



IND. CL. CO7D

F.C. 28-11-75

414645

414645

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 EAST McCARTY STREET/INDIANAPOLIS/

INDIANA/ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA CONVERTIR UN

PENICILINSULFOXIDO EN UNA DESACETO

XICEFAIOSPORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 252 078 del 10.5.72 y

" " 349 876 " 12.4.73

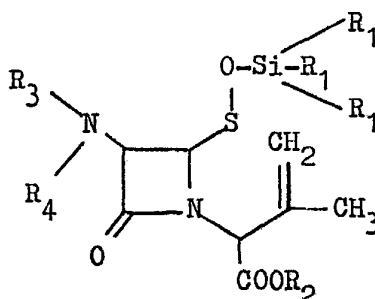
414645



1 Esta invención proporciona un procedimiento para la
 conversión de un penicilinsulfóxido en una desacetocefalosporina, que consiste en calentar el penicilinsulfóxido
 en un disolvente inerte, sustancialmente anhidro, a una tem
 5 peratura de unos 75° a 150°C, en presencia de un agente sililante y simultánea o posteriormente tratar la mezcla de
 reacción en un medio ácido.

También esta invención proporciona ésteres silílicos de azetidín-2-sulfenatos de fórmula II

10

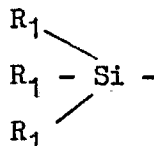


15

20

25

donde cada grupo R₁ representa independientemente alquilo C₁-C₄ o fenilo; R₂ es alquilo C₁-C₆, 2,2,2-trihaloetilo, 2-yodoetilo, bencilo, nitrobencilo, tetrahidropiranilo, 9-fluorenilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bi-(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, benzohidrilo, benciloximetilo, alcanoil-(C₂-C₆)oximetilo, alcanoil C₂-C₄, fenacilo o un radical de fórmula



30

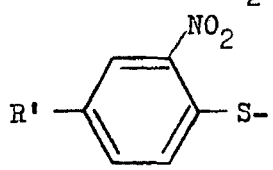
donde cada grupo R₁ es el definido anteriormente; R₃ es hidrógeno y R₄ es alcanoil C₁-C₈; azidoacetilo; cianoaceti-



414645

1 lo; haloacetilo; $\text{Ar}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ donde Ar es fenilo, tienilo, fu-
 5 rilo, pirrolilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyen-
 tes seleccionados entre el grupo formado por flúor, cloro,
 bromo, yodo, trifluormetilo, aciloxi C_1-C_3 , $-\text{OSi}(\text{R}_1)_3$,
 alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano y nitro; $\text{Ar}'-\text{Y}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,
 donde Ar' es fenilo, piridilo o fenilo sustituido como el
 definido anteriormente e Y es oxígeno o azufre; $\text{Ar}-\underset{\text{B}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,
 donde Ar es el definido anteriormente y B es aciloxi C_1-C_3 ,
 10 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OSi}(\text{R}_1)_3$, carboxilo esterificado, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$ o $-\text{NHR}$ donde
 R es benciloxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)carbonilo, cicloal-
 coxicarbonilo, trifenilmetilo, $\text{CH}_3\overset{\text{C}}{=}\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$, 2,2,2-tri-
 cloroetoxicarbonilo o $-\text{Si}(\text{R}_1)_3$, donde R_1 es el definido an-
 teriormente; (3-sidnon)alcanoilo C_2-C_3 ;

15



20

donde R' es hidrógeno o metoxi; 2-(1H-tetrazol-1-il)aceti-
 lo; o R_3 y R_4 unidos al átomo de nitrógeno al que están en-
 lazados forman un radical ftalimido, un radical imido cícli-
 co de un ácido dicarboxílico C_3-C_{12} , 2,2-dimetil-5-oxo-4-
 fenilimidazolidin-1-ilo o 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-
 fenilimidazolidin-1-ilo.

25

La producción semisintética de antibióticos de 7-acil-
 amidodesacetoxicefalosporina a partir de una penicilina ini-
 cial ha adquirido una importancia excepcional desde el adve-
 nimiento de la invención de Morin y Jackson (patente esta-
 dounidense n° 3.275.626), quienes describen y reivindican
 un procedimiento para la conversión de un éster de penici-
 30



1 linsulfóxido en un éster de ácido desacetoxicefalosporánico.
Posteriormente, se han introducido mejoras en este procedi-
miento de Morin-Jackson. Robin D.G. Cooper encontró que
el uso de ciertos disolventes de carboxamida terciaria
5 (patente inglesa nº 1.204.972) o de ciertos disolventes de
sulfonamida terciaria (patente inglesa nº 1.204.394) diri-
gía la trasposición térmica de los ésteres de penicilinsul-
fóxido más específicamente hacia la producción de los corres-
pondientes ésteres de desacetoxicefalosporina y permitía el
10 uso de temperaturas más bajas. Hatfield (patente estadouni-
dense nº 3.591.585) mejoró las contribuciones de Cooper ha-
llando que la conversión de un éster de penicilinsulfóxido
en un éster de desacetoxicefalosporina por calentamiento
bajo condiciones ácidas, en presencia de un disolvente de
15 carboxamida terciaria, puede ser mejorada todavía más efec-
tuando la reacción en presencia de un ácido sulfónico y de
un medio para separar o inactivar el agua presente en la
mezcla de reacción.

El mecanismo postulado en la patente estadounidense
20 nº 3.275.626 para la conversión del éster de penicilinsul-
fóxido en un éster de ácido desacetoxicefalosporánico es
la formación de un ácido sulfénico que implica la escisión
del enlace S-C₂. Este mecanismo ha sido establecido ahora
concluyentemente y además se ha demostrado (R.D.G. Cooper,
25 J.A.C.S., 92, (1970), págs. 5010-5011) que, bajo las con-
diciones de reacción, se establece un equilibrio térmico
entre el sulfóxido de partida y el ácido sulfénico interme-
dio. Un hecho que sería ventajoso para realizar la conver-
sión deseada de un penicilinsulfóxido o de un derivado del
30 mismo en su correspondiente derivado de ácido o éster de-

414645



1 sacetoxicefalosporánico consistiría en atrapar el efímero
e inestable ácido sulfénico intermedio en forma de un inter-
mediario estable y aislable. Este intermediario podría ser
después aislado y posteriormente convertido en la correspon-
5 diente desacetoxicefalosporina o podría ser formado bajo
condiciones tales que, sin necesidad de aislar, permitieran
una conversión virtualmente inmediata en la correspondiente
desacetoxicefalosporina.

10 Los nuevos ésteres silílicos presentan un grado su-
ficiente de estabilidad para hacerlos aislables y suscepti-
bles de caracterización. En la fórmula anterior, el átomo
de silicio está unido a tres grupos caracterizados por R_1 .
Cada R_1 está definido independientemente como un grupo al-
quilo C_1-C_4 o fenilo. Son típicos de los radicales silíli-
15 cos que pueden encontrarse en los nuevos ésteres interme-
dios de esta invención los siguientes: trimetilsililo,
trifenilsililo, metildietilsililo, propildimetilsililo y
similares. Genéricamente, los ésteres pueden ser denomina-
dos ésteres silílicos de azetidín-2-sulfenatos.

20 El grupo R_2 en la fórmula anterior es un grupo pro-
tectór del carboxi. Estos grupos y su empleo son muy cono-
cidos en la técnica de la penicilina y de la cefalosporina
y no necesitan ninguna ilustración específica ya que los
expertos en esta técnica conocen un gran número de estos
25 grupos fácilmente asequibles. Los grupos preferidos protec-
tores del carboxi son, por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , 2,2,2-
trihaloetilo, 2-yodoetilo, bencilo, nitrobencilo, tetra-
hidropiramilo, 9-fluorenilo, succinimidometilo, ftalimido-
metilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, cianometilo, nitro-
30 fenilo, dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bi-(p-metoxi-

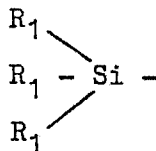


1973

414645

1 fenil)metilo, trifenilmetilo, benzohidrilo, benciloximetilo,
alcanoil(C₂-C₆)oximetilo, alcanoilo C₂-C₄, fenacilo o un
radical de fórmula

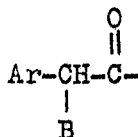
5



donde cada grupo R₁ es el definido anteriormente y simila-
res.

10 En la fórmula anterior, R₃ y R₄ son un grupo protec-
tor del amino. Estos grupos y su empleo son ahora muy cono-
cidos en la técnica de la penicilina y de la cefalosporina
y no necesitan ninguna ilustración específica. Los grupos
preferidos protectores del amino son, por ejemplo, la com-
binación de R₃ hidrógeno y R₄ alcanoilo C₁-C₈; azidoacetilo;
15 cianoacetilo; haloacetilo; Ar-CH₂-C(=O)- donde Ar es fenilo,
tienilo, furilo, pirrolilo, o fenilo sustituido con uno a
tres sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por
flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, aciloxi C₁-C₃,
-OSi(R₁)₃, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano y nitro;
20 Ar'-Y-CH₂-C(=O)- donde Ar' es fenilo, piridilo o fenilo susti-
tuido como el definido anteriormente e Y es oxígeno o azu-
fre;

25

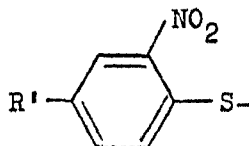


donde Ar es el definido anteriormente y B es aciloxi C₁-C₃,
-C(=O)OSi(R₁)₃, carboxilo esterificado, -CN, -N₃ o -NHR donde
R es benciloxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, cicloal-
coxycarbonilo, trifenilmetilo, CH₃C(=CH)-CO₂CH₃, 2,2,2-tri-
30



414645

1 cloroetoxicarbonilo o $-Si(R_1)_3$ donde R_1 es el definido anteriormente; (3-sidnon)alcanoilo C_2-C_3 ;



10 donde R' es hidrógeno o metoxi; 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo y similares. Otros grupos protectores del amino preferidos son los definidos por R_3 y R_4 unidos al átomo de nitrógeno al que están enlazados y comprenden, por ejemplo, ftalimido, un radical imido cíclico de un ácido dicarboxílico C_3-C_{12} , 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-ilo o similares.

