

421.660

26 FEB. 1976

**CONCEDIDA**  
Nº 421.660

**PATENTE DE INVENCION**

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

G E M A, S.A.

entidad española, domiciliada en Barcelo-  
na, calle Balma, núm. 348, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CLO-  
Ruros DE 2-CLORO- $\Delta_2$ -OXAZOLINAS Y SU APLI-  
CACION A LA PRODUCCION DE PENICILINAS Y  
CEFALOSEPORINAS"

\*\*\*\*\*

Int. Cl.: C07D//A61K;A23K

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la preparación de cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas, antibióticos de importantes aplicaciones en medicina humana, veterinaria y como aditivos en alimentación animal. - - - - -

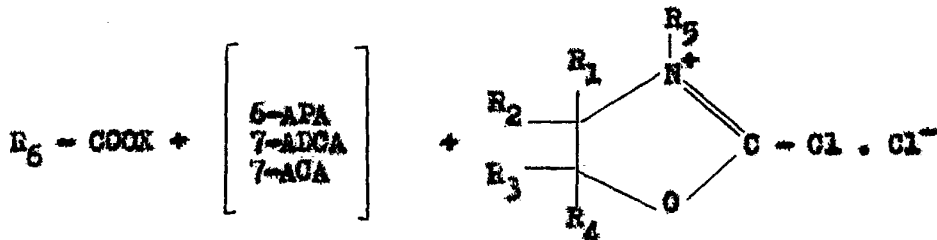
10. Es sabido que los procedimientos de preparación de penicilinas y cefalosporinas, en general se realizan por la reacción entre un ácido activado y el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), con el ácido 7-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA), o con el ácido 7-cefalosporánico (7-ACA); utilizando formas activas de un ácido tales como los cloruros de ácido, anhídrido, anhídridos mixtos y otras descritas  
15. en la literatura, siendo una característica común en estos métodos descritos, primero preparar separadamente la forma activa y luego hacer la reacción. - - - - -

20. Ahora se ha descubierto gracias a los nuevos compuestos de 2-cloro-oxazolina que la combinación entre un ácido carboxílico y el 6-APA, 7-ADCA o 7-ACA se realiza también en las mezclas de un ácido carboxílico con 6-APA,

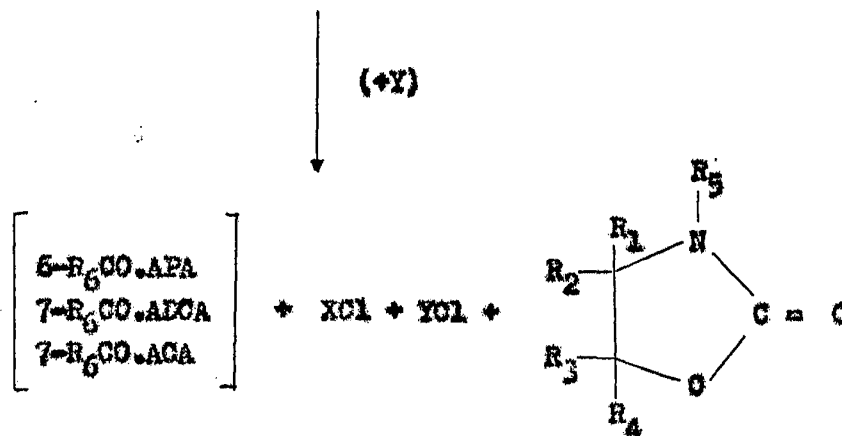
7-ADCA o 7-ACA, preparadas en el mismo medio donde se efectuará luego la reacción. Es evidente que una mezcla así preformada, tiene la naturaleza química de una sal. - - - -

5. Por consiguiente, la invención se relaciona con la capacidad que poseen los cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxasolina para producir formas activas del grupo carboxílico en sales, siendo objeto de la invención la producción de penicilinas y cefalosporinas de acuerdo con el siguiente esquema general de reacción expresado en el diagrama (I): - - - - -

10.



15.



20.

(I)

donde  $R_6$  es un resto del ácido carboxílico; - - - - -

6-APA, 7-ADCA y 7-ACA tienen el significado expuesto al principio de la memoria; - - - - -

$R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  son hidrógenos, o grupos alquilo de bajo peso molecular o núcleos aromáticos; - - - - -

X puede ser hidrógeno, un metal alcalino, una base orgánica terciaria; e - - - - -

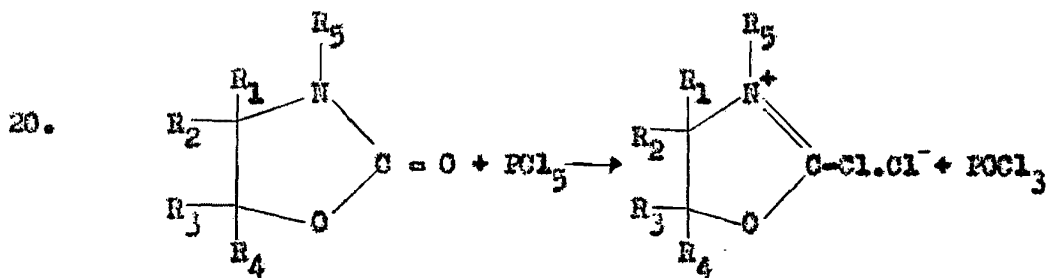
5. Y un equivalente de base orgánica terciaria débil. - - - - -

De acuerdo con el esquema (I), los cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas poseen dos átomos de cloro que durante la reacción son captados en la forma de ion cloruro por la acción de bases terciarias o iones metálicos, luego se precisan dos equivalentes que son suministrados, alternativamente en las formas posibles de ion metálico, base orgánica fuerte y base orgánica débil; según X sea hidrógeno o una sal será seleccionada una u otra base. - - - - -

10.

los cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas, nuevos compuestos, ahora descubiertos, son convenientemente preparados haciendo reaccionar las 2-oxazolidinonas con pentacloruro de fósforo, según el siguiente esquema (II) general de reacción: - - - - -

15.



