espectro

R.M.N. ( $D_2O-HCl$ ),  $\delta$ , ppm: 2,13 (3H,s), 3,20 (3H,s)  
4,78 (2H,s), 5,87 (1H,s), 7,3-7,7 (4H,m).  $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$   
(ácido clorhídrico 1N, C = 1).

(4) Una solución de L(+)-tartrato de D- $\alpha$ -amino- $\beta$ -(3-metilaminofenil)acetonitrilo (que tenía una molécula de ácido acético) (434 mg) en ácido clorhídrico al 23,2% (1,9 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de la eliminación del ácido clorhídrico a presión reducida, se añadió metanol (aproximadamente 5 ml) al residuo. La solución resultante se ajustó a pH 6 con amoníaco metanólico y se dejó en reposo en un refrigerador durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos (132 mg) se disolvieron en agua (0,5 ml) en caliente, se añadió metanol (2 ml) a la solución, y la mezcla resultante se dejó en reposo en un refrigerador durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con metanol para dar D- $\alpha$ -(3-metilaminofenil)glicina (54,3 mg). Punto de fusión 193 a 194°C (descomp.) Espectro infrarrojo (Nujol),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3230, 2720, 2550, 1610, 1508, 1400, 1330, 1310, 1260, 1145, 985, 783, 695, 662. Espectro R.M.N. ( $D_2O-HCl$ ),  $\delta$ , ppm: 3,20 (3H,s), 6,38 (1H,s), 7,3-7,7 (4H,m).  $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$  (ácido clorhídrico 1N, C = 1).

(5) A una solución de cianuro de sodio (pure

za, 90%; 1,08 g) y cloruro de amonio (pureza, 98,5%;  
1,18 g) en amoniaco acuoso al 30% (17 ml), se añadió  
m-mesilaminobenzaldehido (1,99 g) a 15°C, y la mezcla  
resultante se agitó a la misma temperatura durante 4,5  
5 horas, expulsándose el exceso de amoniaco por destila-  
ción a 35°C a presión reducida. La solución resultante  
se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico al 10% y se ex-  
trajo con acetato de etilo (15 ml) 4 veces. El extrac-  
to se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro  
10 de sodio y se concentró a presión reducida a aproxima-  
damente 10 ml. La solución concentrada se extrajo con  
ácido clorhídrico al 10% (5 ml) 4 veces. El extracto  
se lavó con acetato de etilo (5 ml), se mezcló con áci-  
do clorhídrico al 35% (8,6 ml) y se calentó a reflujo  
15 durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con car-  
bón vegetal activado, se concentró a presión reducida  
para eliminar el ácido clorhídrico, se mezcló con eta-  
nol (5 ml) y se concentró luego a sequedad a presión  
reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) por  
20 calentamiento y se ajustó a pH 5 con amoniaco metanóli-  
co. Los cristales precipitados después de dejar que per-  
maneciese la solución en un frigorífico durante una no-  
che, se recogieron por filtración, se lavaron con meta-  
nol y se secaron con succión. Los cristales resultantes  
25 (1,93 g) se disolvieron en agua (4 ml) por calentamien-

to, se añadió etanol (8 ml) a la solución, y la mezcla resultante se dejó en reposo en un frigorífico durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar D-  $\alpha$ -(3-mesilaminofenil)glicina (0,98 g). Espectro infrarrojo (Nujol),  $\bar{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 1695, 1605, 1590, 1477, 1400, 1330, 1250, 1150, 973, 890, 790, 760. Espectro R.M.N. ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$ ),  $\delta$ , ppm: 3,18 (3H,s), 5,38 (1H,s), 7,2-7,6 (4H,m).

#### Ejemplo 2

10 Una solución de L(+)-tartrato de D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-mesilaminofenil)acetonitrilo (que tenía una molécula de ácido acético) (1,3 g) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se  
15 concentró a presión reducida y se secó a vacío. El sólido amarillo viscoso obtenido se lavó con acetona (10 ml) y se recogió para dar clorhidrato de D- $\alpha$ -(3-mesilaminofenil)glicinamida (580 mg), en forma de un polvo blanco verdoso. Punto de fusión, 236 a 240°C. Espectro  
20 infrarrojo (Nujol),  $\bar{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3450-3350, 3240, 3180, 1695, 1605, 1590, 1150.

#### Ejemplo 3

A una solución de metanol saturada con cloruro de hidrógeno (10 ml) se añadieron agua (una gota) y  
25 L(+)-tartrato de D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-mesilaminofenil)aceto

nitriilo (que tenía una molécula de ácido acético) (435 mg), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (20 ml) a la misma, y la solución resultante se neutralizó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La solución neutralizada se extrajo luego con cloroformo. El extracto cloroformico se concentró a presión reducida para dar éster metílico de D- $\alpha$ -(3-mesileminofenil)glicina (230 mg). Punto de fusión 101 a 153°C. Espectro infrarrojo (Nujol),  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3370, 3300, 1740, 1605, 1590.

15

#### REIVINDICACIONES

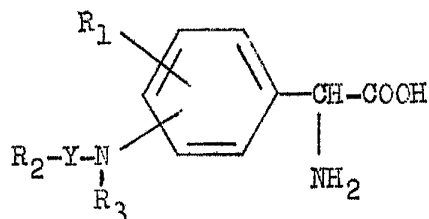
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar nuevos aminoácidos de la fórmula:

10-5-76

- 32 -

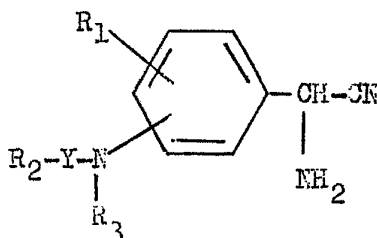
5



en la que  $R_1$  es hidrógeno o hidroxilo,  $R_2$  es alcoholo inferior,  $R_3$  es hidrógeno o alcanosulfonilo inferior e Y es  $-SO_2-$  ó  $-NHSO_2-$ , con la condición de que  $R_3$  es hidrógeno cuando Y es  $-NHSO_2-$ , y sus derivados en el grupo carboxilo y/o en el grupo amino de la posición  $\alpha$ , que comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula:

10

15



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e Y son cada uno de ellos como se han definido anteriormente.

20

2ª.- Un procedimiento para preparar nuevos aminoácidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

25

10-5-76

Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17. MAY 1976

P.A.

**Fernando de Elizabury**  
Por Poder.



10-5-76  
JAR.

- 34 -

