



4300-1171
COFD//A28X

(Como divisional de la solicitud de
Patente nº 402.672 del 12-5-72)

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY

RESIDENCIA: 345 Park Avenue, NEW YORK, N.Y.
ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PRE-
PARACION DE HETACEFALEXINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 143.683 del 11-5-71
Parcial



1

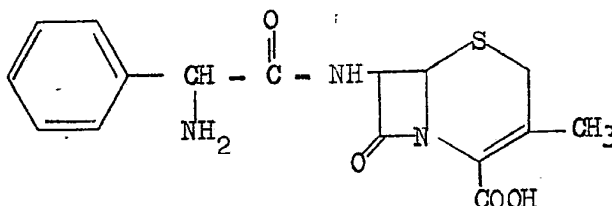
Esta invención se refiere a un nuevo y eficaz procedimiento para la producción de los agentes antibacterianos cefalexina y hetacefalexina. Los compuestos preparados mediante esta invención son valiosos como agentes antibacterianos, como suplementos nutritivos en los piensos para animales y como agentes terapéuticos en el ganado aviar y animales, incluido el hombre, en el tratamiento de las enfermedades infecciosas producidas por las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

5

10

Cefalexina es el nombre genérico del ácido 7-(α -aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, cuya fórmula estructural es:

15



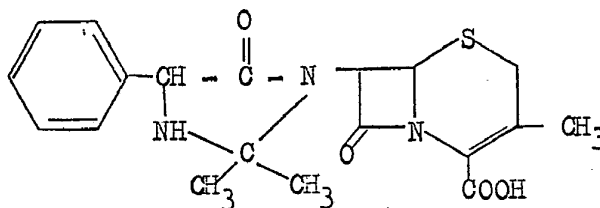
20

La cefalexina está descrita, por ejemplo, en J. Med. Chem., 12, 310-313 (1969), en la patente inglesa número 1.174.335, en la patente sudafricana 67/1260, en la publicación de la patente japonesa 16.871/66 y en la patente belga 696.026.

25

Hetacefalexina es el nombre genérico del ácido 7-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, cuya fórmula estructural es:

30





1 La hetacefalexina está descrita, por ejemplo, en la
patente belga nº 765.596.

5 Una etapa clave en el procedimiento de esta inven-
ción es la transposición directa de los 1-óxidos de ácido
6-acilamidopenicilánicos a ácido 7-acilamido-3-metilcef-3-
em-4-carboxílico sin necesidad de esterificar primero la
función 3-carboxilo de la penicilina. En la bibliografía se
encuentran numerosas referencias relativas a la transposi-
10 ción de los ésteres de penicilin-1-óxido a los correspon-
dientes ésteres 3-metilcef-3-em-4-carboxílicos pero todas
estas referencias indican la necesidad de que la función
3-carboxilo de la penicilina se encuentre en forma de un
éster carboxílico para que no se produzca la descarboxila-
ción. Las referencias más pertinentes relativas a esta eta-
15 pa clave son las siguientes:

1. Patente estadounidense nº 3.275.626, publicada
el 27 de Septiembre de 1966, de Morin y Jackson. Esta paten-
te describe la transposición del éster de ácido 6 β -acilamido-
penicilánico. Además se indica allí que a no ser que el pe-
nicilinsulfóxido utilizado en la transposición se encuentre
20 en forma de éster de ácido 3-carboxílico, la reacción pro-
duce un producto de transposición 3-metil-3-cefem descarbo-
xilado (columna 5, líneas 29-36 y columna 7, líneas 24-33).

2. Patente inglesa nº 1.204.394 que describe la trans-
25 posición de los ésteres de sulfóxido de ácido 6-acilamido-
penicilánico en un sistema disolvente a base de sulfonamida
terciaria.

3. Patente inglesa nº 1.204.972 que describe la trans-
posición de los ésteres de sulfóxido de ácido 6-acilamidope-
nicilánico en un sistema disolvente a base de carboxamida
30



1 terciaria o urea terciaria.

5 4. Patente estadounidense nº 3.507.861, publicada el 21 de Abril de 1970, de Morin y Jackson. Esta patente indica además la descarboxilación de la función carboxilo cuando se emplea en la "transposición del sulfóxido" como ácido libre.

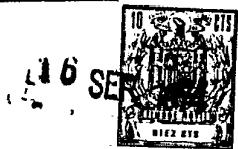
10 5. Morin, Jackson y colaboradores también estudian sus hallazgos en una publicación titulada "Chemistry of Cephalosporin Antibiotics. XV. Transformation of Penicillin Sulfoxide", A Synthesis of Cephalosporin Compound. J. Am. Chem. Soc., 91, 1401 (12 Marzo, 1969). Se establece inequívocamente en esta publicación que: "El único producto que pudo ser aislado y caracterizado de la transposición catalizada con anhídrido y ácido acético de los ácidos libres de penicilinsulfóxido fue el 3-metil-7-(2-fenoxiacetamido-3-cefem".

