



19 ES	11 NUMERO 443.462	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 12-12-75	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
532.536	13-12-74	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER DE ACIDO 7-ACILAMIDO-3-METIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 McCARTY STREET; INDIANAPOLIS; INDIANA; ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)
LOWELL DELOSS HETFIELD, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.



1 La invención se refiere a un procedimiento mejo-
rado para preparar desacetoxicefalosporinas. El procedimien-
to es especialmente valioso para proporcionar rendimientos
mayores del compuesto intermediario utilizado en la síntesis
5 del antibiótico comercial, la cefalexina.

 La invención proporciona un procedimiento mejo-
rado para preparar un éster de ácido 7-acilamido-3-metil-3-
cefem-4-carboxílico, calentando un éster de sulfóxido del
ácido 6-acilamidopenicilánico en un disolvente inerte, y en
10 presencia de un catalizador ácido, en donde la mejora com-
prende calentar el éster de sulfóxido de penicilina en 1,1,
2-tricloroetano y en presencia de una sal de ácido dicloro
metanofosfónico y piridina, quinolina, isoquinolina o los
derivados metilo sustituidos de las mismas.

15 En la Patente de los Estados Unidos 3.275.626
de Morin y Jakson describen la reacción de redistribución
del sulfóxido de penicilina, en donde el anillo de tiazoli-
dina de un sulfóxido de penicilina se expande al anillo de
dihidrotiazina de la desacetoxicefalosporina. Este procedi-
20 miento proporcionó el primer método práctico para la prepa-
ración de desacetoxicefalosporinas, los compuestos 3-metil-
3-cefem, y proporcionó también por primera vez un método pa-
ra la preparación de compuestos de cefalosporina que no de-
penden de la cefalosporina C como material de partida.

25 En la Patente de los Estados Unidos 3-647.787
Cooper describe un procedimiento mejorado para la conver-
sión de sulfóxidos de penicilina a desacetoxicefalosporinas
que comprende calentar el éster de sulfóxido de penicilina
bajo condiciones ácidas en una carboxamida terciaria, un de-
30 rivado de urea, y/o una sulfonamida. Se enseña un procedi-



1 miento mejorado adicional en la Patente de los Estados Uni
dos Nº 3.591.585 concedida el 6 de julio de 1.971. Ahí se
describe el empleo de un catalizador de ácido sulfónico en
un disolvente de carboxamida terciaria. Más recientemente,
5 la Patente de los Estados Unidos 3.725.397 y la Patente de
los Estados Unidos 3.725.399 describen ciertos catalizado-
res ácidos que pueden emplearse en el procedimiento de ex-
pansión de anillo. En la primera patente, se enseña que los
complejos a base de nitrógeno formados con alquilo inferior,
10 fenilalquilo inferior o fosfatos diácidos de fenilo, son ca-
talizadores ácidos útiles en la redisposición. La última pa-
tente describe el empleo de ciertas sales de amina de áci-
dos sulfónicos, ácidos de fósforo o ácido trifluoroacético
en el procedimiento de expansión de anillo.

15 La conversión de los ésteres de sulfóxido de pe-
nicilina a desacetoxicefalosporinas es el método comercial
de selección para la preparación de las desacetoxicefalospo-
rinas. Por ejemplo, el antibiótico ampliamente prescrito,
la cefalexina, puede prepararse a partir de un éster de áci-
do 7-acilamidodesacetoxicefalosporánico intermediario, pre-
20 parado a partir de la expansión de anillo del éster de sul-
fóxido de penicilina. Por ejemplo, se hace reaccionar un és-
ter de sulfóxido de ácido 6-acilamidopenicilánico tal como
un éster de sulfóxido de ácido 6-fenoxiacetamidopeniciláni-
co bajo las condiciones de expansión de anillo para produ-
cir el éster correspondiente del ácido 7-fenoxiacetamide-
25 sacetoxicefalosporánico (un éster de ácido 7-fenoxiacetami-
do-3-metil-3-cefem-4-carboxílico). Se separa después la ca-
dena lateral de 7-fenoxiacetilo del producto de cefalospo-
30 na expandido en el anillo, empleando las condiciones de

