

376520



1970

376520

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE C07 A-61

SUBCLASE D K

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una:

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana, USA

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA CONVER-

TIR UN ESTER DE SULFOXIDO DE PENICILINA

A UN ESTER DE DESACETOXICEFALOSPORINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 799.504 del 14-2-69

MJ/S

-1-

376520



1                   Esta invención se refiere a la mejora en los  
rendimientos de ésteres de desacetoxicefalosporina obtenidos  
mediante el calentamiento de un éster de sulfóxido de penici-  
lina en una carboxamida terciaria, que contiene solvente ba-  
5                   jo condiciones ácidas en una escala de temperatura de aproxi-  
madamente 80°C a aproximadamente 150°C, utilizando en combi-  
nación una cantidad efectiva de un ácido, preferiblemente un  
ácido sulfónico o una sustancia que forme un ácido sulfónico  
en la mezcla, tal como un anhídrido o éster de ácido sulfó-  
10                   nico incluyendo las sultonas, mientras se proveen medios pa-  
ra separar o desactivar de otra manera el agua encontrada en  
la mezcla de reacción o generada mediante la reacción quími-  
ca durante la operación de calentamiento.

15                   La sustancia ácida preferida es un ácido sulfó-  
nico o una sustancia que se convierta a un ácido sulfónico  
por calentamiento con un medio acuoso, tal como un anhídrido  
de ácido sulfónica, un éster de ácido sulfónica o una sul-  
tona que se convierte a ácido sulfónico por el agua en la  
mezcla de reacción. Son ejemplos de ácidos sulfónicos prefe-  
20                   ridos los ácidos hidrocarburosulfónicos de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> tales co-  
mo los ácidos alcansulfónicos de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, tales como los  
ácidos metansulfónico, etansulfónico, hexansulfónico, nonan-  
sulfónico, dodecansulfónico, así como también los ácidos  
cicloalcansulfónicos de C<sub>4</sub> a C<sub>7</sub> tales como los ácidos ciclo-  
25                   butansulfónico, ciclopentansulfónico, ciclohexansulfónico y  
cicloheptansulfónico, los ácidos aril y alcaril hidrocarbu-  
rosulfónicos aromáticos de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> tales como los ácidos  
bencensulfónico, dodecilbencensulfónico, alfa- y beta-nafta-  
lensulfónico, bifenilsulfónico, p-toluensulfónico, xilensul-  
30                   fónico, ácidos disulfónicos tales como ácido metandisulfóni-

376520

12



1 co, ácido bencendisulfónico, ácidos arilaminodisulfónicos de  
C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> tales como ácido 2-amino-1,4-bencedisulfónico y áci  
do 2-amino-1,6-naftalendisulfónico, y similares, ácido ben-  
centrisulfónico y mezclas de ácidos sulfónicos, y tales áci-  
5 dos sulfónicos sustituidos con grupos que no interfieran  
con la reacción de redistribución de éster de sulfóxido de  
penicilina, tales como cloro, bromo, nitro, ciano y simila-  
res, ejemplificados por los ácidos p-clorobencensulfónico,  
2,5-dibromobencensulfónico, 4-nitro-alfa-naftalensulfónico  
10 y 4-cianobencensulfónico, así como también ácidos sulfóni-  
cos del tipo del terpeno, tales como ácido cimensulfónico,  
metansulfónico, limonensulfónico, pinensulfónico, alcanfor-  
sulfónico y ácidos bornisulfónicos y similares. Por razones  
de economía, los ácidos sulfónicos preferidos son ácidos al-  
15 cansulfónicos de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> tales como el ácido mentasulfónico,  
el ácido etansulfónico, y los ácidos aril y alcarilhidrocar-  
burosulfónicos aromáticos de C<sub>6</sub> a C<sub>8</sub> simples tales como áci-  
do bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. Los  
precursores de ácido sulfónico tales como los anhídridos de  
20 ácido sulfónico que pueden utilizarse, se ejemplifican por  
el anhídrido metansulfónico, el anhídrido p-toluensulfónico  
y similares. Otros precursores de ácido sulfónico tales co-  
mo las sultonas y el éster de ácido sulfónico que pueden uti-  
lizarse, se ejemplifican por los ésteres bencílico y alquí-  
25 lico inferior de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> de los ácidos alcansulfónicos de  
C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y los ácidos aril y alcarilsulfónicos de C<sub>6</sub> a C<sub>8</sub>,  
tales como los ésteres metílico, etílico o propílico de los  
ácidos metansulfónico, bencensulfónico y p-toluensulfónico,  
y la propansultona, la butansultona, la 2,5-pentansultona  
30 y similares. La concentración de la sustancia ácida variará

376520



1970

1       dependiendo de la naturaleza de la sustancia ácida, la con-  
centración del éster de sulfóxido de penicilina, la carbo-  
xamina terciaria utilizada, el tiempo de reacción deseado,  
etc. En general, la relación molar del éster de sulfóxido  
5       de penicilina a la sustancia ácida, puede variar de 1:1 a  
aproximadamente 30:1. Preferiblemente, una relación molar  
de éster de sulfóxido de penicilina a ácido varia de apro-  
ximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1. La concentración  
del éster de sulfóxido de penicilina en el sistema solvente  
10       total, puede variar extensamente, pero preferiblemente cons-  
tituye de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de  
la mezcla de reacción.

