

4 1 6 9 0 5



P.- 54.917

3.108-552

Int. Cl.: C07D

Memoria descriptiva

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 377.331, CONCEDIDA EL 3 DE MAYO DE 1972 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DEL ACIDO 7BETA-ACILAMIDO-3-METIL-CEF-3-EM-4-CARBOXILICO"  
(Clase Internacional C07d)

416905



5 Este invento concierne a un procedimiento mejorado para obtener compuestos de cefalosporina. En particular, el invento concierne a la conversión de compuestos del tipo de penicilina en compuestos del tipo de cefalosporina mediante una mejora en, o modificación del, procedimiento que se describe en la patente española nº 377.331.

10 Los compuestos a los que se hace referencia en esta memoria descriptiva son denominados en general haciendo referencia al ácido penicilánico y al cefam (véase J.A.C.S. 1962, 84, 3400 y J. Chem. Soc. 1965, 5031). El término "cefem" se refiere a la estructura fundamental de cefam con un único doble enlace.

15 Los antibióticos de cefalosporina tienen un gran interés debido a que un cierto número de ellos son valiosos en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias patógenas, algunas de las cuales son resistentes a otros antibióticos. Los compuestos de penicilina son producidos en la actualidad en cantidades mayores, a una escala industrial, que las cantidades en que se producen los compuestos de cefalosporina, y debido al interés continuamente creciente para los compuestos de cefalosporina es altamente deseable tener disponibles técnicas alternativas para producir a estos últimos, tales como un procedimiento simple para convertir compuestos del tipo de penicilina en cefalosporinas.

25 En la memoria de patente de los Estados Unidos Nº

416905



3.275.626 se describe un método general para preparar sustancias antibióticas, incluyendo cefalosporinas, el cual comprende calentar un denominado sulfóxido de penicilina, en condiciones ácidas, a una temperatura de desde aproximadamente 100°C hasta aproximadamente 175°C. En la columna 5, líneas 29-36 de dicha memoria de patente de los Estados Unidos se dice "hablando de modo general, cuando el sulfóxido de penicilina es tratado en la forma de un éster o de una amida, el radical de éster o de amida tiende a ser retenido en el producto, mientras que cuando el sulfóxido de penicilina es tratado en la forma de un ácido libre o de una sal, los productos tienden a ser de la clase descarboxilada". Esto es confirmado por el Ejemplo 5 de dicha memoria y está apoyado por otras publicaciones. Así, por ejemplo, Morin, Jackson y otros dicen en J.A.C.S., 91, 1401 (1969) que "El único producto que podría ser aislado y caracterizado a partir del anhídrido acético y de la transposición catalizada por ácido de ácidos libres de sulfóxido de penicilina era el 3-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem". La patente de los Estados Unidos 3.507.861 indica de nuevo que la transposición está acompañada por descarboxilación cuando el sulfóxido de penicilina se emplea en forma de ácido libre, mientras que en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.591.585 se dice en la columna 6, líneas 36-38, con respecto a los materiales de partida de penicilina que "éstos deben ser esterificados y deben ser con-

416905



vertidos en el correspondiente sulfóxido antes de tratamiento".

Con gran sorpresa de los inventores, se ha encontrado que los óxidos de penicilina en la forma de sus ácidos libres o sales pueden ser sometidos a transposición para formar ácidos libres de cefalosporina con rendimientos sustanciales utilizando ciertos catalizadores.

De acuerdo con una realización del presente invento, por lo tanto, se crea un procedimiento para la preparación de un ácido 7  $\beta$ -acilamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico que comprende someter a transposición 1-óxido de ácido 6 $\beta$ -acilamido-penicilámico (denominado aquí por razones de conveniencia como el óxido de penicilina) en la presencia de un catalizador que comprende un ácido orto-fosfórico mono-sustituído en O o una sal del mismo con una base nitrogenada terciaria heterocíclica aromática que tiene un valor de  $PK_b$  no menor de 4, la cual sal puede ser formada "in situ" en la mezcla de reacción.

No resulta evidente en cada caso particular si las sales son sales verdaderas o complejas. Por razones de conveniencia se las ha descrito como sales, si bien habrá de entenderse que el término "sales" es intercambiable con "complejos". Además, en las condiciones de la reacción la sal o el complejo pueden existir en una forma disociada.

