

404602



Int. Cl.²: C07D

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

404602

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 DE SULFOXIDO
DE PENICILINA".

Prioridad: Patente Japonesa n.º 50447/71 del 8-7-71

MP.

POOR
QUALITY



6.11.1

1
5
10
15
20
25
30

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

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

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 de penicilina o sulfóxido de penicilina y alcoholes con fosgeno, en presencia de un agente aceptor de ácido (véase Chemical Abstracts 73, 79032 (1970) y la publicación de patente japonesa nº 31306/1970).

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

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.

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de ésteres de penicilina o de sulfóxido de penicilina.

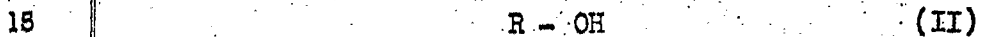


404602

1 lina, que consiste en hacer reaccionar amidas N,N-disusti-
tuidas representadas por la siguiente fórmula general (I):



5 donde R¹ representa hidrógeno, alquilo sustituido o no sus-
tuido, arilo, aralquilo o cicloalquilo; R² y R³, que pue-
den ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo
o bien R² y R³ pueden formar unidos un anillo de pirrolidi-
10 na, piperidina o morfolina, con un agente halogenante y ha-
cer reaccionar el producto así obtenido con las sales de pe-
nicilina o de sulfóxido de penicilina y después hacer reaccio-
nar el producto obtenido con un compuesto hidroxilado re-
presentado por la siguiente fórmula general(II):



15 donde R representa un grupo alquilo, arilo, aralquilo, acil-
oxialquilo o heterocíclico sustituido o no sustituido, en
presencia de un agente aceptor de ácidos.

20 Son ejemplos representativos de amidas N,N-disus-
tituidas (I) los siguientes: N,N-dimetilformamida, N,N-die-
tilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dietilacetamida,
N,N-dimetilpropionamida, N,N-dimetilbutiramida, N,N-dimetil-
valeramida, N,N-dimetilcapramida, N,N-dimetilbenzamida,
N,N-dimetilfenilacetamida, N,N-dimetilhexahidrobendamida,
25 N-formilpirrolidina, N-acetilpirrolidina, N-formilpiperidi-
na, N-acetilpiperidina, N-formilmorfolina, N-acetilmorfoli-
na, etc. Entre estos compuestos, son especialmente preferi-
dos la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-di-
etilformamida, etc, porque pueden ser separados fácilmente
30 por lavado con agua después de la reacción.



404602

1 El compuesto de fórmula (I) puede ser utilizado
en una proporción superior a la equimolecular respecto a
las sales de penicilina o sulfóxido de penicilina, pero en la
práctica se utilizan preferiblemente de 2 a 5 moles. Y,
5 cuando no se emplea ningún otro disolvente inerte, el com-
puesto de fórmula (I) puede actuar como disolvente.

El disolvente inerte de esta invención puede ser,
por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro
de carbono, cloruro de etileno, metilcloroformo, acetato
10 de etilo, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno,
tolueno, monoclorobenceno, éter etílico, éter isopropílico,
dimetilsulfóxido, etc y estos disolventes pueden utilizar-
se como mezclas de dos o más de ellos.

El agente halogenante puede ser, por ejemplo,
15 oxiclорuro de fósforo, oxibromuro de fósforo, pentacloruro
de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de sulfurilo,
cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, fosgeno, bromuro
de carbonilo, tiofosgeno, etc, y puede reaccionar fácilmen-
te con el compuesto de fórmula (I) para formar el llamado
20 reactivo de Vilsmeier.

