



19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	455261		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			21-1-77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO	21-1-76		JAPON
		5542/76			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE PENICILINA O DE CEFALOSPORINA.

71	SOLICITANTE (S)
	SANKYO COMPANY LIMITED.

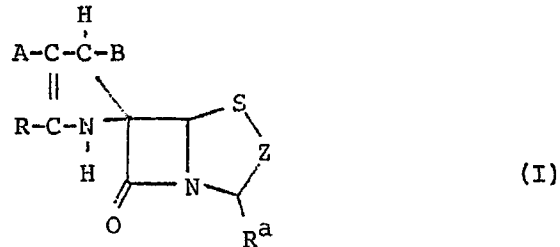
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1-6, 3-Chome Nihonbashi Honcho <u>CHUO-KU, TOKYO-JAPAN</u>

72	INVENTOR (ES)

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de penici-
lina y cefalosporina de fórmula (I):



10 donde

R representa un grupo fenilo que no lleva sustituyentes o que contiene uno o más sustituyentes constituidos por un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcoxi o un grupo alquilo;

15 R^a representa un grupo carboxilo o un grupo carboxilo protegido;

Z representa un grupo de fórmula:



(donde D representa un átomo de hidrógeno, un grupo aciloxi, un grupo carbamoiloxi o un grupo heterociclotio sustituido o no sustituido);

A representa un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo nitro y

25 B representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo nitro;

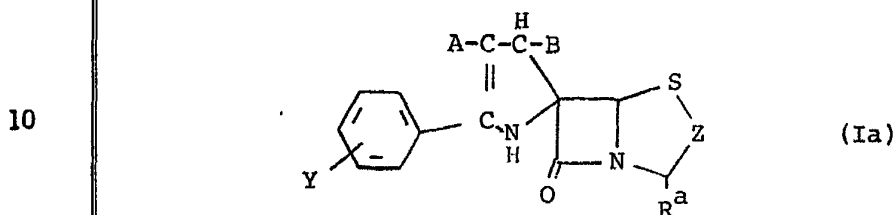
y las sales y ésteres de estos derivados cuando R^a representa un grupo carboxilo y a un procedimiento para la preparación de estos derivados y sus sales y ésteres.

30 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquéllos

1 donde R representa un grupo de fórmula:



5 (donde Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcoxi o un grupo alquilo), es decir, compuestos de fórmula (Ia):



15 donde Y, R^a, Z, A y B son los definidos anteriormente.

20 Antes de ahora se han puesto a punto derivados de penicilina y cefalosporina principalmente como drogas antibacterianas y se han sintetizado muchos derivados de las mismas.

Estos derivados conocidos de penicilina o de cefalosporina se han obtenido principalmente por conversión de un grupo acilamido de la posición 6 del núcleo de penama o de la posición 7 del núcleo de cefema o de un grupo de la posición 2 del núcleo de penama o de la posición 3 del núcleo de cefema.

25 Como resultado de una investigación para obtener nuevos derivados que no pertenezcan a los derivados convencionales de penicilina o cefalosporina antes mencionados, los inventores han conseguido obtener derivados totalmente nuevos de penicilina o cefalosporina que están representados por la fórmula (I) anterior que contiene un espiro-anillo en la posición 6 del núcleo de penicilina o en la posición 7 del núcleo de

30

1 cefalosporina y que son compuestos valiosos que poseen propiedades de inducción del interferón.

Como nuevos derivados de penicilina de esta invención, podemos mencionar a título de ejemplo los siguientes compuestos:

5 éster metílico de ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico,

éster benzhidrílico de ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico,

10 éster metílico de ácido 3'-carbometoxi-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico,

éster metílico de ácido 3',4'-dicarbometoxi-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico,

15 ácido 3'-ciano-2'-m-clorofenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico y su éster metílico,

ácido 3'-ciano-2'-o-clorofenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico y su éster metílico,

ácido 3'-ciano-2'-m-bromofenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico y su éster metílico,

20 ácido 3'-ciano-2'-o-bromofenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico y su éster metílico,

ácido 3'-ciano-2'-m-metoxifenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico y su éster metílico,

25 ácido 3'-ciano-2'-o-metoxifenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico y su éster metílico,

ácido 3'-ciano-2'-m-nitrofenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico y su éster metílico,

ácido 3'-ciano-2'-o-nitrofenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico y su éster metílico,

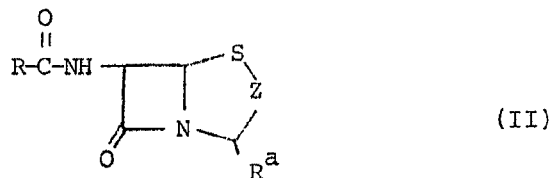
30 ácido 3'-ciano-2'-m-metilfenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-peni-

1 cilánico y su éster metílico,
ácido 3'-ciano-2'-o-metilfenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-peni-
cilánico y su éster metílico,
5 ácido 3'-ciano-2'-m-fluorfenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-peni-
cilánico y su éster metílico y
ácido 3'-ciano-2'-o-fluorfenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-peni-
cilánico y su éster metílico.

