



(19) ES	(11) NUMERO 446.387	(10) A 1
	(21) FECHA DE PRESENTACION	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
12788/75	26 de marzo de 1.975	INGLATERRA
26826/75	24 de junio de 1.975	INGLATERRA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES AMONICAS DE ACIDO 6-FOSFITOAMIDO-PENICILANICO Y ACIDO 7-FOSFITOAMIDOCEFALOSPORANICO.

(71) SOLICITANTE (S)
NOVO INDUSTRI A/S.

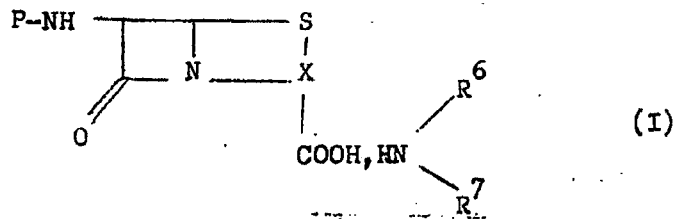
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

(72) INVENTOR (ES)
POUL BORREVANG., PETER FAARUP., ERLING GUDDAL., JØRGEN ILUM NIELSEN., HENNING BØRGE PETERSEN

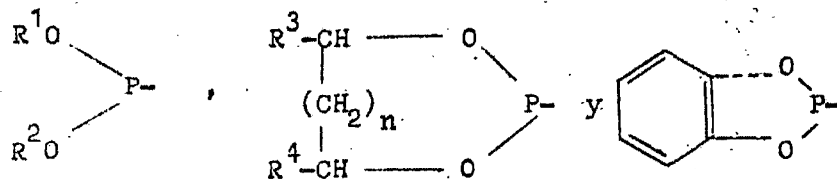
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

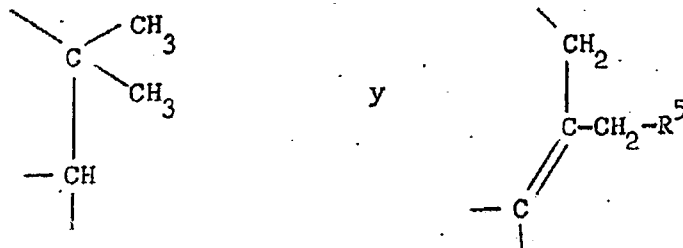
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos penam y cefem de fórmula:



en la que >P- se elige del grupo consistente en:



en donde R^1 y R^2 , iguales o diferentes, son grupos alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, R^3 y R^4 , iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y n es 0 ó 1; X se elige del grupo consistente en:



en donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo acetoxi; R^6 y R^7 , iguales o diferentes, son grupos alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros o conjuntamente con el átomo de nitrógeno del grupo amino secundario, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional; y opcionalmente sus ésteres-silílicos.

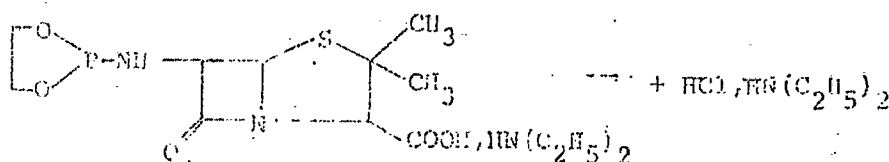
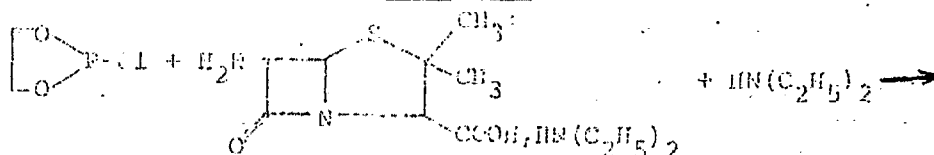
En la solicitud de patente española, ya se han descrito diversas fosfitoamidas de la anterior fórmula general (I).

5 Estas fosfitoamidas han resultado ser valiosos intermediarios para la preparación de derivados sintéticos del grupo de antibióticos de penicilinas y cefalosporinas.

10 Se ha encontrado que estas fosfitoamidas son particularmente valiosas para utilizarse en la reacción en la cual el grupo 7-amino de ésteres de ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) se acila con un haluro de acilo. En presencia de bases, tales como ésteres, se isomerizan fácilmente con lo cual los compuestos Δ 3-cefem valiosos se convierten en compuestos Δ 2-cefem menos valiosos (J. Chem. Soc. (C) (1966) p. 1142). Cuando se utilizan fosfito amidas como material de
15 partida, la acilación se puede efectuar bajo condiciones neutras y, en consecuencia, se puede evitar la isomerización indeseada.

20 El único proceso descrito para la preparación de compuestos de fórmula general (I), es el descrito en la solicitud de patente antes citada. Según dicho procedimiento, se hace reaccionar la sal de amonio secundario del aminoácido de β -lactama con un halógenofosfito, en presencia de un equivalente adicional de la amina secundaria que sirve para neutralizar el haluro de hidrógeno generado durante la
25 condensación. Este proceso se puede ejemplificar mediante el siguiente esquema 1 que ilustra la preparación de una fosfito amida derivada de la sal de dietilamonio de 6-APA:

ESQUEMA 1



El proceso antes descrito tiene ciertas des-
ventajas, particularmente cuando se lleva a cabo a escala
industrial. De este modo, se ha encontrado necesario purifi-
car meticulosamente el halogenofosfito con el fin de reducir
al mínimo la formación de subproductos durante las ulteriores
etapas de la reacción, con el fin de facilitar la elaboración
y recuperación del producto final. La purificación del haló-
genofosfito (particularmente cuando se intenta eliminar produc-
tos de degradación) puede requerir una destilación fracciona-
da. Sin embargo, y debido a las propiedades corrosivas y olor
picante de los halogenofosfitos, la destilación y manipulación
en general de los mismos son unos métodos inconvenientes, en
tal grado que es deseable la sustitución de los mismos por
otros productos químicos menos peligrosos.

Adicionalmente, y para suprimir las reaccio-
nes secundarias indeseables, tal como el ataque por exceso de
amina secundaria en el anillo β -lactama, la condensación
con halogenofosfito según el esquema 1 debe efectuarse neces-
ariamente a baja temperatura, por ejemplo -20°C , por lo que el
coste de la refrigeración de la mezcla de reacción se suma a
las otras desventajas antes mencionadas.

