

20 JUL. 1978

ES

11

21

457626

A2

22

FECHA DE PRESENTACION

- 6 ABR. 1977



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**CERTIFICADO DE ADICION**

<b>30</b> PRIORIDADES:		
<b>31</b> NUMERO	<b>32</b> FECHA	<b>33</b> PAIS
--	--	--
<b>47</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>51</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<b>51</b> PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D	447.750
<b>54</b> TITULO DE LA INVENCION		
"Perfeccionamientos en la Patente de Invención nº 447.750 por Procedimiento de preparación de sales intramoleculares de nitrógeno cuaternario de cefalosporinas"		
<b>71</b> SOLICITANTE (S)		
D. CLAUDIO PALOMO NICOLAU		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
calle Maestro Pérez Cabrero, nº 7, BARCELONA		
<b>72</b> INVENTOR (ES)		
D. Claudio Palomo Nicolau y D. Antonio Luis Palomo Coll		
<b>73</b> TITULAR (ES)		
<b>74</b> REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

R-4052-6

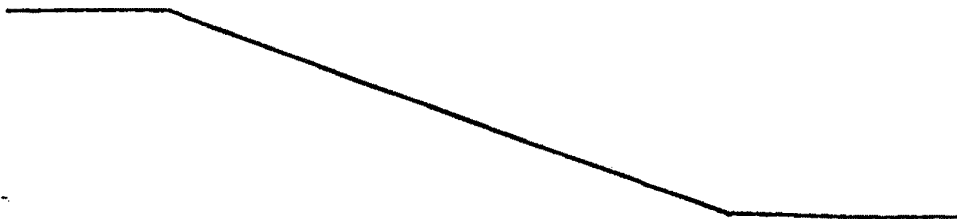
PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

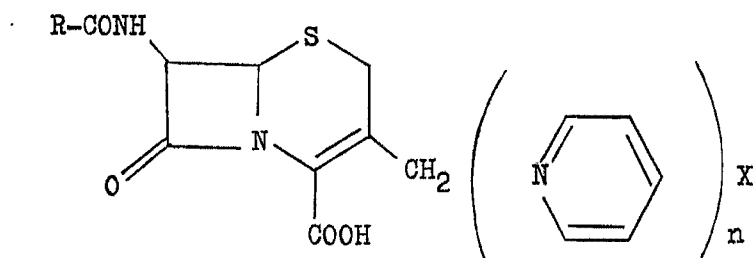
5. solicitado en España a favor de D. CLAUDIO PALOMO NICOLAU, de nacionalidad española, domiciliado en calle Maestro Pérez Cabrero, núm. 7, BARCELONA, por "Perfeccionamientos en la Patente de Invención nº 447.750 por procedimiento de preparación de sales intramoleculares de nitrógeno cuaternario de cefalosporinas". - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

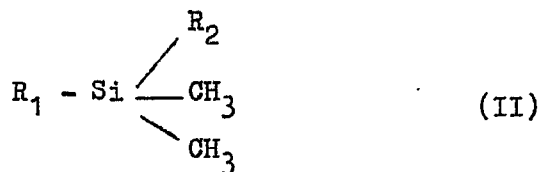
10. La presente invención se refiere a unos perfeccionamientos en la Patente de Invención nº 447.750 por "Procedimiento de preparación de sales intramoleculares de nitrógeno cuaternario de cefalosporinas. - - - - -

15. La referida Patente de Invención nº 447.750 tiene por objeto un procedimiento que se caracteriza porque un compuesto de la fórmula general (I) - - - - -



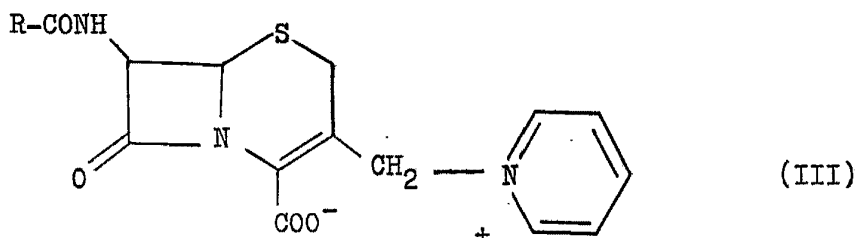


donde R puede ser un grupo acilo que proviene de ácidos alifáticos o heterocíclicos y en general aromáticos, alicíclicos, alcanoaromáticos, n puede valer cero o uno y X puede ser un elemento seleccionado entre los halógenos, tiociano, sulfito, dicloroacetato, tricloracetato, nitrato, sulfonatos, sulfinatos y cianacetato, se hace reaccionar, en un solvente no acuoso y a temperatura comprendida entre 0 y 40°C, con un compuesto de fórmula (II) - - - - -



donde R<sub>1</sub> puede significar un halógeno, un radical sililamina, sililurea, dietilamina, N-sililacetamida, N-sililformamida, 2-oxazolidinona-3-substituido, fosfóricoamida, imidazol, pivalato y otros restos usuales en los compuestos organosilícicos y R<sub>2</sub> un grupo metilo, alquilo superior, aromático u oximetilo, para obtener un compuesto de fórmula (III) - - -





