



14

377688

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C.07</u>	<u>A.61</u>
SUBCLASE <u>B</u>	<u>K</u>

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana - U.S.A.

ENUNCIADO: "MEJORAS EN EL PROCEDIMIENTO PARA LA

SINTESIS DE UNA CEFALOSPORINA A PAR-

TIR DE UN ESTER DE SULFOXIDO DE PENI-  
CILINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 808.313 del 18-3-69

377688 14



1                   Esta invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos de cefalosporina útiles como intermediarios para hacer cefalexina, y a un procedimiento mejorado para la síntesis de cefalexina.

5                   La patente de los Estados Unidos 3.275,626 describe un procedimiento para convertir un sulfóxido de penicilina a una desacetoxicefalosporina por calentamiento bajo condiciones ácidas. La cefalosporina resultante contiene en la posición 3 un grupo metilo y en la posición 7 el sustituyente que estaba en la posición 6 del material de partida de penicilina. El grupo amido en la posición 7 puede disociarse por cualquier medio conveniente para obtener el compuesto 7-amino. La acilación del grupo 8-amino con el grupo acilo apropiado, da como resultado la formación de cefalosporinas antibióticamente activas.

15                   A fin de proteger el grupo carboxilo en la mdécúla durante el curso de las reacciones implicadas, se prefiere emplear un éster de la penicilina. El grupo éster empleado debe ser uno que pueda separarse fácilmente al término de las reacciones, ya que los ácidos libres de cefalosporina son más activos que los ésteres de cefalosporina.

20                   Los grupos éster utilizados hasta el presente, han sufrido de una o más desventajas. Por ejemplo, el grupo puede ser difícil de separar para regenerar el carboxilo libre, el grupo puede separarse durante la reacción conduciendo a subproductos indeseables, o los intermediarios obtenidos en el curso de la reacción pueden ser aceites viscosos que son difíciles de manejar. Típicos de dichos ésteres del arte anterior son los ésteres metílico, bencílico y 2,2,2-tricloro-  
25                   etílico.  
30

377688 14



1                    Se ha descubierto ahora que el empleo del éster  
p-nitrobencílico en la síntesis de cefalexina y ciertos nue-  
vos compuestos de cefalosporina intermedios, mediante la ex-  
pansión del anillo de un sulfóxido de penicilina calentando  
5                    bajo condiciones ácidas, seguida por la disociación de la ca-  
dena lateral y acilación con fenilglicina en donde sea nece-  
sario y separación del grupo p-nitrobencilo y el grupo ami-  
no protegido de la cadena lateral da como resultado rendi-  
mientos incrementados y una mayor facilidad de manejo y pro-  
cesabilidad de los compuestos intermedios. La función de és-  
10                    ter p-nitrobencílico confiere a varios productos intermedios,  
una tendencia fuerte a cristalizar, mejorando de esta mane-  
ra la facilidad de aislamiento, la pureza del producto y los  
rendimientos. Además, este grupo éster es estable al ácido de  
15                    manera que no surgen productos laterales indeseables, duran-  
te las etapas de expansión de anillo o de disociación de ca-  
dena lateral debido a la desesterificación parcial. La sepa-  
ración del grupo p-nitrobencílico para producir cefalexina  
se logra fácilmente mediante reducción en medio ácido, una  
20                    reacción moderada, limpia, exenta de los peligros de la iso-  
merización Delta<sup>2</sup> y degradación.

                  El objeto de esta invención es proveer un procedi-  
miento para la síntesis, a partir de un éster de sulfóxido  
de penicilina, de cefalosporinas útiles en la síntesis de  
25                    cefalexina, y un procedimiento mejorado para la síntesis de  
cefalexina.

