

358607



1

MEMORIA DESCRIPTIVA  
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante : ELI LILLY AND COMPANY

5

Residencia : 740 South Alabama Street - INDIANAPOLIS  
Indiana, Estados Unidos.

Enunciado : PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA PENICILINA  
O ESTER DE SULFOXIDO DE PENICILINA.-

Prioridad : De la solicitud de patente estadounidense  
No. 692.678 del 22 de diciembre de 1967.-

10

-----  
Esta invención se refiere a un nuevo procedimien-  
to para la preparación de penicilina y ésteres de sulfóxido  
de penicilina.

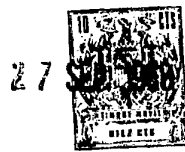
15

Los ésteres de penicilina y los sulfóxidos de pe-  
nicilina se han vuelto de importancia comercial como inter-  
mediarios en el reacomodo térmico de ésteres de sulfóxido -  
de penicilina a los correspondientes ésteres de desacetoxi-  
cefalosporina. Estos ésteres de acetoxicefalosporina pue-  
den desesterificarse o convertirse a antibióticos de desa-  
cetoxicefalosporina nuevos y conocidos, v.gr. cefalexina.

20

Han sido considerados varios métodos de esterifi-  
cación previos para preparar penicilina y ésteres de sulfó-  
xido de penicilina. (1) Una esterificación catalizada con  
ácido fuerte del ácido de penicilina o ácidos de sulfóxido  
de penicilina con el alcohol seleccionado de pobres resul-

25



1 tados. El núcleo de penicilina generalmente no sobrevive  
a tal tratamiento con ácido fuerte, y por lo tanto el ren-  
dimiento del éster deseado por medio de este método es ca-  
si siempre menor que el deseado. (2) Una esterificación  
5 de carbodiimida de penicilinas y sulfóxido de penicilina  
sufre la desventaja de que el producto es una mezcla difi-  
cilmente separable de la penicilina o éster de sulfóxido  
de penicilina deseados y un subproducto de acilurea que -  
asegura una porción del material de partida de penicilina,  
10 y de esta manera disminuye el rendimiento de la penicilina  
o del éster de sulfóxido de penicilina. (3) La reacción  
de una penicilina o sulfóxido de penicilina con el cloro-  
formiato o bromoformiato del alcohol seleccionado en pre-  
sencia de una base, es un método de esterificación efecti-  
15 vo, pero este método depende de la preparación y purifica-  
ción separadas del material de partida de halogenoformia-  
to, y de esta manera involucra un procedimiento costoso.

Existe una necesidad en esta tecnología de con-  
versión de penicilina en desarrollo de un procedimiento o  
20 método económico, simplificado, para preparar estos inter-  
mediarios vitales de penicilina y éster de sulfóxido de -  
penicilina.

El objeto de esta invención es proveer un nuevo  
procedimiento para preparar estos productos intermediarios  
25 de penicilina y éster de sulfóxido de penicilina, que ven-



1       za las desventajas del arte anterior y satisfaga de esta -  
manera la necesidad anterior.

5               Más particularmente, esta invención provee un -  
procedimiento para preparar una penicilina o éster de sul-  
fóxido de penicilina, que se caracteriza por mezclar fos-  
geno con una mezcla del ácido de penicilina o el ácido de  
sulfóxido de penicilina, o su sal de metal alcalino, un al-  
cohol seleccionado para dar el éster deseado, y un aceptor  
de halogenuro de hidrógeno, en un diluyente líquido orgáni-  
co, inerte, a una temperatura no mayor de 40°C. para for-  
10       mar la penicilina o el éster de sulfóxido de penicilina --  
correspondiente.

15               En pocas palabras, de conformidad con el proce-  
dimiento de esta invención, se mezcla fosgeno con una mez-  
cla líquida de la penicilina o ácido de sulfóxido de peni-  
cilina seleccionado, el alcohol seleccionado y una amina  
terciaria, o un aceptor de halogenuro de hidrógeno equiva-  
lente en un diluyente orgánico inerte a temperaturas bas-  
tante bajas para controlar la reacción exotérmica que tie-  
20       ne lugar, evitando de esta manera cualquier degradación -  
substancial de los productos o reactivos de éster de peni-  
cilina.