(II)

efectuando la transformación a temperaturas óptimas compreg

- didas entre -10 y +30°, produciendo como subproducto el oxiclورو de fósforo, compuesto de fácil comercialización en la industria química. Las 2-oxazolidinonas se obtienen fácil y económicamente, por los métodos descritos en la literatura, por ejemplo, Elderfield (Heterocyclic Compounds; John Wiley Sons. Inc. New York, 1957, Vol. 5 págs. 396-402) y también por el procedimiento preferente de aminoalcoholes con urea entre otros descritos por R.C. Horn, S.N. Moffet y L.E. Craig (P. US. 3133932) W.J. Close (J. Am. Chem. Soc.; 73,95 - 1951), H. Najer y colaboradores (Bull. Soc. Chim. France; 1611-1959) y A. Weickmann (P. Ger. 858.402). - - -
- 5.
- 10.

Para el objeto de preparación de los cloruros de cloroxazolina, una solución de 2-oxazolidinona en cloruro de metileno, ó en 1, 2 dicloroetano ó en cloroformo, por ejemplo, en agitación continua se adiciona al menos un equivalente de pentacloruro de fósforo, produciéndose una solución de la que casi inmediatamente precipita el compuesto deseado y separado del medio por los métodos usuales, es secado en corriente de aire seco o bien en vacío. También resultan estos productos, cuando el tratamiento se efectúa con fosgeno, pero es preferible el pentacloruro por su mejor manejo, originar un subproducto recuperable y comercializable y no poseer la enérgica toxicidad que presenta el fosgeno. Estas sustancias son sólidas, insolubles en solventes orgánicos, no higroscópicas y estables conservados en recipientes libres del ambiente húmedo; el agua y los alcoholes producen su descomposición. Presentan también descomposición

15.

20.

25.

térmica entre 100 y 150°. Para la determinación de la riqueza, se realiza la valoración del ácido clorhídrico liberado por acción del agua, utilizando los métodos analíticos usuales. - - - - -

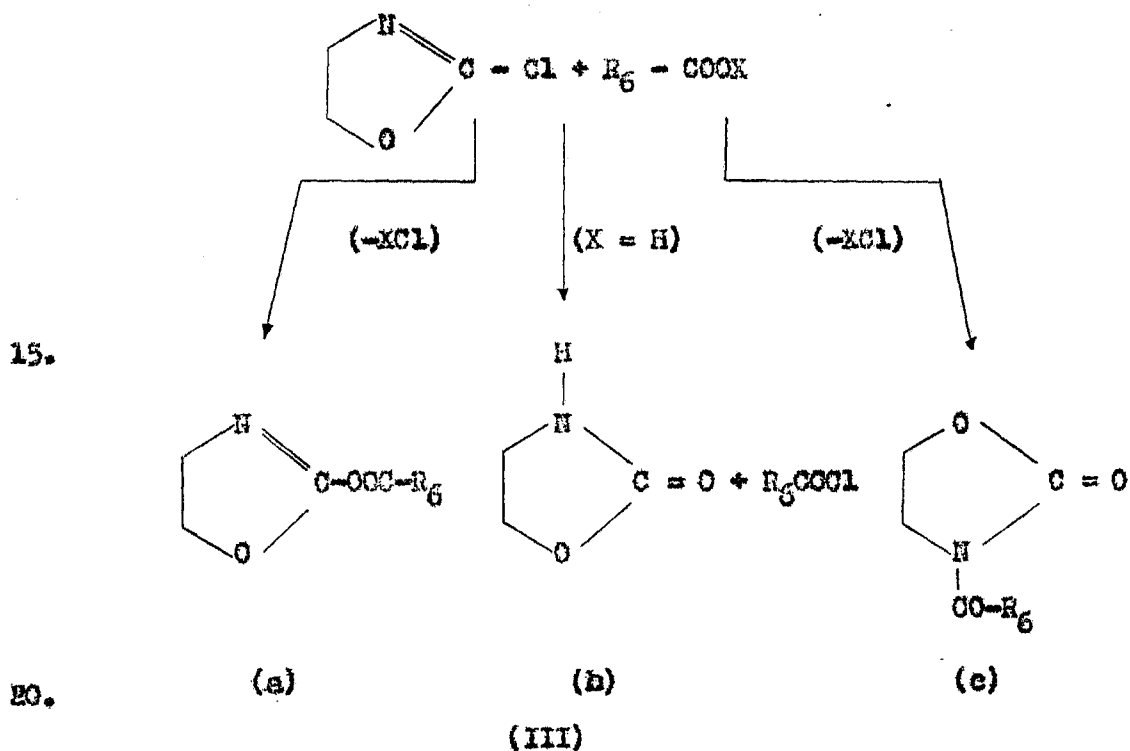
5. Para la manipulación y uso en la preparación de penicilinas y cefalosporinas, son válidos la mayoría de solventes orgánicos con excepción de la dimetilformamida con la que reaccionan, produciéndose una pérdida de la actividad y propiedades, que son deseables para el fin de la invención, así por ejemplo una mezcla equimolecular de cloruro de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina y dimetil formamida produce una combinación exotérmica, esta mezcla ya no produce la transformación de una sal de ácido carboxílico y 6-APA en penicilina, sin embargo tal mezcla tratada con ácido benzoico forma todavía el cloruro de benzilo. - - - - -
- 10.
- 15.

- Los cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina, suspendidos en un solvente orgánico y tratados con un equivalente de base orgánica terciaria, rinden una solución de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina y la eliminación del solvente permite obtener el compuesto; sin embargo este tratamiento aunque se puede realizar, no es aconsejable, porque dada la actividad de estos compuestos pueden presentar una parcial alteración con la consiguiente pérdida de actividad, que queda reflejada por el análisis del cloro liberado y valorado en una muestra tratada con agua. - - - - -
- 20.
- 25.

