

405129

18 AG



P.- 51.609

Case F 1931 A

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:

C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad Japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-Ku,
OSAKA (Japón)

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO
DE LA DESACETOXICEFALOSPORINA"
(Clase Internacional C07d)

405 129

18



La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo y útil, que implica una nueva transformación de penams en cefems, para la producción de derivados de la desacetoxicefalosporina, los cuales son útiles como
5 productos intermediarios en la preparación de las conocidas sustancias antibióticas de 7-acilamido-desacetoxicefalosporina.

Todos los métodos conocidos para la obtención de desacetoxicefalosporinas mediante la conversión del ciclo de los ésteres de sulfóxido de penicilina se han llevado a cabo en condiciones ácidas. Cabe citar como ejemplo característico el método de R.B. Morin y sus colaboradores [The Journal of the American Chemical Society 85, 1896 (1963)].

15 Sin embargo, estos conocidos métodos en presencia de catalizadores ácidos van asociados a inconvenientes intrínsecos, en cuanto que el ciclo beta-lactama presente en la molécula de los productos de partida, así como en los compuestos resultantes, es muy lábil en las
20 condiciones ácidas de la reacción y además en que el grupo carboxilo en la posición tres de los sulfóxidos de penicilina es susceptible de descarboxilación en condiciones ácidas y bajo la influencia del calor.

Con el fin de obviar dichos inconvenientes, los
25 inventores de esta técnica han realizado extensos estudios

405 129

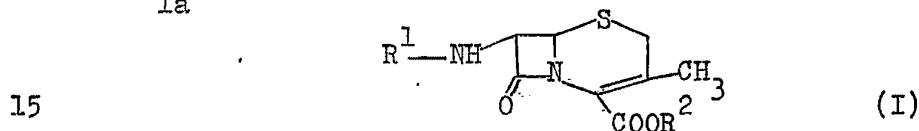
18 ACO 1971



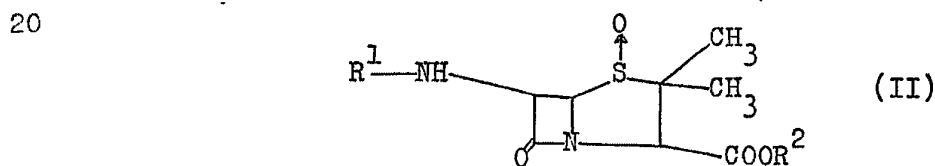
sobre la transformación de los sulfóxidos de penicilina en cefalosporinas en condiciones no ácidas, y para encontrar un tipo de reacción nueva de penams en cefems.

Es decir, el objeto principal de la presente invención es el de proporcionar una reacción nueva y perfeccionada de ampliación del ciclo del sulfóxido de penicilina en condiciones no ácidas. Otro objeto, es el de proporcionar un método para la obtención de derivados de la desacetoxicefalosporina aplicando la reacción antes citada de ampliación del ciclo.

La invención presente se refiere a un proceso para obtener un derivado de cefalosporina de la fórmula



(donde R¹ es un grupo acilo y -COOR² es un grupo carboxilo libre o esterificado), que comprende el calentamiento de un sulfóxido de penicilina de la fórmula



(donde todos los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente) con un compuesto azoico de

25



405 129

la fórmula



5 [donde -COR^3 es un grupo carboxilo esterificado o amidado y R^4 es un grupo carboxilo esterificado o amidado, o un resto de hidrocarburo, o -COR^3 y R^4 forman un anillo monocíclico junto con el grupo adyacente (-N=N-)].

10 Ejemplos de grupo acilo representado por R^1 pueden ser los corrientes, e incluyen fenilacetilo, fenoxiacetilo, fenilglicilo, α -(β -metilsulfoniletoxicarbonyl)-aminofenilacetilo, tienilacetilo, α -carboxifenilacetilo, ciclohexenilglicilo y α -sulfofenilacetilo.

15 Ejemplos de R^2 que formen el grupo carboxilo esterificado, incluyen alcoholo (p.e., metilo, etilo, propilo, t-butilo o t-amilo), haloalcoholes (p.e., tricloroetilo), alcoholisulfonilalcoholo (p.e., β -metilsulfoniletilo), alcoxialcoholo (p.e., metoximetilo o etoximetilo), aralcoholo (p.e., bencilo o tritilo), acilo (p.e., fenilo) y arilo (p.e., fenilo o nitrofenilo).

20 Ejemplos del grupo carboxilo esterificado representado por -COR^3 ó R^4 , los cuales son iguales o diferentes entre sí, incluyen alcoxicarbonilos (p.e., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o butoxicarbonilo).

