



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 773**

51 Int. Cl.:  
**C07D 499/10** (2006.01)  
**C07D 501/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **99910811 .1**  
86 Fecha de presentación : **02.04.1999**  
87 Número de publicación de la solicitud: **0989132**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2000**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un compuesto  $\beta$ -lactama halogenado.**

30 Prioridad: **09.04.1998 JP 10-116187**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.01.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.01.2008**

73 Titular/es: **Otsuka Chemical Co., Ltd.**  
**2-27, Otedori 3-chome**  
**Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu 540-0021, JP**

72 Inventor/es: **Shimabayashi, Akihiro;**  
**Kawahara, Ichirou;**  
**Yaguchi, Shigetoshi y**  
**Asai, Hiroaki**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de un compuesto  $\beta$ -lactama halogenado.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de  $\beta$ -lactama halogenados que contienen un derivado de penam halogenado o un derivado cefem halogenado, que son productos intermedios de síntesis para medicina. Como ejemplo de compuestos de  $\beta$ -lactama halogenados obtenidos según la invención se encuentra el ácido  
10 6,6-dibromopenicilánico que es un producto intermedio para la obtención de Sulbactam, que es un tipo de agente antibacteriano (JP-A-72115/1980 que corresponde a DE-A-2824535).

**Antecedentes de la invención**

15 En Volkmann J. Org. Chem. 47, 3344 (1982), por ejemplo, se describe un proceso convencional para preparar derivados de  $\beta$ -lactama halogenados de fórmula (4) mediante el uso de compuesto de  $\beta$ -amino lactama de fórmula (1), como material de partida.

20 En Clayton J. Chem. Soc. C 2123 (1969) se describe un proceso para preparar compuestos de  $\beta$ -lactama halogenados sin emplear disolventes orgánicos.

Para el primero de los procesos, sin embargo, es esencial utilizar un disolvente orgánico halogenado, como por ejemplo cloruro de metileno o tetracloruro de carbono. El uso a gran escala de dicho disolvente orgánico halogenado está rígidamente limitado por motivos de seguridad y problemas de contaminación medioambiental. En lo que se  
25 refiere al tetracloruro de carbono, es imposible su uso, por no mencionar su compra.

Por consiguiente, existe una fuerte necesidad de un proceso para preparar compuestos de  $\beta$ -lactama halogenados en un sistema en el que no se utilice ningún disolvente orgánico. Este proceso en el que no se emplea un disolvente orgánico, sin embargo, no resulta práctico debido a su rendimiento notablemente bajo, en concreto, 34%.

30 J.C.S. Perkin Trans. 1, 1972, páginas 895-899 describe un proceso para preparar derivados de ácido penicilánico monohalogenados con el empleo de nitrito sódico y HCl y agua.

35 J.C.S.C., 1968, páginas 2533-2537 describe la preparación de ácido 6- $\alpha$ -cloro-penicilánico empleando HCl, nitrito sódico y agua.

J.Pharm. Sci., vol. 58, N° 12, 1969, páginas 1471-1476 se refiere a estudios sobre la hidrólisis catalizada de penicilinas. Synthesis, N° 8, 1985, páginas 749-751 cita la preparación de derivados de ácido penicilánico monohalogenados, empleando compuestos de haluro como NaBr.

40 Bull. Soc. Chim. Belg. vol. 97, N° 11, 1988, páginas 1081-1094 describe la preparación de ácido penicilánico monohalogenado utilizando haluros como NaBr, nitrito y agua.

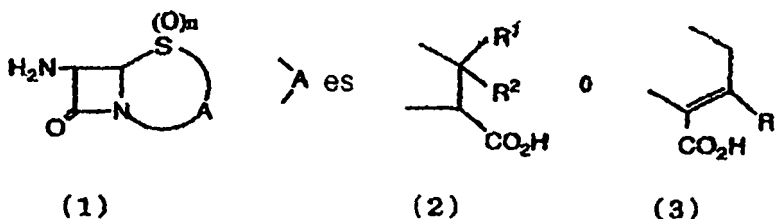
45 Tetrahedron, vol., 39, N° 15, 1983, páginas 2445-2458 describe la preparación de ácido penicilánico dihalogenado partiendo de un compuesto azo y utilizando bromo en presencia de un disolvente halogenado como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Acta Chim. Hung. vol. 128, N° 1, 1991, páginas 41-51 describe la preparación de ácido 6,6-diyodopenicilánico utilizando NaI,  $\text{NaNO}_2$  y agua.

