

REF: FP/353-72/KI File 852, Divisional I



COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA 404.197
DEL 23 JUNIO 1.972.

Int. Cl.: C07D

Nº 432.975

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SÓLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: c/o No. 3, Dosho-machi, 4-chome,

Higashi-ku, OSAKA - Japón.

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO

PARA OBTENER UN DERIVADO OXIDADO DE

PENAMA.-

Prioridad: Patente japonesa nº 70018/1971 del 9.9.71.



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1

Campo de la invención

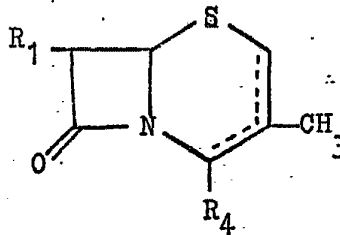
5

Esta invención se refiere en general a un método para la producción de derivados oxidados de penama que son útiles como compuestos intermedios para la obtención de derivados de cefema. Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento único de oxidación para oxidar los derivados de penama.

Descripción de la técnica anterior

10

Los derivados de 3- y 2-cefema del tipo (I):



(I)

15

20

25

30

donde R_1 es un radical amino o amino sustituido y R_4 es hidrógeno o R_3 como el definido más adelante y donde las líneas de puntos indican la estructura alternativa de enlaces para dar los isómeros 3-cefema o 2-cefema, son conocidos en la técnica anterior como poseedores de actividad antibacteriana favorable frente a bacterias del tipo gram-positivo y gram-negativo. Se sabe que su actividad es superior a la de la mayoría de los compuestos antibacterianos, pero que no produce contraindicaciones indeseables cuando se administra a pacientes humanos, como hacen los compuestos antibacterianos más comúnmente asequibles, como la penicilina. Sin embargo, antes de ahora, los métodos descritos para producir estos derivados de cefema han sido generalmente poco ventajosos desde el punto de vista industrial, debido a que el rendimiento de producto obtenible es bajo y requiere unos pro-



1976

1

cesos de aislamiento y purificación bastante complejos. Las técnicas de procedimiento generales son lo por tanto indebidamente costosas, de manera que el producto no es económicamente competitivo con los compuestos antibacterianos comerciales de menor actividad fisiológica.

5

Al principio se trató de preparar derivados de cefema a partir de cefalosporina C. Sin embargo, el uso de esta sustancia reaccionante se consideró inconveniente debido a que su obtención era bastante costosa. Más tarde se ha informado ampliamente sobre el hecho de que los derivados de cefema podían ser producidos a partir de los compuestos de penama más económicos y más fácilmente asequibles. Sin embargo, los procedimientos indicados generalmente dan lugar a pequeños rendimientos y a un producto generalmente impuro y, por lo tanto, son inadecuados para obtener un producto que pudiera ser económicamente competitivo con los compuestos antibacterianos de la técnica anterior.

10

15

20

25

30

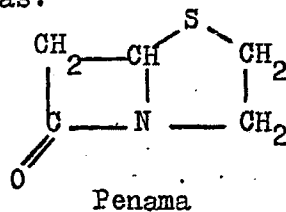
Se conoce la forma de producir 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefema calentando 1-óxido de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico a una temperatura comprendida entre 100° y 175°C, en condiciones ácidas (véase la patente estadounidense número 3.275.626). Sin embargo, ninguno de estos procedimientos ha resultado totalmente satisfactorio desde el punto de vista comercial y, por lo tanto, continúa vigente la necesidad de una técnica más económica para la producción de derivados de cefema, mediante la cual puede ser obtenido el producto con altos rendimientos y buena pureza, sin necesidad de utilizar reactivos especiales difícilmente obtenibles.



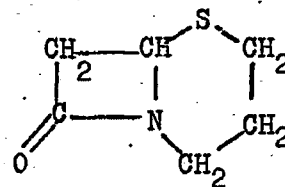
1 Una de las dificultades que aparecen en la producción de derivados de cefema a partir de derivados de penama, de acuerdo con los procedimientos de la técnica anterior, es

5 que es difícil obtener altos rendimientos del óxido del derivado de penama que es la sustancia reaccionante de partida necesaria para las reacciones de transposición de la técnica anterior. Por consiguiente, sería bastante interesante proporcionar un método para la producción de estos óxidos de derivados de penama con altos rendimientos y buena pureza, 10 que después podrían ser sometidos a reacciones de transposición para obtener altos rendimientos de los derivados de cefema útiles.