25 Ejemplos del grupo carboxilo amidado represen-



tado por $-COR^3$ ó R^4 , los cuales son iguales o diferentes uno de otro, incluyen carbamoilo, N-mono- ó N,N-dialcohol carbamoilo (p.e., metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propil carbamoilo o dimetilcarbamoilo).

5 Ejemplos del resto de hidrocarburo representado por R^4 incluyen alcoholo: (p.e., metilo, etilo, isopropilo, o t-butilo), aralcoholo (p.e., bencilo) y arilo (p.e., fenilo o tolilo).

10 En el presente procedimiento, el sulfóxido de penicilina (II) se calienta en presencia del azo-compuesto (III).

15 Esta reacción se desarrolla por encima de los $70^{\circ} C$ y se conduce de preferencia sobre un intervalo de temperaturas entre los $100^{\circ} C$, aproximadamente, a los $140^{\circ} C$, aproximadamente.

El azo-compuesto (III) se añade de preferencia en una cantidad de unos 0,5 a unos 2 moles por mol del sulfóxido de penicilina (II).

20 Esta reacción se practica en general en presencia de un disolvente inerte. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos (p.e., benceno, tolueno o xileno), éteres (p.e., dioxano), amidas (p.e., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), ésteres (p.e., metil-N,N-dimetilcarbamato ó n-butyl-acetato), e hidrocarburos substituidos (p.e., nitrometano, 1,1,2,2-tetra

25



cloroetano o sulfolano).

La reacción puede ser llevada a cabo en ausencia de disolvente en el caso de que el azo-compuesto (III) sea líquido.

5 Aunque la presente reacción no requiere comúnmente un tiempo tan largo para su culminación, conviene en general mantener su desarrollo durante un lapso de unas 0,5 a 6 horas.

10 Puede acelerarse la velocidad de reacción mediante la adición de un aceptor de oxígeno (p.e., dibencildisulfuro) y un compuesto de metal pesado (p.e., acetilacetato cúprico).

15 El aceptor de oxígeno se emplea por lo común en una cantidad de, aproximadamente, 1/6 a 1 equivalente químico en relación con el sulfóxido de penicilina (II). El compuesto de metal pesado se emplea por lo común en la proporción de 0,01 %, aproximadamente a 1 % aproximadamente en relación con el sulfóxido de penicilina (II).

20 Los derivados (I) de desacetoxicefalosporina que se obtienen según el presente procedimiento pueden recuperarse por los medios usuales y corrientes, tales como recristalización y cromatografía.

25 Este procedimiento tiene la ventaja, desde el punto de vista industrial, de que tanto el ciclo β -lactama como el grupo carboxílico de los compuestos de partida

405 129



y de los productos resultantes permanecen estables al final de la reacción, puesto que esta se desarrolla en condiciones de neutralidad.

5 Los ejemplos siguientes contribuyen a explicar la presente invención.

Ejemplo 1.

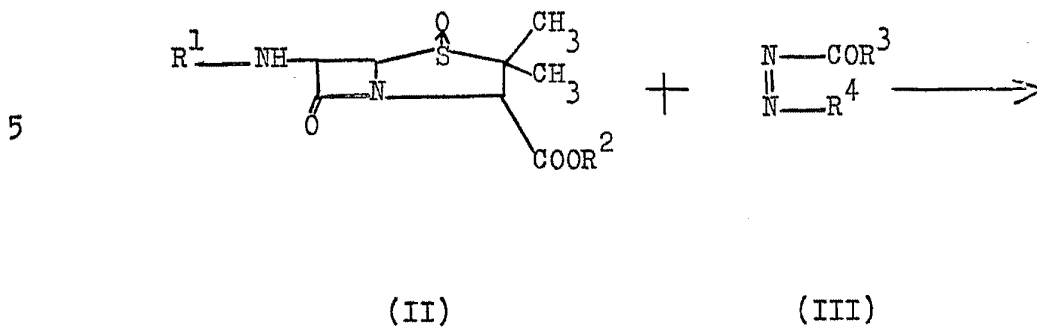
10 La mezcla de éster metílico del sulfóxido de penicilina V (380 mg), azodicarboxilato dietílico (180 mg) y N,N-dimetilacetamida (1 ml), se calentó en atmósfera de nitrógeno a 130-140° C durante 50 minutos. Se evaporó luego el disolvente al vacío. El residuo se recogió con cloruro de metileno, se filtró para separar el hidrazo-compuesto insoluble y se evaporó en vacío hasta concentración adecuada. El concentrado cromatogra-
15 fiado sobre gel de sílice (10 g) y eluido con una mezcla de cloruro de metileno y éter dió el 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporinato (152 mg), p.f. 141-142° C.