                  Muchos de los compuestos intermedios obtenidos me-  
diante el procedimiento de esta invención son compuestos nue-  
vos y tienen la siguiente fórmula:

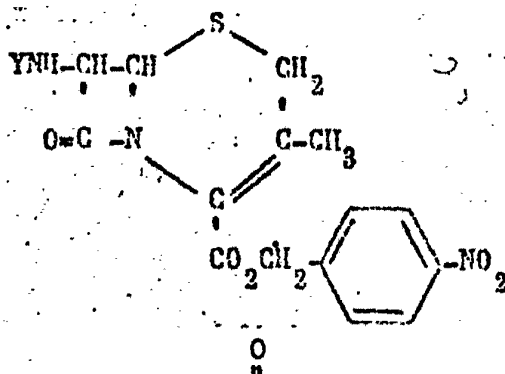
30

- 4 -  
377688

14



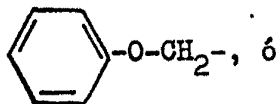
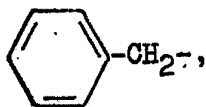
1



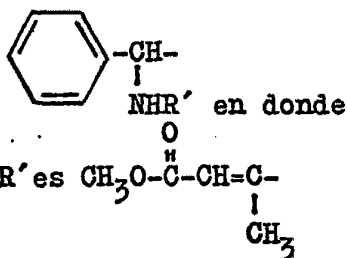
5

en donde Y es hidrógeno o R-C- en donde R es

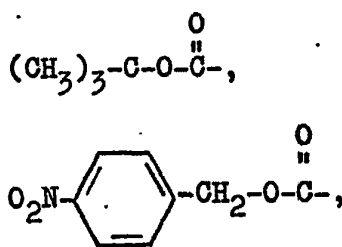
10



15



20



25

hidrógeno, o

hidrógeno y ácido p-toluensulfónico.

30

La totalidad de estos compuestos nuevos son ésteres p-nitrobencílicos de compuestos de cefalosporina y son intermedios útiles en la preparación de cefalexina a partir

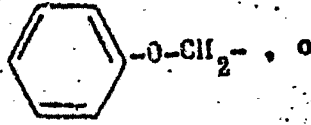




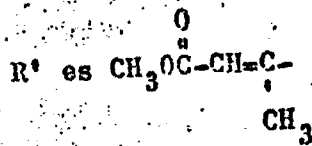
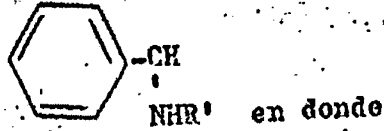
377688

14

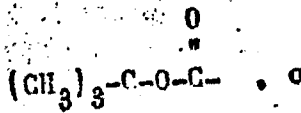
1



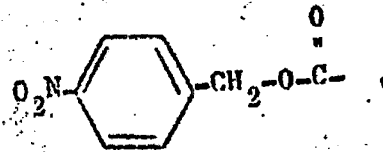
5



10



15



bajo condiciones ácidas para efectuar la conversión del mismo, al éster de desacetoxicefalosporina correspondiente.

20

Los compuestos de éster de desacetoxicefalosporina resultantes son aquellos de la fórmula (I) anterior, en donde Y es  $\text{R-C(=O)-}$  y R y R' tienen el mismo significado que en la fórmula (II) anterior. El compuesto de la fórmula (I) en donde Y es hidrógeno, esto es el éster del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico correspondiente se obtendría normalmente mediante disociación del grupo amido de la cadena lateral de compuestos de la fórmula (I), en donde R es bencilo o fenoximetilo. La acilación del grupo 7-amino con fenilglicina que tiene su grupo amino protegido, produce un éster de ácido 7-fenilglicilamidodesacetoxicefalosporánico. La separación del grupo amino protegido de la fenilglicina

25

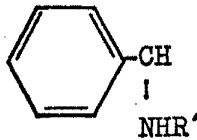
30

377688 14 M



1 y la sustitución por hidrógeno o hidrógeno y ácido p-toluen-  
sulfónico, da como resultado un compuesto de la fórmula (I),  
en donde R' es hidrógeno o hidrógeno y ácido p-toluensulfóni-  
co. La cefalexina se obtiene también mediante la separación  
5 del grupo ester p-nitrobencílico.

Cuando el éster de sulfóxido de penicilina de par-  
tida tiene la fórmula (II) en donde R es



se obtienen los compuestos intermedios nuevos de la fórmula  
(I) en donde R' es hidrógeno o hidrógeno y ácido p-toluensul-  
fónico, separando el grupo amino protegido, expandiendo des-  
pués el anillo del sulfóxido de penicilina. La cefalexina se  
15 obtiene también mediante la separación del grupo de éster  
p-nitrobencílico.

