

23 OCT 1974



Int. Cl. C07D 501/10

PATENTE DE INVENCIÓN
H 2233-CAS 103.

416476

416476

~~Int. Cl. C07D 11/07 G~~

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA TRANSFORMACION DE COMPUESTOS S-
OXIDO DE PENICILINA EN COMPUESTOS DE DESACETOXICEFALOS
PORINA.

Solicitante: CLIN-MIDY, entidad francesa, residente en 20, rue des
Fossés St Jacques, 75240 PARIS CEDEX 05, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimien-
to para la transformación de compuestos del tipo penicilina en
compuestos del tipo desacetoxicefalosporina.

La patente Estadounidense No. 3.275.626 describe
5. un procedimiento de transformación de un S-óxido de penicilina

416476



- en una desacetoxicefalosporina por calentamiento a una temperatura comprendida entre 100 y 175° en condiciones ácidas. Variantes de este procedimiento son descritas en las patentes francesas números 1.204.394 y 1.204.972 y en las patentes belgas números 745.845, 747.382 y 753.765.
5. Siempre después de la literatura, buenos rendimientos en compuestos del tipo cefalosporina pueden ser obtenidos empleando, como catalizadores ácidos, unos ácidos hidrocarbíl sulfónicos o unos ácidos del fósforo (patente belga No. 747.118)
10. eventualmente en presencia de una base nitrogenada (patente belga No. 747.119), o bien de un ácido fosfórico O-mono sustituido ó O,O-diaril sustituido o de una de sus sales con unas bases nitrogenadas (patente belga No. 747.120).
15. Según la patente belga No. 763.104, los S-óxidos de las penicilinas pueden ser transpuestos en los derivados correspondientes de la desacetoxicefalosporina por calentamiento en presencia de un exceso considerable de una base orgánica nitrogenada y de un exceso del compuesto del silicio que comprende un enlace silicio-halógeno.
20. Los métodos del arte anterior consideran por tanto el empleo de catalizadores ácidos o bien la presencia, al mismo tiempo, de una base orgánica y de un derivado halogenado del silicio. Según estos métodos, la reacción se desarrolla en condiciones más bien enérgicas. En particular los S-óxidos
25. de penicilinas particularmente elevadas en medio ácido o, de cualquier modo, en presencia de importantes cantidades de productos altamente reactivos. En estas condiciones se denota a la vez una degradación del núcleo de la penicilina y la formación de sub-productos de reacción indeseables. En efecto, a
30. fin de reducir la formación de estos sub-productos se precon-

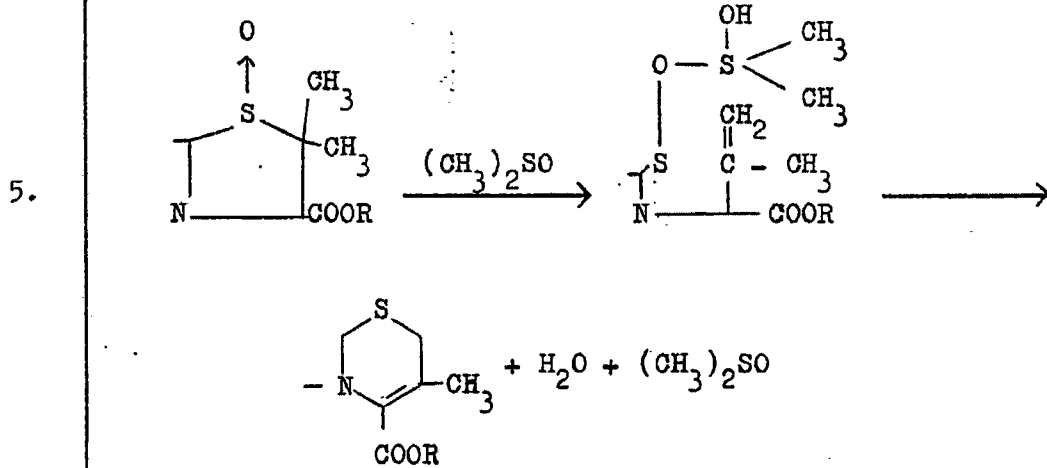


416476

- za, según la literatura, de no prolongar el tiempo de reacción (patente U.S.A. No. 3.275.626), de evitar altas temperaturas (patente belga No. 763.104) o bien de satisfacer, al mismo tiempo, las condiciones siguientes: elección del disolvente de reacción, elección del catalizador ácido y elección de la temperatura y de la duración de la reacción (patente belga No. 747.118). A pesar de ello, operando según los métodos conocidos, es imposible evitar una cierta degradación del núcleo pénamo.
- 5.
10. Ahora se ha encontrado un modo sorprendente, que la extensión del núcleo 2,2-dimetil pénamo se produce en medio neutro, excluyendo todo catalizador ácido, si un S-óxido de penicilina es calentado en presencia de un sulfóxido, preferentemente dimetil-sulfóxido. En particular, se ha descubierto
15. que el reajuste del núcleo pénamo puede producirse en un medio neutro utilizando un reactivo, el dimetilsulfóxido, que puede también constituir el medio reaccional. El producto final de reacción puede así ser fácilmente aislado y purificado.
20. Se ha encontrado también que la reacción anterior se desarrolla de un modo muy satisfactorio, en presencia de cantidades catalíticas de una sal de sulfonio o de sulfoxónio derivada del citado sulfóxido, que refuerzan ventajosamente el carácter electropositivo del S ligado al oxígeno.
25. Finalmente se ha encontrado que se obtienen buenos rendimientos en compuesto 3-metil 3-cefemo si el sulfóxido que provoca el ensanchamiento o extensión es utilizado en forma de uno de sus derivados del sulfonio o del sulfoxónio citados anteriormente.
30. Aunque son agentes neutros, es decir que no dan ninguna reacción ácida, los sulfóxidos permiten la transposi-

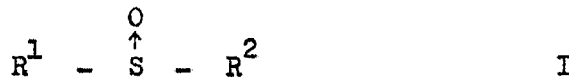


ción de los derivados S-óxidos de las penicilinas en desacetoxicefalosporinas correspondientes merced al carácter electropositivo de su átomo de azufre. El mecanismo de reacción se ilustra por el esquema siguiente:



donde los núcleos penámo y cefemo no son mostrados más que parcialmente y el dimetil-sulfóxido es dado tanto como sulfóxido representativo.

10. Así pues, la presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de desacetoxicefalosporinas, caracterizado porque se calienta un S-óxido de penicilina correspondiente a una temperatura de 70 a 140°C en presencia a) de un sulfóxido de fórmula



15. donde R¹ es un grupo mono-, di- o triclormetilo, un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo y R² es un grupo alquilo infe



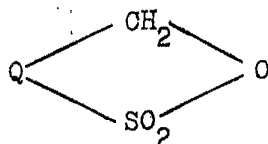
rior o bien R^1 y R^2 , en conjunto, representan un grupo tetrametileno o pentametileno, b) de 0,01 a 0,3 equivalentes molares, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de una sal de sulfonio o de sulfoxonio, obtenida por reacción del citado sulfóxido I con un compuesto elegido entre los siguientes:

5. b_1) los ácidos halogenados, tales como HCl, HBr y sus sales con unas bases orgánicas terciarias tales como la piridina, las picolinas, las lutidinas, la quinolina, la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, la trietilamina y similares;

10. b_2) los ácidos oxigenados minerales u orgánicos fuertes que tienen un pKa inferior a 1, tales como los ácidos nítrico, sulfúrico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico y similares;

15. b_3) los fluoroboratos de trialquilo (inferior) oxonio, tales como el fluoroborato de trietiloxonio;

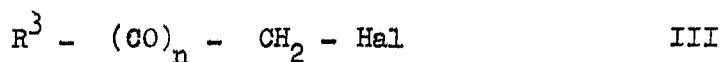
b_4) las sultonas, tales como la propanosultona, la butanosultona y la sultona del ácido α -hidroxi-o-toluenosulfónico, representadas por la fórmula general siguiente:



II

20. donde Q es etileno, n-propileno u o-fenileno;

b_5) los compuestos halogenados de fórmula general:



donde Hal es un halógeno, tal como el cloro, el bromo y el yodo, n es 0 ó 1 y R^3 es hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de



- 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo fenilo no sustituido o sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno, tales como el flúor, el bromo o el cloro o por 1 ó 2 grupos metoxi o nitro, siendo R^3 hidrógeno únicamente cuando n es 0; en particular un halogenuro alquilo inferior ($n = 0$, $R^3 = H$, alquilo 1-5C), tal como el bromuro de etilo, el cloruro de etilo, el yoduro de metilo; un halogenuro de bencilo ($n = 0$, $R^3 =$ fenilo no sustituido o sustituido como anteriormente), tal como el cloruro de bencilo, el bromuro de bencilo, el bromuro de p-nitrobencilo; o una cetona α -halogenada ($n = 1$), tal como la α -cloroacetona, el bromuro de fenacilo, el bromuro de p-nitrofenacilo y similares; y c) de una mezcla del citado sulfóxido y de la citada sal de sulfonio o de sulfoxonio.
- 5.
- 10.