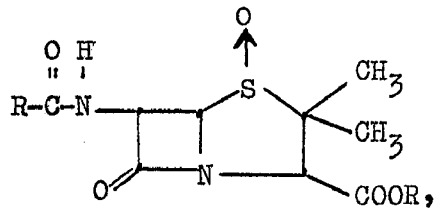


1 reacción de disociación de cadena lateral bien conocidas pa
ra proporcionar el éster del núcleo de cefalosporina, un és
ter de ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico. Por
ejemplo, el éster expandido en el anillo intermediario pue-
5 de hacerse reaccionar en un disolvente inerte con pentaclo-
ruro de fósforo, para formar el cloruro de imino, el cual
por reacción con un alcohol inferior forma el éster imino
inestable. El éster imino se descompone para efectuar la N-
desacilación de la cadena lateral de 7-fenoxiacetilo con la
10 formación del éster de núcleo 7-amino. El éster de núcleo
se activa después con un derivado de fenilglicina adecuada-
mente protegido para proporcionar el éster del ácido 7-fenil
glicilamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico que tiene protegi
do el grupo amino en la cadena lateral de la posición 7. El
15 grupo de protección de amino y el grupo éster del grupo car-
boxilo C₄ se separan para proporcionar la cefalexina anti-
biótica.

En vista de la importancia comercial de la ce-
falexina antibiética, existe la necesidad de rendimientos
20 mejorados en la producción de la misma. Una de las etapas
principales en el procedimiento global para la preparación
de éste antibiético es la reacción de expansión de anillo
de sulfóxido de penicilina. Consecuentemente, los rendimien-
tos mejorados de la desacetoxicefalosporina intermediaria
25 preparada mediante el procedimiento de expansión de anillo,
conducirían a rendimientos mejorados en la producción del
antibiético.

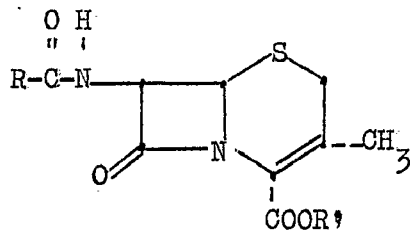
De conformidad con el procedimiento, un sulfó-
xido de éster del ácido 6-acilamidopenicilánico representa-
do por la fórmula I

30



Fórmula I

en donde R representa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico, y R' representa un grupo de protección de ácido carboxílico, se calienta en el disolvente 1,1,2-tricloroetano en presencia de una sal de ácido diclorometanofosfónico, formada con una base de amina terciaria cíclica, para proporcionar un éster de ácido 7-acilamido-desacetoxicefalosporánico, (un éster de ácido 7-acilamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico), representado por la siguiente fórmula:



Fórmula II

Las aminas terciarias cíclicas que pueden emplearse en la preparación de las sales de diclorometilfosfonato, incluyen piridina, quinolina, isoquinolina, sus derivados alquilo inferior sustituidos tales como 4-metilpiridina, 3-etilpiridina, las quinolinas metiladas, las isoquinolinas metiladas y las aminas terciarias cíclicas similares. La sal preferida en el presente procedimiento es el diclorometanofosfonato de piridinio formado con ácido diclorometanofosfónico y piridina. Las sales del ácido diclorometanofosfónico se preparan siguiendo el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos 3.725.397 concedida el



1

5

10

15

20

25

30

3 de abril de 1.973. Estas sales de amina funcionan como el catalizador ácido requerido en el procedimiento de redistribución según se describe por Morin y Jakson en la Patente de los Estados Unidos 3.275.626.

El disolvente, el 1,1,2-tricloroetano, empleado conjuntamente con las sales de amina enumeradas con anterioridad, posee características que lo hacen singularmente adecuado en la redistribución de sulfóxido de penicilina a escala comercial. Por ejemplo, el punto de ebullición del 1,1,2-tricloroetano es de aproximadamente 114°C. Este punto de ebullición proporciona una temperatura de reacción a reflujo que permite que la redistribución tenga lugar en un tiempo corto razonable de entre 3 y 5 horas. Otro aspecto clave de este disolvente que se emplea con ventaja en el procedimiento de redistribución, es que forma un azeótropo con agua, teniendo un punto de ebullición de 86°C. El azeótropo comprende aproximadamente 16,4 por ciento de agua. Consecuentemente, el agua de reacción se separa rápidamente de la mezcla de reacción y evita la formación de productos laterales que de otra manera se formarían si el agua permaneciera durante algún tiempo sustancial en la mezcla de reacción. Una ventaja adicional de este disolvente particular, es que se recupera fácilmente en rendimientos de aproximadamente 85 a 90% y, ya que se recupera puede ser reutilizado. El 1,1,2-tricloroetano es un disolvente comercialmente disponible que tiene la estabilidad requerida para utilizarse en un procedimiento de expansión de anillo comercial. Tanto los sulfóxidos de éster del ácido 6-acilamido-penicilánico de partida como los productos de redistribución, los ésteres desacetoxicefalosporina, son solubles en el disolvente. Ade



1 más, el producto de redistribución generalmente puede recupe-
rarse con facilidad en la mezcla de reacción.