25               Más específicamente, se ha encontrado de confor-  
midad con esta invención que la penicilina o el éster de -  
sulfóxido de penicilina deseados se forman con buen rendi



1 miento en forma fácilmente recuperable mezclando fosgeno  
(cloruro de carbonilo) con una solución del ácido de peni-  
cilina y reactivos alcohólicos correspondientes, mezclada  
con un aceptor de halogenuro de hidrógeno apropiado, en -  
5 un diluyente líquido orgánico, inerte, a una temperatura -  
no mayor de aproximadamente 40°C.

El fosgeno puede añadirse a una mezcla que con-  
tiene el ácido de penicilina o el ácido de sulfóxido de -  
penicilina y un solvente orgánico tal como acetona, o el  
10 fosgeno y el ácido de penicilina o la mezcla de ácido de  
sulfóxido de penicilina pueden mezclarse concurrentemen-  
te en un equipo adecuado de la escala de planta, para una  
operación ya sea intermitente o continua. El ácido de pe-  
nicilina o el sulfóxido de penicilina y el alcohol y el -  
15 aceptor de halogenuro de hidrógeno no deben añadirse al -  
fosgeno en forma no diluida. En la práctica de esta inven-  
ción es innecesario preparar separadamente reactivos de -  
halogenoformiato. El procedimiento de esta invención in-  
volucra una formación in situ de ya sea anhídrido de áci-  
do carbónico o un cloruro de ácido de penicilina, cual- -  
20 quiera de los cuales es adecuado para la formación del és  
ter de penicilina. El exceso de fosgeno se neutraliza fá-  
cilmente por medio del exceso de aceptor de halogenuro --  
presente en la mezcla, o es destruido por el agua que se -  
25 añade después de que se completa la adición de fosgeno.



1                   En lugar de fosgeno pueden usarse bromuro de carb  
bonilo, tiofosgeno, fluoruro de carbonilo u otros reacti-  
vos equivalentes, pero por razones económicas se prefiere  
el fosgeno.

5                   La reacción de esterificación es conducida en --  
presencia de un absorbedor de halogenuro de hidrógeno o --  
una sustancia aceptora de ácido, preferiblemente una ami-  
na terciaria que es soluble en el diluyente líquido orgá-  
nico. Pueden emplearse bicarbonatos de metal alcalino ta-  
10                   les como bicarbonatos de litio, sodio y potasio. Incluyen  
ejemplos de absorbedores adecuados de halogenuro terciario  
las trialquilaminas, tales como las trialquilaminas de C<sub>1</sub>  
a C<sub>8</sub>, v.gr., trimetilamina, tributilamina, dimetilbutilami-  
na, y las aminas heterocíclicas tales como piridina, quino-  
15                   lina, las picolinas, lutidinas y similares, las N,N-di-al-  
quilanilinas inferiores tales como N,N-dimetilanilina, N,-  
N-dietilanilina y similares.

                  Incluyen diluyentes líquidos orgánicos, inertes,  
que pueden utilizarse, los solventes aromáticos comunes ta-  
20                   les como benceno, tolueno y los xilenos; los hidrocarburos  
alifáticos inferiores halogenados tales como cloruro de me-  
tileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcanonas in-  
feriores, tales como acetona y metiletilcetona; acilnitri-  
los inferiores, tales como acetonitrilo y propionitrilo; -  
25                   sulfóxidos de dialquilo inferior, tales como sulfóxido de



27 SEP 1950

1 dimetilo y sulfóxido de dietilo; dialquilacilamidas infe-  
riores, tales como dimetilformamida y dietilformamida; --  
éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y éter dietí-  
lico de dietilenglicol; nitrohidrocarburos inferiores, ta-  
5 les como nitrometano y nitropropano; y acilatos de alqui-  
lo que tienen hasta 7 átomos de carbono, v.gr. acetato de  
etilo y acetato de propilo; y mezclas diluyentes líquidas  
orgánicas, tales como dioxano-acetona y sulfóxido de dime-  
tilo-benceno.

10 El diluyente es preferiblemente miscible en ---  
agua, de manera que la mezcla de reacción se mezcla muy -  
bien con el agua que se añade después de que se completa  
la adición de fosgeno. Se prefiere un medio líquido - -  
substancialmente anhidro, pero puede tolerarse una peque-  
15 ña cantidad de agua en el sistema sin interferencia se- -  
ria. Sin embargo, es deseable mantener el contenido de -  
agua en el sistema de reacción por debajo de aproximada--  
mente 5%, preferiblemente por debajo de aproximadamente -  
2.5%.