15 Los nuevos ésteres silícicos antes descritos son intermediarios en la conversión de penicilinsulfóxidos a desacetoxicefalosporinas. Como han desarrollado con detalle en su artículo de Journal of the American Chemical Society, 91, (1969) págs. 1401-1407 Morin y colaboradores, la expansión del anillo de las penicilinas a cefalosporinas implica una escisión oxidativa del enlace C_2 -azufre que produce un ácido sulfénico lábil intermedio con un doble enlace en el carbono C_2 . Posteriormente se cierra el anillo en este inter-
 20 mediario para producir una 3-cefem-cefalosporina. Debido a las características de equilibrio de la reacción que prevalecen sobre el intermediario ácido sulfénico, es posible
 25 cerrar el anillo en el ácido sulfénico para formar la 3-cefem-cefalosporina o volver a la estructura de penicilina. Por lo tanto, es muy interesante atrapar el ácido sulfénico intermedio en forma de un derivado estable que después pueda reaccionar para llegar al producto de cefalospo-
 30

414645



1 rina deseado. Precisamente es este proceso el que se defi-
ne como otro aspecto de esta invención.

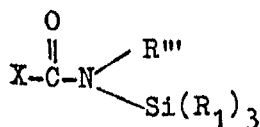
5 El procedimiento de esta invención se distingue de
los usos anteriores de los compuestos de silicio en rela-
ción con los penicilinsulfóxidos. Gutowski, Tetrahedron
Letters, 21, (1970) págs. 1779-1782, describe la epimeriza-
ción de los ésteres de penicilinsulfóxido cuando se expo-
nen a un agente sililante a la temperatura ambiente durante
10 varios días. En la patente belga nº 763.104 se describe un
procedimiento de reacción de un penicilinsulfóxido por ca-
lentamiento del sulfóxido a una temperatura inferior a
160°C en un medio anhidro y en presencia de un compuesto
que contiene silicio y halógeno y por lo menos una base ni-
trogenada presente en una proporción de 5 moles como mínimo
15 por mol del sulfóxido.

En el procedimiento de esta invención puede emplear-
se cualquier agente sililante que consiga la sililación del
ácido sulfénico intermediario formado por escisión térmica
del penicilinsulfóxido. Cualquiera de estos agentes sili-
20 lantes contendrá por lo menos un radical de fórmula
 $-\text{Si}(\text{R}_1)_3$ en el que R_1 es el definido anteriormente y, ade-
más, este radical debe estar situado de tal forma en la mo-
lécula de agente sililante que sea fácilmente separable de
la misma bajo las condiciones de reacción y por lo tanto
25 quede asequible a la formación del éster silílico del aze-
tidin-2-sulfenato. También pueden emplearse mezclas de agen-
tes sililantes. Preferiblemente cualquier mezcla de agentes
sililantes será tal que cada agente sililante dé lugar al
mismo grupo protector silílico. Los agentes sililantes pre-
30 feridos son los de las siguientes fórmulas:



414645

1 (a)

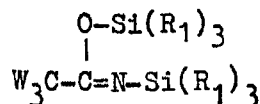


5

donde cada R_1 representa independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o fenilo, R'' es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o fenilo y X es $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}'' \\ \searrow \text{J} \end{array}$ donde J es hidrógeno o $-\text{Si}(\text{R}_1)_3$ o X es $-\text{CW}_3$ donde cada W es independientemente hidrógeno, trifluormetilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

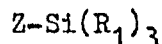
10

(b)



donde R_1 y W son los definidos anteriormente y

(c)



donde R_1 es el definido anteriormente y Z es halógeno, alquenil($\text{C}_2\text{-C}_3$)oxi, alquil($\text{C}_1\text{-C}_3$)- SO_3^- ,

15

$-\text{O}-\text{Si}(\text{R}_1)_3$, $-\text{S}-\text{Si}(\text{R}_1)_3$ o $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_5 \\ \searrow \text{R}_6 \end{array}$ donde R_5 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y R_6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o $-\text{Si}(\text{R}_1)_3$ o bien R_5 y R_6 unidos al átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, de los cuales hasta tres de ellos, además del átomo de nitrógeno ya definido, son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno.

20

25

Entre los agentes sililantes preferidos citados, los más preferidos son aquéllos donde R_1 representa fenilo o, en la definición de alquilo C_1 a C_4 , representa metilo. Todavía mejor, R_1 es metilo.

30

Como ejemplos típicos de los agentes sililantes que pueden ser empleados en el procedimiento de esta invención citaremos los siguientes: N,O-bi(trimetilsilil)acetamida, N,O-bi(trietilsilil)acetamida, N,O-bi(trifenilsilil)aceta-



1973

414645

1 mida, N,O-bi(trimetilsilil)trifluoracetamida, N,O-bi(tri-
propilsilil)trifluoracetamida, N,O-bi(trifenilsilil) trifluor-
acetamida, N-trimetilsililacetamida, N-tributilsililaceta-
5 tamida, N-trifenilsililacetamida, N-metil-N-trimetilsililace-
tamida, N-etil-N-trietilsililacetamida, N-metil-N-trifenil-
sililacetamida, N-trimetilsilil-N,N'-difenilurea, N-trietil-
silil-N,N'-difenilurea, N-trifenilsilil-N,N'-difenilurea,
propenoxitrimetilsilano, etenoxitrietilsilano, propenoxi-
trifenilsilano, metanosulfonato de trimetilsililo, etanosulfonato
10 de tripropilsililo, propanosulfonato de trifenilsililo, trimetil-
clorosilano, trietilclorosilano, trifenilclorosilano, hexa-
metildisilazano, hexaetildisilazano, hexafenildisilazeno,
N-trimetilsilil-t-butilamina, N-tripropilsilil-t-butilamina,
N-trifenilsilil-t-butilamina, N-trimetilsilildietilamina,
15 N-trietilsilildimetilamina, N-trifenilsililmetiletilamina,
N-trimetilsililimidazol, N-trietilsililimidazol, N-trife-
nilsililimidazol, hexametildisiloxano, hexapropildisiloxano,
hexafenildisiloxano, hexametildisiltiano, hexaetildisiltia-
no, hexafenildisiltiano y similares.

20 La conversión del penicilinsulfóxido de acuerdo con
el procedimiento de esta invención se realiza calentando
el sulfóxido con el agente sililante seleccionado a una
temperatura de unos 75° a 150°C. El calentamiento del sul-
fóxido se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte
25 apropiado, sustancialmente anhidro. Puede emplearse cual-
quier disolvente que sea inerte al penicilinsulfóxido y al
agente sililante y que tenga un punto de ebullición sufi-
cientemente elevado para alcanzar la temperatura de reac-
ción necesaria. Los disolventes adecuados son benceno, to-
30 lueno, acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, dimetilace-



414645

1 tamida y similares. También pueden emplearse mezclas de disolventes apropiados.

5 La mezcla de reacción que contiene el penicilinsulfóxido se calienta en presencia de un agente sililante a una temperatura comprendida dentro del intervalo anterior, durante el periodo necesario para efectuar la conversión. Este periodo puede ser muy corto o algo más largo, según las sustancias reaccionantes que se empleen. Generalmente, la mezcla se calentará durante un periodo de aproximadamente 10 te media hora a 24 horas. Se cree que la aplicación de calor al sulfóxido produce la escisión del enlace azufre-C₂. La escisión del enlace azufre-C₂ da lugar a un intermediario de tipo de ácido sulfénico que es susceptible al ataque por el agente sililante. El ataque por el agente sililante conserva el intermediario mediante la producción 15 de un éster silílico estable cuya estructura es del tipo de los nuevos intermediarios de esta invención.

20 Como se requiere un radical sililo por cada radical ácido sulfénico, será necesaria por lo menos una relación equimolecular de agente sililante a penicilinsulfóxido, en general. Ciertos agentes sililantes están estructurados de manera que generan dos o más radicales sililo por molécula. Pueden emplearse cantidades molares correspondientemente menores de estos agentes sililantes. En general, se empleará 25 un exceso del orden de 1,1 a 4 equivalentes del agente sililante por equivalente del penicilinsulfóxido. Correspondientemente, y como se desarrollará con más detalle en lo que sigue, ciertos penicilinsulfóxidos de partida contendrán puntos adicionales en los que puede producirse la sililación. En estos casos, será necesario un equivalente 30



414645

1 adicional de radical sililo por cada uno de estos puntos de sililación.

5 En la preparación del éster silílico intermedio de esta invención, puede emplearse cualquiera de los agentes sililantes antes mencionados. Sin embargo, deben evitarse las condiciones fuertemente alcalinas porque en caso contrario se producirá la escisión del anillo de β -lactama. Por lo tanto, deben observarse precauciones especiales en aquellos casos en los que se emplee un silazano como agente sililante. Como el uso de un silazano da lugar a la producción simultánea de amoniaco durante la sililación, debe tenerse cuidado de garantizar la neutralización inmediata del amoniaco así producido. Esto puede hacerse incluyendo en la mezcla de reacción una pequeña cantidad de un ácido

10 que inactive al amoniaco en cuanto se produce. Un resultado similar se consigue empleando una combinación del silazano y un halosilano como agente sililante. El halosilano producirá un haluro de hidrógeno como subproducto de la formación del éster silílico y el haluro de hidrógeno a su vez se combinará con el amoniaco generado por el silazano.

15

20

Inversamente, debe tenerse cuidado cuando se emplea un halosilano como agente sililante. Como durante esta sililación se forma un haluro de hidrógeno, las condiciones ácidas así establecidas pueden producir un cierre inmediato del anillo. Con objeto de evitar esta posibilidad, se prefiere emplear una mezcla de agentes sililantes que contengan una cantidad suficiente de silazano para neutralizar el haluro de hidrógeno que se forma mediante la formación del amoniaco.

25

30 El éster silílico intermedio puede ser aislado de la

414645



1 mezcla de reacción de sililación o bien esta mezcla de reac-
ción puede ser sometida a un tratamiento ácido para cerrar
el anillo del éster silílico. Alternativamente, el ácido
5 puede incluirse con el penicilinsulfóxido en la mezcla de
reacción al comenzar la reacción. Bajo estas últimas condi-
ciones de reacción, el éster silílico intermedio será tran-
sitorio y se producirá el cierre del anillo con descomposi-
ción del éster silílico prácticamente de forma simultánea
con la formación del éster silílico.