El ácido ortofosfórico mono-sustituído en O puede ser un dihidrógeno-fosfato alifático, aralifático o arílico, cuyo

416905



grupo alifático, aralifático o arílico puede ser un grupo hidrocarbonado, por ejemplo un grupo alcohol tal como un grupo alcohol inferior, un grupo fenilalcohol tal como un grupo fenil-alcohol inferior, o un grupo fenilo, o dicho grupo hidrocarbonado sustituido con uno o más átomos o grupos tales como un átomo de halógeno o un grupo nitro. Ejemplos de dihidrógeno-fosfatos arílicos incluyen dihidrógeno-fosfato fenílico, dihidrógeno-fosfato para-nitrofenílico y dihidrógeno-fosfato 2-clorometil-4-nitrofenílico, mientras que un ejemplo de un dihidrógeno-fosfato alifático es dihidrógeno-fosfato 2,2,2-tricloroetílico.

Bases nitrogenadas heterocíclicas aromáticas que pueden utilizarse para formar catalizadores de sal incluyen piridina, quinoleína, isoquinoleína, bencimidazol y homólogos y/o derivados sustituidos de los mismos, por ejemplo piridinas y quinoleínas sustituidas con alcohol inferior tales como  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -picolinas y 2- y 4- metilquinoleínas, y bases nitrogenadas heterocíclicas sustituidas con halógeno (por ejemplo cloro o bromo), acilo (por ejemplo formilo o acetilo), acilamido (por ejemplo acetamido), ciano, carboxi, aldoximino, y similares. Particularmente, se prefiere utilizar la piridina en calidad de la base.

Las sales catalíticas para utilizarse en el procedimiento de acuerdo con el invento pueden derivarse de proporciones del ácido y de la base tales que una o más de las fun-

416905



ciones ácidas del catalizador sean exactamente neutralizadas por la base. En general, se prefiere utilizar equivalentes equimolares de la base y del ácido, si bien pueden utilizarse otras proporciones molares. Así, por ejemplo, puede emplearse una cantidad menor que la equimolar de la base de modo que, además de la sal, el catalizador comprenda también algo de ácido libre. Alternativamente, puede emplearse una cantidad de la base mayor que la equimolar para producir una sal cuya composición media corresponda a la de un material intermedio entre una mono-sal de base nitrogenada o una di-sal de base nitrogenada. La base puede ser utilizada también en exceso sobre las exigencias molares totales para neutralizar la función o funciones ácidas del catalizador, por ejemplo, puede emplearse en cantidades hasta de un exceso 5 molar.

La proporción óptima de ácido a base depende de diversos factores, incluyendo la naturaleza del ácido y de la base así como también la naturaleza del óxido de penicilina. La proporción óptima puede ser determinada mediante tanteos y experimentos preliminares.

El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico dado que se pueden regular con mayor exactitud las condiciones de la reacción tales como la temperatura. Ordinariamente, el óxido de penicilina estará en solución en el disolvente orgánico.

416905



El disolvente deberá ser sustancialmente inerte con respecto al óxido de penicilina utilizado en el procedimiento y con relación a la cefalosporina producida por el procedimiento.

5                   Disolventes que pueden utilizarse incluyen los descritos en la patente de los Estados Unidos Nº 3.275.625 y otras publicaciones que describen la reacción de transposición. Así, disolventes apropiados incluyen cetonas que hierven entre 75 y 120°C (por ejemplo de 100-120°C), y ésteres  
10 que hierven entre 75 y 140°C (por ejemplo de 100-130°C), dioxano y dietilenglicol-dimetiléter (diglima), siendo el dioxano un disolvente particularmente preferido para este fin.

                  El tiempo necesario para lograr rendimientos óptimos por medio del procedimiento de acuerdo con el invento varía dependiendo del disolvente particular que se emplee. Las  
15 transposiciones que llevan a cabo convenientemente en el punto de ebullición del disolvente escogido y, para los disolventes que hierven en la porción inferior de los márgenes arriba indicados, pueden requerirse tiempos de reacción correspondientemente más largos, por ejemplo hasta de 48 horas, que para  
20 los disolventes que hierven a temperaturas más elevadas. Las transposiciones en dioxano requieren en general tiempos de 3 a 30 horas.

