

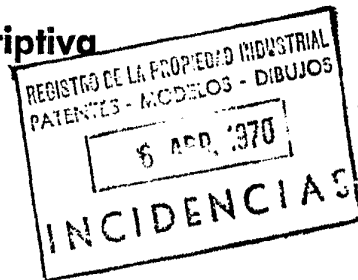
SECCION TECNICA
 CLASIFICACION C
 CLASE C-07 A-6
 SUBCLASE D H

P.- 44.112

377331

93-288
 "Cephalosporin
 125"

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad / ~~RECONOCIDA~~ británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

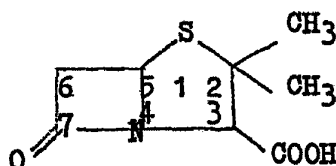
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DEL
 ACIDO 7BETA-ACILAMIDO-3-METIL-CEF-3-EM-4-CARBOXILICO"

(Clase Internacional C07d)



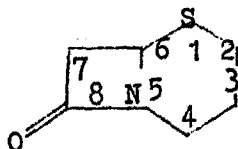
Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para obtener compuestos de cefalosporina. La invención se refiere en particular a la conversión de compuestos del tipo de penicilina en compuestos del tipo de cefalosporina,

Los compuestos a los que se alude en esta Memoria descriptiva se denominan generalmente haciendo referencia al ácido penicilánico y al cefam. El ácido penicilánico tiene la estructura:



I

y el cefam tiene la estructura:



II

(véase J.A.C.S., 1962, 84, 3400, y J. Chem. Soc. 1965, 5031). La expresión "cefam" se refiere a la estructura básica del cefam con un sólo doble enlace.

Los antibióticos de cefalosporina son de gran interés ya que varios de ellos son valiosos en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias patógenas, algunas de las cuales son resistentes a otros antibióticos. Corrientemente, los compuestos de penicilina se producen en mayores cantidades a escala industrial que

377331



6A

5 los compuestos de cefalosporina, y con el interés constantemente creciente por los compuestos de cefalosporina, es muy deseable disponer de técnicas alternativas para producir estos últimos, tales como un procedimiento simple para convertir en cefalosporinas los compuestos del tipo de penicilina.

10 Así pues, la invención se refiere principalmente a la conversión de ésteres de 1-óxido de ácido 6-beta-acilamidopenicilánico en ésteres de ácido 7-beta-acilamido-3-metilcef-3-en-4-carboxílico.

15 En la Memoria descriptiva de la Patente de los Estados Unidos Nº 3.275.626 se describe un método general para preparar sustancias antibióticas, incluyendo cefalosporinas, que comprende calentar un llamado sulfóxido de penicilina, bajo condiciones ácidas, hasta una temperatura de desde aproximadamente 100°C a aproximadamente 175°C.

20 Es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento mejorado para la transposición de compuestos de penicilina en compuestos de cefalosporina. Se ha comprobado que la transposición puede efectuarse con buenos rendimientos por medio de ciertos ácidos y ciertos derivados de los mismos que se encuentran en forma de sales o complejos. No se sabe con certeza en todos los casos si son verdaderas sales o complejos. Por conveniencia se han descrito como sales, aunque ha de entenderse que 25 la expresión "sales" es equivalente también a "complejos". Además, bajo las condiciones de la reacción, la sal o complejo puede existir en forma disociada.

30 Por tanto, según una realización de la pre-

377331



5 sente invención, se proporciona un procedimiento para la
 preparación de ésteres del ácido 7 beta-acilamido-3-metil
 cef-3-en-4-carboxílico, que comprende transponer un éster
 de 1-óxido de ácido 6 beta-acilamidopenicilánico (denomi-
 nado en la Memoria por conveniencia óxido de penicilina)
 en presencia de un catalizador seleccionado de entre áci-
 do ortofosfórico mono-O-sustituído, un ácido ortofosfóri-
 co O,O-di- (sustituído por arilo), una sal formada a par-
 tir de una base nitrogenada que tiene un pKb de no menos
 10 de 4 y un ácido ortofosfórico mono-O-sustituído o un áci-
 do ortofosfórico O,O-di(sustituído por arilo), sal que
 puede ser formada in situ en la mezcla de reacción, o una
 mezcla de dos o más de dichos catalizadores.

15 El procedimiento según la invención es venta-
 joso comparado con el empleo de ácido ortofosfórico des-
 de el punto de vista de la facilidad y economía de traba-
 jo y/o de los mayores rendimientos. Además, el procedi-
 miento según la invención puede dar lugar a productos fi-
 nales de alta pureza.

20 El ácido ortofosfórico mono-O-sustituído pue-
 de ser un dihidrógenofosfato alifático, aralifático o arí-
 lico, cuyo grupo alifático, aralifático o arílico puede
 ser un grupo de hidrocarburo, por ej. un grupo de alcohí-
 lo tal como un grupo de alcoholo inferior, un grupo de fe-
 25 nilalcoholo tal como un grupo de fenil alcoholo inferior
 o un grupo fenilo, o este grupo hidrocarbonado puede es-
 tar sustituido por uno o más átomos o grupos, tales como
 un átomo de halógeno o un grupo nitro. Los ejemplos de
 dihidrógenofosfatos de arilo incluyen el dihidrógenofosfa-
 30 to de fenilo, dihidrógenofosfato de p-nitrofenilo, y dihi-

377331



6

drógenofosfato de 2-clorometil-4-nitrofenilo, mientras que un ejemplo de un dihidrógenofosfato alifático es el dihidrógenofosfato de 2,2,2-tricloroetilo.

5 El ácido ortofosfórico O,O-di(sustituído por arilo puede estar sustituído por grupos de fenilo o por grupos de fenilo sustituídos a su vez por uno o más átomos o grupos, tales como un átomo de halógeno o un grupo nitro. Un ejemplo de un hidrógenofosfato de diarilo es hidrógenofosfato de bis(4-nitrofenilo).

10 La base nitrogenada puede ser inorgánica u orgánica. La expresión "base nitrogenada", tal como se emplea en la Memoria, es una expresión convenida para una sustancia básica que contiene nitrógeno, aunque puede incluir otros heteroátomos, por ej. oxígeno. No obstante, 15 se prefiere emplear aminas orgánicas. Las bases que pueden ser empleadas tienen un pKb de protonización de no menos de 4 (es decir, medida en agua a 25°C). La base puede ser una base polifuncional que tiene una función nitrogenada con el pKb citado para la primera etapa de la protonización. Preferiblemente, las bases tienen un pKb en 20 agua de no menos de 7.