Aunque en la fórmula (II) anterior, R puede ser  
cualquiera de los sustituyentes previamente definidos que  
sean suficientemente estables para permitir la expansión de  
20 anillo deseada, pudiendo todavía ser disociados de la cefa-  
losporina resultante para producir el producto 7-amino a par-  
tir de un punto de vista práctico, se prefiere el empleo de  
un sulfóxido en donde R es bencilo o fenoximetilo, ya que  
estos son las cadenas laterales presentes en la penicilina G  
y en la penicilina V.  
25

El éster de sulfóxido de penicilina de la fórmula  
(II) puede prepararse mediante cualquier forma adecuada v.  
gr. mediante la oxidación del ácido libre de penicilina se-  
gún se describió en la patente de los Estados Unidos nº  
30 3,197,446 seguida por la esterificación del sulfóxido median-



377688

1 te tratamiento con un halogenuro de p-nitrobencilo o el éster de penicilina puede primero prepararse, y el éster de penicilina oxidarse después al sulfóxido.

5 Como la primera etapa en el procedimiento de esta invención para la síntesis de cefalosporinas intermedias y de cefalexina, este éster de sulfóxido de penicilina se calienta bajo condiciones ácidas a una temperatura entre aproximadamente 75° y 175°C., v.gr. utilizando la técnica de la patente de los Estados Unidos 3.275,626. Este tratamiento da como resultado la expansión del núcleo de penicilina para producir un compuesto de cefalosporina que tiene la fórmula (I). Este tipo de compuestos se conoce como una desacetoxicefalosporina, ya que está sustituido en la posición 3 con un grupo metilo en lugar que con un grupo acetoximetilo, como se encuentra en la cefalosporina C.

15 En la modalidad preferida en donde R es bencilo o fenoximetilo, la desacetoxicefalosporina de la primera etapa del procedimiento, se somete después a una disociación de cadena lateral para producir el compuesto 7-amino que tiene la fórmula (I) en donde Y es hidrógeno. Este es el éster p-nitrobencílico del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico. Esta etapa de disociación de cadena lateral puede lograrse mediante cualquier procedimiento adecuado, v.gr. tal como se describe en las patentes de los Estados Unidos 3.188,311, 3.207.755 y 3.234.223, la Británica 1.119.806 y la Holandesa 6.513.095.

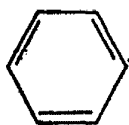
20 En la siguiente etapa de esta modalidad del procedimiento, el grupo amino libre se acila con fenilglicina para producir un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es



377688

14

1



CH- y en donde R' tiene el significado dado al  
|  
NHR'

5

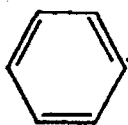
mismo en la fórmula (II). Esta acilación se logra utilizando procedimientos de acilación bien conocidos en donde la fenilglicina se activa mediante una carbodiimida o se utiliza en la forma de un bromuro o cloruro de ácido o anhídrido mixto tal como el anhídrido mixto de isobutilo o sec-butilo. Se entiende que el grupo amino de la fenilglicina está protegido durante la reacción de acilación con un grupo amino protector comúnmente utilizado tal como trimetilsililo, t-butoxi-carbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo o la enamina formada con acetoacetato de metilo.

10

15

Todo lo que resta para obtener cefalexina es la separación de los grupos de bloqueo carboxilo y amina. El procedimiento utilizado para separar el grupo de bloqueo de amina dependerá del grupo empleado y, por ejemplo, puede lograrse mediante hidrogenólisis o hidrólisis ácida. Esta etapa del procedimiento puede utilizarse para obtener compuestos de la fórmula (I) en donde Y es

20



CH-  
|  
NHR'

25

y en donde R' es hidrógeno o hidrógeno y ácido p-toluensulfónico.