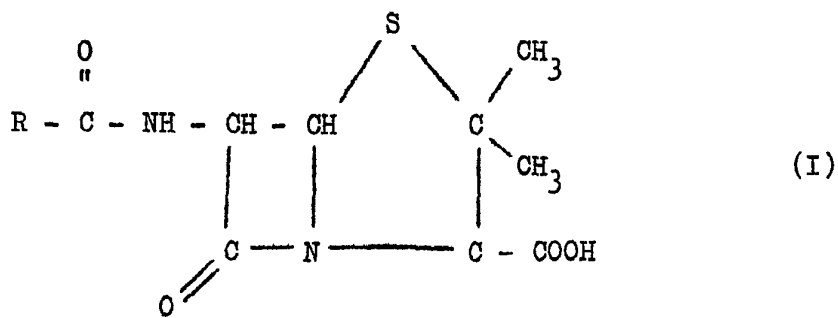
20 Los materiales de partida preferidos de penici-  
lina y ácido de sulfóxido de penicilina son aquellos que  
tienen una de las siguientes fórmulas generales:

25

--  
--



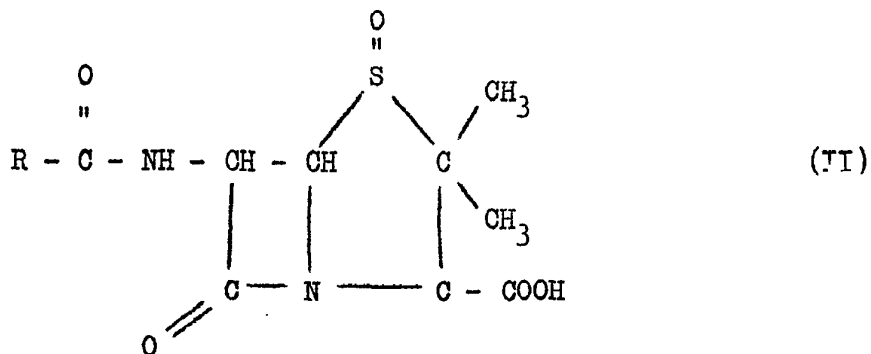
1



5

ácido de penicilina

10



Acido de Sulfóxido de Penicilina

15

en donde R es hidrógeno o el residuo de un grupo acilo. -  
 Las sales de metal alcalino de estas penicilinas, tales -  
 como las sales de sodio y potasio pueden también emplear-  
 se. Por razones de disponibilidad y costo, se prefieren  
 20 fenoXimetilpenicilina (penicilina V), o su sulfóxido, y -  
 bencilpenicilina (penicilina G) y su sulfóxido. Sin em-  
 bargo, debe entenderse que literalmente hay miles de peni-  
 cilinas en el arte anterior a las cuales se puede aplicar  
 el procedimiento de esta invención en la elaboración de -  
 25 penicilina y ésteres de sulfóxido de penicilina. Si se -

27 SEP 1968

- 8 -

1 desea, este procedimiento puede también aplicarse al núcleo de penicilina, (6-APA), si el grupo 6-amino se protege adecuadamente por medio de métodos conocidos.

5 Pueden esterificarse numerosas penicilinas derivadas por medio de métodos de fermentación conocidos en el arte anterior mediante el procedimiento de esta invención, o convertirse primero a los sulfóxidos y esterificarse por medio del procedimiento de esta invención, (v.gr., aquellas penicilinas descritas en las Patentes de los Estados Unidos No. 3. 2,479,295 a 2,479,297; 2,562,407 a 2,562,411; y 2,623,876). Tales penicilinas son representadas por las fórmulas I y II, en donde R en cada fórmula es fenilo, bencilo, fenoximetilo, fenilmercaptometilo, y tales grupos substituidos con cloro, grupos metilo, 10 metoxi, trifluorometilo o nitro, así como también heptilo y tiofen-2-metilo. Las penicilinas con estos grupos R representativos son ejemplos de las más económicamente preparadas o más fácilmente obtenibles por medio de métodos de fermentación.