5 Al llevar a cabo el procedimiento, pueden va-
riarse las concentraciones respectivas del sulfóxido de pen-
nicilina y la sal de amina en el disolvente de reacción, el
1,1,2-tricloroetano. Sin embargo, se prefieren ciertas con-
centraciones. Por ejemplo, se obtienen mejores rendimientos
cuando la concentración de sulfóxido de penicilina es de
10 aproximadamente 0,05 a 0,5 molar y preferiblemente aproxima-
damente 0,11 molar, mientras que la sal de amina está pre-
sente en una concentración de aproximadamente 0,005 y 0,05
moles.

15 El procedimiento, cuando se lleva a cabo dentro
de la escala de condiciones establecida anteriormente, pro-
porciona rendimientos mejorados de los productos de redis-
posición de cefalosporina expandidos en el anillo. En térmi-
nos generales, los rendimientos incrementados realizados va-
rían entre 5 y 10 por ciento mayores que aquellos rendimien-
tos reportados en la técnica, obtenidos con otros cataliza-
20 dores ácidos y diferentes disolventes. Estos rendimientos
de porcentaje incrementado representan una mejora económica
muy significativa sobre los procedimientos comerciales ante-
riores.

25 Los rendimientos mejorados de las desacetoxice-
falosporinas obtenidas mediante el presente procedimiento,
son atribuibles por lo menos en parte a la eliminación de
productos laterales que se formaron usualmente en los proce-
dimientos de expansión de anillo anteriores. Por ejemplo,
como se enseña por Morin y Jackson en la Patente de los Es-
30 tados Unidos 3.275.626, los ésteres del ácido 7-acilamido-



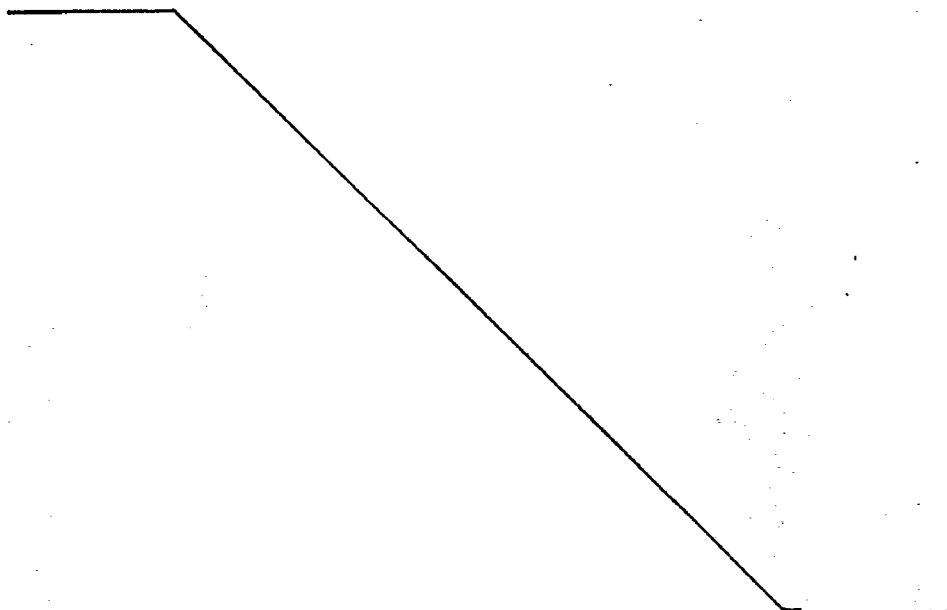
3-exometilencefam-4-carboxílico se encuentran entre las sustancias de cefalosporina producidas en la redistribución descrita. También, se forman los productos laterales, los ésteres de ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-metilcefam-4-carboxílico. Ambos de estos productos laterales pueden formarse generalmente en cantidades significativas en los procedimientos de expansión de anillo conocidos.

El cuadro 1 siguiente, enumera los rendimientos obtenidos con la sal preferida, a saber, el diclorometanofosfonato de piridinio empleado en la redistribución llevada a cabo en los disolventes descritos en la Patente de los Estados Unidos 3.725.397. En el cuadro, los datos de rendimiento reportados se obtuvieron en la redistribución de sulfóxido de ácido p-nitrobencil-6-fenoxi-acetamidopenicilánico a 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo. En cada reacción con el disolvente enumerado, se empleó la sal formada con ácido diclorometanfosfónico y piridina, en la escala de concentración preferida.