- El término "alquilo inferior" tal como se utiliza aquí, comprende los radicales hidrocarbonados alifáticos saturados, que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec.butilo, terc.butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, n-exilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo y similares.
- 15.

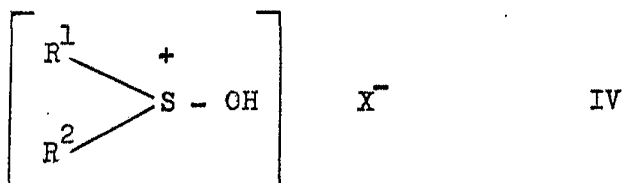
- Los sulfóxidos de fórmula I que dan un buen reajuste del núcleo 2,2-dimetil-pénamo, comprenden, sin ningún carácter limitativo, el dimetil-sulfóxido, el dietil-sulfóxido, el di-n-propil-sulfóxido, el di-isopropil-sulfóxido, el clorometil-metil-sulfóxido y el tetrahidro-tiofeno-sulfóxido, siendo el dimetil-sulfóxido particularmente preferido.
- 20.
- 25.

Las sales de sulfonio o de sulfoxonio derivadas de los sulfóxidos I son preparadas por reacción de los citados sulfóxidos con los compuestos b_1) a b_5) anteriores.

- Así pues, si el sulfóxido de fórmula I que provoca el reajuste es tratado por un compuesto del grupo b_1) o del
- 30.

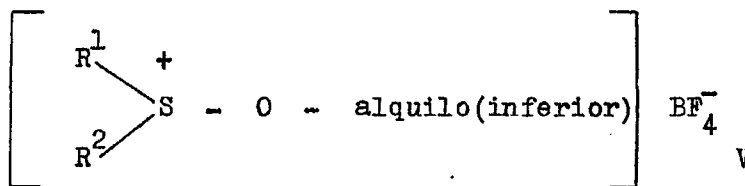


grupo b₂) anterior, se obtiene una sal de sulfonio de fórmula:



5. donde X⁻ representa un anión de un ácido halogenado o de un ácido oxigenado mineral u orgánico fuerte que tiene un pKa inferior a 1 y R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente. Entre los productos de este tipo se prefiere el cloruro y el bromuro de dimetil-sulfonio, que son obtenidos en forma de productos sólidos muy higroscópicos, tratando el dimetil-sulfóxido con HCl o HBr gas a una temperatura de 0°C aproximadamente hasta saturación.
- 10.

Por reacción de un sulfóxido de fórmula I con un fluoroborato de trialquilo-(inferior)-oxonio (producto del grupo b₃) se obtiene un fluoroborato de sulfonio de fórmula:

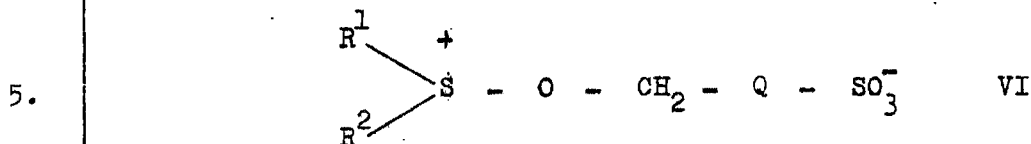


15. donde R¹ y R² se definen como anteriormente. Entre los productos de este tipo el fluoroborato de dimetil-sulfonio-oxietilo es particularmente preferido.

El producto que se obtiene por reacción de un sulfóxido de fórmula I con una sulfona de fórmula II anterior,

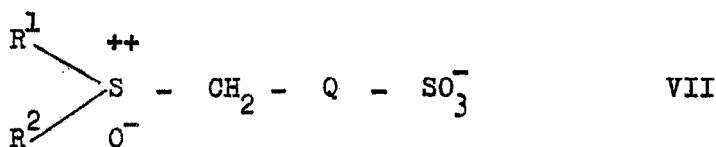


tal como la propano sulfona, la bultano sulfona o la sulfona del ácido α -hidroxi-o-tolueno sulfónico (productos del grupo b_4), es una sal interna de sulfonio, caracterizada por la fórmula siguiente:



donde R^1 , R^2 y Q tienen el significado dado anteriormente. Entre los productos de este tipo, el dimetil-sulfonio-óxi-3-propilsulfonato es particularmente conveniente. Se puede sin embargo preparar la sal de sulfoxonio correspondiente, caracterizada por la fórmula:

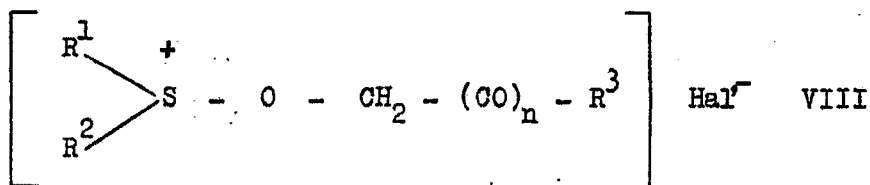
10.



prolongando el tiempo de reacción o bien operando en caliente.

Por tratamiento de un sulfóxido de fórmula I con un compuesto halogenado del grupo b_5) incluido en la fórmula III anterior pero no un yoduro alquílico, se obtiene un halogenuro de sulfonio caracterizado por la fórmula siguiente:

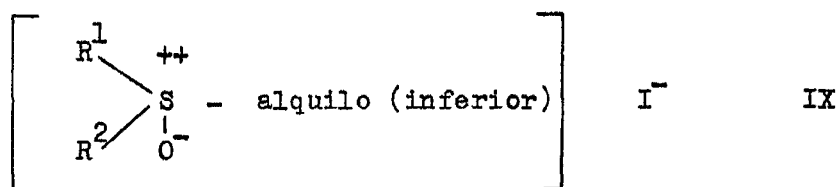
15.





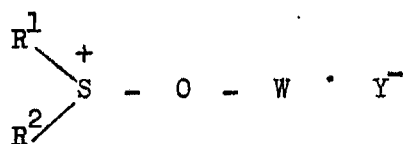
416476

5. donde R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados dados anteriormente y Hal^- es un ión Hal-cloruro, bromuro o yoduro, siendo Hal^- diferente que el ión yoduro cuando R^3 es hidrógeno o un alquilo de 1 a 5C y n es cero. Cuando el compuesto halogenado del grupo b_5) es un yoduro alquilico inferior (fórmula III, $R^3 = H$, alquilo 1-5C, $n = 0$, $Hal = I$), se obtiene una sal de sulfoxonio de fórmula:



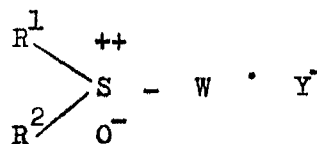
10. que cataliza la reacción de un modo satisfactorio. Entre los productos obtenidos de los sulfóxidos I y de los compuestos de grupo b_5), las sales de sulfoxonio derivadas del dimetil-sulfóxido y de los bromuros de fenacilo, de p-nitrofenacilo y de p-nitrobencilo son particularmente preferidas.

15. Las citadas sales de sulfoxonio y de sulfoxonio están representadas de un modo general, por las fórmulas siguientes:



sal de sulfoxonio

X



sal de sulfoxonio

XI

donde R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente; W



es hidrógeno, un agrupamiento $R^3-(CO)_n-CH_2-$, donde R^3 y n son tales como definidas y limitadas anteriormente, o un grupo $-CH_2-Q-SO_3^-$; e Y^- representa un ión halógeno, el anión de un ácido mineral u orgánico fuerte que tiene un pKa inferior a 1 o el anión BF_4^- , estando Y^- ausente cuando W es $-CH_2-Q-SO_3^-$.

5.

Las características, propiedades y métodos de preparación de las sales de sulfonio o de sulfoxonio, que se obtienen por reacción de un sulfóxido más particularmente del dimetil-sulfóxido, con los compuestos de los tipos b_1) - b_5) anteriores se describen de una forma detallada en la monografía "Dimetil-Sulfóxido", Stanley W. Jacob, Edward E. Rosenbaum y Don C. Wood, vol, I, páginas 63 a 69.

10.

Si como agente de transposición del núcleo dimetil-2,2 pénamo se utiliza un sulfóxido tal cual, éste puede ser empleado en cantidad equimolecular con respecto al S-óxido de penicilina de partida, aunque las proporciones de los reactivos no sean críticas y aunque la reacción se produzca cualquiera que sean las proporciones de los reactivos. Se prefiere sin embargo, con el fin de obtener rendimientos máximos, operar en presencia de un exceso de un mol de sulfóxido. En particular, proporciones de 20 a 80 ml de sulfóxido de S-óxido de penicilina a transponer, 50 ml por gramo de preferencia, dan los mejores resultados. En el caso particular del dimetil-sulfóxido, se puede utilizar excesos molares importantes y el dimetil-sulfóxido puede a su vez constituir el medio reaccional así como el reactivo. Si el sulfóxido es utilizado en pequeñas cantidades, se puede efectuar la reacción en un disolvente inerte, preferentemente un disolvente polar, tales como una cetona, isobutilmetilcetona o ciclohexanona preferentemente, el dioxano, la dimetilformamida, la dimetilacetamida, la

15.