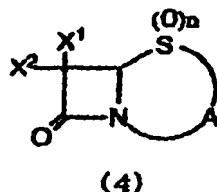
50 Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un proceso en el que se preparan compuestos de  $\beta$ -lactama halogenados en un alto rendimiento y eficacia, de un modo industrialmente útil, económico y seguro, utilizando agua como disolvente de reacción, sin emplear ningún disolvente orgánico que causa muchos problemas en lo que se refiere a la seguridad y la contaminación medioambiental.

55 **Descripción de la invención**

La presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de  $\beta$ -lactama halogenados, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto  $\beta$ -amino lactama de fórmula (1) con ácido nitroso o nitrito en un estado de dispersión espesa en agua, en condiciones ácidas, en presencia de moléculas de halógeno, obteniendo así un compuesto  
60 de  $\beta$ -lactama halogenado de fórmula (4):



en la que  $n$  es un entero de 0 a 2;  $A$  está representado por la fórmula (2) o (3);  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y consisten en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de  $C_1 \sim C_3$ , un grupo alquenilo de  $C_2 \sim C_4$ , un grupo alquinilo de  $C_2 \sim C_4$ , un grupo nucleófilo, o  $CH_2R^3$ ; y  $R^3$  es un átomo de halógeno o un grupo nucleófilo



en el que  $A$  es como se ha definido antes;  $X^1$  es un átomo de halógeno; y  $X^2$  es un átomo de halógeno.

La presente invención se completó cuando se descubrió que los compuestos de  $\beta$ -lactama halogenados de fórmula (4) podían prepararse eficientemente a gran escala, haciendo reaccionar compuestos de  $\beta$ -amino lactama de fórmula (1) en un estado de dispersión espesa en agua, después de considerar diversas condiciones de reacción, con el fin de evitar el uso de disolventes orgánicos que podrían causar muchos problemas en lo que se refiere a la seguridad y la contaminación medioambiental, y se estableció un proceso sencillo y económico utilizando agua como disolvente principal.

Los átomos de halógeno representados por el sustituyente  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  en la invención son cloro, bromo y yodo. Entre los ejemplos de grupo alquilo de  $C_1 \sim C_3$  se incluyen metilo, etilo y propilo. Entre los ejemplos de grupo alquenilo de  $C_2 \sim C_4$  se incluyen vinilo, propenilo, alilo y butenilo. Entre los ejemplos de grupo alquinilo de  $C_2 \sim C_4$  se incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

Como grupos nucleófilos representados por el sustituyente  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  en la invención se incluyen por ejemplo grupos aciloxi alifáticos que tienen de 2 a 4 átomos de carbono como por ejemplo un grupo acetiloxi, un grupo propioniloxi, un grupo 3-oxobutiriloxi, un grupo 3-carboxipropioniloxi y un grupo 4-carboxibutiriloxi; grupos aciloxi aromáticos como por ejemplo un grupo mandeliloxi y un grupo 2-carboxibenzoiloxi; grupo carbamoiloxi; grupo hidroxilo y grupo mercapto. Alternativamente, estos grupos nucleófilos pueden estar sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo acilo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El número adecuado de sustituyentes es normalmente 1 ó 2.

Además de los ejemplos mencionados de grupos nucleófilos representados por el sustituyente  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  en la invención, existe un heterociclo unido a través de  $S$ , es decir, un grupo tio heterocíclico. Aquí, el heterociclo es un anillo de cinco o seis eslabones que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre  $O$ ,  $S$ , o  $N$ . Entre los ejemplos de estos heterociclos se incluyen grupo piridilo, grupo piridacnilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo triazolilo y grupo tetrazolilo. Estos heterociclos pueden tener un sustituyente, como por ejemplo un grupo alquilo inferior que tenga de 1 a 3 átomos de carbono.