15       El éster de sulfóxido de penicilina en el sis-  
tema solvente de carboxamida terciaria acidificada, inclu-  
yendo los medios para separar el agua, se calienta de apro-  
ximadamente 80°C, a aproximadamente 150°C, para dirigir la  
redistribución del éster de sulfóxido de penicilina al éster  
de desacetoxicefalosporina. En los solventes de carboxamida  
terciaria preferidos, la temperatura de calentamiento pre-  
20       ferida es de aproximadamente 90°C, a aproximadamente 130°C,  
durante de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.  
Las temperaturas mas bajas requieren más tiempo, mientras  
que a temperaturas más elevadas la mezcla de reacción tien-  
de a producir un producto de redistribución más complejo.

25       Los medios para separar o inactivar el agua en  
la mezcla de reacción durante la operación del calentamien-  
to, pueden proveerse mediante procedimientos químicos o fí-  
sicos conocidos en el arte o mediante la combinación tanto  
de medios químicos como físicos, por ejemplo agregando a la  
30       mezcla de reacción una sustancia de secado que no interfiere

376520



1 con la conversión de éster de sulfóxido de penicilina deseada, v.gr. anhídrido de ácido alcanóico de  $C_2$  a  $C_6$  en exceso  
5 molar con relación al agua presente o producida en la reacción. Preferiblemente, sin embargo, los mejores rendimientos de ésteres de desacetoxicefalosporina se han obtenido  
cuando la mezcla de reacción incluye un líquido o mezcla de líquidos que forma un azeótropo con agua, el cual azeótropo que contiene agua se destila de la mezcla de reacción durante la operación de calentamiento. Son conocidos numerosos  
10 tipos de productos químicos para formar azeótropos que contienen agua binarios o terciarios, que tienen puntos de ebullición suficientes para la destilación durante la operación de calentamiento. Dichos productos químicos incluyen hidrocarburos, especialmente alcanos de  $C_5$  a  $C_8$  e hidrocarburos  
15 aromáticos de  $C_6$  a  $C_8$ , hidrocarburos halogenados, particularmente aquellos que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y de 1 a 4 átomos de cloro o bromo, éteres, ésteres, ácidos orgánicos, cetonas, aldehidos y similares, según se establece en varios manuales de química; v.gr. Handbook of Chemistry,  
20 editado por N.A. Lange, Novena Edición (1956), publicado por Handbook Publishers, Inc., Sandusky, Ohio, páginas 1484 a 1486, y 1493, y en la Chemical Rubber Co., Handbook of Chemistry and Physics 450, edición, páginas D-1 a D-18, (1964-65). Se prefiere que el líquido que se utilice para formar  
25 un azeótropo que contiene agua en la mezcla de reacción sea un líquido orgánico inerte, económico, fácilmente disponible. Incluyen ejemplos de líquidos que forman azeótropo con agua adecuados, que son más pesados que el agua, que pueden ser utilizados 1,2-dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. Incluyen ejemplos de líquidos  
30

376520



1970

1 que forman azeótropo con agua adecuados, que son más ligeros  
que el agua que pueden utilizarse metiletilcetona, metiliso-  
butilcetona, benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, hep-  
tano, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares.  
5 En algunos casos el líquido aceotrópico puede formar facil-  
mente parte del sistema solvente que contiene carboxamida  
terciaria utilizado para disolver el éster de sulfóxido de  
penicilina. La carboxamida terciaria debe constituir por lo  
menos aproximadamente el 10% en volumen de la mezcla de reac-  
10 ción. Las sustancias que forman azeótropo con agua, pueden  
formar el resto del sistema solvente. Sin embargo, no es ne-  
cesario que el líquido que forma azeótropo forme una gran  
parte del sistema solvente. Los vapores de azeótropo que  
contienen agua, pueden condensarse y recogerse en los tipos  
15 conocidos de equipo químico, y las sustancias que forman  
azeótropo pueden regresarse a la mezcla de reacción, prefe-  
riblemente después de secarse totalmente por algún medio  
físico o químico, para formación de azeótropo de agua adi-  
cional o puede agregarse líquido que forma azeótropo seco  
20 adicional para sustituir el azeótropo que contiene agua, el  
cual se separa por destilación. Independientemente de sí se  
agrega un producto químico para inactivar el agua a la mez-  
cla de reacción, el empleo del procedimiento de destilación  
azeotrópica parece mejorar el rendimiento de éster de desace-  
25 toxicefalosporina. Se contempla que pueden utilizarse medios  
para el secado químico y físico en combinación para acelerar  
la separación del agua de la mezcla de reacción.