30

La separación del grupo p-nitrobencílico se logra fácilmente mediante reducción en un medio ácido. Este mismo tratamiento separará ciertos grupos de bloqueo de amina tales como los grupos de enamina, y servirá por lo tanto para separar ambos grupos de bloqueo. La reducción puede lograrse

377688

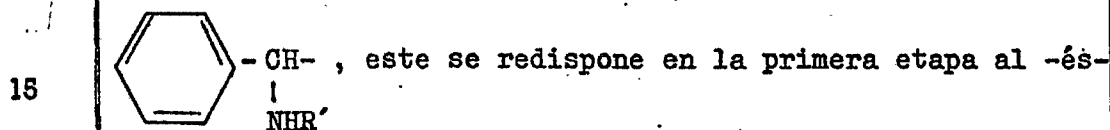
14 MAR



1 químicamente, tal como mediante el empleo de zinc y ácido clorhídrico, o mediante hidrogenación catalítica utilizando catalizadores tales como paladio, platino u óxidos de los mismos.

5 Aunque el mecanismo de reacción no se entiende completamente, parece que ocurre una reducción parcial del grupo p-nitrobencilo, conduciendo a un intermediario lábil al ácido. Este intermediario se disocia fácilmente en presencia de un ácido para dar el ácido de cefalosporina libre.

10 En una modalidad adicional del procedimiento de esta invención, si el material de partida del éster de sulfóxido de penicilina contiene la cadena lateral de fenilglicilina, esto es la fórmula (II) en donde R es



20 ter p-nitrobencílico de cefalexina. Se entiende que el grupo amino de la cadena lateral de fenilglicina está protegido durante la redistribución del núcleo de penicilina al núcleo de cefalosporina. Ya que esta redistribución involucra condiciones ácidas, el grupo amino de protección es el grupo p-nitrobenciloxi carbonilo, el cual es estable al ácido. Tanto el grupo p-nitrobenciloxi carbonilo como el grupo de éster p-nitrobencílico se separa mediante reducción y tratamiento con un ácido para producir cefalexina. Por lo tanto es posible ir del éster de sulfóxido de penicilina a la cefalexina sin reacilación y disociación de cadena lateral.

25 La presente invención se ilustrará adicionalmente, mediante los siguientes ejemplos. El éster p-nitrobencílico del 1-óxido de penicilina V, utilizado como material de par-

30

377688<sup>14</sup>



1 tida en el ejemplo I, se preparó como sigue:

Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente,  
una solución de 37,0 g. de l-óxido de penicilina V, 15,0 ml.  
de trimetilamina y 22,0 g. de bromuro de p-nitrobencilo en  
5 300 ml. de acetona. Un sólido cristalino empieza a precipi-  
tar durante la primera hora, y la mezcla se hace muy espesa  
durante el periodo de reacción. La mezcla se trata con 600  
ml. de agua, se agita durante media hora, y el sólido se re-  
coge y se lava con agua, y éter. Después del secado, los  
10 cristales incoloros pesan 47 g. p.f. 186<sup>o</sup> a 196<sup>o</sup>C. El produc-  
to se muestra que es de un componente mediante cromatografía  
en capa delgada, y su estructura y pureza se establecen me-  
diante espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

El cloruro de p-nitrobencilo reacciona similarmen-  
15 te para proveer el éster deseado, si se promueve por la adi-  
ción de una pequeña cantidad de yoduro de potasio. La dime-  
tilformamida o la dimetilacetamida provee un mejor medio  
solvente que la acetona en este caso. La esterificación pue-  
de lograrse con alcohol p-nitrobencílico, via el procedimien-  
20 to de fosgeno.