20 Incluyen ejemplos de productos de penicilina y éster de sulfóxido de penicilina que pueden prepararse por medio del procedimiento de esta invención:

25 6-(fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo a partir de 2,2,2-tricloroetanol y penicilina V,



- 1                    1-óxido de 6-(fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam  
-3-carboxilato de 4-metoxibencilo a partir de alcohol 4-  
metoxibencílico y ácido de sulfóxido de bencilpenicilina,  
6-(fenilmercaptoacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-  
5                    carboxilato de benciloximetilo a partir de benciloximeta-  
nol y fenilmercaptometilpenicilina,  
1-óxido de 6-(octanoilamido)-2,2-dimetilpenam-  
3-carboxilato de 4-metoxifenilo a partir de 4-metoxifenol  
y sulfóxido de heptilpenicilina.
- 10                    6-(tiofen-2-acetamido)-2,2-dimetilpenam-3-car-  
boxilato de 2,2,2-tricloroetilo a partir de 2,2,2-triclo-  
roetanol y tiofen-2-metilpenicilina,  
1-óxido de 6-(3'-clorofenilacetamido)-2,2-dime-  
15                    tilpenam-3-carboxilato de bis(4-metoxifenil)metilo a par-  
tir de bis(4-metoxifenil)metanol y sulfóxido de 3-cloro-  
bencilpenicilina,  
6-(2',4',6'-trimetilfenoxiacetamido)-2,2-dime-  
20                    tilpenam-3-carboxilato de 3-metoxibencilo a partir de --  
alcohol 3-metoxibencílico y 2,4,6-trimetilfenoximetilpe-  
nicilina;  
1-óxido de 6-(3',5'-diclorofenilmercaptometil)-  
2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de bencilo a partir de al-  
cohol bencílico y sulfóxido de 3,5-diclorofenilmercapto-  
25                    metilpenicilina;  
6-(4'-trifluorometilfenilacetamido)-2,2-dime-



27 SEP. 1968

- 10 -

1        tilpenam-3-carboxilato de 2-metoxibencilo a partir de alcohol 2-metoxibencílico y 4-trifluorometilbencilpenicilina;

5                    1-óxido de 6-(3',4'-dimetilfenilmercaptoacetamido)-2,2'-dimetilpenam-3-carboxilato de 4-metoxibencilo a partir de alcohol 4-metoxibencílico y sulfóxido de 3,4-dimetilfenilmercaptometilpenicilina;

10                    6-(3'-trifluorometilfenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de benzhidrilo a partir de alcohol benzhidrílico y 3-trifluorometilfenoximetilpenicilina;

                    1-óxido de 6-(4'-nitrofenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 4-metoxibencilo a partir de alcohol 4-metoxibencílico y sulfóxido de 4-nitrobencilpenicilina; y

15                    1-óxido de 6-(3',4'-dimetilfenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de bis(3,5-dimetoxifenil)metilo a partir de alcohol bis(3,5-dimetoxifenil)metílico y sulfóxido de 3,4-dimetilbencilpenicilina.

20                    6-(4'-metilfenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de benzhidrilo a partir de alcohol benzhidrílico y 4-metilbencilpenicilina.

25                    1-óxido de 6-(4'-nitrofenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 3,5-dimetoxibencilo a partir de alcohol 3,5-dimetoxibencílico y 4-nitrofenoximetilpenicilina.



27 SEP 1966

1                   6-(fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de terbutilo a partir de alcohol terbutílico y penicilina V;

5                   1-óxido de 6-(fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de ftalimidometilo a partir de alcohol ftalimidometílico y sulfóxido de penicilina G;

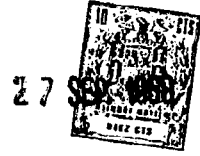
6-(3'-clorofenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de succinimidometilo a partir de succinimidometanol y 3-clorofenoximetilpenicilina;

10                   1-óxido de 6-(4'-metilfenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de bencilo a partir de alcohol bencílico y sal potásica de sulfóxido de 4-metilbencilpenicilina.

15                   El alcohol seleccionado para la formación de penicilina o de éster de sulfóxido de penicilina puede ser cualquier alcohol que forme un grupo fácilmente desdoblable de éster de penicilina después de la conversión del éster de sulfóxido a un antibiótico de desacetoxicefalosporina, o uno que forme un éster de desacetoxicefalosporanato oral y antibióticamente activo. Son ésteres fácilmente desdoblados preferidos, por ejemplo, aquellos obtenidos a partir de 2,2,2-tricloroetanol, alcohol bencílico, benciloximetanol, los alcoholes bencilicos metoxi-substituidos tales como alcohol 4-metoxibencílico, alcohol 3-metoxibencílico, alcohol 3,5-dimetoxibencílico, -