15 6. Morin, Jackson y colaboradores informan en J. Am. Chem. Soc. 85, 1896 (20 de Junio de 1963) que la transposición de ácido de penicilinsulfóxido da lugar a la descarboxilación.

20 7. Patente sudafricana nº 68/2780 de Eli Lilly and Company, en la que se afirma claramente que: "En todos los casos (las penicilinas de la técnica anterior) deben ser esterificadas y convertidas en el correspondiente sulfóxido antes del tratamiento", es decir, transpuestas al derivado 3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

25 8. Patente estadounidense nº 3.197.466, publicada el 27 de Julio de 1965, de Chow y colaboradores. Esta patente describe la preparación de penicilinsulfóxidos.

30 9. Suddal, Morch y Tybring describen la preparación



1 de penicilinsulfóxidos en su artículo titulado, "Penicillin
Oxides", Tetrahedron Letters , 9, pág. 381 (1962).

5 10. Patente sudafricana nº 68/5889 de Eli Lilly and
Company que describe un procedimiento para la preparación
de ésteres de penicilinsulfóxido.

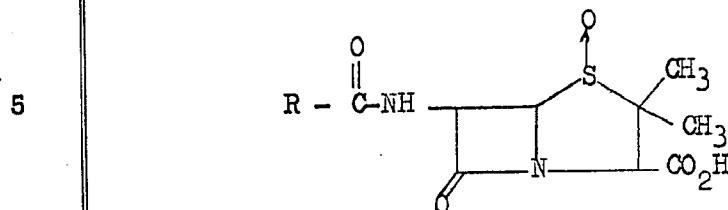
10 11. Patente sudafricana nº 70/1627 de los Glaxo La-
boratories Limited, que describe la transposición de éste-
res de penicilinsulfóxido a ésteres de ácido 3-metilcef-3-
em-4-carboxílico utilizando complejos de ácido-amina con
ayuda de calor. Aquí no se encuentra ninguna indicación de
que otros compuestos distintos de los ésteres de penicilin-
sulfóxido puedan ser transpuestos sin descarboxilación del
grupo carboxilo. Todos los ejemplos aquí indicados y las
reivindicaciones están dirigidos a la transposición de éste-
res de sulfóxido de ácido penicilánico a ésteres 3-metilcef-
15 3-em-4-carboxílicos.

20 Esta invención proporciona un procedimiento para la
transposición de sulfóxido de ácido 6-acilamidopenicilánico
a ácido 7-acilamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico calentando
dicho sulfóxido de ácido penicilánico en presencia de un ca-
talizador ácido; el procedimiento se caracteriza porque la
forma ácida libre del sulfóxido de ácido 6-acilamidopenici-
lánico se calienta en un disolvente débilmente básico en pre-
sencia de un catalizador que comprende un ácido fuerte, ya
25 sea sólo o en combinación con una base nitrogenada cuyo pK_b
no es inferior a 4.

30 Esta invención también proporciona un procedimiento
nuevo y mejorado para la preparación de cefalexina y sales
no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de la misma, que
comprende las etapas de:

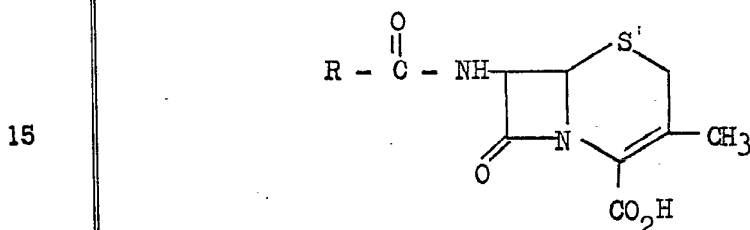


1 A) oxidar una penicilina producida por fermentación
o una sal de la misma para producir un penicilinsulfóxido
de fórmula:



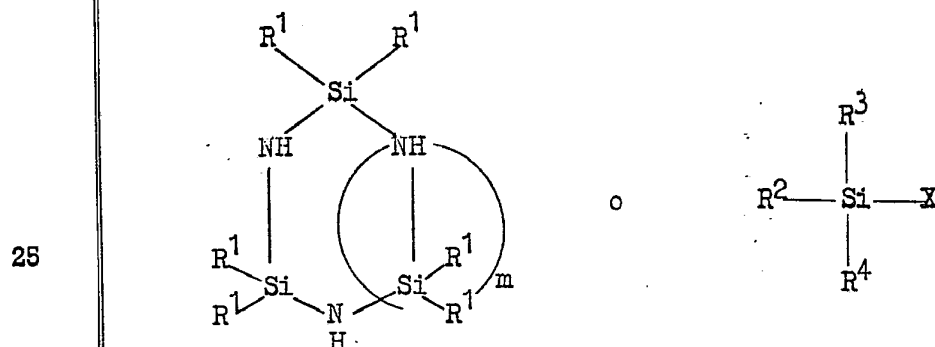
10 donde R es la cadena lateral de una penicilina producida
por fermentación;

B) transponer dicho penicilinsulfóxido para producir
un compuesto de ácido cefalosporánico de fórmula:



donde R es el descrito anteriormente;

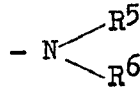
20 C) hacer reaccionar dicho compuesto de ácido cefalos-
poránico con un compuesto silícico de fórmula



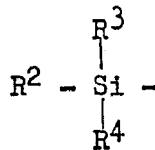
30 donde R², R³ y R⁴ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior,
haloalquilo inferior, fenilo, bencilo, tolilo o dimetilami-
nofenilo, siendo por lo menos uno de los grupos R², R³ y R⁴



1 distinto de halógeno o de hidrógeno; R¹ es alquilo inferior;
m es un número entero con un valor de 1 a 2 y X es halógeno
o



5 donde R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁶ es hidrógeno,
alquilo inferior o



10 donde R², R³ y R⁴ son los descritos anteriormente, en condi-
ciones anhidras y en un disolvente inerte, en presencia de
una amina terciaria desactivadora del ácido, para formar el
correspondiente éster silílico del compuesto de ácido cefa-
losporánico;

15 D) hacer reaccionar dicho éster silílico con un ex-
ceso de un agente halogenante en condiciones anhidras, en
un disolvente inerte y en presencia de una amina terciaria
desactivadora del ácido, para formar el iminohaluro corres-
pondiente;

20 E) hacer reaccionar con dicho iminohaluro un alcohol
seleccionado entre los alcoholes alifáticos de 1 a 12 átomos
de carbono y alcoholes fenilalquílicos de 1 a 7 átomos de
carbono alquílico, para producir el correspondiente imino-
éter;

25 F) romper la unión imino de dicho iminoéter por hi-
drólisis o alcoholisis para producir ácido 7-aminodesacetoxi-
cefalosporánico;

G) preparar el derivado monosilílico o disilílico del
ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico;

30 H) N-acilar dicho derivado monosilílico o disilílico



1 con un derivado de fenilglicina e

I) escindir por hidrólisis o alcoholisis cualquier grupo silílico para formar cefalexina o por conversión posterior formar una sal de la misma no tóxica y farmacéuticamente aceptable;

5 cuyo procedimiento se caracteriza porque

(1) la etapa de transposición (B) se lleva a cabo calentando la forma ácida libre del penicilinsulfóxido en un disolvente débilmente básico, en presencia de un catalizador que comprende un ácido fuerte, ya sea sólo o en combinación con una base nitrogenada con un pK_b no inferior a 4; (2) el derivado monosilílico del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico se prepara por reacción del producto ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de la etapa (F) con una cantidad aproximadamente equimolecular de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C) o efectuando la reacción de hidrólisis o alcoholisis de la etapa (F) en presencia de por lo menos alrededor de un exceso molar de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C), o en la etapa (F) sometiendo la unión imino del iminoéter a alcoholisis y escisión térmica mientras se encuentra en presencia de por lo menos alrededor de un exceso molar de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C); (3) el derivado disilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico es preparado por reacción del producto ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de la etapa (F) con 2 moles por lo menos de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C) por mol de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico o efectuando la reacción de hidrólisis o de alcoholisis de la etapa (F) en presencia de un exceso de por lo menos alrededor de doble molar de un com

30



1 puesto silílico como el definido en la etapa (C), o bien en
la etapa (F) sometiendo la unión imino del iminoéter a al-
2 cohólisis y escisión térmica mientras se encuentra en pre-
sencia de un exceso por lo menos alrededor de doble molar
5 de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C);
y (4) la reacción de acilación es efectuada haciendo reac-
cionar el derivado monosilílico o disilílico con hidroclo-
ruro de cloruro de fenilglicilo, en un sistema disolvente
orgánico inerte no acuoso.

