



433808

PATENTE DE INTRODUCCION

Cuyo registro se solicita a favor de ANTIBIOTICOS, S.A. entidad de nacionalidad española, domiciliada en Madrid, calle de Bravo Murillo, 38, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CEFALOSPORINAS Y, MAS PARTICULARMENTE, DEL ACIDO 3-METIL-7-ACILAMINO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO O UNO DE SUS ESTERES"

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de cefalosporinas y, más particularmente, del ácido 3-metil-7-acilamino- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico o uno de sus ésteres, mediante una reacción denominada de expansión de anillo de un éster de un sulfóxido de penicilina.

Hasta ahora, las reacciones de expansión de anillo de un éster de sulfóxido de penicilina para la preparación de un éster del ácido 3-metil-7-acilamino- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico (denominado de ahora en adelante como "éster de cefalosporina") se venían realizando según un procedimiento en el que se trataba el éster del sulfóxido

POOR  
QUALITY



de penicilina por calefacción a 100 - 175° C aproximadamente, en condiciones ácidas (véase la patente de los Estados Unidos de América nº 3.275.626); por calentamiento a 80 - 115° C en presencia de  $Cl_6 Al_2$ , de  $Cl_3 Fe$ , de  $PO_4 H_3$ , de anhídrido acético o de ácido benceno-sulfónico en una amida (véase la solicitud de patente holandesa publicada bajo el número 68-06532 y la patente belga nº 745.845); por calentamiento a 80 - 175° C en presencia de un anhídrido de ácido graso, de  $Cl_6 Al_2$ , de  $F_3 B$ , de  $PH$ , de  $Cl_3 Fe$ , de  $Cl_2 Se$ , de  $PO_4 H_3$  o de ácido metano-sulfónico en una sulfonamida terciaria (véase la solicitud de patente holandesa publicada bajo el nº 68-06533); por calentamiento en presencia de una sal básica de ácido de metano-sulfónico, p-tolueno-sulfónico, polifosfórico, pirofosfórico o de ácido análogo (véase la patente belga nº 747.118); por calentamiento en presencia de una sal básica de un ácido sulfónico orgánico, de un fosfato o análogo (véase la patente japonesa nº 47-10394), o por calentamiento en presencia de una sal básica de ácido O-fosfórico mono-O-sustituido, ó O,O-di-(arilo-sustituido) véase la patente japonesa nº 47-10395).

Sin embargo, estos procedimientos presentan en todos los casos cierto número de inconvenientes, por cuanto para un procedimiento de trabajo en continuo hay que contar con un tiempo de reacción desde varias horas a una noche o, de no ser así, con un rendimiento de producto muy bajo.

Estudiando la reacción de expansión de anillo de ésteres de sulfóxidos de penicilinas, los autores de la presente invención han descubierto sin embargo, que es posible transformar el éster de sulfóxido de penicilina en éster de cefalosporina mediante calefacción en presencia de bromuro fenacilo y que, a continuación se obtiene la cefalosporina libre o una de sus sales, mediante una reacción de desesterificación.

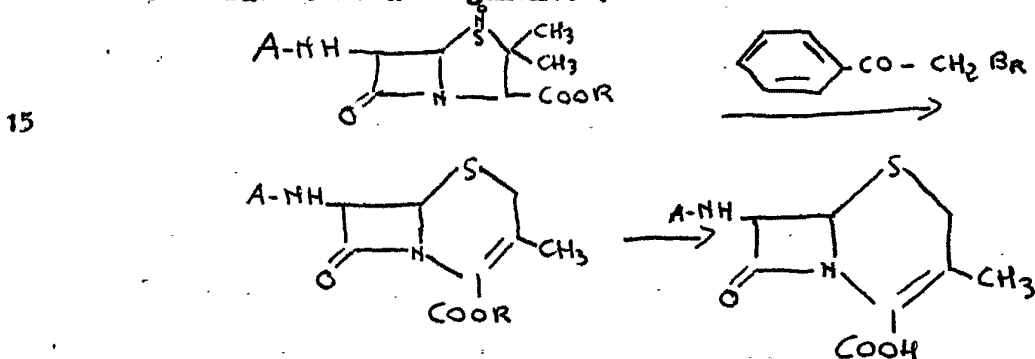


Uno de los objetos del presente invento es el de aportar un procedimiento nuevo de preparación de un éster de cefalosporina mediante expansión de anillo de un éster de sulfóxido de penicilina.