La base orgánica puede ser primaria, secundaria o terciaria; no obstante, se prefiere emplear bases orgánicas terciarias débiles. Son ejemplos de estas bases orgánicas terciarias las bases heterocíclicas no saturadas tales como la piridina, quinoleína, isoquinoleína, 25 bencimidazol y los homólogos y/o derivados sustituidos de las mismas, por ejemplo las piridinas y quinoleínas sustituidas por alcoholilo, tales como las alfa-, beta- y gamma-picolinas y las 2- y 4-metil-quinoleínas. Otras 30

377331

6 AB



bases heterocíclicas sustituidas que pueden ser utilizadas incluyen las sustituidas por halógeno (por ej. cloro o bromo), acilo (por ej. formilo o acetilo), acilamido (por ej. acetamido), ciano, carboxilo, aldoximino y similares.

5

Otras bases orgánicas que pueden utilizarse incluyen la anilina y las anilinas sustituidas en el núcleo, tales como las halógenoanilinas (por ej. o-cloroanilina, m-cloroanilina y p-cloroanilina); alcoholo inferior-anilinas (por ej. o-metilanilina y m-metilanilina); hidroxil- y alcoxilo inferior-anilinas (por ej. o-metoxianilina y m-hidroxianilina); nitroanilinas (por ej. m-nitroanilina) y carboxianilinas (por ej. m-carboxianilina) así como N-alcoholo inferior-anilinas (por ej. N-metilanilina).

10

15

Las clases preferidas de sales de bases nitrogenadas son las obtenidas por reacción del ácido fosfórico sustituido con una base nitrogenada orgánica terciaria, heterocíclica y aromática. Pueden obtenerse resultados ventajosos en el procedimiento según la invención cuando se emplean sales o complejos con piridina, quinoleína, isoquinoleína, o derivados de las mismas, o estas bases sustituidas por, por ejemplo, alcoholo inferior, halógeno, acilo, acilamido, ciano, carboxilo o aldoximino.

20

25

Las sales para ser empleadas en el procedimiento según la invención pueden derivarse de proporciones tales del ácido y la base que una o más de la función o funciones ácidas es neutralizada exactamente por la base. En general se prefiere utilizar equivalentes molares de la base y el ácido. Si se desea, sin embargo, pueden

30

377331

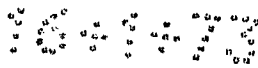


usarse proporciones molares distintas de las especificadas anteriormente, por ejemplo puede emplearse una cantidad menor que molar de la base nitrogenada, de modo que, además de la sal, el catalizador comprenda también algo de ácido libre. Alternativamente, puede emplearse una cantidad mayor que la molar de base nitrogenada, para producir una sal cuya composición media corresponde a un material intermedio entre la sal de mono- ó di(base nitrogenada). La base puede ser utilizada en exceso con respecto al requerimiento molar total para neutralizar la(s) función(es) ácida(s), pero no ha de emplearse en gran exceso; por ej. generalmente no ha de emplearse en cantidades de un exceso de 5 molar o mayor.

La proporción óptima de ácido/base depende de varios factores, que comprenden la naturaleza del ácido y de la base, así como de la naturaleza del óxido de penicilina. La proporción óptima puede averiguarse por medio de ensayos y experimentos preliminares.

Las sales empleadas en el procedimiento según la invención constituyen otra realización de la misma. Una sal importante según la invención es el dihidrógeno-fosfato de 2,2,2-tricloroetilo-piridinio.

El procedimiento según la invención es efectuado convenientemente en un disolvente orgánico, ya que se pueden regular más exactamente las condiciones de reacción, tales como la temperatura. Ordinariamente, el óxido de penicilina está en disolución en el disolvente orgánico. El disolvente ha de ser sustancialmente inerte para el óxido de penicilina empleado en el procedimiento, y para la cefalosporina producida por el mismo.



970

Los disolventes que pueden ser empleados incluyen los descritos en la Patente de los EE.UU. Nº 3.275.626, y otras publicaciones que describen la reacción de transposición. No obstante, los disolventes particularmente adecuados incluyen las cetonas que hierven a desde 75 a 120°C (por ej. 100-120°C), ésteres que hierven a desde 75-140°C (por ej. 100-130°C), dioxano y éter dimetílico de dietilenglicol (diglima). Son ejemplos de estas cetonas y ésteres que pueden utilizarse en el procedimiento según la invención las cetonas y ésteres alifáticos que tienen puntos de ebullición apropiados, incluyendo la etil-metil-cetona, isobutil-metil-cetona, metil n-propil cetona, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo y carbonato de dietilo.

El tiempo para conseguir rendimientos óptimos por el procedimiento según la invención varía según el disolvente particular empleado. Las transposiciones son efectuadas convenientemente al punto de ebullición del disolvente elegido, y, para los disolventes que hierven en la parte inferior de los intervalos indicados anteriormente pueden requerirse tiempos de reacción correspondientemente más largos, por ej. hasta 48 horas, que para los disolventes que hierven a temperaturas más altas. La transposición en dioxano requiere generalmente tiempos de 3-24 horas, y preferiblemente de 5-12 horas, para conseguir resultados óptimos, mientras que las efectuadas en metil-isobutil-cetona requieren en general tiempos de 1 a 8 horas. Los rendimientos en las transposiciones dependen, pero en menor grado, de la concentra-



ción de catalizador en el disolvente, requiriéndose tiempos de reacción correspondientemente más largos para concentraciones inferiores de catalizador. En general, los catalizadores ácidos requieren tiempos mayores que las correspondientes sales con bases nitrogenadas.

5

Se prefiere particularmente emplear dioxano como disolvente orgánico. Los óxidos de penicilina pueden ser disueltos en este disolvente en alta concentración, y en general no hay disminución de rendimiento al aumentar la concentración hasta valores del orden del 35%.

10

La cantidad de catalizador empleado no ha de exceder en general de 1'0 mol por mol del óxido de penicilina; sin embargo, se prefiere generalmente utilizar catalizadores en proporciones de desde 0'01 a 0'2 moles por mol de óxido de penicilina. Una proporción preferida de catalizador es de 0'06 moles por mol.

15

Los catalizadores utilizados en el procedimiento según la invención producen comparativamente poco color durante la transposición, en comparación con transposiciones similares efectuadas en presencia de un catalizador ácido, tal como un ácido hidrocarbilo sulfónico. Los subproductos formados comúnmente con estos catalizadores ácidos sólo aparecen en mucho menor grado con los catalizadores descritos en la presente Memoria. En particular el empleo de sales tiene la ventaja práctica de que, bajo las condiciones preferidas de la invención, no es necesario emplear agentes decolorantes ni agentes aceptores de ácidos antes de separar el disolvente de la reacción.

