



412910

P.- 53.947

Case No F-2004 B
Takeda's case
59615

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.C. 14-4-75

Int. Cl.:	C07D/A61K
-----------	-----------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 3-DESACE
TOXICEFALOSPORINA"

(Clase Internacional C07d)

412910

29



El presente invento se refiere a un método mejorado para convertir penicilin-1-óxidos en derivados de 3-desacetoxicefalosporina.

Se ha encontrado por R.B. Morin y otros (J.A.C.S. 85, 1896 (1963)) que los penicilin-1-óxidos se transformaron por transposición en los derivados de 3-desacetoxicefalosporina correspondientes en presencia de ácido p-toluensulfónico. Este descubrimiento fue seguido por muchos propósitos de mejora en relación con parámetros tales como catalizadores, disolventes y condiciones de reacción. Particularmente con respecto a los catalizadores, han sido probados un cierto número de derivados de ácido fosfórico y ácido sulfónico. Sin embargo, en tanto que estos catalizadores ácidos son empleados únicamente, los rendimientos de reacción conseguibles son bajos y la proporción de subproductos es alta tanto en variedad como en cantidad. Por lo tanto, el aislamiento y purificación de los compuestos producidos, por ejemplo, está acompañado por mucha dificultad.

Recientemente se ha descrito que este tipo de transposición en derivados de 3-desacetoxicefalosporina fue efectuado en presencia de sales o complejos de bases nitrogenadas con valores de pK_b no más pequeño que 4 y ácidos en disolventes inertes para dar los compuestos buscados con el rendimiento de 37,7-76,5% (Chemical Abstracts 74 13172 k, German Offenlegungsschrift 2011376). La presencia de la base, no obs

412910



5 tante, favorece la degradación del material de partida y los compuestos buscados, así como la reacción de transposición, y por lo tanto, este método está acompañado por muchas clases de productos de degradación y subproductos inclusive impurezas coloreadas.

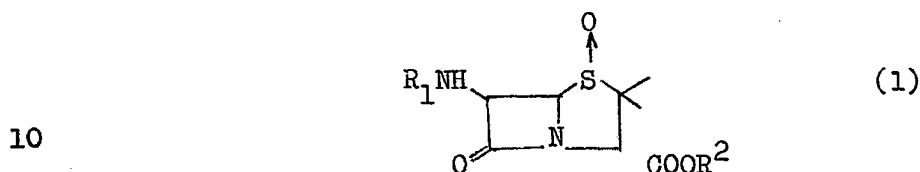
10 Los estudios exhaustivos acometidos por los autores del presente invento para superar estas dificultades han conducido al descubrimiento de que el rendimiento de la reacción de transposición puede ser mejorado de modo importante, efectuando la reacción en la presencia concomitante de catalizadores ácidos y sulfuros orgánicos. El procedimiento de acuerdo con este invento ofrece un cierto número de ventajas. Principalmente, el rendimiento de la reacción de transposición se aumenta; el método se facilita; la formación de subproductos, 15 ruptura del anillo de lactama, coloreamiento del producto, formación de peróxidos, degradación de los compuestos finales y de partida, la falta de estabilidad de la reacción y otros fenómenos indeseables son considerablemente suprimidos; el aislamiento del compuesto producido puro es tan fácil que no 20 se requiere ningún tratamiento posterior engorroso, etc.

25 Los penicilin-1-óxidos que han de ser empleados en la reacción de este invento pueden prepararse por oxidación convencional per se de penicilinas que están disponibles a bajo costo a partir de procedimientos de fermentación, tales como la penicilina G y la penicilina V, o de penicilinas semi



5 sintéticas que pueden sintetizarse fácilmente a partir de ácido 6-aminopenicilánico. Además, los óxidos anteriormente mencionados pueden prepararse ventajosamente mediante la oxidación de tales materiales compuestos con urea-peróxido de hidrógeno.

Así pues, estos penicilin-1-óxidos pueden representarse por la fórmula general.



(en donde R_1 es un grupo protector de un grupo amino tal como un grupo sililo o acilo; y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo carboxilo tal como un resto éster).

15 En la fórmula anterior (1), el grupo acilo puede ser cualquier grupo acilo adecuado tal como fenilacetilo, fenoxiacetilo, fenilglicilo, tienilacetilo, alfa-carboxifenilacetilo, ciclohexenilglicilo, beta-metilsulfoniletotoxicarbonilo o alfa-sulfofenilacetilo o similares. Otros grupos protectores
 20 pueden ilustrarse por grupos sililo (por ejemplo trimetilsililo, trifenilsililo, trimetoxisililo, trietoxisililo, etc), grupos silenilo (por ejemplo dimetilsilenilo, dietilsilenilo, dimetoxisilenilo, dietoxisilenilo, etc), trifenilmetilo, etc. El resto éster R^2 se ilustra por grupos comunes tales como metilo,
 25 etilo, trimetilsililo, dimetilsililo, metoximetilo, etoximetilo,

412910

29



metilmercaptometilo, beta-metilsulfonietilo, tricloroetilo, bencilo, nitrofenilo, benzhidrilo, fenacilo, tritilo, fenilo, etc., y generalmente son preferidos los restos que puedan ser fácilmente eliminados por hidrólisis o alcoholisis. Naturalmente el resto éster no necesita ser eliminado cuando el éster propiamente dicho es farmacológicamente activo. También, cuando los grupos acilo de la cadena lateral de los penicilín-1-óxidos contienen grupos amino, carboxilo, sulfo y/o hidroxilo, por ejemplo, existen casos en los cuales estos grupos reactivos de la cadena lateral son protegidos deseablemente mediante un procedimiento que es per se convencional.