                  Los rendimientos en las transposiciones son dependientes, pero en menor grado, de la concentración del catalizador  
25

416905



5 en el disolvente, requiriéndose tiempos de reacción correspondientemente más largos para concentraciones más bajas de catalizador. En general los catalizadores ácidos requirerán tiempos más largos que las correspondientes sales con bases nitrogenadas terciarias heterocíclicas aromáticas.

La cantidad del catalizador utilizado no deberá exceder en general de 1,0 moles por mol del óxido de penicilina.

10 El intervalo de tiempo apropiado para cualquier reacción particular puede ser determinado ensayando la solución de reacción según uno o más de los siguientes métodos:

(1) Cromatografía en capa delgada, por ejemplo sobre gel de sílice, revelando con una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo y haciendo visibles las manchas mediante métodos normalizados.

(2) Determinación de la rotación después de dilución apropiada de la mezcla de reacción con cloroformo, por ejemplo.

(3) Determinación del espectro de ultravioletas de una muestra de la mezcla de reacción apropiadamente diluida con alcohol etílico. Esta determinación no puede ser adoptada cuando se utilizan disolventes cetónicos en calidad de medios de reacción.

20 Si bien pueden obtenerse rendimientos satisfactorios llevando a cabo la reacción bajo reflujo normal, puede ser posible mejorar los rendimientos disponiendo una conducción de retorno de reflujo que contenga un agente desecador (por ejem-

416905



5 plo alúmina, óxido de calcio, hidróxido de sodio o tamices moleculares) que sea inerte con respecto al disolvente, con el fin de eliminar el agua formada durante la reacción. Alternativamente, el agua formada durante la reacción puede ser eliminada mediante destilación fraccionada utilizando una columna de fraccionamiento.

10 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción puede ser concentrada para dar un residuo, que consiste ordinariamente en una fracción ácida y en una fracción neutra, las cuales pueden ser separadas una de otra de un modo convencional. El ácido 7 $\beta$ -acilamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico re-  
15 querido puede obtenerse a partir de la fracción ácida mediante cristalización en un disolvente inerte, por ejemplo acetato de etilo, si se desea después de purificar con un material absorbente, por ejemplo carbón vegetal o sílice.

20 El óxido de penicilina utilizado como material de partida en el procedimiento de acuerdo con el invento se deriva convenientemente de una sal de ácido 6 $\beta$ -fenilacetamidopenicilánico o de ácido 6 $\beta$ -fenoxiacetamidopenicilánico obtenida, por ejemplo, de un procedimiento de fermentación, por oxidación del átomo de azufre en la posición 1. Alternativamente, el óxido de penicilina puede obtenerse a partir de ácido 6 $\beta$ -aminopenicilánico mediante acilación del grupo amino en la posición 6 $\beta$ , y oxidación del axufre en la posición 1.

25 La oxidación se puede llevar a cabo del modo que se

416905



describe por Chow, Hall y Hoover (J. Org. Chem. 1962, 27,  
1381). El compuesto de penicilina es mezclado con el agente  
oxidante en una cantidad tal que está presente al menos un  
átomo de oxígeno activo por átomo de azufre de tiazolidina.  
5 Agentes oxidantes apropiados incluyen ácido metaperyódico,  
ácido peracético, ácido monoperftálico, ácido meta-cloroper  
benzoico e hipoclorito de ter-butilo, siendo utilizado este  
último preferiblemente en mezcla con una base débil, por ejem  
plo piridina. Agentes oxidantes en exceso pueden conducir a  
10 la formación de 1,1-dióxido. El 1-óxido puede obtenerse en la  
forma  $\alpha$  y/o  $\beta$ .

Los grupos acilo en la posición 6 $\beta$ -amino del óxido  
de penicilina pueden ser cualquier grupo acilo que se desee  
pero preferiblemente deberán ser razonablemente estables en  
15 las condiciones de la transposición.