Los átomos de halógeno representados por  $X^1$  y  $X^2$  de los compuestos  $\beta$ -lactama halogenados de fórmula (4) de la invención son cloro, bromo y yodo.

En la presente invención, las condiciones de acidez se obtienen por adición de ácido. Entre los ejemplos de ácidos utilizados se incluyen ácido sulfúrico, ácido hidrohalogénico y ácido nítrico. La cantidad de ácido utilizada para los compuestos de fórmula (1) es normalmente la comprendida entre 1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 1,5 y 6 equivalentes. Entre los ejemplos de moléculas de halógeno utilizadas en la invención se incluyen bromo, yodo y cloro. La cantidad de moléculas de halógeno utilizadas para los compuestos de fórmula (1) es normalmente de 1 a 16 equivalentes, preferiblemente de 2 a 6 equivalentes. Los nitritos adecuados son nitrito sódico y nitrito potásico. La cantidad de ácido nitroso o nitrito utilizada para los compuestos de fórmula (1) es normalmente de 1 a 12 equivalentes, preferiblemente de 2 a 6 equivalentes.

La reacción de la invención se lleva a cabo normalmente a la presión atmosférica, si bien se puede realizar a una mayor presión, si así se requiere. La temperatura de reacción es preferiblemente la comprendida entre aproximadamente  $-10$  y  $15^\circ\text{C}$ , siendo sobre todo preferible entre  $-5^\circ\text{C}$  y  $6^\circ\text{C}$ .

En la presente invención, preferiblemente se añade una suspensión espesa formada por un compuesto de fórmula (1) y agua, o el polvo de un compuesto de fórmula (1), en porciones a lo largo de un período de tiempo adecuado. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, la concentración del sustrato y el número de equivalentes reactivos, si bien el período de reacción adecuado está comprendido normalmente entre aproximadamente 6 y 36 horas, siendo sobre todo deseable entre 12 y 24 horas.

En la presente invención, se pueden obtener compuestos de  $\beta$ -lactama con una alta pureza, de manera eficaz, llevando a cabo la reacción dentro de un contenedor de tipo sellado o sin sellar, y filtrando el cristal depositado una vez completada la reacción. También se puede purificar el cristal a través de un método de purificación habitual, como por ejemplo recristalización.

### Mejor modo de realización de la invención

A continuación, se describirá la presente invención con mayor detalles por medio de ejemplos, si bien no debe interpretarse por ello que la invención queda limitada a los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

*Preparación de ácido 6,6-dibromopenicilánico (4a) [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, X<sup>1</sup> = Br, X<sup>2</sup> = Br, n = 0]*

Se mezclaron en un matraz de cuatro bocas, de 2 L, 182 ml de agua y 100 g de ácido bromhídrico (47%, solución acuosa) y a continuación, se enfrió por debajo de 1°C. Se añadieron a esto 30 ml de bromo y 72 ml de una solución acuosa de nitrito sódico ajustada para constituir el 36%, al tiempo que se mantenía la temperatura en el momento de cada adición por debajo de 5°C, obteniendo así una mezcla.

Por separado, en otro contenedor, se mezclaron 214 ml de agua y 40 g de ácido 6-aminopenicilánico (1a) [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 0] para obtener una suspensión espesa de ácido 6-aminopenicilánico, seguido de enfriado. Se añadió esta suspensión espesa en porciones, al tiempo que se mantenía su temperatura por debajo de 6°C, a la mezcla anterior a lo largo de 12 horas.

Después de agitar la solución mixta anterior a una temperatura por debajo de 6°C durante una hora, se substituyó la fase gaseosa por aire. Se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico a la solución de reacción en estado de suspensión espesa hasta que su color se tornó de pardo a amarillo pálido. Se filtró el producto y se lavó con 240 ml de agua, para obtener aproximadamente 61 g de ácido 6,6-dibromopenicilánico (4a) (rendimiento: 92%).

RMN, CDCl<sub>3</sub> (ppm): 1,56 (3H, s), 1,65 (3H, s), 4,58 (1H, s), 5,78 (1H, s).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3300 (ancho), 1790, 1763, 1338.