20

25

30

El intervalo de tiempo apropiado para cual-



quier reacción particular puede determinarse haciendo un ensayo con la disolución de reacción por uno o más de los procedimientos siguientes: (1) Cromatografía de capa delgada, por ejemplo sobre gel de sílice, revelando con una mezcla de 2:1 de benceno y acetato de etilo y haciendo visibles las manchas por tratamiento con una disolución de yodo/azida (Russell, Nature, 1960, 186, 788). Si, por ejemplo, el material de partida es el éster de 2,2,2-tricloroetilo del 1 beta-óxido de ácido 6 beta-fenilacetamidopenicilánico, el producto (R_F 0'64) da un color anaranjado/pardo, mientras que el material de partida (R_F 0'5) da un color amarillo oscuro.

(2) Determinación de la rotación después de una dilución adecuada de la mezcla de reacción con, por ejemplo, cloroformo. Empleando el mismo material de partida que en (1), la rotación desciende a entre aproximadamente un tercio y aproximadamente una cuarta parte del valor inicial.

(3) Determinación del espectro ultravioleta de una muestra de la mezcla de reacción diluida adecuadamente con alcohol etílico. Empleando el mismo material de partida que en (1), el valor calculado de $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ a 264 milimicras aumenta a aproximadamente 100 en una reacción efectuada con éxito. Los máximos de absorción a superiores longitudes de onda son, preferiblemente, bajos, o están ausentes. Esta determinación no puede ser adoptada con disolventes cetónicos como medio de reacción

Aunque pueden obtenerse rendimientos satisfactorios efectuando la reacción bajo reflujo normal, es posible aumentar los rendimientos insertando un agente desecante (por ej. alúmina, óxido de calcio, hidróxido de so-

377331



70

5 dio o tamices moleculares), que es inerte para el disolvente, en la conducción de retorno del reflujo, para extraer el agua formada durante la reacción. Alternativamente, el agua formada durante la reacción puede ser extraída empleando una columna de fraccionamiento, separándose el agua formada por destilación fraccionada.

10 Una vez completada la reacción, el catalizador puede ser separado, bien antes o después de concentrar la mezcla de reacción. Si el disolvente de la reacción es inmiscible con el agua, la sal puede ser extraída por un simple procedimiento de lavado. Si, por el contrario, el medio de reacción es miscible con agua, una técnica conveniente de purificación es extraer el disolvente de la reacción (lo que puede conseguirse por destilación bajo presión reducida) y después purificar el residuo por cualquier procedimiento conveniente, por ej. por cromatografía sobre gel de sílice.

15 Si se ha utilizado un catalizador ácido en el procedimiento según la invención, es deseable extraer éste antes de concentrar la mezcla de reacción. Como anteriormente, si el disolvente de reacción es inmiscible con el agua, el catalizador puede ser eliminado por un simple procedimiento de lavado. Por el contrario, si el medio de reacción es miscible con el agua, un método conveniente de separar el catalizador ácido es tratar la mezcla de reacción con un agente neutralizante finamente dividido, tal como carbonato de calcio u óxido de magnesio, operación a la que sigue una filtración en presencia de un auxiliar de filtración. El disolvente de reacción es después eliminado, de modo conveniente bajo presión reducida, y el resi-

377331



duo es purificado por cualquier procedimiento conveniente, por ej. por cromatografía sobre gel de sílice.

5 No obstante, se ha comprobado que el grado de conversión conseguido por el procedimiento según la invención puede ser tal que puede prescindirse de procedimientos complicados de purificación, y el producto puede ser aislado en estado sustancialmente puro vertiendo en agua la mezcla de reacción, separando el producto por filtración, y, si se desea, purificándolo después por recristalización a partir de un disolvente adecuado, o poniéndolo en suspensión en el mismo.

10 Cuando se emplea, por ejemplo, una sal de monopiridinio de un ácido fosfórico monosustituido en disolución en dioxano, sólo es necesario separar el disolvente por evaporación y cristalizar el producto a partir de un disolvente adecuado, para obtener un alto rendimiento de producto sustancialmente puro.

15 Puede aplicarse una operación de eliminación del color, por ej. por medio de carbón vegetal; sin embargo, esto no es necesario normalmente en las condiciones preferidas del procedimiento según la invención.

20 El óxido de penicilina empleado como material de partida en el procedimiento según la invención puede derivarse de una sal de ácido 6 beta-fenilacetamidopenicilánico, o de un ácido 6 beta-fenoxiacetamidopenicilánico, obtenido, por ejemplo, a partir de un procedimiento de fermentación, por esterificación del grupo carboxílico en la posición 3 del ácido penicilánico y oxidación del átomo de azufre en la posición 1. Alternativamente, el óxido
25 de penicilina puede obtenerse a partir de ácido 6 beta-
30



aminopenicilánico por acilación del grupo amino en la posición 6 beta-, esterificación del grupo carboxílico en la posición 3, y oxidación del azufre en la posición 1-.

5 La oxidación puede llevarse a cabo como describieron Chow, Hall y Hoover (J. Org. Chem. 1962, 27, 1381). El compuesto de penicilina es mezclado con el agente oxidante, en una proporción tal que al menos hay presente un átomo de oxígeno activo por átomo de azufre de tiazolidina. Los agentes oxidantes adecuados incluyen
10 el ácido metaperyódico, ácido peracético, ácido monoperftálico, ácido m-cloroperbenzoico e hipoclorito de terc-butilo, empleándose este último preferiblemente en mezcla con una base débil, por ej. piridina. Los agentes oxidan
15 tes en exceso pueden causar la formación de 1,1-dióxido. El 1-óxido puede obtenerse en la forma alfa y/o en la forma beta-.

Los grupos de acilo en la posición de 6 beta-amino del óxido de penicilina pueden ser cualquier grupo de acilo que se desee, pero preferiblemente ha de ser razonablemente estable bajo las condiciones de la transposición.
20

Es conveniente que el grupo de acilo en la posición 6 beta- sea el de una penicilina obtenida por un procedimiento de fermentación, por ej. fenilacetilo o fenoxiacetilo. Este grupo puede no ser el grupo deseado en
25 el producto final de cefalosporina, pero éste puede introducirse por subsiguientes transformaciones, que se describen más adelante. Otro grupo que puede utilizarse convenientemente es el grupo formilo.

30 Alternativamente, el grupo de acilo en la po-

377331



5 sición 6 beta- del óxido de penicilina puede ser el deseado en el compuesto de cefalosporina, por ej. un grupo de tienilacetilo o fenilglioxililo, o puede ser un precursor del grupo de acilo deseado, por ej. un grupo de acilo que contiene un grupo funcional protegido, tal como un grupo amino protegido. Un ejemplo de este grupo de acilo es un grupo de beta-aminofenilacetilo protegido.

