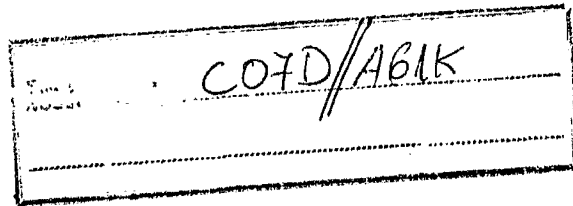




421292



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: NIKKEN CHEMICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: Nº 7-9, Nihonbashi 1-chome, Chuo-ku

Tokyo, Japon.

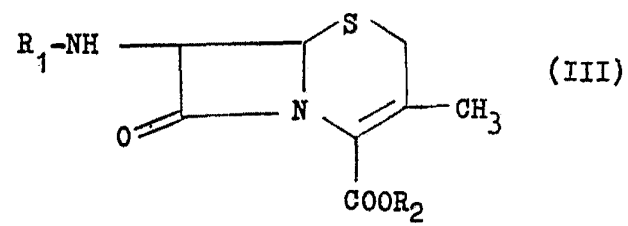
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE COMPUESTOS DE ACIDO DESACETOXICE
FALOSPORANICO.

Prioridad: Patentes japonesas

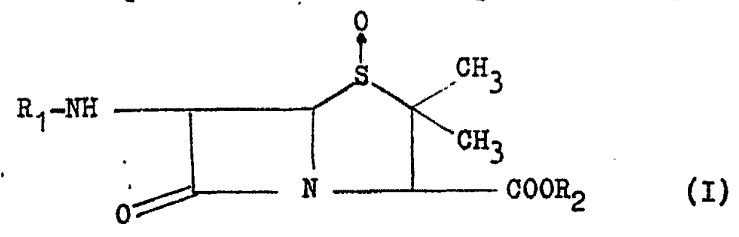
n.º 123.830/72	9.12.72
125.958/72	12.12.72
1.594/73	27.12.72
27.729/73	9.3.73.



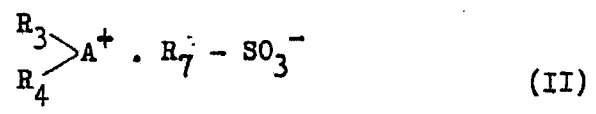
1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
 conversión de penicilinsulfóxidos en ácidos desacetoxicefalos-
 poránicos. Más especialmente, esta invención se refiere a un
 procedimiento para la producción de ácidos aminodesacetoxice-
 falosporánicos 7-sustituídos representados por la fórmula
 5 (III)



10 donde R₁ es un grupo acilo y R₂ es alquilo, arilo o arilalqui-
 lo, que puede estar sustituido, cuyo procedimiento consiste
 en calentar los penicilinsulfóxidos representados por la fór-
 mula (I)



15 donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, a 50-160°C y
 20 en presencia de un sulfonato representado por la fórmula (II)



25 donde A es $N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, $N \begin{matrix} R_5 \\ O-R_6 \end{matrix}$, $S - R_6$ o $S \begin{matrix} O \\ R_5 \end{matrix}$, R₃, R₄, R₅ y R₆
 son alquilo inferior, fenilo, bencilo o fenetilo; R₇ es alqui-
 lo C₁-C₁₂, fenilo, alquil(C₁-C₁₂)fenilo, naftilo, alquil(C₁-C₂
 naftilo o halofenilo. Cuando A es $N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ o $N \begin{matrix} R_5 \\ O-R_6 \end{matrix}$, R₃, R₄ y R₅
 30 pueden formar un anillo heterocíclico junto con un átomo de



1 nitrógeno y, cuando A es S-R₆, R₃ y R₄ pueden estar unidos
para formar un grupo polimetileno C₄-C₅ o R₆ y R₇ pueden es-
tar unidos para formar un grupo polimetileno, en un disolven-
te orgánico inerte.

5 Los ácidos desacetoxicefalosporánicos de fórmula (III)
poseen actividad antibacteriana por sí mismos para ser utili-
zados como medicamentos pero además son compuestos útiles co-
mo intermediarios para la síntesis de compuestos de cefalos-
porina con elevada actividad antibacteriana.

10 La patente estadounidense nº 3.275.626 indica que los
6-aminopenicilinsulfóxidos se convierten en ácidos desaceto-
xicefalosporánicos calentándolos a 80-175°C aproximadamente,
en condiciones ácidas y esta reacción es promovida por el an-
hídrido acético o el ácido p-toluensulfónico. Sin embargo,
15 en este procedimiento la reacción se lleva a cabo bajo con-
diciones severas, tales como calentamiento en condiciones áci-
das y, por consiguiente, hay tendencia a la producción de
reacciones secundarias y los rendimientos son bajos y anti-
económicos.

20 Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos proce-
dimientos para convertir los 6-aminopenicilinsulfóxidos susti-
tuídos en ácidos 7-amino(sustituído)-desacetoxicefalosporánicos.

25 Otro objeto de esta invención es proporcionar un proce-
dimiento para la producción de ácidos desacetoxicefalosporá-
nicos económicamente.

Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar
nuevos compuestos utilizados para el procedimiento de conver-
sión antes mencionado.

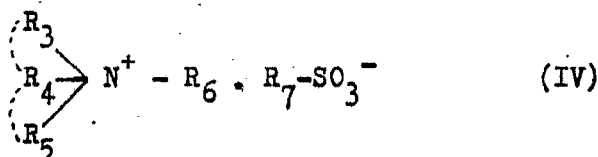
30 Estos y otros objetos del procedimiento para la pro-
ducción de ácidos desacetoxicefalosporánicos de esta invención



1 se podrán en evidencia mediante la siguiente descripción.

De acuerdo con esta invención, se han conseguido sus
objetivos convirtiendo los penicilinsulfóxidos representados
por la fórmula (I) en ácidos aminodesacetoxicefalosporánicos 7-sus-
tituidos representados por la fórmula (III), calentando los
penicilinsulfóxidos entre 50 y 160°C o preferiblemente entre
80 y 130°C, en presencia de un sulfonato representado por la
fórmula (II), en un disolvente orgánico inerte. De acuerdo
con esta invención, los ácidos desacetoxicefalosporánicos re-
presentados por la fórmula (III) son producidos con especial
ventaja calentando los penicilinsulfóxidos representados por
la fórmula (I) en presencia de 0,1 a 4 moles de un sulfona-
to de una sal de amonio cuaternario representado por la fór-
mula (IV):

15



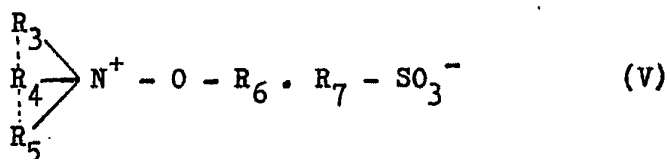
20

donde R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son los definidos anteriormente,
por cada mol de penicilinsulfóxido, entre 80 y 130°C, en espe-
cial entre 90 y 115°C, durante más de una hora, en un disol-
vente orgánico inerte como 1,4-dioxano, metil-isobutil-ceto-
na, 1,2-dicloropropano o 1,1,2-tricloroetano. Además, de acuer-
do con esta invención, los ácidos desacetoxicefalosporánicos
representados por la fórmula (III) son producidos ventajosa-
mente calentando entre 80 y 130° y especialmente entre 90 y
115°C, durante más de 30 minutos, en el disolvente orgánico
inerte antes mencionado, los penicilinsulfóxidos representa-
dos por la fórmula (I), en presencia de 0,1 a 4 moles de un
sulfonato representado por la fórmula (V):

30



1

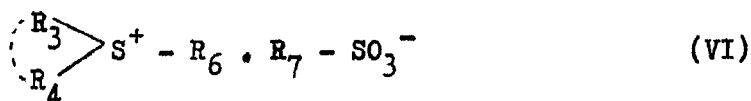


5

donde R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son los definidos anteriormente, por cada mol de penicilinsulfóxido. Además, de acuerdo con esta invención, los ácidos desacetoxicefalosporánicos representados por la fórmula (III) se producen preferiblemente calentando entre 80 y 130°C y en especial entre 90 y 115°C, durante más de una hora, en los disolventes orgánicos inertes antes mencionados, los penicilinsulfóxidos representados por la fórmula (I) en presencia de 0,1 a 0,4 moles (preferiblemente de 0,5 a 4 moles) de un sulfonato de sulfonio representado por la fórmula (VI):

10

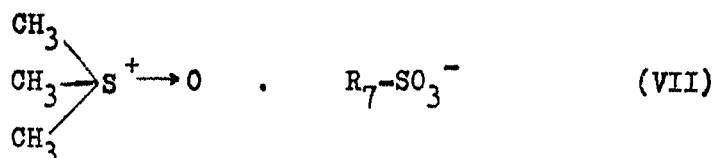
15



20

donde R_3 , R_4 , R_6 y R_7 son los definidos anteriormente, por cada mol de penicilinsulfóxido. Además, de acuerdo con esta invención, los ácidos desacetoxicefalosporánicos representados por la fórmula (III) se producen ventajosamente calentando entre 95 y 120°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante más de una hora, en los disolventes orgánicos inertes antes mencionados, los penicilinsulfóxidos representados por la fórmula (I), en presencia de 0,2 a 4 moles, preferiblemente de 0,5 a 4 moles, del sulfonato del sulfoxonio representado por la fórmula (VII):

25



30

donde R_7 es el definido anteriormente, por cada mol de penicilinsulfóxido.



1 Los penicilinsulfóxidos utilizados como materiales
de partida en los procedimientos de esta invención son cuales
quiera compuestos a no ser que se produzcan reacciones secun-
darias indeseables en las condiciones de reacción utilizadas
5 en el procedimiento de esta invención.