Tal como arriba se ha indicado, el grupo acilo en  
la posición 6 $\beta$  es convenientemente el de una penicilina obte-  
nida por un procedimiento de fermentación, por ejemplo fenila  
cetilo o fenoxiacetilo. Otro grupo que puede ser utilizado de  
20 modo conveniente es el grupo formilo. El grupo acilo no nece-  
sita ser el grupo deseado en el producto final de cefalospori-  
na dado que éste puede ser introducido por subsiguientes trans-  
formaciones que se describen más abajo.

Alternativamente, el grupo acilo en la posición 6 $\beta$   
25 del óxido de penicilina puede ser el deseado en el compuesto de

416905



cefalosporina, por ejemplo un grupo tienilacetilo o fenilglio-  
xililo, o puede ser un precursor del grupo acilo deseado, por  
ejemplo un grupo acilo que contenga un grupo funcional prote-  
gido tal como un grupo amino protegido, siendo un ejemplo de  
5 dicho grupo acilo un grupo  $\alpha$ -aminofenilacetilo protegido. Pue-  
den emplearse también derivados de grupos acilamido que con-  
tienen un grupo amino, obtenidos por reacción con una cetona,  
por ejemplo acetona. Un ejemplo de tal grupo es 2,2-dimetil-5-oxo-  
4-fenil-1-imidazolinilo. En general, los grupos protectores de  
10 amino son convenientemente los que subsiguientemente pueden ser  
eliminados mediante reducción o hidrólisis sin afectar al res-  
to de la molécula, especialmente los enlaces lactama y  $7\beta$ -amido  
del compuesto de cefalosporina resultante.

Cuando el producto de la transposición es un compues-  
15 to de  $7\beta$ -acilamido-cef-3-em que no tiene el grupo acilo desea-  
do, el compuesto  $7\beta$ -acilamídico puede ser desacilado en N, si  
se desea después de reacciones en cualquier lugar de la molécu-  
la, para proporcionar el correspondiente compuesto  $7\beta$ -amínico  
y este último puede ser acilado con un reactivo de acilación  
20 apropiado, por ejemplo por métodos convencionales.

Pueden utilizarse una variedad de métodos para desa-  
cilar en N los productos de  $7\beta$ -acilamido-cef-3-em, incluyendo  
métodos apropiados, por ejemplo, los descritos en las memorias  
de patente británicas Nos. 1.041.985; 1.119.806; 1.227.014;  
25 1.239.814; 1.244.191; 1.244.655; 1.290.327 y 1.321.265.

416905



En general el grupo 4-carboxilo deberá ser protegido en dichas reacciones de desacilación en N; grupos protectores preferidos son aquellos que no implican una etapa separada al rinal de una sucesión deseada de reacciones para su eliminación.

5 Métodos convenientes de protección incluyen la formación de un éster silílico con un derivado de un silano y la formación de un anhídrido por reacción, por ejemplo, con un trihalogenuro de fósforo o con un ácido alcanico o con un derivado del mismo. Una gama de grupos protectores de estos tipos, juntamente con métodos para su introducción y subsiguiente eliminación, están resumidos en las patentes belgas Nos. 781.749 y 784.982.

10 Alternativamente, el ácido 7 $\beta$ -acilamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico puede ser desacilado en N directamente (sin protección intermedia del grupo carboxilo y sin subsiguiente eliminación de grupos protectores) mediante amidasas enzimáticas. Así, por ejemplo, el ácido 3-metil-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxílico puede ser desacilado en N para dar ácido 7-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxílico por tratamiento con una enzima bacteriana tal como una derivada de E. coli. Similarmente el ácido 20 3-metil-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxílico puede ser convertido en ácido 7-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxílico mediante una enzima fúngica. Las enzimas utilizadas en dichas desacilaciones en N pueden estar encerradas dentro de una estructura polímera o resinosa, o estar distribuídas por toda ella, por ejemplo una fibra o filamento de polímero artificial o sintético, tal 25

416905



como se describe en la memoria de patente británica No. 1.244.947.

5 Con el fin de que el invento pueda ser bien comprendido se dan los siguientes Ejemplos a modo de ilustración solamente. Los rendimientos teóricos calculados de compuestos de cefalosporina están basados en  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  170 (en etanol) a  $\lambda$  262 nm para material auténtico.