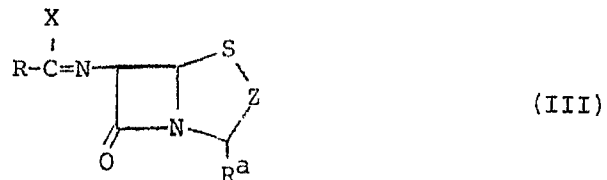
Como nuevos derivados de cefalosporina, podemos mencio-
nar a título de ejemplo los siguientes compuestos:

10 éster tricloroetílico de 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-
espiro-7-desacetilcefalosporina,
éster metílico de 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-7-
desacetilcefalosporina y
15 éster tricloroetílico de 3'-carbometoxi-2'-fenil-2'-pirrolin-
5'-espiro-7-desacetilcefalosporina.

Un nuevo compuesto de acuerdo con esta invención puede
ser obtenido por reacción de un compuesto de fórmula:

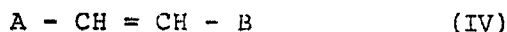


(donde R, R^a y Z son los definidos anteriormente) con un agen-
te halogenante, para obtener un iminohaluro de fórmula:



30 donde X representa un átomo de halógeno y R, R^a y Z tienen el

1 significado definido anteriormente; tratando el compuesto
así obtenido (III) con una base fuerte con un valor del pK_a
superior a 10 y después haciendo reaccionar con un compuesto
de fórmula (IV):



(donde A representa un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo
o un grupo nitro y B representa un átomo de hidrógeno, un
grupo alcoxicarbonilo, un grupo ciano o un grupo nitro).

10 Entre los compuestos de benzoilpenicilina o de benzoil-
cefalosporina de fórmula (II) que pueden utilizarse como com-
puestos de partida en esta invención, deben utilizarse pre-
feriblemente los compuestos donde R es de fórmula (Ib) (y
preferiblemente donde Y representa un átomo de hidrógeno,
un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo nitro);

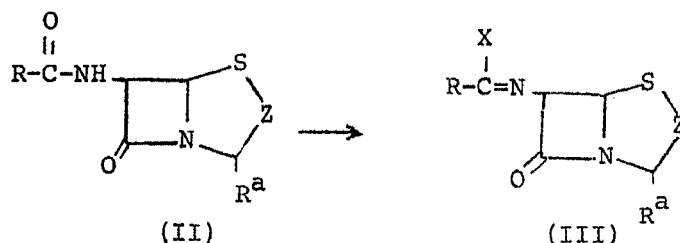
15 Z representa un grupo $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ o un grupo $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C} - \text{CH}_2\text{D} \\ \diagdown \end{array}$ (don-

de D es un átomo de hidrógeno, un grupo acetoxi, un grupo
carbamoiloxi, un grupo (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tío, un
grupo 5-metil-3,4-tiadiazoliltío, etc; y R^a representa un
20 grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo metoxi-
benciloxicarbonilo, un grupo bromofenaciloxicarbonilo, un
grupo benzhidriloxycarbonilo, un grupo trimetilsililoxycarbo-
nilo, un grupo clorodimetilsililoxycarbonilo, etc.

25 La primera etapa de este procedimiento es un método
en el que un compuesto de fórmula (II) se somete a reacción
con un agente halogenante para dar un iminohaluro represen-
tado por la fórmula (III). Esta etapa puede ser ilustrada
por el siguiente esquema:

30 ---

1



5

donde R, R^a, X y Z tienen los significados definidos anteriormente.

10

Esta etapa comprende una reacción mediante la cual un compuesto con un grupo amido en la posición 6 o 7 del núcleo de penama o de cefema respectivamente se convierte en un compuesto imino con un átomo de halógeno.

15

En esta reacción, el compuesto (II) anterior (después de haberlo disuelto en un disolvente inerte como, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, etc) se hace reaccionar con un agente halogenante. Como agentes halogenantes empleados podemos mencionar un haluro de fósforo, un haluro de azufre, etc. Especialmente puede emplearse un haluro de fósforo tal como el pentacloruro de fósforo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre

20

-50 y 40°C. Pueden conseguirse buenos resultados cuando la reacción se efectúa en presencia de una base tal como una amina terciaria orgánica, etc, v.g. quinolina, piridina o dimetil anilina.

25

Para separar el iminohaluro así producido de fórmula (III), la mezcla de reacción se somete a evaporación a vacío para eliminar el disolvente.

30

En la segunda etapa, el iminohaluro obtenido en la primera etapa se trata con una base como trietilamina, trietilen diamina, 1,5-diaza-biciclo{3.4.0}non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo {5.4.0}undec-7-eno (DBU), etc.

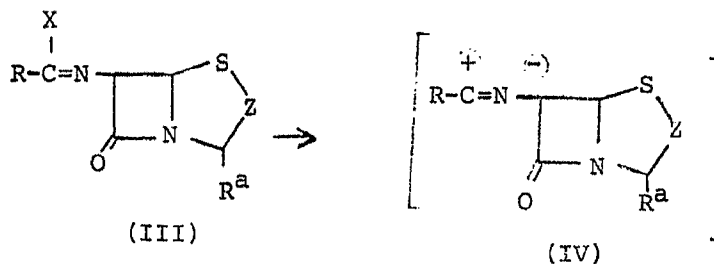
1 Como bases más preferidas para emplear en esta reacción
podemos mencionar el 1,5-diaza-biciclo{3.4.0}non-5-eno (deno-
minado en lo que sigue DBN) y 1,8-diaza-biciclo{5.4.0}undec-
5 7-eno (denominado en adelante DBU). Se considera que el imi-
nohaluro de fórmula (III) se convierte en un derivado 1,3-di-
polar mediante este tratamiento. Como disolventes que pueden
utilizarse en esta reacción, podemos mencionar los hidrocar-
buros como benceno, tolueno, xileno, etc y los éteres como
dioxano, tetrahidrofurano, éter di-isopropílico, etc. La reac-
10 ción puede efectuarse a una temperatura de -30 a 30°C, habi-
tualmente de -10 a 10°C. El tiempo requerido para la reacción
puede ser de 10 a 60 minutos. El derivado 1,3-dipolar así
producido se utiliza, sin aislarlo de la mezcla de reacción,
para la reacción con un compuesto de fórmula (IV) que contie-
15 ne un doble enlace en la molécula. Como compuestos de fórmu-
la (IV) podemos mencionar el acrilonitrilo, los ésteres de
ácido acrílico, los ésteres de ácido maleico, los ésteres de
ácido fumárico, los compuestos nitrovinílicos, etc.