#### EJEMPLO 1

Se calienta en un baño de vapor durante 16 horas  
una solución de 10,0 g. del éster p-nitrobencílico del l-óxi-  
do de penicilina V obtenido según se describió antes, 1,0 g.  
25 de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, 10,0 ml. de anhí-  
drido acético y 400 ml. de dimetilacetamida. La solución co-  
lor ambar se concentra sobre el baño de vapor al vacío, y  
el jarabe residual se tritura con 150 ml. de metanol provo-  
cando la cristalización casi inmediata del producto. Después  
30 de enfriar durante varias horas los cristales color canela,

377688

114



1 se recogen, se lavan con metanol y se secan. El producto  
crudo pesa 6,25 g., p.f. 172° a 180°C. La recristalización  
en acetonitrilo da 3-metil-7-fenoxiacetamido-Delta<sup>3</sup>-cefem-  
5 4-carboxilato de p-nitrobencilo como agujas incoloras, fi-  
nas, p.f. 191° a 193°C. La pureza y la estructura se deter-  
minan mediante cromatografía en capa delgada y espectros-  
copia de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 2

10 Se calienta bajo reflujo durante 5 horas, una mez-  
cla de 4,84 g. del producto del ejemplo 1, y 3,80 g. de mo-  
nohidrato de ácido p-toluensulfónico en 100 ml. de metanol.  
Después de enfriamiento, el material de partida sin reac-  
cionar se recupera mediante filtración (1,15 g.). El licor  
madre se concentra aproximadamente 50 ml. bajo presión redu-  
15 cida y después se trata con éter para inducir la cristaliza-  
ción. Después de enfriamiento, la sal del ácido p-toluensul-  
fónico del 3-metil-7-amino-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxilato de  
p-nitrobencilo, un poco inestable, cerosa, se recoge y se  
seca. Este producto pesa 2,57 g., y tiene un p.f. de 100°  
20 a 105°C. La identidad del producto se establece mediante  
cromatografía en capa delgada y conversión a la base libre,  
p.f. 174-176°C., y al clorhidrato, p.f. (desc.) 197° a  
200°C.

EJEMPLO 3

25 Se enfría a menos 10°C, una suspensión de 30,0 g.  
de N-(2-metoxi-carbonil-1-metilvinilamino)-D-alfa-fenilgli-  
cina sódica en 500 ml. de acetonitrilo seco, y se trata con  
agitación, con 1,0 ml. de N-metilmorfolina y después con  
11,0 ml. de cloroformiato de etilo. Esta mezcla se agita  
30 durante 30 minutos y se agregan 38,7 g. de clorhidrato del

377688 14



1 ejemplo 2, seguidos por 14,0 ml. de trietilamina, gota a  
gota durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agita  
durante una hora y media a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se agregan rápidamente  
5 gota a gota 1500 ml. de agua y la agitación se continua du-  
rante otra media hora. El sólido blanco que ha precipitado  
se recoge, se lava con agua, y se seca. El 3-metil-7- $\Delta$ -  
(2-metoxicarbonil-1-metil-vinilamino)-2-D-fenilacetamido-  
Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo crudo pesa  
58,0 g., p.f.  $158^{\circ}$ - $162^{\circ}\text{C}$ . La recristalización en metanol ca-  
10 liente eleva el p.f. a de  $188^{\circ}$  a  $190^{\circ}\text{C}$ . El producto se mues-  
tra que es de un material componente mediante cromatografía  
en capa delgada, y la estructura se confirma mediante es-  
pectroscopía de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 4

15 Se repite el procedimiento del ejemplo 3, utili-  
zando 6,0 g. de la sal de sodio de fenilglicina bloqueada  
con el grupo t-butiloxycarbonilo, 0,1 ml. de N-metilmorfolina  
100 ml. de acetonitrilo, 2,20 ml. de cloroformiato de etilo,  
7,74 g. del producto del ejemplo 2, y 2,8 ml. de trietilami-  
20 na. Se obtienen 10,1 g. del producto crudo, p.f.  $120^{\circ}$  a  
 $126^{\circ}\text{C}$ . La recristalización en acetonitrilo eleva el p.f.  
a  $130$ - $132^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO 5

25 Se somete el producto del ejemplo 3 a hidrogena-  
ción bajo condiciones ácidas, para separar tanto el grupo  
de bloqueo de enamina como el grupo p-nitrobencilo. Se car-  
ga un recipiente de hidrogenación Parr con 5,8 g. del pro-  
ducto del ejemplo 3, 2,0 g. de paladio al 5% sobre alúmina,  
30 ml. de ácido clorhídrico 1,0 normal y 70 ml. de metanol.  
30 La mezcla se agita en un sacudidor durante media hora y des-



