



Int. Cl.: CO7D

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

**428916**

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS

Indiana 46206 Estados Unidos

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE ACIDO 2-AZETIDINSULFENICO.

Precedencia: Patente estadounidense n.º 385.368 del 3-8-1973

IN



1

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar ácido 3R-ftalimido-1-(1'S-p-nitrobenciloxycarbonyl-2'-metil-prop-2'-enilo)-4-oxo-2-azetidinsulfénico.

5

La invención proporciona un procedimiento de preparación del compuesto de ácido 2-azetidinsulfénico, identificado antes, por calefacción de 6-ftalimido-2,2-dimetilpenan-1-oxido-3-carboxilato de p-nitrobencilo en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 60 minutos.

10

Los antibióticos de cefalosporina han alcanzado recientemente un éxito considerable como agentes terapéuticos para tratamiento de enfermedades infecciosas del hombre.

15

Uno de los métodos de producción de antibióticos de cefalosporina supone la transformación química de una penicilina. Este método ha sido descubierto por Morin y Jackson (Pat. U.S. Nº 3.275.626) quienes describen y reivindican un procedimiento para transformar un ester de sulfóxido de penicilina a un ester de desacetoxicefalosporina. Después, se han hecho mejoras sobre este procedimiento de Morin-Jackson. Robin D.G. Cooper ha encontrado que el empleo de ciertos disolventes carboxamidas terciarias (Pat. Británica Nº 1.204.972) o ciertos disolventes sulfonamidas terciarias dirigen la transposición térmica de los esteres de sulfóxido de penicilina más específicamente hacia la producción de los correspondientes esteres de desacetoxicefalosporina y permiten el uso de temperaturas más bajas. Hatfield (Pat. U.S. Nº 3.591.585) introduce una mejora a las contribuciones de Cooper al encontrar que la transformación de un

20

25

30



1 ester de sulfóxido de penicilina a un ester de desacetoxice  
falosporina por calefacción en condiciones ácidas en presen  
cia de un disolvente de carboxamida terciaria puede mejorar  
se todavía más realizando la reacción en presencia de un áci  
5 do sulfónico y un medio para separar o inactivar el agua  
presente en la mezcla de reacción.

El mecanismo postulado por la Patente U.S. Nº  
3.275.626 para la transformación del ester de sulfóxido de  
penicilina en un ester de desacetoxicefalosporina es el de  
10 formación de un ácido sulfénico que supone la escisión del  
enlace S-C<sub>2</sub>. Este mecanismo se ha establecido ahora en for  
ma concluyente, y se ha demostrado además (R. D. G. Cooper,  
J.A.C.S., 92, (1970) pp. 5010-5011) que, bajo las condicio  
nes de reacción, se establece un equilibrio térmico entre el  
15 material sulfóxido de partida y el ácido sulfénico interme  
diario.

Se considera que el ácido sulfénico es un inter  
mediario fugaz e inestable. Después de su formación a partir  
del sulfóxido de penicilina inicial, vuelve al sulfóxido de  
20 penicilina original o queda dirigido a la deseada desaceto  
xicefalosporina. Nunca se ha aislado intacto de la mezcla de  
reacción de expansión de anillo y no se conoce ningún méto  
do por el que pudiera ser aislado. Se cree que es solamente  
un intermediario de reacción, fugaz e inestable.

25 Recientemente, se ha descubierto que es posible  
atrapar el intermediario de ácido sulfénico durante la ex  
pansión de anillo de sulfóxido de penicilina por conversión  
del ácido sulfénico a su correspondiente ester silílico. Es  
30 to se consigue calentando el sulfóxido de penicilina en pre  
sencia de un agente de sililación que reaccione con el in-