10 El grupo protector de la amina es, convenientemente, uno que puede ser separado después por reducción o hidrólisis sin afectar al resto de la molécula, especialmente los enlaces de lactama y 7-beta-amido del compuesto de cefalosporina resultante. También puede utilizarse un grupo protector similar como grupo esterificante en la posición 3-COOH, y ambos grupos pueden ser separados simultáneamente como se describe más adelante. Un procedimiento ventajoso es separar ambos grupos en la última etapa de la secuencia. Los grupos protegidos incluyen los tipos de uretano, arilmetilo (por ej. tritil-amino), arilmetilenoamino, sulfenilamino y enamina. En general, estos grupos pueden ser extraídos por uno o más reactivos seleccionados de entre ácidos minerales diluidos, por ej. ácido clorhídrico diluido, ácidos orgánicos concentrados, por ej. ácido acético concentrado, ácido trifluoroacético y bromuro de hidrógeno líquido a temperaturas muy bajas, por ej. -80°C. Un grupo protector conveniente es el grupo butoxicarbonilo terciario, que es separado fácilmente por hidrólisis con un ácido mineral diluido, por ej. ácido clorhídrico diluido, o preferiblemente con un ácido orgánico fuerte (por ej. ácido fórmico o ácido trifluoroacético), a una temperatura de,

15

20

25

30



por ej., 0-40°C, y preferiblemente a temperatura ambiente (15-25°C). Otro grupo protector conveniente es el grupo 2,2,2-tricloroestoxicarbonilo, que puede ser disociado por un agente tal como el zinc en ácido acético, ácido fórmico, alcoholes inferiores o piridina.

El éster del ácido penicilánico es formado preferiblemente con un alcohol o fenol que puede ser escindido fácilmente, por ej. por hidrólisis o reducción, en una etapa ulterior, para producir el compuesto, formado subsiguientemente, de cef-3-en, en forma de ácido libre. Los restos de alcohol y fenol que pueden ser desprendidos o escindidos fácilmente incluyen los que contienen sustituyentes que atraen electrones, por ejemplo grupos sulfo y grupos carboxílicos esterificados, y estos grupos pueden ser escindidos después por reactivos alcalinos. Los grupos de éster de bencilo y de o-benzilo xifenoxi pueden ser separados por hidrogenolisis, aunque esto puede implicar envenenamiento del catalizador. Un método preferido de separación comprende la disociación ácida, y los grupos que pueden ser separados por disociación ácida incluyen los radicales adamantilo, terc-butilo, bencilo tales como anisilo, y los restos o radicales alcanoles que contienen donadores de electrones en la posición alfa-, tales como aciloxi, alcoxi, benzoiloxi, benzoiloxi sustituido, halógeno, alcohiltio, fenilo, alcoxi fenilo o heterocíclico aromático. Estos radicales pueden derivarse de alcoholes bencílicos, tales como alcohol p-metoxibencílico, di-p-metoxifenilmetanol, trifenilmetanol, difenilmetanol, benzoiloximetanol, benzoilmetanol, alcohol p-nitrobencílico y alcohol furfurílico.



6

Los radicales o restos de alcohol que después pueden ser escindidos fácilmente por un agente reductor son los de 2,2,2-trihalogenoetanol, por ej. 2,2,2-tricloroetanol, alcohol p-nitrobencílico ó 4-piridilmetanol. Los grupos 2,2,2-trihalogenoetilo pueden ser separados convenientemente por zinc/ácido acético, zinc/ácido fórmico, zinc/alcohol inferior ó zinc/piridina, o por reactivos cromosos; los grupos p-nitrobencilo pueden ser separados convenientemente por hidrogenolisis, y los grupos 4-piridilmetilo pueden ser separados convenientemente por reducción electrolítica.

Si el grupo éster es separado subsiguientemente por una reacción catalizada por un ácido, ésto puede efectuarse empleando ácido fórmico o ácido trifluoroacético (preferiblemente en conjunción con anisol), o alternativamente empleando ácido clorhídrico, por ej. en mezcla con ácido acético.

En el procedimiento según la invención se prefiere emplear, particularmente, los óxidos de penicilina que tienen un grupo difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-benzoilmetoxicarbonilo o p-metoxibenciloxicarbonilo en la posición 3, porque los compuestos de cef-3-en formados a partir de ésteres de este tipo no parecen sufrir isomerización apreciable de Δ^3 a Δ^2 en la reacción de desesterificación.

Si el producto de la transposición es un compuesto de 7-beta-acilamido-cef-3-en que no tiene el grupo de acilo deseado, el compuesto de 7 beta-acilamido puede ser N-desacilado, si se desea después de las reacciones

377331



en cualquier otra parte de la molécula, para producir el correspondiente compuesto de 7 beta-amino, y este último puede ser acilado con un agente de acilación apropiado.

5 Se conocen métodos de N-desacilar los derivados de cefalosporina que tienen grupos de 7 beta-acilamido, y un método adecuado comprende tratar un éster de ácido 7-beta-acilamidocef-3-em-4-carboxílico con un componente formador de halogenuro de imida, convertir el halogenuro de imida así obtenido en el iminoéter, y descomponer éste. Si se desea, el grupo de éster puede ser escindido por hidrólisis o hidrogenolisis, para producir el ácido 4-carboxílico. Anteriormente se describieron grupos de éster fácilmente separables adecuados.

15 Los componentes adecuados formadores de halogenuros de imida incluyen los halogenuros de ácido derivados de ácidos del fósforo, siendo los compuestos preferidos los cloruros, tales como por ejemplo oxiclورو de fósforo o pentacloruro de fósforo.

20 Este método de N-desacilación se describe con mayor detalle en la Patente Belga Nº 719.712.

25 La N-desformilación de un grupo de 7 beta-formamido puede ser efectuada con un ácido mineral a una temperatura de -15°C a 100°C, y preferiblemente de +15 a 40°C. Un reactivo conveniente para la N-desformilación es el ácido clorhídrico concentrado en metanol, o, preferiblemente, en dioxano o tetrahidrofurano, ya que de este modo se evitan las indeseables reacciones de transesterificación que tienden a ocurrir en metanol.

30 Para que la invención sea bien comprendida, se dan los Ejemplos siguientes, sólo como ilustración.

377331



6

En los Ejemplos, y a no ser que se indique otra cosa, la cromatografía de capa delgada (CCD) fué llevada a cabo sobre gel de sílice, empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (2:1) como disolvente revelador, y detectando las manchas con disolución de yodo/azida.