El grupo acilo de R_1 en la fórmula (I) comprende,
por ejemplo, los grupos acilo unidos a la posición 6 de las
penicilinas naturales como la penicilina G, penicilina V,
etc o de las penicilinas sintéticas como α -fenoxipropilpeni-
10 cilina (propicilina), α -carboxibencilpenicilina (carbenicili-
na), que puede estar protegida, 2,6-dimetoxifenilpenicilina
(meticilina), 2-etoxi-1-naftilpenicilina (nafcilina), α -sul-
fonibencilpenicilina que puede estar protegida, α -azidoben-
cilpenicilina, 2-tienilpenicilina, α -aminobencilpenicilina
15 (ampicilina) que puede estar protegida, etc. El grupo repre-
sentado por R_2 puede ser cualquiera de los grupos fácilmente
separados en etapas posteriores y puede ser prácticamente
inactivo frente al sulfonato representado por la fórmula (II)
y debe ser suficientemente resistente al ambiente reactivo
20 del proceso de la invención, como, por ejemplo, un grupo al-
quilo como terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, etc, arilaquilo
como bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, benzohidrilo,
tritilo, fenacilo, etc.

El sulfonato representado por la fórmula (II) utili-
25 zado en el procedimiento de esta invención es el siguiente:
el compuesto donde A en la fórmula (II) es $N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ comprende
los sulfonatos de amonio cuaternario derivados de la piridi-
na, piridina sustituida, quinoleína, quinoleína sustituida,
30 isoquinoleína, isoquinoleína sustituida, dialquilanilina, tri-



1 alquilamina, N-alquimpiperidina, etc, como, por ejemplo, meta-
nosulfonato de N-metilpiridinio, p-toluensulfonato de N-metil-
piridinio, p-toluensulfonato de N-bencilpiridinio, p-toluen-
5 sulfonato de N-metilpicolinio, p-toluensulfonato de N-metil-
quinolinio, clorobenzosulfonato de N-bencilquinolinio, p-to-
luensulfonato de N-fenil-N,N,N-trimetilamonio, p-toluensulfo-
nato de N-fenil-N,N-dimetil-N-etilamonio, p-toluensulfonato
de N-bencil-N,N,N-trietilamonio, p-toluensulfonato de N,N,N-
10 trietil-N-metilamonio, sal interna de hidróxido de N-(3-sul-
fopropil)piridinio y, especialmente, p-toluensulfonato de N-
metilpiridinio, metanosulfonato de N-metilpiridinio, p-toluen
sulfonato de N-metilquinolinio, p-toluensulfonato de N,N,N-
15 trietil-N-metilamonio, etc. Los compuestos representados por
la fórmula (II) donde A es $N \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{O-R}_6 \end{matrix}$ comprenden los derivados
del N-óxido de piridina, N-óxido de piridina sustituida, N-óxido
de quinoleína, N-óxido de quinoleína sustituida, N-óxido de isoquinoleína, N-óxido de
dialquilanilina, N-óxidos de N-alquimpiperidina, N-óxidos de
20 trialquilamina, etc, como, por ejemplo, sulfonato de N-metoxi-
piridinio, N-etoxipiridinio, N-propoxipiridinio, N-benciloxi-
piridinio, N-metoxipicolinio, N-metoxiquinolinio, N-metoxi-
isoquinolinio, N-metoxi-N,N-dimetil-N-fenilamonio, N-metoxi-
N,N,N-trietilamonio, etc y los sulfonatos pueden ser, por ejem-
25 plo, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, benzo-
sulfonato, p-toluensulfonato, 2,4,6-trimetilbenzosulfonato,
p-clorobenzosulfonato, naftalensulfonato, etc y especialmente
metanosulfonato de N-metoxipiridinio, p-toluensulfonato de
N-metoxipiridinio, p-toluensulfonato de N-metoxiquinolinio,
etc. También puede utilizarse una sal interna como la sal in-
30terna de hidróxido de N-(3-sulfopropoxi)piridinio, sal inter-



1 na de hidróxido de N-(3-sulfopropoxi)quinolinio, etc y espe-
cialmente la sal interna del hidróxido de N-(3-sulfopropoxi)
piridinio. El sulfonato de sulfonio de fórmula (II) donde A
es S-R₆ comprende los compuestos derivados de sulfuros de di-
5 alquilo, sulfuros de diarilalquilo, sulfuros de arilalquilal-
quilo, sulfuros de alquilarilo, tetrahidrotiofeno, tetrahidro-
tiopirano, etc, como, por ejemplo, sulfonato de S,S,S-trime-
tilsulfonio, S,S-dietil-S-metilsulfonio, S,S-dipropil-S-metil
10 sulfonio, S,S-dibutil-S-metilsulfonio, S,S,S-trietilsulfonio,
S,S-dimetil-S-bencilsulfonio, S,S-dietil-S-bencilsulfonio,
S,S-dipropil-S-bencilsulfonio, S,S-dibutil-S-bencilsulfonio,
S,S-dimetil-S-fen~~e~~ tilsulfonio, S-metil-S,S-dibencilsulfonio,
S-etil-S,S-dibencilsulfonio, S-metil-S,S-bif~~e~~ne tilsulfonio,
S-etil-S,S-bif~~e~~ne tilsulfonio, S-metiltetrahidrotiofenio,
15 S-etiltetrahidrotiofenio, S-benciltetrahidrotiofenio, S-fene-
tiltetrahidrotiofenio, S-metiltetrahidrotiopiranio, S-etilte-
trahidrotiopiranio, etc y los sulfonatos son, por ejemplo, me-
tanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, benzosulfona-
to, p-toluensulfonato, 2,4,6-trimetilbenzosulfonato, dodecil-
20 benzosulfonato, p-clorobenzosulfonato, naftalensulfonato,
etc y especialmente metanosulfonato de S,S,S-trimetilsulfonio,
p-toluensulfonato de S,S-dietil-S-metilsulfonio, p-toluensul-
fonato de S-metiltetrahidrotiofenio, etc. También pueden uti-
lizarse las sales internas como sal interna del hidróxido de
25 S,S-dietil(3-sulfopropil)sulfonio, sal interna del hidróxido
de S,S-dibencil(3-sulfopropil)sulfonio, sal interna del hidró-
xido de 3-sulfopropiltetrahidrotiofenio, etc. Además, los sul-
fonatos de sulfoxonio de fórmula (II) donde A es S $\begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow R_6 \end{matrix}$ com-
30 prenden los sulfonatos de S,S,S-trimetilsulfoxonio como, por



1 ejemplo, alcanos(C_1-C_{12})sulfonatos como metanosulfonato, etano-
sulfonato, propanosulfonato, butanosulfonato, etc; benzo-
sulfonatos, alquilbenzosulfonatos, como, por ejemplo, p-
toluensulfonato, 2,4,6-trimetilbenzosulfonato, dodecilbenzo-
5 sulfonato, etc; naftalensulfonato, alquilnaftalensulfonatos,
etc y especialmente metanosulfonatos, etanosulfonatos, propa-
nosulfonatos, butanosulfonatos, benzosulfonatos, p-toluensul-
fonatos, dimetilbenzosulfonatos, trimetilbenzosulfonatos,
monocalquil(C_1-C_{12})benzosulfonatos, naftalensulfonatos, etc.

10 En el procedimiento de esta invención se utilizan
de 0,1 a 4 moles, preferiblemente de 0,25 a 4 moles, del sul-
fonato representado por la fórmula (II) por cada mol de peni-
cilinsulfóxido empleado. Sin embargo, la cantidad utiliza-
da de estos sulfonatos depende hasta cierto punto del tipo
15 de compuestos y se prefiere especialmente utilizar de 0,25 a
4 moles del sulfonato representado por la fórmula (IV) por
mol de penicilinsulfóxido de partida, de 0,25 a 1 moles del
sulfonato representado por la fórmula (V) por mol del penici-
linsulfóxido, de 0,5 a 4 moles del sulfonato representado por
20 la fórmula (VI) por mol del penicilinsulfóxido y de 0,5 a 4
moles del sulfonato representado por la fórmula (VII) por mol
de penicilinsulfóxido. Estos sulfonatos pueden prepararse con
antelación o pueden ser producidos en la solución reacciona-
nte durante su empleo.

25 El disolvente orgánico inerte utilizado en el proce-
dimiento de esta invención puede ser, por ejemplo, 1,4-dioxa-
no, éter n-propílico, metil-n-propil-cetona, metil-isobutil-
cetona, carbonato de etilo, acetato de n-propilo, 1,2-diclo-
ropropano, 1,1,2-tricloroetano, etc y especialmente 1,4-dio-
30 xano, metil-isobutil-cetona, 1,2-dicloropropano, 1,1,2-triclo



1 roetano, etc. Cuando se emplea un sulfonato de sulfoxonio co-
mo sulfonato, se prefiere especialmente el 1,1,2-tricloroeta-
no como disolvente.

5 La reacción del procedimiento de esta invención se
lleva a cabo a una temperatura superior a 50°C pero como la
descomposición del producto aumenta gradualmente por encima
de 160°C, es conveniente mantener la temperatura por debajo
de este valor y, en consecuencia, lo más ventajoso es efec-
tuar la reacción entre 80 y 130°C y preferiblemente entre
10 90 y 115°C pero también es ventajoso efectuar la reacción uti-
lizando el sulfonato de sulfoxonio entre 95 y 120°C y especial-
mente empleando la temperatura de reflujo.

15 Como el tiempo de reacción es influido por la tempe-
ratura, el tipo y la cantidad de sulfonato, el tipo de disol-
vente inerte, etc, no siempre es constante sino que la reac-
ción en la mayor parte de los casos se termina en un periodo
de 30 minutos a 24 horas.

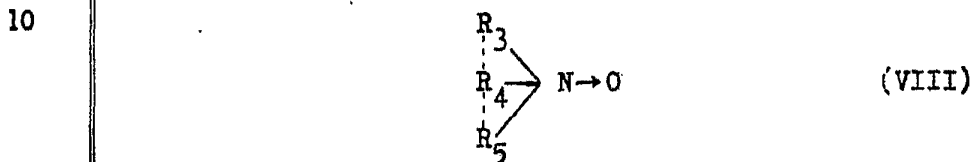
20 Se produce cierta cantidad de agua a medida que trans-
curre la reacción del procedimiento de esta invención pero es-
te agua, preferiblemente, es separada con facilidad por un
método convencional tal como paso a través de un agente de
deshidratación cuando el disolvente evaporado se condensa en
el condensador para ser devuelto al matraz.