Otro objeto del presente invento es el de aportar un procedimiento simple de preparación de un éster de cefalosporina con una gran pureza, por un simple proceso de aislamiento a partir de la mezcla de reacción resultante.

Otro objeto del presente invento es el de aportar un procedimiento de reacción de corta duración, adaptable a trabajo en continuo, para la preparación de ésteres de cefalosporinas.

El procedimiento del presente invento se ilustra por medio de las fórmulas siguientes:



en las que A representa un grupo acilo y R representa un grupo protector del grupo carboxilo.

Los ésteres de sulfóxido de penicilina, que son materia prima de acuerdo con el presente invento, se obtienen a partir de penicilinas y se pueden preparar por procedimientos ya conocidos, como el que utiliza el peryodato sódico con un éster de penicilina (véase la patente de los Estados Unidos de América nº 3.275.626 y la patente belga nº 696.026) o a través de un procedimiento de reacción de sulfóxido de penicilina y un alcohol con fosgeno en presencia de un agente de captación del cloruro de hidrógeno (véase la patente japonesa nº 45-31306).



El grupo acilo en el éster del sulfóxido de penicilina antes descrito puede estar constituido por un grupo acilo cualquiera, no obstante lo cual, debe ser preferiblemente un grupo estable en las condiciones de la reacción de expansión de anillo.

5 Un ejemplo preferente de grupo acilo es el de una penicilina obtenida por un procedimiento de fermentación, como pueden ser los grupos fenil-acetilo o fenoxi-acetilo. Como variante, el grupo acilo antedicho puede ser elegido entre los derivados deseados de cefalosporina, como los grupos tienil-acetilo y alfa-amino-fenil-acetilo.

10 Si en el grupo acilo precedente existe un grupo reactivo tal como un grupo amino-, carboxilo o hidroxilo, que pueda ser atacado en las condiciones de la reacción, debe ser protegido mediante un grupo protector adecuado, como por ejemplo, grupos tritilo, benciloxi carbonilo, 2,2,2,-tricloro-etoxi-carbonilo o análogos.

15 Dado que el grupo éster de la penicilina antedicho debe ser eliminado en la etapa siguiente, se debe escoger un grupo fácilmente eliminable, sin modificación de otra parte de la molécula de cefalosporina, en particular del enlace amida en posición 7, o de la agrupación lactama propia de la estructura "cefem". Preferentemente, este grupo es un éster que se elimina con facilidad por reducción o hidrólisis.

20 Por ejemplo, se pueden citar como grupos protectores que se pueden eliminar con facilidad por hidrólisis, los grupos p-metoxi bencilo, di-p-metoxifenilmetilo, tritilo, difenilmetilo, benzeiloximetilo, fenacilo, p-bromofenacilo, benzhidrilo, t-butilo o trimetilsililo.

30 Como ejemplo de grupos protectores que se pueden eliminar con facilidad por reducción, se pueden citar los grupos bencilo, o-nitrobencilo, 4-piridilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fenacilo o bromo-

15



fenacilo.

Según el presente invento, se utiliza un bromuro de fenacilo a razón de 0,03 a 0,1 mol por mol de éster de sulfóxido de penicilina.

5. El procedimiento del presente invento se puede poner en práctica mediante calefacción de un éster de sulfóxido de penicilina en un disolvente orgánico inerte, en presencia de bromuro de fenacilo.