Ejemplo 1

1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilinato de 2,2,2-tricloroetilo (9'64 g., 20 m.moles), dihidrógeno fosfato de fenilo (0'244 g., 1'4 m.moles) y piridina (0'114 ml., 1'4 m-moles) fueron hechos hervir bajo reflujo en dioxano seco exento de peróxidos (50 ml.), y el condensado se hizo pasar a través de una columna de agente de desecación (alúmina básica Woelm, 30 g.) antes de ser devuelto al matraz de reacción. El transcurso de la reacción fué seguido por CCD. Pasadas 8 horas de reflujo no quedaba nada de material de partida. La disolución fué enfriada hasta aproximadamente 30°C y vertida en agua (82'5 ml.), con agitación. El sólido fué aislado por filtración, lavado con agua (100 ml.), y la torta húmeda fué puesta en suspensión con una mezcla 3:1 de etanol/agua (30 ml.). El sólido fué separado por filtración, lavado con la mezcla de 3:1 de etanol/agua (30 ml.) y secado en vacío a 40°C, para dar 3-metil-7 beta-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2,-tricloroetilo (7'396 g., 80'6% de la producción teórica), de p. de f. 159-160°C (corregido); $[\alpha]_D^{25} + 54^\circ$ (c, 0'8 en CHCl_3); $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm.}}^{1\%} = 129$).

Ejemplo 2

1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicila

377331



1077

nato de 2,2,2-tricloroetilo (19'28 g., 40 m.moles), dihidrógenofosfato de 2,2,2-tricloroetil piridinio (0'494 g., 1'6 m.moles) y piridina (0'13 ml., 1'6 m.moles) fueron sometidos a reflujo en dioxano (96'4 ml.) como se ha descrito en el Ejemplo 1. La reacción se completó después de 5'5 horas. La disolución enfriada fué vertida en agua agitada (150 ml.). El sólido fué aislado por filtración, y la torta húmeda fué puesta en suspensión con alcohol isopropílico (41'5 ml.). El sólido fué separado por filtración y lavado con una mezcla 2'3:1 de alcohol isopropílico y agua (50 ml. de lavado de suspensión, 75 ml. de lavado de desplazamiento) y secado a 40°C en vacío, dando 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (15'22 g., 82% de la cantidad teórica), p. de f. 161-164°C (corregido); $\lambda_{\text{D}}^{25} + 54^{\circ}$ (c, 0'8 en CHCl_3); $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 132'5).

Ejemplo 3

1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilinato de 2,2,2,-tricloroetilo (9'64 g., 20 m.moles) y dihidrógeno fosfato de 4-nitrofenil piridinio (0'298 g., 1 m.mol) fueron sometidos a reflujo en dioxano (50 ml.) como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Después de 6'5 horas de reflujo, el disolvente fué evaporado bajo presión reducida, y el residuo fué triturado con disolventes metilados industriales calientes (10 ml.). La mezcla fué almacenada a 0°C durante 2 días. El sólido fué separado por filtración, lavado con alcoholes metilados industriales (AMI) (10 ml. lavado de suspensión, 10 ml. de lavado de desplazamiento) y secado

377331



5 en vacío a 40°C, dando 3-metil-7beta-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (6'71 g., 72'3% de la cantidad teórica); p. de f. 162-166°C (corregido); $[\alpha]_D^{20} + 53'4^{\circ}$ (c, 1'0 en CHCl_3), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 134'6).

10 Se obtuvo un segundo cultivo (0'7 g., 7'5% de la cantidad teórica) por concentración de los líquidos de los AMI agrupados; p. de f. 160-165°C (corregido); $[\alpha]_D^{20} + 53'5^{\circ}$ (c, 0'9 en CHCl_3); $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 135'8).

Ejemplo 4

15 1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilato de 2,2,2-tricloroetilo (9'64 g., 20 m.moles) y dihidrógenofosfato de 2-clorometil-4-nitrofenil piridinio (0'277 g., 0'8 m.moles) fueron sometidos a reflujo en dioxano (50 ml.) como se ha descrito en el Ejemplo 1. La reacción era completa después de 5 horas. La disolución enfriada fué vertida en agua agitada (82'5 ml.). El producto fué aislado de manera idéntica a la descrita en el
20 Ejemplo 3, dando, una vez secado a 40°C en vacío, 3-metil-7beta-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (7'30 g, 78'5% de la cantidad teórica), p. de f. 160-163°C (corregido), $[\alpha]_D^{20} + 52'3^{\circ}$ (c, 0'6 en CHCl_3), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 135).

25 Ejemplo 5

30 1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilato de 2,2,2-tricloroetilo (100 g., 0'2076 moles), dihidrógenofosfato de 2,2,2-tricloroetil piridinio (3'84 g., 12'5 m.moles) fueron sometidos a reflujo en dioxano (500 ml.) como se ha descrito en el Ejemplo 1. La reacción fué

377331



completa después de 6'5 horas. El producto fué aislado de la manera descrita en el Ejemplo 2, dando 3-metil-7beta-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (79'3 g., 82'3% de la cantidad teórica), p.de f. 161-164°C (corregido), $[\alpha]_D + 52^\circ$ (c, 0'5 en CHCl_3), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 131'5).

Ejemplo 6

1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilinato de 2,2,2-tricloroetilo (100 g., 0'2076 moles), dihidrógenofosfato de 2,2,2-tricloroetil piridinio (3'84 g., 12'5 m.moles) fueron sometidos a reflujo en dioxano (500 ml.) como se ha descrito en el Ejemplo 1. Una vez completa la reacción, la mezcla fué enfriada fué añadida, durante 20 minutos, a agua agitada (1 l.). El sólido resultante fué separado por filtración, lavado con agua y secado a 40°C envacío, dando 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, en forma de un sólido amarillo pálido (95 g., 98% de la cantidad teórica), p. de f. 152-155°C (corregido), $[\alpha]_D + 59'8^\circ$ (c, 0'6 en CHCl_3), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 123).

Ejemplo 7

Sales de éster de ácido ortofosfórico.

Sal de monopiridina de dihidrógenofosfato de 2,2,2-tricloroetilo.

Una disolución de dihidrógenofosfato de 2,2,2-tricloroetilo (460 g.) en éter isopropílico (2 l.) fué agitada, y se añadió piridina (160 ml.) por medio de un embudo de goeto, durante 15 minutos, y después el sólido fué aislado por filtración, lavado con éter isopropílico



(500 ml.) y secado a 40°C en vacío, dando sal de piridina de dihidrógeno fosfato de 2,2,2-tricloroetilo (580 g., 93'6% de la cantidad teórica). La recristalización a partir de etanol dió un material (394 g., 68% de recuperación) de p. de f. 101-103°C.