20.

25.

30.



hexametileno-fósforo-amida y similares.

La temperatura de reacción puede variar entre 70 y 140°C, preferentemente entre 75 y 120°C. El calentamiento puede ser prolongado hasta 12 horas, aunque de un modo general, después de 1 a 6 horas de calentamiento a 75 - 120°C no se observa ya productos de partida en la mezcla reaccional. De cualquier modo, se puede seguir la reacción examinando muestras del medio por cromatografía sobre la capa delgada utilizando los eluyentes empleados comunmente a este efecto.

5. Si como agente de transposición se utiliza una sal de sulfonio o de sulfoxonio obtenida por reacción del sulfóxido elegido con un compuesto del tipo b₁) a b₅) anterior, se emplea la citada sal de sulfonio o de sulfoxonio en una cantidad del orden de 0,01 a 0,3 mol por mol de S-óxido de penicilina a
10. transponer, siendo obtenidos los resultados mejores cuando se utiliza de 0,05 a 0,1 equivalentes molares de la sal de sulfonio o de sulfoxonio con respecto al producto de partida. Pues
15. to que las citadas sales de sulfonio y de sulfoxonio son generalmente productos sólidos, es deseable que se opere en un disolvente polar tal como descrito anteriormente; en particular, se obtienen grados de transposición interesantes y una velocidad de reacción razonable si se utiliza un disolvente que permite alcanzar 120°C bajo presión normal, tal como la isobutilmetil-cetona o la dimetilacetamida.
20. Si como agente de transposición se utiliza una mezcla de un sulfóxido I y de su sal de sulfonio o de sulfoxonio se puede operar en un disolvente tal como descrito anteriormente o bien el mismo sulfóxido puede también servir de disolvente. En este caso, su sal de sulfonio o de sulfoxonio puede
25. ser formada in situ añadiendo al medio reaccional constituido
- 30.



por el sulfóxido I, preferentemente antes de la introducción del S-óxido de penicilina de partida, los productos correspondientes de los tipos b_1) - b_5) anteriores. Esta forma operativa es particularmente válida en el caso en que se utilice un

5. derivado del sulfóxido de fórmula I con los compuestos halogenados del tipo b_5), por ejemplo con el bromuro de fenacilo o de p-nitrofenacilo o el bromuro de p-nitrobencilo, con los fluoroboratos de trialquilo (inferior)-oxonio, del tipo b_3) y con las sales de los ácidos halogenados con las bases orgánicas terciarias (productos del tipo b_1), tales como el clorhidrato de piridina, el clorhidrato de 2,6-lutidina y similares.

Se puede también preparar separadamente la sal de sulfonio o de sulfoxonio a utilizar y añadirla presto en el medio reaccional. Este método operatorio es deseable cuando

15. se utilizan los derivados de los sulfóxidos I con los compuestos de los tipos b_1), b_2) y b_4) anteriores.

Como durante la reacción se forma agua, se puede considerar su eliminación según métodos bien conocidos, por ejemplo por destilación azeotrópica o bien añadiendo al medio reaccional un agente de deshidratación, o bien introduciendo en el recorrido de los vapores del reflujo un cartucho deshidratante que contiene por ejemplo tamices moleculares.

20. Al final de la recepción, el producto final es de un modo general fácil de aislar. Con tal fin, se hecha la mezcla reaccional en agua o en hielo troceado, se excurre el sólido que se separa, se le lava y se le seca según las técnicas operatorias bien conocidas. Los productos puros pueden ser obtenidos de los productos brutos por trituración o por recristalización en un disolvente conveniente tal como, por ejemplo,
25. acetónitrilo, isopropanol, etanol-1,2-bimetoxietano y simila-
- 30.



res. Se puede también aislar el producto final por evaporación del disolvente, en vacío preferentemente, y recristalización como anteriormente.

- El procedimiento de la presente invención puede ser
5. aplicado a la transformación de las penicilinas del arte anterior en forma de ácido libre o esterificado, aunque sea preferible utilizar, para el reajuste, ésteres del S-óxido del ácido 6-acilamido-2,2-dimetilo pénamo-3-carboxílico donde el radical 6-acilamido puede ser uno de los radicales de las penicilinas activas como antibióticos o bien de las penicilinas utilizadas como productos intermedios. Unos radicales acilamido apropiados son los radicales fenilacetamido; fenoxiacetamido; 2-fenoxi-propionamido; 2-fenoxibutiramido; 2-fenoxifenilacetamido; 5-metil-3-fenil-4-isoxazolecarboxamido; 5-metil-3-(o-clorofenil)-4-isoxazolecarboxamido; 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolecarboxamido-4; 2-etoxi-naftamido-1; 2,6-dimetoxibenzamido; N-metil-2-(o-aminobenzamido)-fenilacetamido; N-metil-2-(2-amino-5-nitrobenzamido) fenilacetamido; N-bencilformamido; N-etil-2-fenilacetamido; N-isobutil-2-fenoxiacetamido; ftalamido; α -(benziloxicarbamoil)-fenilacetamido; 2-tienilacetamido; 2-furilacetamido; 4-clorofenilacetamido; 3-nitrofenilacetamido; 4-nitrofenilacetamido; 3-trifluorometilfenilacetamido y 3-clorofeniltioacetamido. El radical acilamido puede estar inclusive en un sistema heterocíclico, tal como
10. por ejemplo, 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinilo; 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinilo y 2,2-dimetil-5-oxo-4-(p-hidroxifenil)-1-imidazolidinilo. Los radicales acilamido preferidos en la reacción de conversión de la presente invención son el fenilacetamido; fenoxiacetamido; α -aminofenilacetamido; 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenil-1-imidazo-
15. 20. 25. 30.



- 14 - 416476

lidinilo y el ftalimido. Cuando el radical acilamido está representado por el agrupamiento α -amino-fenilacetamido, es preferible que el agrupamiento amino sea protegido por una función fácil de eliminar más tarde, por ejemplo el radical bencicloxycarbonilo o el radical tricloroetoxicarbonilo.

- 5.
- La naturaleza del éster en posición 3 del S-óxido de penicilina de partida puede ser muy diversa. En particular, los ésteres derivados de alcoholes inferiores tales como los ésteres metílicos o etílicos convienen perfectamente. Sin embargo, es preferible utilizar ésteres que pueden ser fácilmente convertidos en el ácido libre correspondiente por reducción o hidrólisis. Como ejemplos de agrupamientos de ésteres fáciles de hidrolizar o reducir, se pueden citar los siguientes:
10. 2,2,2-tricloroetilo; 2,2-dicloroetilo; p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-nitrofenacilo, 3,5-dimetoxibencidrilo; 2,4-dimetoxibencidrilo; bencidrilo; ftalimidometilo; succinimidometilo;
15. terciobutilo; terciopentilo; terciohexilo; 1,1-dimetil-2-propenoil; 1,1-dimetil-2-pentenoil; 1,1-dimetil-2-propinoil; 1,1-dimetil-2-butinoil y 1,1-dimetil-2-pentinoil.

20. Los S-óxidos de penicilina utilizados en tanto como productos de partida en el procedimiento de la presente invención pueden ser obtenidos a partir de las penicilinas correspondientes por oxidación del átomo de azufre a la posición 1 según métodos bien conocidos de la literatura. Como tipo de
25. agentes convenientes para efectuar esta operación se puede citar el agua oxigenada, el ozono, el ácido metaperiódico, el ácido peracético, el ácido monoperftálico, el ácido m-cloroperbenzónico y el hipoclorito de terciobutilo.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

30. EJEMPLO 1



416476

- Se calientan, bajo agitación durante 3 horas, con ayuda de un baño caliente a 150°C, 2,42 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina G en 125 ml, de dimetil-sulfóxido puro. Se deja revenir la mezcla a la temperatura ambiente y se vierte lentamente en 250 g de hielo troceado bajo agitación. Se escurre el sólido formado, se lava con agua y se seca bajo 0,1 mm Hg a temperatura ambiente y después se recristaliza en el 1,2-dimetoxietano. Se obtienen así 430 mg (18 %) de 3-metilfenil-7-β-acetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo en forma de un producto bien cristalizado que funde a 225 - 227°C.
5. 10.

Cromatografía sobre capa delgada [gel de sílice, referencia Merck 60F 254, eluyendo acetato de etilo benceno (1:2):

15. Tacha única: Rf 0,34
Producto de partida: Rf 0,12
Espectro IR (cloroformo) $\nu = 1775, 1725, 1675$ y 1600 cm^{-1}

EJEMPLO 2

20. Se calientan a 105°C y durante 4 horas, 2,5 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico de S-óxido de penicilina V en 125 ml de dimetilsulfóxido puro. Siguiendo el método operatorio descrito en el ejemplo 1, se obtienen 600 mg (24,7 %) de 3-metil-7-β-fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo que funde a 190 - 192°C, después de recristalización en el acetonitrilo.
- 25.