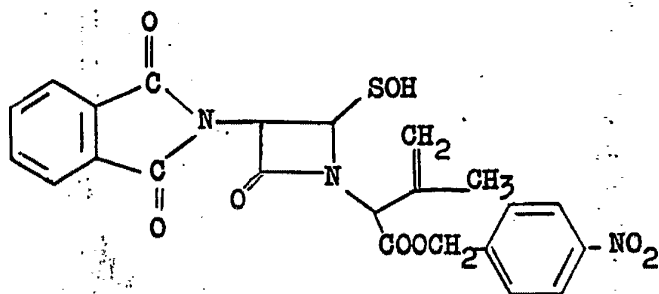


1974

1       intermediario de ácido sulfénico para obtener el ester azeti-  
din-2-sulfenato de sililo. El ester silflico estable, en el  
tratamiento con ácido, se cicla entonces para dar el desea-  
do compuesto de desacetoxicefalosporina.

5               Se ha descubierto ahora que puede aislarse in-  
tacto un ácido sulfénico tal como el ácido 3R-ftalimido-1-  
(1'S-p-nitrobenciloxycarbonil-2'-metilprop-2'-enil)-4-oxo-  
2-azetidinsulfénico de la siguiente fórmula

10



Fórmula I

15

El compuesto de Fórmula I se prepara a partir  
del correspondiente ester p-nitrobencilico del 6-ftalimido  
penicilinsulfóxido (6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-oxido-3-  
carboxilato de p-nitrobencilo). Se calienta el ester p-nitro  
20       bencilico en un disolvente inerte a una temperatura de apro-  
ximadamente 60°C a aproximadamente 150°C durante el tiempo  
suficiente para conseguir la escisión del enlace S-C<sub>2</sub>. Esto  
ocurre, por lo general al cabè de 5 a 60 minutos aproxima-  
mente, dependiendo el tiempo de reacción de la temperatura  
25       particular empleada. Al aumentar la temperatura de reacción,  
por lo general, disminuye el tiempo necesario para la reac-  
ción. Se prefiere un tiempo de reacción de aproximadamente  
10 a aproximadamente 20 minutos.

30

Se ha encontrado que el intermediario ácido sul-  
fénico libre generado por calefacción del sulfóxido de p-ni



1        trobencil-6-ftalimidopenicilina puede aislarse facilmente  
de la mezcla de reacción si se recoge el producto antes de  
exponerlo a un medio ácido que provocaría el cierre del an  
llo del ácido sulfénico bien volviendo al sulfóxido de peni  
5        cilina o bien dando la desacetoxicefalosporina.

Puede ser empleado cualquier disolvente inerte  
adecuado. Son disolventes adecuados aquellos que tienen un  
punto de ebullición por lo menos tan alto como la temperatu  
ra de reacción y que incluyen, por ejemplo, hidrocarburos  
10        aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidro-  
carburos halogenados tales como tetracloruro de carbono,  
clorobenceno, bromoformo, bromobenceno, 1,2--dicloroetano,  
1,2-dibromoetano y similares; ésteres, tales como acetato  
de etilo, acetato de butilo y similares; cetonas, tales co-  
15        mo metiletilcetona, y similares; y cualquier otro disolven-  
te inerte apropiado. Los disolventes preferidos son los que  
tienen un punto de ebullición dentro del intervalo de tempe  
raturas a las que tiene lugar la reacción, pudiendose con  
ello mantener la mezcla de reacción a reflujo mientras se  
20        mantiene el control de la temperatura.

Al calentar el sulfóxido de la p-nitrobencil-6-  
ftalimidopenicilina para alcanzar la escisión del enlace  
S-O<sub>2</sub>, la mezcla de reacción resultante contiene generalmen-  
te una mezcla del ácido sulfénico producto y del sulfóxido  
25        de partida. El aislamiento del ácido sulfénico puede llevar  
se a cabo por las técnicas convencionales y, preferiblemen-  
te, por recristalización fraccionada. Por ejemplo, el ácido  
sulfénico producto puede aislarse de la mezcla de reacción  
que contiene sulfóxido sin reaccionar por evaporación del  
30        disolvente de la mezcla de reacción, recristalización del re

1 siduo de una mezcla de acetato de etilo y eter etílico para  
separar la mayor proporción del sulfóxido que no ha reac-  
cionado, evaporación del filtrado de recristalización a se-  
quedad, y recristalización del residuo de una mezcla de clo-  
5 ruro de metileno y ciclohexano para obtener ácido sulfénico  
como producto puro.