20

25

30





1

CUADRO I

Redistribución de sulfóxido de ácido p-nitrobencil-6-fenoxiacetamidopenicilánico con diclorometano fosfonato de piridinio en varios disolventes.

5

Disolvente	Temp. de Reacción (°C.)	Tiempo (hrs)	Porcentaje de rendimiento ¹	P.F.C. ¹ Producto
Metilisobutilcetona	116	2,5	72,4	183,50
Acetato de n-butilo	127	1	72,2	181,5-3,5
Dioxano	101	10	75,5	185-7
Tolueno	111	4	74,3	187-9

10

¹ 7-Fenoximetil-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

15

20

25

30

1

CUADRO I

Redistribución de sulfóxido de ácido p-nitrobencil-6-fenoxiacetato de piridinio en varios disolventes.

5

Disolvente	Temp. de Reacción (T ^o C.)	Tiempo (hrs)	Porcentaje
Metilisobutilcetona	116	2,5	
Acetato de n-butilo	127	1	
Dioxano	101	10	
Tolueno	111	4	

10

¹ 7-Fenoximetil-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobenc

15

20

25

30



CUADRO I

6-phenyl-6-phenoxycarbonylpenicillanic acid with dichloromethane.

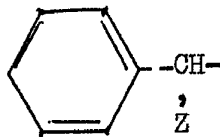
Tiempo (hrs)	Porcentaje de rendimiento ¹	P.F.ºC. ¹ Producto
2,5	72,4	183,5°
1	72,2	181,5-3,5
10	75,5	185-7
4	74,3	187-9

starting material of p-nitrobenzyl alcohol.

27



1 El procedimiento de conversión de sulfóxido de
penicilina presente, mejorado, es aplicable a la conversión
de las penicilinas de la técnica anterior. Por ejemplo,
aquellas descritas en la técnica mencionada en la presente
5 tales como las Patentes de los Estados Unidos Núms. 3.275.626,
3.725.397 y 3.591.585. Incluyen ejemplos de las penicilinas
que pueden prepararse o que son disponibles para emplearse
en el procedimiento de esta invención, los compuestos de la
fórmula I anterior, en donde R es alquilo inferior, por
10 ejemplo, metilo, etilo o heptilo; alquilo sustituido, por
ejemplo, cianometilo o clorometilo; penicilinas en donde R
es bencilo, por ejemplo, la penicilina C (bencilpenicilina),
la fenoxipenicilina (penicilina V), la fenilmercaptopenici-
lina, en donde R representa un grupo feniltiometilo; o R
15 puede ser fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo, la 6-ben-
zamidopenicilina o la 6-(2,6-dimetoxibenzamidopenicilina);
o R podría representar un grupo metilo heterocíclico tal co-
mo 2-tienilmetilo, 2-furilmetilo, 3-tienilmetilo, y simila-
res; o R puede representar un grupo bencilo alfa-sustituido,
20 representado por la fórmula



25 en donde Z representa un grupo amino sustituido con un gru-
po de protección tal como, por ejemplo, un grupo de protec-
ción de uretano como el grupo t-butiloxicarbonilo, el grupo
tricloroetoxicarbonilo, el grupo ciclohexiloxicarbonilo, y
grupos uretano similares; u otros grupos de protección ami-
30 no tales como el grupo tritilo o un grupo halogenoacetilo



1 tal como cloroacetilo; o Z representa el grupo carboxilo o
el grupo sulfo, $-SO_2H$, ambos de los cuales están protegidos
mediante esterificación, o Z puede ser, por ejemplo, el gru
5 po hidroxil protegido con un grupo de protección hidroxil fá-
cilmente hidrolizable, por ejemplo el grupo formilo o el éster
ter formado con un ácido alquilcarboxílico inferior, por
ejemplo, acetilo o propionilo, o un éster halogenado obte-
nido con un ácido alcanóico inferior halogenado y similares.
Otras penicilinas conocidas en la técnica, por ejemplo, la
10 "hetacilina" y N-nitrosohetacilina pueden emplearse también
en el procedimiento.