10. El disolvente debe ser prácticamente inerte frente al éster de sulfóxido de penicilina y al éster de cefalosporina producido,

15. Son ejemplos de disolventes utilizados el dimetil sulfóxido, la dimetil formamida, la formamida, la dimetilamilo, el n-butanol, el etilenglicol, el éster dimetilico de etilenglicol, la metilisobutilcetona, la metilamilo, el acetato de butilo o el xileno,

Este disolvente debe ser inerte orgánico, con un punto de ebullición lo más elevado posible.

20. La operación de calefacción se efectúa a 100 - 200° C, preferentemente entre 130 y 170° C.

25. La duración de la reacción puede variar en función de condiciones tales como la temperatura de calefacción, la naturaleza del disolvente orgánico, el éster de sulfóxido de penicilina utilizado o su concentración, oscilando entre algunos minutos y una hora, preferentemente entre 5 y 30 minutos. Se puede controlar el punto final de la reacción estudiando la mezcla de reacción según un procedimiento ya conocido.

30. Se puede aislar el éster de cefalosporina de la mezcla de reacción por medio de una simple operación de cristalización, evitando los procedimientos complejos de purificación utilizados hasta ahora, para obtener el producto cristalino, prácticamente



pura. Facilmente se puede aislar el éster de cefalosporina de gran pureza, vertiendo la mezcla de reacción sobre hielo, filtrando el precipitado o extrayendo el producto con un disolvente orgánico no miscible con el agua y concentrando a continuación la fase orgánica.

5 Si se desea, se puede hacer una recristalización, con un disolvente apropiado.

Además, según una forma de puesta en práctica del presente invento, se puede obtener la cefalosporina por eliminación del grupo protector del grupo carboxilo del éster de cefalosporina. La  
10 eliminación del grupo protector se puede hacer según procedimientos conocidos de la técnica precedente, en el campo de la síntesis de los péptidos. Por ejemplo, puede eliminarse un grupo 2,2,2-tricloro-  
restilo, fenacilo o p-bromofenacilo mediante tratamiento con cinc  
y con ácido acético, o se puede eliminar un grupo benzhidrilo o p-  
15 nitrobencilo por medio de hidrogenación catalítica, o también se pueden separar los grupos di-p-metoxi-fenilmetilo, tritilo, tert.-  
-difenilmetilo o terc.-butilo por hidrólisis ácida.

La cefalosporina se puede aislar mediante procedimientos de aislamientos conocidos.

20 Los ejemplos siguientes ilustran el presente invento:

EJEMPLO 1

Ester fenacílico del ácido 3-metil-7-fenil-acetamido-<sup>13</sup>-cefem-4-carboxílico.

A 50 ml de dimetilsulfóxido anhidro se le añaden 5 gr de  
25 éster fenacílico de sulfóxido de bencil penicilina, y 0,1 gr de bromuro de fenacilo. Después de haber calentado la mezcla de reacción a 140° C durante 20 minutos se vierte la mezcla en 300 ml de  
agua de hielo. Se extrae el producto precipitado con 300 ml de acetato de etilo y se concentra el extracto bajo presión reducida, des-  
30 pués de secado, Se recristaliza el residuo en la mezcla cloroformo/



/acetato de etilo, para obtener el éster fenacílico del ácido 3-metil-7-fenilacetamido- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, con punto de fusión de 194 a 195° C y con un rendimiento del 57,0 por ciento.

Análisis elemental, para  $C_{24}H_{22}N_2O_5S$ :

5 Hallado: C = 63,84; H = 4,95; N = 6,00

Teórico: C = 63,99; H = 4,92; N = 6,22

EJEMPLO 2

Ester fenacílico del ácido 3-metil-7-fenoxi-acetamido- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico.