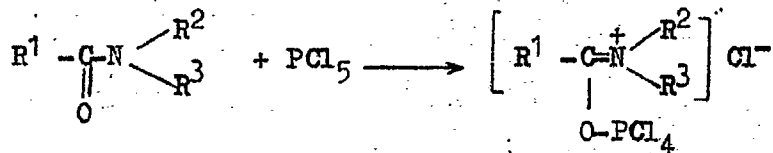
Es sabido que el reactivo de Vilsmeier es un com-
puesto complejo obtenido por reacción del compuesto de fór-
mula (I) con un agente halogenante y la estructura del in-
termediario es diferente según el tipo de agente halogenan-
te y su temperatura de reacción. Por ejemplo, en el caso
25 del pentacloruro de fósforo, reacciona con dos moles del
compuesto de fórmula (I) y el producto puede ser considera-
do como una mezcla representada por las siguientes fórmulas
químicas:

30

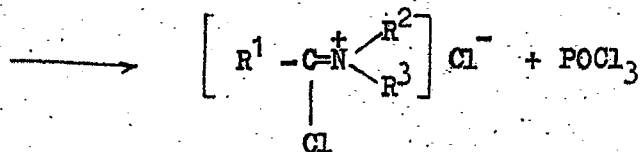
4046026 JUL 1972



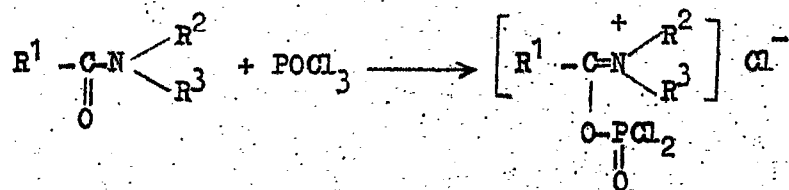
1



5

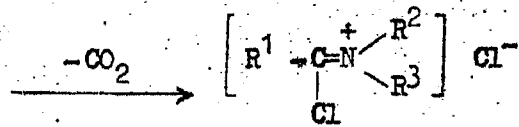
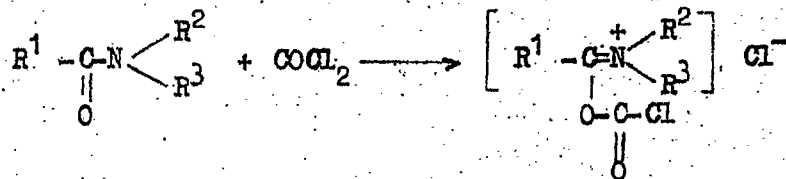


10

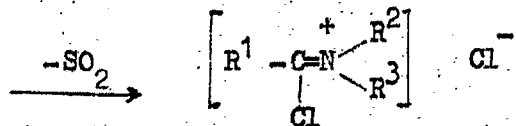
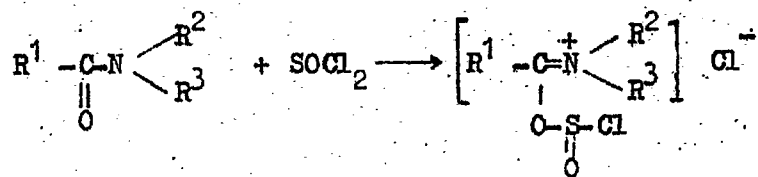


En el caso del cloruro de tionilo o del fosgeno, se puede considerar el siguiente producto:

15



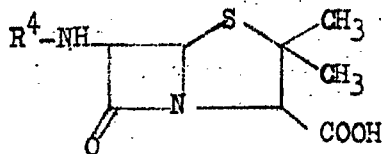
20



25

La penicilina y el sulfóxido de penicilina son representados por las siguientes fórmulas generales:

30

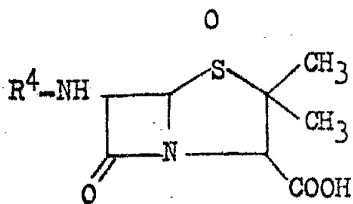


Penicilina



- 6 JUL.

404602



Sulfóxido de penicilina

5 donde R^4 representa un grupo acilo. Cualquiera de estos compuestos es utilizado como sales de metales alcalinos o alcalino-térreos o sales de aminas terciarias orgánicas y las sales especialmente preferidas son las de sodio, potasio, magnesio, calcio, trietilamina, tributilamina, N-etil morfolina, N-etilpiperidina, piridina, picolina, colidina, lutidina, etc. La penicilina G, la penicilina V y sus sulfóxidos obtenidos por oxidación, son los más adecuados porque la penicilina G y la penicilina V son fácilmente producidas en el método biológico económicamente.