Como es el caso con los procedimientos de la
técnica anterior para la conversión de los sulfóxidos de pe
nicilina a las desacetoxicefalosporinas, el material de par
15 tida de penicilina se emplea en la forma de un éster. Se co
noce una amplia variedad de ésteres de penicilina y pueden
utilizarse en el presente procedimiento. La función éster
sirve para proteger el grupo carboxilo durante la redisp
ción catalizada con ácido, inducida con calor y, por lo tan
20 to, los grupos éster se seleccionan de entre aquellos que
se forman fácilmente y que pueden disociarse fácilmente del
producto de redistribución de cefalosporina. Incluyen ejem-
plos de grupos éster fácilmente disociados que pueden emplear
se como el éster de sulfóxido de penicilina, por ejemplo,
25 los grupos éster de hidrocarburo halogenados tales como el
2,2,2, tricloroetilo, del tipo arilmetílico tales como el
bencílico, el p-nitrobencílico, el 3,5-dimetoxibencílico;
de los tipos diarilmetílicos tales como el difenilmetil)benz
hidrílico), el 3,5-dimetoxibenzhidrílico, el 4,4-dimetoxi-
30 benzhidrílico, y ésteres similares; los ésteres imidometíli



1978

1 co, por ejemplo aquellos representados cuando R' en la fórmula I representa ftalimidometilo o succinimidometilo; los grupos de éster alquílico, alquenílico y alquinílico ramificados, por ejemplo los grupos de éster de t-alquilo de C₄ a
5 C₆ tales como ter-butilo y ter-pentilo, los grupos ter-alqueno de C₅ a C₇ y los grupos ter-alquino de C₅ a C₇ tales como 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, el 1,1-dimetil-2-propinilo y el 1,1-dimetil-2-pentinilo, y similares.

10 El núcleo de penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), es también un material de partida de penicilina fácilmente disponible el cual puede emplearse en el presente procedimiento. Cuando se emplea como material de
15 partida, sin embargo, el grupo 6-amino y el grupo carboxi C₃ deben protegerse como con otros materiales de partida de penicilina que tienen grupos amino libres. Los grupos de protección para el grupo 6-amino de 6-APA pueden ser cualesquiera de una amplia variedad de aquellos empleados en la
20 técnica. Por ejemplo, el grupo de protección puede ser un uretano, por ejemplo, ter-butiloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. También, pueden emplearse los grupos de protección de arilmetilamino, tales como el grupo tritilo. Un grupo de protección conveniente
25 adicional para el grupo 6-amino de 6-APA es el grupo formilo representado en la fórmula I, en donde R representa hidrógeno.

30 El llevar a cabo el presente procedimiento, se reconocerá por aquellos expertos en la técnica que el grupo 6-acilamido del material de partida de penicilina pasa a ser la cadena lateral 7-acilamido del producto de redisposi



1 ción de cefalosporina. Si el grupo 6-acilamido de la penicilina es la cadena lateral deseada de la cefalosporina, la separación del grupo éster proporciona el producto deseado como el ácido libre. Alternativamente, la cadena lateral 6-
5 acilamido del material de partida de penicilina puede seleccionarse por razones de conveniencia o de fácil disponibilidad. En el último caso, esta cadena lateral 6-acilamido de la penicilina que sigue a la redistribución es la cadena lateral 7-acilamido de la desacetoxicefalosporina, puede separarse mediante la reacción de disociación de cadena lateral
10 bien conocida que emplea un halogenuro de fósforo, tal como pentacloruro de fósforo, según se describe por Chauvette en la Patente de los Estados Unidos Nº 3.549.628. Después de la disociación de la cadena lateral, el éster de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico resultante puede acilarse en
15 la posición 7 con el ácido carboxílico seleccionado para proveer el éster de 7-acilamidodesacetoxicefalosporina deseado. El grupo éster puede separarse después para proporcionar el compuesto antibiótico.

20 Similarmente, el éster de ácido aminopenicilánico 6-protégido formado mediante la protección del grupo 6-amino del éster de 6-APA puede oxidarse para formar el sulfóxido, se redistribuye después el sulfóxido en el presente procedimiento, y el producto de éster del ácido aminodesacetoxicefalosporánico 7-protégido puede desprotegerse, acilarse
25 se con el ácido carboxílico deseado y desesterificarse para proporcionar el compuesto antibiótico deseado.

30 Al llevar a cabo el presente procedimiento, el material de partida de penicilina que es el ácido penicilánico 6-amino-protégido o el ácido 6-acilamidopenicilánico,



1 se esterifica primero para proporcionar la función de ácido
carboxílico C_3 protegido y posteriormente el éster se oxida
para formar el sulfóxido. Como se conoce en la técnica, los
5 sulfóxidos de penicilina se preparan haciendo reaccionar el
compuesto de penicilina en un disolvente inerte con un agen
te de oxidación inorgánico tal como ácido m-peryódico, o
preferiblemente con un perácido orgánico tal como ácido pe
racético, ácido perbenzóico, o un ácido perbenzoico susti
tuido tal como ácido m-cloroperbenzoico.