La reacción de transposición de este invento se efectúa en presencia de catalizadores ácidos. Los catalizadores ácidos pueden seleccionarse generalmente a partir de catalizadores conocidos per se que aceleran la reacción de transposición. El catalizador ácido así empleado se ilustra por ácido fosfórico y sus derivados tales como ácido ortofosfórico, ácido polifosfórico, ácido pirofosfórico, ácido metanofosfónico, ácido etanofosfónico, ácido triclorometanofosfónico, ácido yodometanofosfónico, ácido bencenofosfónico, ácido bromobencenofosfónico, ácido nitrobencenofosfónico, fosfato de beta-yodoetilo, fosfato de beta-bromoetilo, fosfato de beta-metoxietilo, fosfato de beta,beta,beta-tricloroetilo, fosfato de 2-cloroetilo, fosfato de bencilo, fosfato de p-tolilo, fosfato de metilo, fosfato de etilo, fosfato de fenilo, fosfa

412910

29



to de 1-naftilo, fosfato de 2-naftilo etc.; derivados de áci
do sulfúrico tales como ácido 10-D-camforsulfónico, ácido
metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.; óxidos metá-
licos compuestos, tales como óxido de silicio-óxido de alumi
5 nio, óxido de silicio-óxido de boro, óxido de silicio-óxido
de magnesio, óxido de silicio-óxido de zirconio, óxido de alu
minio-óxido de boro, óxido de torio-óxido de silicio, óxido
de torio-óxido de aluminio, óxido de silicio-óxido de alumi
nio-óxido de zirconio, óxido de silicio-óxido de aluminio-
10 -óxido de magnesio, óxido de silicio-óxido de aluminio-óxido
de torio, zeolitas sintéticas, zeolitas naturales, arcillas
ácidas, caolín, bentonita, etc; complejos de compuestos (óxi
dos, hidróxidos, carbonatos y sales de ácidos orgánicos de
metales de los grupos II ó III, tales como magnesio, calcio,
15 bario, aluminio, etc., con derivados de ácido fosfórico o
ácido sulfúrico, sílice-ácido fosfórico; etc.

Al efectuar la reacción de este invento, tales ca-
talizadores ácidos se emplean en combinación con sulfuros or
gánicos. El peso molecular de los sulfuros es preferiblemente
20 hasta 500, deseablemente 220 y el átomo de azufre de los sul-
furos orgánicos tiene pares de electrones sin compartir y no
recibe impedimento estérico. Naturalmente, los sulfuros orgá
nicos deben no tener otro grupo funcional perjudicial para
la reacción de transposición deseada. Así, pueden emplearse
25 generalmente sulfuros de dialcohilo tales como sulfuro de

412910

29



dietilo, sulfuro de etil-n-propilo, sulfuro de etil-isopropilo, 1,2-dimetilmercaptoetano, 1,2-dimetilmercaptoetano, 1,2-dimercaptoetano, sulfuro de di-n-propilo, sulfuro de di-n-butili, sulfuro de n-butil-etilo, sulfuro de dodecil-metilo, 1,2-di-n-dodecilmercaptoetano, etc.; sulfuros cíclicos tales como sulfuro de tetrametileno, sulfuro de pentametileno, 1,4-ditiano, s-tritiano, etc.; sulfuros aromáticos tales como sulfuro de fenilmetilo, sulfuro de 2-tienil-etilo, sulfuro de difenilo, sulfuro de dibencilo, etc.; hidroxisulfuros o alcoxisulfuros tales como sulfuro de beta-hidroxietilmetilo, sulfuro de gamma-hidroxiopiletilo, sulfuro de beta-hidroxifenilo, tioglicol, sulfuro de gamma,gamma'-dihidroxiopropilo, 1,2-di-(2-hidroxietiltio)etano, sulfuro de delta-hidroxipentiletilo, sulfuro de 2-hidroxiopiletilo, sulfuro de beta,beta'-dietoxietilo, sulfuro de etiletoximetilo, etc; cetonas, ésteres y cianosulfuros tales como beta-etilmercaptoetil-metil-cetona, tiodiglicolato de dimetilo, tiodiglicolato de dietilo, sulfuro de 2,2'-dicianoetilo, etc; y pueden emplearse generalmente otros compuestos sulfurados tales como polímeros que contienen azufre, por ejemplo sulfuro de polipropileno. Aunque la reacción de transposición puede efectuarse en presencia de un gran exceso de los sulfuros, los sulfuros se emplean preferiblemente en cantidades que varían desde 2 a 10 veces la cantidad del catalizador de ácido fosfórico.

También es posible emplear un compuesto de una es-

412910

29



estructura tal que un sulfuro orgánico haya sido unido a un ácido, por ejemplo ésteres sulfurados de ácido fosfórico, tales como fosfato de beta-metilsulfinilpropilo, etc. Estos sulfuros pueden eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción
5 después de completar el alargamiento del anillo por procedimientos tales como lavado con agua, filtración, destilación y recristalización. Además, los sulfuros pueden emplearse de nuevo mediante destilación con los disolventes utilizados.

La cantidad eficaz del catalizador varía generalmente
10 te algo con los diferentes penicilin-1-óxidos. Generalmente, sin embargo, el catalizador de ácido fosfórico, por ejemplo, se emplea en una cantidad que corresponde a la mitad o menos y, preferiblemente, una veinteava parte a tres décimas partes de la cantidad de penicilin-1-óxido. El disolvente inerte a
15 emplear se ilustra por amidas (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.), carbamatos, (por ejemplo N,N-dimetil carbamato de metilo, N,N-dimetilcarbamato de etilo, etc.), dioxano, cetonas (por ejemplo metilisobutilcetona etc.), ésteres (por ejemplo acetato de isobutilo, acetato de n-butilo,
20 acetato de isopropilo, etc.), hidrocarburos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etc.), alcoholes (por ejemplo, isopropanol, terc.-butanol, sec-butanol, alcohol terc-amílico, alcohol sec-amílico, 3-pentanol, 3-metil-2-butanol, alcohol neopentílico, 4-metil-2-pentanol, etc.), éteres (por ejemplo,
25 éter dimetílico de dietilenglicol, dietoxietilenglicol, éter

412910



metil-n-amílico, éter etil-terc-amílico, éter n-propil-iso-butílico, éter isopropil-n-butílico, éter terc-butil-n-propílico, éter etil-n-amílico, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo cloruro de amilo, 1,1,2-tricloroetano, 1,1,1,2-
5 -tetracloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, 1,2-dicloropropano, clorobenceno, etc.), sulfolano, triamida de ácido hexametilfosfórico, etc., así como mezclas de tales disolventes.

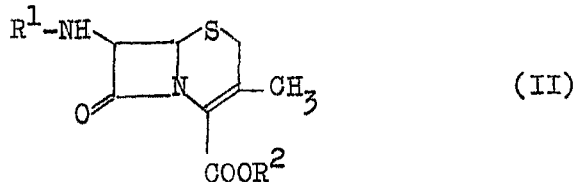
Aunque la reacción puede efectuarse generalmente en el margen de temperaturas de 80°C a 150°C, usualmente es
10 preferible realizar la reacción a 95°C a 125°C. La reacción se efectua preferiblemente hasta que se alcanza un rendimiento máximo es decir, generalmente durante 1 a 20 horas. La reacción puede efectuarse en el seno de corrientes de un gas inerte tal como gas nitrógeno pero el empleo de los sulfuros
15 en el presente procedimiento conduce a que no se necesiten tales condiciones en muchos casos. Cuando el disolvente es sometido a reflujo, el rendimiento de la reacción puede ser mejorado adicionalmente por interposición de un agente deshidratante (por ejemplo, tamices moleculares, óxido de bario,
20 óxido de calcio, etc.), en el paso de retorno del circuito de reflujo de modo que el agua producida como subproducto en el transcurso de la reacción sea eliminada del sistema de reacción. La deshidratación puede también realizarse por destilación azeotrópica de los disolventes y el agua.