10

15 Además, las penicilinas y sulfóxidos de penicilina que pueden ser convertidos en cefalosporinas con una excelente actividad antibacteriana son utilizados en la práctica. Estas penicilinas y sulfóxidos de penicilina contienen un grupo acilo en la posición 6, tal como un grupo tienilacetilo, un grupo α -aminofenilacetilo N-protégido, un grupo α -aminotienilacetilo, un grupo α -aminofenil(sustituído)acetilo, etc.

20

25 El compuesto hidroxilado representado por la fórmula general (II) puede ser un compuesto tal que el éster del sulfóxido correspondiente sea convertido en un éster de ácido 7-acilamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico con un alto rendimiento por procesos de expansión del anillo y después sea fácilmente escindido por hidrólisis o un compuesto hidroxilado que pueda formar ésteres de ácido 7-acilamido-

30

404602 - 6



1 3-metil-3-cefen-4-carboxílico que puede ser absorbido en
el organismo vivo por administración oral y presente una
gran concentración en la sangre. Los ésteres fácilmente
escindibles son, por ejemplo, los obtenidos a partir de
5 alcoholes como, por ejemplo, 2-bromoetanol, 2-yodoetanol,
2,2-dicloroetanol, 2,2,2-tricloroetanol, nitrofenol, clo-
ronitrofenol, pentaclorofenol, alcohol bencílico, alcohol
bromobencílico, alcohol metoxibencílico, alcohol nitroben-
cílico, alcohol benzohidrílico, bis(4-metoxifenil)metanol,
10 N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida, succinimidometan-
ol, ftalimidometanol, alcohol fenacílico, etc. Los ésteres
obtenidos a partir de alcoholes como, por ejemplo, acetoxi-
metanol, propioniloximetanol, dietilacetoximetanol, piva-
loiloximetanol, etc, presentan una gran concentración por
15 administración oral como ésteres de cefalosporina.

Las realizaciones del procedimiento de esta in-
vención serán descritas en lo que sigue:

20 El compuesto de fórmula(I) se disuelve en el di-
solvente apropiado antes descrito y el agente halogenante
se añade gradualmente tal como está o diluyéndolo con el
disolvente mencionado, mientras se enfría, para preparar
el reactivo de Vilsmeier. O bien, el agente halogenante se
agrega como antes al compuesto de fórmula (I) sin disolven-
te. La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura
25 comprendida entre la ambiente y -50°C .

Después el reactivo de Vilsmeier así obtenido es
enfriado entre -30° y -60°C y se añaden las sales de penici-
lina o de sulfóxido de penicilina y después se disuelven gra-
30 dualmente los cristales. Después de agitar la mezcla duran



404602-6 JUL

1 te media a una hora a la misma temperatura, se añade gra-
dualmente a la misma la mezcla del compuesto hidroxilado
antes mencionado y un exceso de agente aceptor de ácido. El
5 agente aceptor de ácido puede ser, por ejemplo, una amina
terciaria como piridina, picolina, lutidina, colidina, qui-
noleína, dimetilamnilina, dietilamnilina, trietilamina, tribu-
tilamina, etc, y el disolvente puede ser cualquiera de los
mencionados. Una vez completada la adición, la mezcla se ha-
ce reaccionar a la misma temperatura durante una a dos horas
10 y después se eleva gradualmente la temperatura y cuando lle-
ga a 0-20°C, se diluye con agua de hielo. Después, si es ne-
cesario, se añade el disolvente no miscible con agua apro-
piado como, por ejemplo, éter, cloruro de metileno, cloro-
formo, acetato de etilo, etc, y se ajusta a pH 7-8 con car-
bonato hidrógeno alcalino, separándose la capa orgánica.
15 Después la capa orgánica se lava con agua y se seca y el di-
solvente se evapora para obtener el producto deseado con un
alto rendimiento.