Cromatografía sobre capa delgada [gel de sílice, referencia Merck 60F 254, eluyendo acetato de etilo-benceno (1:2):

30. Tacha única: Rf 0,37



416476

Producto de partida: Rf 0,13

Espectro IR (cloroformo) ν = 1780, 1725, 1690 y
1590 cm^{-1}

Determinación del grado de conversión real: 34,5%.

5.

EJEMPLO 3

Se calientan a 100°C durante 6 horas, 2 g (0,004 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V en 20 ml de dimetilsulfóxido puro. Se concentra bajo presión reducida y se recupera el residuo con agua, se separa el producto bruto por filtración y se seca bajo vacío. Por cristalización en el acetonitrilo se obtiene 0,76 g (39 % de la teoría) de 3-metil-7- β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo, p.f. 188 - 190°C, idéntico al producto del ejemplo 2.

15.

EJEMPLO 4

Se añaden 700 mg (0,0014 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V a 35 ml de tetrahidrotiofeno-sulfóxido llevado a 100°C. Se agita durante 4 horas a esta temperatura y después se deja volver a temperatura ambiente. Se vierte el medio bajo agitación sobre 70 g de hielo troceado. Se escurre el sólido formado, se lava con agua, se seca bajo 0,5 mm Hg, en presencia de anhídrido fosfórico y a temperatura ambiente. Se obtiene el 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo con un grado de conversión del 28 %.

25.

EJEMPLO 5

Se añaden 250 mg (0,0005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V a 12,5 ml de di-n-propil-sulfóxido, calentado a 100°C. Se agita la mezcla reaccional a esta temperatura durante 4 horas, después se deja volver

30.



416476

a temperatura ambiente. Se evapora el dipropil-sulfóxido bajo presión reducida (0,5 mm Hg) a 80°C y se obtiene un residuo aceitoso que da un grado de conversión en 3-metil-7β-fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo de 15 %.

5.

EJEMPLO 6

Se calientan bajo agitación, durante 3 horas y con ayuda de un baño de aceite a 105°C, 2,42 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina G en 125 ml de dimetil-sulfóxido puro que contiene 108 mg (0,0005 moles) de bromuro de p-nitrobencilo. Se deja volver a temperatura ambiente y se hecha lentamente en 250 g de hielo, bajo agitación. Se excurre el sólido, se seca bajo 0,1 mm Hg a temperatura ambiente y después se recrystaliza en el 1,2-dimetoxietano. Se obtienen 730 mg (32 %) de 3-metil-7β-fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo puro, idéntico al producto del ejemplo 1. Tacha única en cromatografía sobre capa delgada.

15.

EJEMPLO 7

Se calientan bajo agitación, durante 4 horas y con ayuda de un baño de aceite a 105°C, 2,5 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V en 125 ml de dimetil-sulfóxido puro que contiene 108 mg (0,0005 moles) de bromuro de p-nitrobencilo. Se deja volver a temperatura ambiente y se vierte en 250 g de hielo, bajo agitación. Se escurre el sólido, se seca a temperatura ambiente bajo 0,1 mm Hg y después se recrystaliza en el acetonitrilo. Se obtienen 1,040 g, o sea el 43 %, de 3-metil-7β-fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo cromatográficamente puro, idéntico al producto del ejemplo 2.

25.

30.

Grado real de conversión: 51 %.



Operando en las mismas condiciones, pero utilizando cantidades diversas de bromuro de p-bitrobencilo ($pNO_2C_6H_4CH_2Br$), se obtienen rendimientos en 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo referidos en el

5.

cuadro I siguiente:

C U A D R O I

Ejemplo	Cantidad de $pHO_2C_6H_4CH_2Br$ (mg)	Rendimiento en producto aislado puro	Grado de Transformación real
8	216	31 %	41 %
9	54	49 %	62 %

EJEMPLO 10

10. Se calienta a 105°C, durante 4 horas, 1 g de éster p-nitrobencílico de S-óxido de la penicilina V en 50 ml de diisopropil-sulfóxido puro que contiene 43 mg de bromuro de p-nitrobencilo. Se opera como se describe en el ejemplo 7 y se obtiene un grado de conversión del 19 % en 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 11

15. Se añaden 10 g (0,02 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina G a una solución de 432 mg de bromuro de p-nitrobencilo en 500 ml de dimetil-sulfóxido puro, llevado a 100°C. Se agita la mezcla reaccional durante 3 horas a esta temperatura y después se deja volver a temperatura

20.



- ambiente y se vierte lentamente el medio reaccional sobre 1000 g de hielo troceado y agitado. Se forma un sólido. Se escurre, se lava con agua y se seca sobre P_2O_5 bajo 0,5 mm Hg a temperatura ambiente. Por recristalización del producto bruto así aislado en el dimetoxi etano, se obtienen 3,5 g (37 %) de 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitro-bencilo bajo forma de un producto que da una tacha única en cromatografía sobre capa delgada y cuyas características físicas son las descritas en el ejemplo 1. Grado de conversión real determinado sobre el bruto de reacción: 53 %.

EJEMPLO 12

- Se someten 125 ml de dimetil-sulfóxido puro que contiene 108 mg (0,0005 moles) de bromuro de p-nitrobencilo al baño de aceite a 100°C y a continuación se añaden 2,4 g (0,005 moles) de éster tricloroetílico del S-óxido de la penicilina G y se continúa el calentamiento durante 5 horas a esta temperatura. Después del enfriamiento a 20°C, se vierte la solución sobre 250 g de hielo troceado que se agita hasta fusión completa. Se lava el sólido obtenido por escurrido abundantemente con agua y se seca a temperatura ambiente sobre P_2O_5 bajo presión reducida. Después de la purificación por lavado con éter etílico seguido de una recristalización en el isopropanol, se obtiene 0,69 g (30 % de rendimiento) de 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo que funde a 161 - 162°C.

Cromatografía en capa delgada (sílice F 254, eluyendo: benceno-acetato de etilo 2:1); $R_f = 0,74$.

Espectro IR (KBr): $\nu = 3320, 1765, 1725, 1675, 1625$ y 1530 cm^{-1} .

- Grado de conversión determinado sobre el bruto de



reacción: 56 %.

Operando en las mismas condiciones, pero modificando la cantidad de bromuro de p-nitrobencilo ($pNO_2C_6H_4CH_2Br$) y el tiempo de calentamiento, se obtienen los rendimientos en

- 5. 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de 2,2,2-tri cloroetilo referidos en el cuadro II siguiente:

C U A D R O I I

Ejemplo	Cantidad de $pNO_2C_6H_4CH_2Br$ (mg)	Duración de calentamiento	Rendimiento en producto aislado puro	Grado de transformación real
13	54	5 h	20 %	-
14	108	5 h	43 %	56 %
15	108	6 h 30	33 %	41 %
16	216	5 h	20 %	-

EJEMPLO 17

- 10. Se añaden 2,48 g (0,005 moles) del S-óxido de 6-ftalimidopenicilinato de p-nitrobencilo a 0,1 g de bromuro de p-nitrobencilo y a 125 ml de dimetil-sulfóxido puro, calentados a 100°C. Se agita la mezcla reaccional durante 4 horas a 100°C. Se deja volver a 20°C, se vierte el medio reaccional
- 15. sobre 250 g de hielo troceado y se agita. Se escurre el sólido precipitado, se le lava con agua, se seca sobre P_2O_5 bajo 0,5 mm Hg a 20°C y se reocrystaliza en el acetonitrilo. Se ob-



5. tiene así 0,85 g (35 %) de 3-metil-7 β -ftalimido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo que funde a 186 - 187°C, dando una tacha única en cromatografía sobre capa delgada (sílice F 254 de Merck, eluyendo benceno-acetato de etilo 2:1); Rf = 0,55 (producto de partida 0,22).

Espectro IR (cloroformo): $\nu = 1785, 1775 \text{ y } 1720 \text{ cm}^{-1}$.

Grado de conversión determinado sobre el grupo: 55 %.

10. EJEMPLO 18

- Se añaden 2,5 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V a una solución de 122 mg de bromuro de p-nitrofenacilo en 125 ml de dimetil-sulfóxido puro, llevado a 100°C. Se agita la mezcla durante 4 horas a esta temperatura y a continuación se deja volver a temperatura ambiente y se vierte lentamente el medio reaccional sobre 250 g de hielo troceado y agitado. Se escurre el sólido que se forma, se lava con agua y se seca sobre P₂O₅ bajo 0,5 mm Hg a temperatura ambiente. Por recristalización en el acetonitrilo se obtienen 800 mg de 7 β -fenoxiacetamidodesacetoxicefalospornato de p-nitrobencilo que funde a 190 - 192°C (rendimiento: 33 %), a las características físicas y espectrales idénticas a las indicadas en el ejemplo 2. El grado de conversión real de terminado sobre el grupo de reacción es del 48 %.

