



PATENTE DE INVENCION

SPA-1185

405.883

COFF

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL  
ACIDO  $\Delta^3$ -7-ACILAMIDO-DESACETOXICEFALOSPORANICO.

-----

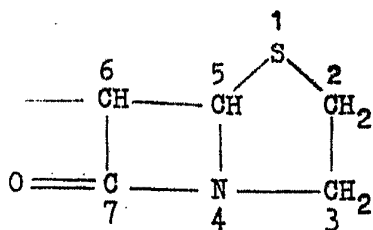
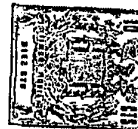
*Solicitante:* GIST-BROCADES, N.V., entidad holandesa, residen-  
te en 1, Wateringseweg, Delft, Holanda.

-----

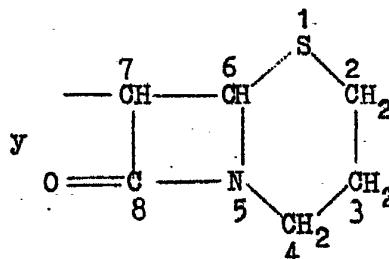
Esta invención se relaciona con un nuevo procedi-  
miento para la preparación de cefalosporinas a partir de  
sulfóxidos de penicilina, y con nuevos compuestos utiliza-  
dos en el procedimiento.

5

Las penicilinas y cefalosporinas son compuestos  
que contienen, respectivamente, las estructuras "penam" y  
"cefam";



I



II

mientras que "cefam" se refiere a la correspondiente estructura de anillo con un doble enlace, cuya posición está indicada por un prefijo " $\Delta$ " con un exponente que indica el átomo de carbono de número más bajo al cual está conectado el doble enlace.

5.

En los últimos tiempos, se ha demostrado un gran interés en la preparación de  $\Delta^3$ -cefalosporinas, dotadas de actividad antibiótica, a partir de penicilinas. Así, por ejemplo,

10.

en la Patente USA No. 3.275.626, concedida el 27 de septiembre de 1966 a R.B. Morin y B.G. Jackson, y titulada "Conversión de penicilina por vía sulfóxido" se describe que los derivados 7-amino-cefam y -cefem pueden prepararse calentando

15.

los derivados análogos de sulfóxido 6-aminopenicilánico en solución, a temperaturas de 80 a 175°C aproximadamente, bajo condiciones ácidas, las cuales pueden ser proporcionadas, por ejemplo, mediante anhídrido acético o ácido tolueno-p-sulfónico. Este procedimiento conocido que comprende el calentamiento bajo condiciones ácidas, se traduce en una transposición de la estructura de anillo heterocíclico, conduciendo

20.

al agrandamiento del anillo de tiazolidina del sulfóxido penicilánico y a la formación, entre otros, de un anillo tiaz-



na, que es una parte estructural de los compuestos de cefalosporina. Varios de estos compuestos de cefalosporina poseen actividades antibióticas útiles y son, por lo tanto, muy importantes como terapéuticos.

5. Cuando el proceso de agrandamiento del anillo, descrito en la citada Patente USA, se realiza con un sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico, es decir, un compuesto que tiene la estructura I con una agrupación acilamido R-CO- unida a la posición 6, representando R esencialmente cualquier radical orgánico conocido en la química de las penicilinas, oxígeno unido al átomo de azufre, dos grupos metilo unidos al átomo de carbono 2 y un grupo carboxi unido al átomo de carbono 3, o con una sal de dicho ácido, se ha encontrado que el material de partida de ácido 6-amino-penicilánico se descarboxila durante la formación de la cefalosporina y, en consecuencia, el producto cefalosporina no tiene ningún grupo carboxi unido al átomo de carbono 4 de la estructura II tal y como es necesario para los compuestos de cefalosporina antibioticamente útiles. Sin embargo, cuando se utilizan como materiales de partida ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo, cicloalquilo o fenilo, de tales sulfóxidos de ácido 6-amino sustituido-penicilánico, el agrandamiento del anillo para formar los compuestos de cefalosporina, de acuerdo con la descripción de la Patente USA, procede de forma satisfactoria y los productos  $\Delta^3$ -cefem tienen un grupo carboxi esterificado unido al átomo de carbono 4. De este modo, de la mencionada Patente USA se desprende que
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

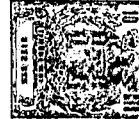


- cuando se desea obtener cefalosporinas con un grupo carboxi libre unido al átomo de carbono 4, el grupo carboxi de un material de partida de sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico deberá esterificarse primeramente con un radical hidrocarburo, en una etapa separada inicial, y el radical esterificante en el producto cefalosporánico, después de la reacción de agrandamiento del anillo, deberá separarse ulteriormente, por ejemplo, mediante hidrólisis o mediante hidrogenación catalítica. Este procedimiento que requiere la formación separada inicial de un éster hidrocarburo del ácido 6-amino-penicilánico (es decir, un éster con el grupo COO- unido a un hidrocarburo, por ejemplo, un radical metilo o benzhidrilo o un radical hidrocarburo sustituido a través de un átomo de carbono) necesita la separación y aislamiento de por lo menos un compuesto intermedio y, en consecuencia, resulta desventajoso a este respecto.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se ha descubierto ahora un nuevo procedimiento para la preparación de ácidos cefalosporánicos a partir de sulfóxidos de ácidos penicilánicos, que evita la descarboxilación del sulfóxido de ácido penicilánico y puede evitar la desventaja mencionada permitiendo que el procedimiento de reacción completo se lleve a cabo en una etapa y en un solo recipiente, siendo por lo tanto más conveniente y más fácil de operar que el procedimiento conocido hasta el presente, y cuyo procedimiento puede dar lugar a buenos rendimientos directamente de compuestos  $\Delta^3$ -cefem que son antibióticamente útiles.
- 20.
- 25.



- El procedimiento de la invención implica, sucesivamente, la formación de intermedios de anhídridos de sulfóxidos de ácido 6-amino sustituido-penicilánico fácilmente hidrolizables por agua solamente, y su agrandamiento de anillo para formar las  $\Delta^3$ -desacetoxi-cefalosporinas (es decir, compuestos de estructura II con un grupo metilo unido al átomo de carbono 3, un grupo carboxi unido al átomo de carbono 4 y un doble enlace entre los átomos de carbono 3 y 4) por medio de un ácido, en presencia de compuestos que contienen silicio los cuales son capaces de reaccionar rápidamente con el agua formada durante el agrandamiento del anillo y dan lugar a productos neutros o básicos cuando se hidrolizan.
5. El nuevo procedimiento de la invención, para la preparación de derivados 7-amino sustituido-desacetoxi-cefalosporánicos, comprende convertir un sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico en un anhídrido de un sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico, calentar este intermediario de anhídrido de ácido, a una temperatura de hasta 160°C como máximo, en un disolvente orgánico inerte seco, con un ácido anhídrido que sea capaz de causar la expansión del anillo penam a un anillo  $\Delta^3$ -cefem, en presencia de un compuesto que contiene silicio capaz de (a) separar el agua formada durante el agrandamiento de anillo de la estructura penam lo suficientemente rápido para evitar que el agua hidrolice a la mitad anhídrido de ácido presente y (b) formar productos neutros o básicos tras la hidrólisis, siendo el mencionado ácido suficientemente fuerte para que no sea
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



sililado, o por lo menos para que no sea sililado en un grado sustancial, bajo las condiciones de reacción empleadas, e hidrolizar el compuesto resultante in situ y separar el ácido  $\Delta^3$ -7-amino sustituido-desacetoxi-cefalosporánico así formado, como tal o como una sal, por ejemplo, la sal de sodio, potasio, calcio o amínica.

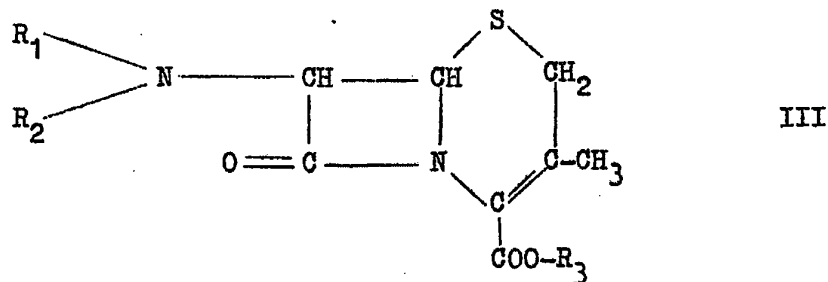
5.

Mediante un anhídrido de un ácido penicilánico o ácido cefalosporánico, se quiere dar a entender un ácido penicilánico o un ácido cefalosporánico, cuyo grupo carboxilo está protegido de tal modo que el grupo protector puede separarse fácilmente mediante hidrólisis en un medio acuoso neutro.

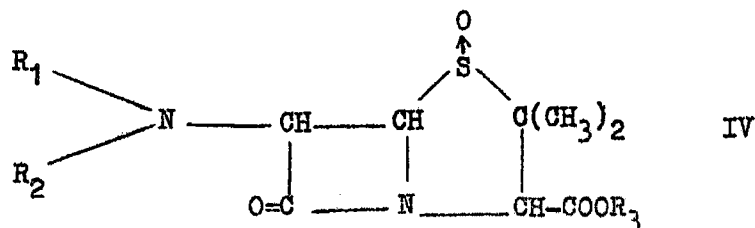
10.

El nuevo procedimiento puede aplicarse generalmente a la preparación de derivados de ácido 7-amino sustituido-desacetoxi-cefalosporánico, de fórmula general:

15.

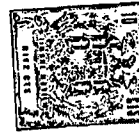


a partir de los correspondientes sulfóxidos 6-amino sustituido-penicilánico, de fórmula general:

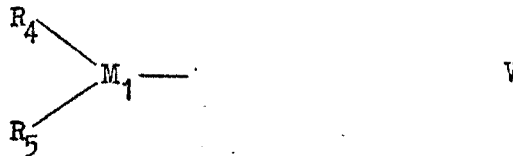


20.

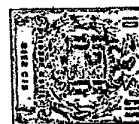
en donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo



- enlazado al átomo de nitrógeno mediante un átomo de carbono o azufre y teniendo opcionalmente sustituyentes que no son afectados por la reacción,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o fenilalquilo(inferior),
5. o  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan conjuntamente un grupo heterocíclico, por ejemplo, un grupo succinimido, ftalimido, oxazolidinilo o imidazolidinilo, que pueden llevar uno o más sustituyentes que no son afectados por la reacción, y el grupo  $-COOR_3$  representa
10. (a) un grupo anhídrido de ácido en donde  $R_3$  es un grupo de fórmula general:



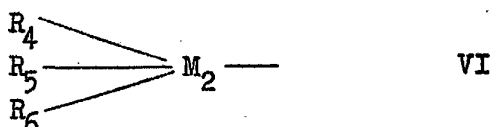
- en la que  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes, representando
15. cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo conteniendo 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior o un grupo fenoxi, o un grupo
20. fenilalcoxi que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi, o  $R_4$  y  $R_5$  representan conjuntamente el residuo de un anillo que



incluye  $M_1$ , representando  $M_1$  un átomo de boro, aluminio o fósforo, o

(b) un grupo anhídrido de ácido en donde  $R_3$  es de fórmula general:

5.



en la que  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que son iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo conteniendo 1 ó 2

10.

átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior o un grupo fenoxi, o un grupo fenilalcoxi que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo

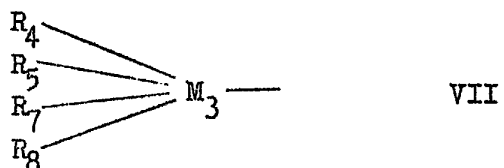
15.

7-amino sustituido-desacetoxicefalosporenil-4-carboniloxi, o  $R_4$  y  $R_5$  representan conjuntamente el residuo de un anillo que incluye  $M_2$ , o  $R_4$  (o  $R_5$ ) y  $R_6$  representan conjuntamente un átomo de oxígeno (= O) o un átomo de azufre (= S), y  $M_2$  representa un átomo de silicio, azufre, germanio o estaño,

20.