10 En la parte del procedimiento de esta invención re-
lativa al cierre del anillo pueden emplearse diversos áci-
dos. Son ejemplos de ácidos adecuados el sulfúrico, fosfó-
rico y otros ácidos minerales; ácido metanosulfónico, p-to-
luensulfónico, benzosulfónico, naftalensulfónico y otros
15 ácidos sulfónicos; trifluoruro de boro, cloruro férrico,
cloruro de aluminio y otros ácidos de Lewis y otros reacti-
vos ácidos comúnmente conocidos.

Los ácidos más preferidos son los ácidos sulfónicos.
Como ejemplos de los ácidos sulfónicos preferidos citaremos
20 los ácidos hidrocarbo(C₁-C₁₂)sulfónicos como los ácidos
alcano(C₁-C₁₂)sulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico,
ácido etanosulfónico, ácidos hexanosulfónicos, ácidos nona-
nosulfónicos, ácidos dodecanosulfónicos y similares, así
como los ácidos cicloalcano(C₄ a C₇)sulfónicos como ácido
25 ciclobutanosulfónico, ácido ciclopentanosulfónico, ácido
ciclohexanosulfónico y ácido cicloheptanosulfónico, los
ácidos aril(C₆ a C₁₂)- y alcaril-sulfónicos como ácido ben-
zosulfónico, ácidos dodecilbenzosulfónicos, ácidos α- y β-
naftalensulfónicos, ácidos bifenilsulfónicos, ácido p-to-
30 luensulfónico, ácidos xilensulfónicos y similares, ácidos

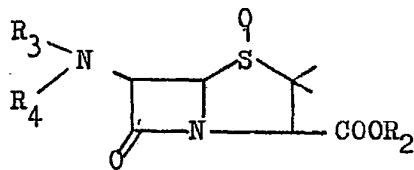


414645

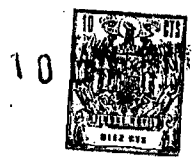
1 disulfónicos como ácido metanodisulfónico, ácido benzodisulfónico y similares, ácido benzotrisulfónico, mezclas de ácidos sulfónicos y ácidos sulfónicos sustituidos con grupos que no interfieran con la reacción de cierre del anillo, como cloro, bromo, nitro, ciano y similares, ilustrados por el ácido p-clorobenzosulfónico, ácido 3,5-dibromobenzosulfónico, ácido 4-nitro- α -naftalensulfónico y ácido 4-cianobenzosulfónico. Por razones económicas, los ácidos sulfónicos preferidos son los ácidos alcano(C₁ a C₆)sulfónicos como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, y los ácidos aril(C₆ a C₈) y alcaril-hidrocarbosulfónicos simples como ácido benzosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

15 La sustancia ácida puede ser empleada en proporciones que oscilan dentro de amplios límites con respecto al éster silílico intermedio. En general, la relación molar de éster silílico intermedio a sustancia ácida estará comprendida entre 1:1 y 100:1 aproximadamente. De preferencia, la relación molar de éster silílico intermedio a ácido oscila aproximadamente entre 5:1 y 15:1. La concentración de éster silílico intermedio en el sistema disolvente total puede variar entre amplios límites, pero preferiblemente el éster silílico intermedio constituye alrededor del 1 al 20 % del peso de la mezcla de reacción.

25 Preferiblemente, el penicilinsulfóxido que se emplea en el procedimiento de esta invención responde a la fórmula



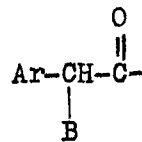
30



414645

1 donde R₃ es hidrógeno y R₄ es hidrógeno; alcanilo C₁-C₈;
 5 azidoacetilo; cianoacetilo; haloacetilo; Ar-CH₂-C(=O)- donde
 Ar es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo o fenilo sustitui-
 do con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el gru-
 po formado por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo,
 aciloxi C₁-C₃, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano
 y nitro; Ar'-Y-CH₂-C(=O)- donde Ar' es fenilo, piridilo o feni-
 lo sustituido como el definido anteriormente e Y es oxígeno
 o azufre;

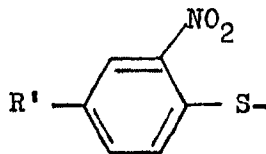
10



15 donde Ar es el definido anteriormente y B es aciloxi C₁-C₃,
 hidroxilo, carboxilo, carboxilo esterificado, -CN, -N₃
 -NH₂ o -NHR donde R es benciloxycarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)car-
 bonilo, cicloalcoxycarbonilo, trifenilmetilo, CH₃C=CH-CO₂CH₃
 o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo; (3-sidnon)alcanoilo C₂-C₃;

15

20



25 donde R' es hidrógeno o metoxi; 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo;
 o R₃ y R₄ unidos al átomo de nitrógeno al que están ligados
 son ftalimido, un radical imido cíclico de un ácido dicar-
 boxílico C₃-C₁₂, 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-
 ilo o 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-ilo;
 y R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, 2,2,2-trihaloetilo, 2-yo-
 doetilo, bencilo, nitrobencilo, tetrahidropiranilo, 9-fluor-
 enilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, metoxibencilo,

25

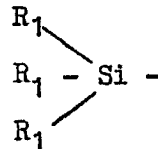
30



414645

1 dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dinitrofenilo,
 2,4,6-trinitrofenilo, bi(p-metoxifenil)metilo, trifenil-
 metilo, benzohidrilo; benciloximetilo, alcanoil(C₂-C₆)oxi-
 metilo, alcanoil C₂-C₄, fenacilo o un radical de fórmula

5



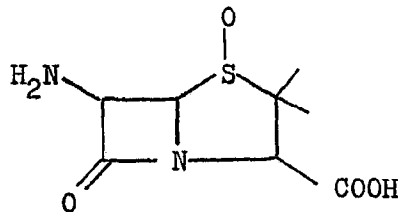
donde cada R₁ es independientemente alquilo C₁-C₄ o fenilo.

Las definiciones anteriores para R₂, R₃ y R₄ repre-
 10 sentan solamente una parte de los grupos ahora conocidos en
 las técnicas de la penicilina y de la cefalosporina. Los
 penicilinsulfóxidos que contienen cualquiera de estos cono-
 cidos sustituyentes pueden ser fácilmente empleados en el
 proceso de expansión del anillo de esta invención.

15

Como ya se ha mencionado, esta invención considera
 el empleo como material de partida del sulfóxido del ácido
 6-aminopenicilánico (6-APA):

20



25

Cuando se emplea el compuesto anterior, existen tres
 puntos de sililación. De acuerdo con el procedimiento de
 esta invención, el intermediario silílico estable que se
 producirá durante la escisión térmica responderá a la fór-
 mula:

30

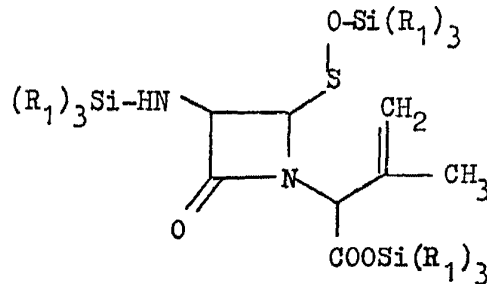
414645



MAY 1963

1

5



10

15

20

Por lo tanto, es inherente al procedimiento de esta invención la generación a partir de 6-APA de un éster silílico intermedio en el que los grupos amino y carboxi están ambos adecuadamente protegidos. Bajo las condiciones ácidas en las que se realiza el cierre del anillo para producir la desacetoxicefalosporina, ambos grupos protectores silílicos adicionales serán separados para producir el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico altamente interesante (7-ADCA). El procedimiento de esta invención permite por lo tanto la conversión directa de sulfóxido de 6-APA en 7-ADCA. Como resultará evidente, bajo las condiciones de esta conversión específica es esencial que la relación de agente sililante a sulfóxido de 6-APA sea tal que proporcione un mínimo de tres radicales sililo por cada molécula de sulfóxido de 6-APA.

25

30

Correspondientemente, es posible emplear como material de partida un penicilinsulfóxido que contenga una función amino libre en la posición 6 o una función carboxi libre en la posición 3. En estos casos, la relación de agente sililante a penicilinsulfóxido será tal que proporcione un mínimo de dos radicales sililo por cada molécula del sulfóxido.



414645

1 Cuando R_3 en el sulfóxido de partida es hidrógeno,
 R_4 puede ser hidrógeno o un grupo protector silílico como
trimetilsililo, trietilsililo y similares. Cuando R_3 y R_4
son ambos hidrógeno, el éster silílico intermedio que se
5 produce tendrá uno de los hidrógenos sustituido por el gru-
po protector silílico. Cuando R_4 del sulfóxido de partida
es un grupo protector silílico, este último será retenido
en el éster silílico intermedio. Al cerrar el anillo para
formar el producto desacetoxicefalosporina, cualquier grupo
10 silílico que estuviera presente en la función 7-amino será
separado para producir una cefalosporina en la que R_3 y R_4
son ambos hidrógeno.

 Son representativos de los ésteres silílicos inter-
medios de esta invención así como de los penicilinsulfóxi-
15 dos que pueden ser empleados y de las desacetoxicefalospo-
rinas que pueden ser preparadas por el procedimiento de la
invención aquéllos en los que R_2 es, por ejemplo, metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-
butilo, terc-butilo, amilo, hexilo, 2,2,2-tricloroetilo,
20 2,2,2-tribromoetilo, 2-yodoetilo, bencilo, p-nitrobencilo,
tetrahidropiraniilo, succinimidometilo, ftalimidometilo,
p-metoxibencilo, cianometilo, 3,4-dimetoxibencilo, p-nitro-
fenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bi(p-meto-
xifenil)metilo, trifenilmetilo, benzohidrilo, benciloxime-
25 tilo, acetoximetilo, propionoximetilo, acetilo, propionilo,
fenacilo y similares.