377688

1 pués se hidrogena bajo 3,5 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrógeno. Después de que se termina la absorción de hidrógeno, la mezcla se filtra y la mayor parte del metanol se separa bajo presión reducida. La mezcla acuosa se ajusta a un pH de 8  
5 con hidróxido de amonio concentrado y se extrae con varias porciones de acetato de etilo. El pH de la fracción acuosa se ajusta después a 4,5 con ácido clorhídrico acuoso y se induce la cristalización mediante la adición de 3 a 4 volúmenes de acetonitrilo. La cefalexina pura es obtenida como  
10 un sólido cristalino blanco ligeramente descolorido que pesa 2,30 g. La pureza y la estructura se confirman mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 6

15 Se separa el grupo p-nitrobencilo del producto del ejemplo 4 mediante hidrogenación. El recipiente de hidrogenación se carga con 5,8 g. de la cefalexina doblemente bloqueada del ejemplo 4, 2,0 g. de paladio al 5% sobre alúmina, 25 ml. de etanol 3A y 75ml. de metanol. Esta mezcla se hidrogena en un aparato Parr bajo 3,5 kg/cm<sup>2</sup> de presión  
20 de hidrógeno. Después de que se completa la absorción de hidrógeno, la mezcla se filtra y el catalizador se lava con metanol. Los lavados y el filtrado combinados se concentran al vacío. El jarabe residual amarillo se disuelve en 150 ml. de acetato de etilo y se extrae con 100 ml. de solución saturada de bicarbonato de sodio. El extracto acuoso se agita  
25 con 150 ml. de acetato de etilo, mientras que el pH se ajusta a aproximadamente 1,5 con ácido clorhídrico concentrado. La capa de acetato de etilo se separa, y la capa acuosa se extrae con otra porción de acetato de etilo. El  
30 extracto de acetato de etilo combinado se seca sobre sulfa-



377688

1 to de magnesio y se concentra bajo presión reducida a aproximadamente un volumen de 50 ml. La solución se filtra, se diluye con 200 ml. de éter isopropílico y después se trata a turbidez con benceno. Después de enfriar durante varias  
5 horas, el sólido incoloro se recoge y se seca. La cefalexina t-butiloxi carbonil bloqueada, pesa 2,60 g. La estructura y la pureza se confirman mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

10 Cuando el grupo amino de la fenilglicina se protege mediante el grupo de bloqueo de enamina, el grupo de bloqueo se separa fácilmente después de la etapa de acilación, mediante tratamiento con monohidrato de ácido p-toluensulfónico. El producto obtenido es el éster p-nitrobencílico de cefalexina, la sal de ácido p-toluensulfónico. Esto  
15 se ilustra mediante el siguiente ejemplo.

EJEMPLO 7

20 Se enfria a  $-15^{\circ}\text{C}$ . una mezcla agitada de 30,0 g. de N-(2-metoxicarbonil-1-metilvinilamino)-D-alfa-fenilglicina sódica y 500 ml. de acetonitrilo, y se trata con 9,0 ml. de cloroformiato de metilo, seguidos por 0,5 ml. de N-metilmorfolina. Después de 15 minutos, se agregan 38,7 g. del clorhidrato del ejemplo 2, seguidos por 14,0 ml. de trietilamina, en 40 ml. de acetonitrilo, gota a gota, durante  
25 30 minutos. La mezcla de reacción se agita durante otras dos horas, dejando que la temperatura se incremente gradualmente a aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla de reacción se agregan 25 g. de ácido p-toluensulfónico, y la agitación se continua durante aproximadamente 2 horas. El precipitado cristalino incoloro de la sal del ácido p-toluensulfónico  
30 3-metil-7-fenilglicilamido-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxilato de p-

377688



1 nitrobencilo se recoge y se seca. El rendimiento fue de 62,0  
g. p.f. 211-216°C. (desc.). El producto es suficientemente  
puro para la conversión a cefalexina sin tratamiento adicio-  
nal.