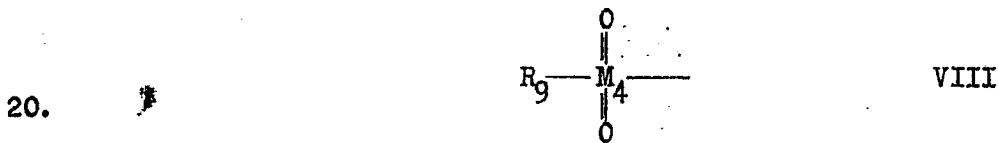
o un átomo de carbono cuando  $R_4$  y  $R_6$  representan conjuntamente un átomo de oxígeno o de azufre, o

(c) un grupo anhídrido de ácido en donde  $R_3$  es de fórmula general:





- en la que  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, un radical cicloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo alcoxi inferior, alquiltio inferior o fenoxi, un grupo fenilalcoxi conteniendo 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoxi, un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi, y  $R_7$  y  $R_8$ , que son iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de halógeno, un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi, o  $R_7$  y  $R_8$  representan conjuntamente el residuo de un anillo que incluye  $M_3$ , o representan conjuntamente un átomo de oxígeno (= O) o de azufre (= S), y  $M_3$  representa un átomo de fósforo o de tungsteno, o
- (d) un grupo anhídrido de ácido, en donde  $R_3$  es de fórmula general:



en la que  $R_9$  representa un grupo alquilo inferior, un radical cicloalquilo conteniendo de 5 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo que contiene 1 ó 2



átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo alcoxi inferior, alquiltio inferior, fenoxi, o un grupo fenilalcoxi que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoxi, y  $M_4$  representa un átomo de azufre, o

5. (e) un grupo en donde  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, o un catión que preferiblemente es un átomo de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tal como sodio, potasio o calcio, o un catión derivado de una amina, tal como trietilamina o ciclohexilamina.

10. Por el término "inferior" tal como se aplica en la presente Memoria a los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio, se quiere dar a entender que el grupo en cuestión contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los grupos o mitades fenilo, dentro de las definiciones de  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_9$  pueden llevar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquilo inferior, grupos alcoxi inferior y grupos dialquil(inferior)amino.
- 15.

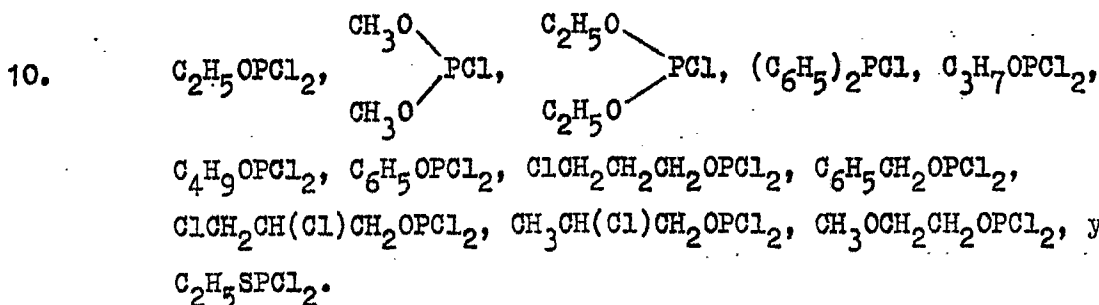
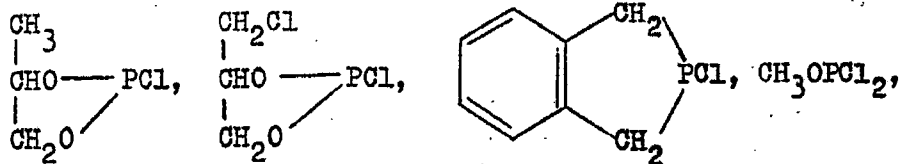
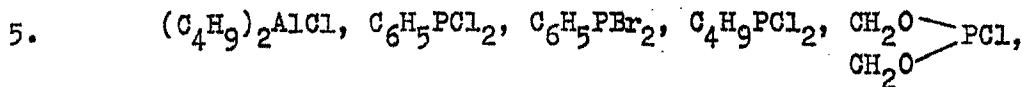
- Preferiblemente, el grupo  $-COOR_3$  en los compuestos de fórmulas generales III y IV, es un grupo anhídrido de ácido en el cual  $R_3$  es de fórmula general V, en la que  $R_4$  y  $R_5$  se definen como anteriormente y  $M_1$  representa un átomo de fósforo, aluminio o boro, o  $R_3$  es de fórmula general VI en donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se definen como anteriormente y  $M_2$  representa un átomo de silicio, germanio o estaño, o  $R_4$  (o  $R_5$ ) y  $R_6$  representan conjuntamente un átomo de oxígeno (= O) y  $M_2$  representa un átomo de carbono y, preferiblemente,  $R_5$  es un grupo alquilo. Cuando  $M_2$  es un átomo de silicio,  $R_3$
- 20.
- 25.



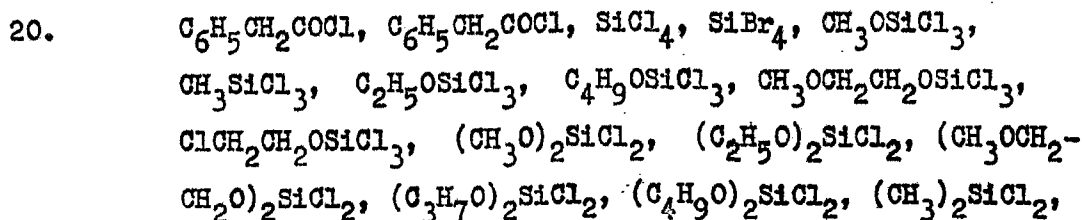
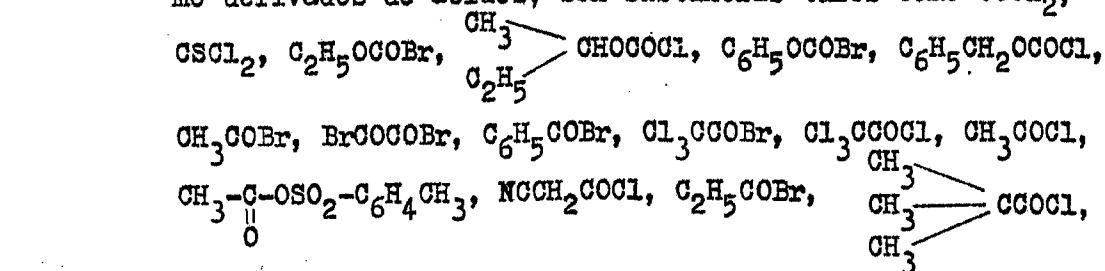
- es preferiblemente un radical sililo de fórmula  $(X_1 X_2 X_3)Si-$ , en la cual  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son iguales o diferentes representando cada una de ellas un átomo de halógeno, o un grupo alquilo o alcoxi inferior, un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo que
5. contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo cicloalquilo conteniendo de 5 a 8 átomos de carbono o un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi, y cuando los grupos  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  no representan
10. halógeno o alquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 ó más átomos de halógeno, grupos alquilo inferior, alcoxi inferior o dialquil(inferior)amino. Especialmente preferido como radical sililo es un grupo trialquil(inferior)sililo, más particularmente trimetilsililo.
15. Los reactivos que pueden ser empleados para la protección de la función carboxílica de los materiales de partida de fórmula general IV, son aquellos de fórmulas generales V, VI, VII y VIII y en los cuales los enlaces libres, enlazados a los átomos representados por los símbolos
20. M, han sido saturados por un grupo anhídrido, preferiblemente un átomo de halógeno. Cuando reaccionan estos reactivos con el sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico, dan lugar a la sustitución del átomo de hidrógeno, cuyo átomo se combinará con el grupo activante (por ejemplo, un átomo de halógeno) del reactivo, formando de este modo un ácido.
25. Este ácido sirve entonces como el medio ácido empleado para la reacción de agrandamiento del anillo.

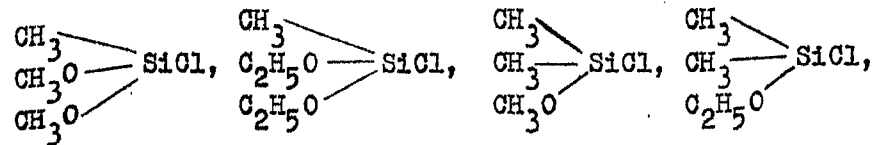
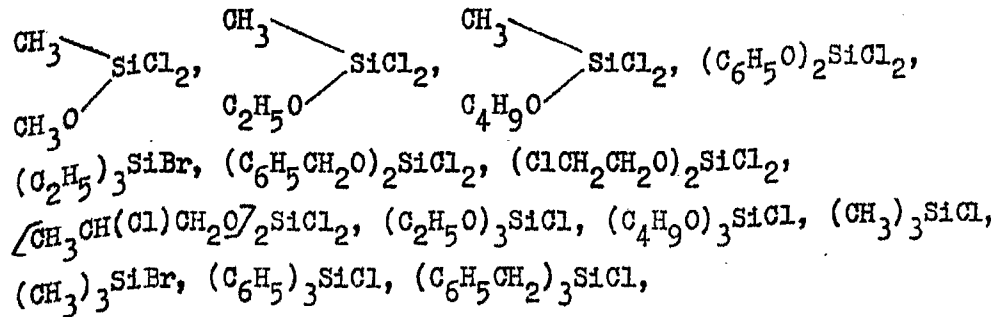


Ejemplos de compuestos que contienen el grupo de fórmula general V, son sustancias que pueden considerarse como derivados de ácidos, tales como  $BCl_3$ ,  $BBr_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $AlBr_3$ ,  $PCl_3$ ,  $PBr_3$ ,  $C_4H_9BCl_2$ ,  $(C_4H_9)_2BCl$ ,  $(C_2H_5)_2AlCl$ ,



Ejemplos de compuestos que contienen el grupo de fórmula general VI, que también pueden ser considerados como derivados de ácidos, son sustancias tales como  $COCl_2$ ,

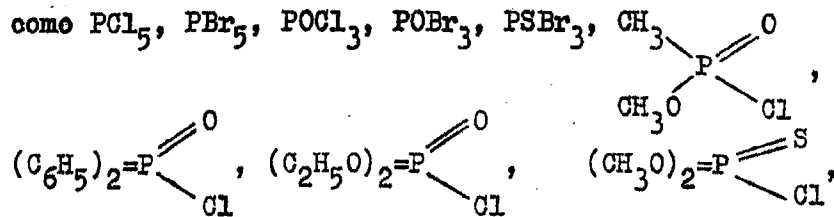




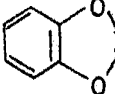
5.  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{SiCl} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_9\text{O} \end{array}, \quad \text{Cl}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{SiCl}, \quad \text{[CH}_3\text{CH(Cl)CH}_2\text{O]}_3\text{SiCl},$   
 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{GeCl}_2, (\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{GeCl}_2, \text{GeBr}_4, \text{SnCl}_4, \text{SnBr}_4, \text{SOCl}_2,$   
 $\text{SOBr}_2, \text{C}_2\text{H}_5\text{OSOCl}, \text{ y } \text{C}_6\text{H}_5\text{OSOCl}.$

Otros reactivos que contienen silicio, diferentes a los mencionados hasta el presente, utilizables para la protección de la función carboxílica del material de partida, pertenecen a la lista de sustancias necesariamente presentes para separar el agua formada durante el agrandamiento del anillo, cuyas sustancias son enumeradas en esta Memoria más adelante.

15. Ejemplos de reactivos que contienen el grupo de fórmula general VII, son derivados de ácido fosforoso, tales como  $\text{PCl}_5, \text{PBr}_5, \text{POCl}_3, \text{POBr}_3, \text{PSBr}_3,$





,  $C_6H_5POCl_2$ ,  $CH_3OPOCl_2$ ,  $C_2H_5OPOCl_2$ ,  $C_3H_7OPOCl_2$ ,  
 $C_4H_9OPOCl_2$ ,  $ClCH_2CH_2OPOCl_2$ ,  $CH_3OCH_2CH_2OPOCl_2$ ,  $C_6H_5OPOCl_2$ ,  
 $C_2H_5SPOCl_2$ , y compuestos que contienen tungsteno, tal como  
 $WBr_5$ .

5. Los compuestos que contienen el grupo de fórmula general VIII, son derivados de ácidos, tales como  $C_2H_5OSO_2Cl$ ,  $C_4H_9OSO_2Cl$ ,  $C_6H_5SO_2Cl$ ,  $CH_3C_6H_4SO_2Cl$ ,  $C_6H_5OSO_2Cl$  y  $C_6H_5CH_2OSO_2Cl$ .

10. De los reactivos protectores preferidos, es conveniente el empleo de sustancias que son ampliamente conocidas y empleadas en química, por ejemplo, trihaluros de fósforo, pentahaluros de fósforo, trialquil(inferior)halógenosilanos, dialquil(inferior)dihalógenosilanos y haluros de ácidos carboxílicos. Los reactivos más preferidos son los compuestos

15. que contienen fósforo, tales como tribromuro de fósforo y pentabromuro de fósforo, y los compuestos que contienen silicio, tales como trialquil(inferior)bromosilanos, por ejemplo, trimetilbromosilano, dialquil(inferior)dibromosilanos, por ejemplo, dimetildibromosilano, N,O-bis(trialquilsilil)acetamidas, por ejemplo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida.