25 Los derivados de 3-desacetoxicefalosporina que pue

412910



den ser producidos de la manera anterior pueden ilustrarse por ejemplo, por la fórmula general :



5

en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados que antes. Estos derivados (II) son antibióticos de una importancia considerable, y pueden, si se desea, ser convertidos en cefalosporinas todavía más potentes por procedimientos tales como interacilación, desacilación y subsiguiente acilación, desesterificación, etc.

10

Ha de entenderse que los Ejemplos siguientes se dan solamente para el fin de ilustración y no ha de entenderse como limitaciones de este invento, y que muchas variaciones pueden ser efectuadas sin apartarse del espíritu y alcance de este invento. En esta Memoria Descriptiva, "g", "ml", "cm", "mm", "m μ ", "IR", "RMN", "CCD", y "UV", representan "gramos", "mililitros", "centímetros", "milímetros", "milimicras", "espectro infrarrojo", "resonancia magnética nuclear", "cromatografía de capa delgada", y "espectro ultravioleta" respectivamente. Las temperaturas son todas sin corregir, y los porcentajes son todos referidos a una base de peso. El rendimiento en cada ejemplo se calcula como el del producto puro. Es decir, el rendimiento se calcula multiplicando el rendimiento

20

25

412910



bruto por la pureza del producto que se encuentra tanto por el método siguiente de CCD-UV como por cromatografía líquida.

Método CCD-UV:

5 Una solución del producto es puesta en forma de mancha sobre una placa de CCD (gel de sílice GF 254, vendida por E. Merck en Alemania con esta marca registrada, de 0,25 mm de espesor, y 20 x 20 cm) y se reveló con una mezcla de benceno, acetona y ácido acético (40:15:2). Después de secado
10 con aire, las manchas del compuesto objeto se reunieron y sometieron a extracción con etanol acuoso al 50 % empleando un separador centrífugo. La pureza se estimó a partir de la absorción UV del líquido sobrenadante a 260 m μ , empleando una relación lineal (curva de calibración) entre la cantidad man
15 chada y la absorbancia de un compuesto puro.

Cromatografía en fase líquida:

Empleando la cromatografía en fase líquida (columna ALC-202, fabricada por Waters Associates Co., de acero inoxidable de 3,16 mm de diámetro 2 metros de longitud, relleno: Corasil Type II (vendido por Waters Associates Co. con esta marca registrada), la muestra se eluyó en las condiciones de temperatura de la columna: 25°C y presión: 21 kg/cm² con una mezcla de 4 ml de etanol, 2 ml de ácido acético y 100 ml de líquido sobrenadante de una mezcla de n-hexano,
25 éter isopropílico, etanol y agua (3:20:5:4). La pureza se

412910

29



estimó a partir de la absorción UV a 254 m μ y el índice de refracción diferencial respecto a los del compuesto puro correspondiente.

EJEMPLO 1

5 En 100 ml de dioxano seco se disolvieron 0,40 g de sulfuro de dietilo y 0,12 g de ácido ortofosfórico. Luego se añadieron con agitación 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido. La mezcla se calentó a reflujo en corrientes de gas nitrógeno durante 15 horas. Después
10 de que la reacción había llegado a ser completa, se añadieron 0,4 g de carbonato de calcio, seguido por agitación vigorosa. La mezcla se filtró con ayuda de un coadyuvante de filtración (Hyflo Super-cel vendido por Johns-Manvilles Co. en Estados Unidos con esta marca registrada) y el filtrado se
15 concentró bajo presión reducida para cosechar cristales. Estos cristales se colocaron en un filtro de vidrio y se lavaron bien con agua, seguido por secado. La recristalización en acetona-éter de petróleo proporcionó 330 g de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxi
20 cefalosporánico (rendimiento 75,3 %). P. de F.: 157°C-159°C
IR(KBr): 3300, 1775, 1725, 1655, 1535cm⁻¹
RMN(CDCl₃): 2,16(3H), 2,90(3H), 3,33(2H), 3,40(2H), 3,60(2H),
4,65(2H), 4,94(1H), 5,66(1H), 6,70(1H), 7,16(5H)ppm.
CCD: Una mancha única.

25 Incidentalmente, el éster beta-metilsulfoniletílico



412910

co de penicilin-G-sulfóxido puede ser preparado, por ejemplo, por el método siguiente.

En 100 ml de cloruro de metileno seco se suspenden 35,0 g de penicilin-G-sulfóxido y a una temperatura de no más de 10°C se añaden 8,54 g de piridina. Luego, se añade gota a gota a 0-5°C una solución de 20,2 g de cloroformiato de beta-
5 -metilsulfoniletilo en 30 ml de cloruro de metileno seco.

Después de que la adición gota a gota ha sido completada, la mezcla se hace reaccionar a 0-5°C durante 30 minutos. Luego se añaden 80 ml de agua y 100 ml de cloruro de metileno.
10

Después de agitar bien, la mezcla se deja separar en capas, siendo recogida la capa de cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lavó con HCl a 5%, agua, y solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a 5% y agua (dos porciones de 50 ml cada una) en el orden mencionado.
15

Después de secar, el cloruro de metileno se separó por destilación a presión reducida y el residuo se recristalizó en metanol. El método produjo éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido. P. de F.: 137°C-138°C.
20

IR(KBr): 1783, 1765, 1690 cm^{-1}

RMN(CDCl_3) δ : 1,22(3H), 1,70(3H), 2,98(3H), 3,39(2H),
3,58(2H), 4,62(3H), 5,00(1H), 6,02(1H),
7,30(5H)ppm.