Estos inconvenientes del proceso de la técnica anterior se eliminan mediante el nuevo procedimiento de esta invención. Así, se ha encontrado que los compuestos de fórmula general (I) se forman mediante reacción de un compuesto de fórmula general (II):

5



en la que X se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



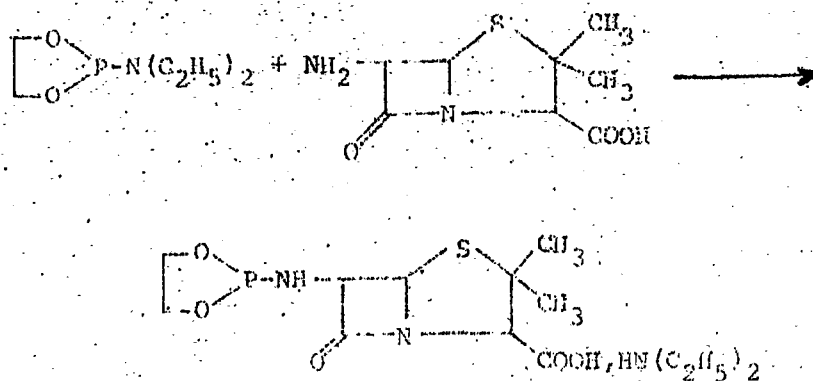
10

en la que $>P-$, R^6 y R^7 se definen como anteriormente.

Sin que ello intente restringir el alcance general de la presente invención, el siguiente esquema 2 ilustra un proceso para la preparación de un derivado de fosfitoamida de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA):

15

ESQUEMA 2



5 Los reactantes empleados en el proceso de la invención están presentes preferiblemente en cantidades equimolares. La reacción se puede efectuar en la gama de temperaturas de 0 a 100°C. Resulta aplicable una amplia gama de disolventes normalmente utilizados, por ejemplo acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo y benceno. Puesto que los aminoácidos de β -lactama son solo ligeramente solubles en los disolventes antes citados, la velocidad de reacción se puede incrementar por la adición de una cantidad catalítica de una amina de fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}^6 \\ \diagdown \text{R}^7 \end{matrix}$ en la que R^6 y R^7 se definen como anteriormente. La amina se emplea preferiblemente en una cantidad de 5 moles % aproximadamente.

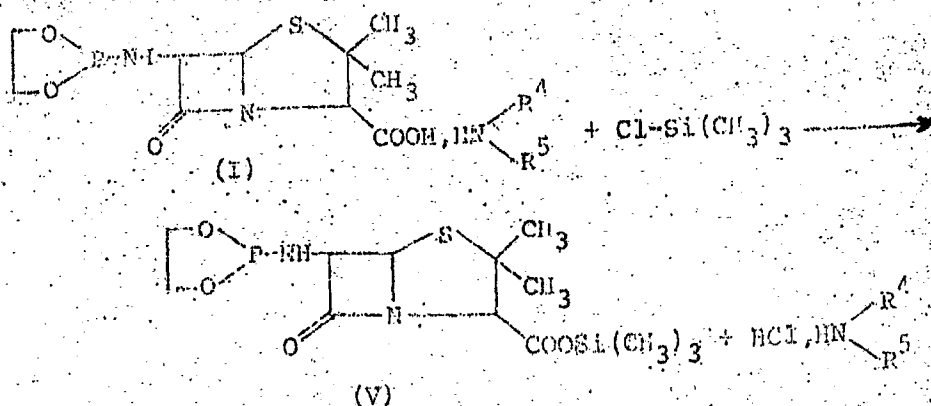
10 Por otra parte, la reacción del esquema 2 se puede catalizar por adición de una cantidad catalítica de un haluro de hidrógeno de una amina de fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}^6 \\ \diagdown \text{R}^7 \end{matrix}$ en la que R^6 y R^7 se definen como anteriormente.

15 Las fosfitoamidas de fórmula general (III) se pueden preparar según el método de H. J. Lucas et al. (J. Am. Chem. Soc. 72 (1950) p. 5495) por reacción del correspondiente halogenofosfito con dos equivalentes de una amina secundaria. Estas fosfitoamidas son menos corrosivas, menos expuestas a hidrólisis y poseen una superior estabilidad en almacenamiento que los correspondientes halogenofosfitos. Estas propiedades son particularmente ventajosas en conexión con su empleo en un proceso industrial.

20 La utilización de los intermediarios de fórmula general (I) en la preparación de derivados de penicilina y cefalosporina, se describe en la citada solicitud de patente española.

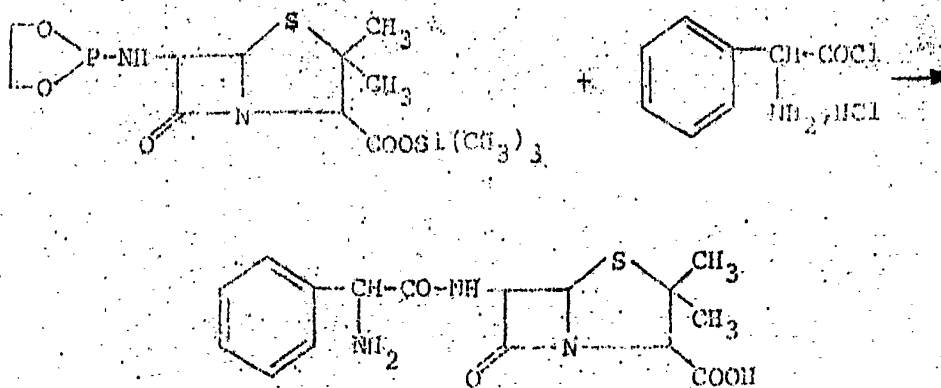
Los siguientes esquemas ilustran la síntesis de ampicilina:

ESQUEMA 3A



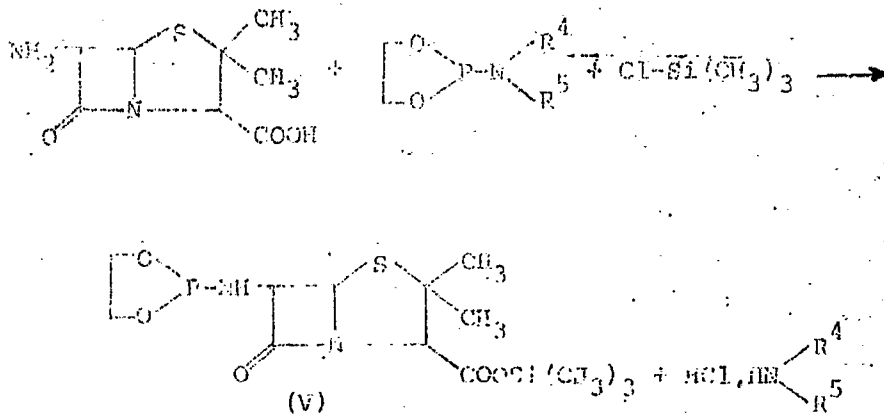
En primer lugar, se hace reaccionar el intermediario (I) con trimetilclorosilano, proporcionando así un rendimiento casi cuantitativo del éster silílico (V). Sin aislamiento, el éster silílico se puede hacer reaccionar con un derivado activado, por ejemplo el hidrocloruro de cloruro de ácido de D(-) α -fenilglicina, seguido por hidrólisis, para formar ampicilina en un rendimiento del 90 % aproximadamente:

ESQUEMA 3B



Alternativamente, el éster silílico (V) se puede preparar en alto rendimiento añadiendo simultáneamente trimetilclorosilano, tras lo cual e inmediatamente se efectúa la adición de la fosfitoamida a 6-APA sin utilizar catalizador. Esta reacción se puede ilustrar como sigue:

ESQUEMA 4



Esta modificación de las condiciones de reacción presenta considerables ventajas técnicas. Así, se observa un incremento de varias veces de la velocidad de reacción global y, al mismo tiempo, se obtiene una forma extremadamente pura del intermediario (V), por lo que se consigue un rendimiento incrementado después de la ulterior etapa de acilación.

La preparación de ampicilina como anteriormente se ha indicado sirve solamente como ilustración de la utilización de los compuestos penam o cefem preparados por el proceso de esta invención. La síntesis de otros antibióticos de β-lactama procede de forma análoga. Los siguientes ejemplos ilustrarán adicionalmente el proceso de esta invención.

EJEMPLO 1

Sal de dietilamonio de ácido 6-etilenfosfitoamido-penicilánico

Se suspenden 2,16 g (10 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en 25 ml de acetonitrilo seco. Se añaden 1,63 g (10 mmoles) de 2-dietilamino-1,3,2-dioxafosfolano y 0,05 ml (0,5 mmoles) de dietilamina.

Después de 17 horas de agitación bajo nitrógeno, se obtiene una solución de la sal de dietilamonio de ácido 6-etilenfosfitoamido-penicilánico. El espectro RMN (CH_3CN) muestra las siguientes señales características con respecto a TMS:

16

δ ppm		
1,20 (t)	$J \approx 7,5 \text{ Hz}$	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
1,51 (s)		(2) $\text{C} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$

15

1,58 (s)		
2,87 (q)	$J \approx 7,5 \text{ Hz}$	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
3,98 (s)		(3) $\text{C}-\underline{\text{H}}$

3,6-4,4 (m)		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O} \end{array} \text{P}-$
-------------	--	--

4,88 (multiplete consistente en 8 crestas)

$J_{\text{HCCH}} \approx 4,3 \text{ Hz}$ $J_{\text{HCNH}} \approx 6,4 \text{ Hz}$

$J_{\text{HCNP}} \approx 11,8 \text{ Hz}$ (6) C-H

20

5,36 (d) $J_{\text{HCCH}} \approx 4,3 \text{ Hz}$ (5) C-H

La solución contiene producto en una cantidad correspondiente a 95-100 % de la cantidad teórica y se puede emplear directamente sin purificación en la síntesis de penicilinas.

25

EJEMPLO 2

Sal de diisopropilamonio de ácido 6-etilenfosfitoamido-peni-

cilánico

Se suspenden 2,16 g (10 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en 25 ml de cloruro de metileno seco. Se añaden 1,8 ml (10 mmoles) de 2-diisopropilamino-1,3,2-dioxafosfolano y 0,07 ml (0,5 mmoles) de diisopropilamina. Después de 20 horas de agitación bajo nitrógeno, se obtiene una solución de la sal de diisopropilamonio de ácido 6-etileno-fosfitoamido-penicilánico. La solución se puede emplear directamente sin purificación en la síntesis de penicilinas.

Con el fin de analizar el producto obtenido, la solución se concentra en vacío y se disuelve en deutero-cloroformo.

El espectro IR de la solución muestra bandas características en 1770 cm^{-1} ($-\text{CO}-$, β -lactama), 1630 cm^{-1} (COO^-) y 1020 cm^{-1} (POC).

El espectro RMN de la solución muestra las siguientes características con respecto a TMS:

δ ppm		
1,32 (d)	$J \approx 6,5\text{ Hz}$	$(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$
1,65 (2 x s)		(2) $\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
3,2 (h)	$J \approx 6,5\text{ Hz}$	$(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$
4,2 (s)		(3) C-H
3,7 - 4,3 (m)		$\begin{array}{l} \text{H}_2\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O} \end{array} \text{P-}$
4,85 (multiplete consistente en 8 crestas)		
$J_{\text{HCCH}} \approx 4,5\text{ Hz}$,	$J_{\text{HCNH}} \approx 6,0\text{ Hz}$,	
$J_{\text{HCNP}} \approx 12,0\text{ Hz}$		(6) C-H
5,53 (d)	$J \approx 4,5\text{ Hz}$	(5) C-H

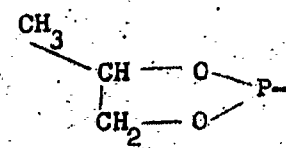
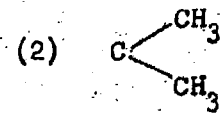
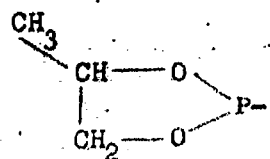
EJEMPLO 3

Sal de dietilamonio de ácido 6-(4-metil-1,3,2-dioxafosfolan-2-il-amino)penicilánico

Se suspenden 1,03 g (5 mmoles) de ácido 6-amino-penicilánico en 10 ml de deuterocloroformo seco. Se añaden 0,886 g (5 mmoles) de 2-dietilamino-4-metil-1,3,2-dioxafosfolano y una gota de dietilamina.

Después de 1 hora y media de agitación a 30°C y adicionalmente 1 hora a 50°C, se obtiene, en un rendimiento casi cuantitativo, la sal de dietilamonio de ácido 6-(4-metil-1,3,2-dioxafosfolan-2-il-amino)penicilánico.