El procedimiento de preparación de penicilinas y

- cefalosporinas, según el esquema (1), se conduce en solventes tales como el cloruro de metileno; 1, 2 dicloroetano; 1, 2 dimetoxietano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y con bases terciarias tales como trietilamina, n-etilpiperidina, n-etilmorfolina, tripropilamina, tributilamina, picolina, quinoleína, dimetilaminina entre otras, seleccionándose uno u otro en relación al tipo de penicilina y cefalosporina que más convenga. La reacción de un cloruro de 2-cloro-2-oxazolina se realiza de acuerdo a una de las siguientes alternativas: - - - - -
5. A) Se efectúa la combinación con la sal y a continuación se efectúa la reacción con 6-APA, 7-ADCA ó 7-ACA. -
10. B) Se adiciona a una mezcla de 6-APA, 7-ADCA ó 7-ACA con una sal de amina terciaria de un ácido carboxílico. - - - - -
15. C) La adición se realiza sobre una mezcla preformada por un ácido carbonílico y 6-APA, 7-ADCA ó 7-ACA. - -
20. En los tres casos anteriores el 6-APA y 7-ADCA se usan en la forma de ésteres cuyos procedimientos de preparación se hallan descritos en la literatura, tales como los ésteres silícicos, metoxipiválicos, metoxicidoxilcarbónicos etc., cuyo objeto es facilitar la preparación de las correspondientes sales de ácidos carboxílicos, difícilmente obtenidas a partir directamente de los ácidos 6-aminopenicilánico y 7-aminodesacetoxicefalosporánico. - - - - -
- 25.

La técnica en la alternativa seguida por el método A, es especialmente útil para el caso de ácidos carboxílicos que no puedan formar una sal por ejemplo con el 6-APA; es el caso de los  $\alpha$ -aminoácidos, como son las fenilglicinas y que estructuralmente son sales intramoleculares de tipo iónico, dando lugar en la combinación con el cloruro de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina, a los hidrocloruros cloruros del aminoácido. Este hecho, no muestra que necesariamente en las variantes B y C, también se produzcan cloruros de ácido. Otras especies activas se forman con la reacción de una sal de un ácido carboxílico, como expresa el siguiente esquema de reacción (III):



20.

donde las 3-acil-2-oxazolidinonas (c), se describieron en la patente española 411.867 y el éster de 2-oxazolina (a),

5. especie muy activa solamente aislable por interacción de la 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina y la sal de plata. Al ser varias las posibles y auténticas especies activas que operan en el proceso, la invención recae sobre la preparación de los cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina y su aplicación a la obtención de penicilinas y cefalosporinas. - - - - -

10. En relación a la tecnología del proceso, representa una importante simplificación el hecho de poder usar un método basado en la adición de un cloruro de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina a una mezcla de ácido carboxílico y 6-APA, 7-ADCA ó 7-ACA, que a su vez se prepara por la simple adición del ácido a una solución de los ésteres en un solvente orgánico, constituyendo de por sí una única operación, rindiendo los productos deseados con buenos rendimientos y pureza no inferior al 94%. - - - - -

15. Los  $\alpha$ -aminoácidos, como las fenilglicinas constituyen el caso de la técnica operatoria a seguir, según el método A. Sin embargo como su estructura responde a la de sales internas, responde su uso al objeto de la invención y el hecho particular reside en que el grupo amino del grupo 6-APA, 7-ADCA ó 7-ACA no es suficientemente básico para formar las sales con aquellos compuestos; por ello la acción de un cloruro de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina con fenilglicinas conduce a la formación de cloruro-hidrocloruro del aminoácido.

20. La facilidad de transformación y rendimiento virtualmente cuantitativo, ha resultado ser un hecho sorprendente, pues

25.

5. es conocido que solamente el pentacloruro de fósforo produce semejante transformación, que además no es posible ejecutar con la p-hidroxifenilglicina porque el oxiclорuro de fósforo liberado se combina con el hidróxilo, circunstancia que no se presenta en el caso de las clorocazolínas, permitiendo así utilizar la mezcla de reacción resultante, sin separación previa del cloruro del aminoácido. - - - - -

10. Una importante ventaja supone el utilizar una mezcla de reacción recién preparada, pues es sabido que los cloruros de ácido experimentan con el tiempo serias transformaciones por envejecimiento que en el caso de los sólidos, caso de  $\alpha$  las fenilglicinas, se agregan las partículas presentando menor superficie activa. - - - - -

15. Si bien en el caso de los cloruros-hidrocloruros de fenilglicinas, se logra la obtención de  $\alpha$ -aminobencil penicilinas y cefalosporinas, también se producen dipéptidos no deseables, por ello son preferidos los  $\alpha$ -metilensaminofenilacéticos en la forma de sales sódicas, evitándose dipéptidos indeseables al resultar exclusivamente los metilén derivados  
20. de  $\alpha$ -aminobencil penicilinas y cefalosporinas, las cuales rápidamente liberan el grupo  $\alpha$ -amino por un simple tratamiento a pH 2. Se ha visto que con estos compuestos de N-metilenfenilglicina es preferible operar de acuerdo al método A  
25. y la mezcla de reacción que resulta es utilizada como tal mezcla. - - - - -

Para facilitar la comprensión de las precedentes

ideas se describe, seguidamente, unos ejemplos de realización del presente procedimiento, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovisto de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita. - - - - -

5.

EJEMPLO I.-

Cloruro de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina.

A una solución de 2-oxazolidinona (87,0 g; 1,0 mol.) en cloruro de metileno (1.000 ml.), con buena agitación y refrigeración, se adiciona de una vez el pentacloruro de fósforo (208,2 g; 1,0 mol). Inicialmente se produce una solución y casi inmediatamente precipita un sólido blanco, cuajándose la masa. La mezcla se continúa agitando a 5<sup>o</sup> durante 30 m., luego se filtra y el sólido secado rinde el compuesto del título (138,4 g; R = 97,5%). Presenta descomposición térmica entre 105-150<sup>o</sup>. El espectro IR ( $KBr_T$ ) muestra ausencia de banda carbonílica y presenta un registro a unos 1600  $cm^{-1}$  debido al grupo  $>C = \overset{+}{N} <$ . Análisis calculado para  $C_3H_4NOCl \cdot ClH$ : 23,26% C, 9,86% N y 49,93% Cl; hallado 23,20% C; 9,81% N y 50,01 % Cl. - - - - -

10.