25



412910

EJEMPLO 2

En 100 ml de dioxano que contenía 0,45 g de sulfuro de isopropil-etilo y 0,1 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-
5 -G-sulfóxido. La solución se sometió a reflujo. El vapor condensado se guió a través de un cilindro de papel de filtro con óxido de bario antes de que retornara al reactor para eliminar el agua. El sistema de reacción se mantuvo bajo reflujo en corrientes de gas nitrógeno durante 15 horas. La mezcla de reacción así obtenida se enfrió y el dioxano y el sulfuro de isopropiletilo se separaron por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno y la solución se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 1% y cloruro de sodio acuoso (50 ml de cada uno)
10 en este orden. La solución se secó y el cloruro de metileno se separó por destilación a presión reducida, con lo cual se obtuvieron cristales pardoamarillentos. La recristalización en acetona-éter de petróleo proporcionó 3,52 g (80,4%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-
15 -3-desacetoxicefalosporánico.
20

EJEMPLO 3

En 90 ml de dioxano que contenía 0,86 g de sulfuro de dibencilo y 0,14 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido.
25

412910

29



Del mismo modo que en el Ejemplo 2, la mezcla de reacción se sometió a reflujo en corrientes de nitrógeno durante 12 horas mientras que se eliminaba el agua. Después de que la reacción había sido completada la mezcla se trató del mismo modo para obtener 3,02 g (69%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 4

En 80 ml de una mezcla de sec-butanol y tolueno (3:1) que contenía 0,50 g de 1,4-ditiano y 0,15 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 4,72 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-V-sulfóxido y la mezcla se sometió a reflujo en corriente de nitrógeno durante 18 horas mientras que el agua se eliminaba por un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 2 (temperatura interna 99°C). Después de que la reacción había sido completada, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, con lo cual se obtuvo un residuo sólido de color pardo-amarillo. Este sólido se lavó bien con agua, se secó y se recristalizó en acetona-n-hexano. El método proporciona 3,27 g de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico (72,0%). P. de F.: 158°C-160°C.

IR(KBr): 3350, 1775, 1730, 1700, 1530 cm^{-1}

RMN(d_6 -DMSO) δ : 2,15(3H), 3,00(3H), 3,46(4H), 4,63(4H),

25

5,10(1H), 6,8-7,4(5H)ppm.

412910

29



CCD: una mancha única.

EJEMPLO 5

En 60 ml de N,N'-dimetilcarbamato de metilo que
contenía 0,50 g de s-tritiano y 0,15 g de ácido ortofosfóric
5 co se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico
de penicilin-G-sulfóxido y la solución se dejó reaccionar en
corrientes de nitrógeno a 110 a 115°C durante 8 horas. Des-
pués de que la reacción había sido completada, el disolvente
se separó por destilación a presión reducida y el residuo se
10 trató del mismo modo que en el Ejemplo 2. El procedimiento
proporcionó 2,81 g (64,2%) de éster beta-metilsulfoniletílico
de ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 6

En 100 ml de dioxano se disolvieron 1,00 g de una
15 mezcla 3:1 (proporción molar) de beta-metilmercaptoetanol y
ácido ortofosfórico. Con agitación, se añadieron 4,56 g de
éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido y
la mezcla se hizo reaccionar y se trató del mismo modo que
en el Ejemplo 2. El método proporciona 3,38 g (77,2%) de és-
20 ter beta-metilsulfoniletílico de ácido 7-fenilacetamido-3-des
acetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 7

En 60 ml de N,N'-dimetilcarbamato de metilo se di-
solvió 1,00 g de una mezcla 4:1 (proporción molar) de beta-me-
25 tilmercaptoetanol y ácido ortofosfórico. Con agitación, se



412910

añadieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido y la mezcla se hizo reaccionar en corrientes de nitrógeno a 110-115°C durante 3 horas. Después de que la reacción había sido completada, la mezcla de reacción se trató por un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 5, con lo cual se obtuvieron 3,11 g (71,0%) de éster beta-metilsulfoniletílico de ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 8

En 80 ml de una mezcla (7:3) de alcohol-sec-amílico y tolueno que contenían 0,72 g de sulfuro de gamma-hidroxi-propil-etilo y 0,46 de fosfato de tricloroetilo, se disolvieron 4,72 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-V-sulfóxido y la mezcla resultante se sometió a reflujo en corrientes de gas nitrógeno durante 10 horas mientras que el agua se eliminó del mismo modo que en el Ejemplo 2 (temperatura interna 106°C). Después de que la reacción había sido completada, la mezcla de reacción se trató por un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 4. El método proporciona 3,20 g (69,8%) de éster beta-metilsulfoniletílico de ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 9

En 200 ml de dioxano se disolvieron 2,0 g de una mezcla (4:1, proporción molar) de tioglicol y ácido ortofosfórico. Con agitación se añadieron 9,12 g de éster beta-metil



412910

sulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido y la mezcla se hizo reaccionar y se trató del mismo modo que en el Ejemplo 2. El método proporciona 7,19 g (82,1%) de éster beta-metilsulfoniletílico de ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

5

EJEMPLO 10

En 200 ml de dioxano se disolvieron 2,0 g de una mezcla (5:1, proporción molar) de tiodiglicol y ácido ortofosfórico, seguido por la adición de 9,12 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido. La mezcla se hizo reaccionar y se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 2. El método proporciona 6,98 g (79,8%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

10

15

EJEMPLO 11

Una mezcla que comprendía 2,32 g de una mezcla 6:1 de tiodiglicol y ácido ortofosfórico, 9,12 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido y 200 ml de dioxano se hizo reaccionar durante 14 horas y el producto de reacción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 2. El método proporciona 7,05 g (80,5%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

20

25

EJEMPLO 12

Una mezcla que comprendía 9,12 g de éster beta-metil

412910

29



5 sulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,46 g de tiodigli
col, 0,72 g de fosfato de tricloroetilo y 200 ml de dioxano
se hizo reaccionar durante 15 horas y el producto de reac-
ción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejem-
plo 2. El método proporciona 6,88 g (78,6%) de éster beta-me-
tilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxice-
falosporánico.

EJEMPLO 13

10 En 200 ml de éter dimetílico de dietilenglicol (di-
glime) se disolvieron 2,0 g de una mezcla de 4:1 de tiodigli-
col y ácido ortofosfórico, seguido por la adición de 9,12 g
de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido.
La mezcla se hizo reaccionar a 110°C-115°C durante 8 horas y
el producto de reacción se trató posteriormente del mismo mo-
15 do que en el Ejemplo 2. El método proporciona 6,04 g (69,9%)
de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-
-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 14

20 En 180 ml de dioxano que contenía 1,34 g de 1,2-di-
-(2'-hidroxietiltio)etano y 0,31 g de ácido ortofosfórico, se
disolvieron 9,12 g de éster beta-metilsulfoniletílico de pe-
nicilin-G-sulfóxido y la mezcla se sometió a reflujo.