5 EJEMPLO 8

Se hidrogena bajo 3,5 kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno, una  
mezcla de 6,54 g. del producto del ejemplo 7, 50 ml. de ace-  
tonitrilo, 10 ml. de agua, y 200 mg. de óxido de platino.  
El trabajado de la mezcla de reacción según se describe en  
10 el ejemplo 5, produce 2,81 g. de cefalexina.

EJEMPLO 9

Se agita durante 2 a 3 horas una mezcla de 6,54  
g. del producto del ejemplo 7, 50 ml. de acetonitrilo, 10  
ml. de agua y 1,3 g. de zinc mientras el pH se mantiene en  
15 1, mediante la adición periódica de ácido clorhídrico con-  
centrado. La mezcla de reacción se filtra, y el pH se ajusta  
a aproximadamente 4,5 para precipitar 1,90 g. de cefale-  
xina.

EJEMPLO 10

20 El 1-óxido de ampicilina, en donde el grupo amino  
de la cadenalateral se protege mediante el grupo p-nitro-  
benciloxicarbonilo, se convierte al éster p-nitrobencílico  
mediante el procedimiento normal descrito anteriormente, con  
referencia al éster del 1-óxido de penicilina V. Este éster  
25 se trata con monohidrato de ácido p-toluensulfónico, anhí-  
drido acético y dimetilacetamida, según se describió en el  
ejemplo 1, para producir el éster de p-nitrobencilo de ce-  
falexina, en donde se protege el grupo amino de la cadena  
lateral mediante el grupo p-nitrobenciloxicarbonilo. Esta  
30 cefalexina doblemente bloqueada se hidrogena bajo 3,5 kg./