R_2 en el sulfóxido de partida también puede ser hi-
drógeno o un grupo protector silílico, como trimetilsililo,
trietilsililo, trifenilsililo y similares. Cuando se emplea
30 uno de estos materiales de partida, el éster silílico inter-

414645



1 medio que se produce será apropiadamente sililado en su
función carboxilo. En el caso en que R_2 en el sulfóxido sea
hidrógeno, la función carboxilo del éster silílico interme-
5 dio será protegida con el grupo sililo del agente sililante
que ha sido empleado. En el caso en que R_2 en el sulfóxido
sea a su vez un grupo protector silílico, este grupo será
retenido en el éster silílico intermedio. Por tratamiento
de este éster silílico intermedio con un ácido para produ-
cir el cierre del anillo, el grupo sililo que protege a la
10 función carboxilo puede ser adicionalmente escindido para
producir la correspondiente cefalosporina en forma de ácido
libre.

En los casos en que R_2 sea hidrógeno o un grupo pro-
15 tector silílico y la desacetoxicefalosporina resultante así
producida sea una cefalosporina en forma de ácido libre,
se ha descubierto que es muy ventajoso aislar la desaceto-
xicefalosporina producida en forma de una sal, específica-
mente de su sal de litio. La desacetoxicefalosporina produ-
cida en forma de ácido libre, aunque puede ser preparada
20 por el procedimiento de esta invención, se aísla de la mez-
cla de reacción resultante solo con alguna dificultad y,
por consiguiente, con cierta pérdida de producto. Este pro-
blema puede ser aliviado considerablemente convirtiendo el
producto ácido libre presente en la mezcla de reacción en
25 su correspondiente sal, específicamente en su sal de litio.
La conversión de la desacetoxicefalosporina en forma de
ácido libre producida en su sal de litio puede ser realiza-
da agregando a la mezcla de reacción que contiene el pro-
ducto ácido libre una cantidad de un compuesto de litio su-
30 ficiente por lo menos para convertir la totalidad del pro-

414645



1973

1 ducto ácido libre en la sal correspondiente. Los compuestos
de litio típicos que pueden ser empleados son acetato de
litio, hidróxido de litio, lactato de litio, 2-etilhexanoa-
to de litio y similares. Pueden ser agregados a la mezcla
5 de reacción sólo o en un disolvente apropiado. Además, pue-
den ser agregados a la mezcla de reacción como tales o,
cuando se encuentran en un disolvente, a un residuo de la
mezcla de reacción que contiene el producto cefalosporina
en forma de ácido libre.

10 El grupo amino de los penicilinsulfóxidos que se uti-
lizan y las desacetoxicefalosporinas que se preparan por el
procedimiento de esta invención puede incorporar una am-
plia gama de sustituyentes. Son ejemplos representativos
del sustituyente R_4 , cuando R_3 es hidrógeno, los siguien-
15 tes: formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo,
caproilo, azidoacetilo, cianoacetilo, cloroacetilo, bromo-
acetilo, fenilacetilo, 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo,
2-furilacetilo, 3-furilacetilo, 2-pirrolilacetilo, 3-pirro-
lilacetilo, 4-clorofenilacetilo, 3-trifluormetilfenilaceti-
20 lo, 4-hidroxifenilacetilo, 3-tolilacetilo, 4-cumilacetilo,
4-metoxifenilacetilo, 3-cianofenilacetilo, 4-nitrofenilace-
tilo, fenoxiacetilo, tiofenilacetilo, piridiloxiacetilo,
p-nitrofenoxiacetilo, α -aminofenilacetilo, α -benciloxicar-
bamidofenilacetilo, α -terc-butoxicarbamidofenilacetilo,
25 α -formiloxifenilacetilo, α -cianofenilacetilo, α -azidofenil-
acetilo, 3-sidnonacetilo, 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo,
2-nitrofeniltio, 2-nitro-4-metoxifeniltio y similares. Es-
tos y otros muchos grupos son ahora muy conocidos en esta
técnica.

30 Cuando R_3 es hidrógeno, se prefiere con mucho que R_4

414645



1973

1 sea fenilacetilo o fenoxiacetilo.

5 Análogamente los ésteres silílicos intermedios pueden contener cualquiera de los sustituyentes anteriores, así como muchos otros, sin embargo con la excepción de que cualquier grupo funcional reactivo que puede encontrarse presente en el sustituyente R_2 , R_3 o R_4 del penicilinsulfóxido puede resultar sililado durante la formación del inter-
10 mediario. Al cerrarse el anillo del éster silílico intermedio así formado para producir la desacetoxicefalosporina, el grupo silílico adicional será escindido para generar una cefalosporina en la que los sustituyentes R_2 , R_3 y R_4 se encuentran en la forma en que estaban en el penicilinsulfóxido de partida. Es ilustrativa de esta situación aquella en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es α -aminofenilacetilo. En
15 este caso, el grupo α -amino sería sililado durante la formación del éster silílico intermedio. En el cierre del anillo posterior, este grupo silílico sería separado para regenerar en la cefalosporina así formada un grupo α -aminofenilacetilo en el nitrógeno de la posición 7. A la vista de lo
20 que antecede, las definiciones de R_2 y R_4 relativas al penicilinsulfóxido y al éster silílico intermedio se corresponderán en general, excepto en aquellos casos en los que el penicilinsulfóxido de partida contenga grupos que puedan ser sililados. En cuanto a estos grupos, R_2 y R_4 en la de-
25 finición del éster silílico intermedio quedan modificados teniendo en cuenta el efecto de sililación.

30 Cuando R_3 y R_4 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, son ejemplos representativos de esta combinación, por ejemplo, los radicales ftalimido, succinimido, 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-ilo y



414645

1 similares.

5 En la técnica anterior se describen literalmente mi-
llares de compuestos de penicilina que, por el procedimien-
to de esta invención, pueden ser convertidos en compuestos
de desacetoxicefalosporina. Cualquiera de los penicilin-
sulfóxidos que se emplean como materiales de partida en el
procedimiento de esta invención es fácilmente asequible por
técnicas ya conocidas. Por ejemplo, la penicilina G (ben-
cilpenicilina) o la penicilina V (fenoximetilpenicilina)
10 pueden ser convertidas en sus correspondientes sulfóxidos
y éstos ser utilizados como materiales de partida en el pro-
cedimiento de esta invención. Tanto la penicilina G como la
penicilina V se encuentran en forma natural o biosintética
y ambas pueden ser fácilmente escindidas para producir
15 6-APA. El 6-APA propiamente dicho puede ser oxidado y con
ello empleado como material de partida de esta invención.
El 6-APA también puede ser modificado por acilación en la
posición 6 y/o esterificación en la posición 3 de acuerdo
con técnicas conocidas, produciendo así cualquiera de las
20 estructuras básicas de penicilina que, a su vez, pueden
ser oxidadas por procedimientos de la técnica anterior pa-
ra producir los penicilinsulfóxidos empleados aquí como ma-
teriales de partida.

25 Los compuestos de desacetoxicefalosporina producidos
por el procedimiento de esta invención a partir de los co-
rrespondientes penicilinsulfóxidos, por separación de cual-
quier grupo protector del carboxi y/o de otros que pueden
encontrarse presentes, son útiles como antibióticos en el
tratamiento terapéutico de enfermedades causadas por diver-
30 sos microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. El



1973

414645

1 ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA), producido
a partir del sulfóxido de 6-APA por el procedimiento de es-
ta invención, es útil además como intermediario para prepa-
5 rar otras sustancias antibióticas de desacetoxicefalospori-
na. Además, cualquiera de los productos de desacetoxicefa-
losporina puede ser escindido para producir 7-ADCA. El
7-ADCA así obtenido puede ser después acilado, por ejemplo
con cloruro de 2-tiofenacetilo, para obtener ácido 7-(2-
10 tienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, conocido
antibiótico.

Son ilustrativos de los ésteres silícicos interme-
dios de esta invención los siguientes:

- 3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-metoxicarbonil)-2'-metil-2'-prope-
nil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo,
- 15 3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-trimetilsililoxycarbonil-2'-metil-
2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo,
- 3-fenoxiacetamido-4-oxo-1-(1'-p-nitrobenciloxycarbonil-2'-
metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo,
- 20 3-fenilacetamido-4-oxo-1-[1'-(2,2,2-tricloroetoxycarbonil)-
2'-metil-2'-propenil]azetidín-2-sulfenato de trietil-
sililo,
- 3-trimetilsililamino-4-oxo-1-(1'-trimetilsililoxycarbonil-
2'-metil-2'-propenil)-azetidín-2-sulfenato de trime-
25 tilsililo,
- 3-(α -trimetilsililaminofenilacetamido)-4-oxo-1-(1'-p-nitro-
benciloxycarbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-
sulfenato de trimetilsililo,
- 30 3-(2'-tienil)acetamido-4-oxo-1-(1'-benzohidriloxycarbonil-
2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trifenil-



1973

414645

- 1 sililo,
3-(4'-hidroxifenil)acetamido-4-oxo-1-(1'-benciloxicarbonil-
2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de tribu-
tilsililo,
- 5 3-succinimido-4-oxo-1-[1'-(2-yodo)etiloxicarbonil-2'-metil-
2'-propenil]azetidín-2-sulfenato de trifenilsililo,
3-(3'-sidnon)acetamido-4-oxo-1-(1'-terc-butoxicarbonil-2'-
metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetil-
sililo,
- 10 3-(α -trimetilsililoxifenilacetamido)-4-oxo-1-(1'-p-hidroxí-
benciloxicarbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-
sulfenato de trimetilsililo,
3-(2',2'-dimetil-3'-trimetilsilil-5'-oxo-4'-fenilimidazoli-
dín-1'-il)-4-oxo-1-(1'-trifenilsililoxicarbonil-2-
metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetil-
sililo,
- 15 3-(2'-fúril)acetamido-4-oxo-1-[1'-(9-fluoreniloxicarbonil)-
2'-metil-2'-propenil]azetidín-2-sulfenato de trime-
tilsililo,
- 20 3-(4'-clorofenil)acetamido-4-oxo-1-(1'-p-metoxibenciloxi-
carbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato
de trietilsililo,
3-formamido-4-oxo-1-(1'-ftalimidometoxicarbonil-2'-metil-
2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo,
- 25 3-(α -benciloxicarbamido)fenilacetil-4-oxo-1-(1'-p-metoxiben-
ciloxicarbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfe-
nato de tripropilsililo,
3-(3'-tolil)acetamido-4-oxo-1-(1'-tetrahidropiraniloxicar-
bonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de
trimetilsililo,
- 30

414645



1973

1 3-tiofenoxiacetamido-4-oxo-1-(1'-benzohidriloxicarbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo,

5 3-(2'-pirrolil)acetamido-4-oxo-1-(1'-etoxicarbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo,

3-(3'-tienil)acetamido-4-oxo-1-(1'-benciloxicarbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo,

10 3-[2'-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-4-oxo-1-(1'-p-nitrobenciloxicarbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo.