25 La reacción se efectuó en corrientes de nitrógeno
durante 15 horas mientras que el agua se eliminaba del mismo
modo que en el Ejemplo 2. Después de que la reacción había

412910



sido completada, el dioxano se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en 400 ml de cloruro de metileno. La solución se lavó con una solución acuosa al 1% de hidrogenocarbonato de sodio y, luego, con cloruro de sodio acuoso. Después se secó la solución de cloruro de metileno, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para cosechar cristales blanco-amarillentos. Los cristales se recristalizaron en acetona-éter de petróleo. Las aguas madres se concentraron y se cromatografiaron en columnas sobre gel de sílice para aislar el compuesto de cefem. El método proporciona 7,41 g (84,6%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-cefalosporánico.

EJEMPLO 15

Una mezcla de 9,12 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,72 g de 1,2-di(2'-hidroxietiltio)etano, 0,16 g de ácido ortofosfórico y 80 ml de dioxano se hizo reaccionar y se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 14. El método proporciona 7,48 g (85,4%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 16

En 100 ml de éter dietílico de etilenglicol que contenía 0,72 g de 1,2-di(2'-hidroxietiltio)etano y 0,15 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 3,80 g de éster metílico de penicilin-V-sulfóxido, y la solución resultante se hizo

412910



reaccionar en corrientes de nitrógeno a 110-115°C durante 8 horas. Después de que la reacción había sido completada, la mezcla de reacción se trató posteriormente por un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 2, y se recristalizó en metanol. El método proporciona 2,68 g (74,1%) de éster metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico. P. de F.: 141-142°C.

IR(KBr): 1775, 1725, 1670cm⁻¹

RMN(CDC1₃) δ : 2,14(3H), 3,15(1H, 18Hz), 3,55(1H, 18Hz),
3,83(3H), 4,58(2H), 5,00(1H, 4,8Hz), 5,84 (1H,
4,8 y 9,2 Hz), 6,84-7,55(6H) ppm.

EJEMPLO 17

En 80 ml de una mezcla 7:3 de alcohol sec-amílico y tolueno que contenía 0,72 g de 1,2-di(2'-hidroxietilitio)etano y 0,15g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido y la solución resultante se hizo reaccionar durante 10 horas y se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 8. El método proporciona 3,13 g (71,4%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 18

En 50 ml de dioxano que contenían 0,37 g de tioanisol y 0,10 g de ácido ortofosfórico se disolvieron 3,80 g de éster metílico de penicilin-V-sulfóxido. La solución resultante

412910



se hizo reaccionar y se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 2. El método proporciona 2,48 g (68,5%) de éster metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

5

EJEMPLO 19

En 50 ml de dioxano que contenían 0,37 g de 1,2-di-(metilmercapto)etano y 0,10 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 3,80 g de éster metílico de penicilin-V-sulfóxido. La solución resultante se hizo reaccionar y se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 2. El método proporciona 3,08 g (85,1%) de éster metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

10

EJEMPLO 20

En 50 ml de dioxano que contenían 0,54 g de tiodiglicolato de dimetilo y 0,1 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 3,80 g de éster metílico de penicilin-V-sulfóxido y la solución resultante se hizo reaccionar y se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 2. El método proporciona 2,35 g (64,9%) de éster metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

15

20

EJEMPLO 21

(1) En 200 ml de dioxano se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido y 0,196 g de ácido ortofosfórico y la mezcla se sometió a reflujo en corriente de nitrógeno durante 18 horas, y en donde el vapor

25



412910

condensado se guió a través de un cilindro de papel de filtro relleno con óxido de bario antes de que retornara al reactor para eliminar el agua. La mezcla de reacción así obtenida se enfrió y el dioxano se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno y la solución se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 1% y agua en este orden. La solución se secó y el cloruro de metileno se separó por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso, el cual se sometió a cromatografía en columna rellena con gel de sílice y se eluyó con cloruro de metileno-acetato de etilo (1:3). Del eluato, se obtuvieron 2,10 g (45,9%) de éster beta-metilsulfonil etílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

15 (2) Empleando 45,6 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,77 g de fosfato de piridinio y 1 litro de dioxano, se repitió el método anterior (1) para obtener 32,8 g (74,8%) de éster beta-metilsulfoniletílico de ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

20 (3) Empleando 45,6 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 6,35 g de sulfuro de di-n-propilo, 0,98 g de ácido ortofosfórico y 1 litro de dioxano, se repitió el método anterior (1) para obtener 37,4 g (85,4%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-
25 -desacetoxicefalosporánico.



412910

EJEMPLO 22

En 50 ml de dioxano que contenían 0,96 g de sulfuro de gamma-hidroxi-propiletilo y 0,19 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido y la solución resultante se sometió a reflujo. En corrientes de gas nitrógeno, la reacción se efectuó durante 14 horas mientras el agua se eliminó del circuito de reflujo con óxido de calcio. Después de que la reacción había sido completada el dioxano se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno, seguido por lavado con hidrogenocarbonato de sodio al 1% y, luego, con cloruro de sodio (50 ml de cada uno). La solución se secó y el cloruro de metileno se separó por destilación a presión reducida, con lo cual se obtuvieron cristales amarillos. Estos cristales se recrystalizaron en acetona-éter de petróleo. Las aguas madres se trataron del mismo modo que en el Ejemplo 14. El método proporciona 3,64 g (83,1%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 23

En 50 ml de una mezcla (3:1) de sec-butanol y clorobenceno que contenía 0,96 g de sulfuro de gamma-hidroxi-propil-metilo y 0,23 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, seguido por reflujo (P. de eb. : 105°C). La reacción



412910

se efectuó y el producto de reacción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 22. El método proporciona 3,06 g (69,9%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

5

EJEMPLO 24

En 50 ml de dioxano que contenían 0,84 g de sulfuro de gamma-gamma'-dihidroxipropilo y 0,16 g de ácido ortofosfórico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido y la solución se sometió a reflujo. La reacción se efectuó durante 16 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 22. El método proporciona 3,72 g (84,9%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

