

Int. Cl. 2: C07D



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

404601

404601

404601

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: 18,1-chome, Nihonbashi Kayaba-cho,
Chuo-ku, TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE ESTERES DE PENICILINA O SULFOXIDO
DE PENICILINA"

Prioridad: Patente Japonesa n. 50446/71 del 8-7-71
MP.

404601



1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de ésteres de penicilina o de sulfóxido de penicilina.

5 Los ésteres de penicilina o de sulfóxido de penicilina como, por ejemplo, éster 2,2,2-tricloroetílico, son muy útiles como materiales de partida para la producción de ésteres de ácido 7-acilamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

10 Para la producción de estos ésteres, se conoce un procedimiento que implica la reacción de las sales de penicilina o de sulfóxido de penicilina con cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, en presencia de un disolvente y descarboxilación del anhídrido mixto así obtenido por tratamiento con una base (véase Chemical Abstracts 74, 22826; 74, 22861 (1971)) y un procedimiento que implica la reacción

15 de penicilina o de sulfóxido de penicilina y alcohol 2,2,2-tricloroetílico con fosgeno, en presencia de un agente aceptor de ácidos (véase Chemical Abstracts 73, 79032 (1970) y la publicación de patente japonesa nº 31306/1970).

20 Sin embargo, cualquiera de estos procedimientos utiliza complicadas operaciones y no obtiene un rendimiento suficiente.

25 Como resultado de varios estudios sobre un método de esterificación de gran eficacia, los inventores han encontrado un nuevo procedimiento para la producción del producto deseado con un gran rendimiento y han completado esta invención.

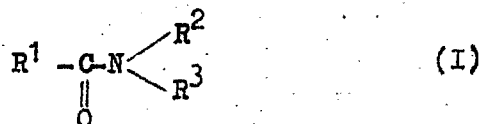
30 La invención se refiere a un procedimiento para la producción de ésteres de penicilina o de sulfóxido de penicilina, que consiste en hacer reaccionar amidas N,N-di-

404601

- 3 -



1 sustituidas representadas por la siguiente fórmula general (I):

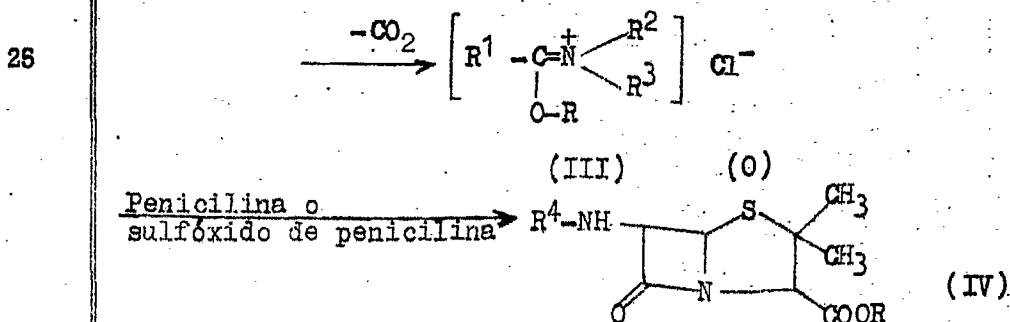
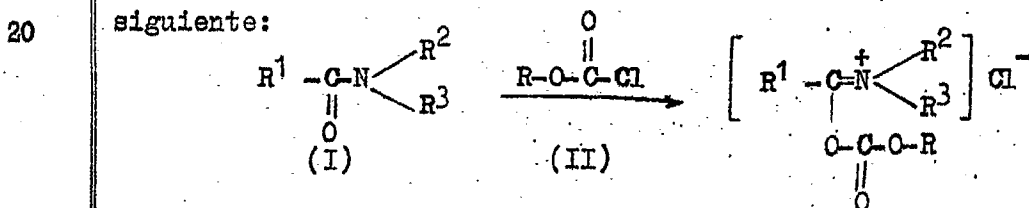