20. Las proporciones moleculares normalmente preferidas de los reactivos protectores de la función carboxilo en relación a cada mol de sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico, empleado, son de 1/4 a 2 equivalentes de reactivo, con preferencia de 1/3 a 1 equivalente. Por el término

25. "un equivalente" se quiere dar a entender el número de moles



de reactivo necesarios teóricamente para proteger el grupo carboxi de un mol del sulfóxido de ácido bencilpenicilánico.

- El grupo representado por  $R_1$  en las fórmulas generales III y IV, puede ser cualquier grupo descrito hasta el presente en relación con las cefalosporinas y penicilinas, o análogos de las mismas. De este modo,  $R_1$  puede representar, por ejemplo, un grupo alcanilo que contiene hasta 20 átomos de carbono, un grupo fenilalcanilo inferior, fenoxialcanilo inferior, fenilalquiloxi(inferior)carbonilo, alcanilo(inferior)aminocarbonilo, alcoxi(inferior)alcanilo(inferior), salicilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno, fenoxifenilalcanilo inferior, isoxazolilcarbonilo, benzoilo, naftoilo, formilo, oxazolidinilo, fenil- $\alpha$ -aminoalcanilo inferior, tienil- ó furil-alcanilo inferior, tienil- ó furil- $\alpha$ -aminoalcanilo inferior, feniltioalcanilo inferior, 2-benzofurenalcanilo inferior, bencenosulfonilo o 1-piperidinosulfonilo. Los radicales fenilo y heterocíclico de tales grupos pueden llevar sustituyentes tales como átomos de halógeno y grupos alquilo inferior, carboxi protegido, fenilalcoxi inferior, amino protegido, nitro, ciano, trifluorometilo y metiltio. El símbolo  $R_2$  puede representar, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, isobutilo o bencilo. En adición, los símbolos  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden representar un grupo heterocíclico (por ejemplo, ftalimido). Los grupos adecuados representados por la agrupación

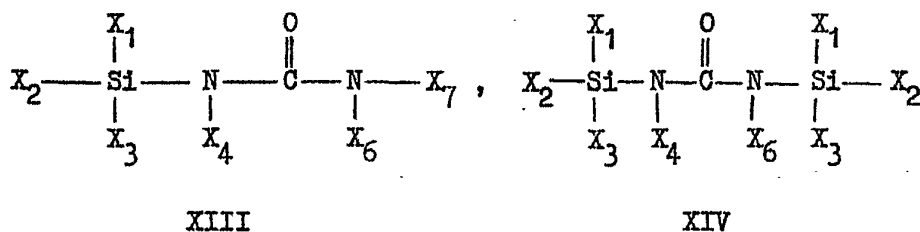
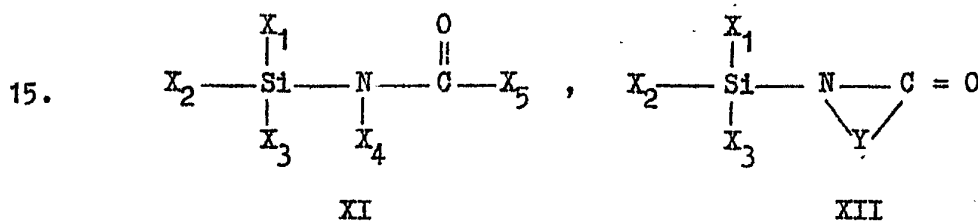
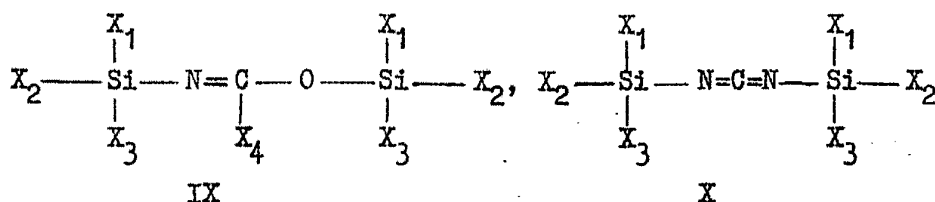


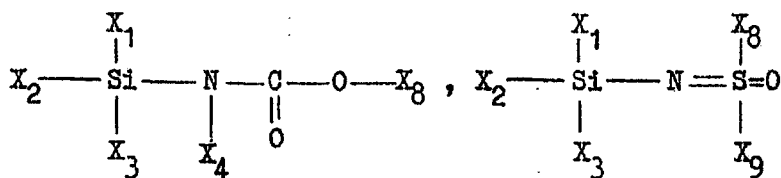


- en las fórmulas generales III y IV son benciloxicarbamoilo, fenilacetamido, fenoxiacetamido, 3-acetil-ureido, (3,5-diclorosalicil)amino, 2-fenoxipropionamido, 2-fenoxibutiramido, 2-fenoxifenilacetamido, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolcarboxamido, 5-metil-3-(o-clorofenil)-4-isoxazolcarboxamido, 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolcarboxamido, 2,6-dimetoxibenzamido, 2-etoxi-1-naftamido, 2-(o-amino benzamido)-fenilacetamido-N-metil, 2-(2-amino-5-nitrobenzamido)-fenilacetamido-N-metil, N-bencilformamido, N-metil-2-fenoxiacetamido, N-metil-2-fenilacetamido, N-etil-2-fenilacetamido, N-isobutil-2-fenoxiacetamido, 2-bencilideno-4,5-dioxo-3-oxazolidinil, 2-butilsuocinimido, 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinilftalimido,  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(1-ciclohexa-1,4-dienil)acetamido,  $\alpha$ -aminofenilacetamido,  $\alpha$ -amino-2-tienilacetamido, 2-tienilacetamido, 3-tienilacetamido, 2-furilacetamido, 4-clorofenilacetamido, 3-bromofenilacetamido, 3-nitrofenilacetamido, 4-nitrofenilacetamido, 3-trifluormetilfenilacetamido, 4-cianofenilacetamido, 4-metiltiofenilacetamido, 3-clorofeniltioacetamido, 2-benzofuranilacetamido, bencenosulfonamido, bencenosulfonilaminoacetamido, p-bromobencenosulfonamido, y 1-piperidinosulfonamido. Las agrupaciones preferidas representadas por  $R_1R_2N$ - son fenilacetamido y fenoxiacetamido. Cuando se desea obtener un derivado desacetoxicefalosporánico de fórmula general III, en la cual  $R_1R_2N$ - es, por ejemplo,  $\alpha$ -aminofenilacetamido, el grupo amino libre del correspondiente material de partida de sulfóxido 6-amino sustituido-penicilánico, de fórmula general



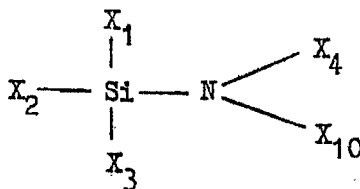
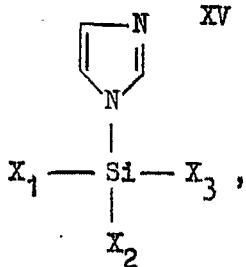
- IV, deberá protegerse durante el agrandamiento del anillo, por ejemplo, mediante un grupo benciloxicarbonilo que pueda separarse facilmente a continuación para dejar el grupo amino libre. Un grupo de ácido carboxílico libre, en la cadena lateral 6-acilo, puede protegerse, por ejemplo, mediante esterificación, preferiblemente formación de anhídrido de ácido, con lo cual se consume una cantidad adicional de reactivo responsable de la formación de anhídrido de ácido del grupo carboxílico unido al anillo de tiazolidina.
- 5.
10. El compuesto que contiene silicio presente necesariamente en la mezcla de reacción para separar el agua formada durante el agrandamiento de anillo de la estructura penam, es con preferencia un compuesto de fórmula general:





XV

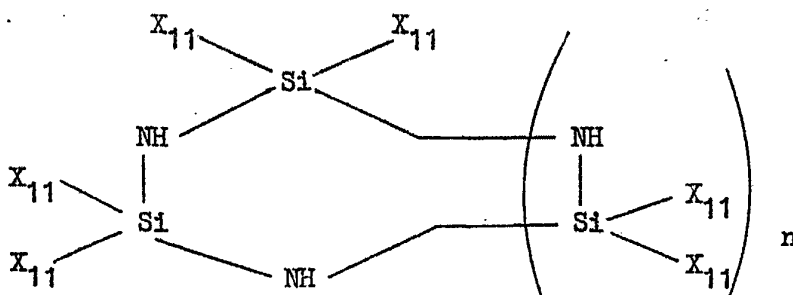
XVI



XVII

6

XVIII



XIX

5. en donde  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  se definen como anteriormente, excluyendo la posibilidad de que cualquiera de los símbolos represente un grupo 6-amino sustituido-penicilansulfóxido-3-carboniloxi ó 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi;  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$  y  $X_7$ , tomadas por separado, representan cada una de ellas un átomo de hidrógeno o un grupo
10. hidrocarburo con ninguna insaturación alifática, conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, o  $X_6$  y  $X_7$  junto con el átomo de nitrógeno al cual estén unidas, forman un grupo heterocíclico



- de 5 ó 6 miembros que puede contener un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, con la condición de que  $X_6$  y  $X_7$  no contengan conjuntamente más de 18 átomos de carbono, y, cuando  $X_6$  es un grupo alquilo con un átomo de carbono terciario enlazado al átomo de nitrógeno mostrado,
5.  $X_7$  es un átomo de hidrógeno, ó  $X_4$  y  $X_6$  junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidas y el grupo carbonilo, completan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con un grupo etileno o trimetileno en el anillo;  $X_8$  y  $X_9$  representan cada una un grupo hidrocarburo con ninguna insaturación alifática (con preferencia, alquilo) conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono,  $X_{10}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo con ninguna insaturación alifática conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo  $-\text{Si}\equiv(\text{X}_1 \text{X}_2 \text{X}_3)$ ;
10.  $X_{11}$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono; Y representa un grupo alquileno que contiene de 3 a 18 átomos de carbono con al menos 3 y no más de 5 átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno y el grupo carbonilo al cual está unido Y; y n es 1 ó 2.
- 15.
20. Los compuestos que contienen silicio de fórmulas generales IX a XVII son, por ejemplo, N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, N,N-bis(trimetilsilil)carbodiimida, N-(trimetilsilil)acetamida, N-metil-N-(trimetilsilil)acetamida, N-metil-N-(trimetilsilil)-formamida, N-(trimetilsilil)-2-pirrolidona, N-(trimetilsilil)-urea, N,N'-bis(trimetilsilil)urea, N-(trifenilsilil)-etilcarbamato, trimetilsilildimetilsulfoximida, N-trimetilsilil-
- 25.



N-metil-trifluoracetamida y trimetilsililimidazol. Estos compuestos que contienen silicio producen, tras la reacción con agua, compuestos neutros que no afectan el transcurso de la reacción o que no interfieren con la separación del producto

5.  $\Delta^3$ -desacetoxicefalosporánico.

Los compuestos que contienen silicio de fórmulas generales XVIII y XIX son, por ejemplo, trifenilsililamina, N-etiltrietsililamina, N-(trimetilsilil)diethylamina, hexametildisilazano, hexametilciclotrisilazano y octametilciclo-

10. tetrasilazano. Estos compuestos que contienen silicio producen, tras la reacción con agua, compuestos básicos.

Los compuestos que contienen silicio preferiblemente empleados en el proceso de la invención, son aquellos de fórmulas generales IX a XVII. Los compuestos que contienen

15. silicio más preferidos, empleados en el proceso, son N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida y N,N'-bis(trimetilsilil)urea (es decir, los compuestos de fórmulas IX y XIV en las cuales todos los símbolos X representan grupos metilo) los cuales

20. pueden reaccionarse muy rápidamente con cualquier agua formada durante la expansión del anillo, para producir productos neutros, por ejemplo, hexametildisiloxano y acetamida o urea, y evitar así la descomposición de la función de anhídrido de ácido durante la expansión del anillo mediante el agua formada.

25. La cantidad de compuesto que contiene silicio, añadida a la mezcla de reacción, deberá ser tal que se separe completamente el agua formada durante el proceso y, si es



- necesario, para que silile también cualquier grupo carboxi libre en el compuesto de penicilina inicial. De este modo, cuando se parte de un sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico y se emplea un compuesto de silicio de fórmula general IX, son necesarios por lo menos 1,5 equivalentes moleculares de compuesto de silicio por mol de sulfóxido de ácido penicilánico, medio mol para actuar como donador de sililo para el grupo carboxi y el resto para eliminar el agua formada. Sin embargo, cuando se parte solamente de un anhídrido de ácido del sulfóxido 6-amino sustituido-penicilánico, será necesario por lo menos un mol del compuesto de silicio para separar el agua. Preferiblemente, se utilizan por lo menos de 2 a 4 equivalentes moleculares del compuesto de silicio por cada mol de sulfóxido de penicilina.
5. Los ácidos que pueden ser usados en el proceso de la invención, para efectuar la expansión de anillos del anillo penam, son aquellos que no son sililados, o por los menos no son sililados en un grado sustancial, por el compuesto que contiene silicio añadido a la mezcla de reacción, bajo las condiciones de reacción empleadas. Los ácidos adecuados son bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, ácido tolueno-p-sulfónico y ácido sulfúrico concentrado; otros ácidos adecuados pueden ser el yoduro de hidrógeno, ácido perclórico, ácido peryódico, ácido nítrico, ácido clórico, ácido yódico, ácido selénico, ácidos acéticos sustituidos, tales como ácido bromoacético, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos sustituidos, tales como ácido tricloro-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



rometilsulfónico y ácido trifluormetilsulfónico, ácido naptalensulfónico, ácido oxálico, ácido cítrico y ácidos C-H, tales como tris(etilsulfonil)metano, pentacianopropeno, tetracianopropeno, pentacianociclopentadieno, tetracianociclopentadieno y tricianociclopentadieno y dinitroacetitrilo, y en general los compuestos que contienen grupos ciano, nitró y/o metoxicarbonilo. Un ácido fuerte preferido es el bromuro de hidrógeno.