5. donde R tiene el mismo significado dado en la fórmula (I). -

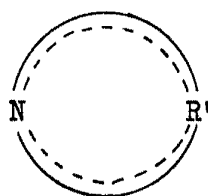
10. Por otra parte, ha sido encontrado que el proceso de preparación de cefalosporinas con función betaínica es me-  
jorado si, en lugar de utilizar cantidades catalíticas de una base orgánica, se usan cantidades ligeramente superiores a las que se deducen de la estequiometría de la reacción. Asimismo, la transformación puede ser conducida en acetona como sol-  
vente inerte, que es económico y de uso industrial. - - - -

15. Aunque el procedimiento puede ser realizado tal co-  
mo se especifica en la referida patente española nº 447.750, es decir, usando una cantidad catalítica de base orgánica ter-  
ciaria, como la trimetilamina, se ha hallado ahora que una vez terminada la transformación, también se puede adicionar el resto de la base orgánica, en cantidad suficiente para complementar el resto que corresponde según la estequiometría de la reacción. - - - - -

20. Como es sabido de acuerdo con el método de forma-  
ción de la función betaínica, se libera como producto secun-  
dario el silano resultante de captar el anión. Este silano, por efecto de la humedad ambiente y de la que pueden conte-

ner los disolventes usados para diluir la mezcla de la operación, produce inmediatamente el ácido carboxílico, sulfónico o haluro de hidrógeno correspondientes, el cual fácil y rápidamente vuelve a combinar con la función betaínica, regresando a la estructura de nitrógeno cuaternario de partida. Ello ocasiona una disminución del rendimiento y una impurificación de la cefalosporina. - - - - -

5. La invención tiene por objeto unos perfeccionamientos en el procedimiento de la referida patente española nº 447.750 que esencialmente se caracterizan porque un compuesto de la referida fórmula general (I) en la que R tiene la significación dada anteriormente, n es cero y X es un grupo seleccionado entre el cloro, bromo, yodo, p-toluensulfonato, dicloroacetato, tricloroacetato y tiocianato, se hace reaccionar en un solvente inerte a la temperatura de 0 a 40°C, primero con un compuesto de la expresada fórmula general (II) y a continuación con un compuesto nitrogenado heterocíclico de fórmula general (IV). - - - - -



(IV)

20. donde R' representa un grupo que juntamente con el átomo de nitrógeno adyacente o contíguo constituye un anillo, de cinco o seis miembros, que puede contener de uno a tres hetero-

átomos seleccionados entre el oxígeno, el nitrógeno y el azu  
fre, para obtener un compuesto de la fórmula general (III)  
expuesta. - - - - -

5. También queda comprendido en la invención el que  
un compuesto de la referida fórmula general (I), en la que  
n = 1 y X tiene el significado dado en el párrafo anterior,  
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general  
(II) expuesta para obtener un compuesto que corresponde a  
la fórmula general (III) descrita anteriormente. - - - - -

10. Igualmente está incluido en la invención el que pa  
ra llevar a cabo la reacción de un compuesto de la fórmula  
(I) expuesta, con un compuesto de las referidas fórmulas  
(II) y (IV), se selecciona un solvente del grupo del cloruro  
de metileno, cloroformo, 1,2 dicloroetano, 1,2 dimetoxietano,  
15. dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, nitrometano, dime-  
tilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o hexametil  
fosfóricotriamida, para obtener un compuesto de la expresada  
fórmula general (III). - - - - -

20. Finalmente, también se halla comprendido en la in-  
vención el que un compuesto de la fórmula general (I) expues  
ta, donde R es un grupo seleccionado entre el fenilo, benci-  
lo, tienilmetilo, tetrazolilmetilo, cianometilo, furilmetilo  
y pirimidinmetilo, se hace reaccionar con un compuesto de la  
fórmula (II) expuesta para obtener una cefalosporina defini-  
25. da por la fórmula (III) expuesta. - - - - -

Particularmente importante son estos perfeccionamientos, cuando se realiza la conversión de cefalosporinas con cadena lateral en C-7 y la cual soporta otra función ácido, como es el caso de las alfa-sulfocefalosporinas con nitrógeno cuaternario en el metilo de la posición C-3. - - - -

5.