Las conversiones típicas de penicilinsulfóxido a desacetoxicefalosporinas de acuerdo con el procedimiento de esta invención comprenden las siguientes:

15 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de p-nitrobencilo para obtener 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,

20 6-(2-tienil)acetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de terc-butilo para obtener 7-(2-tienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo,

6- α -aminofenilacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo para obtener 7- α -aminofenilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,

25 6-(2',2'-dimetil-5'-oxo-4'-fenilimidazolidin-1'-il)-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de p-nitrobencilo, para obtener 7-(2',2'-dimetil-5'-oxo-4'-fenilimidazolidin-1'-il)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,

30 6-(α -formiloxi)fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de benzohidrilo para obtener 7-(α -formil-



1973

414645

- 1 oxi)fenilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzo-
hidrilo,
- 6-(3-sidnon)acetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-
carboxilato de bencilo para obtener 7-(3-sidnon)acetamido-
5 3-metil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo,
- 6-[2-(1H-tetrazol-1-il)]acetamido-2,2-dimetilpenam-
1-óxido-3-carboxilato de 2-yodometilo para obtener 7-[2-(1H-
tetrazol-1-il)]acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de
2-yodometilo,
- 10 ácido 6-amino-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxílico
para obtener ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico,
- 6-succinimido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxila-
to de trifenilmetilo para obtener 7-succinimido-3-metil-3-
cefem-4-carboxilato de trifenilmetilo,
- 15 6-tiofenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-car-
boxilato de trimetilsililo para obtener ácido 7-tiofenoxi-
acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.
- 6-(2-furil)acetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-car-
boxilato de metilo para obtener 7-(2-furil)acetamido-3-me-
20 til-3-cefem-4-carboxilato de metilo.
- 6-(N-trimetilsilil)amino-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-
carboxilato de p-nitrobencilo para obtener 7-amino-3-metil-
3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
- 6-fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxi-
25 lato de benzohidrilo para obtener 7-fenilacetamido-3-metil-
3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo,
- 6-(2-nitrofenil)sulfenamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-
3-carboxilato de bencilo para obtener 7-(2-nitrofenil)sulfe-
namido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo.
- 30

41.645



1 6-(2-nitro-4-metoxifenil)sulfenamido-2,2-dimetil-
penam-1-óxido-3-carboxilato de p-nitrobencilo para obtener
7-(2-nitro-4-metoxifenil)sulfenamido-3-metil-3-cefem-4-car-
boxilato de p-nitrobencilo.

5 Esta invención es ilustrada además mediante los si-
guientes ejemplos detallados.

EJEMPLO 1

10 En un matraz de tres bocas y 50 ml de capacidad se
introducen 752 mg (2 milimoles) de 6-ftalimido-2,2-dimetil-
penam-1-óxido-3-carboxilato de metilo. Entonces se añaden
al matraz 10 ml de benceno, 0,26 ml (2 milimoles) de trime-
tilclorosilano y 0,21 ml (1 milimol) de hexametildisilaza-
no. La mezcla resultante se agita y se calienta a reflujo
15 durante unas 16 horas a 78-80°C. Después la mezcla de reac-
ción se evapora a vacío para producir un residuo con un ren-
dimiento aproximadamente cuantitativo de 3-ftalimido-4-oxo-
1-(1'-metoxicarbonil-2'-metil-2'-propenil)azetidín-2-sulfe-
nato de trimetilsililo.

 Análisis para $C_{20}H_{24}N_2O_6Si$:

20 Calculado: C, 53,57; H, 5,39; N, 6,25

 Encontrado: C, 53,76; H, 5,55; N, 6,42

$[\delta]_D^{27} -164,4^\circ$ (benceno)

 UV_{max}: 220 mμ ($\epsilon = 47.200$), 291 mμ ($\epsilon = 10.500$)

25 IR: 2990, 2930, 1770, 1760, 1735, 1715, 1390, 1245,
874, 845 y 705 cm^{-1} .

 RMN (δ): 0,05 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 3,84 (s, 3H),
5,07 (dos singletes superpuestos), 5,20 (6s, 1H),
5,84 (s, AB, 2H), 7,86 (m, 4H).

30



RECIBIDO

414645

1 EM m/e: 448, 433, 359, 327, 299, 293, 262, 239, 204,
187, 172, 160, 113, 104, 89, 73.

EJEMPLO 2

5 A una suspensión de 376 mg de 6-ftalimido-2,2-dime-
tilpenam-1-óxido-3-carboxilato de metilo en 10 ml de bence-
no se añaden 0,25 ml de N,O-bi(trimetilsilil)acetamida. La
mezcla resultante se calienta a reflujo (unos 78°C) durante
22 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se enfría a
la temperatura ambiente y se evapora a vacío para producir
10 una goma parda que presenta un espectro RMN que concuerda
con la estructura esperada para el éster trimetilsilílico
intermedio.

EJEMPLO 3

15 En un matraz de tres bocas y 50 ml de capacidad se
introducen 752 mg (2 milimoles) de 6-ftalimido-2,2-dimetil-
penam-1-óxido-3-carboxilato de metilo en 10 ml de benceno.
A la mezcla resultante se añaden 0,26 ml (2 milimoles) de
trimetilclorosilano y 0,21 ml (1 milimol) de hexametildisi-
lazano. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante
20 la noche, después de lo cual se enfría a la temperatura am-
biente y se evapora a vacío para producir un líquido trans-
parente muy viscoso. El análisis infrarrojo establece la
presencia de un anillo de β -lactama. El análisis por espec-
troscopía de masas indica los siguientes valores m/e: 448,
25 433, 389, 327, 359, 299, 293, 262, 239, 204, 187, 172, 160,
152, 130, 120, 113, 104, 89 y 73. El análisis RMN concuer-
da con la estructura esperada para el éster trimetilsilíli-
co intermedio.

30 Una muestra del éster trimetilsilílico intermedio an-
terior se trata con un equivalente de ácido metanosulfó-

414645



MAY 1970

1 nico en una mezcla 1:1 en volumen de benceno y dimetilaceta-
mida. La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente
durante la noche. Después la mezcla de reacción se evapora
a sequedad en vacío a unos 55°C. El residuo se disuelve en
5 una pequeña cantidad de benceno y se introduce en una colum-
na de gel de sílice de 1,5 x 21 cm. La muestra se eluye de
la columna utilizando porciones de 100 ml de benceno, ace-
tato de etilo al 5 % en benceno, acetato de etilo al 10 %
en benceno y acetato de etilo al 15 % en benceno. Se reco-
10 gen fracciones de 20 ml cada una. Se obtiene 7-ftalimido-
3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo, con un rendimien-
to del 50 % aproximadamente, de las fracciones 7, 8, 9 y
10.

15 Análisis: RMN (CDCl₃) (δ): 2,34 (s, 3H), 3,39
(d, J = 16 y 47, 2H), 3,85 (s, 3H),
5,12 (d, J = 4,5, 1H), 5,42 (d, J =
4,5, 1H) y 7,82 (m, 4H).
IR (CHCl₃): 3020, 2970, 1800, 1785, 1725,
1390, 1220, 1110, y 907 cm⁻¹.

20 EJEMPLO 4

Se calienta a reflujo (78°C) durante unas 16 horas
una mezcla de 752 mg (2 milimoles) de 6-ftalimido-2,2-dime-
tilpenam-1-óxido-3-carboxilato de metilo, 393 mg (3 mili-
moles) de N-trimetilsililacetamida y 10 ml de benceno. Des-
25 pués la mezcla de reacción se enfría a la temperatura am-
biente y se evapora a vacío para formar un residuo sólido
vítreo. El espectro RMN del residuo concuerda con la estruc-
tura del éster trimetilsilílico intermedio.

30 El residuo se redisuelve en 10 ml de benceno y se
añaden 20 mg (0,2 milimoles) de ácido metanosulfónico di-



414645

1 (5 milimoles) de hexametildisilazano. La mezcla se calienta
a reflujo (78-80°C) durante unas cuatro horas y media. Des-
pués la mezcla de reacción se enfría a la temperatura am-
biente y se evapora a vacío para producir un residuo de
5 3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-trimetilsililoxycarbonil-2'-metil-
2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo con un
rendimiento aproximadamente cuantitativo.

Análisis para $C_{22}H_{30}N_2O_6Si_2$:

Calculado: C, 52,15; H, 5,97; N, 5,53; S, 6,32

Encontrado: C, 51,98; H, 5,85; N, 5,58; S, 6,18

10 $[\delta]_D^{27} -45,5^\circ$ (benceno)

IR ($CHCl_3$): 3010, 2960, 1795, 1775, 1740, 1725,
1382, 1250, 1063, 844, y 707 cm^{-1} .

15 RMN ($CDCl_3$) (δ): 0,05 (s, 9H), 0,37 (s, 9H), 2,05
(s, 3H), 5,01 (s, 1H), 5,12
(s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,84
(s, diagrama AB, 2H) y 7,84 (m,
4H).

20 EM m/e: 506, 491, 416, 401, 388, 300, 299, 232,
230, 204, 187, 160, 147, 132, 114, 104,
73.

EJEMPLO 7

25 En un matraz de tres bocas y 250 ml de capacidad se
introducen 50 ml de benceno, 2,6 g (alrededor de 20 milimo-
les) de N-trimetilsililacetamida y 1,75 g (5 milimoles) de
ácido 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxílico.
La mezcla se agita durante unos 5 minutos, después de lo
cual la disolución es casi completa. Entonces la mezcla se
30 calienta lentamente a reflujo (alrededor de 80°C) y se man-



414645

1 tiene a esa temperatura durante unas 5 horas. La mezcla se
enfria después a la temperatura ambiente, y mientras tanto
cristaliza una pequeña cantidad de sólido. Se filtra el sólido y el filtrado se evapora a sequedad en vacío para pro-
5 ducir un residuo cuyo análisis RMN confirma que se trata de
3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-trimetilsililoxycarbonil-2'-metil-
2'-propenil)azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo.