10. El ácido puede incorporarse como tal en la mezcla de reacción. Convenientemente, el ácido se combina con una base que contiene nitrógeno formadora de un complejo de sal de adición de ácido. Las bases adecuadas son las aminas alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas o heterocíclicas, por ejemplo, hexametilentetramina, anilina, difenilamina, N-metil-
15. anilina, dimetil-anilina, piridina y quinolina, y piridina o quinolina sustituidas por, por ejemplo, uno o más grupos alquilo inferior, aralquilo, arilo o mono- o dialquil(inferior) amino, tales como las picolinas, 2-etilpiridina, 2-propilpiridina, 2,3-dimetilpiridina, 2,5-dimetilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, colidinas y 2-dimetilaminopiridina, quinolina, isoquinolina, 3-metilisoquinolina y también pirazol, imidazol o N-metilimidazol. Las bases preferidas son piridina, piridinas sustituidas, quinolina, quinolinas sustituidas, imidazol e imidazoles sustituidos. Preferiblemente, se emplea un exceso de la base en relación con la cantidad de ácido.
- 20.
- 25.

El compuesto de ácido-base orgánica nitrogenada



puede formarse in situ en la mezcla de reacción, protegiendo inicialmente un material de partida de sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico en solución en el disolvente orgánico inerte seco, por reacción con un compuesto que contiene un radical ácido, tal como un compuesto que contiene halógeno, por ejemplo, tricoloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, bromuro de acetilo, bromuro de propionilo, trimetilclorosilano, dimetildiclorosilano, trimetilbromosilano o trietilbromosilano. El haluro de hidrógeno así formado en esta etapa inicial se liga preferiblemente mediante una base, debido a que el transcurso de la formación del anhídrido de ácido procederá más lisamente y la estructura de anillo de sulfóxido penicilánico es muy sensible al ácido fuerte libre.

En principio, son adecuadas todas las bases, con excepción de las bases que contienen un grupo hidroxilo, para ligar este ácido (por ejemplo, carbonato potásico o el componente amínico de la sal de ciclohexilamina del sulfóxido de ácido penicilánico), pero preferiblemente, se utilizan las bases que contienen nitrógeno que son solubles en el disolvente orgánico usado y que tienen un pKa comprendido entre 4 y 10.

El haluro de hidrógeno formado inicialmente puede suplementar o comprender realmente el ácido necesario para efectuar el agrandamiento de anillo del sulfóxido de penicilina.

Las proporciones moleculares realmente preferidas,



- de las sustancias incluidas en la mezcla de reacción en relación a cada mol de sulfóxido de ácido 6-amino sustituido-penicilánico empleado, son de 1/4 a 4 moles de ácido (con preferencia de 1/3 a 1 mol aproximadamente), de 1/4 a 4 equivalentes de reactivo protector de la función carboxilo (con preferencia, de 1/3 a 1 equivalente), por lo menos 2 equivalentes de compuesto que contiene silicio (preferiblemente, 3 a 7 equivalentes, o, cuando se utiliza un complejo ácido que contiene nitrógeno, 1/10 a 10 moles de complejo ácido-base (con preferencia 1/4 a 4 moles aproximadamente), 1/4 a 2 equivalentes de reactivo protector de la función carboxilo (preferiblemente, 1/3 a 1 equivalente), por lo menos 2 equivalentes de compuesto que contiene silicio (preferiblemente, 3 a 7 equivalentes) y, preferiblemente, una cantidad adicional de la base misma, por ejemplo, de 1 a 10 moles, incrementando la cantidad de base adicional, preferiblemente, en relación directa con la cantidad de complejo ácido-base empleado. Mediante el término "un equivalente" se quiere dar a entender el número de moles de reactivo protector de la función carboxilo o compuesto de silicio, necesarios teóricamente para reaccionar con 1 mol de sulfóxido de ácido benzilpenicilánico.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La formación del anhídrido de ácido y la reacción de agrandamiento de anillo, se realizan en un disolvente orgánico inerte seco. Los disolventes adecuados son acetonitrilo, clorobenceno, tolueno, dietilmetilsulfonamido, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, dioxano,

25.



trietilenglicoldietiléter, tetraetilenglicoldietiléter, nitrobenzeno, cianuro de bencilo, acetato de butilo, acetato de isoamilo, oxalato de dietilo, anisol, benceno, tetracloruro de carbono, dimetilsulfóxido, metiletilcetona, metil .

5. o etilisobutilcetona y haloalcanos, tales como 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1-bromo-1-cloroetano, 1,2,3-tricloropropano, cloruro de metileno y cloroformo. Un disolvente realmente preferido es el dioxano.

El proceso de agrandamiento del anillo, puede realizarse a una temperatura comprendida entre 50 y 160°C, y convenientemente se realiza a una temperatura comprendida entre 60 y 130°C, y preferiblemente dentro de la gama de 70 a 110°C. La temperatura de reacción deberá mantenerse por debajo de 160°C con el fin de reducir al mínimo la forma de descomposición. En general, la temperatura de reacción y los tiempos de reacción están interrelacionados para obtener buenos rendimientos de los derivados desacetoxicefalosporánicos; las temperaturas más bajas requieren unos tiempos de reacción más largos y las temperaturas más altas requieren unos tiempos de reacción más cortos, por ejemplo, a 80, 90 y 100°C, los tiempos de reacción pueden ser de 24 horas, 10 horas y 6 horas aproximadamente, respectivamente.

10.

15.

20.

En un aspecto preferido de la invención, por cada mol de sulfóxido de ácido penicilánico (por ejemplo, sulfóxido de bencilpenicilina) se utiliza de 1 a 4 moles de ácido, con preferencia bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, 1,5 a 15 moles de base que contiene nitrógeno, con preferen-

25.



cia  $\alpha$ -picolina, siendo siempre superior la cantidad de base a la de ácido, y 2 a 4 moles de N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida, y la reacción se efectúa a una temperatura de 80 a 110°C en un disolvente orgánico inerte seco, con preferencia dioxano.

5.

En otro aspecto preferido de la invención, por cada mol de sulfóxido de ácido penicilánico, se emplean de 1/3 a 1 equivalente de bromuro de acetilo o tribromuro de fósforo, de 1,5 a 15 moles de base que contiene nitrógeno, con preferencia  $\alpha$ -picolina, siendo siempre superior la cantidad de base a la del ácido de desarrollo, y de 1,5 a 3 moles de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida ó N,N'-bis(trimetilsilil)urea.

10.

Después de terminarse la reacción de agrandamiento de anillo, el producto  $\Delta^3$ -desacetoxicefalosporánico se hidroliza en la mezcla de reacción y se separa el ácido  $\Delta^3$ -desacetoxicefalosporánico resultante, como tal o como una sal, mediante cualquier método conveniente, tal como extracción y/o cristalización. Así, cuando la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inmiscible con agua, la mezcla de reacción después de enfriarse, puede extractarse con agua a un pH de 7 ajustado al mismo con, por ejemplo, una solución acuosa diluida de hidróxido potásico. A partir de la solución acuosa, después de lavarse con un medio orgánico tal como acetato de butilo, puede obtenerse el ácido  $\Delta^3$ -desacetoxicefalosporánico (por ejemplo, el derivado 7-fenilacetamido) o una sal del mismo,

15.

20.

25.



- (a) por adición de una solución acuosa de un ácido y recogida del ácido desacetoxicefalosporánico precipitado;
- (b) por extracción con un disolvente orgánico a un pH inferior a 4,5 y concentración del extracto para la cristalización del ácido;
5. (c) por adición de n-butanol, separación del agua y cristalización de la sal potásica del ácido en la solución butanólica;
- (d) por extracción con un disolvente orgánico a un pH inferior a 4,5, adición ulterior de una sal de metal alcalino, por ejemplo, acetato potásico o una solución de una sal de metal alcalino, por ejemplo, 2-etilhexanoato de potasio, o amina, por ejemplo, trietilamina o ciclohexilamina, en un disolvente orgánico, y recogida de la sal de metal alcalino o de amina precipitada del ácido, o
10. (e) por extracción con un disolvente orgánico a un pH inferior a 4,5 y precipitación del ácido desacetoxicefalosporánico por adición de un medio orgánico apolar, tal como éter dietílico o ciclohexano.
- 15.

20. Cuando la reacción se efectúa en un disolvente orgánico miscible con agua, el derivado  $\Delta^3$ -desacetoxicefalosporánico puede separarse vertiendo la mezcla de reacción en agua y añadiendo un disolvente orgánico. Es necesario una cantidad suficiente de agua y disolvente orgánico para proporcionar la separación de la mezcla en dos capas. La capa orgánica se reextracta con agua a un pH de 7 y las capas acuosas combinadas se lavan con un medio orgánico, tal como acetato de butilo, y a continuación se tratan como anterior-
- 25.



- mente se ha indicado bajo los procedimientos (a) a (e) para separar el ácido  $\Delta^3$ -desacetoxicefalosporánico o una sal del mismo. Alternativamente, tras terminarse la reacción, el disolvente orgánico puede evaporarse in vacuo, el residuo amorfo se disuelve en un disolvente inmiscible con agua y se añade agua. Después de ajustar el pH a 7, se deshecha la fase orgánica. La solución acuosa se lava con un medio orgánico y se trata ulteriormente como anteriormente se ha indicado bajo los procedimientos (a) a (e). La mezcla de reacción puede verse también en una solución ácida acuosa a un pH de 2 aproximadamente, con agitación, y recogerse por filtración el ácido desacetoxicefalosporánico precipitado.
- 5.
- 10.

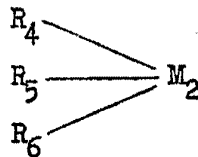
- Los rendimientos en ácido  $\Delta^3$ -desacetoxicefalosporánico, obtenidos mediante el proceso de la invención, pueden variar de acuerdo con los reactivos y condiciones de reacción empleados, pero en general se obtienen rendimientos de conversión superiores al 45 %, basados en la cantidad de sulfóxido de penicilina empleada y los rendimientos pueden ser tan elevados como del 70 % e incluso superiores al 90 %.
- 15.

- Los sulfóxidos de ácido 6-amino sustituido-penicilánico empleados como materiales de partida en el proceso de la presente invención, pueden obtenerse mediante tratamiento de los correspondientes ácidos 6-amino sustituidos-penicilánicos con un agente oxidante, por métodos conocidos. Para esta finalidad, el derivado 6-amino sustituido-penicilánico se trata en un disolvente orgánico inerte o en agua, con una sustancia que proporciona oxígeno activo, tal como peryodato
- 20.
- 25.





- po fenilo, un grupo fenilalquilo conteniendo 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior o un grupo fenoxi, o un grupo fenilalcoxi que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi, o  $R_4$  y  $R_5$  representan conjuntamente el residuo de un anillo que incluye  $M_1$ , representando  $M_1$  un átomo de boro, aluminio o fósforo, ó
10. (b)  $R_3$  es de fórmula general:



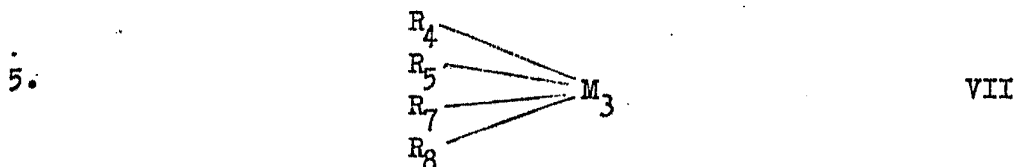
VI

- en la que  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que son iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo conteniendo 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior o un grupo fenoxi, o un grupo fenilalcoxi que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi, o  $R_4$  y  $R_5$  representan conjuntamente el residuo de un anillo que incluye  $M_2$ , o  $R_4$  (o  $R_5$ ) y  $R_6$  representan conjuntamente un átomo de oxígeno (= O) o un átomo de azufre (= S), y  $M_2$  representa
- 15.
- 20.



un átomo de silicio, azufre, germanio o estaño, o un átomo de carbono cuando  $R_4$  y  $R_6$  representan conjuntamente un átomo de oxígeno o de azufre, o

(c)  $R_3$  es de fórmula:



en la que  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, un radical cicloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo alcoxi inferior, alquiltio inferior o fenoxi, un grupo fenilalcoxi conteniendo 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoxi, un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi, y  $R_7$  y  $R_8$ , que son iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de halógeno, un grupo 6-amino sustituido-penicilanilsulfóxido-3-carboniloxi o un grupo 7-amino sustituido-desacetoxicefalosporanil-4-carboniloxi, o  $R_7$  y  $R_8$  representan conjuntamente el residuo de un anillo que incluye  $M_3$ , o representan conjuntamente un átomo de oxígeno (= O) o de azufre (= S), y  $M_3$  representa un átomo de fósforo o de tungsteno, o

(d)  $R_3$  es de fórmula general:





- en la que  $R_3$  representa un grupo alquilo inferior, un radical cicloalquilo conteniendo de 5 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo alcoxi inferior, alquiltio inferior, fenoxi, o un grupo fenilalcoxi que contiene 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoxi, y  $M_4$  representa un átomo de azufre.
- 5.