10 A 50 ml de dimetilsulfóxido anhidro se le añaden 5 gr de éster fenacílico del sulfóxido de fenoximetilpenicilina, y 0,1 gr de bromuro de fenacilo. Después de calentar a 140° C durante 25 minutos, se vierte la mezcla de reacción sobre 300 ml de agua de hielo. Después de dejar enfriar se extrae la materia precipitada  
15 con 300 ml de acetato de etilo, y se concentra el extracto a presión reducida después de secado. Se recristaliza el residuo en la mezcla cloroformo/acetato de etilo, para obtener el éster fenacílico del ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, Punto de fusión de 171 a 173° C. Rendimiento del 50,5 por ciento.

20 Análisis elemental para  $C_{24}H_{22}N_2O_6S$ :

Hallado: C = 61,72; H = 4,84; N = 5,75

Teórico: C = 61,80; H = 4,75; N = 6,00

EJEMPLO 1

Ester fenacílico del ácido 3-metil-7-(5'-metil-3'-fenil-isoxazol-4'-carboxámico)- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico

25 A 50 ml de dimetilsulfóxido anhidro se añaden 5 gr de éster fenacílico del sulfóxido de 5-metil-3-fenil-4-isoxazolil-penicilina y 0,1 gr de bromuro de fenacilo. Después de calentar a 140° C durante 25 minutos, se vierte la mezcla de reacción sobre 300 ml de agua de hielo. Una vez frío se extrae la materia precipitada con  
30



300 ml de acetato de etilo, se seca el extracto y a continuación se concentra bajo vacío. Se recristaliza el residuo en mezcla de éster de petróleo y cloroformo para obtener el éster fenacílico del ácido 3-metil-7-(5'-metil-3'-fenil-isoxazol-4'-carboxamido)- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico bajo la forma de polvo blanco. Punto de fusión 158 a 163° C. Rendimiento, 52,4 por ciento.

Análisis elemental para  $C_{27}H_{23}N_3O_6S$ :

Hallado: C = 62,89; H = 4,44; N = 7,91

Teórico: C = 62,67; H = 4,48; N = 8,12

10

EJEMPLO 4

Ester fenacílico del ácido 3-metil-7-(tiofeno-2'-oxiacetamido)- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico.

15

Se sustituye el éster fenacílico del sulfóxido de fenoximetil penicilina del Ejemplo 2 por la tiofeno-2-oximetil penicilina, para obtener el éster fenacílico del ácido 3-metil-7-(tiofeno-2'-oxiacetamido)- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico. El rendimiento es del 45,5 por ciento.

Análisis elemental para  $C_{22}H_{20}N_2O_6S_2$ :

Hallado: C = 50,60; H = 4,25; N = 5,78

20

Teórico: C = 50,85; H = 4,27; N = 5,93

EJEMPLO 5

Ester fenacílico del ácido 3-metil-7-(D-alfa-N-benciloxicarbonilamido-fenilacetamido)- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico

25

A 50 ml de dimetilsulfóxido anhidro se le añaden 5 gr de éster fenacílico de D-alfa-N-benciloxicarbonilamido-bencil penicilina sulfóxido, y 0,1 gr de bromuro de fenacilo. Después de calentarse a 140° C durante 25 minutos se vierte la mezcla de reacción en agua. Después de enfriar se extrae la materia precipitada con acetato de etilo, a continuación se seca el extracto y se concentra a vacío para obtener el éster fenacílico del ácido 3-metil-(D-alfa

30



-N-benciloxycarbonil-amino-fenil-acetamido)- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico bajo la forma de polvo blanco. El rendimiento es del 45,2 por ciento, y el punto de fusión de 171 a 174 $\pm$  C.