20 Los ésteres de penicilina así obtenidos pueden ser
oxidados con un agente oxidante conocido, para formar el és-
ter de sulfóxido de penicilina. Este último se
somete a una reacción de expansión de anillo con un catali-
zador conocido para formar el éster de ácido 7-acilamido-3-
25 metil-3-cefem-4-carboxílico.

De la descripción que antecede se deduce que esta
invención es un procedimiento para la producción de ésteres
de penicilina o de sulfóxido de penicilina en una operación muy
sencilla y con alto rendimiento y es muy económico y valioso
30 como procedimiento para la producción de intermediarios úti-



404602

1 les para la conversión en los compuestos de cefalosporina.

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

EJEMPLO 1.

5 Se disuelven 1,54 ml de dimetilformamida en 8 ml de cloruro de metileno y se añade gota a gota, a 0°C, una solución de 1,84 g de oxicloloruro de fósforo en cloruro de metileno. Después de agitar durante 30 minutos, se añaden 3,72 g de sal potásica de penicilina G a una temperatura 10 comprendida entre -55° y -50°C, durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 10 minutos con lo que se convierte en una solución transparente. Después de que la solución ha reaccionado durante 30 minutos entre -50° y -40°C, se añade gota a gota una solución de 1,48 g de 2,2,2-tricloroetanol y 1,4 ml de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno, durante un periodo de 5 minutos. Después de que la mezcla ha reaccionado durante 15 30 minutos entre -50° y -40°C, se eleva gradualmente la temperatura hasta la ambiente y se diluye con agua de hielo, ajustando inmediatamente a pH 7,2 con carbonato sódico hidrógeno, recogién dose una capa orgánica. Cuando la capa orgánica se ha lavado suficientemente con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se concentra a presión reducida, obteniéndose unos cristales en forma de placas de color amarillo pálido. Se lava suficientemente con n-hexano para obtener 4,35 g (93,5 %) de éster 2,2,2-tricloroetilico de penicilina G, con un punto de fusión de 144-148°C. Cuando se recristaliza en acetato de etilo-n-hexano, se obtienen cristales blancos con un punto de fusión de 20 25 30 155-156°C.



1

EJEMPLO 2

5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 en las mismas condiciones de reacción, a excepción de que se utiliza una solución de 1,2 g de fosgeno en cloruro de metileno en lugar de oxiclорuro de fósforo y se obtienen 4,3 g (92,5 %) de éster 2,2,2-tricloroetilico de penicilina G, con un punto de fusión de 147-149°C.

10

EJEMPLO 3

15

20

25

30

Se añade gota a gota una solución de 1,2 g de fosgeno en 10 ml de cloruro de metileno a una mezcla de 2,2 ml de dietilformamida y 4 ml de cloruro de metileno entre -55° y -50°C, durante un periodo de 5 minutos, con lo que se depositan unos cristales blancos. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añaden 3,9 g de sal potásica de sulfóxido de penicilina G, durante un periodo de 2 minutos. Cuando se agita entre -50° y -45°C durante 2 horas, se convierte en una solución transparente. Después de haber reaccionado durante 20 minutos más, se añade gota a gota una solución de 1,3 g de 2,2,2-tricloroetanol y 1,0 g de piridina en cloruro de metileno, a una temperatura de -50 a -45°C, durante un periodo de 10 minutos. Después la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora, se calienta gradualmente hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua de hielo y se ajusta inmediatamente a pH 7,2 con carbonato sódico hidrógeno, recogién dose la capa orgánica. Cuando la capa orgánica se ha lavado suficientemente con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener cristales de color amarillo pálido. Cuando los cristales se lavan con

404602



1 n-hexano-éter, se obtienen 4,4 g (91,5 %) de cristales blan-
cos de éster 2,2,2-tricloroetílico de sulfóxido de penici-
lina G, con un punto de fusión de 161-164°C. Cuando se re-
cristaliza en metanol, se obtienen agujas incoloras con un
5 punto de fusión de 170-173°C.