20 Los ejemplos siguientes expuestos en la Tabla 1 se prepararon por procedimiento semejante al descrito.

405 129



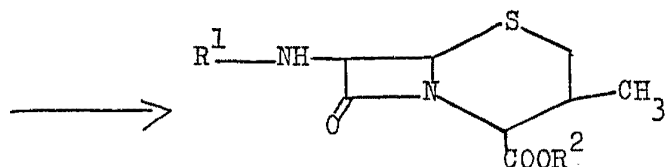
Tabla I



10

Ejemplo Nº	Compuesto de partida					
	II			III		
	R ¹	R ²	Cantidad (mg)	R ³	R ⁴	Canti- dad (mg)
2	-CH ₂ CO-	CH ₃	364	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ OCO-	180
3	-OCH ₂ CO-	"	380	CH ₃ NH-	CH ₃ NHCO-	150
4	-CH ₂ CO-	"	364	"	"	"
5	-CH ₂ CO-	"	"	CH ₃ O	CH ₃ O.CO-	150
6	-OCH ₂ CO-	"	380	"	"	"
7	-CH ₂ CO-	CH ₃ OCH ₂ -	394	CH ₃ NH-	CH ₃ NHCO-	150

405 129




5

10

15

20

25

Condiciones de reacción			Compuesto buscado.	
Tempe- ratura (°C)	Tiempo (minutos)	Disolvente	Constante Física	Rendimiento (mg)
130-140	50	CH ₃ CON(CH ₃) ₂	p.f. 200-201°C	136
120	30	"	p.f. 141-142°C	161
"	"	"	p.f. 200-201°C	148
140	50	"	"	108
"	"	"	p.f. 141-142°C	114
Reflujo	60		p.f. 161-165°C	164

25-10-72



405 129

Ejemplo 8


La mezcla de éster metílico del sulfóxido de penicilina 6 (364 mg), azodicarboxamida (120 mg) y N,N-dimetilacetamida (1 ml), se calentó en atmósfera de nitrógeno a 120° C durante 20 minutos. El cromatograma en capa delgada de una muestra de la mezcla de la reacción demostró la conversión del 30 al 40 % del éster metílico del sulfóxido de penicilina G en metil-7-fenilacetamida-3-desacetoxicefalosporanato, cuya estructura fué confirmada por la prueba fundada en el espectro de resonancia magnética nuclear después de preparada según la técnica habitual.

Los ejemplos que se exponen en la Tabla 2 se han preparado por procedimiento semejante al descrito para el Ejemplo 8.

405 129



Tabla 2

Ejemplo Nº	Compuesto de partida					
	(II)			(III)		
	R ¹	R ²	Cantidad (mg)	R ³	R ⁴	Cantidad (mg)
9	-CH ₂ CO-	CH ₃	364	CH ₃ NH-	CH ₃ NH CO-	180
10	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---N---} \end{array}$	-CO-	120
11	"	"	"	CH ₃ NH-		170
12	"	"	"	NH ₂ -	"	"

405129



Condiciones de reacción		
Temperatura (° C)	Tiempo (minutos)	Disolvente
5 130	40	$\text{CH}_3\text{CON} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
10 120	15	"
"	60	"
"	"	"

15



405 129

Ejemplo 13

Una mezcla de éster metílico del sulfóxido de penicilina G (364 mg), α, α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg), dibencilsulfuro (123 mg), cloruro cúprico (3,0 mg) y N,N-dimetilacetamida, se calentó a 120° C en atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos. La mezcla se concentró a sequedad en el vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (10 g). Después de la elución con cloruro de metileno para eliminar el dibencildisulfuro, y a continuación con una mezcla de cloruro de metileno y éter etílico (3:1 en volumen) se obtuvo el metil-7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporanato (238 mg), p. f. 200-201° C.

Ejemplo 14

Una mezcla de éster metílico del sulfóxido de penicilina G (364 mg), α, α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg), acetilacetato cúprico (3,0 mg), dibencildisulfuro (123 mg) y N,N-dimetilacetamida se calentó a 120° C durante 40 minutos. Después de evaporar el disolvente se trató el residuo de la manera usual, dando metil-7-fenil-acetamido-3-desacetoxicefalosporanato (204 mg). Cuando en lugar de acetilacetato cúprico se emplean como catalizadores acetilacetato de vanadio (III), acetilacetato de vanadio (IV) o acetilacetato ferroso, la

405 129

reacción se desarrolla igualmente para producir el compuesto deseado.