15 La nomenclatura penama para las penicilinas ha sido descrita por Sheehan, Henery-Logan y Johnson en J. Am. Chem. Soc., 75, 3293, nota al pie 2 (1953) y ha sido adaptada a las cefalosporinas por Morin, Jackson, Flynn y Toeske en J. Am. Chem. Soc., 84, 3400 (1962). De acuerdo con estos sistemas de nomenclatura, los términos "penama" y "cefama" se refieren respectivamente a las siguientes estructuras cíclicas saturadas: 20



Penama



Cefama

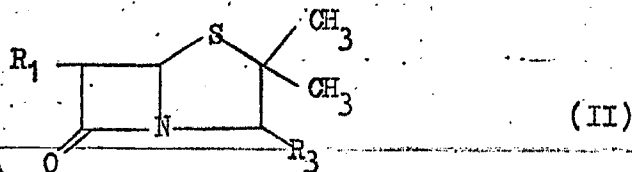
25 mientras que los términos "penama" y "cefama" se refieren a la misma estructura cíclica con un doble enlace.

DESCRIPCION DETALIADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

En el procedimiento de esta invención, una penama de fórmula (II):



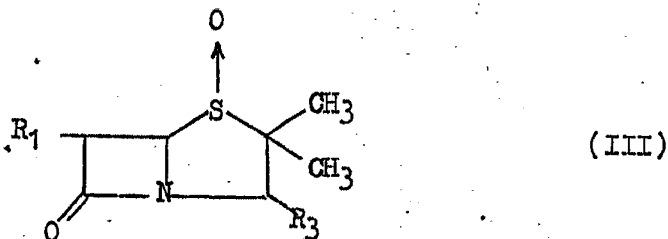
1



5

donde R_1 y R_3 son los definidos anteriormente, es oxidada al correspondiente derivado oxidado de penama de fórmula (III):

10



donde R_1 y R_3 son los definidos anteriormente.

15

Aunque esta reacción es conocida en la técnica anterior, antes de ahora el rendimiento de producto oxidado obtenible era bastante bajo. Además, con ciertas penamas, como el ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, la oxidación no ha podido ser realizada con éxito ni siquiera en grado limitado (véase la obra Chemistry of penicillin, pág. 152, publicada por Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1949).

20

25

De acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, si el compuesto de partida en esta reacción del óxido contiene un radical amino libre en su molécula, es necesario proteger el radical amino con un grupo protector apropiado. De otra forma la reacción del óxido da lugar a bajos rendimientos. Por ejemplo, el rendimiento de la oxidación de ácido 6-fenilglicilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y de ácido 6-amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico son respec-

30



1976

1 tivamente de 25 y 8 % incluso si el radical amino del
primer compuesto está protegido, el rendimiento es todavía
solamente del 52 % (Journal of Organic Chemistry, Volumen 30,
5 pág. 4388 (1965)).

10 Esta invención ha superado ahora estas dificultades
mediante el descubrimiento de que la reacción de oxidación
se produce con un mayor grado de conversión, incluso con
los derivados de penama previamente considerados como no
oxidables, si la reacción de oxidación se lleva a cabo en
presencia de un compuesto de un metal del Grupo Vb o VIb
del Sistema Periódico, como catalizador de la reacción. Los
15 compuestos adecuados para los que se ha encontrado actividad
catalítica en la reacción de oxidación son: ácido wolfrá-
mico, ácido molíbdico, ácido vanádico o similares, sus sa-
les de metales alcalinos (v.g. sodio, potasio, o somilares),
20 sus sales de metales alcalino-térreos (v.g. calcio, magnesio,
o similares), sales amónicas o sales con ácidos orgánicos o
pentóxido de vanadio.

25 Los agentes oxidantes adecuados que pueden ser
utilizados en este procedimiento son: los perácidos como
peróxido de hidrógeno, ácido perbenzoico, ácido m-cloro-
perbenzoico, ácido percarbónico, ácido peryódico y si-
30 milares o sus sales o los hidroperácidos y similares.