25. EJEMPLO 19

- Se añaden 2,5 g (0,0052 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina G a una solución de 61 mg de bromuro de p-nitrofenacilo en 125 ml de dimetil-sulfóxido puro, llevado a 100°C. Se agita la mezcla durante 3 horas a esta temperatura y a continuación se deja volver a temperatura



416476

- ambiente y se vierte lentamente el medio reaccional sobre 250 g de hielo troceado y agitado. Se escurre, se lava con agua, se seca sobre P_2O_5 bajo 0,5 mm Hg a temperatura ambiente y se recristaliza en el dimetoxihetano. Se consiguen 900 mg de 3-metilfenil-7 β -acetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo (7 β -fenilacetamido-desacetoxicefalosporonato de p-nitrobencilo) que funde a 225 - 227°C (rendimiento: 38 %) y que presenta las mismas características físicas y espectrales que el producto descrito en el ejemplo 1. El grado de conversión real determinado sobre el bruto de reacción es de 53 %.

Operando en las mismas condiciones, pero modificando la cantidad de bromuro de p-nitrofenacilo, se consiguen los rendimientos en 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo referidos en el cuadro III siguiente:

15. C U A D R O I I I

Ejemplo	Cantidad de bromuro de p-nitrofenacilo (g)	Rendimiento en producto recristalizado	Grado de transformación real
20	0,061	38 %	53 %
21	0,122	29 %	46 %

EJEMPLO 22

- Se añaden 2,42 g (0,005 moles) de éster p-nitrobenzílico del S-óxido de la penicilina G, a 0,11 g de yoduro de trimetil-sulfoxonio, obtenido por reacción del dimetil-sul-



- fóxido con yoduro de metilo, y a 125 ml de dimetil-sulfóxido calentados a 100°C. Se agita la mezcla durante 3 horas a 100°C, se deja volver a 20°C y se vierte el medio reaccional sobre 250 g de hielo troceado y agitado. Se escurre el sólido precipitado, se le lava con agua, se seca sobre P₂O₅ bajo 0,5 mm Hg a 20°C y se recristaliza en el dimetoxihetano. Se obtiene 0,70 g de 3-metil-7β-fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo que funde a 225 - 227°C. Tacha única en C.C.M.
5. Operando como se ha descrito anteriormente, pero utilizando 0,011 g de yoduro de trimetil-sulfoxonio, se obtiene 0,93 g del mismo producto.
- 10.

EJEMPLO 23

- Se calientan bajo agitación, durante 3 horas y con ayuda de un baño de aceite mantenido a 105°C, 2,5 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V en 125 ml de dimetil-sulfóxido puro que contiene 79 mg (0,005 moles) de bromuro de dimetil-sulfonio (preparado por acción del Hbr gas a 0°C sobre el dimetil-sulfóxido hasta saturación y utilizado tal cual). Después de volver a temperatura ambiente, se vierte la mezcla reaccional en 250 g de hielo troceado bajo agitación. Se escurre el sólido formado y se seca a temperatura ambiente bajo 0,1 mm Hg y, por último, se recristaliza en el acetonitrilo. Se consiguen así 900 mg (37 %) de 3-metil-7β-fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo puro, idéntico al producto del ejemplo 2. El grado de conversión real a partir del bruto de reacción es del 46 %.
- 15.
- 20.
- 25.

- Operando en las mismas condiciones pero variando la cantidad de bromuro de dimetil-sulfonio y el tiempo de calentamiento, se obtienen los rendimientos en 3-metil-7β-fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo puro refe
- 30.



rido en el cuadro IV siguiente:

C U A D R O IV

Ejemplo	Cantidad de bromuro de dimetilsulfonio	Tiempo de calentamiento	Rendimiento en producto aislado puro	Grado de conversión real
24	79	5 h	28 %	41 %
25	158	2 h	32 %	-

EJEMPLO 26

5. Se calientan bajo agitación, durante 4 horas y con ayuda de un baño de aceite a 105°C, 2,5 g (0,005 moles) de éster p-nitrobenoílico del S-óxido de la penicilina V en 125 ml de dimetil-sulfóxido puro que contiene 0,1 g de dimetilsulfonio-3-óxipropilsulfonato (Bull. Soc. Chim. Belges 74, 450; 10. 1965). Se deja volver a temperatura ambiente, y se vierte bajo agitación en 250 g de hielo troceado. Se escurre el sólido se seca bajo vacío pulsado sin calentar y se recristaliza en el acetonitrilo para dar un rendimiento de 38 % en 3-metil-7β-fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo idéntico al producto descrito en el ejemplo 2. El grado de transposición real determinado sobre el bruto de reacción es de 47 15. %.

Operando en las mismas condiciones pero variando la cantidad de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato, el tiempo de calentamiento y la temperatura, se consiguen los rendimien- 20.

416476



tos en 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo puro referidos en el cuadro V siguiente.

C U A D R O V

Ejemplo	Cantidad de dimetil-sulfonio-oxi-3-propil-sulfonato (g)	Tiempo de calentamiento	T $^{\circ}$ C	Rendimiento en producto aislado puro	Grado de conversi3n real
27	0,2	4 h	105	40 %	48 %
28	0,2	3 h	105	38 %	49 %
29	0,1	2 h	120	28 %	37 %
30	0,2	2 h	120	26 %	36 %

5.

EJEMPLO 31

Operando como se describe en el ejemplo 17, pero reemplazando el bromuro de p-nitrobencilo por 0,2 g de dimetil sulfonio-3-oxipropilfulfonato, se obtiene un rendimiento del 41 % en 3-metil-7 β -ftalamido-3-cefemo-carboxilato-4 de p-nitrobencilo despu3s de recristalizaci3n en el acetonitrilo. El grado de conversi3n real sobre el bruto de reacci3n es del 53 %.

10.

EJEMPLO 32

Se a3adan, a 100 $^{\circ}$ C, 2,4 g de 3ster de 2,2,2-tricloroet3lico del S-3xido de la penicilina G a 125 ml de dimetilsulf3xido que contiene 0,1 g de dimetilsulfonio-3-oxipropilsul

15.



- fonato. Se agita la mezcla 5 horas a 100°C. Después de enfriamiento, se vierte la solución bajo agitación sobre 250 g de hielo troceado. Se escurre el sólido que se forma, se lava con agua, y se seca bajo vacío en presencia de P_2O_5 . Se cristaliza el producto seco en el isopropanol. Se obtiene así 0,8 g (31 %) de 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de tricloroetilo puro, idéntico al producto descrito en el ejemplo 12.

EJEMPLO 33

10. Se añaden 2,5 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V a una solución de 190 mg de fluoroborato de trietilaóxmino en 125 ml de dimetilsulfóxido purificado, llevado a 100°C. Se agita la mezcla durante 3 horas a esta temperatura, después se deja volver a temperatura ambiente y se vierte lentamente, el medio reaccional, sobre 250 g de hielo troceado y agitado. Se escurre el sólido que se forma, se lava con agua y se seca sobre P_2O_5 bajo 0,5 mm Hg a temperatura ambiente. Después de recristalización en el acetónitrilo, se obtiene un rendimiento del 33 % en 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencílico puro, idéntico al producto del ejemplo 2. Grado real de conversión de 46 %.

EJEMPLO 34

25. Se calientan bajo agitación, durante 6 horas y a ebullición bajo reflujo, 2,5 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V en 60 ml de isobutilmetil-cetona puro que contiene 100 mg de dimetil-sulfonio-3-oxipropilsulfonato. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, después se lava el medio 2 veces con 40 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora en



seco bajo vacío. Se recristaliza el residuo gomoso obtenido en el acetonitrilo. Se consigue así un rendimiento del 27 % en 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo puro.

5. Operando en las mismas condiciones, pero variando la naturaleza y la cantidad de la sal de sulfonio, se consiguen los rendimientos en 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo referidos en el cuadro VI siguiente.

10.

C U A D R O VI

Ejemplo	Sal de sulfonio		Rendimiento en producto puro aislado	Grado de conversión real
	naturaleza	cantidad (mg)		
35	dimetil-sulfonio-oxy-3-propil-sulfonato	100	27 %	-
36	dimetil-sulfonio-oxy-3-propil-sulfonato	1000	29 %	41 %
37	bromuro de dimetil-sulfonio	160	18 %	-

EJEMPLO 38

15. Se añaden 2,5 g (0,0052 moles) de éster-p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina G a una solución de 100 mg de bromuro de dimetil-sulfonio en 125 ml de isobutilmetilceto-



416476

- na a ebullición (120°C). Se agita la mezcla 15 horas a esta temperatura y después se deja volver a temperatura ambiente. Se lava el medio reaccional con agua, se seca y se evapora el disolvente en seco bajo presión reducida. Después de cristalización del residuo en el dimetoxietano, se obtienen 288 mg (12 %)
5. de 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo; punto de fusión 225 - 227°C. Tacha única en C.C.M.