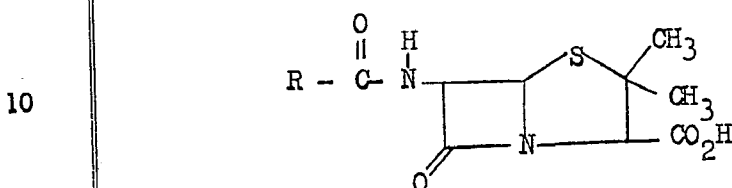
10 Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables
son, por ejemplo: (1) sales no tóxicas y farmacéuticamente
aceptables del grupo ácido carboxílico tal como las sales
de sodio, potasio, calcio, aluminio y amonio y las sales no
15 tóxicas de amonio sustituido con aminas como trialkil(infe-
rior)aminas, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilami-
na, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, deshidroabie-
tilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletetilendiamina, N-alkil(in-
20 ferior)piperidinas, como N-etilpiperidina y otras aminas que
han sido utilizadas para formar sales con la bencilpenicili-
na; y (2) sales de adición con ácidos no tóxicos y farmacéu-
ticamente aceptables (es decir, sales del nitrógeno básico)
tales como (a) las sales de adición con ácidos minerales co-
mo hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, sulfa-
25 mato, sulfonato, fosfato, etc. y (b) las sales de adición
con ácidos orgánicos, como maleato, acetato, citrato, tar-
trato, oxalato, succinato, benzoato, fumarato, malato, mande-
lato, ascorbato, β -naftalensulfonato, p-toluensulfonato y si-
milares. La cefalexina también puede encontrarse en forma
de "ácido libre" que, naturalmente, existe como zwitterión.

30 El sulfóxido de ácido penicilánico utilizado en la



1 etapa (B) procede de una penicilina producida por fermentación.

5 El término "penicilina producida por fermentación" comprende todas las penicilinas cuya preparación por un proceso de fermentación es conocida en la técnica de acuerdo con la regla de Behren [Medicinal Chemistry, 3ª edición, pág. 382, A. Burger, Wiley-Interscience (Pub)] y más especialmente comprende las penicilinas de fórmula:



15 donde R es fenilo, bencilo, fenoximetilo, fenilmercaptometilo, estos grupos fenilo, bencilo, fenoximetilo y fenilmercaptometilo sustituidos con cloro, metilo, metoxi o grupos nitró, así como heptilo y tiofen-2-metilo. Las penicilinas con estos grupos R representativos son las preparadas más económicamente o las más fácilmente obtenibles por métodos de fermentación. Las penicilinas preferidas son el ácido

20 6-fenilacetamidopenicilánico (penicilina G) y el ácido 6-fenoxiacetamidopenicilánico (penicilina V).

25 La etapa de oxidación (A) puede ser efectuada por el método descrito por Chow, Hall y Hoover (J. Org. Chem. 1962, 27, 1381) a excepción de que preferimos oxidar directamente la penicilina en forma de ácido libre (o de una sal del mismo) en lugar de esterificar primero la función carboxilo como indica la referencia de Chow. La oxidación directa de una penicilina en forma de ácido libre o de sal está descrita por Essery y colaboradores en J. Org. Chem. 30, 1965, 4388.

30 La penicilina se mezcla con el agente oxidante en una canti-



1 dad tal que por lo menos se encuentra presente un átomo de
 oxígeno activo por átomo de azufre tiazolidínico. Los agen-
 tes oxidantes adecuados son peróxido de hidrógeno, ácido
 peracético, ácido metaperyódico, ácido monoperftálico, áci-
5 do m-cloroperbenzoico e hipoclorito de terc-butilo, siendo
 utilizado este último preferiblemente en mezcla con una ba-
 se débil, v.g. piridina. Un exceso de agente oxidante puede
 conducir a la formación de 1,1-dióxido. El 1-óxido puede
 ser obtenido en la forma R y/o S.

10 Los grupos acilo de la posición 6-amino del sulfóxi-
 do de ácido penicilánico pueden ser cualquier grupo acilo
 deseado pero de preferencia debe ser razonablemente estable
 bajo las condiciones de la transposición. Es conveniente
 que el grupo acilo de la posición 6 sea el de una penicili-
15 na obtenida por un proceso de fermentación, v.g. fenilace-
 tilo o fenoxiacetilo. Otro grupo acilo que puede ser conve-
 nientemente empleado es el grupo formilo.

20 La etapa (B) de esta invención proporciona un proce-
 dimiento nuevo e inesperadamente eficaz para la conversión
 de 1-óxidos de ácido 6-acilamidopenicilánico en ácidos
 7-acilamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílicos.

25 En la memoria de la patente estadounidense número
 3.275.626 se describe un método general de preparación de
 sustancias antibióticas, comprendidas las cefalosporinas,
 que consiste en calentar un llamado éster de penicilinsul-
 fóxido, en condiciones ácidas, a una temperatura de 100° a
 175°C aproximadamente.