EJEMPLO 4

Se añade gota a gota una solución de 1,2 g de fos-
geno en 10 ml de cloruro de metileno a una mezcla de 1,54
ml de dimetilformamida y 4 ml de cloruro de metileno, en-
10 tre -55° y -50°C, durante un periodo de 5 minutos, deposi-
tándose una gran cantidad de cristales blancos. Después de
agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se aña-
den 4,04 g de sal potásica de sulfóxido de penicilina V,
a -50°C. Después de haber reaccionado durante 3 horas entre
15 -50° y -40°C, se añade gota a gota una solución de 1,3 g de
2,2,2-tricloroetanol y 0,97 ml de piridina en 4 ml de clo-
ruro de metileno, a la misma temperatura, durante un perio-
do de 6 minutos. Después de que la mezcla ha reaccionado du-
rante 30 minutos entre -50° y -40°C, durante una hora entre
20 -40° y 0°C y durante 2 horas a 3°C, se diluye con agua de
hielo y se ajusta a pH 7,2 con carbonato sódico hidrógeno,
recogiéndose la capa orgánica. La capa orgánica se seca so-
bre sulfato magnésico anhidro, se concentra a presión redu-
cida y al residuo se añade éter, depositándose entonces unos
25 cristales blancos después de haberse disuelto una vez. Los
cristales se recogen por filtración y se lavan con n-hexano
para obtener 4,7 g (94,5 %) de cristales de color amarillo
pálido de éster 2,2,2-tricloroetílico de sulfóxido de pe-
nicilina V, con un punto de fusión de 140-141°C. Cuando se
30

404602



1 recristalizan en estado de etilo-n-hexano, se obtienen cris-
tales blancos con un punto de fusión de 146-147°C.

EJEMPLO 5

5 Se añaden 1,2 g de pentacloruro de fósforo a una
solución de 2,0 ml de dimetilacetamida y 15 ml de cloruro
de metileno a 0°C, disolviéndose con una reacción ligeramen-
te exotérmica. Después de agitar la mezcla a 0-10°C durante
30 minutos, se enfría a -55°C y se añaden 3,72 g de sal po-
tásica de penicilina G, agitando durante 2 horas. Después
10 se añade gradualmente una solución de 1,15 ml de 2,2,2-tri-
cloroetanol y 0,97 ml de piridina en 5 ml de cloruro de me-
tileno, a una temperatura comprendida entre -60° y -55°C.
Después de la adición la mezcla se deja reaccionar durante
2½ horas entre -55 y -45°C y se diluye con agua de hielo,
15 ajustándola después a pH 7,0 con carbonato sódico hidrógeno.
La capa orgánica se lava suficientemente con agua, se seca
sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a pre-
sión reducida. Se añade al residuo una pequeña cantidad de
alcohol isopropílico y los cristales así obtenidos se reco-
20 gen por filtración para obtener 4,1 g (88,5 %) de cristales
blancos de éster 2,2,2-tricloroetílico de penicilina G, con
un punto de fusión de 147-149°C.

EJEMPLO 6

25 En 10 ml de cloruro de metileno, se disuelven
1,54 ml de dimetilformamida y se añade gota a gota a -50°C,
durante un periodo de 5 minutos, una solución de 1,2 g de
cloruro de tionilo en 5 ml de cloruro de metileno y después
la mezcla se mantiene a la misma temperatura durante 30 mi-
30 nutos. Se añaden 3,72 g de sal potásica de penicilina G,
entre -55° y -50°C, y la mezcla se agita entre -50° y -40°C



404602

26 JUL 1956

1 durante una hora. Después se añade gota a gota, entre -55°
y -50°C y durante un periodo de 5 minutos, una solución de
5 1,48 g de 2,2,2-tricloroetanol y 1,4 ml de trietilamina en
5 ml de cloruro de metileno. Después de la adición, la mez-
cla se deja reaccionar entre -50° y -40°C durante 30 minu-
tos y entre -40° y 0°C durante 2 horas y después se diluye
con agua de hielo. A continuación se repite el procedimien-
to del Ejemplo 5, obteniéndose entonces 4,3 g (92,5 %) de
10 cristales blancos de éster 2,2,2-tricloroetílico de penici-
lina G con un punto de fusión de $142-146^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 7

En 48 ml de cloruro de metileno se suspenden 15 g
de sal potásica de penicilina G y la mezcla se enfría en-
tre -55° y -45°C .