20

25



1 alcohol benzhidrólico, bis(4-metoxifenil) metanol, y los  
alcoholes hidroxámicos tales como N-hidroxisuccinimida, -  
N-hidroxi~~ftal~~imida, así como también alcohol ~~ftal~~imidome  
tífico y alcohol succinimidometífico. Algunos antibióti  
5 cos de cefalosporina en la forma de éster acetoximetfili  
co son absorbidos oralmente, tales como el 7-(2'-tienil-  
acetamido) cefalosporinato de acetoximetilo. Cuando tal  
antibiótico se está preparando a partir de materiales de  
penicilina o éster de sulfóxido de penicilina, será de--  
10 seable emplear acetoximetanol como el alcohol. Pueden -  
también usarse alcanoles inferiores que tienen de 1 a 6  
átomos de carbono, pero en general forman ésteres que --  
son difíciles de desdoblar.

La adición de fosgeno o materiales similares a  
15 la mezcla de reacción da como resultado una reacción exo  
térmica y el desprendimiento de dióxido de carbono. La -  
mezcla se enfría y agita generalmente o se agita de otra  
manera para distribuir el calor de la reacción. Se pre--  
fiere enfriar la mezcla a la cual se añade el fosgeno a  
20 una temperatura comprendida entre -20°C y aproximadamente  
40°C., dependiendo del tamaño de la mezcla de reacción y  
del régimen de reacción deseado. Las temperaturas infe--  
riores se mantienen hasta que todo el fosgeno se ha añadi  
do, y la reacción exotérmica se ha disminuido.

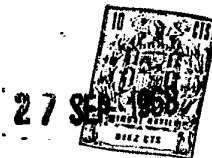
25 Cuando se completa la reacción, según se indica



1 por la terminación del desprendimiento de  $\text{CO}_2$ , puede elimi-  
narse el producto de penicilina o de éster de sulfóxido -  
de penicilina de la mezcla de reacción añadiendo agua en  
una cantidad suficiente para precipitar el producto de --  
5 éster, y para destruir cualquier exceso de fosgeno en la  
mezcla. El éster crudo puede eliminarse mediante extrac-  
ción con un solvente orgánico apropiado o mediante filtra-  
ción, y puede purificarse por medio de métodos bien cono-  
cidos en el arte.

10 La penicilina o el ácido o sal del sulfóxido de  
penicilina se mezcla preferiblemente con un exceso ligero  
del alcohol seleccionado en el solvente orgánico a fin de  
asegurar una reacción completa del material de penicilina  
más costoso. Se emplea también preferiblemente un exceso  
15 del aceptor de halogenuro de hidrógeno a fin de asegurar -  
una reacción completa del fosgeno y sus subproductos.

La invención se ilustra además por medio de los  
siguientes ejemplos detallados que muestran la preparación  
de un sulfóxido de penicilina antes de la esterificación  
20 y la esterificación del mismo. Debe entenderse, sin em-  
bargo, que la esterificación puede efectuarse antes de la  
oxidación al sulfóxido.



1

EJEMPLO 1

Sulfóxido de Penicilina V

5 Se enfrió a 15 - 20°C. una suspensión de 350 g.  
(1.0 mol) de penicilina V (fenoximetilpenicilina) en 1 li-  
tro de ácido acético, y se añadieron gota a gota a 15 - -  
20°C. durante 90 minutos mientras se agitaba la mezcla --  
200 ml. de peróxido de hidrógeno al 35% en agua (aproxi-  
madamente 2 moles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). La penicilina V se disuelve  
10 lentamente dando una solución de color amarillo pálido, -  
clara. Después de aproximadamente 2 horas a 15 - 20°C.,  
el sulfóxido de penicilina V empezó a cristalizar a partir  
de la solución. La agitación se mantuvo durante un tiem-  
po de reacción total de 4 horas. La mezcla se enfrió a -  
15 aproximadamente 0°C. y se añadió gota a gota en 60 minu-  
tos 1 litro de agua. El precipitado se filtró, se lavó -  
con 5 litros de agua y se secó durante 18 horas a 60°C. -  
Se obtuvieron de esta manera 312 g. (85.5% de rendimiento)  
de sulfóxido de penicilina V como un sólido blanco, p.f.  
20 167 - 168°C. con descomposición. Los espectros infrarro-  
jos (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN) y los da-  
tos del punto de fusión fueron idénticos con los datos de  
una muestra de sulfóxido de penicilina V conocido.