25 No es necesario adoptar un método particular de se-
paración y purificación de los ácidos desacetoxicefalosporá-
nicos producidos después de la reacción sino que frecuentemen-
te se utilizan con eficacia para este fin los métodos conven-
cionales. Por ejemplo, el producto deseado puede obtenerse
fácilmente por extracción, lavado y cristalización utilizando
30 un disolvente como agua, 1,4-dioxano, éter dietílico, diclo-

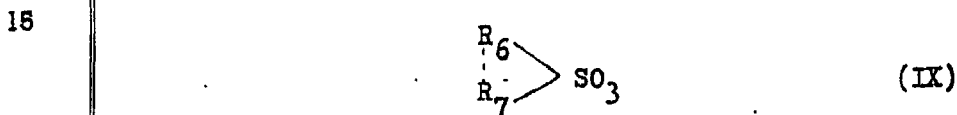


1 rometano, cloroformo, acetato de etilo, benceno, acetona, me-
tanol, etanol, isopropanol, etc.

5 Algunos de los compuestos representados por las fór-
mulas (V) y (VII) utilizados en el procedimiento de esta in-
vención son nuevos y estos compuestos pueden ser sintetiza-
dos fácilmente por el siguiente método: Los sulfonatos re-
presentados por la fórmula (V) pueden sintetizarse fácilmen-
te calentando los compuestos representados por la fórmula
(VIII):

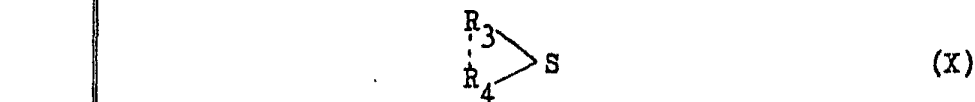


donde R_3 , R_4 y R_5 son los definidos anteriormente y los sul-
fonatos representados por la fórmula (IX):



donde R_6 y R_7 son los definidos anteriormente.

20 Los sulfonatos representados por la fórmula (VI) se
preparan fácilmente dejando en reposo a la temperatura am-
biente o calentando los sulfuros representados por la fór-
mula (X):



donde R_3 y R_4 son los definidos anteriormente y los sulfona-
tos representados por la fórmula (IX) o el yoduro de sulfonio
obtenido por reacción de los compuestos representados por la
fórmula (X) con yoduro de alquilo se tratan con óxido de pla-
ta para formar el hidróxido de sulfonio y este se hace reac-
cionar con un ácido sulfónico.

30 Los sulfonatos de sulfoxonio representados por la



1 fórmula (VII) se preparan por un método que consiste en hacer
reaccionar dimetilsulfóxido con un haluro de metilo para for-
mar un haluro de S,S,S-trimetilsulfoxonio, tratar el haluro
de S,S,S-trimetilsulfoxonio así obtenido con óxido de plata
5 para formar hidróxido de S,S,S-trimetilsulfoxonio y después
hacer reaccionar este último con un ácido sulfónico o bien
por un método que consiste en calentar el dimetilsulfóxido
con un éster metílico de un ácido sulfónico.

10 Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo
solamente, no deben ser considerados limitativos salvo indi-
cación en contrario.

EJEMPLO 1

15 Se disuelven 220,3 mg (2 milimoles) de metanosulfona-
to de metilo y 158,2 mg (2 milimoles) de piridina seca en 80
ml de dioxano seco, se calienta a reflujo durante una hora
para producir metanosulfonato de N-metilpiridinio y después
se añaden a la mezcla así obtenida 914 mg (2 milimoles) del
éster p-metoxibencílico del bencilpenicilinsulfóxido y la mez-
20 cla se calienta a reflujo durante 11 horas. Durante todo este
tiempo, el disolvente condensado se pasa a través de óxido
cálcico antes de devolverlo a la vasija de reacción, Una vez
completada la reacción, se separa la materia insoluble, se
evapora el disolvente a presión reducida, se disuelve el re-
25 siduo en 50 ml de acetato de etilo, se lava la solución con
agua, se seca y se destila el acetato de etilo. Después de
lavar el producto así obtenido con éter dietílico, se obtie-
nen 604,7 mg (66,9 %) de éster p-metoxibencílico del ácido 7-
30 fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de fu-
sión de 162,5-168°C. Este es considerablemente puro pero por re-
cristalización se obtiene un producto completamente puro con



1 un punto de fusión de 179,5-181°C.

$$[\alpha]_D^{20} = + 36,7^{\circ} (c = 1,5, \text{CHCl}_3)$$

UV λ_{max} (MeOH): 226 m μ (ϵ_1^1 % 486); 264-270 m μ (ϵ_1^1 %

227).

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3245 cm $^{-1}$ (NH), 1760 cm $^{-1}$ (β -lactama), 1715 cm $^{-1}$ (CO $_2$ R), 1655 cm $^{-1}$ (CONH).

RMN ζ (CDCl $_3$, 60 MHz): 7,94 (3H, s, 3-CH $_3$), 6,77 (2H, q-AB, S-CH $_2$ -), 6,43 (2H, s, Ph-CH $_2$ -), 6,26 (3H, s, OCH $_3$), 5,17 (1H, d, 8-H), 4,88 (2H, s, OCH $_2$ -), 4,33 (1H, q, 7-H), 10 3,35 (1H, d, NH-), 2,97 (4H, q, -C $_6$ H $_4$ -), 2,77 (5H, s, C $_6$ H $_5$ -).

Por cromatografía en capa fina, IR y RMN se observa que las aguas de lavado de éter dietílico contienen cantidades considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

15

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 en las mismas condiciones de reacción a excepción de que el tiempo de reacción es de 7,5 horas y se utilizan 1,489 g (8 milimoles) de p-toluensulfonato de metilo, 632,8 mg (8 milimoles) de piridina seca y 941 mg (2 milimoles) de éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido, obteniéndose 612,2 mg (67,7 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico casi puro, con un punto de fusión de 153,5-160°C. Cuando este producto se recristaliza, se convierte en un producto completamente puro con un punto de fusión de 179,5-181°C. Las aguas de lavado de éter dietílico contienen cantidades considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

25

30

EJEMPLO 3

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 en las mis-



1 mas condiciones de reacción, a excepción de que el tiempo
de reacción es de 14,5 horas y se emplean 93,1 mg (0,5 mili-
moles) de p-toluensulfonato de metilo, 35,9 mg (0,5 milimo-
les) de piridina seca y 941 mg (2 milimoles) del éster p-me-
5 toxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido, obteniéndose así
498 mg (55,1 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fe-
nilacetamidodesacetoxicefalosporánico bastante puro, con un pun-
to de fusión de 154-161°C. Cuando este producto se recrista-
liza, se vuelve completamente puro presentando un punto de
10 fusión de 179,5-181°C.

EJEMPLO 4

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 en las
mismas condiciones de reacción, a excepción de que el tiempo
de reacción es de 8 horas y se emplean 372,5 mg (2 milimo-
15 les) de p-toluensulfonato de metilo, 258,3 mg (2 milimoles)
de quinoleína seca y 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxi-
bencílico de bencilpenicilinsulfóxido, obteniéndose 570,8 mg
(63,1 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilaceta-
midodesacetoxicefalosporánico considerablemente puro, con un
20 punto de fusión de 156-163°C. Cuando este producto se recris-
taliza se vuelve completamente puro presentando un punto de
fusión de 179,5-181°C. Las aguas de lavado de éter dietíli-
co contienen cantidades considerables del éster p-metoxiben-
cílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 en las mis-
mas condiciones de reacción, a excepción de que el tiempo de
reacción es de 9,5 horas y se emplean 372,5 mg (2 milimoles)
de p-toluensulfonato de metilo, 242,4 mg (2 milimoles) de
30 N,N-dimetilanilina y 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxi-



1 bencílico de bencilpenicilinsulfóxido, obteniéndose entonces
561,5 mg (62,1 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fe-
nilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de fusión
de 140-153°C. Cuando este producto se recristaliza se vuelve
5 completamente puro con un punto de fusión de 179,5-181°C. El
éter dietílico de lavado contiene cantidades considerables
del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesace-
toxicefalosporánico.

EJEMPLO 6

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 en las mis-
mas condiciones de reacción, a excepción de que el tiempo de
reacción es de 4,5 horas y se utilizan 524,2 mg (2 milimoles)
de p-toluensulfonato de bencilo, 158,2 mg (2 milimoles) de pi-
ridina seca y 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencíli-
15 co de bencilpenicilinsulfóxido, obteniéndose entonces 517,7mg
(57,3 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilaceta-
midodesacetoxicefalosporánico, con un punto de fusión de
145,5-158,5°C. Cuando este producto se recristaliza, se vuel-
ve completamente puro presentando un punto de fusión de
20 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene considera-
bles cantidades de éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenil-
acetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 7

Preparación de metanosulfonato de N-metoxipiridinio

25 Cuando los cristales obtenidos mezclando N-óxido de
piridina y una cantidad equimolecular de metanosulfonato de
metilo y calentando la mezcla a 95°C durante 6 horas se re-
cristalizan de etanol y acetato de etilo, se obtiene metano-
sulfonato de N-metoxipiridinio con un punto de fusión de 83-
30 85,5°C.



1 Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

5 Se calientan a reflujo durante 7 horas 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 410,5 mg (2 milimoles) de metanosulfonato de N-metoxipiridinio en 80 ml de dioxano seco. Durante la reacción, el disolvente condensado se hace pasar a través de óxido cálcico antes de devolverlo a la vasiija de reacción. Una vez completada la reacción, se separa la materia insoluble, se destila el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en 50 ml de acetato de etilo, se lava la solución con agua, se seca y se destila el acetato de etilo. Cuando el producto así obtenido se lava con éter dietílico, se obtienen 512,8 mg (56,7 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico que tiene un punto de fusión de 157,5-165°C. Este producto es bastante puro pero cuando se recristaliza se vuelve completamente puro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C.