1 . Mientras que las técnicas anteriores eran incapaces de oxidar el ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxílico, utilizando el catalizador de las técnicas de
8 esta invención, este derivado de penama es ahora oxidable.
Además, incluso aunque el compuesto de partida contenga un
radical amino libre en la molécula, no es necesario prote-
10 gerlo como se consideraba anteriormente necesario y también
se obtienen buenos rendimientos. La reacción del óxido pue-
de ser aplicada ahora a otros derivados de penama que antes
de ahora no eran susceptibles a la oxidación.

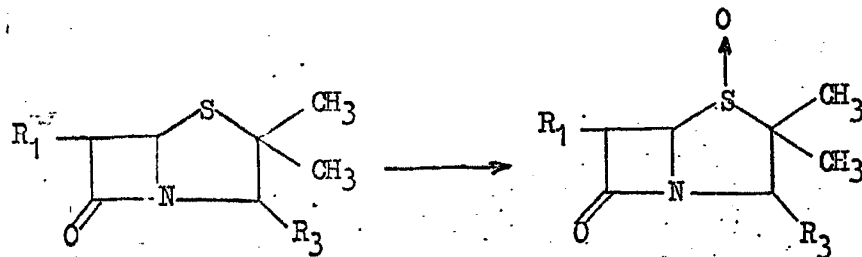
15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en
un medio acuoso o en un disolvente orgánico hidrofílico,
20 como ácido acético, un alcohol inferior, tetrahydrofurano,
dioxano, dimetilformamida, acetona, diclorometano o si-
milares, a temperaturas alrededor de la ambiente o más
25 bajas. Estas condiciones de reacción son tan suaves que
la reacción puede ser llevada a cabo con éxito incluso con
compuestos relativamente inestables y la pureza del pro-
ducto resultante puede ser extraordinariamente alta.

30 Habiendo descrito la invención en términos genera



rales, se puede alcanzar una mayor comprensión de la misma mediante ciertos ejemplos específicos que incluimos aquí con fines ilustrativos solamente y que no deben ser considerados como limitativos salvo indicación en contrario.

5 Reacción de



10 EJEMPLO 1

15 A una solución de 31,5 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 150 cc de ácido acético se añaden 500 mg de dihidrato de wolframato sódico y a la mezcla se añaden gota a gota 9,1 cc de peróxido de hidrógeno al 30 %, mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla se agita durante hora y media y después se agrega agua. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca dando 33,2 g de cristales de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165,5-168,5°C.

20 EJEMPLO 2

25 A 2 cc de ácido acético se añaden 466 mg de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y a la mezcla se añaden 377 mg de percarbonato sódico, mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla se agita durante 30 minutos y después se añaden 40 mg de dihidrato de wolframato sódico, 1 cc de ácido acético y 1 cc de agua. Se agita la mezcla durante 3 horas y después

30



1 se añaden 50 cc de agua. El precipitado se recoge por fil-
tración, se lava con agua y se seca dando 400 mg de crista-
les crudos de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165-167°C.

5 EJEMPLO 3

A una solución de 466 mg de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-
dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 2 cc
de ácido acético se añaden 22 mg de pentóxido de vanadio y
a esta solución se añaden gota a gota, mientras se enfría
10 en un baño de hielo, 0,12 cc de peróxido de hidrógeno al
30 %. La mezcla se agita durante 16 horas a la misma tempe-
ratura y después se agrega agua a la misma. La mezcla se
extrae con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo
se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico y
15 agua, respectivamente y se seca. El disolvente se destila
dando 440 mg de cristales crudos de 1-óxido de 6-(2-fenil-
acetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
roetilo.