27 SEP 1966

- 15 -

1 Ester 2,2,2-tricloroetílico de Sulfóxido de Penicilina V

Se enfrió a 0 - 5°C. una mezcla agitada de 366 g. (1 mol) de sulfóxido de penicilina V y 166 g. (1.1 moles) de 2,2,2-tricloroetanol en 1 litro de acetona, y se añadieron a un régimen tal que la temperatura no excediera de 10°C. 240 g. (3 moles) de piridina. A continuación se añadieron gota a gota en el intervalo de 30 minutos a partir de un embudo de goteo enchaquetado que se enfrió a aproximadamente -50°C. con una mezcla de hielo seco-acetona 95 ml. (aproximadamente 140 g., 1.4 moles) de fosgeno. El desprendimiento de dióxido de carbono fue extremadamente rápido a través de toda la adición de fosgeno. La agitación se continuó durante 30 minutos más a 5 - 10°C. a fin de asegurar la terminación de la reacción. A continuación se añadieron gota a gota en 60 minutos a 0 - 10°C. 2 litros de agua. El precipitado que se formó se recogió, se lavó con agua, se secó con aire y después se secó al vacío a 65°C. durante 2 horas. En esta forma se obtuvieron 402 g. (rendimiento de 80%) del  $\Delta$ -óxido de 6-(fenoxiacetamida)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetílo de éster de sulfóxido de penicilina V crudo como un sólido granular amarillo pálido, p.f. 141 - 143°C. El material se suspendió en una mezcla de 300 ml. de metilisobutilcetona y 150 ml. de éter etílico a aproxi-



27

- 16 -

1 madamente 0°C., se recogió, se lavo con una mezcla fria -  
1.5:1 (en volumen) de metilisobutilcetona y éter etílico,  
y se secó, produciendo 358 g. (71.5% de rendimiento) del  
éster más altamente purificado de sulfóxido de 2,2,2-tri-  
5 cloroetilpenicilina V, p.f. 146 - 148°C. El éster fue - -  
idéntico, por medio del punto de fusión mixto, análisis -  
IR y de RMN con una muestra conocida del éster de sulfóxi  
do de penicilina V.

10

EJEMPLO 2

Ester 2,2,2-Tricloroetílico de Penicilina G

15 Se enfrió a aproximadamente 0°C. una suspensión  
de 37.2 g. (0.10 moles) de la sal de potasio de penicili-  
na G en 150 ml. de acetona. A esta suspensión enfriada --  
se le añadieron 16 g. (0.11 moles) de 2,2,2-tricloroetanol  
y después 18 g. (0.22 moles) de piridina. La mezcla se -  
agitó y se añadieron durante 45 minutos a 0 - 5°C. 14 g.  
20 (aproximadamente 0.14 moles) de fosgeno. La agitación se  
continuó durante 10 minutos y después se añadieron en 20  
minutos 300 ml. de agua fría. El aceite que se separa se  
extrajo en 500 ml. de acetado de etilo. La capa orgánica  
que contiene el producto de éster se lavó con solución de  
25 bicarbonato de sodio al 5%, y después con 100 ml. de ácido  
clorhídrico 5 normal. Después de la separación, la fase -



1 orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sol-  
vente se separó bajo vacío y el residuo se trituroó con --  
400 ml. de éter etílico. El sólido blanco producido se -  
recogió, se lavó con éter y se secó, produciendo 32.7 g.  
5 (rendimiento de 70%) del [6-fenilacetamido-2,2-dimetilpe-  
nam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo] de éster de 2,2,  
2-tricloroetilpenicilina G, p.f. 159 - 160°C. Los espec-  
tros infrarrojos (IR) y de resonancia magnética nuclear -  
(RMN) del producto así obtenido fueron idénticos con aque  
10 llos obtenidos a partir del mismo éster hecho por medio -  
del método de carbodiimida.

### EJEMPLO 3

#### 15 Ester 4-metoxibencílico de Sulfóxido de Penicilinas V

Se preparó de una manera similar a aquella des-  
crita en el Ejemplo 1, empleando alcohol 4-metoxibencíli-  
co en lugar de 2,2,2-tricloroetanol el [I-óxido de 6-feno  
20 xiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 4-metoxiben  
cilo] de éster de sulfóxido de 4-metoxibencilpenicilina -  
V.