Ejemplo 1

10 1  $\beta$ -óxido de ácido 6 $\beta$ -fenilacetamidopenicilánico (3,5 g, 10 milimoles) fue disuelto en dioxano (200 ml), que contenía dihidrógenofosfato 2,2,2-tricloroetílico (161 mg; 0,7 milimoles) y piridina (0,87 ml; 10,7 milimoles), y calentado a reflujo durante 6 horas con el producto condensado de retorno, secado por paso a través de un tamiz molecular.  
15 El dioxano fue evaporado y el residuo fue separado en una fracción neutra (17% en peso/peso) y en una fracción ácida (83% en peso/peso; 2,9 g). La absorción de UV de la fracción ácida a 258 nm indicó un rendimiento máximo de 37,4% del teórico de ácido 3-metil-7 $\beta$ -fenilacetamido-cef-3-em-4-  
20 -carboxílico.

El tratamiento sobre una columna con carbón vegetal silice rindió una muestra purificada identificada por espectro de RMN, absorción de UV [ $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  224 (tampón pH 6) a  $\lambda_{\text{max.}}$  260 nm] y comparación por cromatografía con una mezcla auténtica.  
25

416905



Ejemplo 2

1  $\beta$ -óxido de ácido 6  $\beta$ -fenilacetamidopenicilánico  
(3,5 g; 10 milimoles) fue disuelto en dioxano (200 ml) que  
contenía dihidrógenofosfato 2,2,2-tricloroetílico (498 mg;  
5 2,2 milimoles) y piridína (0,342 ml; 4,2 milimoles), y ca-  
lentado a reflujo durante 16 horas con secado azeotrópico.  
El dioxano fue evaporado y el residuo fue separado en una  
fracción neutra (14,5% en peso/peso) y en una fracción áci-  
da (75,8% en peso/peso). La absorción de UV de la fracción  
10 ácida indicó un rendimiento de 57,4% del teórico de ácido  
3-metil-7  $\beta$ -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxílico.

Ejemplos 3-11

1  $\beta$ -óxido de ácido 6  $\beta$ -fenilacetamidopenicilánico  
(3,5 g; 10 milimoles) fue disuelto en dioxano que contenía  
15 dihidrógenofosfato 2,2,2-tricloroetílico (TCEP) y piridína,  
y fue hecho reaccionar de una manera similar a la descrita  
en el Ejemplo 1. Las cantidades utilizadas de dioxano, TCEP  
y piridína, el tiempo de reacción y el rendimiento calcula-  
do de ácido 3-metil-7  $\beta$ -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxílico  
20 están resumidos en la Tabla 1.

416905



TABLA 1

Ejemplo No.	Tiempo de reacción (horas)	Dioxano (ml)	TCEP (mili moles)	Piridína (milimoles)	Rendimiento (% del teórico)
3	16	400	0,7	3,5	59,1
4	16	200	0,7	2,1	52,9
5	16	200	1,4	2,8	55,2
6	6	200	2,2	4,2	54,3
7	24	200	2,2	4,2	61,0
8	16	200	5,2	10,5	52,7
9	10	100	1,0	1,0	51,2
10	16	80	1,4	2,8	50,1
11	6	50	0,5	1,05	39,5

Ejemplo 12

1  $\beta$ -óxido de ácido 6(3-fenoxiacetamidopenicilánico (3,66 g; 10 milimoles) fue disuelto en dioxano (200 ml) que contenía dihidrógenofosfato 2,2,2-tricloroetílico (498 mg) y piridína (0,342 ml) y fue tratado igual que en el Ejemplo

416905



2 anterior.

La fracción ácida bruta total (73,8% en peso/peso) fue tratada en forma de una solución en acetato de etilo sobre una columna de carbón vegetal (15 g) y fue eluída con acetato de etilo. La fracción de eluato evaporada rindió ácido 3-metil-7(β)-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (1,07 g; 30,7% del teórico);  $E_1^{1\%}$  247 (tampón de pH 6) a  $\lambda_{\max}$  260,5 nm.