15 $[\alpha]_D^{20} = + 36,7^\circ$ (c = 1,5, CHCl₃)

20 UVA_{max} (MeOH): 226 mμ (ε₁¹ % cm 486), 264-270 mμ (ε₁¹ % cm

227).

IR_{max}^{KBr}: 3245 cm⁻¹ (NH), 1760 cm⁻¹ (β-lactama), 1715 cm⁻¹ (CO₂R), 1655 cm⁻¹ (CONH).

25 RMN_c(CDCl₃, 60 MHz): 7,94 (3H, s, 3-CH₃), 6,77 (2H, q-AB, S-CH₂-), 6,43 (2H, s, Ph-CH₂-), 6,26 (3H, s, OCH₃), 5,17 (1H, d, 8-H), 4,88 (2H, s, OCH₂-), 4,33 (1H, q, 7-H), 3,35 (1H, d, NH-), 2,97 (4H, q, -C₆H₄-), 2,77 (5H, s, C₆H₅-).

30 Por cromatografía en capa fina, IR y RMN se observa que el éster dietílico de lavado contiene cantidades considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.



1

EJEMPLO 8

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

5

10

15

Se repite el procedimiento del Ejemplo 7 en las mismas condiciones de reacción, a excepción de que el tiempo de reacción es 5 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 281,3 mg (1 milimol) de p-toluensulfonato de N-pmetoxipiridinio, obteniéndose así 490,0 mg (54,2 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de fusión de 149,5-157,5°C. Este producto es bastante puro pero cuando se recristaliza se vuelve completamente puro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene cantidades considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 9

Preparación de p-toluensulfonato de N-benciloxipiridinio

20

Cuando los cristales obtenidos mezclando N-óxido de piridina y una cantidad equimolecular de p-toluensulfonato de bencilo y calentando la mezcla a 85°C durante 4 horas se recristalizan con etanol y acetato de etilo, se obtiene p-toluensulfonato de N-benciloxipiridinio con un punto de fusión de 107-109°C.

25

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

30

Se repite el procedimiento del Ejemplo 7 en las mismas condiciones de reacción, a excepción de que el tiempo de reacción es de 7 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 178,6 mg (0,5 milimoles) de p-toluensulfonato de N-benciloxipiridinio, obteniéndose así 535,3 mg (59,2 %) del éster p-metoxi



1 bencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporáni-
co con un punto de fusión de 140-161°C. Cuando se recrista-
liza este producto se vuelve completamente puro presentando
un punto de fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico de la-
5 vado contiene cantidades considerables del éster p-metoxiben-
cílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 10

Preparación de p-toluensulfonato de N-metoxiquinolinio

10 Cuando el producto viscoso obtenido mezclando N-óxi-
do de quinoleína y cantidades equimoleculares de p-toluensul-
fonato de metilo y calentando la mezcla a 95°C durante 5 ho-
ras se purifica con metanol y acetato de etilo, se obtiene
p-toluensulfonato de N-metoxiquinolinio.

15 RMN τ (CDCl₃, 60 MHz): 7,77 (3H, s), 5,45 (3H, s),
2,60 (4H, q), 0,3 a 2,1 (7H, m).

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

20 Se repite el procedimiento del Ejemplo 7 en las mis-
mas condiciones de reacción, a excepción de que el tiempo de
reacción es de 5 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del
éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 331,0
mg (1 milimol) de p-toluensulfonato de N-metoxiquinolinio,
obteniéndose así 629,6 mg (69,6 %) del éster p-metoxibencíli-
co del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con
25 un punto de fusión de 148-154,5°C. Cuando este producto se
recrystaliza, se vuelve completamente puro presentando un
punto de fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado
contiene cantidades considerables del éster p-metoxibencílico
del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

30



1

EJEMPLO 11

Se repite el procedimiento del Ejemplo 7 en las mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reacción es de 35 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 434,3 mg (2 milimoles) de la sal interna del hidróxido de N-(3-sulfo-propoxi)piridinio, obteniéndose así el éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico. Cuando éste se recristaliza se vuelve completamente puro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C.

5

10

EJEMPLO 12

Preparación de p-toluensulfonato de S,S-dietil-S-metilsulfonio

Cuando los cristales depositados dejando en reposo durante 3 días a la temperatura ambiente 4,51 g de sulfuro de dietilo y 9,31 g de p-toluensulfonato de metilo se recogen por filtración y se lavan con éter dietílico y se secan, se obtienen 10,04 g de cristales blancos de p-toluensulfonato de dietilmetilsulfonio con un punto de fusión de 56-58°C. Cuando este producto se recristaliza, presenta un punto de fusión de 56,5-59°C.

15

20

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

Se calientan a reflujo durante 9 horas 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 276,4 mg (1 milimol) de p-toluensulfonato de S,S-dietil-S-metilsulfonio en 80 ml de dioxano seco. Durante este tiempo el disolvente condensado se hace pasar a través de óxido cálcico antes de devolverlo a la vasiija de reacción. Una vez completada la reacción, se separa la materia insoluble, se destila el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en 50 ml de acetato de etilo, se lava la solución con

25

30



1 agua, se seca y se destila el acetato de etilo. Cuando el pro-
ducto así obtenido se lava con éter dietílico, se obtienen
548,4 mg (60,7 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fe-
5 nilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de fusión
de 161-165°C. Aunque este producto es bastante puro, cuando se
recristaliza de nuevo se vuelve completamente puro presen-
tando un punto de fusión de 179,5-181°C.

$$[\alpha]_D^{20} = + 36,7^\circ \text{ (c = 1,5, CHCl}_3\text{)}.$$

10 UV λ_{max} (MeOH): 226 m μ ($\epsilon_{1 \text{ cm}}^1$ % 486), 264-270 m μ
($\epsilon_{1 \text{ cm}}^1$ % 227).

IR $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$: 3245 cm $^{-1}$ (NH), 1760 cm $^{-1}$ (β -lactama),
1715 cm $^{-1}$ (CO $_2$ R), 1655 cm $^{-1}$ (CONH).

15 RMN (CDCl $_3$, 60 MHz): 7,94 (3H, s, 3-CH $_3$), 6,77 (2H,
q-AB, S-CH $_2$ -), 7,43 (2H, s, Ph-CH $_2$ -), 6,26 (3H, s, OCH $_3$),
5,17 (1H, d, 8-H), 4,88 (2H, s, OCH $_2$ -), 4,33 (1H, q, 7-H),
3,35 (1H, d, NH-), 2,97 (4H, q, -C $_6$ H $_4$ -), 2,77 (5H, s, C $_6$ H $_5$ -).

20 El éter dietílico de lavado contiene cantidades con-
siderables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilace-
tamidodesacetoxicefalosporánico como se demuestra por cromatografía en capa fina, IR y RMN.

EJEMPLO 13

25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 12 empleando
las mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de
reacción es de 4 horas y se utilizan 941 mg (2 milimoles) del
éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 2211,2
mg (8 milimoles) de p-toluensulfonato de S,S-dietil-S-metil-
sulfonio, obteniéndose así 544 mg (60,2 %) del éster p-meto-
xibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporá-
30 nico con un punto de fusión de 156-162,5°C. Aunque este pro-
ducto es bastante puro, cuando se recristaliza se vuelve completa-



1 mente puro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C. El
éter dietílico de lavado contiene cantidades considerables
del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesace-
toxicefalosporánico.

5

EJEMPLO 14

Se repite el procedimiento del Ejemplo 12 en las mis-
mas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reacció-
es de 5 horas y se utilizan 941 mg (2 milimoles) del éster p-
metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y sal interna de
10 hidróxido de S,S-dibencil-(3-sulfopropil)sulfonio, obtenién-
dose así 726,6 mg (80,4 %) del éster p-metoxibencílico del
ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto
de fusión de 138,5-146,5°C. Cuando este se recristaliza se
vuelve completamente puro presentando un punto de fusión de
15 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene cantidades
considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenil-
acetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 15

Se repite el procedimiento del Ejemplo 12 en las mis-
20 mas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reacció-
es de 8 horas y se utilizan 941 mg (2 milimoles) del éster p-
metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 648,5 mg (2 mi-
limoles) de p-toluensulfonato de S-bencil-S,S-dimetilsulfonio,
obteniéndose así 630,2 mg (69,7 %) del éster p-metoxibencílico
25 del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un pun-
to de fusión de 130,5-140°C. Cuando este producto se recrista-
liza, se vuelve completamente puro presentando un punto de fu-
sión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene can-
30 tidades considerables de éster p-metoxibencílico del ácido 7-
fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.



1

EJEMPLO 16

Preparación de p-toluensulfonato de S,S-dibencil-S-metilsulfonio

5

Cuando los cristales depositados dejando en reposo durante 2 semanas a la temperatura ambiente 5,36 g de sulfuro de dibencilo y 4,66 g de p-toluensulfonato de metilo en benceno seco se recogen por filtración y se lavan con benceno y después se secan, se obtienen 2,03 g de p-toluensulfonato de S,S-dibencil-S-metilsulfonio con un punto de fusión de 136-137°C. Cuando este producto se recrystaliza, presenta un punto de fusión de 137-137,5°C.

10

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

15

Se repite el procedimiento del Ejemplo 12 en las mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reacción es de 20 horas y se utilizan 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 801,1 mg (2 milimoles) de p-toluensulfonato de S,S-dibencil-S-metilsulfonio, obteniéndose así 641,3 mg (70,9 %) del éster p-metoxibencílico del ácido p-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de fusión de 120-130°C. Cuando este producto se recrystaliza, se vuelve completamente puro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene cantidades considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

20

25

EJEMPLO 17

Preparación de metanosulfonato de S,S,S-trimetilsulfonio

30

Una mezcla de 1,24 g de sulfuro de dimetilo y 2,20 g de metanosulfonato de metilo se deja en reposo durante 3 días a la temperatura ambiente, los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan con éter dietílico y se secan,



1 obteniéndose así cristales de metanosulfonato de S,S,S-trimethylsulfonio. Cuando este se recristaliza, presenta un punto de fusión de 193,0-195,0°C.