EJEMPLO 8

10 A una solución de 380 mg (1 milimol) de 6-fenoxiace-
tamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de metilo en
15 ml de tolueno seco, mantenida a 40°C, se añaden 330 mg
(alrededor de 2 milimoles) de N-trimetilsililacetamida y
0,023 ml (alrededor de 0,2 milimoles) de trimetilclorosila-
no. La mezcla resultante se calienta a reflujo a unos 111°C
15 durante 5 horas aproximadamente. Después la mezcla de reac-
ción se enfría a la temperatura ambiente y se evapora a va-
cío hasta formar una goma residual sólida de color pardo.
El análisis RMN establece que el residuo contiene 3-fenoxi-
acetamido-4-oxo-1-(1'-metoxicarbonil-2'-metil-2'-propenil)-
20 azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo.

25 RMN (CDCl₃): 0,05 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 3,75 (s,
3H), 4,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,47
(s, 1H), 5,67 (q, J = 4,5 y 8,0, 1H),
6,17 (d, J = 4,5, 1H), 7,85 (d, J =
8,0, 1H).

EJEMPLO 9

30 A 25 ml de una mezcla disolvente de 60 % de tolueno
y 40 % de acetonitrilo se añaden 1,25 g (2,5 milimoles) de
6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato
de p-nitrobencilo, 1,0 g (7,5 milimoles) de N-trimetilsilil-

414645



1 acetamida y 0,19 ml (1,5 milimoles) de trimetilclorosilano.
La mezcla se calienta a reflujo (alrededor de 87°C) y se
mantiene a esa temperatura durante unas 20 horas. Después
la mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se añaden
5 alrededor de 0,17 ml de ácido metanosulfónico. Después la
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante unas 16
horas. Se forma en la mezcla una pequeña cantidad de sólido.
Este último se separa por filtración y el filtrado, por
10 cromatografía en capa fina (CCF) demuestra contener prin-
cipalmente 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato
de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 10

A una mezcla de 25 ml de benceno y 18 ml de dimetil-
acetamida se añaden 2,5 g (5 milimoles) de 6-fenoxiacetami-
15 do-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de p-nitrobenci-
lo, 2 g (unos 15 milimoles) de N-trimetilsililacetamida y
0,19 ml (1,5 milimoles) de trimetilclorosilano. La mezcla
resultante se calienta a reflujo (91°C). La mezcla se re-
fluye durante unas 20 horas, después de lo cual se enfría a
20 la temperatura ambiente y se añaden 0,11 ml de ácido metano-
sulfónico. Entonces la mezcla se agita a la temperatura am-
biente durante unas 16 horas. Después la mezcla de reacción
se evapora a vacío hasta formar un residuo. Este último se
25 disuelve en unos 20 ml de benceno. Queda una pequeña canti-
dad de sustancia cristalina insoluble que se separa por
filtración. Después el filtrado se pasa por una columna cro-
matográfica de gel de sílice y la muestra se eluye de la
misma empleando sucesivamente 200 ml de acetato de etilo
al 5 % en benceno, 1000 ml de acetato de etilo al 10 % en
30 benceno y 400 ml de acetato de etilo al 15 % en benceno pa-

414645



MAY 1973

1 ra recuperar 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 11

5 En un matraz de tres bocas y 250 ml de capacidad se introducen 25 ml de dimetilacetamida, 62,5 ml de tolueno seco, 1,84 g (14 milimoles) de N-trimetilsililacetamida y 0,091 ml (1,4 milimoles) de ácido metanosulfónico. A la mezcla resultante se añaden 5,0 g (10 milimoles) de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de p-nitrobencilo. La mezcla se calienta a reflujo (115°C) durante 10 hora y media aproximadamente, después de lo cual la solución roja oscura resultante se evapora a vacío hasta un residuo de unos 10 g. El residuo se enfría y se siembra con una pequeña cantidad de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-15 4-carboxilato de p-nitrobencilo, después de lo cual comienza la cristalización. Se añaden lentamente 50 ml de etanol para completar la cristalización del producto. Se filtra el sólido, se lava con etanol y se seca a vacío dando 2,6 g de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo. 20

EJEMPLO 12

25 A una mezcla de 25 ml de dimetilacetamida y 62 ml de tolueno seco se añaden 1,31 g (10 milimoles) de N-trimetilsililacetamida y 5,0 g (10 milimoles) de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de p-nitrobencilo. La mezcla se calienta a reflujo a 118°C durante media hora aproximadamente, después de lo cual la solución parda clara resultante se enfría a unos 80°C y se añaden 0,065 ml (1 milimol) de ácido metanosulfónico. Después la 30 mezcla se refluye a 118°C durante 1 hora más. La solución



10 MAY. 1973

414645

1 parda se evapora a vacío hasta formar un residuo de unos
10 g. El residuo se enfría y siembra, después de lo cual
comienza a producirse la cristalización. Se añaden lentamente
unos 50 ml de etanol y la mezcla resultante se filtra.
5 El sólido se lava con etanol adicional y se seca a vacío
durante la noche a 40°C para dar 2,0 g de 7-fenoxiacetamido-
3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 13

10 A una mezcla de 50 ml de benceno y 37,5 ml de dime-
tilacetamida se añaden 5,0 g (10 milimoles) de 6-fenoxiace-
tamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de p-nitroben-
cilo. A la solución resultante se añaden entonces 1,26 ml
(10 milimoles) de trimetilclorosilano y 1,05 ml (5 milimoles)
15 de hexametildisilazano. La mezcla se calienta a reflujo a
95°C durante 14,5 horas y la mezcla roja oscura resultante
se enfría después a la temperatura ambiente. Entonces se
añaden a la mezcla 0,058 ml (0,9 milimoles) de ácido meta-
nosulfónico. La mezcla se agita durante 15 minutos a unos
30°C y después se agita durante unos 100 minutos a 55°C. En-
20 tonces se evapora la mezcla de reacción hasta casi seque-
dad y se añaden 10 ml de etanol. Al cabo de 1 hora aproxima-
damente comienzan a formarse cristales, en cuyo momento se
agregan 30 ml adicionales de etanol. La mezcla se refrigera
durante 3 días y se filtran los cristales. Estos últimos
25 se redisuelven en 5 ml de dioxano al que se añaden después
15 ml de etanol. Lentamente comienzan a formarse cristales.
Estos últimos se filtran, se lavan con etanol y se secan
para dar 550 mg de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-
carboxilato de p-nitrobencilo.

30

414645



MAY. 1973

1

EJEMPLO 14

5

10

Se prepara una mezcla de 5,0 g (10 milimoles) de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 60 ml de dioxano y se calienta a unos 40°C. A esa mezcla caliente se añaden 1,26 ml (10 milimoles) de trimetilclorosilano y 1,05 ml (5 milimoles) de hexametildisilazano. La mezcla resultante se calienta lentamente a una temperatura de 100°C y se mantiene a esa temperatura durante unas 5 horas, durante las cuales cambia de una solución amarilla pálida a una solución parda pálida.

15

20

Después la mezcla se enfría a unos 40°C y se añaden 0,04 ml de eterato de trifluoruro de boro. La solución se vuelve ligeramente roja y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante unas 16 horas. Después la mezcla de reacción se evapora hasta casi sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se recristaliza de 20 ml de una mezcla 1:3 de dioxano y etanol conteniendo alrededor de 1 ml de dimetilacetamida para producir 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

25

30

EJEMPLO 15

A una mezcla de 25 ml de benceno y 19 ml de dimetilacetamida se añaden 2,45 g (5 milimoles) de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 1,7 g (unos 10 milimoles) de N-trimetilsililacetamida y 0,035 ml (0,5 milimoles) de ácido metanosulfónico. La mezcla se calienta a reflujo a 95-96°C durante 15,5 horas. Después la mezcla de reacción se extrae tres veces con agua y la capa bencénica se seca sobre sulfato magnésico. Los análisis RMN y CCF establecen que la estructura del producto presente en la capa bencénica es 7-fenoxiacetamido-3-

414645



1 metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

RMN (CDCl₃) (δ): 2,20 (s, 3H), 3,20 y 3,57 (2d, 2H),
4,55 (s, 2H), 4,87 (d, 2H), 5,03
5 (d, J = 4,5, 1H), 5,83 (d, J =
4,5 y 8,0, 1H), 6,80-7,40 (m,
5H), 7,94 (d, J = 8,0, 1H).

EJEMPLO 16

Se prepara una solución de 1,41 g (3 milimoles) de
6-fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxilato de
10 p-nitrobencilo en 30 ml de dioxano. A la solución resultan-
te se añaden 17 ml de benceno seco seguido de 730 mg (4,5
milimoles) de N-trimetilsililacetamida y 0,06 ml de trime-
tilclorosilano. La mezcla resultante se calienta a reflujo
a 84°C durante 16 horas. La mezcla de reacción, una solu-
15 ción transparente y amarilla clara, se enfría a unos 50°C
y se añaden 0,002 ml de ácido metanosulfónico. Después la
mezcla se mantiene a unos 50°C, se agita durante 2 horas
y luego se evapora a sequedad en vacío. El residuo, inca-
paz de ser recristalizado de etanol, permanece en forma de
20 una goma que el análisis CCF demuestra que contiene 7-fenil-
acetamida-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 17

A 20 ml de dioxano se añaden 700 mg (3 milimoles)
de sulfóxido de ácido 6-aminopenicilénico y la mezcla resul-
25 tante se calienta a unos 60°C. Se añade una gotita de ácido
trifluoracético seguido de 1,3 g (alrededor de 10 milimoles)
de N-trimetilsililacetamida, añadiéndose el ácido trifluor-
acético para neutralizar trazas de una impureza de trietil-
amina presentes en la N-trimetilsililacetamida. La mezcla
30 se calienta a reflujo durante unas 3 horas, durante las

414645



1 cuales la mezcla adquiere un color pardo rojizo pero permanece transparente. Después la mezcla se evapora a sequedad en vacío para producir una goma parda rojiza.