15 Por otra parte, se mezclan 5,85 g de dimetilfor-
mamida y 9 ml de cloruro de metileno, se añaden gota a gota
8,7 g de oxiclорuro de fósforo a $20-25^{\circ}\text{C}$ y después la mez-
cla se deja reaccionar durante 30 minutos mientras se con-
tinúa agitando.

20 Esta última mezcla de reacción se agrega gradual-
mente gota a gota a la primera suspensión, mantenida a una
temperatura de -55° a -45°C y la mezcla se agita a la misma
temperatura durante 4 horas. A la mezcla se añade gota a go-
ta otra mezcla de 6,56 g de alcohol fenacílico, 5,7 g de
25 piridina y 10 ml de cloruro de metileno, entre -55° y -45°C ,
durante un periodo de 30 minutos y la mezcla se agita du-
rante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte sobre
60 ml de agua de hielo y se lava mientras se agita, reco-
giéndose la capa orgánica. Esta última se agrega sobre
30 60 ml de agua de hielo con agitación y se ajusta a pH 7,0

404602



1 con carbonato sódico hidrógeno. Después de lavar suficiente-
mente con agua, la capa orgánica se concentra a presión re-
ducida. El residuo se lava con éter para obtener 14,9 g
5 (80 %) de éster fenacílico de penicilina G en forma de cris-
tales blancos con un punto de fusión de 130-133°C.

EJEMPLO 8

Se suspenden 4 g de sal potásica de sulfóxido de
penicilina V en 13 ml de cloruro de metileno y la mezcla se
enfria entre -55° y -45°C.

10 Por otra parte se mezclan 1,45 g de dimetilforma-
mida y 3 ml de cloruro de metileno y se añaden gradualmente
gota a gota 1,82 g de oxiclорuro de fósforo, a 20-25°C y
después la mezcla se deja reaccionar a la misma temperatu-
ra durante 30 minutos mientras se prosigue la agitación.

15 Esta última mezcla de reacción se añade gradual-
mente gota a gota a la primera suspensión mantenida a una
temperatura comprendida entre -55° y -45°C y la mezcla se
agita a la misma temperatura durante 4 horas. A esta solu-
ción se añade gota a gota una mezcla de 1,63 g de alcohol
20 4-metoxibencílico, 0,96 g de piridina y 3 ml de cloruro de
metileno, entre -55° y -45°C, durante un periodo de 30 mi-
nutos y después la mezcla se deja reaccionar durante 30 mi-
nutos. La mezcla de reacción se vierte sobre 20 ml de agua
de hielo y se lava con agitación y después se deja en repo-
25 so recogándose la capa orgánica.

A continuación se repite el procedimiento del
Ejemplo 7, obteniéndose 4,22 g (85 %) de éster 4-metoxiben-
cílico de sulfóxido de penicilina V con un punto de fusión
de 126-129°C.

30

- 6 JUL 1972



404602

EJEMPLO 9

1

Se suspenden 10 g de sal potásica de sulfóxido de penicilina G en 35 ml de cloruro de metileno y la mezcla se enfría entre -55° y -45°C .

5

Por otra parte se mezclan 3,92 g de dimetilformamida y 10 ml de cloruro de metileno, se añaden gota a gota 4,56 g de oxicloruro de fósforo, a $20-25^{\circ}\text{C}$ y se deja reaccionar la mezcla.