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

5 Se calientan suavemente a reflujo, durante 4 horas, 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 344,5 mg (2 milimoles) de metanosulfonato de S,S,S-trimetilsulfonio en 80 ml de 1,1,2-tricloroetano. Una vez terminada la reacción, se repite el procedimiento del
10 Ejemplo 12 en las mismas condiciones. Se obtienen así 556,8 mg (61,6 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de fusión de 157-163°C. Este producto es bastante puro pero cuando se recristaliza se vuelve completamente puro presentando un punto de
15 fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene cantidades considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 18

Preparación de p-toluensulfonato de S-metiltetrahidrotiofeno

20 Una mezcla de 1,76 g de tetrahidrotiofeno y 3,72 g de p-toluensulfonato de metilo se deja en reposo durante 3 días a la temperatura ambiente; los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan con éter dietílico y se secan, obteniéndose así unos cristales de p-toluensulfonato de
25 S-metiltetrahidrotiofeno. Cuando este último se recristaliza, presenta un punto de fusión de 145,0-148,0°C.

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

30 Se repite el procedimiento del Ejemplo 12 en las mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reacción es de 9 horas y se utilizan 941 mg (2 milimoles) del éster



1 ter p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 548,8 mg
(2 milimoles) de p-toluensulfonato de S-metiltetrahidrotio-
5 fenio, obteniéndose así 565,2 mg (62,6 %) del éster p-metoxi-
bencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporáni-
co con un punto de fusión de 145-155°C. Cuando este último
se recristaliza, se vuelve completamente puro presentando un
punto de fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado
contiene cantidades considerables de éster p-metoxibencílico
del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

10

EJEMPLO 19

Preparación de etanosulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio

15

Se disuelven 3,0 g de yoduro de S,S,S-trimetilsulfo-
xonio en 300 ml de agua, se añaden 6,0 g de óxido de plata
mantenido en atmósfera de nitrógeno y protegido de la luz
y después se sacude durante 20 minutos. El precipitado produ-
cido se filtra rápidamente, inmediatamente se añade una solu-
ción acuosa de ácido etanosulfónico al 10 % mientras se agi-
ta el filtrado y el pH del mismo se ajusta a 3,2. Después
de decolorar el filtrado con carbón activo, los cristales
20 obtenidos por destilación del agua a presión reducida se
recristalizan de alcohol obteniéndose etanosulfonato de S,S,
S-trimetilsulfoxonio (63,8 %) con un punto de fusión de 207,-
207,5°C.

25

Análisis elemental para $C_5H_{14}O_4S_2$:

Calculado : C, 29,69 %; H, 6,98 %

Encontrado: C, 29,73 %; H, 7,13 %

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

30

Se calientan suavemente a reflujo, durante 17 horas,
941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencil-
penicilinsulfóxido y 405 mg (2 milimoles) de etanosulfonato



1 de S,S,S-trimetilsulfoxonio en 80 ml de 1,1,2-tricloroetano.
Una vez completada la reacción, se separa la materia insolu-
ble, se destila el disolvente a presión reducida y el residuo
se disuelve en 50 ml de acetato de etilo, se lava con agua,
5 se seca y después se destila el acetato de etilo. Cuando el
producto así obtenido se lava con éter dietílico, se obtienen
348,0 mg (38,5 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fe-
nilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de fusión
de 165-169°C. Aunque este producto es bastante puro, cuando se
10 recristaliza se vuelve completamente puro presentando un pun-
to de fusión de 179,5-181°C.

$$[\alpha]_D^{20} = 36,7^\circ \text{ (c = 1,5, CHCl}_3\text{)}$$

15 $UV\lambda_{\max} \text{ (MeOH): } 226 \text{ m}\mu \text{ (} \epsilon \frac{1\%}{1 \text{ cm}} 486\text{), } 264\text{-}270 \text{ m}\mu$
 $\text{(} \epsilon \frac{1\%}{1 \text{ cm}} 227\text{)}.$

16 $IR \vee \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix} 3245 \text{ cm}^{-1} \text{ (NH), } 1760 \text{ cm}^{-1} \text{ (\beta-lactama),}$
 $1715 \text{ cm}^{-1} \text{ (CO}_2\text{R), } 1655 \text{ cm}^{-1} \text{ (CONH).}$

17 $RMN \tau \text{ (CDCl}_3\text{, } 60 \text{ MHz): } 7,94 \text{ (3H, s, } 3\text{-CH}_3\text{), } 6,77$
 $\text{(2H, q-AB, } S\text{-CH}_2\text{-), } 6,43 \text{ (2H, s, Ph-CH}_2\text{-), } 6,26 \text{ (3H, s, OCH}_3\text{),}$
20 $5,17 \text{ (1H, d, } 8\text{-H), } 4,88 \text{ (2H, s, OCH}_2\text{-), } 4,33 \text{ (1H, q, } 7\text{-H),}$
 $3,35 \text{ (1H, d, NH-), } 2,97 \text{ (4H, q, -C}_6\text{H}_4\text{-), } 2,77 \text{ (5H, s, C}_6\text{H}_5\text{-).}$

25 El éter dietílico de lavado contiene cantidades con-
siderables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilaceta-
midodesacetoxicefalosporánico, como se comprueba por cromato-
grafía en capa fina, IR y RMN.

EJEMPLO 20

Preparación de metanosulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio

30 Cuando los cristales depositados después de haber
calentado a reflujo, a 100°C, durante 20 horas y con agita-
ción, 50 g de dimetilsulfóxido y 10 g de metanosulfonato de
metilo y haber dejado en reposo a la temperatura ambiente se



1 recogen por filtración y se lavan con acetona, se obtienen
5,97 g de cristales blancos. Cuando estos últimos se recrís-
talizan de alcohol, se obtiene metanosulfonato de S,S,S-trime-
tilsulfoxonio con un punto de fusión de 222,0-222,5°C (desc.).

5
Análisis elemental para $C_4H_{12}O_4S_2$:
Calculado : C, 25,52 %; H, 6,43 %
Encontrado: C, 25,55 %; H, 6,53 %

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 19 en las
mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reac-
ción es de 35 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del és-
ter p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 376,5 mg
(2 milimoles) de metanolsulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio,
15 obteniéndose así 373,7 mg (41,3 %) del éster p-metoxibencíli-
co del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un
punto de fusión de 153-157,5°C. Aunque éste es bastante puro, cuan-
do se recrystaliza se vuelve completamente puro presentando un
punto de fusión de 179,5-181°C. El éster dietílico de lavado
20 contiene cantidades considerables del éster p-metoxibencílico
del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 21

25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 19 en las
mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reac-
ción es de 8 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del éster
p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 528,7 mg (2 mi-
limoles) de p-toluensulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio, ob-
teniéndose así 319,1 mg (35,3 %) del éster p-metoxibencílico
del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un
30 punto de fusión de 159-166,5°C. Aunque éste es bastante puro, cuan-
do se recrystaliza se vuelve completamente puro presentando un



1 punto de fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene cantidades considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 22

5 Preparación de benzosulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio

Se disuelven 3,0 g de yoduro de S,S,S-trimetilsulfoxonio en 300 ml de agua, se añaden 6,0 g de óxido de plata, mantenidos en atmósfera de nitrógeno y protegidos de la luz, y se sacude durante 20 minutos. Después de producido, el precipitado se filtra rápidamente, se añade inmediatamente al filtrado una solución acuosa al 10 % de ácido benzosulfónico, con agitación, y se ajusta el pH a 3,2. Después se decolora con carbón activo y los cristales obtenidos por destilación del agua a presión reducida se recrystalizan en metanol y etanol, obteniéndose así benzosulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio (66,6 %) con un punto de fusión de 171,5-173°C.

Análisis elemental para $C_9H_{14}O_4S_2$:

Calculado : C, 43,18 %; H, 5,64 %

Encontrado: C, 43,17 %; H, 5,62 %

20 Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

Se repite el procedimiento del Ejemplo 19 en las mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reacción es de 13 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 500 mg (2 milimoles) de benzosulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio, obteniéndose así 332,6 mg (36,8 %) del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de fusión de 159-163°C. Aunque éste es bastante puro, cuando se recrystaliza se vuelve completamente puro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico



1 de lavado contiene cantidades considerables del éster p-meto-
xibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporá-
nico.

EJEMPLO 23

5 Preparación de 2,4,6-trimetilbenzosulfonato de S,S,S-trimetil-
sulfoxonio

Se disuelven 3,0 g de yoduro de S,S,S-trimetilsul-
foxonio en 300 ml de agua, se añaden 6,0 g de óxido de plata,
mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno y protegido de la
10 luz, y se sacude durante 20 minutos. El precipitado producido
se filtra inmediatamente y a continuación se añade al filtrado
una solución acuosa de ácido 2,4,6-trimetilbenzosulfónico al
10 % mientras se agita para ajustar el pH a 3,2. Después de
esto se decolora con carbón activo, se destila el disolvente
15 a presión reducida y cuando los cristales blancos así obteni-
dos se recristalizan de alcohol, se obtienen 2,80 g (70,3 %)
de 2,4,6-trimetilbenzosulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio
con un punto de fusión de 189-191°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{12}H_{20}O_4S_2$:

20 Calculado : C, 49,29 %; H, 6,89 %

Encontrado: C, 49,08 %; H, 6,98 %

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

Se repite el procedimiento del Ejemplo 19 en las
mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reac-
25 ción es de 13 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del és-
ter p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 586 mg (2
milimoles) de 2,4,6-trimetilbenzosulfonato de S,S,S-trimetil-
sulfoxonio, obteniéndose así 462,1 mg (51,1 %) del éster p-me-
toxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporá-
nico con un punto de fusión de 146,5-155,6°C. Cuando este se
30



1 recristaliza, resulta completamente puro y presenta un punto
de fusión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contie-
ne éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesaceto
xicefalosporánico.