Los líquidos de azeótropo que contienen agua  
pueden recogerse y condensarse en tipos conocidos de equi-  
30 po químico incluyendo la trampa usual de Dean-Stark, y ti-

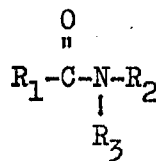


FEB 1970

376520

1 pos Barret de trampas de agua y secarse, si se desea, para  
recircular el agua corriente (líquido azeotrópico) u otros  
tipos de equipo tales como se describen en ANALYTICAL CHE-  
MISTRY, 29 página 100 (1957) y en INDUSTRIAL AND ENGINEERING  
5 CHEMISTRY, Edición Analítica 8, páginas 314 (1936), para re-  
circular la capa inferior, esto es, cuando el líquido que  
forma azeótropo con agua, tiene una densidad más grande que  
la del agua, el agua forma una capa superior a medida que se  
separa, y el líquido azeotrópico más pesado regresa al reci-  
10 piente de reacción para ser recirculado. Puede utilizarse  
equipo en escala comercial que opera sobre principios de se-  
paración de agua similares. Debe también notarse que el agua  
puede ser separada mediante la filtración del destilado a  
través de una columna empacada con un agente de secado ade-  
15 cuado, tal como sulfato de sodio anhidro, sulfato de magne-  
sio, carburo de calcio, cloruro de calcio, tamices molecula-  
res, particularmente los tipos 3A y 4A, y similares. El lí-  
quido que forma azeotrópico seco puede después regresarse a  
la mezcla de reacción.

20 Los tipos generales de carboxamidas terciarias  
que pueden utilizarse tienen la fórmula estructural



25 en donde

(1)  $R_1$  es hidrógeno, y cada uno de  $R_2$  y  $R_3$  es  
alquilo, fenilo, tolilo o xililo, de manera que  $R_2$  y  $R_3$  con-  
tienen juntos hasta aproximadamente 14 átomos de carbono;

(2) por lo menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  es alquí-  
30 lo, y no más de dos de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son fenilo, tolilo, xili-



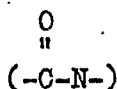
FEB 1970

376520

1 lo, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos contienen hasta aproximadamente 18 átomos de carbono;

(3) R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se toman  
5 junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar un anillo monocíclico saturado que contiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo, el cual anillo puede también contener un miembro cíclico de oxígeno, en gamma con relación al nitrógeno cíclico, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos contienen no más de 12 átomos de carbono; y/o

10 (4) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman junto con el agrupamiento amida



al cual se unen para formar un anillo monocíclico que contiene carbonilo, saturado, que tiene de 4 a 6 átomos de carbono cíclicos, R<sub>3</sub> es alquilo, fenilo, toliilo, o xililo, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos no contienen más de 14 átomos de carbono.

15 Incluyen ejemplos de carboxamidas terciarias de los tipos descritos anteriormente, que pueden utilizarse en el procedimiento:

(1) N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dietilformamida, N,N-diisopropilformamida, N,N-dibutilformamida, N,N-dipentilformamida, N-metil-N-etilformamida, N-metil-N-fenilformamida, N-etil-N-(m-tolil)formamida, N-propil-N-(3,5-dimetilfenilo), N,N-difenilformamida, N,N-bis-(4-metilfenil)formamida, N-(3,5-dimetil)-N-metilformamida, N,N-bis(2,4-dimetilfenil)formamida, y similares;

25 (2) N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dietilacetamida, N,N-diisopropilacetamida, N,N-dibutilacetamida, N,N-di-ter-butylacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N,N-dietil-

30

376520



FEB. 1970

1 propionamida, N,N-dipentilpropionamida, N,N-dimetilbutanoami-  
da, N,N-dietilbutanoamida, N,N-dimetildecanoamida, N,N-dime-  
tilbenzamida, N,N-dietilbenzoamida, N,N-dipropil-m-toluamida,  
N,N-dibutil-p-toluamida, N-fenil-N-metilacetamida, N-(p-to-  
5 lil)-N-etilacetamida, N-(3,5-dimetilfenil)-N-metilpropionami-  
da, N,N-dimetil-3,5-dimetilbenzoamida, N,N-dibutil-d-etil-  
benzoamida, N,N-difenilacetamida, N-(3-metilfenil)-N-etilben-  
zoamida, N,N-bis(6-metilfenil)propionamida, N,N-bis(3,5-dime-  
tilfenil)propionamida, y similares;

10 (3) N-formilpiperidina, N-acetilpirrolidina,  
N-propienilmorfolina, N-acetil-4,5-dimetilpirrolidina, N-  
butanoilpiperidina, N-acetil-6-metilpiperidina, y similares;

y

15 (4) 1-metil-2-pirrolidona, 1-fenil-2-pirrolido-  
na, 1-butil-2-piperidona, 1-pentil-2-piperidona, 1-(m-tolil)-  
2-piperidona, 1-etil-2-piperidona, 1-(3,5-dimetilfenil)-2-  
piperidona, 1-metil-2-piperidona, 1-fenil-2-piperidona, 1-  
propil-2-piperidona, 1-isopropil-2-pirrolidona, 1-(3-metilfe-  
nil)-2-pirrolidona, N-metil-2-homopiperidona, N-etil-2-homo  
20 piperidona. Sin embargo, se prefiere especialmente emplear  
dimetilacetamida, dimetilformamida, o N-metil-2-pirrolidona  
en esta etapa de calentamiento.