Como ya se ha señalado, al someter el ácido sul-  
fénico a un medio ácido, se provoca la ciclación del ácido  
sulfénico. El producto ciclado es el ester p-nitrobencílico  
10 del ácido 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, en ma-  
yor o menor cantidad según las condiciones empleadas. Se pue-  
den emplear cualquiera de los ácidos mencionados en la Pat.  
U.S. Nº 3.275.626 de Morin y Jackson. Se prefiere emplear un  
ácido sulfónico y mejor un ácido metanosulfónico.

15 El 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de  
p-nitrobencilo así obtenido puede convertirse fácilmente a  
una cefalosporina con actividad antibiótica.

Según un procedimiento descubierto recientemente,  
20 te, la función ftalimida puede eliminarse por la secuencia  
de operaciones que incluye la hidrólisis alcalina para con-  
seguir la ruptura parcial hasta conseguir la cadena lateral  
del ácido ftalámico. Esto se puede efectuar por un método  
como el descrito por Sheehan y otros en Journal of the Ameri-  
can Chemical Society, 73, (1951), pp. 4367-4372.

25 El derivado de ácido ftalámico resultante se des-  
hidrata entonces para dar el correspondiente compuesto de  
ftalisoimida. La estructura de ftalisoimida puede obtenerse  
por tratamiento del ácido ftalámico con un agente deshidra-  
tante, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida. La deshi-  
30 dratación se lleva a cabo por tratamiento del ácido ftalámi



1950. 1974

1 co con una cantidad equivalente de agente deshidratante en un medio inerte a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas.

5 La ftalisoimida resultante se rompe para dar la 7-aminodesacetoxicefalosporina libre por reacción de la fta lisoimida con hidrazina. La reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de ftalisoimida e hidrazina. Se hace reaccionar la mezcla en un disolvente orgánico inerte a una temperatura de aproximadamente -76°C a aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos. Con esto se forma un complejo que se descompone por calefacción de la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C o por adición de un ácido a la mezcla de reacción. Cuando se emplea calor se recupera la 7-aminocefalosporina libre como tal, y cuando se emplea ácido, se recupera la 7-aminocefalosporina en forma de su correspondiente sal de adición.

20 La 7-aminocefalosporina puede acilarse con cualquiera de las diversas cadenas laterales conocidas según los métodos convencionales para obtenerse una cefalosporina que contiene una función 7-acilamido determinada, por ejemplo fenilglicilamido.

25 Se obtiene así una cefalosporina de actividad antibiótica a partir de la cefalosporina así acilada por ruptura de la fracción p-nitrobencílica en el grupo 4-carboxílico de la cefalosporina. La desesterificación se puede llevar a cabo según técnicas conocidas que incluyen, por ejemplo, el tratamiento de ester p-nitrobencílico con un ácido

30



1 tal como el ácido trifluoracético, ácido clorhídrico y simi-  
lares, o con zinc y un ácido, tal como ácido fórmico, ácido  
acético o ácido clorhídrico. También se puede llevar a cabo  
5 por hidrogenación del ester en presencia de paladio, rodio  
o un compuesto de ellos, en suspensión o en un soporte como  
sulfato de bario, carbón, alúmina o similares.

Un antibiótico particular que puede obtenerse  
con el anterior procedimiento es la cefalexina que es el áci-  
do 7-fenilglicilamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

10 Ejemplo 1.

Preparación de ácido 3R-ftalimido-1-(1'S-p-nitro-  
benciloxicarbonil-2'-metilprop-2'-enil)-4-oxo-2-azetidinsul-  
fénico.