5

EJEMPLO 24

Preparación de β-naftalensulfonato de S,S,S-trimetilsulfo-
xonio

10 Se disuelven 3,0 g de yoduro de S,S,S-trimetilsul-
foxonio en 300 ml de agua, se añaden 6,0 g de óxido de plata,
mantenido en atmósfera de nitrógeno y protegido de la luz, y
se sacude durante 20 horas. Después de producido, el precipi-
tado se filtra inmediatamente y a continuación se añade una
15 solución acuosa de ácido β-naftalensulfónico al 10 % al fil-
trado agitado para ajustar el pH a 3,2. Después se decolora
con carbón activo, se destila el disolvente a presión reduci-
da para formar cristales y los cristales así obtenidos se re-
cristalizan de alcohol, obteniéndose β-naftalensulfonato de
S,S,S-trimetilsulfoxonio (63,2 %) con un punto de fusión de
206,0- 207,0°C.

20

Análisis elemental para $C_{13}H_{16}O_4S_2$:

Calculado : C, 51,98 %; H, 5,37 %

Encontrado: C, 51,92 %; H, 5,40 %

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

25

Se repite el procedimiento del Ejemplo 19 en las
mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reac-
ción es de 11,5 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del
éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 536 mg
(1,78 milimoles) de β-naftalensulfonato de S,S,S-trimetilsul-
foxonio, obteniéndose así 295,5 mg (32,7 %) del éster p-meto
xibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporá-

30



1 nico con un punto de fusión de 153,5-161,6°C. Aunque este es
casi puro, cuando se recristaliza se vuelve completamente pu-
ro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C. El éter die-
tílico de lavado contiene cantidades considerables de éster p-
5 metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalos-
poránico.

EJEMPLO 25

Preparación de dodecilbenzosulfonato de S,S,S-trimetilsulfo-
xonio

10 Se disuelven 3,0 g de yoduro de S,S,S-trimetilsul-
foxonio en 300 ml de agua, se añaden 6,0 g de óxido de plata,
mantenido bajo nitrógeno y protegido de la luz, y se sacude
durante 20 minutos. Después de producido, el precipitado se
15 filtra rápidamente e inmediatamente se añade al filtrado una
solución acuosa de ácido dodecilbenzosulfónico al 10 % para
ajustar el pH a 3,2. Después se decolora con carbón activo,
se destila el disolvente a presión reducida para formar cris-
tales y cuando los cristales así obtenidos se recristalizan
de etanol y acetato de etilo, se obtiene dodecilbenzosulfona-
20 to de S,S,S-trimetilsulfoxonio con un punto de fusión de
181,0-190,5°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{38}O_4S_2$:

Calculado : C, 60,25 %; H, 9,15 %

Encontrado: C, 60,19 %; H, 8,97 %

25 Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

Se repite el procedimiento del Ejemplo 19 en las
mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de reac-
ción es de 4,5 horas y se emplean 941 mg (2 milimoles) del
éster p-metoxibencílico de bencilpenicilinsulfóxido y 837,3 mg
30 (2 milimoles) de dodecilbenzosulfonato de S,S,S-trimetilsul-



1 foxonio, obteniéndose así 331,5 mg (36,7 %) del éster p-meto-
xibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporá-
nico con un punto de fusión de 161,5-167,0°C. Aunque este es
5 casi puro, cuando se recristaliza se vuelve completamente pu-
ro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C. El éter
dietílico de lavado contiene cantidades considerables del és-
ter p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxice-
falosporánico.

EJEMPLO 26

10 Se calientan a reflujo durante 11,5 horas 941 mg
(2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilin-
sulfóxido y 418,7 mg (1 milimol) de dodecilbenzosulfonato de
S,S,S-trimetilsulfoxonio en 80 ml de dioxano secc. Durante
15 este tiempo, el disolvente condensado se pasa a través de óxi-
do cálcico antes de devolverlo a la vasija de reacción. Una
vez completada la reacción, se repite el procedimiento del
Ejemplo 19 en las mismas condiciones de reacción, obteniéndose
20 así 463,1 mg (51,2 %) del éster p-metoxibencílico del áci-
do 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico con un punto de
fusión de 143,5-155,0°C. Cuando éste se recristaliza, se vuel-
ve completamente puro presentando un punto de fusión de
179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene cantidades
considerables del éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenila-
cetamidodesacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 27

25 Se calientan a reflujo durante 5,5 horas 941 mg
(2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpenicilin-
sulfóxido y 574,8 mg de p-toluensulfonato de N,N,N-trietil-N-
30 metilamonio en 80 ml de dioxano seco. Durante este tiempo,
el disolvente condensado se pasa a través de óxido cálcico

1 antes de devolverlo a la vasiija de reacción. Después se repi-
te el procedimiento del Ejemplo 1 en las mismas condiciones
de reacción, obteniéndose así 536,0 mg (59,3 %) de ácido 7-
5 fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico bastante puro con un
punto de fusión de 158,5-165,0°C. Cuando este se recristali-
za, se vuelve completamente puro presentando un punto de fu-
sión de 179,5-181°C. El éter dietílico de lavado contiene
éster p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxi-
cefalosporánico.

10

EJEMPLO 28

Preparación de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico

Se calientan suavemente a reflujo durante 9 horas
941 mg (2 milimoles) del éster p-metoxibencílico de bencilpe-
nicilinsulfóxido y 434,3 mg (2 milimoles) de la sal interna
15 del hidróxido de N-(3-sulfopropoxi)piridinio en 80 ml de
1,1,2-tricloroetano. Una vez completada la reacción, se repi-
te el procedimiento del Ejemplo 7 en las mismas condiciones
de reacción, obteniéndose así 498,6 mg (55,2 %) del éster p-
metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalospo-
20 ránico con un punto de fusión de 156-161,5°C. Aunque éste es bas-
tante puro, cuando se recristaliza se vuelve completamente pu-
ro presentando un punto de fusión de 179,5-181°C. El éter di-
etílico de lavado contiene cantidades considerables del éster
p-metoxibencílico del ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalos-
25 poránico.

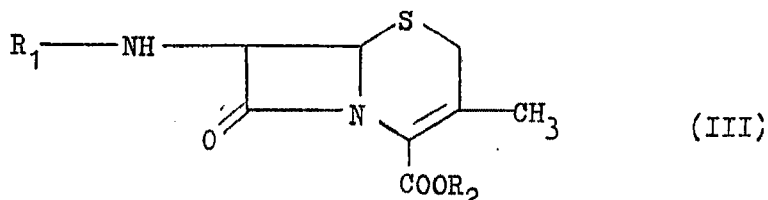
En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30

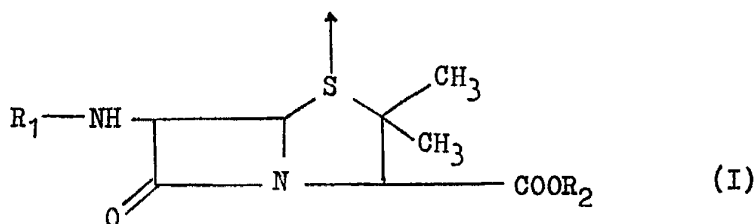
1. Un procedimiento para la producción de compues-
tos de ácido desacetoxicefalosporánico representados por la

1 siguiente fórmula (III)

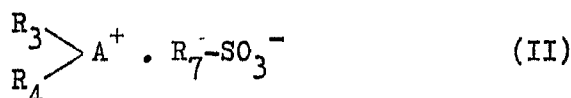


donde R_1 es un grupo acilo y R_2 es un grupo alquilo, arilo o arilalquilo que puede estar sustituido, cuyo procedimiento se caracteriza porque consiste en hacer reaccionar, calentando el penicilinsulfóxido representado por la siguiente fórmula

10 (I)



donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente, entre 50 y 160°C, durante más de 30 minutos, en presencia de un sulfonato representado por la siguiente fórmula (II):



20 donde A es R_5-N-R_6 , $R_5-N-O-R_6$, $S-R_6$, $R_5-S \rightarrow O$, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son alquilo inferior, fenilo, bencilo o fenetilo; y R_7 es alquilo C_1-C_{12} , fenilo, alquil(C_1-C_{12})fenilo, naftilo, alquil-
25 (C_1-C_{12})naftilo o halofenilo. Cuando A es R_5-N-R_6 o $R_5-N-O-R_6$, R_3 , R_4 y R_5 pueden formar un anillo heterocíclico junto con un átomo de nitrógeno y cuando A es $S-R_6$, R_3 y R_4 pueden estar unidos para formar una cadena de polimetileno C_4-C_5 o bien R_6 y R_7 pueden estar unidos para formar una cadena de polimetileno, en un disolvente orgánico inerte.

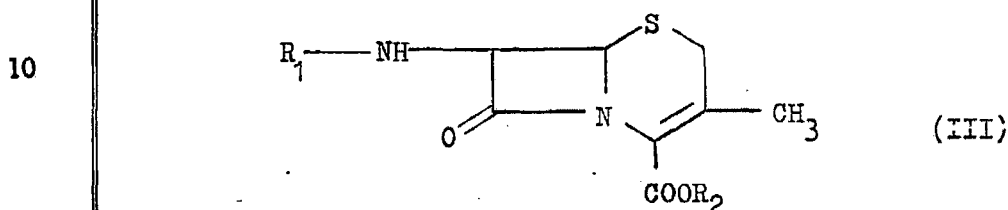
30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la proporción de sulfonato es de 0,1 a 4 moles por mol

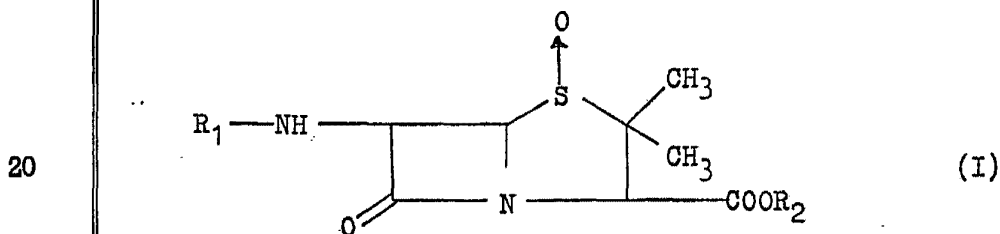
29/

1 de penicilinsulfóxido y el disolvente orgánico inerte está
 seleccionado entre el grupo formado por 1,4-dioxano, éster n-
 propílico, metil-n-propilcetona, metil-isobutil-cetona, carbo-
 5 nato de etilo, acetato de n-propilo, 1,2-dicloropropano y
 1,1,2-tricloroetano.