Con cefalosporinas polifuncionales, es decir, que la cadena lateral puede contener otra función tal como el hidroxilo, tiol, amino, etc. entre otras, la cantidad de reactivo sililante es calculado en relación a estas funciones, con el fin de que siempre se halle en la cantidad necesaria para producir la formación del aciloxisilano a través del carboxilo en C-4. - - - - -

10.

Para facilitar la comprensión de las ideas precedentes se describen seguidamente unos ejemplos de realización de la presente invención, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita. - - - - -

15.

EJEMPLO I

20.

A partir de sal sódica del ácido sulfónico 7(D-alfa-sulfofenilacetamido)-3(piridinometil-tiocianato)  $\Delta_3$ -cefem-4-carboxílico.

25.

A una suspensión del compuesto del título (2 m mol; 1,113 gr.) en acetona seca (15 ml) se adiciona 3-trimetilsilil-2-oxazolinona, (TMSO), (1 ml) y trietilamina (2,5 m mol;

- 0,35 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante una hora. Se filtra, lava y seca rindiendo 1 gr. de sal sódica de 7(D-alfa-sulfofenilacetamido)-3(piridinometil)  $\Delta_3$ -cefem-4-carboxilato, caracterizado por sus registros IR, realizados en KBr, del grupo carboxilato, sulfonato y beta-lactama, mostrando una actividad óptica  $[\alpha]_D^{20} + 42$  a  $+ 47^\circ$  (C = 2%, H<sub>2</sub>O). - - - - -
- 5.

EJEMPLO II

10. A partir del ácido 7(D,L-alfa-sulfofenilacetamido)-3(4' carbamoilpiridinio metil-tiocianato)- $\Delta_3$ -cefem-carboxílico.

15. Siguiendo el método descrito en el ejemplo anterior y substituyendo el componente del título por el del presente ejemplo (2 m mol; 1,200 gr.) y utilizando la misma cantidad de trimetilamina, se conduce la reacción en idénticas condiciones. Luego se adiciona solución de 2-etilhexanoato sódico en acetado de etilo y la mezcla, agitada durante una hora, rinde 1,090 gr. de sulfonato sódico de 7(D,L-alfa-sulfofenilacetamido)-3(4' carbamoilpiridinometil)- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxilato. El espectro IR, realizado en KBr, muestra los
20. registros a  $1.765\text{ cm}^{-1}$  (betalactama),  $1.680\text{ cm}^{-1}$  (amida-cadena),  $1.610\text{ cm}^{-1}$  (carboxilato) y  $1.120$  y  $1.040\text{ cm}^{-1}$  (sulfonato). - - - - -



EJEMPLO III

A partir del ácido 7(D,L-alfa-sulfo-3-tionilacetamido)-3(bromo-  
metil)- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxílico.

El compuesto del título ( 1m mol; 0,465 gr.), en cloruro de metileno (10 ml), se le adiciona, en agitación, TMSO (0,5 ml) y trietilamina (2 m mol; 0,3 ml). Después de agitar durante media hora a temperatura ambiente, a la solución de diester silílico resultante se le adiciona tiazol (1,2 m mol; 0,100 gr) y se calienta a reflujo durante media hora. La mezcla enfriada y con adición de 2-etilhexanoato sódico rinde sulfonato sódico 0,453 gr. de 7(D,L-alfa-3-tionilacetamido)-3-(tiazoliometil)- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxilato, caracterizado por los registros de IR, realizados en KBr. - -

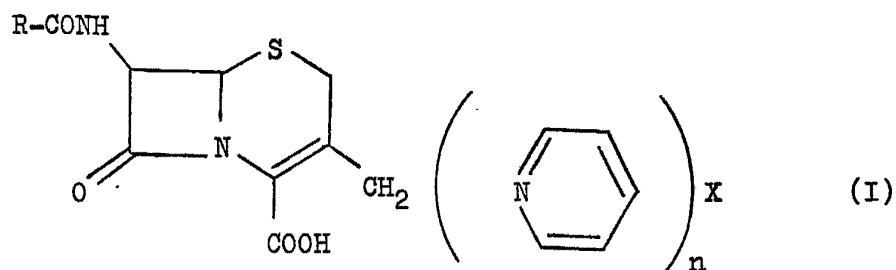
Descritas convenientemente las características de la invención se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la invención. - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -




REIVINDICACIONES

1.- Perfeccionamientos en la Patente de Invención nº 447.750 por "Procedimiento de preparación de sales intramoleculares de nitrógeno cuaternario de cefalosporinas", según el cual un compuesto de la fórmula (I) - - - - -