10 El sulfóxido de éster de ácido 6-acilamidopeni
cilánico se disuelve o cuando menos se disuelve en forma
parcial en 1,1,2-tricloroetano, en una cantidad suficiente
para lograr la concentración entre 0,05 y 0,5 moles. La sal
de amina del ácido diclorometanofosfónico se agrega después
15 en una cantidad para lograr una concentración de entre apro
ximadamente 0,005 y 0,5 moles. La mezcla de reacción se ca
lienta después a la temperatura de reflujo durante un tiem
po que varía entre tres y cinco horas. Durante el período
de reflujo, el azeotrópo formado con el disolvente y el
20 agua se recoge en una trampa de agua diseñada, con el fin
de regresar el disolvente más pesado que el agua, nuevamen
te al recipiente de reacción. Después de la reacción, la
mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se concentra,
preferiblemente al vacío. Por enfriamiento o por la adición
25 de un líquido orgánico en el cual es sustancialmente insolu
ble el producto de reacción, por ejemplo, metanol o etanol,
precipita el producto de reacción. El producto de reacción
se filtra y se purifica mediante recristalización, si se de
sea.

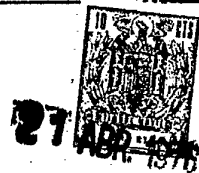
30 Aunque el procedimiento se lleva a cabo prefe-



1 riblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reac
ción, éste puede llevarse a cabo a temperaturas entre apro
ximadamente 90^o y 125^oC. A temperaturas inferiores a la tem
peratura de reflujo, la reacción se deja continuar durante
5 un tiempo más prolongado para asegurar su terminación y ren
dimientos máximos. Las temperaturas de reacción, superiores
a la temperatura de reflujo de 1,1,2-tricloroetano, pueden
obtenerse operando a presión superior a la atmosférica.

En una modalidad preferida, el sulfóxido de 6-
10 fenoxiacetamidopenicilinato de p-nitrobencilo se disuelve
en 1,1,2-tricloroetano para lograr una concentración de
aproximadamente 0,11 moles y se agrega diclorometanofosfona
to de piridinio en una cantidad para lograr una concentra
ción de 0,01 moles. La mezcla de reacción se calienta des
15 pués a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Durante
el período de reflujo, se destila el agua de reacción como
un azeotropo con el disolvente de reacción y se recoge por
medio de un condensador de reflujo y una trampa para agua.
Después de la reacción, la mezcla se enfría a temperatura
20 ambiente y se concentra en un evaporador giratorio. Se agre
ga etanol a la mezcla de reacción concentrada para obtener
el precipitado cristalino de 7-fenoxiacetamidodesacetoxice
falosporanato de p-nitrobencilo. El producto se recoge por
filtración o por otro medio adecuado y se lava con etanol
25 y se seca al vacío.

En una modalidad adicional de la presente in
vención, se disuelve sulfóxido de 6-fenilacetamidopenicila
nato de 2,2,2-tricloroetilo en 1,1,2-tricloroetano para lo
30 gar una concentración del sulfóxido aproximadamente 0,01
moles y se agrega diclorometanofosfonato de piridinio a la



1
5
10
15
20
25
30

solución para lograr una concentración aproximadamente 0,01 moles. La mezcla de reacción se calienta después a la temperatura de reflujo entre 3 y 5 horas, tiempo durante el cual se destila el agua de reacción como el azeotropo y se recoge en una trampa para agua. La mezcla de reacción se enfría después a temperatura ambiente y el disolvente se evapora para obtener una mezcla de productos de reacción, concentrada. Alternativamente, la reacción puede evaporarse a sequedad para obtener el residuo de producto de reacción. El producto de redisposición el 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporanato de 2,2,2-tricloroetilo, se purifica después mediante lavado con un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o etanol, y puede purificarse ulteriormente mediante recristalización.

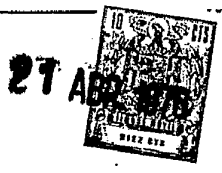
Según se mencionó previamente, el producto de redisposición, el éster de ácido desacetoxicefalosporánico, puede desesterificarse para obtener el ácido desacetoxicefalosporánico cuando se empleó la cadena lateral deseada en el sulfóxido de éster del ácido 6-acilamidopenicilánico. Cuando el producto de redisposición no tiene la cadena lateral 7-acilamido deseada, el producto de redisposición se hace reaccionar primero bajo las condiciones de reacción de disociación de cadena lateral, bien conocidas, para obtener el éster del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico que se acila después en la posición y7 con un derivado de un ácido carboxílico para obtener el éster de cefalosporina deseado. Posteriormente, el producto de acilación se desesterifica para proporcionar los antibióticos deseados.