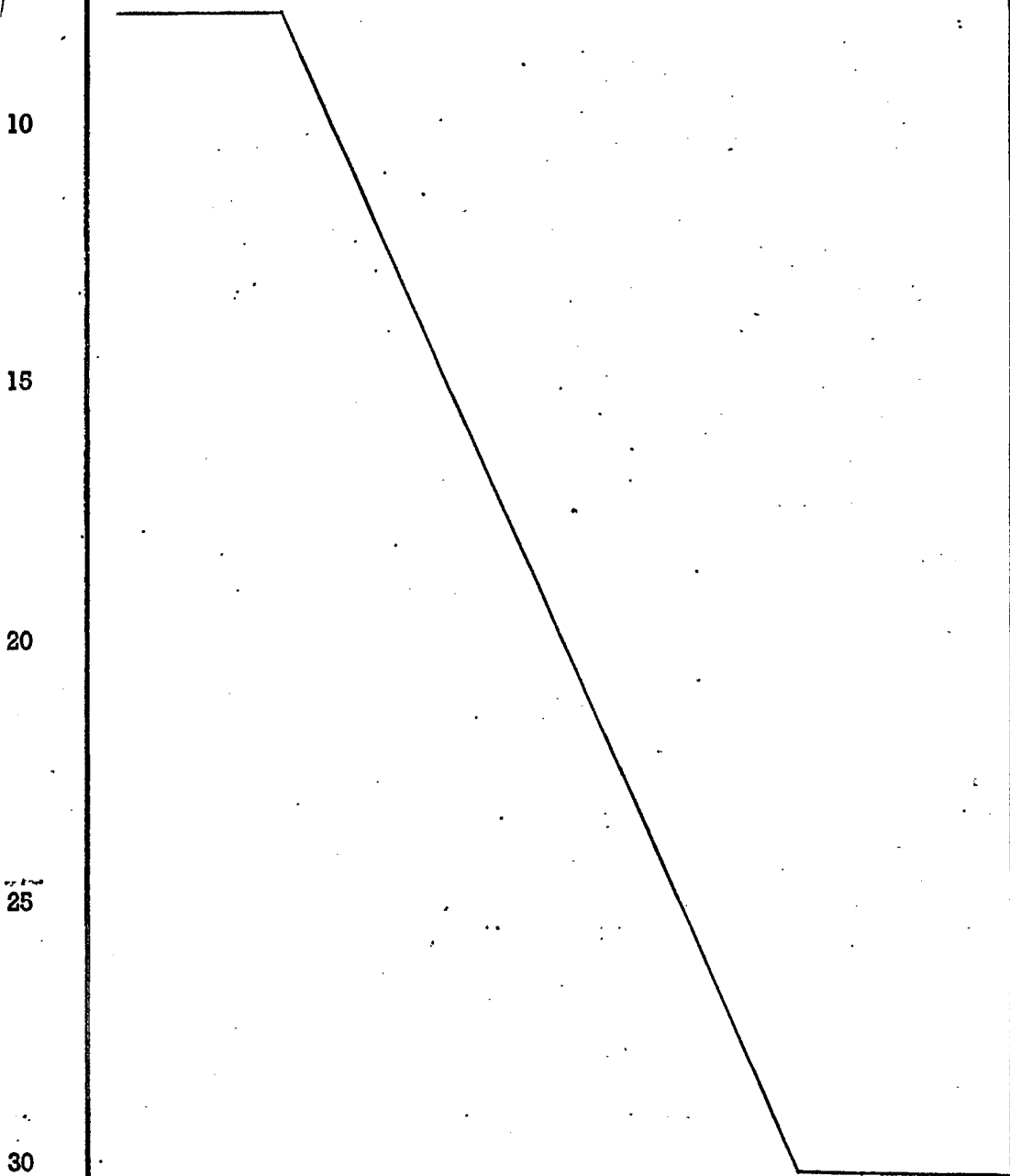
377688

14



1 cm<sup>2</sup> de hidrógeno sobre un catalizador de paladio sobre alú-  
mina al 5% en presencia de ácido clorhídrico, siguiendo el  
procedimiento del ejemplo 5. El trabajado de la mezcla de  
reacción según se describió en el ejemplo 5 produce cefa-  
5 lexina.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:





377688<sup>114</sup> M



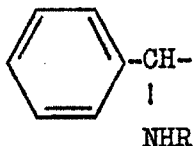
1        bajo condiciones ácidas para efectuar la conversión del mismo al éster de desacetoxicefalosporina correspondiente.

5        2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el éster de sulfóxido de penicilina empleado  
5        tiene la fórmula indicada en donde R es bencilo o fenoximetilo, y el grupo 7-fenilacetamido o 7-fenoxiacetamido del éster de desacetoxicefalosporina, resultante, se disocia para dar el éster del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico:

10        3. Mejoras según la reivindicación 2, caracterizadas porque el grupo 7-amino del éster de ácido resultante se acila con fenilglicina que tiene su grupo amino protegido, para dar un éster de ácido 7-fenilglicilamido-desacetoxicefalosporánico.

15        4. Mejoras según la reivindicación 3, caracterizadas porque el grupo de protección de amino para la fenilglicina se separa del éster de ácido resultante y se sustituye por hidrógeno o hidrógeno y ácido p-toluensulfónico.

20        5. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el éster de sulfóxido de penicilina empleado es de la fórmula indicada, en donde R es



25

en donde el grupo protector de amino R', que tiene el mismo significado que en la reivindicación 1, se separa del éster de desacetoxicefalosporina resultante, y se sustituye por hidrógeno o hidrógeno y ácido p-toluensulfónico.

30

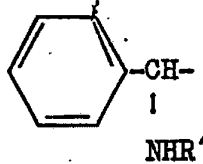
6. Mejoras según la reivindicación 3, para pre-

377688



1       parar cefalexina, caracterizadas porque tanto el grupo ami-  
noprotector para la fenilglicina como el grupo de éster p-  
nitrobencílico se separan para producir cefalexina.

5       7. Mejoras según la reivindicación 1, para pre-  
parar cefalexina, caracterizadas porque el éster de sulfó-  
xido de penicilina empleado es de la fórmula indicada, en  
donde R es



en donde R' tiene el mismo significado que en la reivindi-  
cación 1, y tanto el grupo éster p-nitrobencílico como el  
grupo R' se separan para producir cefalexina.

15       8. Se reivindica por último, como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
"MEJORAS EN EL PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE UNA CEFA-  
LOSPORINA A PARTIR DE UN ESTER DE SULFOXIDO DE PENICILINA".

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

Madrid, 18 Marzo 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30