El aceite que se separó después de la adición -  
de agua se extrajo con 100 ml. de cloroformo, y la capa -  
25 orgánica que contiene el producto de éster se lavó con so



1        lución de bicarbonato de sodio al 5%, 100 ml. de ácido --  
         clorhídrico 1.1 normal y 100 ml. de agua. La solución --  
         clorofórmica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y des  
5        pués se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo  
         oleoso amarillo, viscoso, se trató con 500 ml. de éter. -  
         El sólido granular, amarillo obtenido por medio de tal --  
         tratamiento se recogió, se lavó con éter y se secó para -  
         dar 21.6 g. (rendimiento de 45%) de éster de sulfóxido de  
10        4-metoxibencilpenicilina V, p.f. 126 - 129°C. Los espec-  
         tros IR y de RMN confirmaron la identidad del producto.

EJEMPLO 4

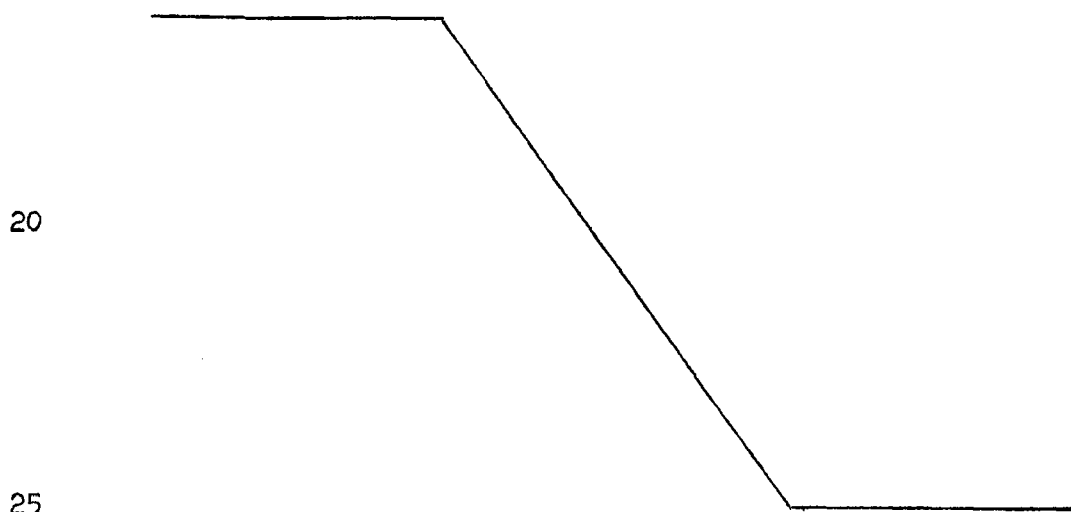
Ester Bencílico de sulfóxido de Penicilina V

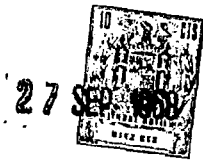
15        Se añadió a un matraz de tres cuellos, de fondo  
         redondo, de 500 ml. equipado con un agitador, termómetro,  
         condensador de hielo seco-acetona y un tubo de entrada pa  
20        ra la adición de fosgeno gaseoso, una suspensión de 36.6  
         g. (0.10 moles) de sulfóxido de penicilina V en 100 ml. de  
         acetona. La mezcla se enfrió a 0° con agitación y a conti  
         nuación se añadieron 24 g. (0.3 moles) de piridina, segui  
         da por la adición de 10.8 g. (0.10 moles) de alcohol ben-  
         cilico. Se introdujo fosgeno, 12.0 g. (0.12 moles) vía -  
25        el tubo de entrada a partir de un depósito de líquido. La



1        adición requirió aproximadamente 30 minutos, durante cuyo  
         tiempo la temperatura se mantuvo a 0 - 5°C. La agitación  
         se continuó durante 10 minutos hasta que cesó el despren-  
         dimiento de bióxido de carbono. A continuación se añadie-  
5        ron 150 ml. de agua helada en 15 minutos. El sólido blan-  
         co producido se recogió, se lavó con una mezcla fría de -  
         agua:acetona 1.5:1, se secó con aire y después se secó al  
         vacío a 60°C. durante 4 horas produciendo 40.6 g. (rendi-  
         miento de 89%) del éster bencílico de sulfóxido de penici-  
10        lina V, p.f. 118 - 120°C. Los espectros IR y de RMN para  
         este producto fueron idénticos con aquellos de una muestra  
         del mismo éster preparada vía la ruta de cloroformiato de  
         bencilo.