5 donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aralquilo o cicloalquilo, sustituido o no sustituido; R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo o bien R² y R³ pueden formar unidos un anillo de pirrolidina, piperidina, o morfolina, con cloroformatos representados por la siguiente fórmula general (II):



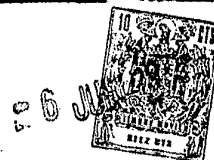
10 donde R representa -CH₂CH₂X, -CH₂CHX₂, -CH₂CX₃ (donde X representa un átomo de halógeno), succinimidometilo o ftalimidometilo y después haciendo reaccionar las sales de iminoéster (III) así obtenidas con las sales de penicilina o de sulfóxido de penicilina.

15 El esquema de reacción de esta invención es el siguiente:



20 25 30 donde R⁴ representa un grupo acilo y los restantes símbolos

404601



1 son los definidos anteriormente.

Se ha indicado que la reacción para la formación del iminoéster (III) por reacción del compuesto de fórmula (I) con el compuesto de fórmula (II) puede ser aplicada solamente al caso en que R es un grupo arilo, como fenilo, p-nitrofenilo, 2,4,5-triclorofenilo o pentaclorofenilo, o un grupo succinimido y que, cuando R es un grupo alquilo o aralquilo, la reacción puede formar principalmente cloruro de alquilo (RCl) pero no forma las sales del iminoéster (véase *Angewandte Chemie* 72, 336 (1960), *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 18, 784 (1970)).

Como resultado de sus estudios, los inventores han encontrado que los compuestos en los que R es un grupo haloetilo, con un grupo electrofílico, forman excepcionalmente las sales de iminoéster (III) con un alto rendimiento y han completado esta invención.

Los ejemplos representativos de amidas N,N-disustituídas (I) son: N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dietilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N,N-dimetilbutiramida, N,N-dimetilvaleramida, N,N-dimetilcapramida, N,N-dimetilbenzamida, N,N-dimetilfenilacetamida, N,N-dimetilhexahidrobendamida, N-formilpirrolidina, N-acetilpiperidina, N-formilpiperidina, N-formilmorfolina, N-acetilmorfolina, etc. Son especialmente preferidos entre estos compuestos la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dietilformamida, etc, porque pueden ser fácilmente eliminados por lavado con agua después de la reacción.

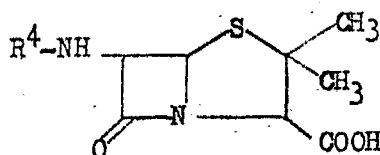
El compuesto de fórmula (I) puede ser utilizado en una cantidad superior a la equimolecular respecto a las sales de



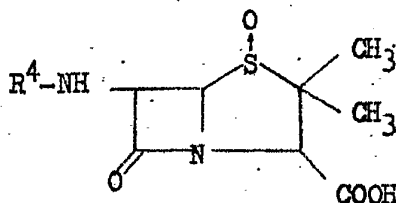
1 penicilina o de sulfóxido de penicilina, pero en la práctica
se utilizan preferiblemente de 2 a 5 moles. Cuando no se
utiliza otro disolvente inerte, el compuesto de fórmula (I)
puede actuar como disolvente.

5 Los cloroformiatos (II) se obtienen por reacción
del alcohol correspondiente, como 2-bromoetanol, 2-yodoeta-
nol, 2,2-dicloroetanol, 2,2,2-tricloroetanol, 2,2,2-tribromo
etanol, succinimidometanol, ftalimidometanol, etc, con fos-
10 geno en presencia de un agente aceptor de ácido. Habitual-
mente, el compuesto de fórmula (II) puede ser empleado en
una cantidad superior a la equimolecular respecto a las sales de penicil-
lina o de sulfóxido de penicilina, pero en la práctica se
utilizan preferiblemente de 1,0 a 1,5 moles.