- En un aspecto preferido de la invención, el sulfóxido de 6-amino sustituido-penicilánico, empleado como material de partida, es un compuesto obtenido a partir de una penicilina que puede prepararse fácilmente por fermentación, tal como bencilpenicilina o fenoximetilpenicilina, pero también son adecuadas otras penicilinas preparadas semi-sintéticamente. Después del agrandamiento de anillo al correspondiente derivado  $\Delta^3$ -desacetoxicefalosporánico, el grupo 7-N-acilo puede reemplazarse, si se desea, por otro grupo, mediante métodos conocidos per se, que comprenden la desacilación y ulterior reacilación del grupo 7-amino.
- 10.
- 15.

- Por el término "métodos conocidos per se" se quiere dar a entender los métodos utilizados hasta el presente o descritos en la literatura. Debe observarse que el término "inferior" tal como se aplica en esta Memoria a los grupos alquilo, alcoxi y alcanilo, significa que el grupo en cuestión contiene como máximo 6 átomos de carbono, y preferiblemente no más de 1 ó 2 átomos de carbono.
- 20.
- 25.

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de la presente invención. En estos ejemplos, en los cuales



el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporénico fue estimado mediante un ensayo microbiológico, el ácido puede obtenerse mediante tratamiento de la mezcla de reacción de forma similar a como se indica en el siguiente ejemplo 1.

5.

EJEMPLO 1

A 10,5 g (30 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, se añaden sucesivamente dioxano (195 ml), N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida (25 ml, 102 mmoles),  $\alpha$ -picolina (6 ml, 61 mmoles) y una solución 5,8 molar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en diclorometano (5,2 ml, 30 mmoles de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina). Se forma in situ el derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina. Después de refluir la mezcla de reacción durante 6 horas (temperatura, 102°C), se enfría a 20°C y se vierte en 1500 ml de agua de hielo. A continuación, se añaden 650 ml de acetato de etilo y 50 ml de acetato de butilo y, con agitación, se ajusta el pH a 7 con una solución de hidróxido potásico 4N. La mezcla se deja separar y la capa orgánica se deja aparte.

10.

15.

20.

La capa acuosa se lava con 300 ml de acetato de etilo y 50 ml de acetato de butilo. La capa orgánica resultante se combina con la obtenida anteriormente y la combinación se reextracta con 200 ml de una solución acuosa de fosfato potásico 0,75 molar tamponada a pH 7. El extracto se añade a la solución acuosa principal. Esta mezcla acuosa combinada contiene 9,2 g de la sal potásica del ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporénico, es decir,  $\Delta^3$ -bencil-

25.



desacetoxicefalosporina (rendimiento, 83 %), determinado por ensayo microbiológico empleando Escherichia coli como microorganismo de ensayo.

5. Después de añadir 500 ml de acetato de butilo a la solución acuosa, la mezcla se agita y el pH se lleva a 2 con ácido sulfúrico 4N. La mezcla se deja reposar y se separa el extracto orgánico. La capa acuosa se reextracta con 250 ml de acetato de butilo. Los extractos combinados de acetato de butilo se filtran con un filtro repelente del agua. La
10. capa acuosa, que aún contiene algo de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, se deshecha. A la solución de acetato de butilo se añade entonces, con rápida agitación, 2,65 g (27 mmoles) de acetato potásico anhidro finamente pulverizado. Después de agitar durante 3 horas a temperatura
15. ambiente, el precipitado se aísla por filtración, se lava con un poco de acetato de butilo y se seca in vacuo a 30°C, proporcionándose 10,2 g de la sal potásica del ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, con una pureza del 85 %, estimada por ensayo microbiológico (rendimiento,
20. 23,5 mmoles, 78 %).

$\lambda$  max (H<sub>2</sub>O): 262 nm. ( $E_1^{1\%}$  cm. : 175).

La estructura se confirmó por espectros IR y RMP.

El análisis del espectro RMP, es el siguiente:

RMP (como la sal potásica en D<sub>2</sub>O, valores en ppm)

25.  $\delta$  : 1,94 (s, 3); 2,99 (d, J=18 Hz, 1); 3,44 (d, J=18 Hz, 1); 3,62 (s, 2); 4,97 (d, J = 4,5 Hz, 1); 5,58 (d, J = 4,5 Hz, 1); 7,27 (s, 5).



Como referencia interna se utilizó la sal sódica de 2,2-dimetil-2-silapentil-5-sulfonato.

EJEMPLO 2

5. (a) Se añaden 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina a una mezcla de 20 ml de una solución de 3 mmoles de bromuro de hidrógeno en dioxano y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,5 ml, 10 mmoles). El derivado de trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. La mezcla de reacción se calienta a 102°C. La reacción se sigue mediante cromatografía de capa delgada.
10. Después de 6 horas, no queda nada de sulfóxido de penicilina en la mezcla de reacción. Se toman muestras de 5 ml que se vierten en 35 ml de una solución acuosa de fosfato potásico 0,75 molar tamponada a pH 7. La solución acuosa se lava con 10 ml de acetato de etilo y se diluye con agua a 50 ml. La cantidad de la sal potásica del ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico en la solución acuosa, se estima mediante un ensayo microbiológico directo, empleando Escherichia coli como microorganismo de ensayo.
15. Después de 6 horas, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, es del 47 %.
20. (b) Se repite el experimento descrito bajo (a) con las diferencias de que en lugar de 20 ml de dioxano se utilizan 18 ml de tolueno y 2 ml de una solución 1,5 molar de bromuro de hidrógeno en dioxano. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 46 %, esti-
- 25.



mado por ensayo microbiológico.

- (c) Se repite el experimento descrito bajo (a) con la diferencia de que se emplea una cantidad adicional de 0,9 ml (9 mmoles) de  $\alpha$ -picolina. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 82 %, estimado por ensayo microbiológico.
- 5.

EJEMPLO 3

- A 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina se añaden sucesivamente dioxano (20 ml), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (3,2 ml, 13 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,57 g, 3 mmoles). El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de calentar la mezcla de reacción, durante 6 horas, a 101°C, ya no queda sulfóxido. Después de procesar la mezcla de reacción como en el ejemplo 2, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 41 %, estimado por ensayo microbiológico.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4

- (a) Se calienta a 83°C, una mezcla de 2,1 g (6 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 20 ml de cloroformo, 20 ml (200 mmoles) de  $\alpha$ -picolina, 8 ml (33 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y 1,6 ml (5,8 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ.
- 20.
- 25.
- Después de 24 horas, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 12 %, estimado por ensayo microbiológico, empleando el método des-



crito en el ejemplo 2.

- (b) Se repite el experimento descrito bajo (a) con las diferencias de que en lugar de 1,16 ml de ácido sulfúrico concentrado, se emplean 6,4 ml (26 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y 1,14 g (6 mmoles) de ácido p-toluenosulfónico. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, después de 24 horas calentando a 83°C, es del 15 %, estimado por ensayo microbiológico, empleando el método descrito en el ejemplo 2
- 5.
10. (c) Se repite el experimento descrito bajo (a) con las diferencias de que en lugar de 1,6 ml de ácido sulfúrico, se emplean 5 ml (20 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y 2 ml de una solución 3,3 molar de hidrocloreuro de  $\alpha$ -picolina (6,6 mmoles) en dicloroetano. Después de calentar durante 24 horas a 85°C, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 53 %, estimado por ensayo microbiológico, empleando el método descrito en el ejemplo 2.
- 15.

EJEMPLO 5

20. Se calienta a 95°C, una mezcla de 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 10 ml de cianuro de bencilo, 10 ml (100 mmoles) de  $\alpha$ -picolina, 3 ml de una solución 3,3 molar de hidrocloreuro de  $\alpha$ -picolina (10 mmoles) en 1,2-dicloroetano y 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de 6 horas, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxice-
- 25.



falosporánico es del 48 %, estimado por ensayo microbiológico, empleando el método descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 6

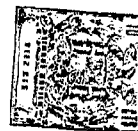
5. Se repite el experimento descrito en el ejemplo 5, excepto que se utilizan 15 ml de cianuro de bencilo y 5 ml (50 mmoles) de  $\alpha$ -picolina. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, después de 6 horas calentando a 95°C, es del 48 %, estimado por ensayo microbiológico, empleando el método descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 7

15. Se repite el experimento descrito en el ejemplo 5, excepto que se utilizan 17,5 ml de cianuro de bencilo, 2,5 ml (25 mmoles) de  $\alpha$ -picolina y 2 ml de una solución 3,3 molar de hidrocloreuro de  $\alpha$ -picolina (6,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, después de un calentamiento a 95°C durante 6 horas, es del 48 %, estimado por ensayo microbiológico, empleando el método descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 8

25. Se calienta a 90°C, una mezcla de 1 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 15 ml de cianuro de bencilo, 7,2 ml (72 mmoles) de piridina, 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y 0,27 ml (1 mmol) de una



5. solución 3,3 molar de hidrocioruro de  $\alpha$ -picolina. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de 6 horas, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, es del 38 %, estimado por ensayo microbiológico, empleando el método descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 9

10. Se calienta a 90°C una mezcla de 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 20 ml de cianuro de bencilo, 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y 0,24 g (1,5 mmoles) de hidrobromuro de piridina. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de 10 horas, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, es del 54 %, estimado por ensayo microbiológico.

EJEMPLO 10

20. Se repite el experimento descrito en el ejemplo 9 empleando 0,48 g (3 mmoles) en lugar de 0,24 g de hidrobromuro de piridina y con la adición de 0,3 ml (3 mmoles) de  $\alpha$ -picolina. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de calentar durante 10 horas a 90°C, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, es del 59 %, estimado por ensayo microbiológico.

25.

EJEMPLO 11

Se calienta a 85°C, una mezcla de 1,05 g (3 mmoles)



- de sulfóxido de bencilpenicilina, 20 ml de dioxano, 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 0,48 g (3 mmoles) de hidrobromuro de piridina y 0,3 ml (3 mmoles) de  $\alpha$ -picolina. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de 22 horas, la mezcla de reacción se vierte en 150 ml de una solución acuosa de fosfato potásico 0,75 molar, tamponada a un pH de 7, y se lava con 50 ml de cloroformo. El pH de la capa acuosa se ajusta a 2 en presencia de 50 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Tras la evaporación del acetato de etilo, se obtiene 1 g de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporénico, con una pureza del 56 %, estimada por RMP, empleando 2,6-dicloroacetofenona como referencia interna.

15.

EJEMPLO 12

- Se calienta a 102°C, con agitación, una mezcla de 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 20 ml de dioxano, 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 0,5 ml (3 mmoles) de una solución 6 molar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en diclorometano y 0,6 ml (6 mmoles) de  $\alpha$ -picolina. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 200 ml de una solución acuosa de fosfato potásico 0,75 molar, tamponada a pH 7, y 50 ml de acetato de etilo. La capa acuosa tamponada se lava con 50 ml de acetato de etilo y, después de ajustar el pH a 2, la capa acuosa se extracta dos veces con



- 100 ml de acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el acetato de etilo se evapora bajo presión reducida. El residuo (1,07 g) contiene 70 % de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, estimado por U.V. y R.M.P. (rendimiento, 2,25 mmoles; 75 %).

EJEMPLO 13

- Se añaden 0,64 g (3,3 mmoles) de trietilbromosilano a una mezcla de 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 20 ml de dioxano y 0,9 ml (9 mmoles) de  $\alpha$ -picolina. Después de agitar durante media hora, el derivado trietilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ, siendo confirmada su presencia por RMP. A continuación, se añaden 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y la mezcla que contiene hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina se calienta durante 4 horas a 102°C. Después de tratar la mezcla de reacción en la forma descrita en el ejemplo 2, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, es del 73 %, estimado por ensayo microbiológico.