20 Como esta reacción es una reacción de adición, trans-
curre fácilmente inmediatamente después de añadir el compues-
to de fórmula (IV) a la mezcla de reacción obtenida en la eta-
pa anterior para dar los derivados de penicilina o de cefalos-
porina de fórmula (I). Después de la reacción, el compuesto
deseado se obtiene por separación siguiendo un método habi-
25 tual. Cuando el compuesto deseado se cristaliza, los crista-
les se recogen por filtración y se recristalizan en un disol-
vente adecuado como metanol, etc, para dar un producto puro.
Cuando el compuesto no es cristalizable, se purifica mediante
un tratamiento como cromatografía, etc.

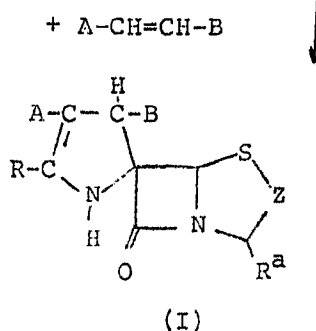
30 Esta etapa es ilustrada mediante el siguiente esquema:

1

5



10



15

donde A, B, R, R^a, X y Z tienen los significados definidos anteriormente.

20

El compuesto de fórmula (I) obtenido de acuerdo con el procedimiento antes mencionado, donde R^a no es un grupo carboxilo, puede ser convertido en un ácido carboxílico libre después de eliminar un grupo protector o en una sal no tóxica adecuada del mismo, v.g. sal sódica o potásica, etc, o en un éster.

25

Entre los compuestos de esta invención que están representados por la fórmula (I) pueden ser preferidos los compuestos donde R es de fórmula (Ib) (especialmente donde Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o un grupo nitro); Z representa un grupo

30

>C< $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ o

un grupo $\begin{matrix} \diagdown \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C}=\text{CH}_2\text{D} \end{matrix}$ (donde D es un átomo de hidrógeno, un grupo

1 acetoxi, un grupo carbamoiloxi, un grupo (1-metil-1H-tetra-
zol-5-il)tio o un grupo 5-metil-3,4-tiadiazoliltio; A repre-
senta un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo
nitro; B representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o
5 un grupo carboalcoxi; R^a representa un grupo carboxilo, un
grupo metoxicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo,
un grupo bromofenaciloxicarbonilo, un grupo benzhidriloxicar-
bonilo, un grupo trimetilsililoxicarbonilo o un grupo cloro-
dimetilsililoxicarbonilo.

10 Todos los compuestos anteriores obtenidos de acuerdo
con esta invención presentan actividad inductora del interfe-
ron a concentraciones bajas y, por consiguiente, pueden ser
utilizados como valiosos ingredientes de productos farmacéuti-
cos antivirales.

15 En la aplicación práctica de estos compuestos como agen-
tes antivirales, pueden ser administrados a los pacientes por
vía oral o parenteral, preferiblemente oralmente o por inyec-
ción subcutánea, intravenosa o intramuscular, en diversos pre-
parados farmacéuticos comúnmente empleados para los agentes
20 antivíricos en este campo. Los compuestos de esta invención
pueden ser administrados habitualmente a una dosis diaria
que oscila entre 50 mg y 7 g en adultos, preferiblemente en-
tre 100 mg y 6 g, en una dosis única o fraccionada, pero la
dosis de este compuesto puede ser modificada opcionalmente
25 y determinada por cualquier médico, teniendo en cuenta el ti-
po y la gravedad de la enfermedad, el peso corporal y la edad
del paciente y otros factores.

30 Los resultados relativos al ensayo de capacidad induc-
tora del interferón de los compuestos de esta invención se
darán más adelante.

1 1. Ensayo in vitro

5 Se extirpa el bazo de un ratón de 6 semanas y se corta en tiras que después se machacan y suspenden en una solución tampón de fosfato. Después de centrifugar, las células de bazo se suspenden en medio esencial mínimo de Eagle (MEME). Se cuenta el número de células y la suspensión se diluye con MEME para obtener una suspensión que contiene 6×10^8 células por mililitro. En 4 placas Petri de vidrio se colocan 0,5 ml de la suspensión así preparada. Después de esto, se agregan a cada una de las placas Petri antes mencionadas 2,5 ml de diversas soluciones diluidas a varias concentraciones del compuesto de esta invención, éster metílico del ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico, para poner el compuesto en contacto con las células de bazo de ratón y la mezcla se incuba durante 20 horas. Los líquidos sobrenadantes obtenidos después de centrifugar las mezclas incubadas se someten a medida del título de interferón. La medida se realiza utilizando un sistema de células L929 y virus de la estomatitis vesicular (VEV). El título de interferón es indicado como la inversa de la dilución máxima de la muestra que reduce el número de placas en un 50 %. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

TABLA

25	<u>Concentración</u> <u>($\mu\text{g/ml}$)</u>	<u>Título de interferón</u> <u>(unidades)</u>
	5,0	320
	1,65	320
	0,5	160

30 Como puede verse, una solución conteniendo 5,0-1,65 $\mu\text{g/ml}$ del compuesto de esta invención, que es una concentración

1 relativamente baja, induce 320 unidades de interferón.