El espectro RMN (CDCl₃) muestra las siguientes señales características con respecto a TMS:

15	δ ppm 1,1 - 1,53 (t y d)	$N(CH_2CH_3)_2$ 
20	1,57 (s) 1,62 (s)	(2) 
20	2,9 (q) $J \approx 7$ Hz 4,12 (s)	$N(CH_2CH_3)_2$ (3) C-H
25	3,2 - 4,55 (m) 4,75 (multiplete consistente en 8 crestas) 5,38 (d) $J_{HCCH} \approx 4,4$ Hz	 (6) C-H (5) C-H

EJEMPLO 4

Sal de dietilamonio de ácido 6-(1,3,2-dioxafosforinan-2-il-amino)penicilánico

Se suspenden 1,08 g (5 mmoles) de ácido 6-amino-
penicilánico en 10 ml de deuterocloroformo seco. Se añaden
0,886 g (5 mmoles) de 2-dietilamino-1,3,2-dioxafosforinano y
una gota de dietilamina.

Después de 1 hora y media de agitación a 30°C
y adicionalmente 1 hora a 50°C, se obtiene, en un rendimiento
casi cuantitativo, una solución de la sal de dietilamonio de
ácido 6-(1,3,2-dioxafosforinan-2-il-amino)penicilánico.

El espectro RMN (CDCl₃) muestra las siguientes
señales características con respecto a TMS:

	δ ppm		
15	1,3 (t)	J ≈ 7,5 Hz	N(CH ₂ CH ₃) ₂
	1,60 (s)		(2) C $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
	1,67 (s)		
	2,9 (q)	J ≈ 7,5 Hz	N(CH ₂ CH ₃) ₂
	4,18 (s)		(3) C-H
20	3,5 - 4,6 (m)		
	4,9 (multiplete consistente en 8 crestas)		
		J _{HCCH} ≈ 4,4 Hz	
		J _{HCNH} ≈ 7,5 Hz	(6) C-H
		J _{HCNP} ≈ 12,0 Hz	
25	5,42 (d)	J _{HCCH} ≈ 4,0 Hz	(5) C-H

EJEMPLO 5

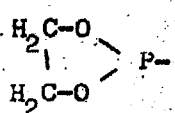
Sal de dietilamonio de ácido 7-etilenfosfitoamido-3-metil-
cef-3-em-4-carboxílico

Se suspenden 2,14 g (10 mmoles) de ácido 7-amino-
desacétoxicefalosporánico en 25 ml de acetonitrilo seco.

Se añaden 1,63 g (10 milimoles) de 2-dietilamino-
1,3,2-dioxafosfolano y 0,10 ml (1 milimol) de dietilamina.

Después de 4 horas de reflujo, se obtiene una
solución de sal de dietilamonio de ácido 7-etilenfosfitoamido-
3-metil-cef-3-em-4-carboxílico. Contiene una cantidad corres-
pondiente a 75-90 % de la cantidad teórica.

El espectro RMN (CH₃CN) muestra las siguientes
señales características con respecto a TMS:

<p>15</p> <p>δ ppm</p> <p>1,20 (t)</p> <p>β-CH₃ está oculto bajo CH₃CN</p> <p>2,85 (q)</p> <p>3,2 (sistema AB)</p> <p>3,5 - 4,5 (m)</p>	<p>J ≈ 7,5 Hz</p> <p>J ≈ 7,5 Hz</p>	<p>N(CH₂CH₃)₂</p> <p>N(CH₂CH₃)₂</p> <p>(2) CH₂</p>
<p>20</p> <p>4,6 - 5,2 (m)</p>		<p>  </p> <p>{ (6) CH</p> <p>{ (7) CH</p>

La solución se puede utilizar directamente en
la síntesis de cefalosporinas.

EJEMPLO 6

Sal de dietilamonio de ácido 7-etilenfosfitoamido-cefalospo-
ránico

Se suspenden 1,36 g (5 mmoles) de ácido 7-amino-
cefalosporánico en 25 ml de cloroformo seco.

Se añaden 0,82 g (5 mmoles) de 2-dietilamino-1,3,2-dioxafosfolano y 0,05 ml (0,5 mmoles) de dietilamina.

Después de 17 horas de agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se obtiene una solución de la sal de dietilamonio de ácido 7-etilenfosfitoamido-cefalosporánico. El espectro RMN (CHCl_3) muestra las siguientes señales características con respecto a TMS:

δ ppm		
1,3 (t)	$J \approx 6,5 \text{ Hz}$	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
2,05 (s)		$\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$
2,93 (q)	$J \approx 6,5 \text{ Hz}$	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
3,2 (d)	$J \approx 18 \text{ Hz}$	(2) $-\text{CH}_2-$
3,5 (d)	$J \approx 18 \text{ Hz}$	
3,5 - 4,2 (m)		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{P} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O} \end{array}$
4,82 (d)	$J \approx 13 \text{ Hz}$	(3) $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$
5,14 (d)	$J \approx 13 \text{ Hz}$	
4,9 (d)	$J \approx 4,5 \text{ Hz}$	(6) $\text{C}-\text{H}$
4,8 (multiplete parcialmente oculto por las señales antes mencionadas)		(7) $\text{C}-\text{H}$

Según el espectro RMN no existe cantidad alguna detectable del isómero Δ^2 .

La solución se puede usar sin purificación en la síntesis de cefalosporinas.

EJEMPLO 7

5-etilenfosfitoamido-penicilinato de trimetilsililo

Se suspenden 2,16 g (10 mmoles) de ácido 6-amino penicilánico en 25 ml de acetonitrilo seco. Se añaden, bajo agitación, a temperatura ambiente, 1,63 g (10 mmoles) de 2-

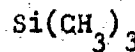
dietilamino-1,3,2-dioxafosfolano y 1,09 g (10 mmoles) de trimetilclorosilano. Después de 30 minutos de agitación bajo nitrógeno, se obtiene una solución de 6-etilenfosfitoamido-penicilinato de trimetilsililo.

El espectro IR (CH₃CN) muestra bandas características en 1780 cm⁻¹ (-CO-, β-lactama, 1720 cm⁻¹ (-CO-, éster), y 1015 cm⁻² (POC). El espectro RMN de la solución muestra las siguientes señales características con respecto a TMS:

5

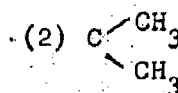
δ ppm

0,28 (s)



1,51 (s)

1,60 (s)

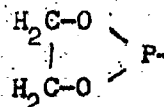


4,31 (s)

(3) C-H

15

3,7 - 4,5 (m)



5,00 (multiplete consistente en 8 crestas)

J_{HCCH} ≈ 4,5 Hz

J_{HONH} ≈ 6,8 Hz,

J_{PNCH} ≈ 12,0 Hz

(6) C-H

20

5,48 (d)

J_{HCCH} ≈ 4,5 Hz (5) C-H

La solución contiene al producto en una cantidad correspondiente a 95-100 % de la cantidad teórica y se puede usar directamente sin purificación en la síntesis de penicilina.