EJEMPLO 14

- (a) A una mezcla de 20 ml de una solución 0,15 molar de cloruro de hidrógeno (3 mmoles) en dioxano y 2,5 ml (10,2 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, se añaden 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de refluir durante 6 horas (102°C), la mezcla de reacción se trata en la forma descrita en el ejemplo 2. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxi-



cefalosporánico es del 10 % aproximadamente, estimado por ensayo microbiológico.

- (b) A una mezcla de 2 ml (3 mmoles) de una solución 1,5 molar de cloruro de hidrógeno en cianuro de bencilo,
5. 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y 0,9 ml (9 mmoles) de  $\alpha$ -picolina en 19 ml de cianuro de bencilo, se añaden 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina. La mezcla se calienta a 95°C durante 6 horas y el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico
10. formado, fué estimado por el método descrito en el ejemplo 2, siendo del 48 %.

#### EJEMPLO 15

- (a) A 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, se añaden dioxano (18 ml), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,5 ml, 10 mmoles) y  $\alpha$ -picolina (0,9 ml, 9 mmoles).
15. Transcurridos unos cuantos minutos, se añaden 2 ml de una solución de bromuro de hidrógeno 1,5 molar (3 mmoles) en dioxano y la mezcla resultante se calienta durante 6 horas a 101°C. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El tratamiento de la mezcla de
20. reacción en la forma descrita en el ejemplo 2, proporciona un rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico del 97 %, estimado por ensayo microbiológico.
- (b) Se refluxe durante 4,5 horas, una mezcla de 1,05 g
25. (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 0,3 ml (3 mmoles) de  $\alpha$ -picolina y 0,25 ml (1,5 mmoles) de una solución 6 mo-



- lar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en 20 ml de dioxano. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico, es del 82 %, estimado por ensayo microbiológico.
5. (c) Se repite el experimento descrito bajo (b) con la diferencia de que se utilizan 0,9 ml (9 mmoles) en lugar de 0,3 ml de  $\alpha$ -picolina y 420 mg (3 mmoles) de ácido bromoacético en lugar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 32 %, estimado por ensayo microbiológico.
10. (d) Se repite el experimento descrito bajo (c) con la diferencia de que en lugar de ácido bromoacético se utilizan 700 mg (3 mmoles) de ácido pícrico. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 47 %, estimado por ensayo microbiológico.
15. (e) Se repite el experimento descrito bajo (c) con la diferencia de que se utilizan 875 mg (3 mmoles) de tris(etilsulfonil)metano, es decir,  $(C_2H_5SO_2)_3CH$ , en lugar de ácido bromoacético. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 28 %, estimado por ensayo microbiológico.
20. (e) Se repite el experimento descrito bajo (c) con la diferencia de que se utilizan 875 mg (3 mmoles) de tris(etilsulfonil)metano, es decir,  $(C_2H_5SO_2)_3CH$ , en lugar de ácido bromoacético. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 28 %, estimado por ensayo microbiológico.
25. (e) Se repite el experimento descrito bajo (c) con la diferencia de que se utilizan 875 mg (3 mmoles) de tris(etilsulfonil)metano, es decir,  $(C_2H_5SO_2)_3CH$ , en lugar de ácido bromoacético. El derivado trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 28 %, estimado por ensayo microbiológico.



EJEMPLO 16

5. (a) Se suspenden 530 mg (1,5 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina en 10 ml de dioxano. Después de la adición de 0,45 ml (4,5 mmoles) de  $\alpha$ -picolina, la solución clara se enfría a 0°C. Con fuerte agitación, se añaden 0,05 ml (0,5 mmoles) de tribromuro de fósforo. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C. El anhídrido de sulfóxido de bencilpenicila y tribromuro de fósforo se forma in situ. A continuación, se añaden 0,9 ml (3,5 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)-
10. acetamida. Después de 4,5 horas de reflujo, la cantidad de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico formado es del 85 %, estimado por ensayo microbiológico.
15. (b) Se repite el experimento descrito bajo (a) con la diferencia de que en lugar de tribromuro de fósforo se emplean 0,05 ml (0,5 mmoles) de bromuro de acetilo. El producto intermedio formado era, en este caso, el anhídrido acético de sulfóxido de bencilpenicilina. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 87 %, estimado por ensayo microbiológico.
20. (c) Se repite el experimento descrito bajo (b) con la diferencia de que se añade el bromuro de acetilo mientras la mezcla se encuentra a temperatura ambiente. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 83 %, estimado por ensayo microbiológico.
25. (d) Se repite el experimento descrito bajo (b) con la diferencia de que en lugar de  $\alpha$ -picolina se emplean 0,36 ml (4,5 mmoles) de piridina. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fe-



nilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 94 %.

5. (e) Se repite el experimento descrito bajo (d) con la diferencia de que en lugar de 0,05 ml de bromuro de acetilo, se emplean 0,07 ml (1 mmol). El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 92 %.

(f) Se repite el experimento descrito bajo (d) con la diferencia de que se emplean 0,14 ml (2,0 mmoles) en lugar de 0,05 ml de bromuro de acetilo. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 93 %.

10. (g) Se repite el experimento descrito bajo (d) con la diferencia de que en lugar de bromuro de acetilo se emplean 0,05 ml de bromuro de oxalilo. El producto intermedio formado era, en este caso, el anhídrido de oxalilo del sulfóxido de bencilpenicilina. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 69 %.

15. (h) Se repite el experimento descrito bajo (e) con la diferencia de que en lugar de dioxano se emplean 10 ml de tolueno como disolvente. El anhídrido acético de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 76 %.

20. (i) Se repite el experimento descrito bajo (e) con la diferencia de que en lugar de dioxano se emplean 10 ml de acetato de butilo. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 78 %.

#### EJEMPLO 17

Se enfría a 6°C, una solución de 10,5 g (30 mmoles)



- de sulfóxido de bencilpenicilina en 150 ml de dioxano y 7,2 ml (90 mmoles) de piridina. Después de la adición de una solución de 1,4 ml (18,5 mmoles) de bromuro de acetilo en 50 ml de dioxano, la mezcla se agita durante 30 minutos a 5°C. El anhídrido acético de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. A continuación, se añaden 18 ml (70 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y la mezcla de reacción se refluje durante 4,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se vierte en 1 litro de una solución acuosa 0,2 molar de fosfato potásico tamponada a pH 7. Después de ajustar el pH a 7 con una solución de hidróxido potásico 4N, se añaden 600 ml de acetato de butilo. La mezcla se sacude y a continuación las dos capas se dejan separar en un embudo separador. La capa acuosa se lava con 400 ml de acetato de butilo. Las capas combinadas de acetato de butilo se extractan con 500 ml de una solución acuosa 0,75 molar de fosfato potásico tamponada a pH 7, y el extracto se añade a la solución acuosa principal.

- Las soluciones acuosas combinadas contienen 9,1 g de la sal potásica del ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico (rendimiento, 82 %), estimado por U.V. y mediante el ensayo microbiológico empleando Escherichia coli como microorganismo de ensayo.

- La sal potásica del ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico se aísla como en el ejemplo 1, dando 11,1 g, con una pureza del 67 %, estimado por ensayo microbiológico (rendimiento, 75 %).



EJEMPLO 18

5. (a) Se suspenden 530 g (1,5 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina en 10 ml de dioxano. Después de la adición de 0,45 ml (4,5 mmoles) de  $\alpha$ -picolina, la solución clara se enfría a 0°C. Con fuerte agitación, se introducen 0,05 ml (0,7 mmoles) de bromuro de acetilo y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C. El anhídrido acetílico de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Entonces se añaden 1,35 g (6,6 mmoles) de N,N'-bis(trimetilsilil)urea y, después de 4,5 horas de reflujo, se estima por ensayo microbiológico la cantidad de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico. El rendimiento es del 54 %.
10. (b) Se repite el experimento descrito bajo (a) con la diferencia de que se emplean 0,05 ml (0,5 mmoles) de tribromuro de fósforo en lugar de bromuro de acetilo. El producto intermedio formado es, en este caso, el anhídrido de sulfóxido de bencilpenicilina y tribromuro de fósforo. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 33 %, estimado por ensayo microbiológico.
15. (c) Se repite el experimento descrito bajo (a) con la diferencia de que se emplean 10 ml de acetato de butilo en lugar de dioxano y 0,12 ml (1,5 mmoles) de bromuro de acetilo en lugar de 0,7 mmoles. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 54 %.
20. (d) Se repite el experimento descrito bajo (a) con la diferencia de que se emplean 0,36 ml (4,5 mmoles) de piridina en lugar de  $\alpha$ -picolina y 0,22 ml (2,5 mmoles) de trimetil



bromosilano en lugar de bromuro de acetilo.

El producto intermedio formado es el derivado de trimetilsililo de sulfóxido de bencilpenicilina. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 80 %.

5.

(e) Se suspenden 525 mg (1,5 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina y 760 mg (3,7 mmoles) de N,N'-bis(trimetilsilil)urea en 10 ml de tolueno. A continuación, se añaden 0,12 ml (1,5 mmoles) de piridina y 0,12 ml (1,0 mmol) de bromuro de benzoilo y la mezcla se calienta a 100°C, durante 5 horas. El anhídrido benzoílico de sulfóxido de bencilpenicilina se forma como un intermediario. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 57 %, estimado por ensayo microbiológico.

10.

(f) Se repite el experimento descrito bajo (e) con la diferencia de que se emplean otros derivados ácidos en lugar de bromuro de benzoilo. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

20.

Derivado ácido	Cantidad de derivado ácido empleado (mmoles)	Rendimiento en ácido $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico (%)
1. Bromuro de tricloro acetilo	1,0	67
2. Cloruro de tricloro acetilo	1,0	67
25. 3. Bromuro de propionilo	1,0	75
4. Fosgeno	0,5	31



Derivado ácido	Cantidad de derivado ácido empleado (mmoles)	Rendimiento en ácido $\Delta^3$ -7-fenil acetamido-desacetoxi-cefalosporánico (%)
5. Cloruro de tionilo	0,55	32
6. Bromuro de tionilo	0,65	67
7. Cloruro de p-tolilsulfonilo	1,0	21
5. 8. Tribromuro de boro	0,37	81
9. Tribromuro de aluminio	0,34	40
10. 10. Tetrabromuro de silicio	0,25	73
11. Tetrabromuro de germanio	0,25	82
12. Tetrabromuro de estaño	0,25	26
10. 13. Pentabromuro de fósforo	0,2	82
14. Oxibromuro de fósforo	0,33	75
15. Tribromuro de fósforo	0,37	74
16. Pentabromuro de tungsteno	0,2	56

15. Podrá apreciarse que como productos intermedarios se formaron: tricloroacetilo (1, 2), propionilo (3), carbonilo (4), tionilo (5, 6), p-tolilsulfonilo (7) anhídrido de sulfóxido de bencilpenicilina y tribromuro de boro (8), tribromuro de aluminio (9), tetrabromuro de silicio (10), tetrabromuro de germanio (11), tetrabromuro de estaño (12), 20. pentabromuro de fósforo (13), oxibromuro de fósforo (14), tribromuro de fósforo (15) y pentabromuro de tungsteno (16).

EJEMPLO 19

25. Se suspenden en 10 ml de dioxano, 525 mg (1,5 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina y 1,4 g (7 mmoles) de N,N'-bis(trimetilsilil)urea. Se añaden 0,35 ml (2 mmoles) de una solución 6-molar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en



- diclorometano, y la mezcla se calienta a 100°C durante 4 horas. El derivado de trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. La cantidad de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico formado, fué estimada en un 80 %, empleando el método descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 20

- (a) Se suspenden en 10 ml de dioxano, 525 mg (1,5 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina y 1,05 g (5 mmoles) de N,N'-bis(trimetilsilil)urea. Se añaden 0,25 ml (3 mmoles) de piridina y 0,15 ml (1,6 mmoles) de trimetilbromosilano, y la mezcla se calienta a 100°C durante 4,5 horas. El derivado de trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. La cantidad formada de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 85 %, estimada por ensayo microbiológico.

(b) Se repite el experimento descrito bajo (a) con la diferencia de que se usan 0,16 ml (1,6 mmoles) de  $\alpha$ -picolina en lugar de piridina. El rendimiento es del 85 %.

- (c) Se repite el experimento descrito bajo (a) con la diferencia de que se emplean 0,83 ml (3,4 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida en lugar de N,N'-bis(trimetilsilil)urea. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 69 %, estimado por ensayo microbiológico.