Ejemplo 15

5 Una mezcla de éster metílico del sulfóxido de penicilina G (364 g) y azodicarboxilato dietílico (174 mg) se calentó a 140° durante 50 minutos. Se cromatografió la mezcla sobre gel de sílice (10 g). Después de la elución con una mezcla de cloruro de metileno y éter etílico (3:1) se obtuvo metil-7-fenilacetamido-3-desacetoxi
10 cefalosporanato (127 mg); p.f., 200-201° C.

Ejemplo 16

15 Una mezcla del éster β -metilsulfoniletílico de sulfóxido de penicilina G (456 mg), azodicarboxilato dietílico (180 mg) y N,N-dimetilacetamida (1 ml) se calentó a 130° C en atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recogió con cloruro de metileno, se filtró
20 la mezcla para separar el hidrazo-compuesto insoluble y se evaporó en el vacío hasta concentración adecuada. El concentrado se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo dió β -metilsulfoniletil-7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporanato (217 mg), p.f.
25 158° C.

18 A60-373


405 129

Ejemplo 17

Una mezcla de éster β -metilsulfoniletílico del sulfóxido de penicilina V (472 mg), α - α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg) y N,N-dimetilacetamida se calentó a 120° C durante 30 minutos. La mezcla se concentró en el vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo proporcionó β -metilsulfoniletil-7-feniloxiacetamido-3-desacetoxicefalosporanato (223 mg), p.f. 160° C.

10

Ejemplo 18

Una mezcla del éster metoximetílico del sulfóxido de penicilina G (394 mg), α , α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg) y N,N-dimetilacetamida se calentó a 120° C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y pasó a través de una columna de gel de sílice (10 g). La elución con una mezcla de éter etílico y cloruro de metileno (1:3) dió metoximetil-7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporanato (136 mg), p.f. 161-165° C.

20

Ejemplo 19

Una mezcla de éster t-butílico del sulfóxido de penicilina G (406 mg), α , α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg) y N,N-dimetilacetamida (1 ml) se calentó a

25

405 129



140° C durante 30 minutos. A continuación se concentró la mezcla hasta sequedad, se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se pasó la solución a través de una columna de gel de sílice. La elución con una mezcla de cloruro de metileno y éter etílico (3:1 en volumen) dió terc-butil-7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporanato (141 mg), p. f., 139-144° C.

Ejemplo 20

10 Una mezcla de éster β,β,β -tricloroetílico del sulfóxido de penicilina V (485 mg), α,α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg) y N,N-dimetilacetamida (1 ml) se calentó a 130° C durante 30 minutos. Después de concentrar la mezcla a sequedad a presión reducida, se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se pasó la solución por una columna de gel de sílice. La elución con mezcla de cloruro de metileno y éter etílico dió β,β,β -tricloroetil-7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporanato (182 mg), p.f., 114-116° C.

20

Ejemplo 21

25 Una mezcla de 1-óxido de β -metilsulfoniletíl-6-(D- α -(β -metilsulfoniletóxicarbonil)-aminofenilacetamido)-penicilanato (622 mg), α,α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg) y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) se calentó en atmósfe-

405 129



ra de nitrógeno a 130° C durante 40 minutos. La mezcla se
concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en
cloruro de metileno. La solución se pasó a través de una
columna de gel de sílice. La elución con una mezcla de clo
5 roformo y acetato de etilo (3:1 en volumen) dió β -metilsul
foniletil-7-(D- α -(β -metilsulfoniletotoxicarbonil)-aminofenil
acetamido)-3-desacetoxicefalosporanato (216 mg).

Espectro RMN=

1,20 (3H), 1,60 (3H), 3,00 (6H), aproximadamen
10 te 3,40 (4H)
aproximadamente 4,50 (4H), 4,50 (1H), 5,30-
5,40 (2H),
5,90 (1H), 7,18 (5H), 8,10 (1H)

15 Ejemplo 22

Una mezcla de sulfóxido de penicilina V (366 mg),
azo-dicarboxilato dietílico (200 mg) y N,N-dimetilacetamida
(1 ml) se calentó a 130° C durante 40 minutos. La mezcla
se concentró a presión reducida y el residuo se trató con
20 solución acuosa de bicarbonato sódico al 1 % (20 ml). La
mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo
cada vez para separar las substancias neutras. La capa acuo
sa se ajustó a pH 2,0 con ácido fosfórico y se extrajo con
acetato de etilo. La capa orgánica, después de lavada con
25 agua, se desecó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y



405 129

5 se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de una columna de carbón activo. La elución con una mezcla de acetato de etilo y acetona (4:1 en volumen) dió el ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico (81 mg), p. f., 207° C (con descomposición).