30 En la memoria de la patente sudafricana nº 70/1627,
 se describe un método general de preparación de ésteres
 3-metilcef-3-em-4-carboxílicos que consiste en calentar un



1 llamado éster de penicilinsulfóxido con una "sal" constituí-
da por una base nitrogenada y un ácido. Ambas patentes de
la técnica anterior indican la necesidad de efectuar la
5 transposición sobre los ésteres de penicilin-sulfóxido por-
que en caso contrario se produce la descarboxilación del pro-
ducto cef resultante.

Hemos encontrado que mediante ciertos sistemas cata-
líticos, la transposición de los ácidos libres de penicilin-
sulfóxido puede ser efectuada con buenos rendimientos con
10 facilidad y economía de operación.

La etapa (B) de transposición se lleva a cabo mejor
en condiciones ácidas catalíticas, utilizando preferible-
mente ácidos polibásicos como ácido ortofosfórico, parcial-
mente neutralizados por disolventes básicos y, todavía me-
15 jor, por adición de pequeñas cantidades de una sustancia
débilmente básica como piridina o quinoleína. Por comodidad,
hemos descrito estos catalizadores como complejos o sales
aunque debe entenderse que el término "complejo" es inter-
cambiable con el de "sales". Además, bajo las condiciones
20 de la reacción, la sal o complejo puede encontrarse en forma
disociada.

De acuerdo con una realización de este invento, por
lo tanto, se proporciona un procedimiento para la prepara-
ción de ácidos 7-acilamido-3-metilcef-3-en-4-carboxílicos,
25 que consiste en trasponer un 1-óxido de ácido 6-acilamido-
penicilánico en un disolvente orgánico débilmente básico
como dioxano o diglima, en presencia de un catalizador que
comprende un ácido fuerte sólo o en combinación con una ba-
se nitrogenada con un pK_b no inferior a 4. El catalizador
30 deriva preferiblemente de una base nitrogenada y un ácido



1 que forman sales o complejos, cuya sal puede ser formada in situ en la mezcla de reacción. El ácido debe ser preferiblemente un ácido polibásico, tal como un ácido del fósforo.

5 El ácido del fósforo puede ser ortofosfórico, polifosfórico, pirofosfórico o fosforoso o puede ser un ácido fosfónico. El ácido fosfónico puede ser alifático, aralifático o arilfosfónico; el grupo alifático, aralifático, o arilo de este ácido fosfónico puede ser un grupo hidrocarburo (v.g. alquilo inferior, fenilalquilo inferior o fenilo) 10 o un grupo hidrocarburo sustituido, por ejemplo, con un átomo de halógeno o un grupo nitro. Son ejemplos de ácidos fosfónicos alifáticos los ácidos fosfónicos alquílicos inferiores y alquílicos inferiores sustituidos (por ejemplo halogenados), tales como ácido metanofosfónico, ácido etanofosfónico, ácido diclorometanofosfónico, ácido triclorometanofosfónico y ácido yodometanofosfónico. Son ejemplos de 15 ácidos arilfosfónicos los ácidos benzofosfónicos y benzofosfónicos sustituidos (v.g. halogenados o nitrados), por ejemplo ácidos bromobenzofosfónicos y ácidos nitrobenzofosfónicos. También están incluidos dentro de la definición de "ácido del fósforo" los anhídridos de los ácidos antes mencionados, v.g. P_2O_5 .

25 La expresión "base nitrogenada" se utiliza aquí como expresión conveniente para una sustancia básica que contiene nitrógeno, aunque puede contener otros heteroátomos, como oxígeno. Sin embargo, preferimos utilizar aminas orgánicas débilmente básicas. Las bases que pueden ser utilizadas tienen un pK_a para la protonación no inferior a 4 (es decir, medido en agua a $25^{\circ}C$). La base puede ser una base polifun-



1 cional con una función nitrogenada con el pK_b citado para la primera fase de protonación.

5 La base orgánica puede ser primaria, secundaria o terciaria; sin embargo, se prefiere emplear bases orgánicas terciarias débiles. Son ilustrativas de estas bases orgánicas terciarias las bases heterocíclicas insaturadas como piridina, quinoleína, isoquinoleína, bencimidazol y sus homólogos, por ejemplo las alquilpiridinas y alquilquinoleínas como α -, β - y γ -picolinas y 2- y 4-metilquinoleínas. 10 Otras bases heterocíclicas sustituidas que pueden ser utilizadas son las sustituidas con halógeno (v.g. cloro o bromo), acilo (v.g. formilo o acetilo), acilamido (v.g. acetamido), ciano, carboxi, aldoximino y similares.