25 El procedimiento de la presente invención, como  
en los procedimientos en los cuales es una mejora, es amplia-  
mente aplicable a la conversión de penicilinas del arte an-  
terior, en cuanto no se conviertan de otro manera bajo las  
condiciones de acidez y temperatura elevada empleadas. En  
todos los casos, deben esterificarse y deben convertirse al  
sulfóxido correspondiente antes del tratamiento. Una amplia  
30 escala de penicilinas puede tratarse efectivamente de con-

376520



1970

1 formidad con la invención, incluyendo bencilpenicilina, n-  
heptilpenicilina, fenilmercaptometilpenicilina, y similares.  
Las penicilinas preferidas son fenoximetilpenicilina ("peni-  
cilina-V"), fenilacetilpenicilina (penicilina G), y p-meto-  
5 xifenoximetilpenicilina. El núcleo de penicilina (ácido 6-  
aminopenicilánico) "6-APA" - puede también tratarse exito-  
samente, pero el grupo 6-amino debe primero protegerse con  
un grupo fácilmente separable, tal como carboaliloxi, ter-  
butoxicarboniloxi, o similares. El producto obtenido median-  
10 te el tratamiento del sulfóxido de 6-APA N-protegido o blo-  
queado, es el éster del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporá-  
nico N-protegido correspondiente ("7-ADCA"), el cual después  
de disociar el grupo N-protegido, puede acilarse en una for-  
ma conocida, para producir la desacetoxicefalosporina desea-  
15 da en la forma del éster. El grupo éster puede disociarse an-  
tes o después de la acilación, según se desee. Por ejemplo,  
el éster de 7-aminodesacetoxicefalosporanato de 2,2,2-triclo-  
roetilo (éster de 7-ADCA), preparado mediante la conversión  
térmica del éster de sulfóxido de 6-aminopenicilinato de  
20 2,2,2-tricloroetilo (éster de sulfóxido de 6-APA) mediante  
el método mejorado de esta invención, puede acilarse con  
cloruro de 2-(2-tiofen)acetilo para formar el éster de 7-  
(2-tiofen-acetamido)-desacetoxicefalosporanato de 2,2,2-  
tricloroetilo, el cual éster puede tratarse con ácido acé-  
25 tico y polvo de zinc mediante métodos conocidos para sepa-  
rar el grupo de éster 2,2,2-tricloroetílico y para formar el  
ácido 7-(2-tiofen-acetamido)desacetoxicefalosporánico, un  
antibiótico conocido.

30 Sin embargo, se prefiere aplicar el procedimien-  
to mejorado de esta invención a la conversión directa de un

376520



1970

1       éster de sulfóxido de penicilina (un éster de sulfóxido de  
penam 6-acilado) al éster de desacetoxicefalosporina corres-  
pondiente deseado. En este procedimiento preferido, una pe-  
nicilina que tiene un grupo acilamido en la posición 6 del  
5       núcleo de penicilina, se trata con un agente de oxidación  
para convertir el azufre de la tiazolidina de la penicilina  
al estado de oxidación de sulfóxido y con un agente de es-  
terificación para proteger el grupo carboxilo de la penici-  
lina con un grupo éster que puede ser dissociado ya sea antes  
10       o después de formar el sulfóxido. Incluyen ejemplos de gru-  
pos éster fácilmente dissociados que pueden ser utilizados  
en los materiales de partida de éster de sulfóxido de peni-  
cilina, 2,2,2-tricloroetílico, 2,2-dicloroetílico, p-metoxi  
bencílico, p-nitrobencílico, 3,5-dimetoxibenzhidrílico,  
15       4,4-dimetoxibenzhidrílico, benzhidrílico, ftalimidometílico,  
succinimidometílico, teralquílicos de C<sub>4</sub> a C<sub>6</sub> tales como  
ter-butílico, ter-pentílico y ter-hexílico, ter-alqueníli-  
cos de C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub> y ter-alquinílicos de C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub> tales como 1,1-  
dimetil-2-propenílico, 1,1-dimetil-2-butenílico, 1,1-dime-  
20       til-2-pentenílico, 1,1-dimetil-2-propinílico, 1,1-dimetil-  
2-butinílico, 1,1-dimetil-2-pentinílico, y similares.