Análisis elemental para  $C_{33}H_{29}N_3O_5S$ :

5 Hallado: C = 64,40; H = 4,84; N = 7,08  
Teórico: C = 64,80; H = 4,78; N = 6,87

EJEMPLO 6

Acido 3-metil-7-fenilacetamido- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico

10 A 50 ml de dimetilsulfóxido anhidro se le añaden 5 gr. del éster fenacílico del sulfóxido de bencil penicilina y 0,1 gr de bromuro de fenacilo. Después de la reacción a 140 $\pm$  C durante 20 minutos, se vierte la mezcla de reacción sobre 300 ml de agua de hielo. Se extrae el precipitado después de enfriar con 300 ml de acetato de etilo y se concentra el extracto bajo presión reducida después de secado. Se disuelve el residuo en 50 ml de ácido acético, se añaden 12 gr de polvo de cinc y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de separar el catalizador se ajusta el pH de la mezcla de reacción a 2 por adición de ácido clorhídrico y después se extrae con 130 ml de acetato de etilo. Se lava -  
15 tres veces el extracto de acetato de etilo con 100 ml de agua para eliminar el ácido acético, y se extrae con 70 ml y 30 ml respectivamente de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Se ajusta el pH de la capa acuosa a 2 con ácido clorhídrico después de lo cual se extrae con 120 ml de acetato de etilo y se lava el  
20 extracto orgánico con agua. Después de secado, se concentra el extracto orgánico, se recrystaliza el residuo en acetato de etilo y se obtiene el ácido 3-metil-7-fenilacetamido- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico. El punto de fusión es de 185 a 186 $\pm$  C y el rendimiento del 44,8 por ciento.

30 Análisis elemental para  $C_{16}H_{16}N_2O_4S$ :



Hallado: C = 56,86; H = 5,58; N = 8,20

Teórico: C = 56,47; H = 4,74; N = 8,23

EJEMPLO 7

Acido 3-metil-7-fenoxiacetamido- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico

5 A 50 ml de dimetilsulfóxido anhidro se le añaden 5gr de éster fenacílico del sulfóxido de fenoximetilpenicilina y 0,1 gr de bromuro de fenacilo. Después de la reacción a 140° C durante 25 minutos, se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de agua de hielo. Después de enfriar se extrae la materia precipitada con 10 300 ml de acetato de etilo, se seca y se concentra a vacío. El residuo se trata por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, para eliminar el grupo fenacilo y se obtiene el ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico. El punto de fusión es de 199 a 200° C. El rendimiento es del 45,3 por ciento.

15. Análisis elemental para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S:

Hallado: C = 54,43; H = 4,65; N = 7,69

Teórico: C = 53,93; H = 4,53; N = 7,86

EJEMPLO 8

Acido 3-metil-7-fenoxiacetamido- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico

20. A 50 ml de dimetilsulfóxido se le añaden 5gr de éster benzhidrílico del sulfóxido de fenoximetil penicilina, y 0,1 gr de bromuro de fenacilo. Después de la reacción a 140° C durante 25 minutos, se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de agua de hielo. Después de enfriar se extrae la materia precipitada con acetato de etilo, se seca y se concentra bajo presión reducida. Se 25 disuelve el residuo en 120 ml de dioxano conteniendo una pequeña cantidad de cloruro de hidrógeno seco y se efectua la hidrogenación a temperatura ambiente, durante 20 horas, en presencia de 3,6 gr de paladio sobre carbón de madera. Se concentra la mezcla de reac-



ción bajo vacío después de la eliminación del catalizador. Se  
añade al residuo una mezcla de acetato de etilo y de agua, se  
ajusta el pH del extracto acuoso a 7 por adición de NaOH 1 N,  
y se extrae con acetato de etilo que se concentra a vacío. Se  
recristaliza el residuo para dar el ácido 3-metil-7-fenoxiacetamido- $\beta$ -cafein-4-carboxílico. El punto de fusión es de 198 a  
200° C. El rendimiento es del 40,0 por ciento.