15 Otras bases orgánicas que pueden ser utilizadas son la anilina y las anilinas sustituidas en el núcleo como haloanilinas (v.g. o-cloroanilina, m-cloroanilina y p-cloroanilina); alquilanilinas (v.g. o-metilanilina y m-metilanilina); hidroxil- y alcoxi(inferior)anilinas (v.g. o-metoxianilina y m-hidroxianilina); nitroanilinas (v.g. m-nitroanilina) y carboxianilinas (v.g. m-carboxianilina) así como 20 N-alquil(inferior)anilinas (v.g. N-metilanilina) y N,N-di-alquil(inferior)anilinas.

25 Las clases preferidas de sistemas catalíticos son las obtenidas por reacción de un ácido del fósforo con una base nitrogenada. Se han obtenido resultados satisfactorios en el procedimiento de la invención cuando se emplean como catalizadores las sales del ácido ortofosfórico. Sin embargo, se obtienen resultados igualmente ventajosos cuando el catalizador es generado in situ. Los sistemas catalíticos se 30 obtienen haciendo reaccionar cantidades sustancialmente equi-



1 moleculares de un ácido con una base nitrogenada orgánica
terciaria, heterocíclica, aromática, en un sistema disolvente
débilmente básico. Se han obtenido resultados satisfactorios
5 en el procedimiento de la invención cuando se emplean
como catalizadores complejos de piridina, quinoleína, iso-
quinoleína o derivados de las mismas sustituidos con grupos
alquilo inferior, halógeno, acilo, acilamido, ciano, carboxi
o aldoximino.

10 Son complejos de bases nitrogenadas especialmente
preferidos los obtenidos por reacción de un ácido del fósforo
con una base nitrogenada orgánica terciaria, heterocíclica,
aromática. Se han obtenido resultados satisfactorios
en el procedimiento de esta invención cuando se utilizan
15 sales de ácido ortofosfórico o de un ácido fosfónico con pi-
ridina, quinoleína, isoquinoleína o estas bases sustituidas,
por ejemplo, con alquilo inferior, halógeno, acilo, acilamido,
ciano, carboxi o aldoximino. Por lo tanto, los catalizadores
útiles son las sales de piridina, 2-metil-piridina,
4-metil-piridina, quinoleína e isoquinoleína de los ácidos
20 ortofosfórico, metanofosfónico, etanofosfónico, yodometano-
fosfónico, diclorometanofosfónico, triclorometanofosfónico,
bromobenzofosfónico y nitrobenzofosfónico.

25 El sistema catalítico utilizado en el procedimiento
de esta invención puede obtenerse a partir de proporciones
adecuadas del ácido y de la base de forma que una o más de
las funciones ácidas sea parcialmente neutralizada por la
base y/o el disolvente. En general, se emplea una cantidad
inferior a la equimolecular de base nitrogenada de forma
que, además de la sal, el catalizador contenga también algo
30 de ácido libre.



1 La relación óptima de ácido a base en el sistema ca-
tálítico dependerá de diversos factores tales como la natu-
raleza del ácido y de la base así como de la naturaleza del
5 sulfóxido de ácido penicilánico. La relación óptima puede
ser determinada mediante pruebas y experiencias prelimina-
res.

10 Un sistema catalítico preferido para uso en el proce-
dimiento de esta invención es el obtenido por reacción de un
mol de piridina y 2 moles de ácido ortofosfórico en dioxano.
Otro sistema catalítico preferido para uso en el pro-
cedimiento de la invención es el formado a partir de quino-
leína y ácido ortofosfórico en un disolvente débilmente bá-
sico (por ejemplo, dioxano). Este se obtiene por reacción de
prácticamente un equivalente molar de quinoleína y dos equi-
15 valentes molares de ácido ortofosfórico.

Otro sistema catalítico preferido que puede ser utili-
zado para la etapa (B) es el obtenido por combinación de
 P_2O_5 y piridina en un disolvente débilmente básico, por ejem-
plo dioxano.

20 El procedimiento de la etapa (B) se lleva a cabo pre-
feriblemente en un disolvente orgánico débilmente básico pa-
ra regular la acidez, la homogeneidad y la temperatura. Nor-
malmente, el sulfóxido de ácido penicilánico se encontrará
en solución en el disolvente orgánico. El disolvente debe
25 ser prácticamente inerte frente al sulfóxido de ácido penici-
lánico utilizado en el procedimiento y frente al ácido 3-me-
tilcef-3-em-4-carboxílico producido por el proceso.