2. Ensayo in vivo

5 Se inoculan virus de viruela en la vena de la cola de un ratón de 4 semanas. Seis horas antes de la inoculación, en el momento preciso de la inoculación y 18 y 42 horas después de la inoculación, se administra intraperitonealmente el éster metílico del ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico en cantidades de 7,8 mg/kg, 1,95 mg/kg y 0,49 mg/kg, respectivamente. Al octavo día desde la fecha de inoculación del virus, se sacrifica el ratón, se cuentan las pústulas que aparecen en la cola y se compara su número con el de un ratón de control para juzgar los resultados. Estos se encuentran en la siguiente tabla.

15 TABLA

<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Número de pústulas</u>	<u>% de inhibición</u>
7,8 x 4 veces	11,2	54,3
1,95 x 4 veces	9,1	62,9
0,49 x 4 veces	16,0	34,7
0 x 4 veces	24,5	-

20 Como puede verse, el compuesto de esta invención presenta una excelente capacidad inductora del interferón.

A continuación se dan ejemplos de preparación de los compuestos de esta invención.

25 EJEMPLO 1

Ester metílico del ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico

30 En 5 ml de cloroformo se disuelven con calefacción 350 mg de pentacloruro de fósforo en un matraz del tipo de berenjena de 20 ml. A la solución se añaden 440 mg de quinolina a la tem

1 peratura ambiente para producir un precipitado blanco. Al ca-
bo de unos 5 minutos, se añaden 500 mg de éster metílico de
benzoilpenicilina cristalino. Después de la adición, la mez-
5 cla se agita durante hora y media aproximadamente y después
se evapora a vacío (2 mm Hg) para separar el disolvente y
formar el éster metílico del ácido 6-clorobencilidenamino-
penicilánico. Sin separar el compuesto producido, se agrega
tetrahidrofurano anhidro al residuo obtenido después de se-
parar el disolvente para producir un precipitado que se se-
10 para por rápida filtración. El filtrado se enfría con agua
de hielo. Al filtrado se añaden 0,27 ml de DBN y después
0,53 ml de acrilonitrilo. La solución se agita durante una
hora aproximadamente y después se elimina por evaporación
parte del disolvente. Se separa el producto por cromatogra-
15 fía preparativa en capa fina empleando gel de sílice para
dar el éster metílico del ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirro-
lin-5'-espiro-6-penicilánico que funde a 196-197°C con un
rendimiento del 70 %.

Espectro de absorción ultravioleta:

20 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} (\mu)$: 227, 320.

Espectro de absorción infrarrojo.

$\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 2175, 1780.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃)

25 δ (ppm): 1,50 (3H, singlete)
1,66 (3H, singlete)
3,30 y 3,55 (2H, cuartete AB, J = 16,5 Hz)
3,75 (3H, singlete)
4,50 (1H, singlete)
alrededor de 5,20 (1H)
30 5,40 (1H, singlete).

1 7,2-8,0 (5H, multiplete).

Análisis elemental para $C_{19}H_{19}N_3O_3S$:

Calculado : C, 61,98; H, 5,19; N, 11,38; S, 8,66 (%)

Encontrado: C, 61,88; H, 5,14; N, 11,41; S, 8,79 (%).

5 Espectrometría de masas

Pico principal (M^+ m/e): 369.

EJEMPLO 2

Ester benzhidrílico del ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-

5'-espiro-6-penicilánico

10 En 5 ml de cloroformo se disuelven con calefacción
350 mg de pentacloruro de fósforo en un matraz del tipo de
berenjena de 20 ml. A la solución se añaden 440 mg de quino-
lina a la temperatura ambiente para producir un precipitado
blanco. Al cabo de unos 5 minutos, se añaden 500 mg de és-
15 ter benzhidrílico de benzoilpenicilina cristalino. Después
de la adición, la mezcla se agita durante hora y media apro-
ximadamente y a continuación se evapora a vacío (2 mm Hg)
para eliminar el disolvente y formar el éster benzhidrili-
co del ácido 6-clorobencilidenamino-penicilánico. Sin sepa-
20 rar el compuesto producido, se añaden 6 ml de tetrahidrofu-
rano anhidro al residuo antes obtenido después de separar el
disolvente para producir un precipitado que posteriormente
se separa por filtración rápida. El filtrado se enfría con
agua de hielo. Al filtrado se añaden 0,266 ml de DBN y des-
25 pués 0,53 ml de acrilonitrilo. La solución se agita durante
unos 30 minutos y después se separa una parte del disolvente
por evaporación. El producto se separa por cromatografía
preparativa en capa fina empleando gel de sílice para dar
30 el éster benzhidrílico del ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirro-
lin-5'-espiro-6-penicilánico con un rendimiento del 52 %.

1

Espectro de absorción infrarrojo

$\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3300, 2200, 1780, 1742, 1700.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)

δ (ppm): 1,30 (3H, singlete)

5

1,60 (3H, singlete)

3,20 y 3,50 (2H, cuartete AB, $J = 16$ Hz)

4,56 (1H, singlete)

alrededor de 5,20 (1H)

5,33 (1H, singlete)

10

6,95 (1H, singlete)

7,2-7,8 (15H, multiplete).