#### Ejemplo 2

*Preparación de ácido 7,7-dibromocefalosporánico (4b) [A = (3), R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> = OCOCH<sub>3</sub>, X<sup>1</sup> = Br, X<sup>2</sup> = Br, n = 0]*

Se añadieron a un matraz de cuatro bocas, de 2 L, 170 ml de agua y 100 g de ácido bromhídrico (solución acuosa al 47%) y a continuación, se enfrió por debajo de 1°C. Se añadieron a esto 30 ml de bromo y 88 ml de una solución acuosa de nitrito potásico ajustado para constituir 36%, al tiempo que se mantenía la temperatura en el momento de cada adición por debajo de 5°C, obteniendo de este modo una mezcla.

Por separado, en otro contenedor, se mezclaron 214 ml de agua y 50 g de ácido 7-aminocefalosporánico (1b) [A = (3), R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> = OCOCH<sub>3</sub>, n = 0] para obtener una suspensión espesa de ácido 7-aminocefalosporánico, seguido de enfriado. Se añadió esta suspensión espesa en porciones, al tiempo que se mantenía su temperatura por debajo de 6°C, a la mezcla anterior, a lo largo de 14 horas.

Después de agitar la solución mixta anterior a una temperatura por debajo de 6°C, durante una hora, se reemplazó la fase gaseosa por aire. Se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico a la solución de reacción en estado de suspensión espesa hasta que cambió su color de pardo a amarillo pálido. Se filtró el producto y se lavó con 240 ml de agua, para obtener aproximadamente 66 g de ácido 7,7-dibromocefalosporánico (rendimiento: 86%).

RMN, CDCl<sub>3</sub> (ppm): 2,05 (3H, s), 3,62 (2H, dd), 4,93 (2H, dd), 5,04 (1H, s).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3350 (ancho), 1795, 1769, 1740.

## ES 2 288 773 T3

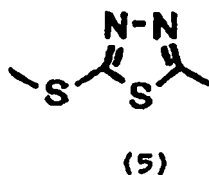
### Ejemplo 3

*Preparación de ácido 7,7-dibromodeacetylcefalosporánico (4c) [A = (3), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, X<sup>1</sup> = Br, X<sup>2</sup> = Br, n = 0]*

- 5 Se mezclaron en un matraz de cuatro bocas, de 2 L, 182 ml de agua y 100 g de ácido bromhídrico (solución acuosa al 47%) y a continuación se enfrió por debajo de 1°C. Se añadieron a esto 30 ml de bromo y 72 ml de una solución acuosa de nitrito sódico ajustada para constituir el 36%, al tiempo que se mantenía la temperatura en el momento de cada adición por debajo de 5°C, obteniendo de este modo la mezcla.
- 10 Por separado, en otro contenedor, se mezclaron 214 ml de agua y 40 g de ácido 7-aminodeacetylcefalosporánico (1c) [A = (3), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 0] para obtener una suspensión espesa de ácido 7-aminodeacetylcefalosporánico, seguido de enfriado. Se añadió esta suspensión espesa en porciones, al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de 6°C, a la mezcla anterior a lo largo de 12 horas.
- 15 Después de agitar la solución mixta anterior a una temperatura por debajo de 6°C, durante una hora, se reemplazó la fase gaseosa por aire. Se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico a la solución de reacción en estado de suspensión espesa hasta que su color cambió de pardo a amarillo pálido. Se filtró el producto y se lavó con 240 ml de agua, para obtener aproximadamente 58 g de ácido 7,7-dibromodeacetylcefalosporánico (rendimiento: 87%).
- 20 RMN, CDCl<sub>3</sub> (ppm): 2,10 (3H, s), 3,75 (2H, dd), 5,09 (1H, s)
- IR (cm<sup>-1</sup>): 3340 (ancho), 1780, 1762.