25

EJEMPLO 8

7-etilenfosfitoamido-cefalosporanato de trimetilsililo

Se suspenden 1,36 g (5 mmoles) de ácido 7-aminocefalosporánico en 15 ml de acetonitrilo seco. Bajo agitación y a temperatura ambiente, se añaden 0,82 g (5 mmoles) de

2-diethylamino-1,3,2-dioxafosfolano y 0,55 g (5 mmoles) de trimetilclorosilano.

Después de 6 horas de agitación bajo nitrógeno, una muestra filtrada de la solución muestra las siguientes señales características con respecto a TMS:

5

δ ppm

0,4 (s)

Si(CH₃)₃

(3) -O-CO-CH₃ está oculto bajo la señal de CH₃CN

3,30 (d)

J \approx 18 Hz

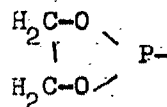
3,65 (d)

J \approx 18 Hz

(2) -CH₂-

10

3,7 - 4,3 (m)



4,63 (d)

J \approx 13 Hz

4,95 (d)

J \approx 13 Hz

(3) -CH₂-O-

4,87 (d)

J \approx 4,5 Hz

(6) -C-H

15

5,10 (multiplete consistente en 8 crestas)

J_{HCC} = 4,5 Hz, J_{HNCH} \approx 6,9 Hz

J_{PNCH} = 11,6 Hz

(7) C-H

No existe cantidad detectable alguna del isómero Δ^2 en el espectro RMN.

20

El espectro IR de la misma solución muestra bandas características en 1780 cm⁻¹ (-CO-, β -lactama), 1745 cm⁻¹ (-CO-, éster acético), 1710 cm⁻¹ (-CO-, éster silílico), 1640 cm⁻¹ (Δ -3-doble enlace) y 1020 cm⁻¹ (POC).

25

La solución contiene 7-etilenfosfitoamidocefalosporanato de trimetilsililo en una cantidad correspondiente a 95-100 % de la cantidad teórica.

El cloruro de dietilamonio precipitado se

puede separar por filtración, o se puede usar la suspensión sin purificación en la síntesis de cefalosporinas.

EJEMPLO 9

Trihidrato de ampicilina

5 Una mezcla de 2,16 g (10 mmoles) de 6-APA, 1,49 ml (1,63 ml, son unos 10 mmoles) de 2-dietilamino-1,3,2-dioxafosfolano y 1,27 ml (10,1 mmoles) de clorotrimetilsilano, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Al término de este periodo, el 6-APA se ha disuelto totalmente. Después de
10 enfriar a 0°C, se añaden bajo continua agitación 2,16 g (10,5 mmoles) de cloruro de fenilglicilo, hidrocioruro. La agitación se continúa a 0°C durante 40 minutos más. Un análisis del producto de reacción demuestra que se ha obtenido un rendimiento en la acilación del 90 % aproximadamente de la cantidad teórica. Después de separar el hidrocioruro de dietilamina precipitado por filtración, la mezcla de reacción se añade
15 lentamente, mientras se agita, a 50 ml de agua de hielo, manteniéndose el pH de la mezcla en 4,9 por adición de hidróxido sódico 6N. Después de unos cuantos minutos se inicia la precipitación de cristales en forma de agujas de trihidrato de ampicilina. Después de la filtración, el residuo que permanece en el filtro se lava con agua de hielo y se seca; se obtienen
20 2,46 g de trihidrato de ampicilina cristalina pura correspondiente a 61 % del rendimiento teórico.

25 A continuación, se recuperan del filtrado, de un modo conocido per se, 0,56 g de trihidrato de ampicilina cristalina. El rendimiento total obtenido durante la síntesis es de 75 % del rendimiento teórico.

EJEMPLO 10

p-hidroxiampicilina

30

Se dispersan 3,42 g de ácido 6-aminopenicilánico finamente pulverulento en 25 ml de cloruro de metileno seco y se añaden 1,9 ml de trimetilclorosilano (15 mmoles) y 2,68 ml (15 mmoles) de 2-diisopropilamino-1,3,2-dioxafosfolano. Comienza una reacción exotérmica, con lo cual la temperatura sube a unos 30°C. La mezcla de agitación se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y se enfría luego a 0°C. Se añaden 2,9 g (25 mmoles) de hidrocloreuro de piridina, 2,66 g (10 mmoles) de D-(-)-p-trimetilfililoxifenilglicina-N-carboxianhidrido y 1,15 g (10 mmoles) de N-hidroxisuccinimida y la mezcla se agita durante la noche a 0°C. Se añade una solución de 6,7 g de dioctil-sulfosuccinato de sodio en 50 ml de acetato de etilo y las sales precipitadas se separan por filtración. El cloruro de metileno se evapora in vacuo y la solución se vierte en 25 ml de agua de hielo conteniendo 0,75 ml de ácido fosfórico al 85 %. Las fases se separan y la fase acuosa se extracta dos veces con 10 ml de acetato de etilo conteniendo 1,67 g de dioctilsulfosuccinato de sodio. Los extractos orgánicos combinados se añaden a 10 ml de agua y se ajusta el pH a 5,2 por adición de dicocomonometilamina, y la mezcla se agita durante 1 hora a 0°C para completar la precipitación del producto. Se aisló por filtración 3,13 g (75 %) de trihidrato de p-hidroxiampicilina. Una reprecipitación en agua a pH isoeléctrico, produce el compuesto puro, que muestra espectros IR y RMN idénticos con los del material auténtico.

EJEMPLO 11

Acido 7 β -(D(+)) α -fenilglicilamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico (cefalexina)

Se suspenden 8,65 g (40 mmoles) de ácido

7-aminodesacetoxicefalosporánico en 200 ml de cloruro de metileno seco, se añaden entonces 6 ml (50 mmoles) de dimetildicloroxilano y, a continuación, se añaden 6,52 g (40 mmoles) de 2-diethylamino-1,3,2-dioxafosfolano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y se refluye entonces durante 3 horas. Por último, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a -10°C y se añaden 10,7 g (52 mmoles) de hidrocioruro de cloruro de D-(+) α -fenilglicilo. La mezcla se agita a -10°C durante 3 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se vierte en 300 ml de agua conteniendo hielo y se agita durante 30 minutos. A continuación, se ajusta el pH a 7 con solución de hidróxido sódico al 30 % y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se evapora in vacuo a 200 ml, ajustándose el pH a 5,7 con ácido clorhídrico 6N, y durante un periodo de 2 horas, se añade gota a gota una solución de 11,5 g (80 mmoles) de β -naftol en 20 ml de acetona. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua y acetato de n-butilo.