El presente procedimiento que comprende la combinación singular del disolvente 1,1,2-tricloroetano y las



1 sales ácidas formadas con las aminas cíclicas terciarias y
el ácido diclorometanofosfónico, proporciona rendimientos
mejorados de los ésteres de ácido desacetoxicefalosporánico.
Según se muestra en el cuadro I, en donde se presentan los
5 datos de rendimiento para las reacciones que emplean un ca-
talizador de sal de ácido preferido del presente procedimien-
to con los disolventes de la técnica anterior, los rendi-
mientos obtenidos son significativamente más bajos que aque-
llos obtenidos en el presente procedimiento mejorado que em-
10 plea 1,1,2-tricloroetano como disolvente. También, los ren-
dimientos obtenidos en el presente procedimiento son signi-
ficativamente más grandes que aquellos obtenidos mediante
el empleo de las sales de amina de los catalizadores ácidos
descritos en la Patente de los Estados Unidos Nº 3.725.397.

15 El presente procedimiento mejorado es particu-
larmente valioso en la preparación de la cefalexina antibió-
tica comercial. La cefalexina puede prepararse en un proce-
dimiento de etapas múltiples que comprende la redistribución
de un éster de sulfóxido de penicilina V. El éster redis-
20 puesto, un éster de ácido 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-
4-carboxílico, es sometido después a la reacción de disocia-
ción de cadena lateral para proveer el éster de ácido 7-ami-
no-3-metil-3-cefem-4-carboxílico de núcleo, el cual se aci-
la después con un derivado de p-fenilglicina amino-protegi-
25 do para proveer el éster de cefalexina aminoprotegido. El
grupo de protección de amino y el grupo éster se separan pa-
ra proveer cefalexina. En este procedimiento de etapas múl-
tiples para la producción de cantidades comerciales de la ce-
falexina antibiótica valiosa, la ventaja en rendimiento sig-
30 nificativa realizada por la ejecución del presente procedi-



1

3

10

15

20

25

30

miento de expansión de anillo, proporciona rendimientos mejorados de los antibióticos.

A fin de ilustrar adicionalmente el procedimiento, se proporcionan los siguientes ejemplos.

Preparación 1

Preparación de diclorometanofosfonato de piridinio.

Se puso a reflujo durante dos horas, una mezcla bien agitada de 32 ml. (0,4 moles) de cloroformo, 17,6 ml. (0,2 moles) de tricloruro de fósforo y 53,6 g. (0,4 moles) de cloruro de aluminio, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 140 ml. de dicloruro de metileno y la solución se enfrió a -30°C. Con agitación vigorosa, se agregaron gota a gota 52 ml. de agua (2,88 moles) mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 5°C. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20°C., y se agitó durante media hora. El hexahidrato de cloruro de aluminio que se formó como precipitado se filtró y se lavó en el filtro 3 veces con porciones de 100 ml. de cloruro de metileno. Los lavados se combinaron con el filtrado. Se agregó agua (8 ml., 0,44 moles) a la mezcla que se puso después a reflujo durante una hora y después se dejó reposar toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó en un evaporador giratorio para separar el dicloruro de metileno. El residuo sólido se disolvió en 100 ml. de acetona y la acetona se separó mediante evaporación. El jarabe amarillo pálido residual se disolvió en 100 ml. de acetona y el disolvente se separó nuevamente mediante evaporación en un evaporador giratorio. El jarabe se redisolvió en 100 ml. de acetona, y la solución se enfrió a 0°C. Se agregaron gota a gota, aproximada-



1 mente 16 ml. de piridina, a la solución fría, hasta que no
se formó precipitado adicional. Los cristales blancos, gra-
nulares, pesados de diclorometanofosfonato de piridinio, se
filtraron y se lavaron con acetona. La sal se secó al vacío
5 para producir 40,54 g. de cristales granulares blancos que
representaron un rendimiento de 83,1 por ciento. La sal se
liberó de cloruro iónico como se muestra en la prueba del
nitrato de plata.