Anál. Encontrado: C, 27'3; H, 3'0; N, 4'5; Cl, 34'2.

$C_7H_9O_4N_2PCl_3$ requiere: C, 27'3; H, 2'9; N, 4'5; Cl, 34'5%

Las sales siguientes fueron preparadas de manera similar.

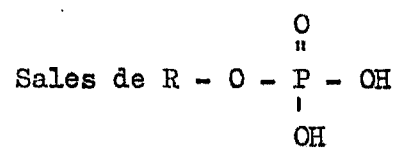
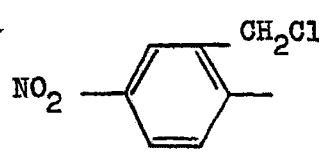
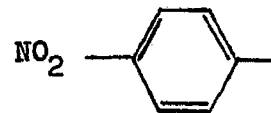


TABLA 1

Ejemplo	Acido R=	Base	Disolvente	P.de f. °C (corr.)
8	Fenilo	Quinoleina	Acetona	123-5
9		Piridina	"	137-8
10		"	"	131-5

377331



TABLA 1 (continuación)

		Sal							
Ejem- plo	Encontrado				Fórmula	Requiere			
	C	H	Cl	N		C	H	Cl	N
8	59.3	4.7	--	4.4	$C_{15}H_{14}O_4NP$	59.4	4.7	--	4.6
9	41.8	3.8	10.1	7.7	$C_{12}H_{12}O_6N_2P_2Cl$	41.6	3.5	10.2	8.1
10	44.4	3.8	--	9.3	$C_{11}H_{11}O_6N_2P$	44.3	3.7	--	9.4

Ejemplo 11

Fué repetido el Ejemplo 1 utilizando dihidrógeno fosfato de fenil quinolinio (la preparación se dió en el Ejemplo 8) (0'6064 g., 2 m.moles). El tiempo de reacción fué de 7'5 horas. El tratamiento fué realizado de una manera similar, dando 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (6'88 g., 74'9% de la cantidad teórica), p. de f. 160-162°C (corregido); $\alpha_D^{20} + 53'2^\circ$ (c, 0'8 en $CHCl_3$); $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1cm}^{1\%}$ 128'2).

Ejemplo 12

La reacción de 1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamido-penicilano de 2,2,2-tricloroetilo (9'54 g., 20 m.moles), dihidrógeno fosfato de alfa-naftilo (225 mg., 1 m.mol) y piridina (79 mg., 1 milimol), bajo las condi-

377331



5 ciones del Ejemplo 1 y la técnica de tratamiento del Ejem-
 plo 2, dió 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxi-
 lato de 2,2,2-tricloroetilo (6'5 g., 70% de la cantidad
 teórica), p. de f. 161-163°C (corregido), $[\alpha]_D + 53'7^{\circ}$
 (c, 0'8 en CHCl_3); $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$
 132).

Ejemplo 13

10 La reacción de 1 beta-óxido de 6 beta-fenila-
 cetamido-penicilano de 2,2,2-tricloroetilo (9'64 g., 20
 m.moles), dihidrógeno fosfato de o-carboxifenilo (218 mg.,
 1 m.mol) y piridina (79 mg., 1 m.mol) en las condiciones
 del Ejemplo 1 y la técnica de tratamiento del Ejemplo 2,
 dió 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de
 2,2,2-tricloroetilo (6,7 g., 72'2% de la cantidad teóri-
 ca), p. de f. 154-159°C (corregido); $[\alpha]_D + 53'6^{\circ}$ (c,
 15 0'8 en CHCl_3); $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 130).

Ejemplo 14

20 Una repetición del Ejemplo 13 empleando más
 piridina (157 mg., 2 m.moles) dió 3-metil-7beta-fenilace-
 tamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo) (6'7
 g., 72'2% de la cantidad teórica), p. de f. 155-159°C (co-
 rregido); $[\alpha]_D + 54'4^{\circ}$ (c, 0'8 en CHCl_3); $\lambda_{\text{máx.}}$ (eta-
 nol) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 133).

Ejemplo 15

25 9'63 g. (20 m.moles) de 1 beta-óxido de 6beta-
 fenilacetamidopenicilano de 2,2,2-tricloroetilo fueron
 calentados bajo reflujo en dioxano (50 ml.) con dihidró-
 geno fosfato de 2-clorometilo-4-nitrofenilo (214 mg., 0'8
 m.moles). Pasadas 8 horas, cuando la reacción era comple-
 ta, la disolución fué enfriada y vertida en agua agitada
 30

377331



(82'5 ml.). El sólido fué separado por filtración y lavado con isopropanol/agua (2'3:1) (1 lavado de suspensión con 125 ml. y 1 lavado de desplazamiento con 60 ml.). Una vez secado, el sólido (7'6 g., 81'8%, p. de f. 155-159°C, corregido) fué lavado de nuevo con éter (30 ml.) y secado en vacío durante toda la noche, dando 3- metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (7'0 g., 76% de la cantidad teórica); p. de f. 160-162°C (corregido); $[\alpha]_D^{25} + 53'3^{\circ}$ (c, 0'8 en CHCl_3); $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 264 milimicras, ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 132).

Ejemplo 16

A 1 beta-óxido de 6beta-fenilacetamidopenicilinato de 2,2,2-tricloroetilo (100 g., 0'208 moles) y dihidrógeno fosfato de 2,2,2-tricloroetilo (3'84 g., 0'08 equivalentes molares) fueron hervidos bajo reflujo en dioxano (500 ml.). La reacción fué completa después de 10'5 horas). La mezcla fué enfriada y vertida en agua, y el producto crudo resultante fué puesto en suspensión con alcohol isopropílico acuoso, y secado en vacío, dando 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (76 g., 78'9% de la cantidad teórica), p. de f. 157-159°C (corregido); $[\alpha]_D^{25} + 54^{\circ}$ (c, 0'8 en CHCl_3); $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 264 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 134).

Ejemplo 17

A 1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamido penicilinato de 2,2,2-tricloroetilo (9'64 g., 20 m.moles) en dioxano (50 ml.) se añadieron 438 mg (2 m.moles) de dihidrógeno fosfato de 4-nitrofenilo, y la disolución fué sometida a reflujo de tal manera que el dioxano condensado descendiera a través de una columna de alúmina básica

377331



Woelm (30 g.) antes de volver al recipiente de reacción. Después de seis horas de reflujo la disolución fué decantada y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida.