El éster de sulfóxido de penicilina se disuel-  
ve con la ayuda de calor si es necesario en el solvente que  
contiene por lo menos aproximadamente 10% en volumen de la  
25       carboxamida terciaria seleccionada. Si se desea, el éster  
de sulfóxido de penicilina, puede agregarse a una mezcla  
en reflujo de solvente, tal como dimetilacetamida, ácido  
metansulfónico y benceno u otro líquido que forma azeotrópo,  
durante un período de tiempo. El procedimiento puede condu-  
cirse sobre una base continua o intermitente.  
30

376520



1970

1                   Incluyen ejemplos de sustancias que pueden incluir  
se en el sistema solvente para reaccionar químicamente con,  
o absorber físicamente el agua introducida en el sistema de  
reacción con el solvente y reactivos de dilución, y con el  
5                   agua producida durante la reacción de redistribución térmica,  
los anhídridos de ácido alcanóico que tienen de 2 a 6 áto-  
mos de carbono en cada porción ácida tales como anhídrido  
acético, anhídrido propiónico, anhídrido n-butanóico, anhí-  
drido pentanóico, anhídrido hexanóico y anhídridos mixtos  
10                   de ácidos alcanóicos de  $C_2$  a  $C_6$ , anhídridos de ácidos dibá-  
sicos saturados cíclicos tales como anhídrido succínico  
anhídrido glutárico, así como también anhídridos de ácidos  
dibásicos aromáticos económicos tales como anhídrido de áci-  
do ftálico y similares. Por razones de disponibilidad, cos-  
15                   to y de resultados generalmente mejores, se prefieren el  
anhídrido acético y el anhídrido ftálico, si este es el  
medio seleccionado para inactivar el agua en la mezcla de  
reacción. Incluyen otros productos químicos eliminadores de  
20                   agua, ésteres de ácido acetilendicarboxílico, tales como  
acetilendicarboxilato de dimetilo, acetilendicarboxilato de  
dietilo, 2,2-dimetoxipropano y similares. Las sustancias  
volátiles generadas por el agua, se recogen por algunos de  
estos productos químicos tales como el ácido acético, (a par-  
tir de anhídrido acético), y el metanol y la acetona (a par-  
25                   tir del 2,2-dimetoxipropano) pueden también separarse median-  
te destilación azeotrópica durante la operación de calenta-  
miento.

                  Los sulfóxidos de penicilina esterificados enume-  
rados a continuación producen las desacetoxicefalosporinas  
30                   correspondientes indicadas después de una redistribución tér-

376520



1970

1 mica de los ésteres de sulfóxido de penicilina, de conformidad con el método de esta invención, y separando el grupo éster mediante métodos convencionales.

5 Acido 6-(2'-metoxi-2'(2"-tienil)-acetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico, para obtener ácido 7-(2'-metoxi-2'(2"-tienil)-acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 6-(fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, para obtener ácido 7-(fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

10 Acido 6-(tiofem-2-acetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, para obtener ácido 7-(tiofem-2-acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

15 Acido 6-(fenilmercaptoacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico para obtener ácido 7-(fenilmercaptoacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 6-(2'-furylacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, para obtener ácido 7-(2'-furylacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

20 Acido 6-(2'-amino protegido-2'-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, para obtener ácido 7-(2'-amino protegido-2'-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

25 Acido 6-(butilmercaptoacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, para obtener -ácido 7-(butilmercaptoacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 6-(heptilamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, para obtener -ácido 7-(heptilamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

30 Acido 6-benzoil-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, para obtener ácido 7-benzoil-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.



376520

1 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos detallados.

EJEMPLO 1

5 Este ejemplo compara e ilustra los efectos y ventajas del empleo combinado de un ácido sulfónico y un anhídrido contra el empleo separado del anhídrido o ácido sulfónico en este procedimiento de expansión de anillo.

10 Una solución de 15 g. (0,03 moles) de éster de sulfóxido de p-nitrobencilpenicilina V en 150 ml. de N,N-dimetilacetamida seca, se dividió en tres porciones iguales, marcadas A, B y C, y se colocó en matraces de fondo redondo de 250 ml.

15 Se trató la porción A con 1,2 ml. (0,012 moles) de anhídrido acético. Esta cantidad de anhídrido acético se cree que es aproximadamente la óptima para los mejores rendimientos del producto de éster de desacetoxicefalosporina, utilizando este reactivo sólo.

20 La porción B se trató con 0,13 g. de ácido metansulfónico. Esta proporción de ácido se cree también que es la cantidad óptima de empleo para los mejores rendimientos de producto, utilizando este ácido sólo.

La porción C, se trató con 1,2 ml. de anhídrido acético más 0,13 g. de ácido metansulfónico.

25 Cada uno de los tres matraces A, B y C, así tratado, se equipó con un condensador y tubo de secado, y los tres matraces se sumergieron lado a lado en un baño de aceite a 100°C, durante 12 horas. Cada solución A, B y C se procesó después mediante destilación al vacío del solvente a un peso de residuo de 8,5 g. y el producto de éster de 7-fenoxiacetamido-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxilato de p-ni-  
30

376520 12



1        trobencilo, se cristalizó en el residuo mediante tratamien-  
to del mismo con 50 ml. de una mezcla de 1:1 v/v de isopro-  
panol/éter etílico, y se lavó y se secó al vacío a 50°C.  
5        Los rendimientos del producto de las tres operaciones fue-  
ron como sigue:

<u>Porción</u>	<u>Peso (g.)/por ciento de rendimiento</u>	<u>P.F. °C.</u>
A	0,75, 16 por ciento	177-185
B	1,81, 37 por ciento	187-189
C	3,00, 62 por ciento	186,5-188

10        Cada producto fue identificado con la ayuda de  
la cromatografía en capa delgada y el espectro infrarrojo  
(IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN). El punto de  
fusión para el producto puro, se dice que es de 189-191°C.