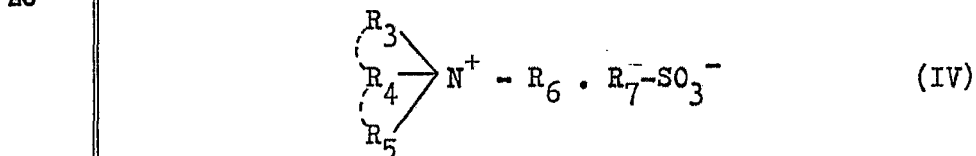
3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 para la producción de compuestos del ácido desacetoxicefalos-
 poránico representados por la siguiente fórmula (III):



donde R₁ es un grupo acilo y R₂ es alquilo, arilo o arilalqui-
 lo, que puede estar sustituido, cuyo procedimiento consiste
 15 en hacer reaccionar, calentando un compuesto de penicilin-
 sulfóxido representado por la siguiente fórmula (I):



donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, en presencia
 de 0,1 a 4 moles del sulfonato representado por la siguien-
 te fórmula (IV):



donde R₃, R₄, R₅ y R₆ son alquilo inferior, fenilo, bencilo o
 fenetilo; R₇ es alquilo C₁-C₁₂, fenilo, alquil(C₁-C₁₂)fenilo, nafti-
 30 tilo, alquil(C₁-C₁₂)naftilo o halofenilo; R₃, R₄ y R₅

1 pueden formar un anillo heterocíclico junto con un átomo de
nitrógeno y R_6 y R_7 pueden estar unidos para formar una cade-
na de polimetileno, por cada mol de penicilinsulfóxido, en
un disolvente orgánico inerte, a una temperatura de 80 a
5 130°C, durante más de una hora.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
donde el sulfonato representado por la fórmula (IV) es un
sulfonato de amonio cuaternario seleccionado entre el grupo
formado por N-alquil(inferior)piridinio, N-bencilpiridinio,
10 N-alquil(inferior)picolinio, N- alquil(inferior)quinolinio,
N-bencilquinolinio, N-alquil(inferior)isoquinolinio, N-bencil
isoquinolinio, N-fenil-N,N,N-trialquil(inferior)amonio y N,-
N,N,N-tetraalquil(inferior)amonio.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
15 donde el sulfonato está seleccionado entre el grupo formado
por metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, benzosulfonato, p-tolu-
ensulfonato, trimetilbenzosulfonato, clorobenzo sulfonato y naftalensulfonato.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
donde el sulfonato es una sal interna del hidróxido de N-(3-
20 sulfopropil)piridinio.

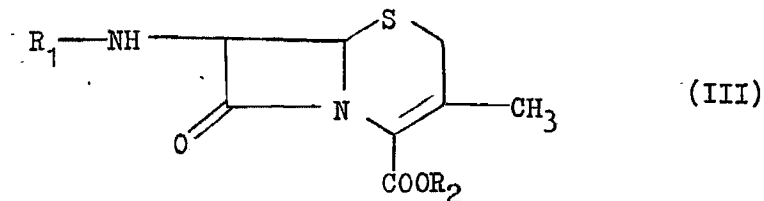
7. Un procedimiento según la Reivindicación 5,
donde el disolvente orgánico inerte está seleccionado entre
el grupo formado por 1,4-dioxano, éter n-propílico, metil-n-
propil-cetona, metil-isobutil-cetona, carbonato de etilo, ace-
25 tato de n-propilo, 1,2-dicloropropano y 1,1,2-tricloroetano.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
donde el disolvente orgánico inerte está seleccionado entre
el grupo formado por 1,4-dioxano, metil-isobutil-cetona, 1,2-
dicloropropano y 1,1,2-tricloroetano y el sulfonato está se-
30 leccionado entre el grupo formado por p-toluensulfonato de

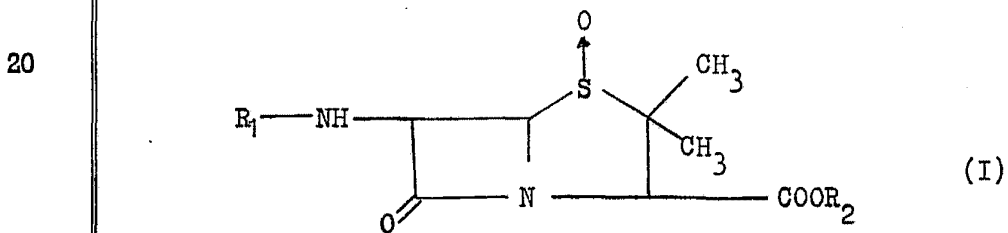
1 N-metilpiridinio, metano.sulfonato de N-metilpiridinio, p-to-
luensulfonato de N-metilquinolinio y p-toluensulfonato de N,-
N,N-trietil-N-metilamonio.

5 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8,
donde la proporción del sulfonato es de 0,25 a 4 moles por
mol de penicilinsulfóxido y la temperatura de calefacción es
de 90 a 115°C.

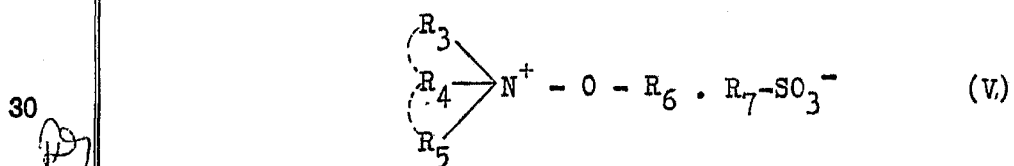
10 10. Un procedimiento según las reivindicaciones an-
teriores para la producción de compuestos de ácido desaceto-
ricefalosporánico representados por la siguiente fórmula
(III):



15 donde R₁ es un grupo acilo y R₂ es alquilo, arilo o arilalqui-
lo, que puede estar sustituido, cuyo procedimiento consiste
en hacer reaccionar, calentando un compuesto de penicilinsul-
fóxido representado por la siguiente fórmula (I):



25 donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, entre 80 y
130°C y durante más de 30 minutos, en un disolvente orgánico
inerte, en presencia de 0,1 a 4 moles del sulfonato represen-
tado por la siguiente fórmula (V):



1 donde R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son alquilo inferior, fenilo, bencilo o
fenetilo, R_7 es alquilo C_1-C_{12} , fenilo, alquil(C_1-C_{12})fenilo,
naftilo, alquil(C_1-C_{12})naftilo o halo fenilo; R_3 , R_4 y R_5
5 pueden formar un anillo heterocíclico junto con un átomo de
nitrógeno y R_6 y R_7 pueden estar unidos para formar una cade-
na de polimetileno, por cada mol de penicilinsulfóxido.

10 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10,
donde el sulfonato es un sulfonato de amonio cuaternario se-
leccionado entre el grupo formado por N-alcoxi(inferior)pi-
ridinio, N-benciloxipiridinio, N-alcoxi(inferior)picolinio,
N-alcoxi(inferior)quinolinio, N-benciloxiquinolinio, N-alcoxi-
(inferior)isoquinolinio, N-benciloxi-isoquinolinio, N-metoxi-
N,N-dimetil-N-fenilamonio y N-alcoxi(inferior)-N,N,N-trial-
15 quil(inferior)amonio.

15 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11,
donde el sulfonato está seleccionado entre el grupo formado
por metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, benzo-
sulfonato, p-toluensulfonato, trimetilbenzosulfonato, dodecil-
20 benzosulfonato, clorobenzosulfonato y naftalensulfonato.

20 13. Un procedimiento según la Reivindicación 10,
donde el sulfonato es una sal interna seleccionada entre el
grupo formado por sal interna de hidróxido de N-(sulfoalcoxi)
piridinio y sal interna de hidróxido de N-(sulfoalcoxi)qui-
25 nolinio.

25 14. Un procedimiento según la Reivindicación 12,
donde el disolvente orgánico inerte está seleccionado entre
el grupo formado por 1,4-dioxano, éter n-propílico, metil-n-
propil-cetona, metil-isobutil-cetona, carbonato de etilo, ace-
30 tato de n-propilo, 1,2-dicloropropano y 1,1,2-tricloroetano.

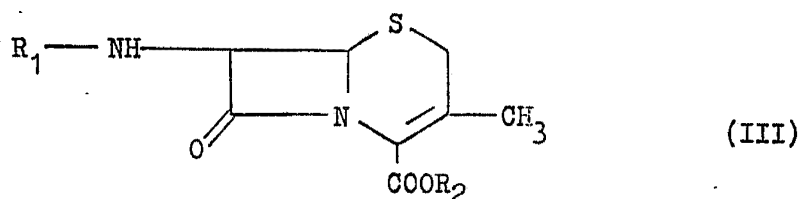
15. Un procedimiento según la Reivindicación 10,

1 donde el disolvente orgánico inerte está seleccionado entre
el grupo formado por 1,4-dioxano, metil-isobutil-cetona, 1,2-
dicloropropano y 1,1,2-tricloroetano y el sulfonato está se-
leccionado entre el grupo formado por p-toluensulfonato de
5 N-metoxipiridinio, metanosulfonato de N-metoxipiridinio y
p-toluensulfonato de N-metoxiquinolinio.

10 16. Un procedimiento según la Reivindicación 10,
donde el disolvente orgánico inerte es 1,1,2-tricloroetano,
el sulfonato es la sal interna del hidróxido de N-(3-sulfo-
propoxi)piridinio, la proporción de sulfonato es de 0,5 a 2
moles por mol de penicilinsulfóxido y la reacción se lleva
a cabo a reflujo.

15 17. Un procedimiento según la Reivindicación 15,
donde la cantidad del sulfonato es de 0,05 a 1 mol por cada
mol de penicilinsulfóxido y la temperatura de calefacción
es de 90 a 115°C.