Se obtuvo también una segunda tanda de material (6,25% del teórico).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 14 de Julio de 1972, bajo el nº 33151/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.-Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 377.331 concedida el 3 de Mayo de 1972 por: "Un pro

3.9.73

416905



cedimiento para la preparación de ésteres del ácido 7 $\beta$ -acilamido-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico" según las cuales para la preparación de dicho ácido dichas mejoras comprenden someter a transposición un 1-óxido de ácido 6 $\beta$ -acilamidopenicilánico (denominado aquí como óxido de penicilina) en la presencia de un catalizador que comprende un ácido orto-fosfórico mono-sustituído en O o una sal del mismo con una base nitrogenada terciaria heterocíclica aromática que tiene un valor de  $pK_b$  no menor de 4, la cual sal puede ser formada "in situ" en la mezcla de reacción.

10 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, en que dicho ácido ortofosfórico mono-sustituído en O es un dihidrógenofosfato alifático, aralifático o arílico.

15 3ª.- Mejoras según la reivindicación 2ª, en que el grupo alifático, aralifático o arílico de dicho ácido es un grupo hidrocarbonado o dicho grupo sustituido por un átomo de halógeno o un grupo nitro.

4ª.- Mejoras según la reivindicación 3ª, en que dicho grupo hidrocarbonado es un grupo alcohol inferior, un grupo fenilalcohol o un grupo fenilo.

20 5ª.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 4ª, en que dicho ácido ortofosfórico mono-sustituído en O es dihidrógenofosfato fenílico, dihidrógenofosfato para-nitrofenílico o dihidrógenofosfato 2-clorometil-4-nitrofenílico.

25 6ª.- Mejoras según una cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 4ª, en que dicho ácido ortofosfórico mono-sustituído en



O es dihidrógenofosfato 2,2,2-tricloroetílico.

7ª.- Mejoras según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que la base heterocíclica es piridina.

5 8ª.- Mejoras según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en que la base heterocíclica es quinoleína, isoquinoleína o bencimidazol.

9ª.- Mejoras según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que la base heterocíclica está sustituida con alcoholo inferior, halógeno, acilo, acilamido, ciano, carboxi o aldoximino.

10 10ª.- Mejoras según la reivindicación 9ª, en que dicha base heterocíclica es  $\alpha$ - $\beta$ - ó  $\gamma$ -picolina o 2- o 4-metilquinoleína.

15 11ª.- Mejoras según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que dicha sal se obtiene por la reacción de cantidades sustancialmente equimolares del ácido fosfórico sustituido con la base heterocíclica o mediante la reacción de aproximadamente dos equivalentes molares de dicha base con un equivalente molar de dicho ácido.

20 12ª.- Mejoras según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, llevadas a cabo con una proporción de dicho catalizador que no excede de 1,0 moles por mol de óxido de penicilina.

25 13ª.- Mejoras según una cualquiera de la precedentes

416905



reivindicaciones llevadas a cabo en un disolvente.

14ª.- Mejoras según la reivindicación 13ª, en que dicho disolvente es dioxano.

5 15ª.- Mejoras según las reivindicaciones 13ª ó 14ª, llevadas a cabo en el punto de ebullición del disolvente.

16ª.- Mejoras según la reivindicación 15ª, en que la reacción se lleva a cabo a reflujo y se dispone una conducción de retorno de reflujo que contiene un agente de desecación que es inerte en las condiciones de reacción, con el fin de eliminar el agua formada durante la reacción.

17ª.- Mejoras según la reivindicación 15ª, en que el agua formada durante la reacción es eliminada mediante destilación fraccionada utilizando una columna de fraccionamiento.

15 18ª.- Mejoras según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que el grupo acilo en la posición 6 $\beta$  es el de un compuesto de penicilina obtenido por un procedimiento de fermentación.

19ª.- Mejoras según la reivindicación 18ª, en que dicho grupo acilo es fenilacetilo o fenoxiacetilo.

20 20ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 377.331 concedida el 3 de mayo de 1972 por "Un procedimiento para la preparación de ésteres del ácido 7beta-acilamido-3-metil-cef-3-en-4-carboxílico"

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede-

416905



de y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 3 de Septiembre de 1973

P.A.

Alberto J. Elizaburu  
Per Fodas

3.9.73

IAG/

- 20 -