5 El residuo fué triturado con AMI caliente (10 ml.) y la disolución fué refrigerada durante toda la noche.

El sólido fué separado por filtración, lavado con AMI (suspensión, 10 ml.; desplazamiento, 10 ml.) y secado en vacío a 40°C hasta peso constante, dando 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2, 10 2-tricloroetilo (5'65 g., 60'8% de la cantidad teórica); p. de f. 161-166°C; $\alpha_D^{20} + 51^\circ$ (CHCl₃, 0'9); $\lambda_{\text{máx.}}$ 264 milimicras, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 136 (etanol).

Ejemplo 18

15 A 1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilanoato de 2,2,2-tricloroetilo (19'28 g., 40 m.moles) en dioxano (100 ml.) se añadió piridina (158 mg., 2 m.moles) y hidrógeno fosfato de 4-nitrofenil piridinio (596 mg., 2 m.moles), y la disolución agitada fué sometida a reflujo durante 6'5 horas, de tal manera que los vapores de 20 dioxano condensados descendían a través de una columna de alúmina básica Woelm (30 g.) antes de volver al recipiente de reacción.

La disolución fué añadida gota a gota, con 25 agitación, a agua (165 ml.) y el precipitado resultante fué separado por filtración, lavado con agua y secado en vacío a 40°C, hasta peso constante, dando una producción de 17'43 g., (94%). El producto crudo total fué puesto en suspensión dos veces con una mezcla 7:3 de isopropanol: 30 agua (53 ml.) y lavado por desplazamiento sobre el filtro dos veces con una mezcla similar (25 ml.). El sólido fué

377331



secado en vacío a 40°C hasta peso constante, dando 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo; p. de f. 160-163°C; $[\alpha]_D^{25}$ 54'8 (CHCl₃, 0'6); $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 264 milimicras, $E_{1cm}^{1\%}$ 130'2 (etanol).

5 Ejemplo 19

A 1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilanato de 2,2,2-tricloroetilo (9'64 g., 20 m.moles) en dioxano (50 ml.) se añadió hidrógeno fosfato de bis(4-nitrofenilo) (340 mg., 1 m.mol) y la disolución fué sometida a reflujo de tal manera que los vapores condensados de dioxano atravesaban una columna de alúmina antes de volver al recipiente de reacción. La disolución fué sometida a reflujo durante 31 horas y cuarto, decantada y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fué triturado con AMI (10 ml.), refrigerado, y el sólido fué separado por filtración, lavado con AMI (5 ml. de suspensión, 5 ml. de desplazamiento) y secado en vacío a 40°C hasta peso constante, dando 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (2'88 g., 31'1% de la cantidad teórica); p. de f. 161-164°C; $[\alpha]_D^{25}$ 53'6° (CHCl₃, 0'8); $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 264 milimicras, $E_{1cm}^{1\%}$ 137'8 (etanol).

15 Ejemplo 20

A 1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilanato de 2,2,2-tricloroetilo (8'57 g., 17'8 m.moles) en dioxano (43 ml.) se añadió hidrógenofosfato de bis(p-nitrofenilo) (303 mg., 0'89 m.moles) y piridina (70'4 mg., 0'89 m.moles), y la disolución fué sometida a reflujo durante nueve horas, de tal manera que los vapores de dioxano condensados atravesaban una columna de alúmina bási-

377331



ca Woelm (30 g.) antes de volver al recipiente de reacción. La disolución fué evaporada hasta sequedad bajo presión reducida, el residuo fué triturado con AMI caliente (10 ml.) y refrigerado durante toda la noche. El sólido fué separado por filtración, lavado con AMI (10 ml. para suspensión, 10 ml. para desplazamiento) y secado en vacío a 40°C hasta peso constante, dando 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (3'948 g., 42'56%), de p. de f. 162-165°C; $[\alpha]_D^{25}$ 52'8° (CHCl₃, l'0); $\lambda_{\text{máx.}}$ 264 milimicras, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 134 (etanol).

Ejemplo 21

1 beta-óxido de 6 beta-fenilacetamidopenicilinato de p-metoxibencilo (9'41 g., 20 m.moles), dihidrógeno fosfato de 2,2,2-tricloroetil monoprídinio (0'665 g., 2'16 m.moles) y piridina (0'316 g., 4 m.moles) fueron hervidos bajo reflujo en dioxano seco exento de peróxido (200 ml.) de modo que el condensado pasaba a través de tamices moleculares (Linde 4A, l'6 mm.: 40 g.) antes de volver al matraz de reacción. La CCD (benceno:acetato de etilo, 1:1) mostró que pasadas 16 horas no quedaba presente nada de material de partida. La disolución fué enfriada y el dioxano fué evaporado bajo presión reducida. El residuo fué cristalizado a partir de metanol hirviendo (225 ml.), dando agujas de color crema de 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de p-metoxibencilo (6'70 g., 74'0%); p. de f. 151-153°C; $[\alpha]_D^{25} + 39^\circ$ (c, 0'82 en CHCl₃); $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 226 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 365) y 268 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 170). La evaporación del filtrado y la cristalización del residuo a partir de metanol (15 ml.)



6A

dió una segunda cosecha (0'50 g., 5'5%), de p. de f. 148-153°C, $\alpha_D^{20} + 36^\circ$ (c, 1'13 en CHCl_3), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 226 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 349) y 268 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 158).

5

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 5 de Diciembre de 1.969, Nº 59450/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

1.- Un procedimiento para la preparación de ésteres del ácido 7 beta-acilamido-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, que comprende transponer un éster de l-óxido de ácido 6 beta-acilamidopenicilánico (denominado en la Memoria óxido de penicilina) en presencia de un catalizador seleccionado de entre un ácido ortofosfórico mono-O-sustituído, un ácido ortofosfórico O,O-di(sustituído por arilo), una sal formada a partir de una base nitrogenada que tiene un pKb de no menos de 4 y un ácido ortofosfórico mono-O-sustituído ó un ácido ortofosfórico O,O-di(sustituído por arilo, sal que puede ser formada in situ en

25

30

2.4.70

377331



la mezcla de reacción, o una mezcla de dos o más de dichos catalizadores.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho ácido ortofosfórico mono-O-sustituido es un dihidrogenofosfato alifático, aralifático o arílico.

10 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el grupo alifático, aralifático o arílico de dicho ácido es un grupo de hidrocarburo, o un grupo de hidrocarburo sustituido por un átomo de halógeno o un grupo nitro.

15 4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho grupo de hidrocarburo es un grupo de alcohol inferior, un grupo de fenilalcohol o un grupo de fenilo.