EJEMPLO 39

10. Se añaden 2,42 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina G a una solución de 560 mg de clorometil-metil-sulfóxido en 125 ml de isobutilmetilcetona llevada a reflujo (120°C). Se agita la mezcla 8 horas a esta temperatura y después se deja volver a temperatura ambiente.
15. Se lava el medio reaccional con agua, se seca, se evapora el disolvente en seco bajo presión reducida y se recrystaliza el residuo en el dimetoxietano. Se obtienen así el 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo; punto de fusión 225 - 227°C, con un rendimiento del 19 %. El producto es idéntico al descrito en el ejemplo 1. Tacha única en C.C.M.
- 20.

EJEMPLO 40

25. Se añaden 2,42 g (0,005 moles) del S-óxido de 6-ftalamidopenicilinato de p-nitrobencilo, a 1,0 g de dimetil-sulfonio-3-oxipropilsulfonato y a 70 ml de isobutilmetilcetona calentados a 120°C. Se agita el medio 6 horas a 120°C. Se deja volver a 20°C, se lava con agua en una ampolla de decantación, se seca sobre sulfato de magnesio. Después de recrystalización en el acetonitrilo se obtienen 1,01 g (42 %) de 3-metil-
30. -7 β -ftalamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo idénti

416476



tico al producto del ejemplo 17; punto de fusión 184 - 187°C.
Tacha única en C.C.M.

EJEMPLO 41

5. Se añaden 2,4 g de éster 2,2,2-tricloroetílico del S-óxido de la penicilina G a 120 ml de dioxano que contiene 0,2 g de dimetil-sulfonio-3-oxipropilsulfonato y 1 ml de dimetil-sulfóxido puro. Se calienta el medio durante 4 horas a ebullición bajo reflujo. Se evapora el disolvente bajo vacío y se lava el residuo con agua, se seca bajo vacío en presencia de P_2O_5 y fácilmente se recristaliza en el isopropanol. Se obtiene así el 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de tricloroetilo puro con un rendimiento del 23 %; punto de fusión 160°C. Tacha única en C.C.M.

EJEMPLO 42

15. Se añaden 2,4 g de éster 2,2,2-tricloroetílico del S-óxido de la penicilina G a 180 ml de isobutilmetilcetona que contiene 0,2 g de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato y 1 ml de dimetil-sulfóxido puro. Se calienta la mezcla 5 horas a 120°C, se lava a continuación con agua sobre sulfato de magnesio. Después de evaporación del disolvente y recristalización del residuo en el isopropanol, se obtiene el 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de tricloroetilo, idéntico al producto del ejemplo 12, con un rendimiento del 21 %. Tacha única en C.C. M.

EJEMPLO 43

25. Se calientan bajo agitación, durante 6 horas a ebullición bajo reflujo, 2,5 g (0,005 moles) del éster p-nitrobenzílico del S-óxido de la penicilina V en 60 ml de isobutilcetona puro que contiene 80 mg de bromuro de dimetilsulfonio y un ml de dimetil-sulfóxido puro. Operando a continuación como
- 30.



se describe en el ejemplo 34, se obtiene el 3-metil-3-fenoxi-7- β -acetamido-3-cefeno-4-carboxilato de p-nitrobencilo puro, idéntico al producto del ejemplo 2, con un rendimiento del 35 %.

5. De la misma forma, reemplazando el bromuro de dimetil-sulfonio por 0,1 g de dimetilsulfonio-3-oxi-propilsulfonato, después de 4 horas de calentamiento al reflujo se aísla el producto puro con un rendimiento del 41 %.

EJEMPLO 44

10. En un matraz de 250 ml provisto de un separador de agua según "Dean-Stark" y de un refrigerante vertical, se colocan 80 ml de benceno, 60 ml de dimetilacetamida y 0,4 g de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato. Se calienta la mezcla 3 horas a ebullición bajo reflujo a fin de hacer el medio rigurosamente anhidro. Se añaden entonces 10 g de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V y se calienta 6 horas bajo reflujo, recogiendo 0,4 ml de agua en el separador. Se evapora a continuación bajo vacío (60 \circ C/0,5 mm Hg) y se obtiene un residuo sólido, que pesa 10,72 g, que es recuperado en 50 ml de una mezcla bencenoéter 1:1, y agitado una hora. El sólido así obtenido es escurrido, lavado con éter y secado. Se obtienen así 8,1 g (85 %) de un producto blanco que funde a 190 - 192 \circ C, idéntico al 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefeno-4-carboxilato de p-nitrobencilo descrito en el ejemplo 2. Tacha
- 15.
- 20.
25. única en C.C.M. Operando como se ha descrito más arriba, pero utilizando 60 ml de ciclohexanona en lugar del dimetilacetamida y llevando el tiempo de reflujo a 36 horas, se aísla el mismo producto con un rendimiento del 71 %.

EJEMPLO 45

30. En un matraz de 750 ml provisto de un separador de



- agua según "DEAN-Stark" y de un refrigerante vertical, se colocan 200 ml de isobutilmetilcetona, 200 ml de benceno-anhídrido y 0,4 g de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato. Después de calentamiento de 3 horas, se añaden a la mezcla 10 g de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V. Operando según el ejemplo 44, se obtienen 3,88 g (40,5 %) de 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo puro; punto de fusión 190 - 192°C. Tacha única en C.C.M.

EJEMPLO 46

10. Utilizando la técnica descrita en el ejemplo 44, a partir de 2,48 g de S-óxido de ftalamido-6 penicilato de p-nitrobencilo, 100 mg de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato, 20 ml de benceno y 15 ml de dimetilacetamida, se obtiene 1,2 g (52 %) de 3-metil-7 β -ftalamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo puro que funde a 186 - 187°C idéntico al descrito en el ejemplo 17. Tacha única en C.C.M.

EJEMPLO 47

20. En un matraz de 250 ml provisto de un separador de agua según "Dean-Stark" y de un refrigerante vertical, se aplican 80 ml de benceno, 60 ml de dimetilacetamida, 1 ml de dimetil-sulfóxido y 0,4 g de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato. Después de calentamiento de 3 horas a reflujo, se añaden 10 g de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V y se continúa el calentamiento durante 6 horas bajo reflujo. Se recoge 0,4 ml de agua en el separador. Se evapora a continuación bajo vacío (60°C/0,5 mm Hg) y se obtiene un residuo sólido que se recupera en 50 ml de una mezcla benceno-éter 1:1. Después de 1 hora de agitación se escurre el sólido obtenido, se lava con éter y se seca. Se obtienen así 7,75 g (81,5 %) de 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo.



lo puro; punto de fusión 190 - 192°C. Tacha única en C.C.M.

EJEMPLO 48

5. Se añade a una mezcla de 15 ml de dimetilacetamida y 20 ml de benceno anhidro, 0,1 g de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato. Después de un calentamiento de una hora con arrastre azeotrópico con ayuda de una trampa de agua de "Dean-Stark", se introducen 2,62 g de éster p-nitrofenacílico del S-óxido de la penicilina G (punto de fusión 178 - 180°C., preparado por acción del bromuro de p-nitrofenacilo sobre la sal de trietilamina del S-óxido de la penicilina G en acetona). Se
10. somete la mezcla reaccional a una destilación azeotrópica de 6 horas, se evapora a continuación el disolvente bajo vacío y se tritura el residuo en una mezcla benceno-éter 1:1. Por re-
15. cristalización del sólido bruto en el acetonitrilo se obtienen 961 mg (38 %) de 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrofenacilo puro; p.f. 192 - 195°C. Tacha única en C.C.M.

EJEMPLO 49

20. Se calientan bajo agitación, durante 6 horas bajo reflujo, 2,62 g de éster p-nitrofenacílico del S-óxido de la penicilina G en 60 ml de isobutil-metil-cetona puro que contiene 0,1 g de dimetilsulfonio-oxipropilsulfonato. Se deja volver a la temperatura ambiente, después se lava el medio dos veces con 40 ml de agua y se seca la fase orgánica sobre sulfato
25. de magnesio. Después de evaporación en seco bajo vacío, el residuo recristalizado en el acetonitrilo, da 640 mg (25 %) de 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrofenacilo, idéntico al producto del ejemplo 48. Tacha única en C.C.M.

30.

EJEMPLO 50



- Se añade a una mezcla de 50 ml de dimetil-sulfóxido y 0,05 g de clorhidrato de piridina a 100°C, 2,4 g de éster tricloroetílico del S-óxido de la penicilina G y se continúa el calentamiento a la misma temperatura. Se sigue la reacción por cromatografía sobre capa delgada utilizando una mezcla benceno-acetato de etilo (2:1) como disolvente migrador y el reactivo yodo/combinación de nitrógeno con un radical que sustituye todo el hidrógeno del amoniaco (Russell, Nature 1960, 186, 788) para revelar las tachas. Después de 6 horas de calentamiento, no se observa ya ninguna traza del producto de partida en la mezcla reaccional que es a continuación vertida en agua helada. Se trata la suspensión láctea así obtenida con el ácido clorhídrico diluido a fin de facilitar la separación de un producto sólido que, por cristalización en el etanol absoluto caliente, da 730 mg (32 %) de 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de tricloroétilo puro, idéntico al producto del ejemplo 12.