15 La penicilina y el sulfóxido de penicilina iniciales
de esta invención están representados por las siguientes
fórmulas generales:



Penicilina



Sulfóxido de penicilina

30 donde R^4 es el definido anteriormente. Cualquiera de estos
compuestos se utiliza en forma de sales de metales alcali-
nos o alcalino-térreos o de sales de aminas orgánicas ter-
ciarias y las sales especialmente preferidas son las de
sodio, potasio, magnesio, calcio, trietilamina, tributilami-

404601

- 6 -



1 na, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, piridina, picolina,
colidina, lutidina, etc. La penicilina G, la penicilina V y
sus sulfóxidos, obtenidos por oxidación de las mismas, son
5 las más adecuadas porque la penicilina G y la penicilina V
se producen fácilmente por un método biológico de forma
económica.

Además, en la práctica se utilizan las penicili-
nas y sulfóxidos de penicilina que pueden ser convertidos
en las cefalosporinas de excelente actividad antibacteriana.
10 Estas penicilinas y sulfóxidos de penicilina contienen en
su posición 6 un grupo acilo como el grupo tienilacetilo,
el grupo α -aminofenilacetilo N-prottegido, el grupo α -amino-
tienilacetilo, el grupo α -amino-fenil(sustituído)acetilo,
etc.

15 Las realizaciones del procedimiento de esta inven-
ción serán descritas a continuación:

Se disuelven los cloroformatos (II) en uno o más
de los disolventes, tales como cloruro de metileno, cloro-
formo, tetracloruro de carbono, cloruro de etileno, aceta-
20 to de etilo, metilcloroformo, dioxano, tetrahidrofurano,
benceno, tolueno, éter etílico, éter isopropílico, dimetil
sulfóxido, etc, y el compuesto de fórmula (I) se añade go-
ta a gota mientras se enfría en hielo o bien el compuesto
de fórmula (I) puede ser agregado gota a gota a los cloro-
25 formatos sin disolvente. Después se eleva gradualmente la
temperatura de la solución y se agita a la temperatura
ambiente de forma que se produzca una descarboxilación.
Cuando ha reaccionado suficientemente, la solución se en-
fría de nuevo por debajo de 0°C y se añaden las sales de
30 penicilina o de sulfóxido de penicilina, efectuándose una

404601

- 7 -

26 JUL



1 reacción ligeramente exotérmica. Cuando la solución ha
reaccionado durante 3 a 4 horas por debajo de 0°C, se ele-
va gradualmente la temperatura hasta la ambiente con obje-
to de completar la reacción. Si es necesario, la solución
5 reaccionante se diluye con cloruro de metileno, clorofor-
mo, acetato de etilo, etc, y se lava suficientemente con
agua y después se ajusta a pH 7-8 con una solución de un
carbonato hidrógeno alcalino. Se recoge la capa orgánica
y se seca y después se evapora para obtener el éster del
10 compuesto de fórmula (IV).

Los ésteres de penicilina así obtenidos se oxidan
con un agente oxidante conocido para formar el éster de
sulfóxido de penicilina. El éster del sulfóxido de penici-
lina puede ser convertido en el éster de ácido 7-acilami-
15 do-3-metil-3-cefem-4-carboxílico mediante una reacción de
expansión del anillo, utilizada con un catalizador ácido
conocido.

De la descripción que antecede se deduce que es-
ta invención es un procedimiento para la producción de
20 ésteres de penicilina o de sulfóxido de penicilina con una
operación muy sencilla y un gran rendimiento y es muy eco-
nómico y valioso como procedimiento para la producción de
intermediarios útiles para la conversión a los compuestos
de cefalosporina.