5 La goma se disuelve en 20 ml de benceno seco y se añaden 0,02 ml de ácido metanosulfónico y la mezcla se agita a 50°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se añaden gota a gota 10 ml de metanol seguido de 5,0 ml de agua. Precipita un sólido de la mezcla y esta última se agita durante unos 20 minutos, se filtra
10 y el filtrado se evapora a vacío. Después el residuo se suspende en agua y se añade solución acuosa de bicarbonato sódico hasta pH 8,0. El sólido se disuelve a este pH y después el pH se ajusta a 3,5 por adición de ácido, formándose un precipitado. Se filtra este último y se seca a vacío para
15 dar 40 mg de un material que por CCF, IR y UV se establece que es ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

IR (mull): 2960, 2870, 1800, 1620, 1530, 1350, 795
y 786 cm^{-1} .

20 IV max (regulador a pH 6,8): 262 μ ($\epsilon = 72,200$)
245 μ ($\epsilon = 62.500$)

EJEMPLO 18

25 A unos 100 ml de tolueno se añaden 3,82 g de ácido 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxílico, alrededor de 4 g de N-trimetilsililacetamida y 0,07 ml de ácido metanosulfónico. La mezcla se calienta a reflujo a
30 111°C durante unas 16 horas. A la mezcla de reacción parda oscura alquitranosa se añaden 30 ml de metanol. La cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción indica la presencia de ácido 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico. La mezcla de reacción se evapora a sequedad en va-

414645



1 cío y al residuo se añaden 25 ml de acetonitrilo. La mate-
ria insoluble se separa por filtración y el filtrado se eva-
pora a vacío. Al residuo se añaden unos 25 ml de acetato de
5 etilo. La solución en acetato de etilo se extrae con 25 ml
de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después
se separa la capa acuosa, se lava con 25 ml de acetato de
etilo, se separa y se suspende con 25 ml adicionales de
acetato de etilo. El pH de la mezcla resultante se ajusta
a 3,3 aproximadamente por adición de ácido clorhídrico con-
10 centrado. La capa acuosa se separa de la capa de acetato de
etilo y esta última se lava con 25 ml de agua. Después el
acetato de etilo se extrae con 25 ml de solución acuosa sa-
turada de bicarbonato sódico. La solución acuosa de bicarbo-
nato sódico se lava dos veces con 25 ml de acetato de etilo
15 y después se suspende con 25 ml adicionales de acetato de
etilo y el pH se ajusta a 2,5 aproximadamente por adición
de HCl concentrado. Se separa la capa de acetato de etilo
y se lava con 25 ml de agua. Se añade carbón activo y
MgSO₄ a la capa de acetato de etilo; la mezcla se agita du-
20 rante unos 30 minutos y se filtra. El filtrado se evapora
hasta unos 20 ml, se siembra y se refrigera para producir
ácido 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico cris-
talino.

EJEMPLO 19

25 A 45 ml de tolueno seco se añaden 3,1 g (alrededor
de 19 milimoles) de N-trimetilsililacetamida y 3,31 g
(7,65 milimoles) de N-nitrosohetacilinsulfóxido[ácido 6-
(2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-2,2-
dimetilpenam-1-óxido-3-carboxílico]. La mezcla se agita du-
30 rante unos 15 minutos y se añaden 5 ml de N,N-dimetilaceta-



414645

1 mida conteniendo 15 gotas de ácido metanosulfónico. La mezcla se calienta a reflujo a 110-111°C durante unas 2 horas y después se enfría a unos 40°C. Se añaden 10 ml de metanol y los disolventes se evaporan a vacío. El residuo se disuelve en 35 ml de acetato de etilo, se suspende con un volumen igual de agua y el pH se ajusta a 7 por adición de solución de hidróxido sódico al 30 %. Se separa la capa acuosa de la capa orgánica y la primera se suspende con 35 ml de acetato de etilo. El pH de la mezcla se ajusta a 2 por adición de ácido fosfórico al 40 %. Se separa la capa de acetato de etilo, se seca y evapora para producir una goma residual que se disuelve en 30 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. Se añade una solución de 1,32 g (3,6 milimoles) de diacetato de N,N-dibenciletilendiamina en 25 ml de agua y la solución se agita durante varias horas en 50 ml de metil-isobutil-cetona. Se filtra la mezcla y el producto filtrado se lava con una mezcla de acetona y agua para dar 0,56 g de la sal diacetato de N,N-dibenciletilendiamina del ácido 7-(2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, de la que se cristalizan 112 mg del ácido libre en acetato de etilo por adición de ácido fosfórico. El espectro RMN del producto concuerda con la estructura del ácido libre.

EJEMPLO 20

25 A 90 ml de benceno seco se añaden 3,5 g (10 milimoles) de ácido 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxílico y 5 g de N-trimetilsililacetamida destilada. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante unos 15 minutos y después se calienta a reflujo (80-82°C) y se agita durante unas 5 horas. Después la mezcla se enfría a unos

30



1978

414645

1 45°C y se añaden gota a gota 0,65 ml (10 milimoles) de áci-
do metanosulfónico en 10 ml de N,N-dimetilacetamida. La mez-
cla se agita a 45°C durante unos 30 minutos y la cromatogra-
fía en capa fina (CCF) de una muestra de la mezcla de reac-
5 ción indica la presencia de ácido 7-ftalimido-3-metil-3-
cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 21

A una mezcla agitada de 1,75 g (5 milimoles) de áci-
do 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxílico en
10 45 ml de benceno se añaden 1,3 ml (10 milimoles) de trime-
tilclorosilano y 1,05 ml (5 milimoles) de hexametildisila-
zano. La mezcla se calienta a reflujo a 80°C durante unas
5 horas. Se añade una mezcla de 0,03 ml (0,5 milimoles) de
ácido metanosulfónico en 5 ml de N,N-dimetilacetamida y la
15 mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora
aproximadamente. El análisis de una muestra de la mezcla de
reacción por CCF indica la presencia de ácido 7-ftalimido-
3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 22

20 De una mezcla de 80 ml de tolueno y 16 ml de N,N-di-
metilacetamida se toman 20 ml y a estos últimos se añaden
2 g (alrededor de 12,5 milimoles) de N-trimetilsililaceta-
mida. Al resto de la mezcla disolvente se añaden 7,0 g
(20 milimoles) de ácido 6-fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-
25 1-óxido-3-carboxílico y 8 g (alrededor de 50 milimoles) de
N-trimetilsililacetamida. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente durante unos 30 minutos y después se añaden
52 ml (8 milimoles) de ácido metanosulfónico. La mezcla se
calienta a reflujo a 114°C. Durante el calentamiento y
30 cuando la temperatura de la mezcla llega a unos 90°C, se

414645



1 agrega gradualmente, a lo largo de 1 hora, la solución pre-
viamente preparada de N-trimetilsililacetamida. La mezcla
se refluye durante un total de 2,5 horas. Después la mezcla
de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se añaden
5 40 ml de metanol. La mezcla se evapora a vacío a unos 60°C.
Después el residuo oleoso resultante se agrega a una solu-
ción de 4,2 g (40 milimoles) de acetato de litio en 40 ml
de metanol. La mezcla se agita durante 1 hora aproximadamen-
te y la sal de litio cristalizada de ácido 7-fenilacetamido-
10 3-metil-3-cefem-4-carboxílico se filtra, se lava con aceto-
na y se seca a vacío para obtener 1,2 g (18 %). El espectro
RMN y la CCF concuerdan con el producto de cefalosporina
esperada.

EJEMPLO 23

15 Se prepara una mezcla de 450 ml de tolueno seco y
50 ml de N,N-dimetilacetamida y se utilizan 100 ml de la
mezcla para disolver 5 g (alrededor de 31 milimoles) de
N-trimetilsililacetamida. Al resto de la mezcla disolvente
se añaden 19,1 g (54 milimoles) de ácido 6-fenoxiacetamido-
20 2,2-dimetilpenam-1-óxido-3-carboxílico y 20 g (alrededor
de 125 milimoles) de N-trimetilsililacetamida. La mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante unos 30 minutos
y después se añaden 1,3 ml (20 milimoles) de ácido metano-
sulfónico. Después la mezcla de reacción se calienta a re-
25 flujo a unos 114°C. Durante el calentamiento, y cuando la
temperatura de la mezcla alcanza unos 90°C, se inicia la
adición gota a gota de la solución previamente preparada
de N-trimetilsililacetamida y se prosigue durante un perio-
do de unos 90 minutos. La mezcla de reacción se refluye
30 durante un total de unos 105 minutos. Entonces se interrump-



30

414645

1 pe la calefacción y la mezcla de reacción se enfría a la
temperatura ambiente en un baño de hielo. Se añaden 100 ml
de metanol y la mezcla de reacción se agita durante unos
15 minutos. La mezcla se evapora a vacío a 60°C. Entonces
5 se añade una solución de 30 g (unos 300 milimoles) de ace-
tato de litio en 100 ml de metanol al residuo oleoso de la
mezcla de reacción. La mezcla resultante se agita durante
1 hora aproximadamente, a la temperatura ambiente y el pro-
ducto cristalino resultante se filtra, se seca al aire y
10 después se seca a vacío durante la noche a la temperatura
ambiente para dar 13,6 g (alrededor de 74 %) del producto
crudo. Este último se purifica suspendiéndolo en 25 ml de
acetona, filtrando y lavando con éter para dar 12,1 g
15 (65,5 %) de la sal de litio del ácido 7-fenoxiacetamido-3-
metil-3-cefem-4-carboxílico.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para convertir un penicilinsul-
20 fóxido en una desacetoxicefalosporina, caracterizado por
calentar el penicilinsulfóxido en un disolvente inerte,
esencialmente anhidro, a una temperatura comprendida entre
75° y 150°C aproximadamente, en presencia de un agente si-
lilante para producir un nuevo compuesto intermedio de -
25 fórmula:

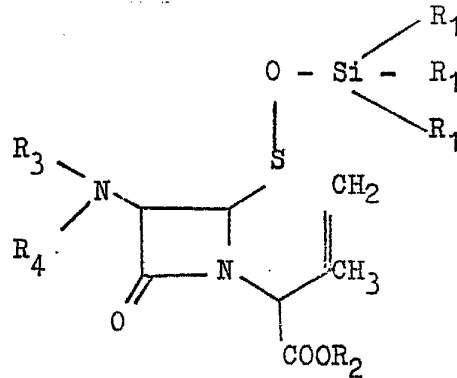
ME



JUL. 1942

414645

1

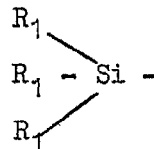


5

10

donde cada grupo R_1 representa independientemente alquilo C_1-C_4 o fenilo; R_2 es alquilo C_1-C_6 , 2,2,2-trihaloetilo, 2-yodoetilo, bencilo, nitrobencilo, tetrahidropirani-
 lo, 9-fluorenilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, metoxi-
 bencilo, dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dinitro-
 fenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bi(p-metoxifenil)metilo, tri-
 fenilmetilo, benzohidrilo, benciloximetilo, alcanoil(C_2-C_6)-
 oximetilo, alcanoil C_2-C_4 , fenacilo o un radical de fórmula

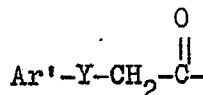
15



20

donde cada grupo R_1 es el definido anteriormente, R_3 es hidrógeno y R_4 es alcanoil C_1-C_8 , azidoacetilo, cianoacetilo haloacetilo; $Ar-CH_2-\overset{O}{\parallel}C-$ donde Ar es fenilo, tienilo, furilo pirrolilo o fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, acil(C_1-C_3)oxi, $OSi(R_1)_3$, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano y nitro;

25



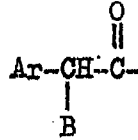
ME

30

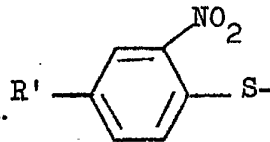
donde Ar es fenilo, piridilo o fenilo sustituido como el definido anteriormente e Y es oxígeno o azufre;



414645

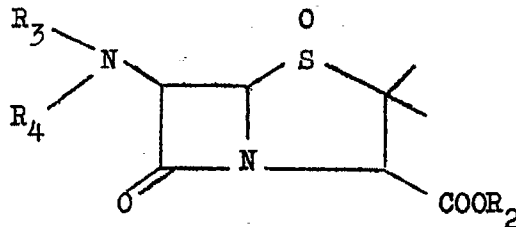


donde Ar es el definido anteriormente y B es acil(C₁-C₃)
 oxi, $\text{-C}(\text{O})\text{-OSi}(\text{R}_1)_3$, carboxilo esterificado, -CN, -N₃ o -NHR
 donde R es benciloxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, ci-
 cloalcoxicarbonilo, trifenilmetilo, CH₃C=CH-CO₂CH₃, 2,2,2,
 -tricloroetóxicarbonilo o -Si(R₁)₃ donde R₁ es el defini-
 do anteriormente; (3-sidnon)alcanoilo(C₂-C₃);



donde R' es hidrógeno o metoxi; 2-(1H-tetrazol-1-il)aceti-
 lo; o bien R₃ y R₄ unidos al átomo de nitrógeno al que es-
 tán enlazados representan un grupo ftalimido, un grupo imi-
 do cíclico de un ácido dicarboxílico C₃-C₁₂, 2,2-dimetil-5-
 oxo-4-fenilimidazolidin-1-ilo o 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-
 4-fenilimidazolidin-1-ilo; y simultánea o posteriormente
 tratar la mezcla de reacción en un medio ácido.

2. Un procedimiento según la reivindicación
 1, caracterizado porque el penicilinsulfoxido responde a
 la fórmula I



donde R₃ es hidrógeno y R₄ es hidrógeno; alcanoilo C₁-C₈;
 azidoacetilo; cianoacetilo; haloacetilo; Ar-CH₂-C(=O)-, donde
 Ar es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, o fenilo susti-
 tuido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo

ME
 30

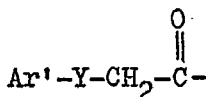
414645



1

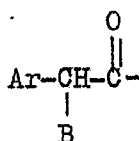
formado por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, acil (C₁-C₃)oxi, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano y nitro;

5



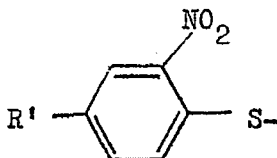
donde Ar' es fenilo, piridilo o fenilo sustituido como el definido anteriormente e Y es oxígeno o azufre;

10



donde Ar es el definido anteriormente y B es acil(C₁-C₃)oxi hidroxilo, carboxilo, carboxilo esterificado; -CN, -N₃, -NH₂ o -NHR donde R es benciloxycarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalcoxycarbonilo, trifenilmetilo, CH₃C=CH-CO₂CH₃ o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo; (3-sidnon)-alcanoilo(C₂-C₃);

15



20

donde R' es hidrógeno o metoxi; 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo; o R₃ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un grupo ftalimido, un radical imido cíclico de un ácido dicarboxílico C₃-C₁₂ o 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-ilo y R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, 2,2,2-trihaloetilo, 2-yodoetilo, bencilo, nitrobencilo, tetrahidropiraniilo, 9-fluoreniilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bi(p-metoxifenil)metilo, trifenilmetilo, benzohidriilo, benciloximetilo, alcanoil(C₂-C₆)oximetilo, alcanoilo C₂-C₄, fena-

25

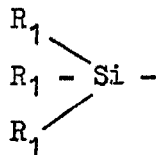
30

ME



414645

cilo o un radical de fórmula:

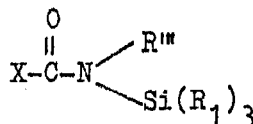


donde cada R₁ es independientemente alquilo C₁-C₄ o fenilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R₂ es el definido en la Reivindicación 2 y R₃ y R₄ unidos al átomo de nitrógeno al que están enlazados son un grupo 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-ilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque el agente sililante que se emplea responde a la fórmula

(a)

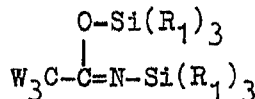


donde cada grupo R₁ es independientemente alquilo C₁-C₄ o fenilo, R''' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o

fenilo y X es $-N \begin{array}{l} \diagup R''' \\ \diagdown J \end{array}$ donde J es hidrógeno o $-Si(R_1)_3$

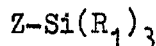
o bien X es $-CW_3$ donde cada grupo W es independientemente hidrógeno, trifluormetilo o alquilo C₁-C₃;

(b)



donde R₁ y W son los definidos anteriormente y

(c)



donde R₁ es el definido anteriormente y Z es halógeno, alquénil(C₂-C₃)oxi, alquil(C₁-C₃)-SO₃⁻, $-O-Si(R_1)_3$,

$-S-Si(R_1)_3$ o $-N \begin{array}{l} \diagup R_5 \\ \diagdown R_6 \end{array}$ donde R₅ es hidrógeno o alquilo

Mc

414645³⁰



1

C_1-C_3 y R_6 es alquilo C_1-C_4 o $-Si(R_1)_3$, o bien R_5 y R_6 unidos al átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, donde hasta tres de los cuales, además del átomo de nitrógeno ya definido, son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno.

5

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque el agente sililante que se emplea es el definido en la Reivindicación 4.

10

6. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque el agente sililante está seleccionado entre N,O-bi-(trimetilsilil)acetamida, N,O-bi(trimetilsilil)trifluoracetamida, N-trimetilsililacetamida, N-metil-N-trimetilsililacetamida, N-trimetilsil-N,N'-difenilurea, propenoxitrimetilsilano, metanosulfonato de trimetilsililo, trimetilclorosilano, dimetilclorosilano, hexametildisilazano, N-trimetilsilil-terc-butilamina, N-trimetilsilildietilamina, N-trimetilsililimidazol, hexametildisiloxano, hexametildisiltiano y mezclas de cualquiera de los anteriores.

15

20

7. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque el agente sililante es el definido en la Reivindicación 6.

25

8. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque el medio ácido comprende un ácido sulfónico.

ME

30

9. Un procedimiento según la Reivindicación 7, caracterizado porque el medio ácido comprende un ácido sulfónico.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el medio ácido comprende un ácido hidro-

414645



1

carbo(C₁-C₁₂)sulfónico.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 9, caracterizado porque el medio ácido comprende un ácido hidrocarbo(C₁-C₁₂)sulfónico.

3

12. Un procedimiento según la Reivindicación 10, caracterizado porque el medio ácido comprende ácido metanosulfónico.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 11, caracterizado porque el medio ácido comprende ácido metanosulfónico.

10

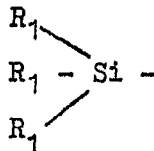
14. Un procedimiento según la Reivindicación 12, caracterizado porque el agente sililante comprende N-trimetilsililacetamida, N,O-bi(trimetilsilil)acetamida o una mezcla de hexametildisilazano y trimetilclorosilano.

15

15. Un procedimiento según la Reivindicación 13, caracterizado porque el agente sililante comprende N-trimetilsililacetamida, N,O-bi(trimetilsilil)acetamida o una mezcla de hexametildisilazano y trimetilclorosilano.

20

16. Un procedimiento según las Reivindicaciones 8 ó 9, caracterizado porque R₂ es hidrógeno o un radical de fórmula



25

y la mezcla de reacción que contiene la desacetoxicefalosporina resultante en forma de ácido libre es tratada con un compuesto de litio para producir la correspondiente sal de litio de la desacetoxicefalosporina.

ME

30

17. Un procedimiento según la Reivindicación 16, caracterizado porque el compuesto de litio es acetato de litio.

414645

30 JUN 1975



1

18. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque R_3 es hidrógeno y R_4 es fenilacetilo o fenoxiacetilo.

5

19. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA CONVERTIR UN PENICILINSULFOXIDO EN UNA DESACETOXICEFALOSPORINA.

10

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

Madrid, 10 de mayo de 1.973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25

ME

30