30 Los disolventes que pueden ser utilizados comprenden
los descritos en la patente estadounidense nº 3.275.626 y
otras publicaciones que describen la reacción de transposi-



1 ción. Sin embargo, son disolventes especialmente adecuados
las cetonas que hierven entre 75° y 120°C (v.g. 100-120°C),
los ésteres que hierven entre 75° y 140°C (v.g. 100°-130°C),
5 dioxano y éter dimetílico de dietilenglicol (diglima). Son
ilustrativos de las cetonas y ésteres que pueden ser utili-
zados en el procedimiento de esta invención las cetonas y
ésteres alifáticos con puntos de ebullición apropiados ta-
les como etil-metil-cetona, isobutil-metil-cetona, metil-
n-propilcetona, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo,
10 acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo y carbonato de
dietilo. Estos disolventes son susceptibles de ser protona-
dos por un ácido fuerte y como tales se consideran "disol-
ventes orgánicos débilmente básicos". El disolvente prefe-
rido es el dioxano.

15 El tiempo necesario para conseguir los rendimientos
óptimos mediante el procedimiento de esta invención varía
con el disolvente y la temperatura particulares empleados.
Las transposiciones se llevan a cabo convenientemente a la
temperatura de ebullición del disolvente seleccionado y,
20 para los disolventes que hierven en la parte inferior de
los intervalos antes citados, pueden ser necesarios unos
tiempos de reacción más prolongados, por ejemplo de hasta
48 horas, que en el caso de los disolventes que hierven a
temperaturas más altas. Por ejemplo, las transposiciones
25 en dioxano generalmente requieren un período de 7 a 15 ho-
ras para conseguir resultados óptimos, mientras que las
efectuadas en metil-isobutil-cetona generalmente requieren
un período de 1 a 8 horas. Los rendimientos en las transpo-
siciones dependen, aunque en menor grado, de la concentra-
ción del catalizador en el disolvente, siendo necesarios
30



1 unos tiempos de reacción correspondientemente más largos para
concentraciones más bajas de catalizador.

5 Preferimos especialmente utilizar dioxano como disolvente orgánico ya que los sulfóxidos de ácido penicilánico pueden ser disueltos en este disolvente a grandes concentraciones y en general no se produce disminución del rendimiento al aumentar la concentración hasta un valor del orden del 35 %.

10 La cantidad de ácido fuerte empleada en la transposición en general no debe pasar de 1,0 moles por mol de sulfóxido de ácido penicilánico; sin embargo, en general preferimos utilizarlo en proporciones de 0,05 a 0,5 moles por mol de sulfóxido de ácido penicilánico.

15 La cantidad de base nitrogenada utilizada en la transposición no debe pasar generalmente de 1,0 moles por mol de sulfóxido de ácido penicilánico; sin embargo, generalmente preferimos utilizarla en proporciones de 0,025 a 0,25 moles por mol de sulfóxido de ácido penicilánico.

20 El intervalo de tiempo apropiado para cualquier reacción particular puede ser determinado ensayando la solución reaccionante mediante uno o más de los siguientes procedimientos:

25 1. Cromatografía en capa delgada, por ejemplo sobre gel de sílice, desarrollando con un sistema de n-butanol-ácido acético-agua 3:1:1 y haciendo visibles las manchas por tratamiento con una pulverización de ácido sulfúrico.

2. Determinación de la rotación después de dilución adecuada de la mezcla de reacción por ejemplo con cloroformo.

30 3. Determinación del espectro ultravioleta de una muestra de la mezcla de reacción adecuadamente diluida con



1 alcohol etílico. Esta determinación no puede ser realizada
cuando se emplean disolventes cetónicos como medios de reac-
ción.

4. Resonancia magnética nuclear (RMN).

5 Aunque pueden obtenerse resultados satisfactorios
efectuando la reacción a reflujo normal, puede ser posible
aumentar los rendimientos insertando un agente desecador
(v.g. alúmina, óxido cálcico, hidróxido sódico o tamices mo-
leculares) que sea inerte frente al disolvente en la línea
10 de reflujo para separar el agua formada durante la reacción.
Alternativamente, el agua formada durante la reacción puede
ser separada utilizando una columna de fraccionamiento, se-
parándose el agua formada por destilación fraccionada. Tam-
bién debe entenderse para los fines de esta memoria que es-
15 te procedimiento puede ser realizado a presiones elevadas.
Para ello pueden emplearse disolventes de punto de ebulli-
ción más bajo a temperaturas superiores a sus puntos de ebu-
llición. Por ejemplo, si la reacción se efectúa en una vasi-
ja cerrada, el proceso que utiliza tetrahidrofurano puede
20 ser llevado a cabo a 150°C si así se desea a pesar de que
esta temperatura está por encima de la temperatura de reflu-
jo del tetrahidrofurano a la presión atmosférica. Se entien-
de que la invención también comprende estas condiciones de
reacción utilizando presiones elevadas.