Ejemplo 1

10 Expansión de anillo de penicilina con diclorometanofosfona
to de piridinio en 1,1,2-tricloroetano

A un matraz de tres cuellos, de fondo redondo,
de 300 ml., equipado con un termómetro, un condensador de
reflujo, y una trampa de Dean-Stark se agregaron 100 ml. de
15 1,1,2-tricloroetano, 5,0 g. (10 mM) de sulfóxido de 6-feno-
xiacetamidopenicilinato de p-nitrobencilo y 0,25 g. (1 mM)
de diclorometanofosfonato de piridinio. La mezcla de reac-
ción se calentó a la temperatura de reflujo de 114°C. duran-
te cuatro horas. Durante el período de reflujo, se recogie-
ron aproximadamente 0,2 ml. de agua en la trampa de agua.
20 Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura
ambiente y se concentró en un evaporador giratorio, se ca-
lentó en un baño de agua a una temperatura de 40-50°C., a
un peso de residuo de aproximadamente 10-15 g. El disolven-
te, el 1,1,2-tricloroetano se recogió y se retuvo para vol-
verse a emplear. Se realizó aproximadamente una recuperación
de 90 por ciento del disolvente.

25 El residuo de producto de reacción se cristali-
zó mediante la adición de 50 ml. de alcohol 3A con agita-
ción vigorosa. El producto cristalino, el 7-fenoxi-acetami
30



1 dodesacetoxicefalosporanato de p-nitrobencilo, se filtró y
se lavó en el filtro con 50 ml. de alcohol 3A. El producto
lavado se secó después al vacío a 50-60°C., a un peso cons-
tante. El rendimiento del producto obtenido fue de 4,09 g.
5 (84,5 por ciento de rendimiento). El producto fundió a apro-
ximadamente 188-189°C.

Ejemplo 2

A una solución de 10,0 g. de sulfóxido de 6-fe-
nilacetamidopenicilano de p-nitrobencilo en 175 ml. de 1,
10 1,2-tricloroetano, se agregaron 0,5 g. (2 mM) de diclorome-
tanofosfonato de piridinio y la mezcla se calentó durante 3
horas a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se
concentró bajo presión reducida a un peso de aproximadamen-
te 28 g. y se agregaron 100 ml. de metanol al concentrado.
15 El concentrado diluído se enfrió a 0°C., y el producto pre-
cipitado se recogió mediante filtración. El producto se la-
vó en el filtro con 60 ml. de metanol frío y se secó al ai-
re. El rendimiento del producto, el 7-fenilacetamidodesace-
toxicefalosporanato de p-nitrobencilo, así obtenido fue de
20 7,87 g. (81,7 por ciento de rendimiento) como un sólido
blanco que funde a 226-226,5°C.

La cromatografía en capa delgada del filtrado,
de la mezcla de reacción diluída, mostró que estuvo conte-
nido en el filtrado por lo menos 5% del producto adicional.

25 En resumen, la presente Patente de Invención
que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1 1. Mejoras introducidas en un procedimiento para
la preparación de un éster de ácido 7-acilamido-3-metil-3-
cefem-4-carboxílico por calefacción de un éster de sulfó-
xido del ácido 6-acilamidopenicilánico en un disolvente iner-
5 te y en presencia de un catalizador ácido, la mejora consis-
tente en calentar el éster de sulfóxido de penicilina en
1,1,2-tricloroetano y en presencia de una sal de ácido di-
clorometanofosfónico y piridina, quinolina, isoquinolina o
los derivados metilo substituídos de las mismas.

10 2. Mejoras según la reivindicación 1, caracteri-
zadas porque el éster de sulfóxido de penicilina es sulfó-
xido de 6-fenoxi-acetamidopenicilanato de p-nitrobencilo.

15 3. Mejoras según la reivindicación 1, caracteri-
zadas porque el éster de sulfóxido de penicilina es sulfó-
xido de 6-fenilacetamidopenicilanato de p-nitrobencilo.

4. Mejoras según la reivindicación 1, caracteri-
zadas porque el éster de sulfóxido de penicilina es sulfó-
xido de 6-fenilacetamidopenicilanato de 2,2,2,-tricloroetilo.

20 5. Mejoras según la reivindicación 1, caracteri-
zadas porque la sal de amina es diclorometanofosfonato de
piridinio.

25 6. Mejoras según la reivindicación 1, caracteri-
zadas porque la sal de amina está presente a una concentra-
ción de entre 0,005 y 0,05 moles mientras que el éster de
sulfóxido de penicilina está presente en una concentración
de entre 0,05 y 0,5 moles.

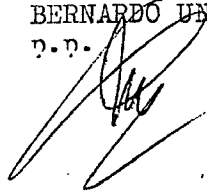
7. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-
CION DE UN ESTER DE ACIDO 7-ACILAMIDO-3-METIL-3-CEFEM-4-

1 CARBOXILICO.

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

5

Madrid 12 de diciembre de 1975
BERNARDO UNGRIA
p.p.

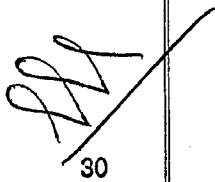


10

15

20

25



30