Espectrometría de masas

Pico principal (M^+ m/e): 521 ($\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$).

EJEMPLO 3

15

Ester tricloroetílico de 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-
espiro-7-desacetilcefalosporina

20

En 5 ml de cloroformo se disuelven con calefacción 250 mg de pentacloruro de fósforo en un matraz del tipo de berenjena de 30 ml. A la solución se añaden 330 mg de quino-
lina a la temperatura ambiente para producir un precipitado blanco. Al cabo de unos 5 minutos, se añaden 500 mg de éster tricloroetílico de 7-benzoilamino-desacetilcefalosporina cristalino. Después de la adición, la mezcla se agita durante hora y media aproximadamente y después se evapora a vacío (2 mm Hg) para separar el disolvente y formar éster tricloroetílico de 7-clorobencilidenamino-desacetilcefalosporina. Sin separar el compuesto producido, se agrega tetrahidrofurano anhidro al residuo antes obtenido después de eliminar el disolvente para producir un precipitado que posteriormente se separa por filtración rápida. El filtrado se enfría

25

30

1 con agua de hielo. Al filtrado se añaden 0,2 ml de DBN y
después 0,4 ml de acrilonitrilo. La solución se agita du-
rante una hora aproximadamente y después se separa por eva-
poración una parte del disolvente. El producto se separa
5 por cromatografía preparativa en capa fina empleando gel de
sílice para dar el éster tricloroetílico de 3'-ciano-2'-
fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-7-desacetilcefalosporina, con
un rendimiento del 45 %.

Espectro de absorción infrarrojo

10 $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 2180, 1780, 1600.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)

δ (ppm): 2,21 (3H, singlete)

3,28 y 3,48 (2H, cuartete AB, $J = 18$ Hz)

4,79 (1H, singlete)

15 3,25 y 3,38 (2H, cuartete AB, $J = 16$ Hz)

4,78 y 4,95 (2H, cuartete AB, $J = 12$ Hz).

Espectrometría de masas

Pico principal (M^+ m/e): 482 ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}_3$, Cl^{35})

EJEMPLO 4

20 Ester metílico del ácido 3'-metoxicarbonil-2'-fenil-2'-pi-
rrolin-5'-espiro-6-penicilánico

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, se someten
a reacción 0,5 ml de acrilato de metilo en lugar de acrilonitrilo para dar el compuesto deseado con un rendimiento del
25 45 %.

Espectro de absorción infrarrojo

$\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 1780, 1730, 1680

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)

δ (ppm): 1,50 (3H, singlet)

30

1,80 (3H, singlete).

1
2,62 y 2,94 (2H, cuartete AB, J = 14 Hz)
3,65 (3H, singlete)
3,80 (3H, singlete)
4,60 (1H, singlete)
5
5,50 (1H, singlete)
7,30-8,20 (5H, multiplete).

Espectrometría de masas

Pico principal (M^+ m/e): 402.

EJEMPLO 5

10 Ester metílico del ácido 3'-ciano-2'-p-clorofenil-2'-pirro-
lin-5'-espiro-6-penicilánico

15 La reacción se efectúa en la forma descrita en el Ejem-
plo 1 a excepción de que se emplea el éster metílico de p-
clorobenzoilpenicilina en lugar del éster metílico de ben-
zoilpenicilina, obteniéndose así el producto deseado, p.f.
180,5°C; rendimiento 25 %.

EJEMPLO 6

20 Ester metílico del ácido 3'-ciano-2'-p-nitrofenil-2'-pirro-
lin-5'-espiro-6-penicilánico

25 La reacción se efectúa de la misma forma que en el
Ejemplo 1 a excepción de que se emplea el éster metílico de
p-nitrobenzoilpenicilina en lugar del éster metílico de ben-
zoilpenicilina, obteniéndose así el producto deseado, p.f.
199°C; rendimiento 14 %.

EJEMPLO 7

30 Ester metílico del ácido 3'-etoxicarbonil-2'-p-clorofenil-2'-
pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico

La reacción se efectúa de la misma forma que en el Ejem-
plo 1, a excepción de que se emplean el éster metílico de p-
clorobenzoilpenicilina y acrilato de etilo en lugar del éster

1 metílico de benzoilpenicilina y acrilonitrilo, respectiva-
mente, obteniéndose así el producto deseado. Rendimiento:
42 %, sustancia oleosa.

5 Cromatografía en capa fina de gel de sílice (benceno/
acetato de etilo 5:1):

$R_f = 0,54$.

Espectro de absorción infrarrojo

$\nu_{\text{max}}^{\text{liq.}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 1780, 1730.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)

$\delta(\text{ppm})$: 1,15 (3H, triplete, $J = 7 \text{ Hz}$)

1,47 (3H, singlete)

1,78 (3H, singlete)

2,16 y 2,86 (2H, cuartete AB, $J = 15 \text{ Hz}$)

3,80 (3H, singlete)

15 4,10 (2H, cuartete, $J = 7 \text{ Hz}$)

4,61 (1H, singlete)

5,53 (1H, singlete)

7,2-8,2 (4H, tipo A_2B_2 , multiplete).

EJEMPLO 8

20 Ester metílico del ácido 3'-ciano-2'-p-metoxifenil-2'-pirro-
lin-5'-espiro-6-penicilánico

25 La reacción se efectúa de la misma manera que en el
Ejemplo 1 a excepción de que se emplea el éster metílico de
p-metoxibenzoilpenicilina en lugar del éster metílico de
benzoilpenicilina, obteniéndose así el producto deseado.
Rendimiento 15 %, sustancia oleosa.