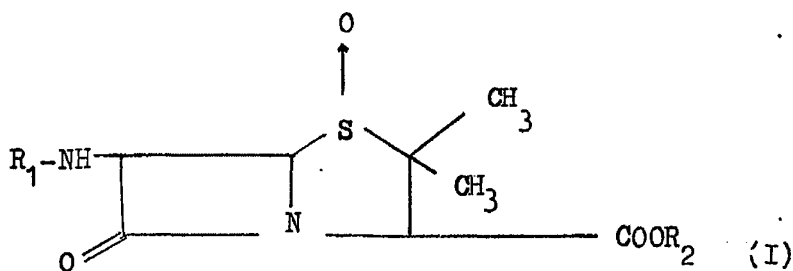
20 18. Un procedimiento según las reivindicaciones
anteriores para la producción de compuestos de ácido desacetato
xicefalosporánico representados por la siguiente fórmula
(III):



25 donde R₁ es un grupo acilo y R₂ es un grupo alquilo, arilo
o arilalquilo que puede estar sustituido, cuyo procedimiento
consiste en hacer reaccionar, calentando un compuesto de pe-
nicilinsulfóxido representado por la siguiente fórmula (I):

Handwritten initials or mark.

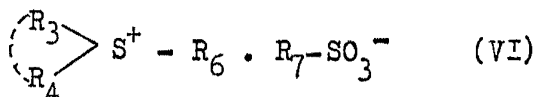
1



5

donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente, entre 80 y 130°C durante más de una hora, en un disolvente orgánico inerte, en presencia de 0,5 a 4 moles del sulfonato representado por la siguiente fórmula (VI):

10



15

donde R_3 , R_4 y R_6 son alquilo inferior, fenilo, bencilo o fenetilo; R_7 es alquilo C_1-C_{12} , fenilo, alquil(C_1-C_{12})fenilo, naftilo, alquil(C_1-C_{12})naftilo o halofenilo; R_3 y R_4 pueden estar combinados formando un grupo polimetileno C_4-C_5 y R_6 y R_7 pueden estar combinados formando un grupo polimetileno, por cada mol del penicilinsulfóxido.

20

19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, donde el sulfonato es un sulfonato de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por S,S,S-trialquil(inferior)sulfonio, S,S-dialquil(inferior)-S-bencilsulfonio, S,S-dialquil(inferior)-S-fenetilsulfonio, S-alquil(inferior)-S,S-dibencilsulfonio, S-alquil(inferior)-S,S-di-fenetilsulfonio, S-alquil(inferior)tetrahidrotiofenio, S-benciltetrahidrotiofenio, S-feniletiltetrahidrotiofenio y S-alquil(inferior)tetrahidrotiopiranio.

25

30

20. Un procedimiento según la Reivindicación 19, donde el sulfonato está seleccionado entre el grupo formado por metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, benzo sulfonato, p-toluensulfonato, trimetilbenzosulfonato, dodecil

1 benzosulfonato, clorobenzosulfonato y naftalensulfonato.

21. Un procedimiento según la Reivindicación 18,
donde el sulfonato está seleccionado entre el grupo formado
por sulfonato de S,S,S-trimetilsulfonio, sulfonato de S,S-die-
5 til-S-metilsulfonio, sulfonato de S,S-dipropil-S-metilsulfo-
nio, sulfonato de S,S-dimetil-S-bencilsulfonio, sulfonato de
S,S-dietil-S-bencilsulfonio, sulfonato de S,S-dibencil-S-me-
tilsulfonio, sulfonato de S-metiltetrahidrotiofenio, sulfona-
to de S-etiltetrahidrotiofenio, sulfonato de S-benciltetrahi-
10 drotiofenio y sulfonato de S-metiltetrahidrotiopiranio.

22. Un procedimiento según la Reivindicación 21,
donde el sulfonato está seleccionado entre el grupo formado
por metanosulfonato, etanosulfonato y p-toluensulfonato.

23. Un procedimiento según la Reivindicación 18,
15 donde el sulfonato está seleccionado entre el grupo formado
por sal interna del hidróxido de S,S-dietil-(3-sulfopropil)
sulfonio, sal interna del hidróxido de S,S-dibencil(3-sulfo-
propil)sulfonio y sal interna del hidróxido de 3-sulfopropil-
tetrahidrotiofenio.

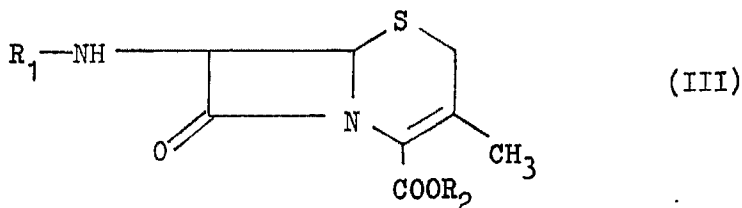
24. Un procedimiento según la Reivindicación 22,
donde el disolvente orgánico inerte está seleccionado entre
el grupo formado por 1,4-dioxano, éter n-propílico, metil-n-
propil-cetona, metil-isobutil-cetona, carbonato de etilo,
acetato de n-propilo, 1,2-dicloropropano y 1,1,2-tricloro-
25 etano.

25. Un procedimiento según la Reivindicación 18,
donde el disolvente orgánico inerte está seleccionado entre
el grupo formado por 1,4-dioxano, metil-isobutil-cetona,
1,2-dicloropropano, y 1,1,2-tricloroetano y el sulfonato es-
30 tá seleccionado entre el grupo formado por metanosulfonato

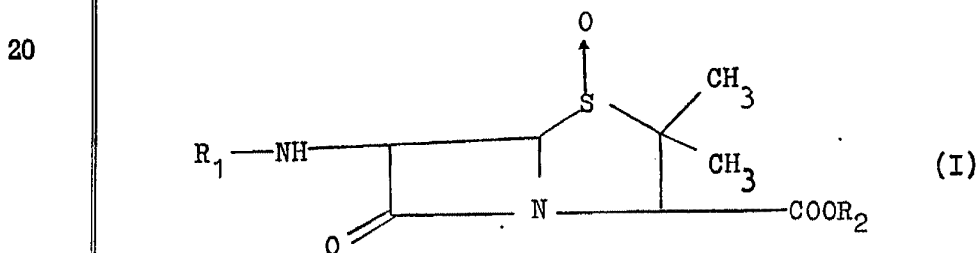
1 de S,S,S-trimetilsulfonio, p-toluensulfonato de S,S-dietil-S-
metilsulfonio y p-toluensulfonato de S-metiltetrahidrotio-
fenio.

5 26. Un procedimiento según la Reivindicación 25,
donde la proporción del sulfonato es de 0,5 a 4 moles por
cada mol del penicilinsulfóxido y la temperatura de calefac-
ción es de 90 a 115°C.

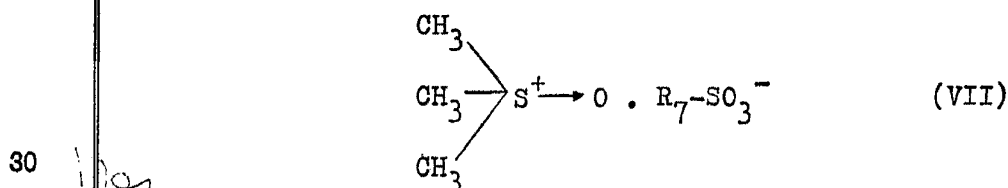
10 27. Un procedimiento según las reivindicaciones
anteriores para la producción de compuestos del ácido desace-
toxicefalosporánico representados por la siguiente fórmula
(III):



15 donde R₁ es un grupo acilo y R₂ es un grupo alquilo, arilo
o arilalquilo, que puede estar sustituido, cuyo procedimiento
consiste en hacer reaccionar, calentando un compuesto de pe-
nicilinsulfóxido representado por la siguiente fórmula (I):



25 donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, en presencia
de 0,2 a 4 moles de un sulfonato representado por la siguien-
te fórmula (VII):



1 donde R₇ es alquilo C₁-C₁₂, fenilo, alquil(C₁-C₁₂)fenilo, naftilo, alquil(C₁-C₁₂)naftilo o halofenilo, a una temperatura comprendida entre 95 y 120°C, durante más de una hora, en un disolvente orgánico inerte.

5 28. Un procedimiento según la Reivindicación 27, donde el sulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio está seleccionado entre el grupo formado por metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, benzosulfonato, butanosulfonato, dimetilbenzosulfonato, trimetilbenzosulfonato y alquilbenzosulfonato.

10 29. Un procedimiento según la Reivindicación 27, donde el disolvente orgánico inerte está seleccionado entre el grupo formado por 1,4-dioxano, metil-isobutil-cetona, 1,2-dicloropropano y 1,1,2-tricloroetano.

15 30. Un procedimiento según la Reivindicación 29, donde el sulfonato es la sal interna del hidróxido de N-(3-sulfopropoxi)piridinio, la proporción de sulfonato es de 0,5 a 2 moles por cada mol de penicilinsulfóxido, el disolvente orgánico inerte es 1,1,2-tricloroetano y la reacción se lleva a cabo a reflujo mediante calentamiento.

20 31. Un procedimiento según la Reivindicación 27, donde el sulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio está seleccionado entre el grupo formado por metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, butanosulfonato, benzosulfonato, dimetilbenzosulfonato, trimetilbenzosulfonato y monoalquil (C₁-C₁₂)benzosulfonato y el disolvente orgánico inerte es 1,1,2-tricloroetano.

25 32. Un procedimiento según la Reivindicación 31, donde la proporción del sulfonato de S,S,S-trimetilsulfoxonio es de 0,5 a 4 moles por cada mol de penicilinsulfóxido y

30

1 la reacción se lleva a cabo a reflujo mediante calentamiento.
to.

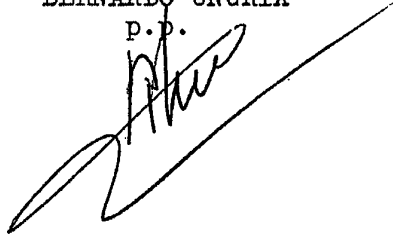
33. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE ACIDO
DESACETOXICEFALOSPORANICO.

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

10 Madrid, 7 diciembre 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30