20 EJEMPLO 4

Se añaden 32,7 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dime-
tilpenam-3-carboxilato potásico a 200 cc de agua y a la
mezcla se añaden 1,2 g de dihidrato de wolframato sódico.
A esta mezcla se añaden de nuevo, gota a gota, 12 cc de
peróxido de hidrógeno al 30 % mientras se enfría en un ba-
25 ño de hielo y la mezcla se agita durante hora y media a la
misma temperatura. La mezcla se acidula a pH 3 con ácido
clorhídrico al 10 % y se extrae con acetato de etilo. La
capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y des-
pués se concentra dando un residuo constituido por 33 g de
30 cristales crudos de 1-óxido de ácido 6-(2-fenilacetamido)-



1 2,2-dimetilpenam-3-carboxílico. Los cristales crudos se re-
cristalizan en una mezcla disolvente de acetato de etilo y
n-hexano dando cristales puros de punto de fusión 143-
145°C.

5 EJEMPLO 5

A 1,86 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-
carboxilato potásico se añaden 10 cc de ácido acético y
2 cc de agua y a la mezcla se añaden 120 mg de dihidrato
de wolframato sódico y 1,85 g de percarbonato sódico. La
mezcla se agita durante 2 horas, se acidula a pH 3 con
50 cc de agua y ácido clorhídrico al 10 % y se extrae con
acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con
agua, se seca y concentra para dar como residuo 1,38 g de
cristales crudos de 1-óxido de ácido 6-(2-fenilacetamido)-
2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.

10 EJEMPLO 6

Se añaden 10 cc de ácido acético a 3,50 g de ácido
6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y des-
pués se añaden a la mezcla 100 mg de dihidrato de wolframa-
to sódico. A la mezcla se añaden 1,2 cc de peróxido de hi-
drógeno al 30 %, mientras se enfría en un baño de hielo y
la mezcla se agita durante 1 hora. Se agrega agua y el pre-
cipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se
seca dando 3,24 g de cristales de 1-óxido de ácido 6-(2-
fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, p.f. 166-
167°C.

15 EJEMPLO 7

Se añaden 10 cc de ácido acético a 1,75 g de ácido
6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y a
la mezcla se añaden 1,89 g de percarbonato sódico, a 10-

20
25
30



15°C. Después se añaden 2 cc de agua y 120 mg de dihidrato de wolframato sódico y la mezcla se agita durante 2 horas. Se acidula a pH 3 con 50 cc de agua y ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca dando 1,31 g de cristales crudos de 1-óxido de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, p.f. 160-161°C.

EJEMPLO 8

Se suspenden 1,06 g de ácido 6-amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico en 6 cc de agua y se añaden 10 mg de dihidrato de wolframato sódico. A la mezcla agitada se añaden gota a gota 0,8 cc de peróxido de hidrógeno al 30 %, mientras se enfría en un baño de hielo durante un periodo de 20 minutos y después la mezcla se agita durante 1 hora a la misma temperatura. A esta mezcla se añaden gota a gota 90 cc de acetonitrilo frío y el precipitado se recoge por filtración y se seca a presión reducida dando 0,85 g de un polvo amarillento pálido de 1-óxido de ácido 6-amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.

Análisis para $C_8H_{12}N_4O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

Calculado: C, 39,83; H, 5,22; N, 11,61

Encontrado: C, 40,03; H, 5,33; N, 11,81.

EJEMPLO 9

Se suspenden 1,87 g de ácido 6-fenilglicilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico (pureza 89 %) en 8 cc de agua y se añaden 0,01 g de dihidrato de wolframato sódico. A la mezcla agitada se añaden gota a gota 0,9 cc de peróxido de hidrógeno, mientras se enfría en un baño de hielo durante 20 minutos y después la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura. A la mezcla se añaden 10 veces su vo-



1 lumen de acetonitrilo y se deja en reposo durante la noche.
EL precipitado se recoge por filtración y se seca dando
1,3 g de un polvo incoloro de 1-óxido de ácido 6-fenilgli-
cilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.

5 Espectro infrarrojo (Nujol): 1780, 1688, 1600 cm^{-1} .

EJEMPLO 10

10 Se suspenden 1,0 g de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-
dimetilpenam-3-carboxílico en 3 cc de ácido acético glacial
y se añaden 0,01 g de molibdato sódico. A la mezcla agitada
se añaden gota a gota 0,7 cc de peróxido de hidrógeno al
30 %, mientras se enfría en un baño de hielo durante un pe-
riodo de 5 minutos. Una hora más tarde, el precipitado se
recoge por filtración, se lava con agua y se seca dando
0,85 g de cristales incoloros de 1-óxido de ácido 6-(2-fe-
noxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, p.f. 166,5°C.