15

EJEMPLO 25

(1) En 110 ml de una mezcla (7:4) de 1,1,2,2-tetracloroetano y terc-butanol, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,90 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,16 g de ácido ortofosfórico. La solución se calentó a reflujo (temperatura interna 106°C). El vapor condensado se guió a través de un secador (óxido de calcio, tamiz molecular, etc.) antes de que retornara al reactor para eliminar el agua. El sistema de reacción se mantuvo bajo reflujo en corrientes de gas nitrógeno durante 12 horas. Después de que la reacción había sido completada, el disolvente

412910



se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno y la solución se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 1% y cloruro de sodio acuoso en este orden. La solución se secó y el cloruro de metileno se separó por destilación a presión reducida, con lo cual se obtuvo un residuo sólido amarillento. Este sólido se recrystalizó en acetona-éter de petróleo. Las aguas madres se concentraron y se cromatografiaron en columna sobre gel de sílice. El método proporciona 3,69 g (rendimiento 84,2%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

(2) Se repitió el mismo método anterior (1) excepto que no se empleó sulfuro de di-n-propilo dando 1,76 g (40,2%) del éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

(3) Empleando 0,29 g de fosfato de piridinio en lugar de 0,90 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,16 g de ortofosfato, se repitió el método anterior (1) dando 2,88 g (65,7%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 26

En 100 ml de una mezcla (7:4) de 1,1,2,2-tetracloroetano y terc-butanol, se calentaron a reflujo una mezcla de 4,72 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-V-sulfóxido, 0,85 g de 1,4-ditiano y 0,20 g de ácido metano-sulfónico.



412910

La solución se hizo reaccionar durante 15 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 25 (1). El método proporciona 2,92 g (64,3%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desace
5 toxicefalosporánico.

EJEMPLO 27

En 120 ml de una mezcla (1:1) de 1,1,2,2-tetracloro
etano y alcohol amílico se disolvieron 4,56 g de éster beta-
-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,0 g de sul
10 furo de di-n-propilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la so
lución se llevó a reflujo (temperatura interna 118°C). La re
acción se efectuó durante 4 horas y la mezcla de reacción se
trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 25 (1).
El método proporciona 3,80 g (86,7%) de éster beta-metilsul-
15 foniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalos-
poránico.

EJEMPLO 28

En 100 ml de una mezcla (1:1) de 1,1,2,2-tetracloro-
roetano y alcohol terc-amílico, se disolvieron 4,56 g de és-
20 ter beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,45 g
de fosfato de sílice (polvo de P/Si = 1 que contenía 50% de
agua) y 0,75 g de sulfuro de pentametileno y la solución se
sometió a reflujo. La reacción se efectuó durante 5 horas
del mismo modo que el Ejemplo 25 (1). Después de que la reac
25 ción había sido completada la mezcla se filtró con ayuda de



412910

Hyflo Super-cel. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trató de la misma manera que en el Ejemplo 25 (1). El método proporciona 3,68 g (84,0%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxi
5 cefalosporánico.

EJEMPLO 29

En 1,2 litros de una mezcla (1:1) de 1,1,2,2-tetracloroetano y alcohol terc-amílico se disolvieron 45,6 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido,
10 10,5 g de sulfuro de di-n-propilo y 1,70 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo. La reacción se efectuó durante 5 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 25 (1). El método proporciona 38,3 g (87,4%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.
15

EJEMPLO 30

En 100 ml de una mezcla (7:3) de 1,1,2,2-tetracloroetano y alcohol isopropílico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,95 g
20 de sulfuro de di-n-propilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 107°C). La reacción se efectuó durante 12 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente de la misma manera que en el Ejemplo 25 (1). El método proporciona 3,14 g (71,1%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desace
25



412910

toxicefalosporánico.

EJEMPLO 31

En 100 ml de una mezcla (7:3) de 1,1,2,2-tetracloroetano y sec-butanol, se disolvieron 4,56 g de éster beta-

5 -metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,20 g de tiodiglicolato de etilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 115°C). La reacción se efectuó durante 6 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 25 (1). El método proporciona 2,94 g (67,2%) de éster

10 beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 32

En 120 ml de una mezcla (1:1) de 1,1,2,2-tetracloroetano y alcohol terc-amílico, se disolvieron 6,22 g de éster

15 beta-metilsulfoniletílico del ácido 6- γ -D-N-(beta-metilsulfoniletotoxicarbonil)-fenilglicilamido γ penicilánico-1-óxido, 0,83 g de sulfuro de n-propiletilo y 0,16 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo.

La reacción se efectuó durante 8 horas y se trató del mismo modo que en el Ejemplo 25 (1). La solución resultante se sometió a cromatografía empleando una columna de gel de sílice y se eluyó con una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo (1:3). El método proporciona 4,35 g (72,1%)

25 de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7- γ -D-N-(beta-



412910

-metilsulfoniletotoxicarbonil)-fenilglicilamido7-3-desacetoxi-
cefalosporánico.

IR (disco de KBr): 1778, 1727, 1695, 1665, 1535 cm^{-1}

RMN(d_6 -DMSO): δ 2,04(3H), 2,97(6H), 3,40(6H), 4,42(4H),

5 5,13(1H), 5,46(2H), 7,30(5H), 7,95(1H),

9,16(1H) ppm

EJEMPLO 33

En 110 ml de una mezcla (7:3) de 1,1,1,2-tetraclo-
roetano y terc-butanol, se disolvieron 4,06 g de éster terc-
10 -butílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,10 g de sulfuro de di-
-n-butilo y 0,16 g de ácido ortofosfórico y la solución se
sometió a reflujo. La reacción se efectuó durante 16 horas y
la mezcla de reacción se trató del mismo modo que en el Ejem-
plo 25(1). El método proporciona 2,99 g (79,2%) de éster terc-
15 -butílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporá-
nico. P. de F. 139-144°C.

IR(Disco de KBr): 3300, 1770, 1713, 1658, 1540 cm^{-1}

RMN(CDCl_3): δ 1,50(9H), 2,08(3H), 3,30(2H), 3,80(2H),

4,89(1H), 5,76(1H), 7,10(1H), 7,27(5H) ppm.

20

EJEMPLO 34

En 120 ml de una mezcla (1:1) de 1,1,2-tricloroeta-
no y alcohol terc-amílico, se disolvieron 4,56 g de éster be-
ta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,0 g de
sulfuro de di-n-propilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la
25 solución se sometió a reflujo (temperatura interna 105°C).