- Operando en las mismas condiciones, pero utilizando 132 mg de clorhidrato de 2,6-lutidina, 165 mg de clorhidrato de quinolina y 169 mg de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina respectivamente, en lugar del clorhidrato de piridina, se obtienen 600 mg (25 %), 560 mg (24 %) y 780 mg (33 %) respectivamente del producto puro.

EJEMPLO 51

- Se calientan bajo agitación, durante 4 horas y con ayuda de un baño de aceite a 105°C, 2,5 g (0,005 moles) de éster p-nitrobencílico del S-óxido de la penicilina V en 125 ml de dimetil-sulfóxido puro que contiene 0,1 g de dimetil-sulfonilo-propilsulfonato (Bull. Soc. Chim. Belges 74, 450; 1965). Se deja volver a temperatura ambiente y se opera a continuación



como se describe en el ejemplo 26. Se obtienen así 900 mg (37 %) de 3-metil-7 β -fenoxiacetamido-3-cefemo-4-carboxilato de p-nitrobencilo idéntico al producto del ejemplo 2. Tacha única en C.C.M.

5.

EJEMPLO 52

- Se calienta una mezcla de 15 ml de dimetilacetamida, 20 ml de benceno anhidro, y 0,1 g de dimetilsulfonio-3-oxi propilsulfonato durante una hora bajo reflujo con un dispositivo provisto de un Dean-Stark de modo a eliminar las últimas trazas de agua. Se añaden a continuación 1,83 g del S-óxido de la penicilina V y se calienta 6 horas a reflujo con eliminación azeotrópica del agua de reacción. Se evapora el disolvente bajo vacío, se extrae el residuo con acetato de etilo y se filtra la solución obtenida. Se extrae la fase orgánica por una solución acuosa de bicarbonato de sodio normal. Se trata la capa acuosa con ácido clorhídrico al 10 % hasta pH 3, se extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de evaporación del disolvente bajo vacío, se trata el residuo con 5 ml de metanol que contienen 0,003 moles de dibencilamina y se deja reposar la solución obtenida 48 horas a -15°C. Se obtienen así 325 mg (12%) de la sal de dibencilamina del ácido 3-metil-7 β -fenilacetamido-3-cefemo-4-carboxílico en forma de un sólido cristalino que funde a 134 - 136°C.

25.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

30.



416476

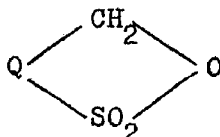
corresponde a una solicitud de Patente presentada en Gran Bretaña, con el No. 30.674 de fecha 30 de Junio de 1.972, acogíendose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia

5. del referido invento, por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA TRANSFORMACION DE COMPUESTOS S-OXIDO DE PENICILINA EN COMPUESTOS DE DESACETOXICEFALOSPORINA"; caracterizándose por lo siguiente:

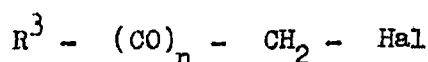
10. 1. Procedimiento para la transformación de compuestos S-óxido de penicilina en compuestos de desacetoxicofalospo rina correspondientes, caracterizado porque se calienta dicho S-óxido de penicilina a una temperatura de 70 a 140°C en presencia de un sulfóxido de fórmula:



20. donde R¹ es un grupo mono-, di- ó tricolorometilo, un grupo alquilo inferior o un grupo cenilo y R² es un grupo alquilo inferior o bien R¹ y R², en conjunto, representan un grupo tetrametileno o pentametileno, de 0,01 a 0,3 equivalentes molares,
25. con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de la sal de sulfonio o de sulfoxonio obtenida por reacción del citado sulfóxido con un compuesto elegido entre: un ácido halogenado o una de sus sales con unas bases orgánicas terciarias, un ácido oxigenado mineral u orgánico fuerte que tiene un pKa inferior a 1, un fluoroborato de trialquilo (inferior) oxonio, una sulfona de fórmula:



donde Q es etileno, n-propileno u o-fenileno, un compuesto de fórmula general



5. donde Hal es un halógeno, n es 0 ó 1 y R³ es hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo fenilo no sustituido o sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno, o por 1 ó 2 grupos metoxi o nitro, siendo R³ hidrógeno únicamente cuando n es 0; y una mezcla del citado sulfóxido y de la citada sal de sulfonio o de sulfoxónio.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta el S-óxido de penicilina, a una temperatura de 70 a 140°C, en presencia de dimetil-sulfóxido.

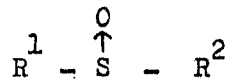
15. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el dimetil-sulfóxido representa tanto el medio reaccional como el reactivo.

20. 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el dimetil-sulfóxido se utiliza en proporciones de 20 a 80 ml por gramo de S-óxido de penicilina de partida.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un S-óxido de penicilina, a una temperatura de 70 a 140°C, en presencia de una mezcla de un sulfóxido de fórmula:

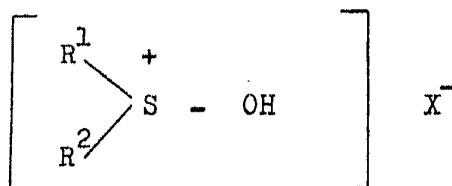


416476



donde R¹ y R² tienen el significado dado en la reivindicación 1, y de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de su sal de sulfonio que responde a la fórmula:

5.



donde X⁻ representa un anión de un ácido halogenado y de un ácido oxigenado mineral u orgánico fuerte que tiene un pKa inferior a 1.

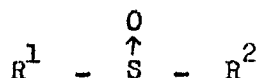
10.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el sulfóxido es el dimetil-sulfóxido y su sal de sulfonio es el bromuro de dimetil-sulfonio.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el dimetilsulfóxido representa tanto el medio reaccional como el reactivo.

15.

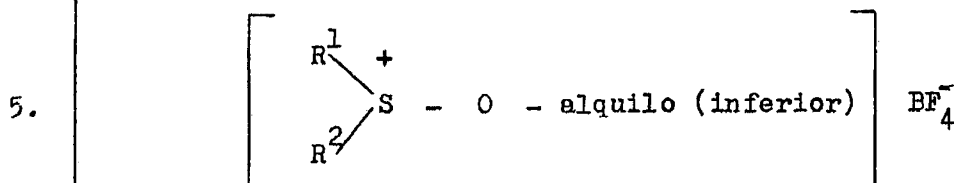
8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un S-óxido de penicilina a una temperatura de 70 a 140°C en presencia de una mezcla de un sulfóxido de fórmula:



20.



donde R¹ y R² tienen el significado dado en la reivindicación 1, y de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de su sal de sulfonio que responde a la fórmula:



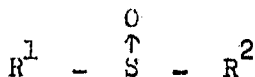
donde R¹ y R² se definen como anteriormente.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el sulfóxido es el dimetil sulfóxido y su sal de sulfonio es el fluoroborato de dimetil-sulfonio oxietilo.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque el dimetil sulfóxido representa tanto el medio reaccional como el reactivo.

11. Procedimiento según las reivindicaciones 9 y 10, caracterizado porque la sal de sulfonio se forma in situ por adición al medio reaccional de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de fluoroborato de trietil axonio.

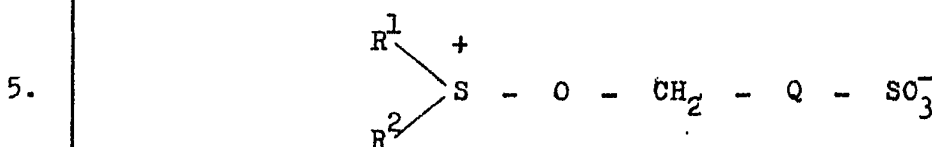
12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un S-óxido de penicilina a una temperatura de 70 a 140°C en presencia de una mezcla de un sulfóxido de fórmula:





416476

donde R¹ y R² tienen el significado dado en la reivindicación 1, y de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de su sal de sulfonio que responde a la fórmula:



donde R¹ y R² se definen como anteriormente y Q es etileno, propileno u o-fenileno.

10. 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque el sulfóxido es el dimetilsulfóxido y su sal de sulfonio es el dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfomato.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque el dimetil sulfóxido representa tanto el medio reaccional como el reactivo.

15. 15. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la reacción es conducida en un disolvente orgánico polar inerte.

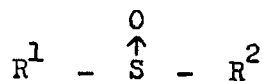
20. 16. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se calienta el S-óxido de un éster de la penicilina V a la temperatura de reflujo en una mezcla dimetilacetamido benceno en presencia de una mezcla de dimetil sulfóxido y de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato, eliminando a la vez por destilación azeotrópica el agua que se forma durante la reacción.