Ejemplo 23

10 Una mezcla de sulfóxido de penicilina G (348 mg), α, α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg) y N,N-dimetilacetamida (1 ml), se calentó a 120° C durante 30 minutos. La mezcla, tratada según una técnica similar a la del Ejemplo 22, proporcionó el ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico (78 mg). p.f., 185-191° C, (con descomposición).

15

Ejemplo 24

20 Una mezcla de éster β -metilsulfoniletílico del sulfóxido de penicilina G (456 mg), α, α' -azo-bis-(N-metilformamida) (150 mg) y N,N-dimetilcarbamato de metilo (2 ml), se calentó en atmósfera de nitrógeno a 130° C durante 30 minutos. La mezcla tratada según una técnica similar a la del Ejemplo 16 proporcionó el β -metilsulfoniletil-7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporanato (188 mg), p.f., 158° C.

25

18 A



405 129

Ejemplo 25

A una suspensión de β -metilsulfoniletíl 7-(D- α -
(β -metilsulfonilétóxicarbonil-aminofenilacetamido)-3-desac
5 cetoxicefalosporanato (121 mg) en agua (3 ml), se adicic-
nó solución acuosa de hidróxido sódico 1N (0,2 ml). La
mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora
y después se ajustó su pH a 4,90 con ácido fosfórico. Se
concentró la solución hasta pequeño volumen y se mantuvo
durante 5 horas a la temperatura de 5° C. El precipitado
10 resultante se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de
agua, metanol, acetona y éter etílico y después de seco
dió el ácido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-desacetoxicefa
losporánico (32 mg), p.f. 197-198° C (con descomposición).

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
15 sentada en Japón, el 26.7.71, bajo el Nº 55512/1971, se
acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatu-
to sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se
25 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente

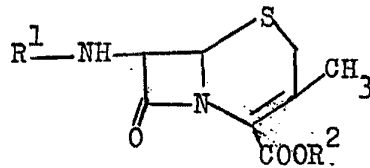
6.8.72



de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

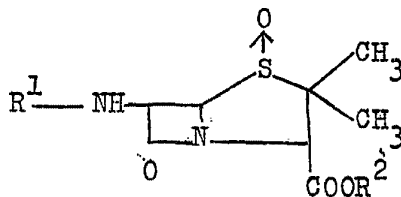
1.- Un procedimiento para la obtención de un derivado de la desacetoxicefalosporina de la fórmula

5



(donde R^1 es un grupo acilo y $-COOR^2$ es un grupo carboxilo libre o esterificado), que comprende el calentamiento de un sulfóxido de penicilina de la fórmula

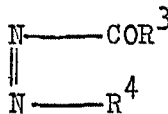
10



15

(donde todos los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente) con un compuesto azoico de la fórmula

20



25

(donde $-COR^3$ es un grupo carboxilo esterificado o amida-

405 129

18



do y R^4 es un grupo carboxilo esterificado o amida, o un resto de hidrocarburo, o $-COR^3$ y R^4 forman un núcleo monocíclico junto con el grupo adyacente ($-N=N-$)).

5 2.- El procedimiento según la reivindicación 1, donde el azo-compuesto se elige entre el grupo que incluye: dimetil-azo-dicarboxilato, dietil-azo-dicarboxilato, azo-dicarboxamida y α, α' -azo-bis-(N-metilformamida).

10 3.- El procedimiento según la reivindicación 1, donde el sulfóxido de penicilina se elige entre el grupo que incluye: sulfóxido de penicilina V, éster metílico del sulfóxido de penicilina V, éster β -metilsulfoniletílico del sulfóxido de penicilina V, éster β, β, β -tricloroetilico del sulfóxido de penicilina V, sulfóxido de penicilina G, éster metílico del sulfóxido de penicilina G,
15 éster β -metilsulfoniletílico del sulfóxido de penicilina G, éster metoximetílico del sulfóxido de penicilina G, éster tritílico del sulfóxido de penicilina G y l-óxido de [6-D- α (β -metil-sulfoniletotoxicarbonil)-aminofenilacetamido]-penicilinato de β -metilsulfoniletilo.

20 4.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DE LA DESACETOXICEFALOSPORINA.


Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 AGO. 1972

P.A.


Alberto de Elzaburu


6.8.72

C.M.H.