25 Los siguientes ejemplos se dan solamente a título
ilustrativo y no deben ser considerados como limitativos.

EJEMPLO 1

30 Se disuelven 5,1 g de cloroformiato de 2,2,2-tri-
cloroetilo en 20 ml de cloruro de metileno y se añaden go-
ta a gota 4,4 g de dimetilformida mientras se agita y en-

404601

- 8 -



1 fría con hielo. Después de agitar durante 20 minutos apro-
ximadamente, se retira el baño de hielo y cuando la tempe-
ratura de la solución se eleva gradualmente, se produce la
reacción de descarboxilación y se depositan unos cristales
5 blancos. Después se enfría de nuevo a -10°C y se añaden
7,8 g de sal potásica de penicilina G. Después de agitar
la mezcla durante 3 horas por debajo de 0°C y a continua-
ción durante una hora a la temperatura ambiente, la mezcla
se vierte sobre 30 ml de agua de hielo con agitación y se
10 ajusta a pH 7,5 con solución de carbonato sódico hidróge-
no. Después se recoge una capa orgánica y se lava suficien-
temente con agua. Cuando la capa orgánica se ha secado su-
ficientemente sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora
el disolvente a presión reducida y los cristales blancos
15 residuales se lavan con n-hexano, obteniéndose entonces
9,7 g (94,5 %) de éster 2,2,2-tricloroetílico de penicili-
na G, con un punto de fusión de $146-149^{\circ}\text{C}$. Cuando se re-
cristaliza en acetato de etilo-éster, se obtienen cristales
blancos con un punto de fusión de $155-156^{\circ}\text{C}$.

20 EJEMPLO 2

Se disuelven 12,5 g de cloroformiato de 2,2,2-tri-
cloroetilo en 40 ml de cloruro de metileno, se enfría la
solución a 0°C y se añaden 11 g de dimetilformamida. La
mezcla se agita durante 30 minutos y después se aumenta
25 lentamente su temperatura hasta la ambiente. De nuevo se
enfría la mezcla a -10°C y se añaden 19 g de sal potásica
de penicilina G y después, gota a gota y a lo largo de un
período de 5 minutos, se añaden 4 g de piridina. Cuando
la mezcla ha reaccionado durante 3 horas a -10°C , la tempe-
ratura se eleva a 0°C durante un período de una hora y des-
30

404601

- 9 -



1 pués se mantiene a 15-20°C durante 30 minutos. La mezcla
de reacción se diluye con agua de hielo y se separa la pi-
ridina de la misma empleando ácido clorhídrico 2 N. La mez-
cla se ajusta a pH 7,2 con carbonato sódico hidrógeno re-
5 cogiéndose una capa orgánica. Cuando la capa orgánica se
ha secado suficientemente sobre sulfato magnésico anhidro,
se evapora el disolvente a presión reducida y los cristala-
les así obtenidos se lavan con n-hexano, obteniéndose
22,3 g (95,5 %) de cristales de color amarillo pálido de
10 éster 2,2,2-tricloroetílico de penicilina G con un punto
de fusión de 143-148°C.

EJEMPLO 3

Se enfría a 0°C una solución de 5,1 g de cloro-
formiato de 2,2,2-tricloroetílico en 20 ml de cloruro de me-
15 tileno y se añaden 5,5 g de dimetilacetamida. La temperatu-
ra de la solución reaccionante se eleva gradualmente hasta
la ambiente, mientras se agita para completar la descarbo-
xilación. Después la mezcla se enfría a -10°C, se añaden
8 g de sal potásica de penicilina V y la mezcla se agita
20 durante 2 horas por debajo de 0°C. Después la mezcla de
reacción se lava con ácido clorhídrico 2 N, se ajusta a
pH 7,5 con carbonato sódico hidrógeno y se recoge una ca-
pa orgánica. Cuando la capa orgánica se ha secado sobre
sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a pre-
25 sión reducida y el residuo se lava con n-hexano, obtenién-
dose 8,8 g (87 %) de un jarabe de éster 2,2,2-tricloroetí-
lico de penicilina V.