15 Se refluje durante 10 minutos una solución de  
6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-oxido-3-carboxilato de p-ni-  
trobencilo (45,5 g) en 50 ml de acetato de etilo, y se eli-  
mina el disolvente por destilación sobre baño de vapor. El  
espectro RNM del residuo incoloro indica que se obtiene una  
mezcla del sulfóxido de partida y el ácido sulfénico del  
20 epígrafe en una relación de 4:1. Se recristaliza la mezcla  
de acetato de etilo y eter (50/200 ml), obteniéndose 27,5 g  
(60 %) de sulfóxido. Se evapora el filtrado a sequedad y se  
recristaliza el residuo de cloruro de metileno y ciclohexa-  
no (200/100 ml) para obtener 4,5 g (10 %) de ácido sulfénico  
25 cristalino, p.f. 152-153°C, IR (KBr) 3160, 1779, 1720, 1760,  
1740, 1179, 1154 y 770  $\text{cm}^{-1}$ ; el espectro de masas m/e 497,  
 $\text{M}^+$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO } d_6$ ) 120 (s, C- $\text{CH}_3$ ) 305 y 311 (a vinili-  
co y H-3,  $J=1,0$  Hz), 338 y 350 (d, 2, cis-azetidina H,  
30  $J=4,5$  Hz), y 435 Hz (s, SOH, intercambiable en  $\text{D}_2\text{O}$ ).



1074

1 Anal., Calcd. para  $C_{23}H_{19}H_3O_8S$ : C, 55,53; H, 3,85; N, 8,45;  
0, 25,73; S, 6,45 %.

Encontrado C, 55,83; H, 3,86; N, 8,16; O, 25,55;  
y S, 6,50 %.

5 Ejemplo 2.

Preparación de 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

A una solución en reflujo de 6 ml de N,N-dimetilacetamida, 8 ml de benceno y una gota de ácido metanosulfónico, se añaden 249 mg (0,5 milimoles) de ácido 3R-ftalimido-1-(1'S-p-nitrobenciloxycarbonil-2'-metilprop-2'-enil)-4-oxo-2-azetidinsulfónico. Se refluye la mezcla durante 15 minutos utilizando un separador de agua Dean-Stark. Se enfría entonces la mezcla y se evapora al vacío hasta sequedad. Se purifica el producto bruto por cromatografía preparativa de capa fina utilizando una mezcla 2:1 de benceno y acetato de etilo. Se aísla el 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (78 mg, 32 %). El espectro RMN es idéntico al de una muestra auténtica preparada por esterificación de ácido 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de ácido 3R-ftalimido-1-(1'S-p-nitrobenciloxycarbonil-2'-metilprop-2'-enil)-4-oxo-2-azetidinsulfónico caracterizado por calentar 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-oxido-3-carboxilato de p-nitrobencilo en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximada-

RJ  
30



1 mente 60 minutos, y recuperación del ácido 2-azetidín-sulfé  
nico producido de esta forma.

2. Un procedimiento, según la reivindicación  
1, caracterizado porque el ácido 2-azetidinsulfénico se re-  
5 cupera por recristalización fraccionada.

3. Un procedimiento, según la reivindicación  
2, caracterizado porque el ácido 2-azetidinsulfénico se re-  
cuperapor evaporación del disolvente inerte de la mezcla de  
reacción, recristalización del residuo resultante de una  
10 mezcla de acetato de etilo y eter etílico, evaporación a se-  
quedad del filtrado resultante de la recristalización, y re-  
cristalización del residuo de dicho filtrado de recristali-  
zación de una mezcla de cloruro de metileno y ciclohexano.

4. Se reivindica por último como objeto sobre  
15 el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 2-AZETIDINSUL-  
FENICO.

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

Madrid, 2 de Agosto de 1.974

BERNARDO UNGRIA  
p.p.

25

*B*  
30