### Ejemplo 4

- 25 *Preparación de ácido 7,7-dibromo-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (4d) [A = (3), R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> = un grupo de fórmula (5), X<sup>1</sup> = Br, X<sup>2</sup> = Br, n = 0]*



- Se mezclaron en un matraz de cuatro bocas, de 2 L, 182 ml de agua y 100 g de ácido bromhídrico (solución acuosa al 47%) y a continuación, se enfrió por debajo de 1°C. Se añadieron a esto 30 ml de bromo y 72 ml de una solución acuosa de nitrito sódico ajustada para constituir 36%, al tiempo que se mantenía la temperatura en el momento de cada adición por debajo de 5°C, obteniendo así una mezcla.
- 40 Por separado, en otro contenedor, se mezclaron 214 ml de agua y 50 g de ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1d) [A = (3), R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> = un grupo de fórmula (5), n = 0] para obtener una suspensión espesa de ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, seguido de enfriado. Se añadió en porciones esta solución espesa, al tiempo que se mantenía su temperatura por debajo de 6°C, a la mezcla anterior a lo largo de 14 horas.
- 45 Después de agitar la solución mixta anterior, por debajo de 6°C, durante 1 hora, se reemplazó la fase gaseosa por aire. Se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico a la solución de reacción en estado de suspensión espesa hasta que cambió su color de pardo a amarillo pálido. Se filtró el producto y se lavó con 240 ml de agua, para obtener aproximadamente 60 g de ácido 7,7-dibromo-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (rendimiento: 85%).

- 50 RMN, CDCl<sub>3</sub> (ppm); 2,60 (3H, s), 3,98 (2H, dd), 4,58 (2H, dd), 5,29 (1H, s).
- 55 IR (cm<sup>-1</sup>): 3300 (ancho), 1780, 1766.

### Ejemplo 5

- 60 *Preparación de ácido 6,6-diiodopenicilánico (4e) [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, X<sup>1</sup> = I, X<sup>2</sup>, n = 0]*

- Se mezclaron en un matraz de cuatro bocas, de 2 L, 150 g de agua y 160 g de ácido yodhídrico (solución acuosa al 47%) y a continuación, se enfrió por debajo de 1°C. Se añadieron a esto 150 g de yodo y 72 ml de una solución acuosa de nitrito sódico ajustada para constituir 36%, al tiempo que se mantenía la temperatura en el momento de cada adición por debajo de 5°C, obteniendo así una mezcla. Por separado, en otro contenedor, se mezclaron 214 ml de agua y 40 g de ácido 6-aminopenicilánico (1e) [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 0] para obtener una suspensión espesa de ácido 6-aminopenicilánico seguido de enfriado. Se añadió esta suspensión espesa en porciones, al tiempo que se mantenía su temperatura por debajo de 6°C, a la mezcla anterior a lo largo de 12 horas.
- 65

## ES 2 288 773 T3

Después de agitar la solución mixta anterior a una temperatura por debajo de 6°C durante una hora, se reemplazó el gas por aire. Se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico a la solución de reacción en estado de suspensión acuosa hasta que cambió el color de pardo a amarillo pálido. Se filtró el producto y se lavó con 240 ml de agua, para obtener aproximadamente 74 g de ácido 6,6-diyodopenicilánico (rendimiento: 88%).

RMN, CDCl<sub>3</sub> (ppm): 1,50 (3H, s), 1,61 (3H, s), 4,25 (1H, s), 5,48 (1H, s).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3320 (ancho), 1785, 1760, 1320.

### Ejemplo de referencia 1

*Preparación de 1,1-dióxido de ácido 6,6-dibromopenicilánico [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, X<sup>1</sup> = Br, X<sup>2</sup> = Br, n = 2]*

Se añadieron a un matraz de cuatro bocas de 2 L, 70 g de ácido 6,6-dibromopenicilánico (4a) [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, X<sup>1</sup> = Br, X<sup>2</sup> = Br, n = 0] y se añadieron 500 ml de agua, a lo que se añadieron después 105 ml de hidróxido sódico 3N a lo largo de 30 minutos. Se disolvió ácido 6,6-dibromopenicilánico y se estabilizó el pH a 7.0. Se enfrió esta solución a -5°C y se añadió una solución de premezcla de permanganato potásico (preparada utilizando 59,3 g de permanganato potásico, 18 ml de ácido fosfórico concentrado y 600 ml de agua) hasta que permaneció un color rosa. Una vez completada la adición, se añadieron 500 ml de acetato de etilo a ello y se añadieron 105 ml de ácido clorhídrico 6N para que se redujera el pH a 1,23. A continuación, se añadieron 250 ml de bisulfato sódico 1M a aproximadamente 10°C a lo largo de 10 a 15 minutos, al tiempo que se mantenía el pH a entre 1,25 y 1,35 con ácido clorhídrico 6N. Se saturó la fase acuosa con cloruro sódico. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces, cada una de ellas con 150 ml de acetato de etilo. Se unieron estas soluciones de acetato de etilo y se secaron con sulfato de magnesio. En esta solución, había contenidos 70 g de 1,1-dióxido de ácido 6,6-dibromopenicilánico (rendimiento 92%).