15.

20.

EJEMPLO II.-

Cloruro de 4-metil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina

A una solución de 4-metil-2-oxazolidinona (101,0g ; 1,0 mol) en cloruro de metileno (500 ml) con agitación y a -10<sup>o</sup>, se adiciona otra solución de fosgeno (99,0g. ; 1,0 mol) en clo-

25.

- ruro de metileno y enfriada a  $-5^{\circ}$ . Después de la adición, la mezcla es agitada durante 120 m., y el sólido filtrado y secado, rinde el compuesto del título ( $14^{\circ}$ , R; R=95,4%). Presenta descomposición térmica entre 100-140°. El espectro IR ( $\text{KB}_x$ ) muestra ausencia de banda del grupo carbonilo, y presenta un registro a unos  $1600 \text{ cm}^{-1}$  debido al grupo  $>\text{C} = \overset{+}{\text{N}}<$ . Análisis calculado para  $\text{C}_4\text{H}_6\text{NOCl} \cdot \text{ClH}$ : 30,80% C; 8,97% N y 45,45% Cl; hallado 30,76% C; 8,90% N y 45,70% Cl. - - - -

EJEMPLO III.-

10. Cloruro de 5-metil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina

Una solución de 5-metil-2-oxazolidinona (1,0 mol) en cloruro de metileno, se trata de forma similar al ejemplo 1°, rindiendo el compuesto del título con análogo rendimiento. Presenta descomposición térmica entre 100-145°. El espectro IR

15. ( $\text{KB}_x$ ) muestra ausencia de banda del grupo carbonilo, y presenta registro a unos  $1600 \text{ cm}^{-1}$  debido al grupo  $>\text{C} = \overset{+}{\text{N}}<$ . Análisis calculado para  $\text{C}_4\text{H}_6\text{NOCl} \cdot \text{ClH}$ : 30,80% C; 8,97% N y 45,45% Cl; hallado 30,72% C; 8,91% N y 45,71% Cl. - - - - -

EJEMPLO IV.-

20. Cloruro de 5-etil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina

Una solución de 5-etil-2-oxazolina (1,0 mol), se trata de forma similar al ejemplo II, substituyendo el cloruro de metileno por igual cantidad de cloroformo, rindiendo el compuesto del título con rendimiento idéntico. Presenta descomposición

25. térmica entre 110-150°. El espectro IR ( $\text{KB}_x$ ) muestra ausen-

cia de banda de grupo carbonilo, y un registro a unos 1600  $\text{cm}^{-1}$  debido al grupo  $\text{>C} = \overset{+}{\text{N}}\text{<}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_5\text{H}_8\text{NOCl} \cdot \text{ClH}$ : 35,31% C; 8,23% N y 41,69% Cl; hallado 35,27% C; 8,20% N y 41,58% Cl. - - - - -

5. EJEMPLO V.-

Cloruro de 5-etil-4-metil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina.

A la solución de 5-etil-4-metil-2-Oxazolidinona (1,25g; 0,01 mol) en cloruro de metileno (15 ml), en agitación y refrigeración a 0°, se añade de una sola vez el pentacloruro de fósforo (2,08 g, 0,01 mol). El precipitado blanco se filtra y seca, rindiendo el compuesto del título (1,72 g; R=95,3%). Presenta descomposición térmica entre 102-148°. El espectro IR ( $\text{KBr}_2$ ) muestra ausencia de banda del grupo carbonilo, y un registro a unos 1600  $\text{cm}^{-1}$  debido al grupo  $\text{>C} = \overset{+}{\text{N}}\text{<}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NOCl} \cdot \text{ClH}$ : 37,80% C; 7,77% N y 39,37% Cl.; hallado 37,75% C; 7,71% N y 40,01% Cl. - - - -

EJEMPLO VI.-

Cloruro de 5,5-dimetil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina.

Una solución de 5,5 dimetil-2-oxazolidinona (11,31 g; 0,1 mol) en cloruro de metileno (50 ml) se trata de manera similar al ejemplo II, resultando el compuesto del título (15,65 g; R = 93,2%). Presenta descomposición térmica entre 100-130°. Espectro IR ( $\text{KBr}_2$ ) muestra ausencia de banda carbonílica, y presenta un registro a unos 1600  $\text{cm}^{-1}$  debido al grupo  $\text{>C} = \overset{+}{\text{N}}\text{<}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_5\text{H}_8\text{NOCl} \cdot \text{ClH}$ : 35,74

% C; 8,33% N y 42,19% Cl; hallado 35,69% C; 8,30% N y 42,10% Cl. -----

EJEMPLO VII.-

Cloruro de 5,5-distil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolona.

5. La solución 5,5 dietil-2-oxazolidinona (13,21g; 0,1 mol) en cloroformo (100 ml) se trata de forma similar al ejemplo I, utilizando pentacloruro de fósforo (0,1 mol). El sólido precipitado, lavado y secado rinde el compuesto del título (18,90 g; R=96,4%). Presenta descomposición térmica entre 105-150°. Espectro IR ( $KBr_p$ ) muestra ausencia de banda carbonílica, y presenta un registro a unos  $1600\text{ cm}^{-1}$  debido al grupo  $\begin{matrix} + \\ >C = N < \end{matrix}$ . Análisis calculado para  $C_7H_{10}NOCl \cdot ClH$ : 42,87% C; 7,14% N y 36,16% Cl; hallado 42,77% C; 7,04% N y 36,01% Cl. -----
- 10.

15. EJEMPLO VIII.-

Cloruro de 4,4-dimetil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolona.

- La solución de 4,4 dimetil-2-oxazolidinona (0,1 mol), se trata de forma similar al ejemplo 6, utilizando en lugar de fósforo, pentacloruro de fósforo (20,8 g; 0,1 mol), resultando un sólido insoluble, que separado y secado rinde el compuesto del título con rendimiento similar (15,80 g; R = 94,0%). Presenta descomposición térmica entre 100-125°. Espectro IR ( $KBr_p$ ) muestra ausencia de grupo carbonilo, y presenta un registro a unos  $1600\text{ cm}^{-1}$  debido al grupo  $\begin{matrix} + \\ >C = \\ < \end{matrix}$ . Análisis calculado para  $C_5H_8NOCl \cdot ClH$ : 35,74% C; 8,33% N y 42,19% Cl; hallado 35,68% C; 29% N y 39,88% Cl.-
- 20.
- 25.