25. 17. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un S-óxido de penicilina a una tem

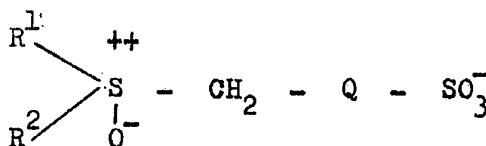


416476

peratura de 70 a 140°C en presencia de una mezcla de un sulfóxido de fórmula:



5. donde R¹ y R² tienen el significado dado en la reivindicación 1, y de 0,01 a 0,3 equivalente molar con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de su sal de sulfoxonio que responde a la fórmula:

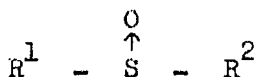


10. donde R¹ y R² se definen como anteriormente y Q es etileno, propileno u o-fenileno.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque el sulfóxido es el dimetil sulfóxido y su sal de sulfoxonio es el dimetil-sulfoxonio-3-oxipropilsulfonato.

15. 19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque el dimetil sulfóxido representa tanto el medio reaccional como el reactivo.

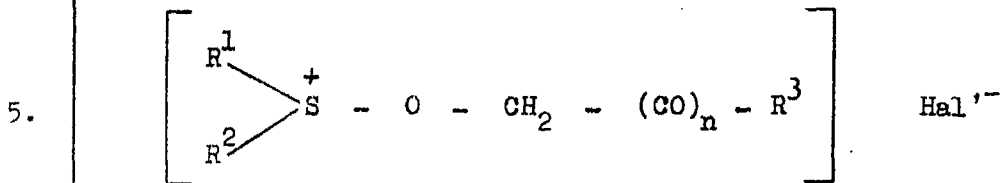
20. 20. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un S-óxido de penicilina a una temperatura de 70 a 140°C en presencia de una mezcla de sulfóxido de fórmula:





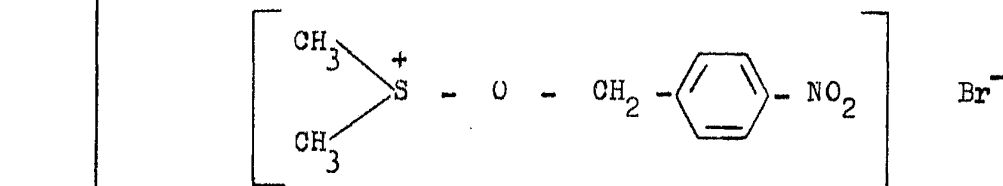
416476

donde R^1 y R^2 tienen el significado dado en la reivindicación 1, y de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de su sal de sulfonio que responde a la fórmula:



10. donde R^1 y R^2 se definen como anteriormente, R^3 y n tienen el significado dado en la reivindicación 1 y Hal es el ión cloro, bromo o yodo, siendo Hal'^{-} diferente del anión yodo cuando R^3 es hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y n es 0.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque el sulfóxido es el dimetil sulfóxido y su sal de sulfonio es la siguiente:



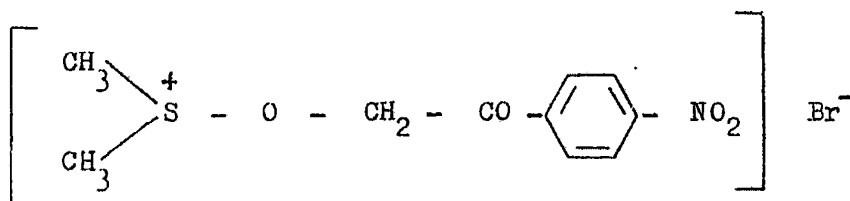
22. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque el dimetil sulfóxido representa tanto el medio reaccional como el reactivo.

23. Procedimiento según las reivindicaciones 21 y 22, caracterizado porque la sal de sulfonio se forma in situ



por adición al medio reaccional de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de bromo de p-nitrobencilo.

- 5. 24. Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque el sulfóxido es el dimetil sulfóxido y su sal de sulfonio es la siguiente:



- 10. 25. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque el dimetil sulfóxido representa tanto el medio reaccional como el reactivo.

- 15. 26. Procedimiento según las reivindicaciones 24 y 25, caracterizado porque la sal de sulfonio se forma in situ por adición al medio reaccional de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de bromuro de p-nitrofenacilo.

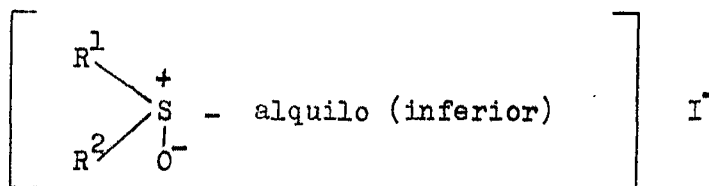
27. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un S-óxido de penicilina a una temperatura de 70 a 140°C en presencia de una mezcla de un sulfóxido de fórmula:



donde R¹ y R² tienen el significado dado en la reivindicación 1, y de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido

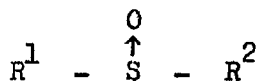


de penicilina de partida, de su sal de sulfoxonio que responde a la fórmula:



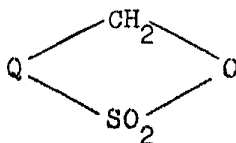
donde R¹ y R² se definen como anteriormente.

5. 28. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un S-óxido de penicilina en un disolvente polar inerte a una temperatura de 70 a 140°C en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de una sal de sulfonio o de sulfoxonio obtenida por reacción de un sulfóxido de fórmula:
- 10.

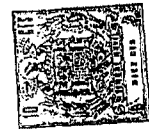


donde R¹ y R² tienen el significado dado en la reivindicación 1, con un compuesto elegido entre los ácidos halogenados y sus sales con unas bases orgánicas terciarias; un ácido oxigenado mineral u orgánico que tiene un pKa inferior a 1; un fluoroborato de trialquil (inferior) oxonio, una sulfona de fórmula:

15.



donde Q es etileno, n-propileno u o-fenileno, y un compuesto



de fórmula general:



5. donde Hal es un halógeno, n es 0 ó 1 y R³ es hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo fenilo no sustituido o sustituido por 1 ó 2 átomos de halógeno o por 1 ó 2 grupos metoxi ó nitro, siendo R³ hidrógeno únicamente cuando n es 0.
10. 29. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque la reacción es conducida en isobutilmetilcetona.
15. 30. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque la reacción es conducida en la dimetilacetamida.
20. 31. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque se calienta el S-óxido de un éster de la penicilina V a la temperatura de reflujo en una mezcla dimetilacetamida benceno en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato, eliminando a la vez por destilación azeotrópica el agua que se forma durante la reacción.
25. 32. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta a una temperatura comprendida entre 75 a 120°C durante 1 a 6 horas el S-óxido de un éster de la penicilina G en dimetil sulfóxido puro y se aísla el éster correspondiente del ácido 7β-fenilacetamido-3-metil-3-cefemo-4-carboxílico.
33. Procedimiento según la reivindicación 32, caracterizado porque la reacción es conducida en presencia de 0,01



a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de bromuro de p-nitrobenzilo.

5. 34. Procedimiento según la reivindicación 32, caracterizado porque la reacción es conducida en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de bromuro de p-nitrofenacilo.

10. 35. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, se calienta a una temperatura comprendida entre 75 y 120°C durante 1 a 6 horas el S-óxido de un éster de la penicilina V en dimetil sulfóxido puro y se aísla el éster correspondiente del ácido 7β -fenoxiacetamido-3-metil-3-cefemo-4-carboxílico.

15. 36. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque la reacción es conducida en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de bromuro de p-nitrobenzilo.

20. 37. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque la reacción es conducida en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de bromuro de p-nitrofenacilo.

38. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque la reacción es conducida en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato.

25. 39. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta a una temperatura comprendida entre 75 y 120°C durante 1 a 6 horas el S-óxido de un éster del ácido 6-ftalimido-penicilánico en dimetil sulfóxido puro y se aísla el éster correspondiente del ácido 7β -ftalimido-3-metil-3-cefemo-4-carboxílico.

30.



416476

- 40. Procedimiento según la reivindicación 39, caracterizado porque la reacción es conducida en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida de bromuro de p-nitrobencilo.
- 5. 41. Procedimiento según la reivindicación 39, caracterizado porque la reacción es conducida en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de bromuro de p-nitrofenacilo.
- 10. 42. Procedimiento según la reivindicación 39, caracterizado porque la reacción es conducida en presencia de 0,01 a 0,3 equivalente molar, con respecto al S-óxido de penicilina de partida, de dimetilsulfonio-3-oxipropilsulfonato.
- 15. 43. Procedimiento para la transformación de compuestos S-óxido de penicilina en compuestos de desacetoxicefalosporina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 46 hojas escritas a máquina por una sola cara.

23 OCT. 1975

Madrid,
CLIN-MIDY

A. GOMEZ DEBEO Y MODEY
p. p. Firmados L. Gota, Firmados