Cromatografía en capa fina de gel de sílice (benceno/
acetato de etilo 5:1):

30 $R_f = 0,48$.

1 Espectro de absorción infrarrojo
 $\nu_{\text{liq. max}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 2175, 1780
 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)
 $\delta (\text{ppm})$: 1,47 (3H, singlete)

5 1,62 (3H, singlete)
 3,30 (2H, singlete)
 3,79 (3H, singlete)
 3,85 (3H, singlete)
 4,48 (1H, singlete)

10 5,38 (1H, singlete)
 5,51 (1H, singlete, $-\text{NH}$)
 6,85-8,00 (4H, tipo A_2B_2 , multiplete)

EJEMPLO 9

15 Ester metílico del ácido 3'-etoxicarbonil-2'-fenil-2'-pirro-
 lin-5'-espiro-6-penicilánico

 La reacción se efectúa de la misma forma que en el
Ejemplo 1 a excepción de que se emplea acrilato de etilo en
lugar del acilonitrilo, formando así el producto deseado.
Rendimiento 30 %. Sustancia oleosa.

20 Cromatografía en capa fina de gel de sílice (bence-
no/acetato de etilo 5:1):

$$R_f = 0,53.$$

25 Espectro de absorción infrarrojo
 $\nu_{\text{liq. max}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 1780, 1730.
 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)
 $\delta (\text{ppm})$: 1,07 (3H, triplete, $J = 7 \text{ Hz}$)
 1,42 (3H, singlete)
 1,74 (3H, triplete)
 2,62 y 2,80 (2H, cuartete AB, $J = 15 \text{ Hz}$)
30 3,70 (3H, singlete)

1
4,04 (2H, cuartete, J = 7 Hz)
4,57 (1H, singlete)
5,37 (1H, singlete)
5,49 (1H, singlete)
5
7,30-8,10 (4H, multiplete).

EJEMPLO 10

Ester metílico del ácido 3'-ciano-2'-p-bromofenil-2'-pirro-
lin-5'-espiro-6-penicilánico

10
La reacción se efectúa de la misma forma que en el
Ejemplo 1 a excepción de que se emplea el éster metílico
de la p-bromobenzoilpenicilina en lugar del éster metílico
de la benzoilpenicilina, formándose así el producto deseado.
Rendimiento 28 %, p.f. 175-176°C.

EJEMPLO 11

Acido 3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico

15
En 10 ml de cloroformo se disuelven con calefacción
380 mg de pentacloruro de fósforo en un matraz del tipo de
berenjena de 30 ml. A la solución se añaden 478 mg de quino-
lina a la temperatura ambiente para producir un precipitado
20
blanco. Al cabo de unos 5 minutos, se añaden 800 mg de éster
p-bromofenacílico de benzoilpenicilina. Después de la
adición, la mezcla se agita durante hora y media aproximada-
mente y después se evapora a vacío (2 mm Hg) para separar el
25
disolvente y formar éster p-bromofenacílico del ácido 6-clo-
robencilidenaminopenicilánico. Sin separar el compuesto pro-
ducido, se añaden 20 ml de tetrahidrofurano anhidro al re-
siduo obtenido antes después de eliminar el disolvente para
30
producir un precipitado que posteriormente se separa por
filtración rápida. El filtrado se enfría con agua de hielo.
Al filtrado se añaden 0,29 ml de DBN y después 0,58 ml de

1 acrílonitrilo. La solución se agita durante una hora aproxi-
madamente, se añaden acetato de etilo y posteriormente agua
y la capa orgánica se lava con agua y después se seca sobre
5 sulfato magnésico anhidro. Después de destilar el disolvente,
se separa el producto y se purifica por cromatografía prepa-
rativa en capa fina empleando gel de sílice (benceno/acetato
de etilo 5:1) para dar el éster p-bromofenacílico del ácido
3'-ciano-2'-fenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico con
10 un rendimiento del 28,5 %, en forma de sustancia oleosa.

Espectro de absorción infrarrojo

$\nu_{\text{max}}^{\text{liq.}}$ (cm^{-1}): 3300, 2175, 1780, 1700

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)

$\delta(\text{ppm})$: 1,70 (6H, $\text{CH}_3 \times 2$, singlete)

15 3,30 y 3,45 (2H, cuartete AB, $J = 16 \text{ Hz}$)

4,56 (1H, singlete)

5,25 ($-\text{NH}$)

5,35 (2H, singlete)

5,36 (1H, singlete)

20 7,20-7,90 (9H, multiplete)

En 0,5 ml de DMF se disuelven 80 mg del producto
espiro así obtenido y se añaden 50 mg de tiofenolato potás-
sico. Al cabo de 30 minutos, la mezcla resultante se ajusta
a pH 2,5 con solución acuosa de clorhídrico al 0,1 % y se
25 extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro y se destila el disolvente. El pro-
ducto crudo se separa y purifica por cromatografía prepara-
tiva en capa fina empleando gel del sílice (benceno/acetato
de etilo 1:1) para dar 8 mg de ácido 3'-ciano-2'-fenil-2'-
30 pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico como sustancia oleosa.

1

Espectro de absorción ultravioleta

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (μ): 226,5, 317.

Espectro de absorción infrarrojo

$\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400-2400, 2200, 1785, 1730.