10

Esta última mezcla de reacción se añade gradualmente gota a gota a la primera suspensión mantenida entre -55° y -45°C y la mezcla se deja reaccionar a la misma temperatura durante 4 horas. A esta solución se añade gota a gota una mezcla de 5,15 g de 2-cloro-4-nitrofenol, 2,54 g de piridina y 10 ml de cloruro de metileno entre -55° y

15

-45°C y después la mezcla se deja reaccionar a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lava con 50 ml de agua de hielo y se añaden 50 ml de agua de hielo y después carbonato sódico hidrógeno mientras se agita, para ajustar el pH a 7,0. Se recoge la capa orgánica y se concentra a presión reducida obteniéndose un aceite marrón pálido. Cuando este aceite se cristaliza con n-hexano y se trata con éter, se obtienen 11,3 g (87 %) de éster 2-cloro-4-nitrofenólico de sulfóxido de penicilina G. Cuando se recristaliza en éter, se obtienen unas agujas blancas con un punto de fusión de $129-131^{\circ}\text{C}$.

20

25

EJEMPLO 10

Se suspenden 10 g de sal potásica de penicilina G en 35 ml de cloruro de metileno y la mezcla se enfría entre -55° y -45°C .

30

Por otra parte, se añaden gota a gota 4,95 g



404602-6 J.L.

1 de oxidocloruro de fósforo a la mezcla de 4,3 g de dimetilformamida y 10 ml de cloruro de metileno a 20-25°C y después la mezcla se hace reaccionar a la misma temperatura durante 30 minutos.

5 Después esta última mezcla de reacción se añade gota a gota a la primera suspensión, entre -55° y -45°C, se disuelve con reacción exotérmica y la mezcla se deja reaccionar mientras se agita durante 4 horas. Se añade gota a gota una mezcla de 5,6 g de 2-cloro-4-nitrofenol, 3,2 g
10 de piridina y 10 ml de cloruro de metileno, entre -55° y -45°C, durante un periodo de 30 minutos. Después de la adición, la mezcla se agita de nuevo durante 30 minutos y a continuación se vierte sobre 50 ml de agua de hielo y, después de lavada con agua, se recoge una capa orgánica. Después
15 se añaden 50 ml de agua de hielo a la capa orgánica y se ajusta a pH 7,0 con carbonato sódico hidrógeno y a continuación la capa orgánica se concentra a presión reducida y se obtienen 12,9 g (95 %) de éster 2-cloro-4-nitrofenólico de penicilina G, como jarabe amarillo pálido. Este éster
20 se disuelve en 55 ml de cloruro de metileno y se añaden gota a gota 5,1 g de ácido peracético al 40 % a 0-5°C y después la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Después esta mezcla de reacción se vierte sobre
25 50 ml de agua de hielo mientras se agita y se lava con agua, se recoge la capa orgánica y se añaden 50 ml de agua de hielo y después se añade carbonato sódico hidrógeno para ajustar el pH a 7,0 y después la capa orgánica se lava suficientemente con agua. Cuando esta capa orgánica se concentra a presión reducida, se obtiene un aceite pardo pálido. Cuando
30 se lava con éter, se obtienen 12,2 g (87 %) de cristales

40460-2 JUL 1952



1 blancos de éster 2-cloro-4-nitrofenólico de sulfóxido de penicilina G, con un punto de fusión de 127-128°C.

EJEMPLO 11.

5 Se añaden gota a gota 1,73 ml de oxiclорuro de fósforo a una mezcla de 2,06 ml de dimetilformamida y 3 ml de cloruro de metileno mientras se enfría en hielo y la mezcla se deja reaccionar a 25-30°C durante 30 minutos.

10 Se enfría a $-50 \pm 2^\circ\text{C}$ una suspensión de 5,0 g de sal potásica de penicilina G en 16 ml de cloruro de metileno y después la primera mezcla de reacción se añade gota a gota a $-50 \pm 2^\circ\text{C}$ y se deja reaccionar a la misma temperatura durante 4 horas, disolviéndose después los cristales de sal potásica de penicilina G en la misma hasta obtener una
15 solución transparente de color amarillo pálido. Después se añaden 2,6 g de cristales de N-hidroxiftalimida a la solución a la misma temperatura y, transcurridos 10 minutos, se añade gota a gota 1,95 ml de piridina, a $-50 \pm 2^\circ\text{C}$, durante un periodo de 10 minutos con lo que los cristales se disuelven
20 gradualmente hasta convertirse en una solución transparente de color amarillo pálido. Después de haber dejado reaccionar durante 30 minutos, la mezcla se vierte sobre 20 ml de agua y se agita durante 30 minutos. La capa inferior se lava de nuevo con agua tres veces y después se concentra a presión reducida y el residuo se lava con éter, obteniéndose 5,47 g
25 (80 %) de cristales blancos de éster de ftalimida de penicilina G con un punto de fusión de 182-185°C.