EJEMPLO IX.-

Cloruro de 3-metil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina.

5. Se disuelve 3-metil-2-oxazolidinona (99,24 g, 1,02 mol) en cloruro de metileno (700 ml) y con buena agitación, refrigerando a 10° se añaden de una vez pentacloruro de fósforo (208,2g ; 0,1 ml). Una vez se espesa la masa, se agrega benceno (400 ml) y se continúa agitando durante 30 m. El sólido separado por filtración en atmósfera de nitrógeno y secado en vacío, rinde el compuesto del título (152,2 g; R = 98,2%).
10. Presenta descomposición térmica entre 120-150°. El espectro IR ( $KBr_2$ ) muestra ausencia de banda carbonílica, y presenta un registro a unos 1600  $cm^{-1}$  debido al grupo  $>C = N^+$ . Análisis calculado para  $C_4H_7NOCl_2$ : 30,79% C; 8,97% H, y 45,44% Cl hallado 30,80% C; 8,89% H y 45,40% Cl. - - - - -

15. EJEMPLO X.-

Cloruro de 4-fenil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolina.

20. Una solución de 4-fenil-2-oxazolidina (16,31 g; 0,1 mol) se trata de forma similar al ejemplo IX utilizando la proporción correspondiente de disolventes y pentacloruro. El sólido separado rinde el compuesto del título (20,82 g; R = 95,5%). Presenta descomposición térmica entre 140-150°. El espectro IR ( $KBr_2$ ) muestra ausencia de banda carbonílica, y presenta un registro a unos 1600  $cm^{-1}$  debido al grupo  $>C = N^+$ . Análisis calculado para  $C_9H_8NOCl \cdot ClH$ : 49,96% C; 6,42% H y 32,51% Cl; hallado 49,18% C; 6,43% H y 32,20% Cl.-
- 25.

EJEMPLO XI.-

Cloruro de 5-fenil-2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolona.

5. Una solución de 5-fenil-2-oxazolidinona (3,26 g; 0,02 mol) se trata de forma similar al ejemplo IX, con la proporción correspondiente de disolventes y pentacloruro; el sólido precipitado y separado rinde el compuesto del título (4,00 g; R = 96,2%). Presenta descomposición térmica entre 135-150°. El espectro IR (KBr) muestra ausencia de grupo carbonilo y presenta un registro a unos 1600  $\text{cm}^{-1}$  debido al grupo  $\text{C}=\text{N}$ .
10. Análisis calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NOCl}$ . C: 49,56%; H: 6,42% N y 32,51% Cl; hallado 49,21% C; 6,41% N y 32,35% Cl. - - - - .

EJEMPLO XII.-

$\alpha$ -aminoarcepenicilina

15. La suspensión de D (-) fenilglicina (3,02 g; 0,02 mol) en cloruro de metileno (20 ml) en agitación y refrigeración a 5-10° se trata con cloruro de 4-metil-2-cloro-oxazolona (ejemplo 2) que es adicionado de una vez. Después de 15 m, resulta una suspensión que se vierte sobre una solución controlada a cero grados de éster silílico de 6-APA preparada de
20. acuerdo a la patente española nº 411.867 con: 6-APA (4,32 g; 0,02 mol) cloruro de metileno (40 ml), trietilamina (1 ml), beta-picolina (2 ml) y 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona (TMSO-5,6 ml; 0,035 mol). - - - - -
25. Transcurridos 30 m de agitación se añade agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta pH 2, se decanta la fase acuosa y se

ajusta el pH 4,9 con hidróxido sódico, enfriando a cero grados. El sólido precipitado, filtrado y lavado con acetona, rinde el compuesto del título (6,4 g; R = 30%) en forma de trihidrato. Caracterizado por espectro IR y RF con el de una muestra pura. Purosa determinada por actividad óptica (975 $\mu$ g/mg). - - - - -

EJEMPLO XIII.-

*p*-amino-*p*-hidroxifenilpenicilina

La preparación se conduce de forma similar al ejemplo 12, substituyendo la fenilglicina por *p*-hidroxifenilglicina (3,24 g; 0,02 mol) y el cloruro de 4-etil-2-cloro-oxazolona por el cloruro de 5-etil-4-etil-2-cloro-oxazolona (ejemplo V) controlando la temperatura a -5° resultando el compuesto del título con rendimiento análogo. Caracterizado por espectro IR y RF con el de una muestra pura. Purosa determinada por bioensayo (985  $\mu$ g/mg). - - - - -

EJEMPLO XIV.-

Ácido 7 (*o*-amino-fenilacetamido)-cefalosporínico.

A la suspensión de sal sódica de D (-), N-metilfenilglicina (3,70 g; 0,02 mol) en cloruro de metileno (20 ml) con agitación y refrigeración a -5°, se adiciona de una vez cloruro de 3-etil-2-cloro-oxazolona (3,12 g; 0,02 mol) (ejemplo IX). Después de 15 m, la suspensión resultante se vierte sobre 7-ACA (4,24 g; 0,02 mol) en cloruro de metileno (50 ml) y *gamma*-picolina (2,5 ml) a la temperatura de -10°; transcurridos 60 m., se añade agua (50 ml) y ácido clorhídrico

drico hasta pH 2, a continuación se separa de la fase acuosa y ajusta a pH 5,8 con hidróxido sódico, rindiendo el compuesto del título (6,23 g; R = 90%). Caracterizado por espectro IR y pureza determinada por actividad óptica (993 $\mu$ g/mg).

5. EJEMPLO XV.-

Ácido-7 (d-amino-fenilacetamido)-desacetoxicofofosforénico.