EJEMPLO 11

20 Se disuelven 1,55 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dime-
tilpenam-3-carboxilato de 1-ciclopropiletilo en 8 cc de
ácido acético y se añaden 10 mg de wolframato sódico. A la
mezcla agitada se añaden gota a gota 0,53 g de peróxido de
hidrógeno al 30 %, mientras se enfría en un baño de hielo
y después la mezcla se agita durante un periodo de 30 minu-
tos a esta temperatura. Se añade agua a la mezcla y la solu-
ción acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa de ace-
tato de etilo se lava por este orden con solución acuosa sa-
turada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa satu-
rada de cloruro sódico, se seca y concentra. El residuo se
disuelve en éter y la solución etérea se deja en reposo. El
precipitado se recoge por filtración dando 1,53 g de cris-
tales de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-

30



1 3-carboxilato de 1-ciclopropiletilo, p.f. 158-159°C.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma similar a la descrita en los anteriores ejemplos:

5 (a) 1-óxido de 6-[N-(1-ciclopropiletotoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 166-168°C.

(b) 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetotoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 178-180°C.

10 (c) 1-óxido de 6-(2-acetoxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 178-180°C.

(d) 1-óxido de 6-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 153-154°C.

15 (e) 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetotoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo, p.f. 155-158°C.

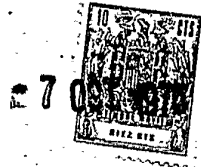
20 (f) 1-óxido de 6-(2-cianoacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 171-172°C (desc.).

(g) 1-óxido de 6-[2-(tiofen-2-il)acetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 167,5-168,5°C.

25 (h) 1-óxido de 6-[2-(sidonon-3-il)acetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 141-142°C (desc.).

(i) 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo, p.f. 126,5-127,5°C.

30 (j) 1-óxido de 6-[2-(p-hidroxifenil)-2-(1-ciclopropiletoxi)-



1 carbonilaminoacetamido -2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo, p.f. 145^o C.