Después de disolver el producto así obtenido en
cloruro de metileno, se añade gota a gota ácido peracético
30 al 10 %, enfriando en hielo, con objeto de oxidar el pro-

404601

-10 -



1 ducto, y la capa orgánica se lava con agua y después con
solución de carbonato sódico hidrógeno, obteniéndose éster
2,2,2-tricloroetílico de sulfóxido de penicilina V con un
punto de fusión de 141-143°C.

5 El espectro de absorción infrarrojo y el cromatogra-
ma en capa delgada del producto son idénticos a los de la
muestra patrón.

EJEMPLO 4

10 Se disuelven 5,1 g de cloroformiato de 2,2,2-tri-
cloroetílo en 20 ml de cloruro de metileno y se añaden
4,5 g de dimetilformamida mientras se enfría en hielo. La
temperatura de la mezcla de reacción se eleva gradualmente
hasta la ambiente mientras se agita, con objeto de comple-
15 tar la descarboxilación. Después la mezcla se enfría a -10°C
y se añaden a la misma 7,8 g de sal potásica de sulfóxido
de penicilina G. Cuando la mezcla ha reaccionado durante
3 horas por debajo de 0°C, se agita a la temperatura ambien-
te durante 30 minutos y después se diluye con agua de hielo
y se ajusta a pH 7,2 con carbonato sódico hidrógeno. Se re-
20 coge una capa orgánica que se lava suficientemente con agua
y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después
se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose
9,25 g (96 %) de cristales crudos de éster 2,2,2-tricloro-
etílico de sulfóxido de penicilina G. Cuando se recristali-
25 za en metanol, se obtienen cristales blancos con un punto
de fusión de 171-173°C.

EJEMPLO 5

30 Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 en las
mismas condiciones, a excepción de que se utilizan 8,1 g
de sal potásica de sulfóxido de penicilina V en lugar de



1 la sal potásica de sulfóxido de penicilina G, obteniéndose
entonces 9,2 g (92,5 %) de cristales de color amarillo pá-
lido de éster 2,2,2-tricloroetílico de sulfóxido de penici-
lina V. Cuando se recristaliza en metanol, se obtienen cris-
5 tales blancos con un punto de fusión de 144-146°C.

EJEMPLO 6

Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 en las
mismas condiciones, a excepción de que se emplean 6,5 g de
diethylformamida en lugar de dimethylformamida, obteniéndose
10 se entonces 9,0 g (93,5 %) de éster 2,2,2-tricloroetílico
de sulfóxido de penicilina G.

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

15

20

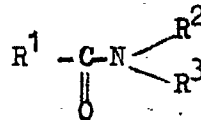
25

30

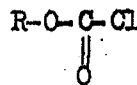


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de ésteres de penicilina o sulfóxido de penicilina, que consiste en hacer reaccionar amidas N,N-disustituídas, representadas por la fórmula general:



donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aralquilo o cicloalquilo, sustituido o no sustituido; R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo o bien R² y R³ pueden formar unidos un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina, con cloroformatos representados por la siguiente fórmula general:



donde R representa -CH₂CH₂X, -CH₂CHX₂, -CH₂CX₃ (donde X representa un átomo de halógeno), succinimidometilo o ftalimidometilo y después hacer reaccionar las sales de iminoéster así obtenidas con las sales de penicilina o de sulfóxido de penicilina.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la amida N,N-disustituída está seleccionada entre el grupo formado por dimetilformamida, dietilformamida y dimetilacetamida.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el cloroformiato es cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,

[Handwritten signature]

404601

- 13 -



1 en el que la penicilina está seleccionada entre el grupo
formado por penicilina G y penicilina V.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que el sulfóxido de penicilina está seleccionado en-
tre el grupo formado por sulfóxido de penicilina G y sulfó-
xido de penicilina V.

10 6. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES DE PENICILI
NA O SULFOXIDO DE PENICILINA.

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

15 Madrid, 6 de Julio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30