10. A una suspensión de sal sódica de D (-), N-metilenfenilglicina (3,70 g; 0,02 mol) en cloruro de metileno (20 ml) enfriada a -15°, se añade cloruro de 3-metil-2-cloro-oxazolina (3,12 g; 0,02 mol) (ejemplo IX). Después de 15 m., se vierte sobre una solución de éster silílico de 7-ADCA preparada según la patente española n° 411.867, con 7-ADCA (4,28g; 0,02 mol) cloruro de metileno (50 ml), trietilamina (1ml), quinoleína (3 ml) y THSO (5,6 ml; 0,035 mol). Transcurridos 30 m. de agitación a 15°, se añade agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta pH 2, se decanta la fase acuosa de la orgánica y a 30° se ajusta el pH 4,2. El sólido precipitado, filtrado y lavado con acetona, rinde el compuesto del título (6,74 g; R = 92%) en forma de mono hidrato. Caracterizado por espectro IR y Rf con el de una muestra pura. Pureza determinada polarimótricamente (978 $\mu$ g/mg). - - - - -
15. La sal sódica de N-metilenfenilglicina, de este y anteriores ejemplos se preparó tratando una suspensión de fenilglicina (0,1 mol) en metanol (40 ml) donde se disolvió hidróxido sódico (0,1 ml) y con agitación fue añadido paraformaldehído (0,2 mol). La solución así obtenida, diluida con metilsobu-
- 20.
- 25.

tiloetona (20 ml) se concentró a presión reducida y la mezcla resultante diluida en acetona, rindió la sal sódica de N-metilfenilglicina con rendimiento del 90%. - - - - -

EJEMPLO XVI.-

5.  $\alpha$ -amino-p-hidroxibencilpenicilina.

A la solución de éster silílico, preparada con 6-APA (4,32 g 0,02 mol) en cloruro de metileno (30 ml), trietilamina (0,5 ml), tributilamina (7,40 g; 0,04 mol) y THFO (4,12 ml; 0,026 mol) se adiciona ácido p-hidroxio- $\alpha$ -hexaminfenilacético (6,90 g; 0,02 mol). La mezcla enfriada a  $-5^{\circ}$  y en agitación, se añade cloruro de 2-cloro-oxazolina (2,83 g; 0,02 mol) preparada según el ejemplo I. Después de 30 m de agitación a cero grados, se adiciona agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta constancia de pH 2. La fase acuosa decantada, es ajustada a pH 4-4,5 con hidróxido sódico y el sólido precipitado se filtra y lava con acetona, rindiendo el compuesto del título (6,80 g; R = 88,5 %). Caracterizado por espectro IR y Rf con el de una muestra pura y riqueza determinada yodometricamente (978 $\mu$ g/mg). - - - - -

10.

15.

20.

EJEMPLO XVII.-

Éster metoxipivalico de  $\alpha$ -amino-bencilpenicilina

La suspensión de D (-), N-metilfenilglicina (3,70 g; 0,02 mol) se trata de forma similar al ejemplo 14, utilizando en lugar de cloruro de 3-metil-2-cloro-oxazolina, el cloruro de 5,5 dimetil-2-cloro-oxazolina (3,24 g; 0,02 mol) (ejemplo

25.

5. VI), y la mezcla se vierte sobre éster metoxipiválico del hidrocioruro de 6-APA (7,34 g; 0,02 mol), en cloruro de metileno (60 ml) y n-otilpiperidina (4,52 g; 0,04 mol) a la temperatura de cero grados. Después de 60 m. de agitación, se lava con agua y la fase orgánica se extrae con agua (25 ml) y ácido clorhídrico hasta pH 2; la fase acuosa de decanta se ajusta a pH 6 con hidróxido sódico y extrae con metilisobutilcetona. Los extractos reunidos (100 ml) y secados, se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno enfriando a cero grados. El producto precipitado se filtra y lava con n-heptano, rindiendo el compuesto del título en la forma de hidrocioruro (8,60 g; R = 86,0%). Caracterizado por espectro IR y pureza determinadas mediante yodometría (987 µg/mg). - - - - -
- 10.

15. EJEMPLO XVIII.-

Éster metoxipiválico de D(-)α-azidobencilpenicilina.

20. A una solución de éster metoxipiválico de 6-APA preparada con hidrocioruro (7,34 g; 0,02 mol) en cloruro de metileno (60 ml) y trietilamina (2,80 ml; 0,02 mol) se filtra y añade ácido D(-)α-azidofenilacético (3,54 g; 0,02 mol) y enfriada a -5° se adiciona cloruro de 5-fenil-2-cloro-oxazolina (4,36 g; 0,02 mol) (ejemplo XI), a continuación se vierte gradualmente trietilamina (5,60 ml; 0,04 mol) y se tiene 60 m en agitación a cero grados. La mezcla se trata con
25. agua (20 ml), se decanta la fase orgánica y seca con sulfato sódico anhidro; después de concentrar la solución a pre-

5. sión reducida, se vierte sobre n-heptano (100 ml) y el producto con aspecto de goma precipitado, se redissuelve en la mínima cantidad de isopropanol y diluye con éter, precipitando el compuesto del título (8,62 g; R = 86,0%). Caracterizado por espectro IR con el de una muestra pura y riqueza determinada por yodometría (982µg/mg). - - - - -

EJEMPLO XIX.-

D(-)α-azidobencilpenicilina.