EJEMPLO 2

15        Se agregó una solución que contiene 5,0 g. (0,010  
M) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V,  
0,05 ml. de ácido metansulfónico, 1,2 ml. de 2,2-dimetoxi-  
propano, y 50 ml. de N,N-dimetilacetamida seca, a un matraz  
de fondo redondo de 200 ml. equipado con un condensador de  
20        aire y un tubo de secado "Drierite". La solución se sumer-  
gió en un baño de aceite a 100°C, durante 12 horas. La so-  
lución roja se concentró bajo vacío a 60-65°C, a un peso  
de residuo de 10,0 g. La cristalización en 50 ml. de 1/1 iso-  
propanol/éter, dió 2,51 g (52,2% de rendimiento) de 7-(alfa-  
25        fenoxiacetamida)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-  
bencilo, p.f. 186-188°C.

EJEMPLO 3

30        Se equipó un matraz de 3 cuellos, de fondo redon-  
do de 300 ml. con un agitador mecánico, un manto de calenta-  
miento, termómetro, y una trampa de agua Dean-Stark. La úl-

376520

12 FEB 1970



1 tima se conectó a un condensador al cual se unió un tubo de  
secado "Drierite". El matraz se cargó con 10,0 g. (0,02 M)  
de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V, 80  
5 0,12 ml. de ácido metansulfónico. La trampa de Dean-Stark  
se llenó con benceno seco. La mezcla resultante se puso a  
reflujo 12 horas. Se recogieron en la trampa aproximadamen-  
te 0,4 ml. de agua. La cromatografía en capa delgada (gel  
de sílice/acetato de isoamilo) mostró únicamente un compo-  
10 nente principal. La solución roja se concentró bajo vacío  
a 60-65°C, a un peso de residuo de 17,5 g. La cristalización  
en 100 ml. de 1/1 de isopropanol/éter dió 7,08 g. (73,3 %  
de rendimiento) de 7-(alfa-fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefem  
-4-carboxilato de p-nitrobencilo, como un sólido de color  
15 crema muy ligero, p.f. 188-190°C. El espectro infrarrojo y  
de resonancia magnética nuclear fueron idénticos a los de  
una muestra conocida del éster puro.

EJEMPLO 4

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 3, ex-  
cepto que se utilizaron 2,0 g. (0,016 moles) de 1,3-propan-  
sultona, en lugar de ácido metansulfónico. Se recogieron en  
la trampa de agua aproximadamente 0,4 ml. de agua. El rendi-  
miento de 7-(alfa-fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carbo-  
xilato de p-nitrobencilo fue de 6,83 g. (70,8 %), p.f. 183-  
25 187°C.

EJEMPLO 5

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 3, excep-  
to que se utilizaron 0,2 g. de anhídrido metansulfónico en  
lugar del ácido metansulfónico. Se recogieron en la trampa  
aproximadamente 0,4 ml. de agua. El rendimiento de 7-(alfa-

376520



1 fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-  
bencilo fue de 6,83 g. (70,8 %), p.f. 186-188°C.

EJEMPLO 6

5 Se equipó un matraz de 3 cuellos, de fondo redondo, de 300 ml. con un agitador mecánico, un manto de calentamiento, termómetro, y un extractor Soxhlet. El extractor  
contuvo un disco grueso en lugar del tubo de sifón usual, de manera que el solvente pudo correr nuevamente en forma  
directa al matraz de reacción. El matraz se cargó con 5,0 g.  
10 (0,01 M) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V, 0,07 ml. de ácido metansulfónico, 75 ml. de 1,2-dicloroetano, y 25 ml. de N,N-dimetilacetamida seca. Se colocaron 15 g. de sulfato de sodio anhidro en el extractor  
Soxhlet. La solución se puso a reflujo 16 horas mientras se  
15 secaba el destilado y se regresaba el 1,2-dicloroetano al matraz de reacción. La mezcla se concentró después bajo vacío a 60-65°C, a un peso de residuo de 8,6 g. La cristalización en 50 ml. de 1/1 de isopropanol/éter, dió 2,44 g.  
(50,5 % de rendimiento) de 7-(alfa-fenoxiacetamido)-3-metil-  
20 3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, como un sólido color de rosa muy ligero, p.f. 185,5-188°C.

EJEMPLO 7

25 En una operación sustancialmente similar al ejemplo 6, pero involucrando el empleo de una trampa para humedad para el solvente más pesado que el agua, y el sistema solvente anterior, el rendimiento de 7-(alfa-fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, fue de 64,4%.

EJEMPLO 8

30 Se repitió sustancialmente el procedimiento del

3876520



12 FEB 1956

1 ejemplo 6, excepto que se utilizó benceno como el líquido  
formador de azeótropo, y se utilizaron 20 g. de cloruro de  
calcio anhidro en lugar de sulfato de sodio anhidro para  
secar el azeotrópo de benceno-agua. El rendimiento de 7-  
5 (alfa-fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-  
nitrobencilo fue de 3,74 g. (77,7%), p.f. 184-186,5°C.