5

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)

δ (ppm): 1,59 (3H, singlete)

1,65 (3H, singlete)

3,30 y 3,50 (2H, cuartete AB, $J = 17$ Hz)

10

4,47 (1H, singlete)

5,19 (1H, NH)

5,36 (1H, singlete)

15

7,32-7,80 (5H, multiplete)

EJEMPLO 12

Acido 3'-ciano-2'-p-clorofenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico

20

La reacción se efectúa de la misma forma que en el Ejemplo 11 a excepción de que se emplea el éster p-bromofenacílico de p-clorobenzoilpenicilina en lugar del éster p-bromofenacílico de benzoilpenicilina, formándose así el éster p-bromofenacílico del ácido 3'-ciano-2'-p-clorofenil-2'-pirrolin-5'-espiro-6-penicilánico en forma de sustancia oleosa con un rendimiento del 32 %.

25

Espectro de absorción infrarrojo

$\nu_{\text{max}}^{\text{liq.}}$ (cm^{-1}): 3320, 2180, 1780, 1685

30

1

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)

δ (ppm): 1,65 (3H, singlete)

1,68 (3H, singlete)

5

3,35 y 3,49 (2H, cuartete AB, $J = 17$ Hz)

4,51 (1H, singlete)

5,20 (-NH)

5,30 (2H, singlete)

10

5,33 (1H, singlete)

7,35-7,88 (8H, multiplete).

El producto espiro así obtenido se hace reaccionar con tiofenolato potásico y se trata de la misma forma que en el Ejemplo 11 para dar el producto deseado con un rendimiento del 30 %.

15

Espectro de absorción infrarrojo

$\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400-2400, 2190, 1780, 1728.

20

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3)

δ (ppm): 1,51 (3H, singlete)

1,63 (3H, singlete)

3,35 y 3,48 (2H, cuartete AB, $J = 17$ Hz)

25

4,52 (1H, singlete)

5,42 (1H, singlete)

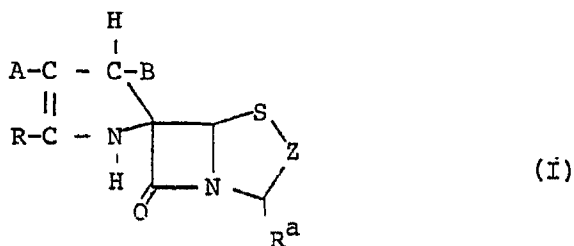
7,35-8,00 (5H, multiplete).

30

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de penicilina o de cefalosporina de fórmula (I):



10 donde

R representa un grupo fenilo que no lleva sustituyentes o que contiene uno o más sustituyentes constituidos por un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcoxi o un grupo alquilo;

15 R^a representa un grupo carboxilo o un grupo carboxilo protegido;

Z representa un grupo de fórmula:



20 (donde D representa un átomo de hidrógeno, un grupo aciloxi, un grupo carbamoiloxi o un grupo heterociclotio sustituido o no sustituido);

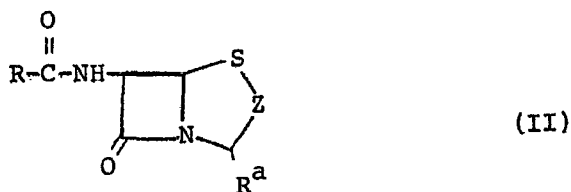
A representa un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo nitro y

25 B representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo nitro;

y las sales y ésteres de estos derivados cuando R^a representa un grupo carboxilo; cuyo procedimiento se caracteriza por halogenar un compuesto de fórmula (II):

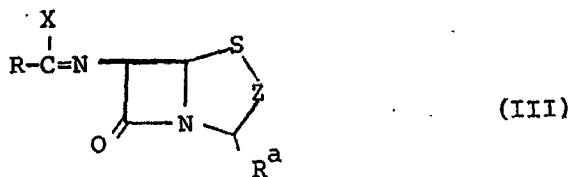
30

1



5

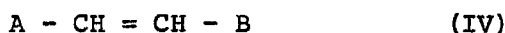
(donde R, R^a y Z son los definidos anteriormente) para producir un iminohaluro de fórmula (III):



10

(donde X representa un átomo de halógeno y R, R^a y Z son los definidos anteriormente); tratar después el iminohaluro resultante (III) con una base fuerte con un valor del pK_a de 10 como mínimo; hacer reaccionar a continuación el producto resultante con un compuesto de fórmula (IV):

15

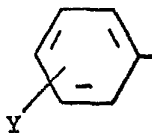


(donde A y B son los definidos anteriormente) para producir el derivado de fórmula (I) y opcionalmente separar los grupos protectores, si hay alguno, para producir un derivado de fórmula (I) donde R^a representa un grupo carboxilo y opcionalmente salificar o esterificar dicho derivado de fórmula (I) para producir una sal o éster del mismo.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R representa un grupo de fórmula:

25

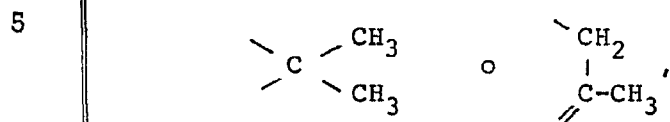


donde Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcoxi o un grupo alquilo.

30

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracte-

1 rizado porque Y representa un átomo de hidrógeno, R^a repre-
senta un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo
benzhidriloxicarbonilo o un grupo tricloroetoxicarbonilo;
Z representa el grupo



A representa un grupo ciano o un grupo metoxicarbonilo y B
representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxicarbonilo.

10 4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2,
caracterizado porque D representa un grupo (1-metil-1H-tetra-
zol-5-il)tio o un grupo 5-metil-3,4-tiadiazoliltio.