10. A una solución de éster silílico preparada con 6-APA (0,02 mol) de forma similar al ejemplo 12, se añade ácido D(-)α-azido fenilacético (3,45 g; 0,02 mol) y a la temperatura de -5°, con refrigeración y agitación, se añade cloruro de 5-metil-2-cloro-oxazolina (3,12 g; 0,02 mol) (ejemplo III).  
 15. Después de 15 m a cero grados se añade beta-picolina (2 ml) y se continua la agitación durante 15 m más; luego se trata la masa con agua (20 ml) ajustando a pH 2 y a la fase orgánica decantada y secada con sulfato sódico anhidro se añade solución de 2-etilhexanoato sódico en metilisobutilostona (5 ml al 44,7%) diluyendo a continuación con n-heptano (200 ml); el precipitado separado y secado rinde la sal sódica del compuesto del título (7,45 g; R = 93,5%). Caracterizado por espectro IR y riqueza determinada por polarimetría (997µg/mg). - - - - -

EJEMPLO XX.-

25. Acido 6 (3,0-clorofenil-5-metil-4-isoxazolilcarboxiamido) penicilánico.

- Una suspensión de ácido 3,0-clorofenil-5-metil-4-isoxazolil-carboxílico (5,20 g; 0,02 mol) en cloruro de metileno (20 ml) a cero grados, se añade beta-picolina (1,86 g; 0,02 mol) y a la solución resultante de la sal se adiciona cloruro de
5. 2-cloro-oxazolina (2,83 g; 0,02 mol). La solución resultante se vierte sobre otra de éster silílico de 6-APA preparada con: 6-APA (4,32 g; 0,02 mol) cloruro de metileno (20 ml), trietilamina (1,0 ml), quinoleína (2,35 ml; 0,02 mol) adicionando a continuación de su preparación metilisobutilcetona (40 ml). Se agita durante 15 m a 5°, luego se añade solución acuosa de cloruro sódico al 5% (40 ml) y ajustado el pH 1 con ácido clorhídrico se decanta la fase orgánica. Después de secar con sulfato sódico y a los líquidos filtrados se añade solución de 2-etilhexanoato sódico
10. al 44,5% (8 ml), cuajándose la masa. El precipitado recuperado por filtración y lavado con metilisobutilcetona rinde la sal sódica del compuesto del título (7,70 g; R = 93, 0%). Caracterizado por espectro IR con el de una muestra pura y riqueza determinada por polarimetría (998 µg/mg). - -
15. 20. Describas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta
25. en la siguiente. - - - - -

NOTA

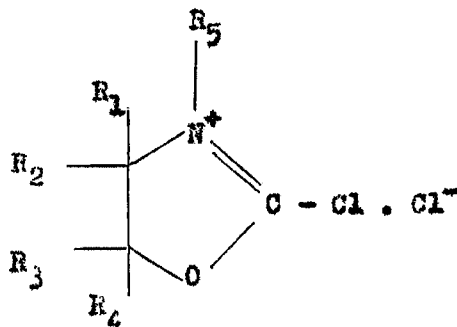
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de cloruros

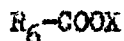
5. de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas, caracterizado por hacer reaccionar una 2-oxazolidinona en un solvente orgánico, con pentacloruro de fósforo o con fosgeno, para obtener un cloruro de un compuesto de la fórmula: - - - - -

10.



15. donde  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  son hidrógenos o grupos alquilo de bajo peso molecular o núcleos aromáticos, el cual se hace reaccionar con un compuesto carboxílico de la fórmula general: - - - - -

20.

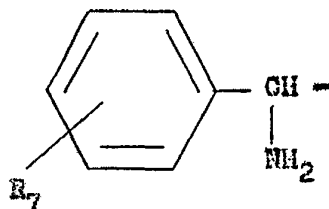


siendo X un hidrógeno, un metal alcalino, una amina terciaria o un grupo 6-aminopenicilánico (6-APA), 7-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA) 7-cefalosporánico (7-ACA) y  $R_6$  un

resto aromático, alcanoaromático o heterocíclico, procedien-  
do según una de las alternativas: - - - - -

A) 1.- Para X hidrógeno y R<sub>6</sub> un resto con la fórmula:  
- - - - -

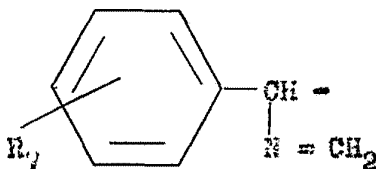
5.



siendo R<sub>7</sub> hidrógeno u hidroxilo, y la mezcla de reacción se  
combina con un éster de 6-APA y una base terciaria. - - -

10.

2.- Para X sodio y R<sub>6</sub> un resto con la fórmula: - - -



teniendo R<sub>7</sub> la significación dada anteriormente, y la mez-  
cla de reacción se combina con 7-ACA, o con un éster de 6-  
-APA ó 7-ADCA, o una base terciaria, después se trata a pH  
2 con ácido clorhídrico y luego se ajusta a pH 4-4,9. - - -

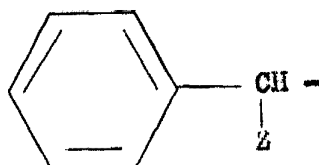
15.

20.

B) Para X n-etilpiperidina o trietilamina y R<sub>6</sub> un  
grupo 2,6 dimetoxifenil, ó 3 (2, clorofenil)-5-metil-4-iso-  
xazolil, junto con un éster de 6-APA, y una base terciaria,  
es tratada con ácido clorhídrico a pH 2 y la fase orgánica  
separada, secada y tratada con 2-etilhexanoato sódico es di-  
luída en n-heptano. - - - - -

C) Para X un éster de 6-APA o de 7-ADCA y R<sub>6</sub> un res-  
to de fórmula: - - - - -

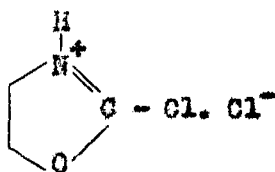
5.



siendo Z un grupo azido, o hexamino (urotropina), se ajusta  
con dos equivalentes de una picolina o quinoleina, luego se  
10. trata con ácido clorhídrico a pH 2 y después con 2-etilhexa-  
noato sódico. - - - - -  
para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

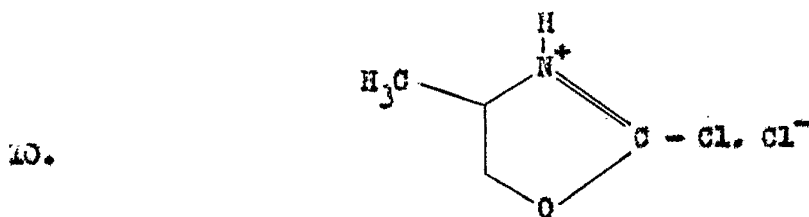
2.- Procedimiento para la preparación de cloruros  
de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas y su aplicación a la producción  
15. de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación pri-  
mera, caracterizado por utilizar ésteres del 6-APA y 7-ADCA,  
como los ésteres silílicos y metoxipiválicos, con bases ter-  
ciarias como las picolinas, quinoleina, trietilamina, tribu-  
tilamina, tripropilamina n-etilpiperidina, n-etilmorfolina  
20. y que se hace reaccionar según las alternativas A, B y C,  
para obtener penicilinas y cefalosporinas. - - - - -