Se forman 16 g de un complejo de cefalexina- β -naftol. La cefalexina se libera por disolución del complejo en 50 ml de agua y 50 ml de acetato de n-butilo por medio de ácido sulfúrico 6N (pH 1,5).

La fase acuosa se separa y se sacude 2 veces con 50 ml de acetato de n-butilo y se evapora in vacuo a 35 ml. Se añaden 35 ml de isopropanol y se ajusta el pH a 4,7 con trietilamina mientras se germina la mezcla con monohidrato de cefalexina. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con isopropanol/agua (1;1) y se seca. Se obtienen 9,2 g de monohidrato de cefalexina cristalina.

EJEMPLO 12

Cefalotina.

Se suspenden 2,3 g (8,5 mmoles) de ácido 7-aminocefalosporánico en 25 ml de acetonitrilo seco. Bajo agitación y a temperatura ambiente se añaden 1,28 ml (8,5 mmoles) de 2-dietilamino-1,3,2-dioxafosfolano y 1,13 ml (8,9 mmoles) de trimetilclorosilano.

Después de 20 horas, el cloruro de dietilamonio precipitado se separa por filtración bajo nitrógeno.

Se añaden a 0°C, bajo agitación, 1,36 g (8,5 mmoles) de cloruro de 2-tienilacetilo.

Después de 1,5 horas, se añaden 15 ml de acetato de etilo y 10 ml de hielo y la mezcla se agita durante 20 minutos. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 10 ml de agua. La fase orgánica se añade a 15 ml de agua y el pH se ajusta a 6,1 con 8,5 ml con solución de hidróxido sódico 1N. Las fases se separan y la fase acuosa se concentra en vacío, cristalizándose el producto con acetona. Se obtienen 2,35 g (66 %) de cefalotina, p.f. 209-210°C (descomposición).

El espectro IR (KBr) muestra bandas características en 3280 cm^{-1} (-NH-), 1750 cm^{-1} (-CO-, lactama), 1730 cm^{-1} (-CO-, éster acético), 1655 cm^{-1} (-CO-, amida I), 1620 cm^{-1} (-COO⁻) y 1530 cm^{-1} (amida II) que son idénticas a las mostradas por el material auténtico.

El espectro RMN (DMSO-d₆-D₂O) muestra señales idénticas a las del material auténtico con respecto a TMC:

	ppm		
	2,02 (s)		(3) -O-CO-CH ₃
5	3,20 (d)	J = 18 Hz } J = 13 Hz }	(2) -CH ₂ -
	3,58 (d)		
	3,80 (s)		
	4,8 (d)	J = 13 Hz } J = 13 Hz }	(3) -C-CH ₂ -O-
	5,0 (d)		
10	4,95 (d)	J = 4,5 Hz	(6) C-II
	5,56 (d)	J = 4,5 Hz	(7) C-II
	7,0 (m)		=HC-CH=
	7,4 (m)		-S-CH=

15 No existe cantidad alguna detectable del isó-
mero Δ^2 en el espectro RMN.

EJEMPLO 13

Cefalotina.

20 Se suspenden 2,72 g (10 mmoles) de ácido
7-aminocefalosporánico en 25 ml de cloruro de metileno seco.
Se añaden 1,5 ml (10 mmoles) de 2-dietilamino-1,3,2-dioxafos-
fblano. Se añaden a temperatura ambiente 1,33 ml (10,5 mmoles)
de trimetilclorosilano. La mezcla de reacción se agita a es-
ta temperatura durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se
25 enfria a 0°C y se añaden 1,45 ml (10 mmoles) de cloruro de
2-tienilacetilo, en un periodo de 10 minutos, bajo agitación.
Después de agitar durante 1,5 horas a 0°C, se añaden 30 ml
de acetato de etilo y 15 ml de agua de hielo y la mezcla se
agita durante 20 minutos. Se separan las fases. La fase acuo-
30 sa se extracta con 10 ml de acetato de etilo. Las fases or-

gánicas combinadas se lavan con 10 ml de agua. Se añaden 30 ml de agua de hielo a la fase orgánica y se ajusta el pH a 6 con unos 5 ml de solución de hidróxido sódico 2N. Las fases se separan. La fase orgánica se extrae con 10 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se extraen con 15 ml de acetato de etilo y se concentra en vacío. La sal sódica de cefalotina cristaliza con un mol aproximadamente de agua.

Se obtienen 3,85 g (88 %) de producto en bruto. Punto de fusión: 207-209°C (descomposición).

Ensayo microbiológico : 894 µg/mg.

Los espectros RMN e IR muestran las mismas señales características que en el ejemplo 12.

EJEMPLO 14

Cefacetril

Se suspenden 2,72 g (10 mmoles) de ácido 7-aminocefálosporánico en 50 ml de cloruro de metileno seco. Se añaden, bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, 1,5 ml (10 mmoles) de 2-dietilamino-1,3,2-dioxafosfolano y 1,33 ml (10,5 mmoles) de trimetilclorosilano. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C, se añade, en 5 minutos, una solución de 10 mmoles de cloruro de cloroacetilo en 6 ml de cloruro de metileno.

Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de 75 ml de acetato de etilo y 100 ml de una solución al 10 % de K_2HPO_4 . Después de agitar durante 20 minutos, las fases se separan. La fase acuosa se extrae adicionalmente con 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extraen con 25 ml de una

solución al 10 % de K_2HPO_4 . Las fases acuosas se combinan y se añaden 100 ml de acetato de etilo. El pH se ajusta a 2,2 con ácido clorhídrico 2N y se separan las fases. La fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente en vacío, se obtienen 2,9 g de cefacetril.

El espectro IR muestra las siguientes bandas características:

2260 cm^{-1} ($C \equiv N$), 1770 cm^{-1} ($-CO-$, beta-lactama), 1730 cm^{-1} ($-CO-$, éster acetílico), 1670 cm^{-1} ($-CO-$, amida I) y 1545 cm^{-1} (amida II).