RMN, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm): 1,38 (3H, s), 1,48 (3H, s), 4,69 (1H, s), 6,01 (1H, s)

IR (cm<sup>-1</sup>) 3400 (ancho), 1818, 1754.

### Ejemplo de referencia 2

*Preparación de 1,1-dióxido de ácido penicilánico (Sulbactam)*

Se añadieron a una solución de acetato de etilo de 70 g de 1,1-dióxido de ácido 6,6-dibromopenicilánico [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, X<sup>1</sup> = Br, X<sup>2</sup> = Br, n = 2] obtenida en el ejemplo de referencia 1, 705 ml de hidrogenocarbonato sódico saturado y además 8,9 g de catalizador de paladio/carbono activo al 5%. Se agitó esta mezcla a una presión de aproximadamente 5 kg/cm<sup>2</sup> en una atmósfera de hidrógeno, durante una hora. Se eliminó por filtración este catalizador y se ajustó la fase acuosa del filtrado a un pH 1,2 con ácido clorhídrico 6N. Se saturó esta fase acuosa con cloruro sódico. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces cada una con 200 ml de acetato de etilo. Se unieron estas soluciones de acetato de etilo y se secaron con sulfato de magnesio seguido de evaporación al vacío, con el resultado de 33,5 g de un cristal de 1,1-dióxido de ácido penicilánico (rendimiento: 80%).

RMN, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm): 1,36 (3H, s), 1,46 (3H, s), 4,41 (2H, dd), 4,24 (1H, s), 5,17 (1H, dd).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3380 (ancho), 1780, 1600.

### Ejemplo comparativo 1

#### (Método con disolvente orgánico)

*Preparación de ácido 6,6-dibromopenicilánico*

Se mezclaron en un matraz de cuatro bocas de 2 L, 67 ml de tetracloruro de carbono, 107 ml de agua y 44 ml de ácido sulfúrico diluido (solución acuosa al 70%) y a continuación se enfrió por debajo de 1°C. Se añadieron a esto 20 ml de bromo y 44 ml de una solución acuosa de nitrito sódico ajustada para constituir el 36%, al tiempo que se mantenía la temperatura en el momento de cada adición por debajo de 5°C, obteniendo de este modo una mezcla.

Por separado, en otro contenedor, se mezclaron 170 ml de tetracloruro de carbono y 40 g de ácido 6-aminopenicilánico (1a) [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 0] para obtener una suspensión espesa de ácido 6-aminopenicilánico, seguido de enfriado. Se añadió esta suspensión espesa en porciones, al tiempo que se mantenía su temperatura por debajo de 6°C, a la mezcla anterior a lo largo de 12 horas.

Después de agitar la solución mixta anterior por debajo de 6°C durante una hora, se reemplazó la fase gaseosa con aire. Se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico a una solución de reacción en estado de solución espesa hasta que cambió el color de pardo a amarillo pálido. Se filtró el producto, se lavó con 40 ml de tetracloruro de carbono y con 240 ml de agua, para obtener aproximadamente 47 g de ácido 6,6-dibromopenicilánico (rendimiento: 71%).

## ES 2 288 773 T3

Los datos de RMN e IR de ácido 6,6-dibromopenicilánico fueron los mismos que en el ejemplo 1.

### Ejemplo comparativo 2

5 (Método con disolvente orgánico)

#### *Preparación de ácido 6,6-dibromopenicilánico*

10 Se mezclaron en un matraz de cuatro bocas de 2 L, 67 ml de cloruro de metileno, 107 ml de agua y 44 ml de ácido sulfúrico diluido (solución acuosa al 70%) y después se enfrió por debajo de 1°C. Se añadieron a esto 20 ml de bromo y 44 ml de una solución acuosa de nitrito sódico ajustada para constituir 36%, al tiempo que se mantenía la temperatura en el momento de cada adición por debajo de 5°C, obteniendo así una mezcla.