EJEMPLO 21

Se suspenden en 10 ml de acetato de butilo, 525 mg (1,5 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina y 1,05 g



- (5 mmoles) de N,N'-bis(trimetilsilil)urea. Se añaden 0,23 ml (2,3 mmoles) de  $\alpha$ -picolina y 0,2 ml (2,2 mmoles) de trimetilsilbromosilano. El derivado de trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. Después de calentar a 100°C, durante 4,5 horas, el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 78 %, estimado por ensayo microbiológico.
- 5.

EJEMPLO 22

- Se calienta a 100°C, durante 4,5 horas, una mezcla de 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 3,1 ml (15 mmoles) de hexametildisilazano, 6 ml de una solución 0,5 molar de bromuro de hidrógeno en dioxano y 14 ml de dioxano. El derivado de trimetilsililo de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 48 %, estimado por el método descrito en el ejemplo 2.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 23

- (a) Se refluxe durante 4,5 horas, una mezcla de 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 18 ml de dioxano, 0,9 ml (9 mmoles) de  $\alpha$ -picolina, 2,6 g (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida y 2 ml de una solución 1,5 molar de bromuro de hidrógeno en dioxano. El derivado de trimetilsililo de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 73 %, estimado por ensayo microbiológico.
- 20.
- 25.
- (b) Se repite el experimento descrito bajo (a) con la

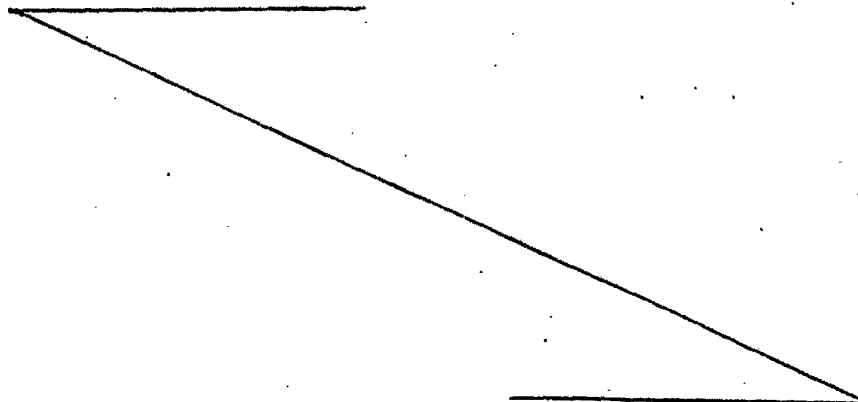


- diferencia de que se utiliza N,N'-bis(trimetilsilil)carbodiimida (1,8 g, 10 mmoles) en lugar de N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida. El derivado de trimetilsililo de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 14 %, estimado por ensayo microbiológico.

EJEMPLO 24

- Se suspenden en 15 ml de dioxano, 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina. Se añaden 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 1,2 ml (9 mmoles) de 2-metilquinolina y 6 ml de una solución 0,5 molar de bromuro de hidrógeno en dioxano, y la mezcla se calienta a 100°C durante 4,5 horas. El derivado de trimetilsililo de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. La cantidad de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico formado se estima por el método descrito en el ejemplo 2, mediante ensayo microbiológico empleando Escherichia coli como microorganismo de ensayo. El rendimiento es del 49 %.

- Se repite el experimento con otras bases distintas a la 2-metilquinolina. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.





T a b l a

Base	Cantidad de base (mmoles)	Rendimiento (%) en ácido $\Delta^3$ -7-fenil-acetamido-desacetoxicefalosporánico
1. difenilamina	3	54
2. anilina	9	58
5. 3. N-metil-anilina	9	53
4. hexametilente traamina	2,25	73
5. 3-metilpiridina	9	75
6. 4-metilpiridina	9	82
7. 2,3-dimetilpiridina	9	80
10. 8. 2,6-dimetilpiridina	9	52
9. 2-etilpiridina	9	68
10. 2-propilpiridina	9	85
11. 4-bencilpiridina	9	75
12. 4-fenilpiridina	9	81
15. 13. 2-dimetilaminopiridina	9	84
14. 1,3,5-colidina	9	84
15. quinolina	9	84
16. isoquinolina	9	89
17. 3-metil-isoquinolina	9	72
20. 18. pirazol	9	54
19. imidazol	3	69
20. N-metilimidazol	3	87

EJEMPLO 25

25. (a) Se calienta a 100°C durante 5 horas, una mezcla de 525 mg (1,5 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 10 ml de tolueno, 0,12 ml (1,5 mmoles) de piridina, 1,45 ml (9 mmoles) de N-metil-N-trimetilsilil-acetamida y 0,35 ml de una solución 6 molar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en



diclorometano. El derivado de trimetilsililo del sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico formado es del 58 %, estimado por ensayo microbiológico.

5. (b) Se repite el experimento anterior, con la excepción de que se emplean 1,7 ml (9,2 mmoles) de N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida en lugar de N-metil-N-trimetilsililacetamida. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 86 %.

10. EJEMPLO 26

Se refluje durante 4,5 horas, una mezcla de 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 2,5 ml (10 mmoles de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 0,6 ml (6 mmoles) de  $\alpha$ -picolina y 0,5 ml de una solución 6 molar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en cloruro de metileno en 20 ml de dioxano. El derivado de trimetilsililo de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ.

15. La cantidad de ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico fué estimada en la forma descrita en el ejemplo 2, mediante ensayo microbiológico. El rendimiento es del 82 %.

20. El experimento se repitió en otros disolventes distintos al dioxano. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.



T a b l a

Disolvente	Rendimiento (%) en ácido $\Delta$ 3-7-fenilacetamido-des- acetoxicefalosporánico.
1,2,3-tricloropropano	40
tolueno	41
5. N,N-dimetilacetamida	44
diethylmetilsulfonamida	49
clorobenceno	52
acetato de isoamilo	60
acetato de butilo	64
10. oxalato de dietilo	82
anisol	81
1,2-dimetoxietano	58
tetraetilenglicol dimetiléter	81
trietilenglicol dimetiléter	64

15.

EJEMPLO 27

20.

25.

Se disuelven en 20 ml de dioxano, 1,3 g (3 mmoles) de sulfóxido de 2-etoxinaftilpenicilina, 2,5 ml (10 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 0,3 ml (3 mmoles) de  $\alpha$ -picolina y 0,25 ml (1,5 mmoles) de una solución 6 molar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en cloruro de metileno. El derivado de trimetilsililo del sulfóxido de 2-etoxinaftilpenicilina se forma in situ. La mezcla se refluxa durante 4,5 horas y se vierte entonces en una mezcla fría de 200 ml de una solución acuosa 0,75 molar de fosfato potásico tamponada a pH 7 y 50 ml de acetato de butilo. Después de ajustar el pH a 7 con una solución de



- hidróxido potásico 4N, la mezcla se transfiere al interior de un embudo de separación, se sacude y se deja reposar. La capa acuosa se lava con 50 ml de acetato de etilo y, después de ajustar el pH a 2 con una solución de ácido sulfúrico 4N, se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el acetato de etilo se evapora a presión reducida. El residuo seco (490 mg) contiene 80 % de ácido  $\Delta^3$ -7-(2-etoxinaftamido)-desacetoxicefalosporánico, estimado por RMP, empleando 2,6-dicloroacetofenona como referencia interna. El rendimiento es del 31 %.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 28

- Se repite el experimento descrito en el ejemplo 27, con 1,1 g (3 mmoles) de sulfóxido de ftalimidopenicilina, con la diferencia de que se utilizan 0,25 ml de solución de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina y 0,3 ml de  $\alpha$ -picolina en lugar de 0,5 ml (3 mmoles) de una solución 6 molar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en cloruro de metileno. El derivado de trimetilsililo de sulfóxido de ftalimidopenicilina se forma in situ. La mezcla de reacción se trata del mismo modo que en el ejemplo 27, proporcionando 880 mg de ácido  $\Delta^3$ -7-ftalimido-desacetoxicefalosporánico con una pureza del 84 %. El rendimiento es del 72 %.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 29

- Se repite el experimento descrito en el ejemplo 27 con 1,3 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencenosulfonamido-metilpenicilina. El derivado de trimetilsililo de sulfóxido
- 25.



de bencenosulfonamidometilpenicilina se forma in situ. Se obtienen 1,3 g de ácido  $\Delta^3$ -7-bencenosulfonamidometil-desacetoxicefalosporánico, con una pureza del 63 %. El rendimiento es del 66 %.

5.

EJEMPLO 30

(a) A 1,1 g (3 mmoles) de sulfóxido de fenoximetilpenicilina se añaden dioxano (20 ml), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,5 ml, 10 mmoles),  $\alpha$ -picolina (0,6 ml, 6 mmoles) y una solución 6 molar de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina en cloruro de metileno (0,5 ml, 3 mmoles). El derivado de trimetilsililo de sulfóxido de fenoximetilpenicilina se

10.

forma in situ. La mezcla se refluje durante 4,5 horas y se trata entonces en la forma descrita en el ejemplo 2. El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenoxiacetamido-desacetoxicefalosporánico es del 71 %, estimado mediante un ensayo microbiológico directo, empleando Escherichia coli como microorganismo de ensayo.

15.

(b) Se repite el experimento descrito bajo (a), con la excepción de que la mezcla de reacción se elabora en la forma descrita en el ejemplo 27, obteniéndose 860 mg de ácido  $\Delta^3$ -7-fenoxiacetamido-desacetoxicefalosporánico de una pureza del 85 %, estimado por su espectro RMP, empleando 2,6-dicloroacetofenona como referencia interna. El rendimiento es del 70 %.

20.

25.

EJEMPLO 31

A una suspensión de 1,35 g (3 mmoles) de la sal de ciclohexilamonio de sulfóxido de bencilpenicilina en 15ml



- de dioxano, se añaden 2,8 ml (11 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y 6 ml de una solución 0,5 molar de bromuro de hidrógeno en dioxano. El derivado de trimetilsililo de sulfóxido de bencilpenicilina se forma in situ. La mezcla se refluxe durante 4,5 horas y el rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico se estima en un 55 % mediante un ensayo microbiológico.
- 5.

EJEMPLO 32

- Preparación del anhídrido mixto de sulfóxido de fenoximetilpenicilina y ácido acético.
- 10.

- (a) Se añade una solución de 0,28 ml (3 mmoles) de bromuro de acetilo en 5 ml de 1,2-dicloroetano, a una solución de 1,1 g (3 mmoles) de sulfóxido de fenoximetilpenicilina y 0,72 ml (9 mmoles) de piridina en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, la mezcla se filtra y evapora hasta sequedad. La espuma residual (1,08 g, 2,6 mmoles) consiste en el anhídrido mixto de fenoximetilpenicilina y ácido acético.
- 15.

Análisis del espectro IR: (en  $\text{CHCl}_3$ ): 1820, 1800 y 1758  $\text{cm}^{-1}$ .

20. Análisis del espectro RMN (en  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  :

1,35 (s, 3); 1,74 (s, 3); 2,32 (s, 3), 4,55 (s, 2);  
4,67 (s, 1); 5,17 (d, 1,  $J = 4,5$  Hz); 6,12 (q, 1,  $J = 11$  Hz y  $J = 4,5$  Hz); 6,98 (s, 5).

- (b) Se disuelven en 30 ml de dioxano, 2,2 g (5 mmoles) del anhídrido de sulfóxido de fenoximetilpenicilina y ácido acético. Después de añadir 3 ml (11,7 mmoles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 1,1 ml (15 mmoles) de piridina
- 25.



- y 0,6 ml de diclorometano conteniendo 3,6 mmoles de hidrobromuro de  $\alpha$ -picolina, la mezcla se calienta a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en una mezcla agitada de 400 ml
5. de una solución acuosa 0,75 molar de fosfato potásico, tamponada a pH 7, y 100 ml de acetato de etilo. Después de ajustar el pH a 7 con hidróxido potásico 4N, la mezcla se transfiere a un embudo de separación, se sacude y se deja reposar. La capa acuosa se separa, se lava con 100 ml de
10. acetato de etilo y, después de ajustar el pH a 2 con una solución de ácido sulfúrico 4N, se extracta dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Después de secar la mezcla de reacción sobre sulfato de magnesio anhidro, el acetato de etilo se evapora a presión reducida. El residuo seco (1,28 g) contiene 86 % de ácido  $\Delta^3$ -7-fenoxiacetamido-desacetoxicefalosporánico, estimado por su espectro RMP, empleando 2,6-dicloroacetofenona como referencia interna. El rendimiento es del 63 %.
- 15.

- Este ejemplo demuestra que el anhídrido que se
20. forma como un intermediario, puede separarse de la mezcla de reacción y, puesto que en este caso el anhídrido se forma in situ, puede emplearse para la reacción de agrandamiento del anillo.

### EJEMPLO 33

25. Una mezcla de 1,05 g (3 mmoles) de sulfóxido de bencilpenicilina, 0,9 ml (9 mmoles) de  $\alpha$ -picolina y una solución de 3 mmoles de bromuro de hidrógeno en dioxano, se refluja durante 4,5 horas con diferentes cantidades de N,0-



bis(trimetilsilil)acetamida, tal como se especifica más abajo. (El volumen total fué siempre de 2,4 ml). El rendimiento en ácido  $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico fué estimado por ensayo microbiológico y los resultados se indican en la siguiente tabla.