20 5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que dicho ácido ortofosfórico mono-O-sustituido es dihidrogenofosfato de fenilo, dihidrogenofosfato de p-nitrofenilo, dihidrogenofosfato de 2-clorometil-4-nitrofenilo, ó dihidrogenofosfato de 2,2,2-tricloroetilo.

6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha base es una base terciaria heterocíclica no saturada.

25 7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicha base es piridina, quinoleína, isoquinoleína, bencimidazol, o un derivado de alcohol inferior de las mismas.

30 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicho derivado de alcohol es alfa-, beta- ó



gamma-picolina, ó 2- ó 4-metilquinoleína.

5 9.- Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicha base heterocíclica está sustituida por halógeno, acilo, acilamido, ciano, carboxilo ó aldoximino.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicha base heterocíclica está sustituida por cloro ó bromo.

10 11.- Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicha base heterocíclica está sustituida por formilo, acetilo o acetamido.

15 12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha base nitrogenada es anilina, una anilina sustituida en el núcleo, ó una N-alcoholo inferior anilina.

20 13.- Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicha anilina sustituida en el núcleo es una halógeno-anilina, una alcoholo inferior-anilina, una hidroxianilina, una alcoxilo inferior-anilina, una nitro-anilina ó una carboxianilina.

25 14.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha sal es obtenida por reacción de sustancialmente equivalentes molares del ácido fosfórico sustituido y dicha base nitrogenada, o por reacción de aproximadamente dos equivalentes molares de dicha base nitrogenada con un equivalente molar del ácido fosfórico sustituido.

30 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha sal es formada a partir de una base nitrogenada seleccionada de entre piridina, quinoleína,

377331

37733



isoquinoleína, o una de estas bases sustituida por alcohol inferior, halógeno, acilo, acilamido, ciano, carboxilo o aldoximino, y el ácido ortofosfórico sustituido.

5 16.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, efectuado con una proporción de dicha sal que no excede de 1'0 mol por mol de óxido de penicilina.

10 17.- Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que la proporción de dicha sal es desde 0'01 a 0'2 moles por mol de óxido de penicilina.

18.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, efectuado en un disolvente.

15 19.- Un procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicho disolvente es dioxano.

20 20.- Un procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicho disolvente es una cetona que hierve a desde 75 a 120°C, un éster que hierve a desde 75 a 140°C, o éter dimetílico de distilenglicol.

20 21.- Un procedimiento según la reivindicación 20, en el que dicho disolvente es etil-metil-cetona, isobutil-metil-cetona, metil-n-propil-cetona, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo ó carbonato de dietilo.

25 22.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19-21, efectuado en el punto de ebullición del disolvente.

30 23.- Un procedimiento según la reivindicación 22, en el que es insertado un agente de desecación, que es inerte bajo las condiciones de reacción, en una

377331

2.4.70



conducción de retorno del reflujo, para extraer el agua formada durante la reacción.

5 24.- Un procedimiento según la reivindicación 22, en el que el agua formada durante la reacción es extraída empleando una columna de fraccionamiento, siendo extraída el agua formada por destilación fraccionada.

10 25.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19-24, en el que, una vez completada la transposición, el catalizador es separado por un simple procedimiento de lavado si el disolvente de la reacción es inmiscible con el agua.

15 26.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19-24, en el que, una vez completada la transposición, el producto es aislado vertiendo en agua la mezcla de reacción, separando el producto por filtración, y, si se desea, purificando el mismo por recristalización a partir de un disolvente adecuado, o poniéndolo en suspensión en un disolvente apropiado.

20 27.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo acilo en la posición 6 beta es el de un compuesto de penicilina obtenido por un procedimiento de fermentación.

25 28.- Un procedimiento según la reivindicación 27, en el que dicho óxido de penicilina se deriva de una sal de ácido 6 beta-fenilacetamido-penicilánico ó de un ácido 6 beta-fenoxiacetamidopenicilánico, obtenido de un procedimiento de fermentación, por esterificación del grupo de carboxilo en la posición 3 del ácido penicilánico y oxidación del átomo de azufre en la posición 1.

30



29.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que dicho óxido de penicilina es obtenido a partir de ácido 6 beta-aminopenicilánico por acilación del grupo amino en la posición 6 beta, esterificación del grupo de carboxilo en la posición 3, y oxidación del átomo de azufre en la posición 1.

30.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 28 ó 29, en el que dicha oxidación del átomo de azufre en la posición 1 se lleva a cabo mezclando el compuesto de penicilina con un agente oxidante, en una proporción tal que al menos hay presente un átomo de oxígeno activo por átomo de azufre de tiazolidina.

31.- Un procedimiento según la reivindicación 30, en el que dicho agente oxidante es ácido metaperiódico, ácido peracético, ácido monoperftálico, ácido m-cloroperbenzoico ó hipoclorito de terc-butilo en mezcla con una base débil.

32.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo de acilo en la posición 6 beta del óxido de penicilina es el deseado en el compuesto de cefalosporina, o es un precursor del compuesto deseado.

33.- Un procedimiento según la reivindicación 32, en el que dicho grupo acilo contiene un grupo amino protegido.

34.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho derivado de un ácido 6 beta-aminopenicilánico es un éster formado con un alcohol o fenol, que puede ser escindido o desprendido en una etapa posterior para producir el compuesto de



cef-3-em- formado subsiguientemente, en forma de ácido libre.

5 35. Un procedimiento según la reivindicación 34, en el que dicho éster es un grupo de éster de 2,2,2-tri-cloroetilo, de p-metoxibencilo, de terc-butilo ó de p-ni-trobencilo.

10 36.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, si el producto de la transposición es un compuesto de 7 beta-acilamido-cef-3-em- que no tiene el grupo de acilo deseado, el com-puesto de 7 beta-acilamido es N-desacilado, si se desea después de otras reacciones en otra parte de la molécula, para producir el correspondiente compuesto de 7-beta-amino, y éste último es acilado con un agente de acila-ción apropiado.

15

20 37.- Un procedimiento según la reivindicación 36, en el que la N-desacilación se lleva a cabo tratando un éster de ácido 7 beta-acilamidocef-3-em-4-carboxílico con un compuesto formador de halogenuro de imida, convir-tiendo el halogenuro de imida así formado en el iminoéter, y descomponiendo este último.

25 38.- Un procedimiento para la preparación de és-teres del ácido 7beta-acilamido-3-metil-cef-3-em-4-carbo-xílico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-cede y con los fines que se han especificado.

30

377331

CONFIDENTIAL

6 ABR



Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 ABR. 1970

P.A. *Alberto*
Por Poder, *Alba*

377331

DMC
2.4.70