#### EJEMPLO 9

10 Un matraz de 3 cuellos de fondo redondo, de 300  
ml. equipado con un agitador mecánico, termómetro y conden-  
sador, al cual se le agregó un tubo de secado llenado con  
"Drierite" marca de sulfato de calcio anhidro, se cargó con  
5,0 g. (0,010 M) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de  
penicilina V, 0,05 ml. de ácido metansulfónico, 25 ml. de  
15 N,N-dimetilacetamida seca, 50 ml. de 1,2-dicloroetano, y  
1,2-ml. (aproximadamente 0,012 M) de anhídrido acético. La  
solución se puso a reflujo 12 horas y después se concentró  
bajo vacío. La cristalización del residuo en metanol dió  
2,37 g. (49,0 por ciento de rendimiento) de 7-(alfa-fenoxia-  
cetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,  
20 como un sólido de color crema, p.f. 188-189,5°C.

#### EJEMPLO 10

Combinación de la redistribución y disociación de  
cadena lateral sin aislamiento del éster de desacetoxicefa-  
losporina intermediario.

25 Se condujo la redistribución de 10,0 g. (0,02 M)  
del éster 2,2,2-tricloroetílico del sulfóxido de penicilina  
V, sustancialmente según se describió en el ejemplo 3, para  
el éster p-nitrobencílico. La mezcla de reacción de color  
rojo se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron 50 ml.  
30 de benceno, y la solución se lavó con 3 porciones de 50 ml.



1 de ácido clorhídrico 1 normal frío, 2 porciones de 50 ml. de  
solución al 2,5% de bicarbonato de sodio, y 50 ml. de solu-  
ción al 2% de cloruro de sodio, y después se secó sobre sul-  
fato de magnesio anhidro. La solución se filtró del agente  
5 de secado, se diluyó a 150 ml. con benceno seco y se agregó  
a un matraz de 3 cuellos de fondo redondo, de 500 ml. equi-  
pado con un agitador mecánico, manto de calentamiento, con-  
densador de aire con tubo de secado de "Drierite", y un ter-  
mómetro. A la solución agitada se agregaron 4,61 g. de pen-  
10 ta-cloruro de fósforo, seguidos por 1,61 ml. de piridina  
seca. La mezcla se calentó a 55-57°C, durante una hora. Se  
aplicó cuidadosamente vacío a través de un condensador de  
aire para hacer descender la temperatura a 0°C, y se agrega-  
ron 200 ml. de metanol absoluto frío. La solución rojo inten-  
15 so se dejó reposar 16 horas a temperatura ambiente y se apli-  
có nuevamente vacío para descender la temperatura a 3°C. Se  
agregó agua, 150 ml. y la mayor parte de los solventes orgá-  
nicos se evaporaron bajo vacío a 5-15°C. La mezcla resultan-  
te se trató con 100 ml. de acetato de etilo, y el pH de la  
20 fase acuosa se ajustó a 6,80 mediante la adición de solución  
1 normal de hidróxido de sodio. Las dos capas se separaron,  
y la capa acuosa se extrajo con 50 ml. adicionales de aceta-  
to de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  
2 porciones de 50ml. de agua fría, y después se secaron  
25 brevemente sobre sulfato de magnesio anhidro. La adición de  
4,0 g. de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, dió como  
resultado la cristalización de 5,16 g. (49,8% de rendimien-  
to) de la sal de ácido p-toluensulfónico, 7-amino-3-metil-  
3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, como un sólido  
30 amarillo muy ligero, p.f. 181-183°C, con descomposición.



1 Los espectros infrarrojos, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear fueron idénticos a los de una muestra conocida del mismo compuesto.

5 Esta sal de éster de núcleo se utiliza directamente en el procedimiento para hacer cefalexina y antibióticos de cefalosporina similares.

En resumen, las mejoras del rendimiento de esta invención, se demuestran mediante el siguiente cuadro

Ej.	Solvente	Acido	Método para separar el agua	% de rendimiento.
10 1B	DMAC	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Ninguno	37,0
1A	"	Ac <sub>2</sub> O	Ninguno excepto el reactivo mismo	16,0
1C	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Adición de anhídrido acético	64,7
15 2	"	"	Adición de 2,2-dimetoxi-propano	52,2
3	DMAC Benceno	"	Destilación azeotrópica con benceno	73,3
6	DMAC-1,2- dicloroetano	"	Destilación azeotrópica con 1,2-dicloroetano	64,4
20 8	DMAC-bence- no	"	Destilación azeotrópica con benceno y secado del solvente azeotrópico de regreso con cloruro de calcio anhidro	77,7

25 Los ejemplos 1B y 1A representan el método de Morin-Jackson según se mejoró por Cooper, mientras que los ejemplos 2,3, 6 y 8, muestran que el rendimiento del producto de éster del desacetoxicefalosporina se mejora sustancialmente mediante el empleo combinado de ácido con métodos de separación de agua químicos y/o físicos.