3.- Procedimiento para la preparación de cloruros  
de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas y su aplicación a la producción  
de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación pri-  
25. mera, de un compuesto de fórmula: - - - - -



a partir de 2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

5. 4.- Procedimiento para la preparación de cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolininas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera de un compuesto de la fórmula: - - - - -



a partir de 4-metil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

15. 5.- Procedimiento para la preparación de cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolininas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera de un compuesto de fórmula: - - - - -



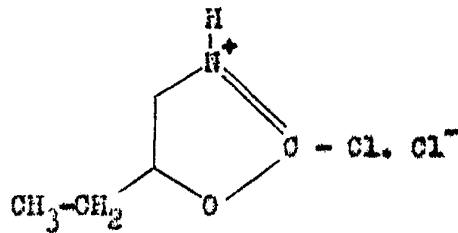
a partir de 5-metil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B y C,

25.

para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

6.- Procedimiento para la preparación de cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolidinas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera, de un compuesto de fórmula: - - - - -

5.



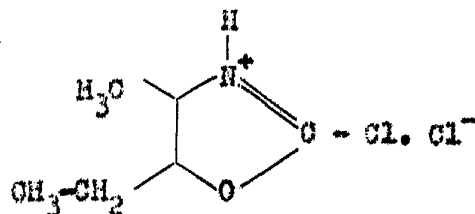
10.

a partir de 5-etil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carbonílico mediante una de la alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

7.- Procedimiento para la preparación de cloruros

15.

de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolidinas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera, de un compuesto de fórmula: - - - - -



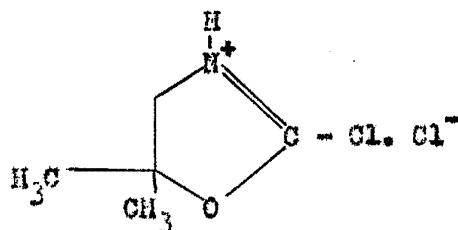
20.

a partir de 4-metil-5-etil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de la alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

25.

8.- Procedimiento para la preparación de cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolidinas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera, de un compuesto de fórmula: - - - - -

5.

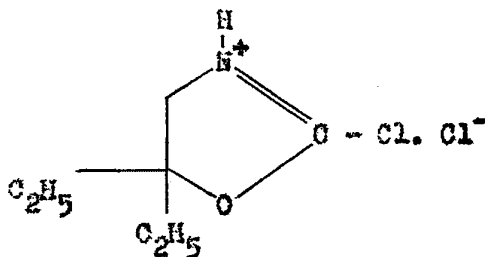


a partir de 5,5 dimetil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

10.

9.- Procedimiento para la preparación de cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolidinas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera, de un compuesto de fórmula: - - - - -

15.



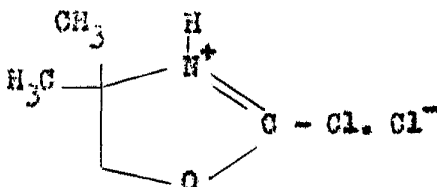
20.

a partir de 5,5 dietil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

10.- Procedimiento para la preparación de cloruros

de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera, de un compuesto de fórmula: - - - - -

5.

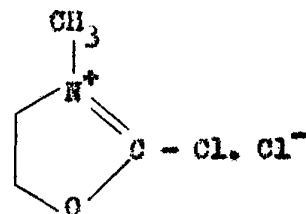


a partir de 4,4 dimetil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

10.

11.- Procedimiento para la preparación de cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera, de un compuesto de fórmula: - - - - -

15.



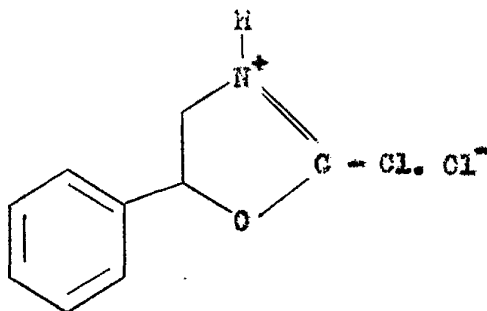
a partir de 3-metil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

20.

12.- Procedimiento para la preparación de cloruros de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolinas y su aplicación a la produc-

ción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera, de un compuesto de fórmula: - - - - -

5.

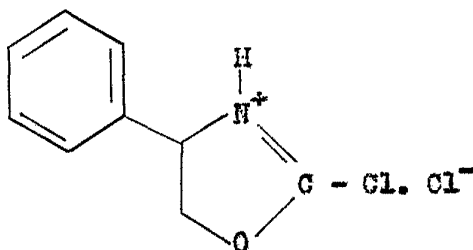


a partir de 5-fenil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B y C, para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

10.

13.- Procedimiento para la preparación de cloruro de 2-cloro- $\Delta_2$ -oxazolininas y su aplicación a la producción de penicilinas y cefalosporinas según la reivindicación primera, de un compuesto de fórmula: - - - - -

15.



20.

a partir de 4-fenil-2-oxazolidinona con pentacloruro de fósforo o con fosgeno y que se hace reaccionar con un ácido carboxílico mediante una de las alternativas A, B, y C para obtener una penicilina o cefalosporina. - - - - -

14.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE CLORU-  
ROS DE 2-CLOHO- $\Delta_2$ -OXAZOLINAS Y SU APLICACIÓN A LA PRODUC-  
CIÓN DE PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la  
presente memoria que consta de treinta y una hojas, folia-  
das y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 20 DIC. 1973

P.A. M. Curcoll Suñol