15 5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2,
caracterizado porque dicho grupo carboxilo protegido es un
grupo metoxicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo,
un grupo bromofenaciloxicarbonilo, un grupo benzhidriloxi-
carbonilo, un grupo trimetilsililoxicarbonilo o un grupo clo-
rodimetilsililoxicarbonilo.

20 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
rizado porque el compuesto de fórmula (II) es 6-benzoilamino-
2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y el compuesto de
fórmula (IV) es acrilonitrilo para producir (3-metoxicarbonil-
2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(3-ciano-2-fenil-2-pirrolina).

25 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
terizado porque el compuesto de fórmula (II) es 6-benzoilami-
no-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de benzohidrilo y el com-
puesto de fórmula (IV) es acrilonitrilo para producir (3-
benzhidriloxicarbonil-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(3-ciano-
2-fenil-2-pirrolina).

30 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-

1 rizado porque el compuesto (II) es 7-benzoilamino-3-metil-3-
cefem-4-carboxilato de tricloroetilo y el compuesto (IV) es
acrilonitrilo para producir (3-metil-4-tricloroetoxicarbonil-
3-cefem)-7-espiro-5'-(3-ciano-2-fenil-2-pirrolina).

5 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
rizado porque el compuesto (II) es 6-benzoilamino-2,2-dime-
tilpenam-3-carboxilato de metilo y el compuesto de fórmula
(IV) es acrilato de metilo para producir (3-metoxicarbonil-
2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(3-metoxicarbonil-2-fenil-2-
10 pirrolina).

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
rizado porque el compuesto de fórmula (II) es 6-p-cloroben-
zoilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y el com-
puesto de fórmula (IV) es acrilonitrilo para producir (3-
15 metoxicarbonil-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(2-p-clorofenil-
3-ciano-2-pirrolina).

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
terizado porque el compuesto de fórmula (II) es 2,2-dimetil-
6-p-nitrobenzoilaminopenam-3-carboxilato de metilo y el com-
20 puesto de fórmula (IV) es acrilonitrilo para producir (3-me-
toxicarbonil-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(3-ciano-2-p-ni-
trofenil-2-pirrolina).

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
terizado porque el compuesto de fórmula (II) es p-cloroben-
zoilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y el com-
25 puesto de fórmula (IV) es acrilato de etilo para producir
(3-metoxicarbonil-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(2-p-cloro-
fenil-3-etoxicarbonil-2-pirrolina).

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
30 rizado porque el compuesto de fórmula (II) es p-metoxibenzoil-

1 amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y el compues-
to de fórmula (IV) es acrilonitrilo para producir (3-metoxi-
carbonil-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(3-ciano-2-p-metoxi-
fenil-2-pirrolina).

5 14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el compuesto de fórmula (II) es 6-benzoil-
amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y el compues-
to de fórmula (IV) es acrilato de etilo para producir (3-me-
toxicarbonil-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(3-etoxicarbonil-
10 2-fenil-2-pirrolina).

15 15. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el compuesto de fórmula (II) es p-bromo-
benzoilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y el
compuesto de fórmula (IV) es acrilonitrilo para producir
(3-metoxicarbonil-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(2-p-bromo-
fenil-3-ciano-2-pirrolina).

20 16. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el compuesto de fórmula (II) es 6-benzoil-
amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-bromofenacilo y
el compuesto de fórmula (IV) es acrilonitrilo para producir
(3-p-bromofenaciloxicarbonil-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(
3-ciano-2-fenil-2-pirrolina).

25 17. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el compuesto de fórmula (II) es ácido 6-
benzoilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y el compuesto
de fórmula (IV) es acrilonitrilo o pordesesterificar un éster
de (3-carboxi-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(3-ciano-2-fe-
nil-2-pirrolina) para producir (3-carboxi-2,2-dimetilpenam)-
6-espiro-5'-(3-ciano-2-fenil-2-pirrolina).

30 18. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-

1 racterizado porque el compuesto de fórmula (II) es 6-p-clo-
robenzoilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-bromofe-
nacilo y el compuesto de fórmula (IV) es acrilonitrilo para
5 producir (3-p-bromofenaciloxicarbonil-2,2-dimetilpenam)-6-
espiro-5'-(2-p-clorofenil-3-ciano-2-pirrolina).

19. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el compuesto de fórmula (II) es ácido 6-
p-clorobenzoilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y el com-
puesto de fórmula (IV) es acrilonitrilo o por desesterificar
10 un éster de (3-carboxi-2,2-dimetilpenam)-6-espiro-5'-(2-p-
clorofenil-3-ciano-2-pirrolina) para producir (3-carboxi-2,2-
dimetilpenam)-6-espiro-5'-(2-p-clorofenil-3-ciano-2-pirro-
lina).

20. Un procedimiento según cualquiera de las prece-
dentes reivindicaciones, caracterizado porque la base es
15 1,5-diaza-biciclo{3.4.0}non-5-eno o 1,8-diaza-biciclo{5.4.0}
undec-7-eno.

21. Un procedimiento según cualquiera de las pre-
cedentes reivindicaciones, donde el compuesto de fórmula (II)
20 es halogenado por reacción con un haluro de fósforo o un
haluro de azufre.

22. Un procedimiento según la Reivindicación 21,
caracterizado porque el haluro de fósforo es pentacloruro
de fósforo.

25

30

1 23. Se reivindica por ultimo como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE PE-
5 NICILINA O DE CEFALOSPORINA.

 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de treinta páginas
mecnografiadas.

10

Madrid, 21 enero de 1.977
BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30