30 Aunque la invención se ha ilustrado en los ejemplos detallados, utilizando ésteres de sulfóxido de penicilina V (fenoximetilpenicilina), la invención no se limita a



1 los mismos. Esta penicilina se seleccionó de manera que las  
cifras del porcentaje de rendimiento fueran comparables.  
Pueden también demostrarse rendimientos mejorados de ésteres  
de desacetoxicefalosporina con otros materiales de partida  
5 de penicilina comúnmente disponibles, después de la conver-  
sión de los mismos a los ésteres de sulfóxido de penicilina  
correspondientes.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

10

- REIVINDICACIONES -

15

20

25

30

1. Un procedimiento mejorado para convertir un  
éster de sulfóxido de penicilina a un éster de desacetoxi-  
cefalosporina, calentando el éster de sulfóxido de penici-  
lina disuelto en un solvente que contiene carboxamida ter-  
ciaria, bajo condiciones ácidas en una escala de temperatu-  
ra de aproximadamente 80°C, a aproximadamente 150°C, en don-  
de la mejora se caracteriza por emplear en combinación (1)  
una cantidad efectiva de un ácido sulfónico, o una sustan-  
cia que forma un ácido sulfónico en la mezcla para mejorar  
el ácido, mientras que (2) se proveen elementos para sepa-  
rar o inactivar el agua en la mezcla de reacción durante  
la operación de calentamiento.

2. El procedimiento mejorado de la reivindica-  
ción 1, caracterizado porque (1) el ácido es un ácido al-  
cansulfónico de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y (2) el agua se separa de la mezcla  
de reacción mediante destilación de la misma como un azeó-  
tropo que contiene agua, dentro de la escala de temperatura.

3. El procedimiento mejorado de la reivindica-  
ción 2, caracterizado porque (1) se utiliza ácido metansulfó-  
nico para proveer las condiciones ácidas, y (2) se separa

376520



12

1 agua en la mezcla de reacción como un azeótropo con un hidrocarburo aromático de  $C_6$  a  $C_8$ .

5 4. El procedimiento mejorado de la reivindicación 2, caracterizado porque (1) se utiliza ácido metansulfónico para proveer las condiciones ácidas, y (2) se separa el agua en la mezcla de reacción como un azeótropo con un hidrocarburo halogenado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de cloro o bromo.

10 5. El procedimiento mejorado de la reivindicación 1, caracterizado porque (1) el ácido es un ácido alcan-sulfónico de  $C_1$  a  $C_3$ , y (2) el agua se inactiva en la mezcla de reacción mediante la adición de la mezcla de reacción de un anhídrido de ácido a un ácido alcanóico de  $C_2$  a  $C_6$  en un exceso molar con relación a la cantidad de agua presente o  
15 producida en la misma.

20 6. El procedimiento mejorado de la reivindicación 3, caracterizado porque se calienta un éster de sulfóxido de fenoximetilpenicilina disuelto en un solvente que contiene N,N-dimetilacetamida a de aproximadamente  $80^{\circ}C$ , a aproximadamente  $150^{\circ}C$  (1) en presencia de una cantidad efectiva de ácido metansulfónico mientras (2) se separa el agua de la mezcla de reacción mediante destilación azeotrópica con benceno, para formar como producto de este procedimiento un éster fenoximético de desacetoxicefalosporina.

25 7. El procedimiento mejorado de conformidad con la reivindicación 1, para convertir un éster de sulfóxido de penicilina a un éster de desacetoxicefalosporina, calentando el éster de sulfóxido de penicilina disuelto en un solvente que contiene carboxamida terciaria, bajo condiciones  
30 ácidas, en una escala de temperatura de aproximadamente  $80^{\circ}C$

376520



1 a aproximadamente 150°C, en donde la mejora se caracteriza  
además por (1) incorporar a la mezcla de reacción un líquido  
5 do inerte que forma un azeótropo con agua durante la operación de calentamiento y (2) destilar el azeótropo que contiene agua de la mezcla de reacción.

8. El procedimiento mejorado de la reivindicación 7, caracterizado porque el líquido inerte que forma un azeótropo con agua es un hidrocarburo de C<sub>5</sub> a C<sub>8</sub>.

10 9. El procedimiento mejorado de la reivindicación 8, caracterizado porque el líquido inerte que forma un azeótropo con agua es benceno.

18 10. El procedimiento mejorado de la reivindicación 7, caracterizado porque el líquido inerte que forma un azeótropo con agua es un halogenoalcano que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de cloro o bromo.

20 11. El procedimiento mejorado de la reivindicación 7, caracterizado porque el azeótropo que contiene agua se pone en contacto con un agente de secado antes de regresar el líquido que forma el azeótropo a la mezcla de reacción.

25 12. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
"UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA CONVERTIR UN ESTER DE SULFOXIDO DE PENICILINA A UN ESTER DE DESACETOXICEFALOSPORINA".

25

30

376520

12



1

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

5

Madrid, 12 Febrero 1970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30