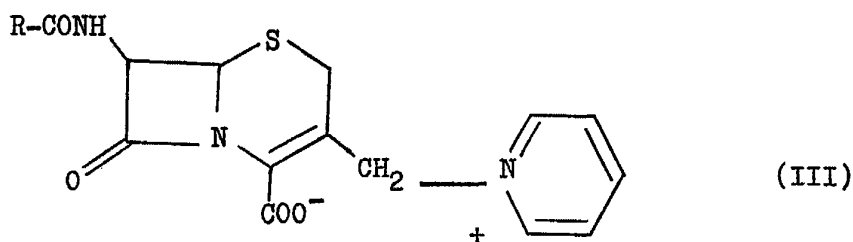


10. donde R puede ser un grupo acilo que proviene de ácidos alifáticos o heterocíclicos y en general aromáticos, alicíclicos, alcancaromáticos, n puede valer cero o uno y X puede ser un elemento seleccionado entre los halógenos, tiociano, sulfito, dicloroacetato, tricloroacetato, nitrato, sulfonatos, sulfinatos y cianacetato, se hace reaccionar, en un solvente no acuoso y a temperatura comprendida entre 0 y 40°C, con un compuesto de fórmula (II) - - - - -

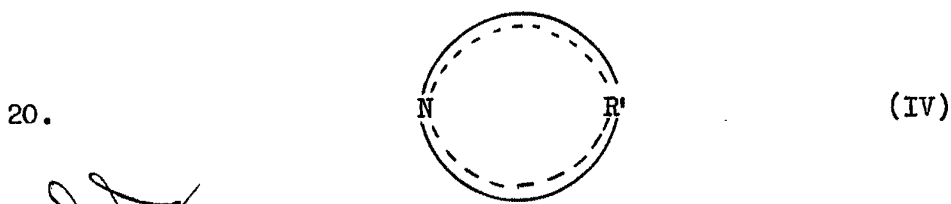


 donde R<sub>1</sub> puede significar un halógeno, un radical sililami

na, sililurea, dietilamina, N-sililacetamida, N-sililforma  
 mida, 2-oxazolidinona-3-substituído, fosfóricoamida, imida  
 zol, pivalato y otros restos usuales en los compuestos or-  
 ganosilícicos y R<sub>2</sub> un grupo metilo, alquilo superior, aro-  
 mático u oximetilo, para obtener un compuesto de fórmula  
 5. (III) - - - - -



10. donde R tiene el mismo significado dado en la fórmula (I),  
 caracterizados porque un compuesto de la referida fórmula  
 general (I) en la que R tiene la significación dada ante-  
 riormente, n es cero y X es un grupo seleccionado entre el  
 cloro, bromo, yodo, p-toluensulfonato, dicloroacetato, tri-  
 15. cloroacetato y tiocianato, se hace reaccionar en un solven  
 te inerte a la temperatura de 0 a 40°C, primero con un com-  
 puesto de la expresada fórmula general (II) y a continua-  
 ción con un compuesto nitrogenado heterocíclico de fórmula  
 general (IV) - - - - -



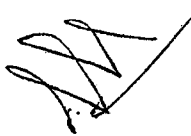
donde R' representa un grupo que juntamente con el átomo de

5. nitrógeno adyacente o contíguo constituye un anillo, de cinco o seis miembros, que puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre, para obtener un compuesto de la fórmula general (III) expuesta. - - - - -

10. 2.- Perfeccionamientos, según la reivindicación anterior, caracterizados porque un compuesto de la referida fórmula general (I), en la que  $n = 1$  y  $X$  tiene el significado dado en la anterior reivindicación, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (II) expuesta para obtener un compuesto que corresponde a la fórmula general (III) descrita en la reivindicación anterior. - - - - -

15. 3.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1, caracterizados porque para la reacción de un compuesto de la fórmula (I) expuesta, con un compuesto de las referidas fórmulas (II) y (IV), se selecciona un solvente del grupo del cloruro de metileno, cloroformo, 1,2 dicloroetano, 1,2 dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, nitrometano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o hexametilfosfóricotriamida, para obtener un compuesto de la expresada fórmula general (III). - - - - -

20. 4.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1, caracterizados porque un compuesto de la fórmula general (I) expuesta, donde  $R$  es un grupo seleccionado entre el fenilo, bencilo, tienilmetilo, tetrazolilmetilo, cianometilo, furil



metilo y pirimidinmetilo, se hace reaccionar con un compues-  
to de la fórmula (II) expuesta para obtener una cefalospori-  
na definida por la fórmula (III) expuesta. - - - - -

5. 5.- "PERFECCIONAMIENTOS EN LA PATENTE DE INVEN-  
CION Nº 447.750 por PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES  
INTRAMOLECULARES DE NITROGENO CUATERNARIO DE CEFALOSPORI-  
NAS" - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en  
la presente memoria que consta de doce hojas foliadas y me-  
canografiadas por una sola de sus caras.

MADRID - 6 ABR. 1977

P. A. M. CURELL SURGE



cpf