         En resumen, la Patente de Invención que se solicita,  
15        recaerá sobre las siguientes:





1

- REIVINDICACIONES -

5

1.- Procedimiento para preparar una penicilina  
o éster de sulfóxido de penicilina, que se caracteriza por  
mezclar fosgeno con una mezcla del ácido de penicilina o -  
el ácido de sulfóxido de penicilina, o su sal de metal al-  
calino, un alcohol seleccionado para dar el éster deseado,  
y un aceptor de halogenuro de hidrógeno, en un diluyente  
líquido orgánico, inerte, a una temperatura no mayor de --  
40°C., para formar la penicilina o el éster de sulfóxido -  
de penicilina correspondientes.

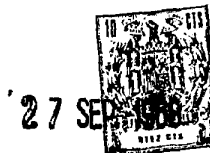
15

2.- El procedimiento de la cláusula 1, caracte-  
rizado porque la penicilina o el sulfóxido de penicilina  
empleados tiene la fórmula (I) o (II) establecida en la -  
presente, en donde R se selecciona del grupo que consiste  
de fenilo, bencilo, fenoxi metilo, fenilmercaptometilo, -  
tales grupos fenilo, bencilo, fenoximetilo y fenilmercap-  
tometilo substituidos con cloro, metoxi, metilo o nitro y  
heptilo y tiofen-2-metiló.

20

3.- El procedimiento de la cláusula 1 o 2, ca-  
racterizado porque el alcohol empleado se selecciona del

25



- 1 grupo que consiste de 2,2,2-tricloroetanol, alcohol bencí-  
lico, terbutanol, benciloximetanol, metoxifenol, alcohol --  
metoxibencílico, alcohol 3,5-dimetoxibencílico, alcohol --  
benzhidrílico, y bis(4-metoxifenil)metanol.
- 5 4.- El procedimiento de la cláusula 1, 2 o 3,-  
caracterizado porque el aceptor de halogenuro de hidrógeno  
empleado es una amina terciaria, y el diluyente líquido or-  
gánico, inerte empleado es un diluyente orgánico miscible  
en agua.
- 10 5.- El procedimiento de la cláusula 1, 2, 3 o -  
4, caracterizado porque la temperatura es de aproximada--  
mente -20°C. a aproximadamente 40°C.
- 15 6.- El procedimiento de cualquiera de las cláu-  
sulas 1 a 5, caracterizado porque se mezcla fosgeno con --  
una mezcla líquida de (a) sulfóxido de fenoximetilpenicili-  
lina, (b) 2,2,2-tricloroetanol, (c) una amina terciaria  
en un diluyente orgánico inerte, para formar éster de sul-  
fóxido de 2,2,2-tricloroetilfenoximetilpenicilina.
- 20 7.- El procedimiento de cualquiera de las cláu-  
sulas 1 a 5, caracterizado porque se mezcla fosgeno con --  
una mezcla de (a) sulfóxido de fenoximetilpenicilina, --  
(b) alcohol 4-metoxibencílico, (c) una amina terciaria, -  
en un diluyente líquido orgánico, inerte para formar el -  
éster de sulfóxido de 4-metoxibencilfenoximetilpenicilina.
- 25 8.- El procedimiento de cualquiera de las cláu

27 SEP 1968

1 sulas 1 a 5, caracterizado porque se mezcla fosgeno con una  
mezcla de (a) sulfóxido de fenoximetilpenicilina, (b) al  
5 cohol bencílico, (c) una amina terciaria y un diluyente -  
líquido orgánico para formar el éster de sulfóxido de ben-  
cilfenoximetilpenicilina.

9.- El procedimiento de cualquiera de las cláu-  
sulas 1 a 5, caracterizado porque se mezcla fosgeno con --  
una mezcla líquida de (a) bencilpenicilina, (b) 2,2,2- -  
tricloroetanol, (c) una amina terciaria en un diluyente  
10 orgánico inerte para formar 2,2,2-tricloroetilbencilpenici-  
lina.

10.- Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-  
ta: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA PENICILINA O ESTER DE  
15 SULFOXIDO DE PENICILINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de veintidós pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 27 Septiembre 1.968

BERNARDO UNGRIA

p.p.



20

25