15 Por separado, en otro contenedor, se mezclaron 170 ml cloruro de metileno y 40 g de ácido 6-aminopenicilánico (1a) [A = (2), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 0] para obtener una suspensión espesa de ácido 6-aminopenicilánico, seguido de enfriado. Se añadió esta suspensión espesa en porciones, al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de 6°C, a la mezcla anterior a lo largo de 12 horas.

20 Después de agitar la solución mixta anterior a una temperatura por debajo de 6°C durante una hora, se reemplazó la fase gaseosa por aire. Se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico a una solución de reacción en estado de suspensión espesa hasta que su color cambió de pardo a amarillo pálido. Se filtró el producto, se lavó con 40 ml de cloruro de metileno y con 240 ml de agua, para obtener aproximadamente 40 g de ácido 6,6-dibromopenicilánico (rendimiento: 60%).

25 Los datos de RMN e IR de ácido 6,6-dibromopenicilánico fueron los mismos que los del ejemplo 1.

### **Aplicación industrial**

30 De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar un proceso con el que se preparan compuestos de β-lactama halogenados en un alto rendimiento y eficacia, de una manera industrialmente útil, económica y segura, utilizando agua como disolvente de reacción, sin emplear ningún disolvente orgánico que causa muchos problemas en lo que se refiere a la seguridad y la contaminación medioambiental.

35

40

45

50

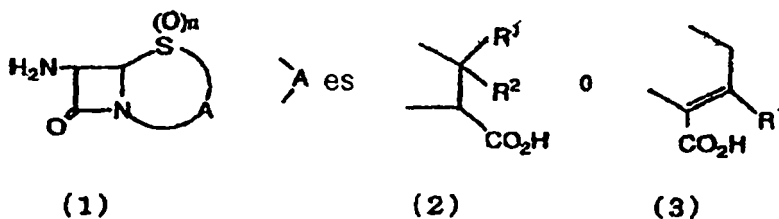
55

60

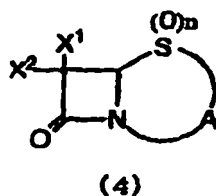
65

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar compuestos de  $\beta$ -lactama halogenados, **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de  $\beta$ -amino lactama de fórmula (1) con ácido nitroso o nitrito en un estado de dispersión espesa en agua, en condiciones ácidas, en presencia de moléculas de halógeno, obtenido de este modo un compuesto de  $\beta$ -lactama halogenado de fórmula (4)



en la que n es un entero de 0 a 2; A está representado por la fórmula (2) o (3);  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y consisten en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de  $C_1 \sim C_3$ , un grupo alquenilo de  $C_2 \sim C_4$ , un grupo alquinilo de  $C_2 \sim C_4$ , un grupo nucleófilo, o  $CH_2R^3$ ; y  $R^3$  es un átomo de halógeno o un grupo nucleófilo



en el que A es como se ha definido antes;  $X^1$  es un átomo de halógeno; y  $X^2$  es un átomo de halógeno.

2. Un proceso tal como se ha definido en la reivindicación 1, en el que la molécula de halógeno es bromo, yodo o cloro.

3. Un proceso tal como se ha definido en la reivindicación 1, en el que el grupo nucleófilo representado por  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  es un grupo aciloxi alifático que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, grupo aciloxi aromático, grupo carbamofloxi, grupo hidroxilo, grupo mercapto o los grupos nucleófilos mencionados sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo acilo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

4. Un proceso tal como se ha definido en la reivindicación 1, en el que el grupo nucleófilo representado por  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  es un grupo tio heterocíclico, o un grupo tio heterocíclico sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

5. Un proceso tal como se ha definido en la reivindicación 4, en el que el heterociclo del grupo tio heterocíclico es un anillo de cinco o seis eslabones que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S o N.

6. Un proceso tal como se ha definido en la reivindicación 5, en el que el heterociclo es un grupo piridilo, un grupo piridacínilo, un grupo pirazoliilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazolilo o un grupo tetrazolilo.