412910

La reacción se efectuó durante 13 horas del mismo modo que en el Ejemplo 25(1). El método proporciona 3,53 g (80,6%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

5

EJEMPLO 35

En 120 ml de una mezcla (1:1) de 1,1,2-tricloroetano y alcohol terc-amílico, se disolvieron 4,98 g de éster beta,beta,beta-tricloroetílico de penicilin-V-sulfóxido, 1,15 g de sulfuro de dibencilo y 0,38 g de ácido D-camfor-10-sulfónico y la solución se sometió a reflujo. La reacción se efectuó durante 13 horas del mismo modo que en el Ejemplo 25(1). Después de que la reacción había sido completada el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 1% y agua en este orden. La solución se secó y el cloruro de metileno se separó por destilación. El residuo se sometió a cromatografía empleando una columna de gel de sílice y se eluyó con una mezcla de cloruro de metileno y éter (1:1). El método proporciona 2,94 g de éster beta,beta,beta-tricloroetílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico. P. de F.: 114-116°C.

10

15

20

IR(disco de KBr): 1786, 1742, 1690 cm^{-1}

RMN(CDCl_3): δ 2,19(3H), 3,37(2H), 4,56(2H), 4,8-5,2(3H),

5,83(1H), 6,8-7,6(6H) ppm.

412910 29.11.13



EJEMPLO 36

En 110 ml de una mezcla (7:4) de 1,1,2-tricloroetano y 3-pentanol se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,90 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,17 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 112°C). La reacción se efectuó durante 8 horas y la mezcla de reacción se trató del mismo modo que en el Ejemplo 25(1). El método proporciona 3,38 g (77,2%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 37

En 100 ml de una mezcla (7:3) de 1,1,2-tricloroetano y sec-butanol, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,0 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,19 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 105°C). La reacción se efectuó durante 3 horas y la mezcla de reacción se trató de la misma manera que en el Ejemplo 25(1). El método proporciona 2,77 g (63,2%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 38

El 140 ml de una mezcla (4:3) de 1,2-dicloropropano y alcohol terc-amílico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,95 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,20 g de ácido ortofosfórico y la

412910

29



solución se sometió a reflujo (temperatura interna 98°C). La
reacción se efectuó durante 19 horas y la mezcla de reacción
se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo
25(1). El método proporciona 3,30 g (72,9%) de éster beta-
5 -metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxi
cefalosporánico.

EJEMPLO 39

En 100 ml de una mezcla (7:3) de 1,2-dicloropropano
y 3-pentanol, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfo
10 niletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,0 g de sulfuro de di-
-n-propilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la solución se
sometió a reflujo (temperatura interna 100°C). La reacción se
efectuó durante 15 horas y la mezcla de reacción se trató
posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 25(1). El mé
15 todo proporciona 2,57 g (58,6%) de éster beta-metilsulfonil-
etílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporáni
co.

EJEMPLO 40

En 110 ml de una mezcla (7:4) de 1,2-dicloropropano
y alcohol sec-amílico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-
20 -metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,10 g de sul
furo de di-terc-butilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la
solución se sometió a reflujo (temperatura interna 103°C).
La reacción se efectuó durante 11 horas y la mezcla de reac-
25 ción se trató posteriormente de la misma manera que en el

412910



Ejemplo 25(1). El método proporciona 2,71 g (61,8%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 41

5 (1) En 140 ml de alcohol terc-amílico, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,10 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,20 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo. La reacción se efectuó durante 15 horas y la mezcla de reacción se trató
10 posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 25(1). El método proporciona 3,31 g (75,8%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

(2) Se repitió el método anterior sin emplear sulfuro
15 de di-n-propilo dando 1,64 g (37,5%) del compuesto deseado.

EJEMPLO 42

En 100 ml de alcohol terc-amílico se disolvieron 4,16 g de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 6-(alfa-cloroacetamido)-penicilánico-1-óxido, 0,85 g de sulfuro de
20 etil-n-propilo y 0,16 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo. La reacción se efectuó durante 15 horas del mismo modo que en el Ejemplo 25(1) y la mezcla de reacción se trató posteriormente por un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 35. El método proporciona 2,79 g (70,2%)
25 de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-(alfa-cloro-



412910

acetamido)-penicilánico.

EJEMPLO 43

En 200 ml de una mezcla (3:2) de N,N'-dimetilcarbamato de metilo y benceno, se disolvieron 9,12 g de éster beta-
5 -metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,80 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,32 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 105°C). La reacción se efectuó durante 10 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente de la misma manera que en el Ejemplo
10 25(1). El método proporciona 7,05 g (80,6%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 44

En 240 ml de una mezcla (1:1) de N,N'-dimetilcarbamato de metilo y terc-butanol, se disolvieron 9,12 g de éster
15 beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,80 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,32 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 101°C). La reacción se efectuó durante 11 horas del mismo modo que
20 en el Ejemplo 25(1). El método proporciona 7,19 g (82,1%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 45

En una mezcla (1:1) de N,N'-dimetilcarbamato de metilo y alcohol terc-amílico se disolvieron 4,56 g de éster
25

412910



beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,0 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 117°C).

5 La reacción se efectuó durante 4 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 25(1). El método proporciona 3,56 g (81,3%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 46

10 En 100 ml de una mezcla (3:2) de N,N'-dimetilcarbamatato de etilo y benceno, se disolvieron 4,56 g del éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,85 g de sulfuro de etil-n-propilo y 0,19 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo. La reacción se efectuó durante 8 horas, y la mezcla de reacción se trató posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 25(1). El método proporciona 3,38 g (77,2%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 47

20 En 120 ml de una mezcla (1:1) de acetato de n-butilo y alcohol terc-amílico se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,90 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,17 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 110°C). Del mismo modo que en el Ejemplo 25(1), la reacción se efectuó



412910

durante 11 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente. El método proporciona 3,62 g (82,6%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

5

EJEMPLO 48

En 100 ml de una mezcla (1:1) de N,N'-dimetilcarbamato de etilo y terc-butanol, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 1,05 g de sulfuro de di-n-butilo y 0,17g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo. Del mismo modo que en el Ejemplo 25(1), la reacción se efectuó durante 8 horas para obtener 3,51 g (80,1%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

10

EJEMPLO 49

En 140 ml de alcohol terc-amílico se disolvieron 4,72 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-V-sulfóxido, 1,10 g de sulfuro de di-terc-butilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo. De la misma manera que en el Ejemplo 25(1)., la reacción se efectuó durante 15 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente. El método proporciona 3,47 g (76,2%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

15

20

EJEMPLO 50

En 100 ml de una mezcla (2:2:1) de 1,2-dicloroetano,

25



412910

alcohol sec-amílico y tolueno, se disolvieron 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido, 0,90 g de sulfuro de di-n-propilo y 0,18 g de ácido ortofosfórico y la solución se sometió a reflujo (temperatura interna 101°C). De la misma manera que en el Ejemplo 25(1), la reacción se efectuó durante 16 horas y la mezcla de reacción se trató posteriormente. El método proporciona 2,81 g (64,1%) de éster beta-metilsulfoniletílico del ácido 7-fenilacetamido-3-desacetoxi cefalosporánico.