EJEMPLO 9

Acido 3-metil-7-(D-alfa-amino-fenilacetamido)- $\beta$ -cafein-4-carboxílico

A 50 ml de dimetilsulfóxido se le añaden 5 gr de éster  
fenacílico del sulfóxido de D-alfa-(N-benciloxicarbonilamino)-  
bencil-penicilina y 0,1 gr. de bromuro de fenacilo. Después  
de la reacción a 140° C durante 25 minutos, se vierte la mezcla  
de reacción sobre 300 ml de agua de hielo. Después de enfriar  
se extrae la materia precipitada con acetato de etilo, se seca  
y se concentra a vacío. Se disuelve el residuo en 50 ml de  
ácido acético, se añaden 12 gr de polvo de cinc y se agita a  
la temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la elimi-  
nación del catalizador se añaden 150 ml de acetato de etilo,  
se lava varias veces con agua para eliminar el ácido acético,  
después se seca el extracto de acetato de etilo y se concentra.  
Se disuelve el residuo en 15 ml de mezcla de metanol y agua y  
se hidrogena a temperatura y presión ambiente durante 1 hora  
en presencia de 2 gr de paladio al 30 por ciento sobre carbonato  
de bario. Después de terminar la reacción y separar el cata-  
lizador, se lava cuidadosamente la mezcla con agua. Se combina  
el filtrado y la solución de lavado y se concentra a vacío, des

POOR  
QUALITY



pués de lo cual se ajusta el pH del concentrado a 1 por adición de ácido trifluoroacético y se extrae a continuación con metil-isobutil-cetona. Se concentra el extracto después de secado, se disuelve el residuo, se ajusta el pH a 4,5 por adición de una  
5 solución saturada de bicarbonato de sodio, y después se filtra la materia precipitada. Se lava el precipitado con agua y metanol y se seca para obtener ácido 3-metil-7-(D-alfa-amino-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en forma de polvo blanco. El punto de fusión es de 168 a 172° C (con descomposición).

10

Análisis elemental para  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ :

Hallado: C = 54,98; H = 5,15; N = 12,34

Teórico: C = 55,32; H = 4,93; N = 12,10

#### EJEMPLO 10

15. Éster fenacílico del ácido 3-metil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico

En un matraz de tres bocas de 50 litros, de fondo redondo, se añaden 36 litros de dimetilsulfóxido, y se calienta a 140° E. Se añaden 4 kg de éster fenacílico del sulfóxido de penicilina G y 80 gr de bromuro de fenacilo y se agita. Al cabo  
20 de 12 minutos se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de 70 kg de hielo, 120 litros de agua y 60 litros de cloroformo. Se extrae con cuidado una fase clorofórmica y se lava dos veces con agua el extracto en cloroformo obtenido. Se concentra el extracto orgánico hasta la aparición de cristales. Se enfría la  
25 mezcla para completar la cristalización, se filtra y se seca. Se concentra a continuación el líquido madre, para obtener cristales que se lavan bien con acetato de etilo y se combinan con los primeros cristales. El rendimiento es de 2,7 kg (70 por ciento).



REIVINDICACIONES

1º.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 3-METIL-7-ACILAMINO- $\Delta^3$ -CEFEM-4-CARBOXILICO, O DE UNO DE SUS ESTERES", caracterizado porque se calienta un éster de sulfóxido de penicilina en presencia de bromuro de fenacilo en un disolvente orgánico inerte.

5

2º.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 3-METIL-7-ACILAMINO- $\Delta^3$ -CEFEM-4-CARBOXILICO, O UNO DE SUS ESTERES", procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar 1 mol del éster del sulfóxido de penicilina con 0,03 a 0,1 mol de bromuro de fenacilo, entre 100 y 200º C, preferentemente entre 130 y 170º C durante 5 a 30 minutos.

10

3º.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CEFALOSPORINAS Y, MAS PARTICULARMENTE, DEL ACIDO 3-METIL-7-ACILAMINO- $\Delta^3$ -CEFEM-4-CARBOXILICO O UNO DE SUS ESTERES".

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de TRECE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 ENE 1975

Germán González Porta  
p. p.

Fdo: Alejandro Martínez Delso