T a b l a

Cantidad de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida empleada (mmoles)	Rendimiento en ácido $\Delta^3$ -7-fenilacetamido-desacetoxicefalosporánico (%)
4,5	0
6	56
7,5	82
9	85
10	85
12,5	70
15	46
20	21
40	0

La tabla muestra que el rendimiento más elevado bajo las circunstancias antes mencionadas fué del 85 % y que se obtuvo con una cantidad aproximada de 9 a 10 mmoles de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida.

N O T A

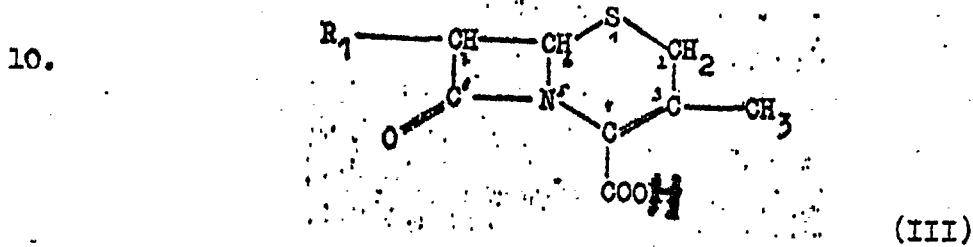
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de Patente presentadas en Inglaterra con los nos. y fechas: 38.637/71 de 17 de agosto de 1971 y 59.516/71 de 21 de diciembre de 1971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios In-



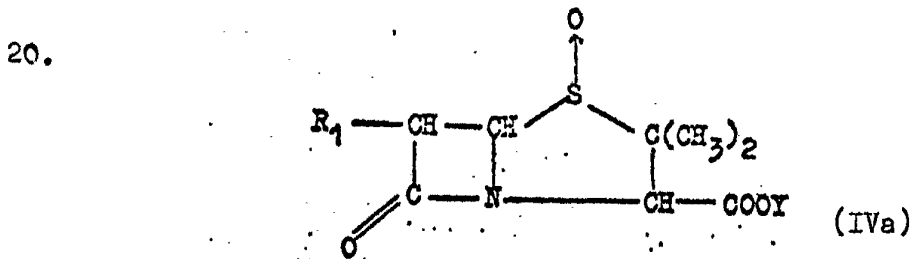
ternacionales en vigor; siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO  $\Delta^3$ -7-ACILAMIDO-DESACETOXI-

5. CEFALOSPORANICO; caracterizandose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido  $\Delta^3$ -7-acilamido-desacetoxicefalosporánico, de fórmula general

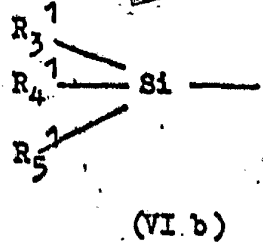
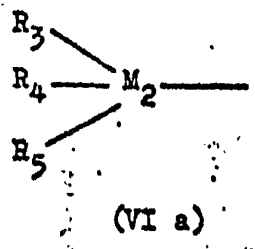
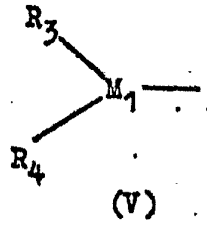


15. donde  $R_1$  significa un grupo acilamido y de sus sales, caracterizado porque un sulfóxido de ácido 6-acilamido-penicilánico de fórmula general

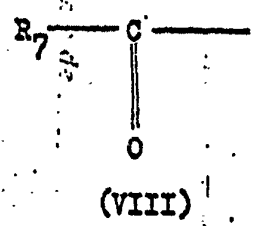
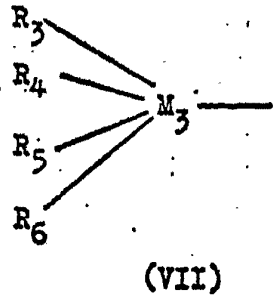


25. donde  $R_1$  tiene el significado arriba definido e Y significa hidrógeno o un metal alcalino, con un haluro de fórmula  $R_2\text{Hal}$ , donde  $R_2$  significa un grupo anhídrido de ácido de las siguientes formulas generales

*mg*



5.



10.

donde  $R_3^1, R_3^4, R_4^1, R_5^1, R_5^4, R_6^1$  y  $R_7$  son iguales o diferentes y en cada caso significan halógeno o  $R_5$  y  $R_6$  juntos representan oxígeno o azufre ó  $R_3^1, R_4^1$  y  $R_5^1$  significan un grupo alquilo inferior y  $R_7$  significa un grupo alquilo inferior que puede

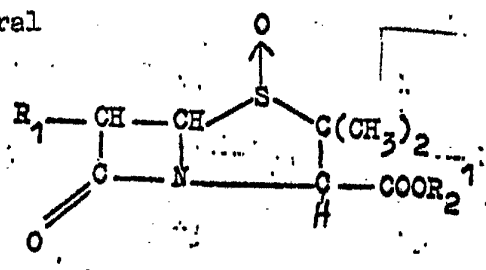
15.

estar sustituido por uno o varios halógenos, o un grupo fénilo y  $M_1$  significa boro, aluminio o fósforo,  $M_2$  significa germanio ó estaño y  $M_3$  significa fósforo o tungsteno ó  $R_2$  significa un grupo anhídrido de ácido tionil-, oxalil- ó p-toluenosulfónico; o  $R_2$  significa hidrógeno o un cation de una metal alcalino

20.

o alcalino-térreo o un cation derivado de una amina, y Hal significa halógeno, se transforma en un anhídrido de fórmula general

25.



(IVb)

30.

donde  $R_1$  tiene el significado arriba definido y  $R_2^1$  significa un grupo anhídrido de ácido de la clase arriba indicada para



- R<sub>2</sub>, donde R<sub>3</sub> a R<sub>7</sub> y R<sub>3</sub><sup>1</sup> a R<sub>5</sub><sup>1</sup> tienen los significados arriba indicados y además un grupo 6-acilamido-penicilanic sulfóxido -3-carboxiloxi, tal como el grupo enlazado en la fórmula general IVb con R<sub>2</sub><sup>1</sup> y este anhídrido se calienta en un disolvente orgánico inerte, seco, para ampliar el anillo del anillo penámico a un anillo  $\Delta^3$ -cefem con un ácido anhídrido, especialmente del grupo ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido sulfúrico concentrado, ácido iodhídrico, perclórico, periodico, nítrico, clórico, iódico, selénico, ácidos acéticos sustituidos, ácidos sulfónicos sustituidos, ácido naftalinsulfónico, ácido oxálico, ácido picrónico y ácidos C-H, y en general compuestos que contienen grupos ciano, nitró y/o metoxicarbonilo, en presencia de un compuesto que contiene silicio, especialmente del grupo N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida, N,N-bis(trimetilsilil)úrea, hexametildisilazano, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, N,N<sup>1</sup>-bis(trimetilsilil)-carbodiimida, N-metil-N-trimetil-silil-acetamida y N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida, a una temperatura máxima 160°C y a continuación el compuesto formado se hidroliza in situ y el ácido  $\Delta^3$ -7-acilamido-desacetoxicefalosporánico formado se aísla como tal o en forma de una sal.

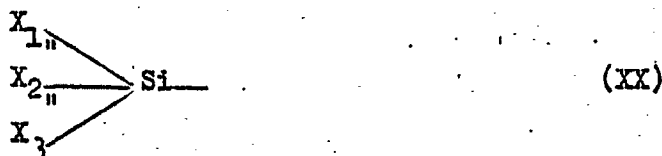
25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de ácidos  $\Delta^3$ -7-acilamido-desacetoxicefalosporánicos de fórmula general III, donde R<sub>1</sub> significa un grupo acilamido, y de sus sales, caracterizado porque un sulfóxido de ácido 6-acilamido-penicilánico de fórmula general IVA se transforma con un haluro de fórmula R<sub>2</sub>Hal, donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub><sup>1</sup>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub><sup>1</sup>, R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub><sup>1</sup>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, así como M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, M<sub>3</sub> significa solo fósforo y R<sub>2</sub> no significa un grupo tionilo o -toluenosulfonilo, en un anhídrido de la fórmula
- 30.



la general IVb arriba indicada, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba mencionados y este anhídrido, en presencia de un compuesto que contiene silicio, especialmente del grupo N, O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,N-bis(trimetilsilil)úrea, hexametildisilazano, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida y N,N<sup>1</sup>-bis(trimetilsilil)carbodiimida, en la forma indicada en la reivindicación 1, se transforma en 3-7-acilamido-desacetoxicefaloesporánico o en una de sus sales.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
 10. para la obtención de ácido  $\Delta^3$ -7-acilamido-desacetoxicefaloesporánico de fórmula general III, donde  $R_1$  significa de un grupo acilamido, y de sus sales, caracterizado porque un sulfóxido de ácido 6-acilamido-penicilánico de fórmula general IVa, con un haluro de fórmula  $R_2\text{Hal}$ , en el que  $R_2$  significa un grupo de fórmula general

15.



dondé  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ; en cada caso, significa un grupo alquilo inferior ó  $R_2$  significa hidrogeno o un catión de un metal alcalino metal alcalino-terreo, o un catión derivado de una amina, se transforma en un anhídrido de fórmula general IVb donde  $R_1$  tiene la definición arriba y  $R_2$  representa un grupo de fórmula XX, entonces este anhídrido se calienta en un disolvente orgánico inerte, seco, para la aplicación de anillo del anillo penámico a un anillo  $\Delta^3$ -cefem con un ácido anhídrido, especialmente del grupo ácido bromhídrico, clorhídrico, p-tolueno-sulfónico y ácido sulfúrico concentrado, ácido iodhídrico, perclorico, periódico, nítrico, clórico, iodico, selénico, ácidos acéticos sustituidos, ácidos sulfónicos sustituidos, ácido naltalinsulfónico, ácido oxálico, ácido picroínico y ácidos C-H

ME



y, en general compuestos que contienen grupos ciano, nitro y/o metoxicarbonilo, a una temperatura de como máximo 160°C en presencia de N,O-bis(trimetil-silil)acetamida, y entonces, el compuesto formado se hidroliza en situ y el acido

5.  $\Delta^3$ -7-acilamido-desacetoxicefaloesporanico formado se aisla como tal o en forma de una sal.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean compuestos donde el grupo sililo de fórmula general VIb es un grupo trimetilsililo.

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplean compuestos donde el grupo sililo de fórmula general VIb es un grupo trimetilsililo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplean compuestos donde el grupo sililo de fórmula general XX es un grupo trimetilsililo.

15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la protección de la función carboxilo del sulfoxido de ácido 6-acilamido-penicilánico, empleado como producto de partida, se emplean compuestos de las fórmulas generales V, VIa, VIb, VII ó VIII del grupo  $(C_2H_5)_3SiBr$ ,  $PBr_3$ ,  $CH_3COBr$ ,  $(CH_3)_3SiBr$ ,  $C_6H_5COBr$ ,  $Cl_3C.COBr$ ,  $Cl_3C.COCl$ ,  $C_2H_5COBr$ ,  $COCl_2$ ,  $SOCl_2$ ,  $SOBr_3$ ,  $BBr_3$ ,  $AlBr_3$ ,  $SiBr_4$ ,  $GeBr_4$ ,  $SnBr_4$ ,  $PBr_5$ ,  $POBr_3$ ,  $PSBr_3$  y  $WBr_5$ .

20. 8.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque para la protección de la función carboxilo del sulfóxido de ácido 6-acilamido-penicilánico empleado como producto de partida, se emplean compuestos de las fórmulas generales V, VIa, VIb, VII o VIII del grupo  $(C_2H_5)_3SiBr$ ,  $PBr_3$ ,  $CH_3COBr$  y  $(CH_3)_3SiBr$ .

30. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

16 SET. 1975



racterizado porque la protección de la función carboxilo del sulfóxido de ácido 6-acilamido-penicilánico empleado como producto de partida se emplea bromuro oxalílico.

10.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque para la protección de la función carboxilo del sulfóxido de ácido 6-acilamido-penicilánico empleado como producto de partida se emplea bromuro oxalílico.

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la protección de la función carboxilo del sulfóxido de ácido 6-acilamido-penicilánico empleado como producto de partida se emplea cloruro tionílico, bromuro tionílico o cloruro p-toluenosulfonílico.

12.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido  $\Delta^3$ -7-acilamido-desacetoxicefalosporánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 66 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 SET. 1975  
Gist-BROCADES N.V.

J. GÓMEZ ACEDO Y C<sup>IA</sup> S<sup>CA</sup>  
p. Firmado: L. García Fernández

m/e