El espectro RMN ($DMSO-d_6$) muestra las siguientes señales:

δ ppm		
2,05 (s)		(3) $-O-CO-CH_3$
3,41 (d)	} $J = 18 \text{ Hz}$	(2) $-CH_2-$
3,74 (d)		
3,77 (s)		(7) $-CO-CH_2-$
4,67 (d)	} $J = 13 \text{ Hz}$	(3) $-C-CH_2-O-$
5,05 (d)		
5,11 (d)	$J = 4,5 \text{ Hz}$	(6) $-C-H$
5,71 (dd)	} $J = 4,5 \text{ Hz}$	(7) $-C-H$
9,25 (s)	$J = 8 \text{ Hz}$	(7) $-N-H$

EJEMPLO 15

Cefacetril

Se suspenden 5,44 g (20 μ moles) de ácido 7-amino-

nocefalosporánico en 100 ml de cloruro de metileno seco. Bajo agitación, se añaden 3,82 g (20 mmoles) de 2-diisopropilamino-1,3,2-dioxafosfolano. Se añaden, bajo agitación y a temperatura ambiente, 2,67 ml (21 mmoles) de trimetilclorosilano. La
5 La mezcla se agita durante la noche bajo nitrógeno.

Después de enfriar a 0°C, se añade, en 5 minutos, una solución de 20 mmoles de cloruro de cianoacetilo en 10 ml de cloruro de metileno seco. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la T.L.C. muestra solo una
10 mancha correspondiente a cefacetril y ninguna mancha para el material de partida.

El producto se elabora como en el ejemplo 14.

Se obtienen 5,85 g de cefacetril.

Análisis calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_3S$:

15 C: 46,02; H: 3,86; N: 12,38; S: 9,45 %

Encontrado C: 45,56; H: 3,89; N: 12,04; S: 9,38 %

Los espectros IR y RMN muestran las mismas señales características que en el ejemplo 14.

EJEMPLO 16

20 Hidrocloruro de 6- β (-)-alfa-aminofenilacetamido/penicilinato de ftalidilo

Una mezcla de 13,45 ml (75 mmoles) de 2-diisopropilamino-1,3,2-dioxafosfolano y 16,20 g (75 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en 150 ml de acetonitrilo seco, se
25 agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución clara de sal de diisopropilamonio de ácido 6-etilenfosfitoamido-penicilánico así obtenida se enfría a 10°C y se añaden, en porciones en unos 10 minutos, 15,98 g (75 mmoles) de 3-bromoftalida. La agitación se continua durante 2 horas y
30 media a temperatura ambiente, en cuyo momento se encuentra

que la esterificación se ha completado mediante electroforesis de alta tensión.

La temperatura se ajusta a 0°C, se añaden, en porciones, en 15 minutos, 15,45 g (75 mmoles) de hidrocloreuro de cloruro de D(-)alfa-fenilglicilo y se continua la agitación a 0°C. Después de 2 horas, se añaden 375 ml de una solución acuosa saturada fría de NaCl y 185 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita durante 15 minutos a 0°C. Las fases se separan, la capa orgánica se extracta 3 veces con una solución acuosa, saturada, fría de NaCl, se seca y se concentra hasta sequedad en vacío.

Después del tratamiento con 500 ml de éter, el residuo viscoso se transforma en un polvo amorfo blanco de apariencia cristalina. El polvo se filtra, se lava con éter y se seca durante 4 horas en vacío a 40°C, para dar 29 g (75%) de hidrocloreuro de 6- β -D(-)alfa-aminofenilacetamido/penicilinato de ftalidilo.

El espectro IR (disco KBr) muestra absorciones características en 1783, 1687, 1498, 1285, 1151, 1051, 930, 896, 755 y 699 cm^{-1} .

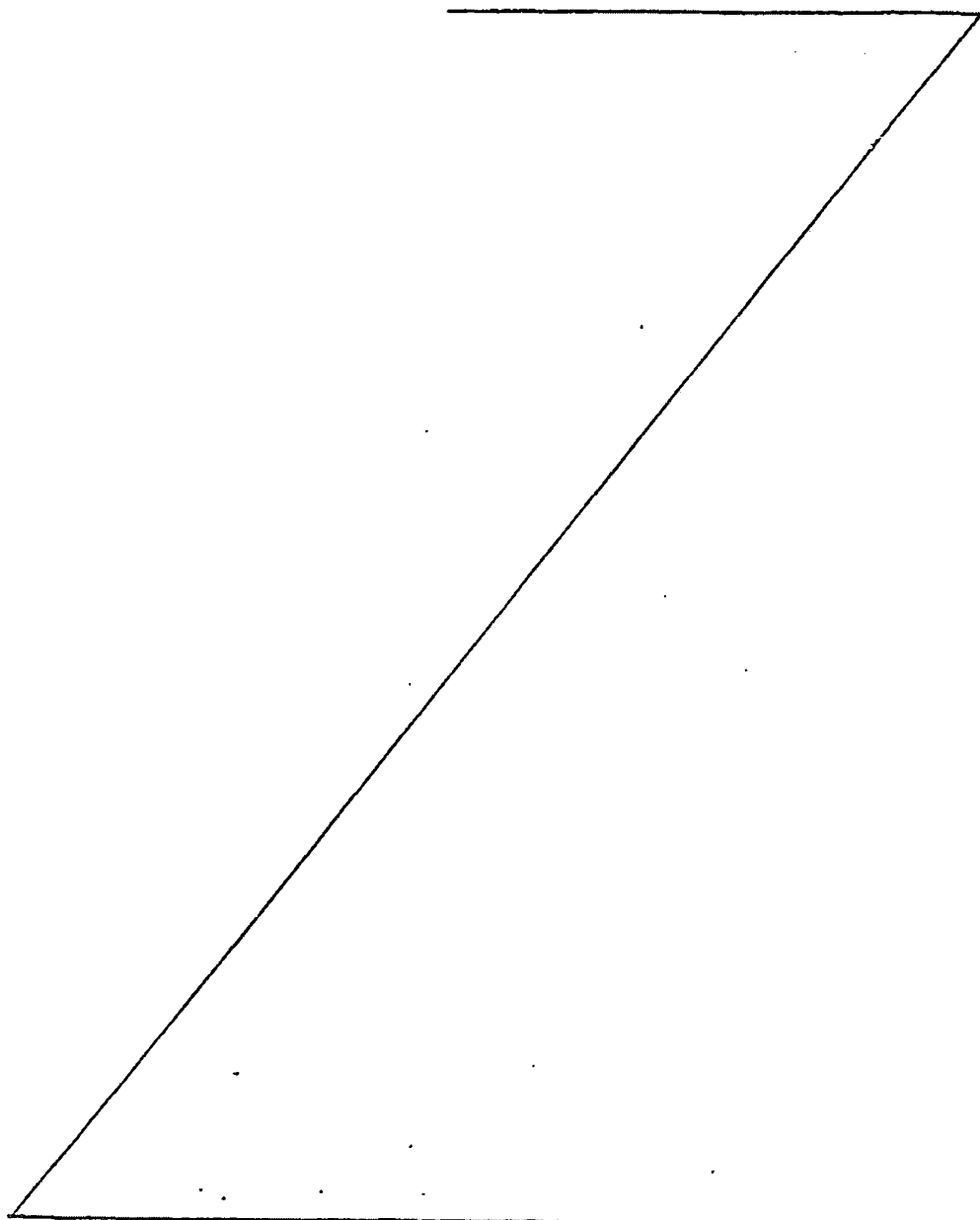
El espectro RMN (DMSO-d₆) muestra señales en:

<p>1,45 (d)</p> <p>4,50 (s)</p> <p>5,11 (s)</p> <p>5,48 (m)</p> <p>7,43 (m)</p> <p>7,57 (s)</p> <p>7,81 (m)</p> <p>9,4 (d)</p>	<p>6 crestas $J_{\text{HNCH}} \approx 6,3 \text{ Hz}$</p> <p>$J_{\text{HCCH}} \approx 4,3 \text{ Hz}$</p>	<p>(2) C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ / \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$</p> <p>(3) C-H</p> <p>alfa-C-H</p> <p>beta-lactama CH</p> <p>C_6H_5</p> <p>protón alifático ftalida</p> <p>protones aromáticos ftalida</p> <p>NH</p>
--	---	---

En DMSO- d_6 /D₂O la señal δ 9,4 desaparece y el multiplete δ 5,48 aparece en δ 5,46 (2 H, q, J \approx 4,3 Hz).

5

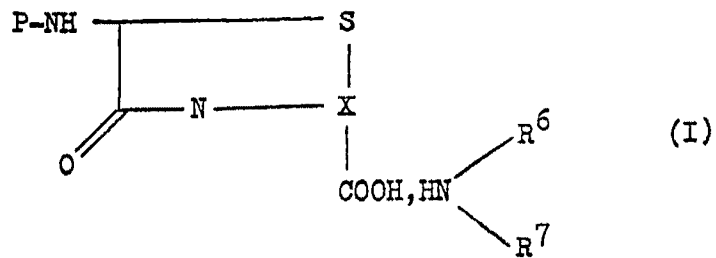
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar sales amónicas de ácido 6-fosfitoamidopenicilánico y ácido 7-fosfitoamidocefalosporánico, de fórmula general:

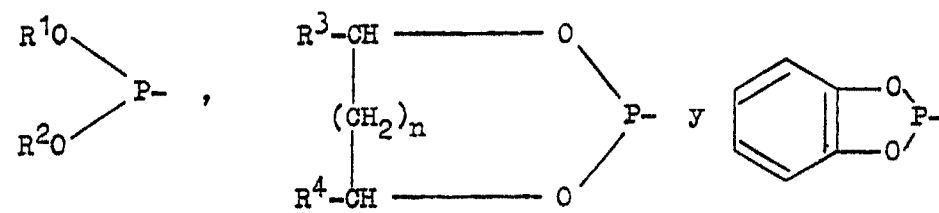
5



10

en la que >p- se elige del grupo consistente en:

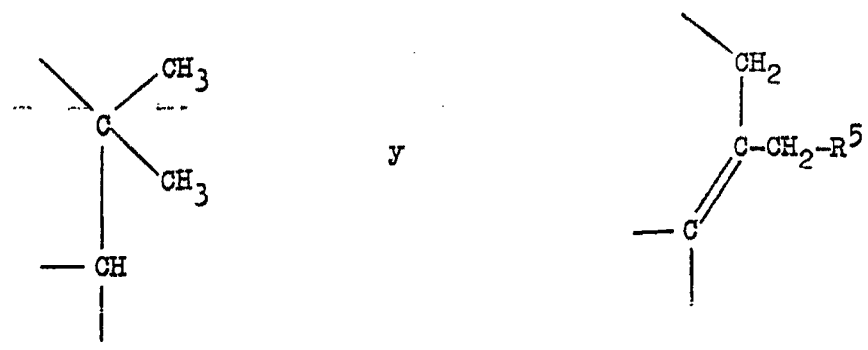
15



20

en donde R¹ y R², iguales o diferentes, son grupos alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, R³ y R⁴, iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y n es 0 ó 1; X se elige del grupo consistente en:

25

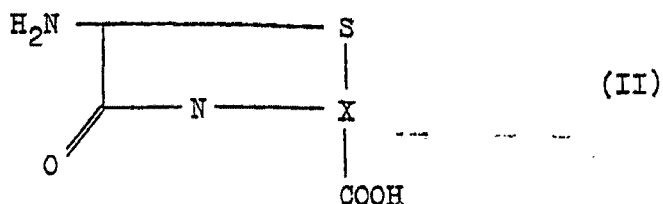


30

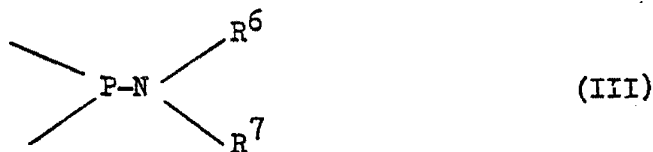
en donde R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo acetoxi; R⁶ y R⁷, iguales o diferentes, son grupos alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros o conjun-

tamente con el átomo de nitrógeno del grupo amino secundario, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional; y opcionalmente sus ésteres silílicos; caracterizado porque comprende hacer reac-

5 cionar un compuesto de fórmula:



10 en la que X se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



15 en la que >P- , R^6 y R^7 se definen como anteriormente; y opcionalmente se obtienen los correspondientes ésteres de sililo de los ácidos de fórmula I.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente elegido del grupo consistente en acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo y benceno.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de una cantidad catalítica de una amina de fórmula:



en donde R⁶ y R⁷ se definen como anteriormente.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de una cantidad catalítica de un haluro de hidrógeno de una amina de fórmula:



en la que R⁶ y R⁷ se definen como anteriormente.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un haluro de sililo.

6ª.- Procedimiento para preparar sales amónicas de ácido 6-fosfitoamidopenicilánico y ácido 7-fosfitoamidocefalogoránico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 14 DIC. 1978

NOVO INDUSTRI A/S.

J. M. GOMEZ AGUDO Y PUNBU
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