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

5

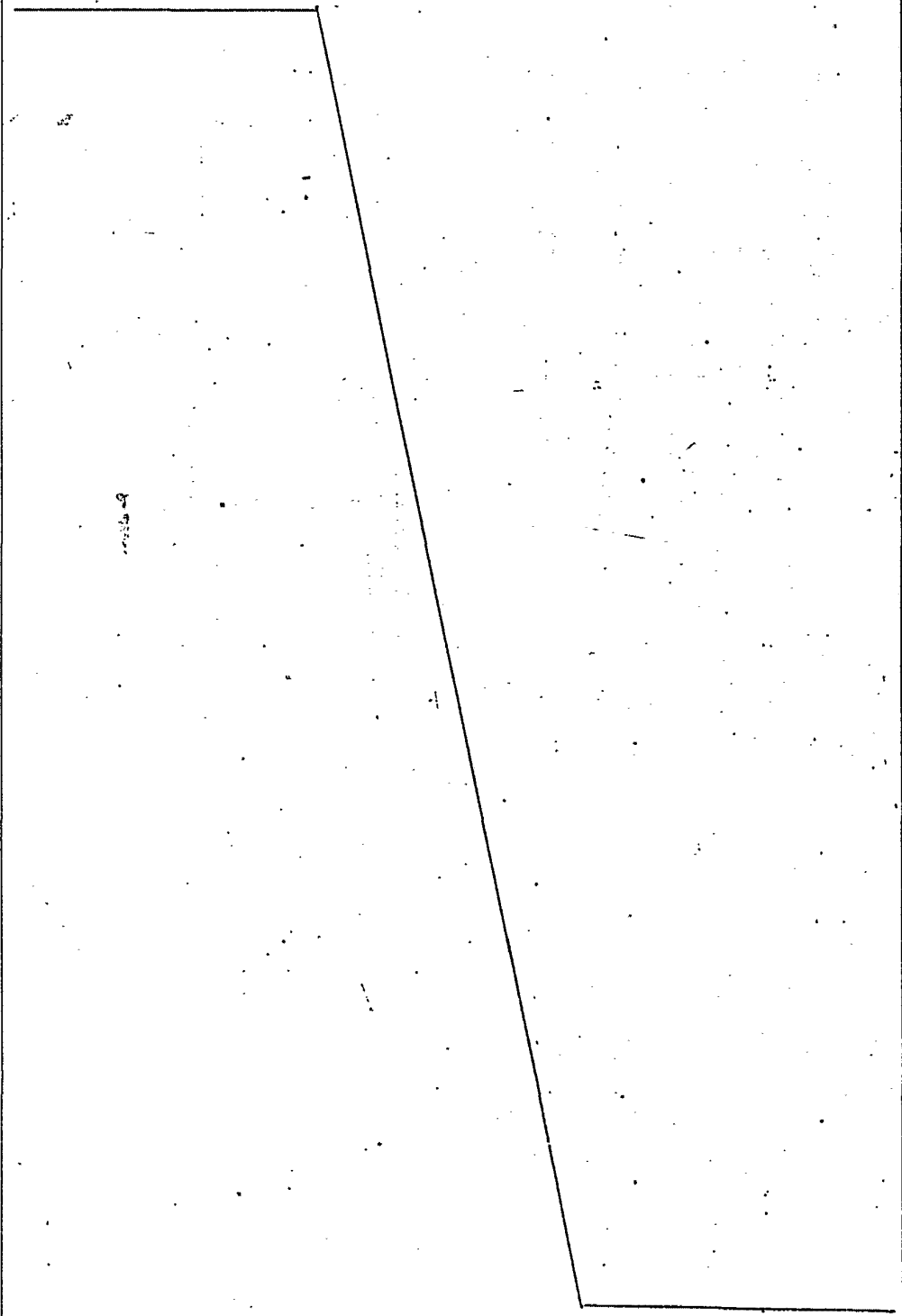
10

15

20

25

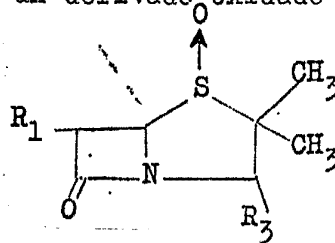
30



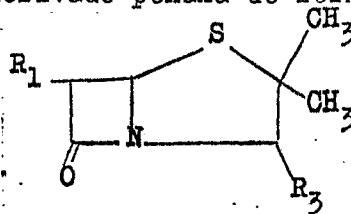


REIVINDICACIONES

1. Mejoras introducidas en un procedimiento para obtener un derivado oxidado de penama de fórmula:



donde R₁ representa un radical amino sustituido o sin sustituir y R₃ representa un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida de ácido y sal carboxi en el que un derivado penama de fórmula:



donde R₁ y R₃ son los definidos anteriormente, es oxidado con un agente oxidante, caracterizadas, las mejoras porque consisten en efectuar la reacción de oxidación en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de un metal del Grupo Vb o VIb del Sistema Periódico.

2. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que dicho compuesto de un metal del Grupo Vb o VIb está seleccionado entre el grupo formado por ácido wolfrámico, ácido molibídico y ácido vanádico o las sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos, de amonio o de ácidos orgánicos de los mismos.

3. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que dicho compuesto metálico es un compuesto de un metal del Grupo Vb.

4. Mejoras según la Reivindicación 3, en las



1 que dicho compuesto de un metal del grupo Vb es peróxido de vanadio.

5 5. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que la reacción citada se lleva a cabo en un medio acuoso o en un disolvente orgánico hidrofílico.

6. Mejoras según la Reivindicación 5, en las que dicho disolvente está seleccionado entre el grupo formado por ácido acético, un alcohol inferior, tetrahidrofurano, dioxano y dimetilformamida.

10 7. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que la temperatura de la reacción es la temperatura ambiente o más baja.

8. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que dicho catalizador es dihidrato de wolframato sódico.

15 9. Mejoras según la Reivindicación, 1, en las que el derivado de penama sometido a tratamiento es 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

20 10. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que dicho derivado de penama sometido a tratamiento es 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 1-ciclopropiletilo.

25 11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UN DERIVADO OXIDADO DE PENAMA.



76



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

5 Madrid, 16 Diciembre 1974

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30