EJEMPLO 12

30 Se añaden gota a gota 1,73 ml de oxiclорuro de fósforo a una mezcla de 2,06 ml de dimetilformamida en 3 ml de cloruro de metileno mientras se enfría en hielo y la mez-

4046026 JUL



1 cla se deja reaccionar a 25-30°C durante 30 minutos.

5 Se enfría a $-50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ una suspensión de 5,42 g de sal potásica de sulfóxido de penicilina V en 16 ml de cloruro de metileno y a la suspensión a $-50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ se añade gota a gota la primera mezcla de reacción. Cuando la mezcla ha reaccionado a la misma temperatura durante 4 horas, los cristales se disuelven convirtiéndose en una solución transparente de color amarillo pálido. Después se añaden 2,46 g de alcohol 4-nitrobencílico y gota a gota 1,95 ml de piridina a $-50 \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante un periodo de 10 minutos. Cuando la mezcla ha reaccionado a esta misma temperatura durante una hora, se vierte sobre 20 ml de agua y se agita durante 30 minutos. Después la capa inferior se lava con solución de carbonato hidrógeno sódico y a continuación con agua, se evapora el disolvente a presión reducida y se obtienen 5,4 g (80,5 %) de éster 4-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V con un punto de fusión de 163-167°C.

EJEMPLO 13

20 Se añaden gota a gota 1,73 ml de oxiclорuro de fósforo a una mezcla de 2,06 ml de dimetilformamida en 3 ml de cloruro de metileno, mientras se enfría en un baño de hielo, y la mezcla se deja reaccionar a 20-30°C durante 30 minutos.

25 Se enfría a $-50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ una suspensión de 5,42 g de sal potásica de sulfóxido de penicilina V en 16 ml de cloruro de metileno y la primera mezcla se añade gota a gota a la suspensión a $-50 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Cuando ha reaccionado a la misma temperatura durante 4 horas, los cristales se han disuelto convirtiéndose en una solución transparente de color amarillo pálido. Después se añaden a la solución 3,0 g

30

404602 - 6 JUL

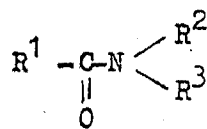


REIVINDICACIONES

1

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

5



10

donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aralquilo o cicloalquilo, sustituido o sin sustituir; 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, hacer reaccionar el producto así obtenido con las sales de penicilina o de sulfóxido de penicilina y después hacer reaccionar el producto así obtenido con un compuesto hidroxilado representado por la siguiente fórmula general:

15



20

donde R representa un grupo alquilo, arilo, aralquilo, acil oxialquilo o heterocíclico, sustituido o no sustituido en presencia de un agente aceptor de ácido.

25

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.

30

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente halogenante está seleccionado entre el grupo formado por oxiclorigeno de fósforo, fosgeno, pentaclorigeno de fósforo y clorigeno de tionilo.

MM

404602-6



1 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que el compuesto hidroxilado está seleccionado entre
el grupo formado por 2,2,2-tricloroetanol, alcohol fenacé-
lico, alcohol 4-metoxibencílico, 2-cloro-4-nitrofenol, N-hi-
5 droxiftalimida, alcohol benzohidrílico y alcohol 4-nitroben-
cílico.

 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que la penicilina está seleccionada entre el grupo
formado por penicilina G y penicilina V.

10 6. 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.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que el agente aceptor de ácido es una amina terciaria.

 8. 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-
20 NA O DE SULFOXIDO DE PENICILINA".

 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de veintiuna pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 6 de Julio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

D.P.

1

5

10

15

20

25

30