10

EJEMPLO 51

(1) Se repitió el método descrito en el Ejemplo 21(1) excepto que se emplearon 3,80 g de éster metílico de penicilin-V-sulfóxido en lugar de 4,56 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido dando 1,66 g (46%) de éster metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

15

(2) Se repitió el método descrito en el Ejemplo 21(2) excepto que se emplearon 38,0 g de éster metílico de penicilin-V-sulfóxido en lugar de 45,6 g de éster beta-metilsulfoniletílico de penicilin-G-sulfóxido dando 26,4 g (73%) de éster metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

20

(3) Se repitió el método descrito en el Ejemplo 21(3) excepto que se emplearon 38,0 g de éster metílico de penicilin-V-sulfóxido en lugar de 45,6 g de éster beta-metilsulfo-

25

412910



niletílico de penicilin-G-sulfóxido dando 30,4 g (85%) de éster metílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón el 23 de Marzo de 1972, bajo el Nº 29459/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

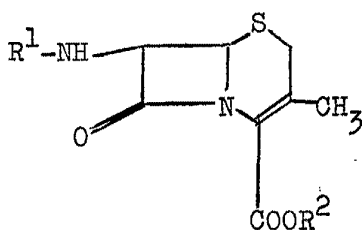
10

REIVINDICACIONES

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

15

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de 3-desacetoxicefalosporina de la fórmula general:

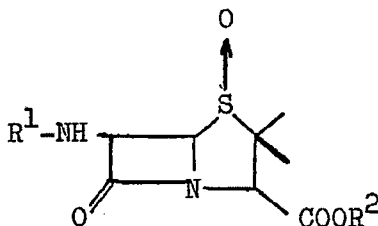


20

en donde R¹ representa un grupo protector del grupo amino y R² representa hidrógeno o un grupo protector del grupo carboxilo, que comprende calentar un penicilin-1-óxido de la fórmula general:

25

20.5.73



5

en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados que antes, en la presencia concomitante de un sulfuro orgánico y de un catalizador ácido en un disolvente orgánico inerte.

10 2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en donde el grupo protector del grupo amino es un grupo acilo.

3a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1a y 2a, en donde el sulfuro orgánico tiene un peso molecular de hasta 500.

15 4a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1a y 2a, en donde el sulfuro orgánico se selecciona del grupo que consiste en sulfuros de dialcohilo, sulfuros cíclicos, sulfuros aromáticos, hidroxisulfuros o alcoxisulfuros.

20 5a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1a y 2a, en donde el sulfuro orgánico es un sulfuro de dialcohilo.

25 6a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5a, en donde el sulfuro de dialcohilo es sulfuro de dietilo.

412910



7^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5^a, en donde el sulfuro de dialcoholo es sulfuro de etil-n-propilo.

5 8^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5^a, en donde el sulfuro de dialcoholo es sulfuro de etil-isopropilo.

9^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5^a, en donde el sulfuro de dialcoholo es 1,2-dimetilmercaptoetano.

10 10^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5^a, en donde el sulfuro de dialcoholo es sulfuro de di-n-propilo.

15 11^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5^a, en donde el sulfuro de dialcoholo es sulfuro de di-terc-butilo.

12^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5^a, en donde el sulfuro de dialcoholo es sulfuro de di-n-butilo.

20 13^a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a y 2^a, en donde el sulfuro orgánico es un sulfuro cíclico.

14^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13^a, en donde el sulfuro cíclico es sulfuro de penta-metileno.

25 15^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-

20.5.73

412910

29



cación 13^a, en donde el sulfuro cíclico es 1,4-ditiano.

16^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13^a, en donde el sulfuro cíclico es tritiano.

5 17^a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a y 2^a, en donde el sulfuro orgánico es un sulfuro aromático.

18^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17^a, en donde el sulfuro aromático es tíoanisol.

10 19^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17^a, en donde el sulfuro aromático es sulfuro de difenilo.

20^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17^a, en donde el sulfuro aromático es sulfuro de dibencilo.

15 21^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17^a, en donde el sulfuro aromático es sulfuro de 2-tienil-etilo.

20 22^a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a y 2^a, en donde el sulfuro orgánico es un hidroxisulfuro.

23^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22^a, en donde el hidroxisulfuro es sulfuro de beta-hidroxi-etil-metilo.

25 24^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22^a, en donde el hidroxisulfuro es sulfuro de gamma-hi

20.5.73

412910

29



droxipropil-etilo.

25a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22a, en donde el hidroxisulfuro es sulfuro de beta-hidroxietil-fenilo.

5 26a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22a, en donde el hidroxisulfuro es tio-diglicol.

27a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22a, en donde el hidroxisulfuro es sulfuro de beta, beta'-dihidroxietilo.

10 28a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22a, en donde el hidroxisulfuro es sulfuro de gamma, gamma'-dihidroxipropilo.

15 29a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22a, en donde el hidroxisulfuro es sulfuro de 2-hidroxipropil-etilo.

30a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1a y 2a, en donde el sulfuro orgánico es un alcoxisulfuro.

20 31a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30a, en donde el alcoxisulfuro es sulfuro de beta, beta'-dietoxietilo.

32a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30a, en donde el alcoxisulfuro es sulfuro de etil-etoximetilo.

25 33a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindi

20.5.73

412910



caciones 1ª y 2ª, en donde el sulfuro orgánico es beta-etil-
mercaptoetil-metil-cetona.

5 34ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindi-
caciones 1ª y 2ª, en donde el sulfuro orgánico es tioglicol-
lato de dimetilo.

35ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindi-
caciones 1ª y 2ª, en donde el sulfuro orgánico es éster die-
tílico de tioglicol.

10 36ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindi-
caciones 1ª y 2ª, en donde el sulfuro orgánico es sulfuro de
2,2'-dicianoetilo.

37ª.- Un procedimiento para preparar derivados de
3-desacetoxicefalosporina.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

29 MAYO 1973

P.A.

20

Alberto de Elizaburu
Per Federa

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name "Alberto de Elizaburu".

25

20.5.73
MJJ