25 Una vez completada la reacción, la sal puede ser se-
parada antes o después de concentrar la mezcla. Si el di-
solvente de reacción no es miscible con agua, el complejo
puede ser separado mediante un simple proceso de lavado. Por
otra parte, si el medio de reacción es miscible con agua,
30 una técnica de purificación conveniente consiste en separar

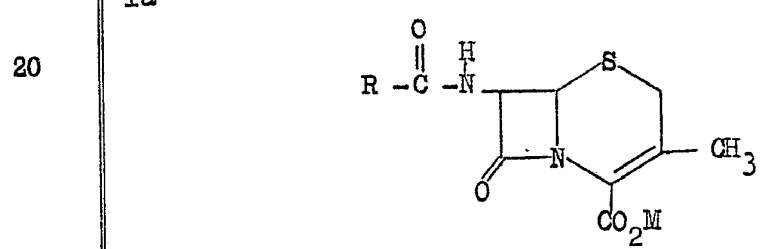


1 el disolvente de reacción (esto puede conseguirse por des-
tilación a presión reducida) y después purificar el residuo
mediante un proceso adecuado, por ejemplo cromatografía so-
bre gel de sílice, etc., o precipitación por formación de
5 sal, cristalización fraccionada, etc.

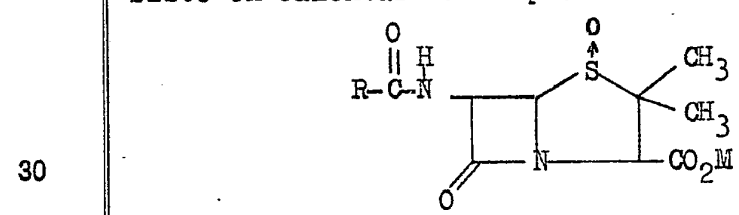
Se ha encontrado que el grado de conversión consegui-
do por el procedimiento de esta invención puede ser tal que
se puede prescindir de los complicados procedimientos de
purificación y, de hecho, el residuo puede ser concentrado
10 hasta formar una solución y utilizado directamente para la
siguiente etapa de la reacción sin aislamiento ni purifica-
ción o puede ser aislado y purificado por los métodos antes
indicados.

El producto puede ser extraído en un disolvente em-
pleado directamente para la siguiente etapa o, si se desea,
15 purificado por recristalización en un disolvente adecuado.

Una realización preferida de esta invención es el
procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmu-
la



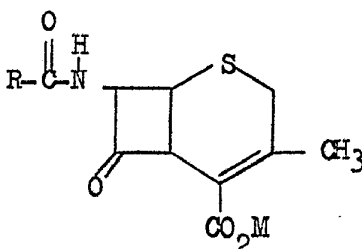
25 donde R es la cadena lateral de una penicilina producida
por fermentación y M es hidrógeno, cuyo procedimiento con-
siste en calentar un compuesto de fórmula



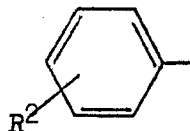


1 donde R y M son los definidos anteriormente, en un disolven-
te orgánico débilmente básico, en presencia de un cataliza-
dor de un ácido fuerte y una base nitrogenada, cuya base
5 tiene un pK_b no superior a 4, o de un ácido fuerte solamen-
te.

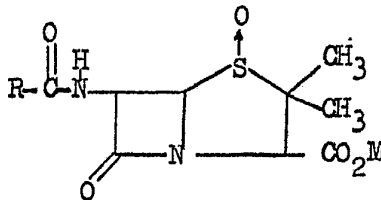
Otra realización preferida es el procedimiento para
la preparación de un compuesto de fórmula



15 donde R es hexilo, tiofen-2-metilo, fenilmetilo, fenilo,
fenoximetilo o fenilmercaptometilo, cuyo grupo fenilo res-
ponde a la fórmula



20 donde R^2 es H, Cl, CH_3 , CH_3O o NO_2 y M es hidrógeno, cuyo
procedimiento consiste en calentar un compuesto de fórmula:



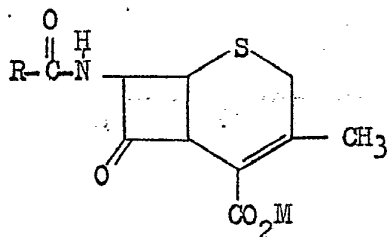
25 donde R y M son los descritos anteriormente, en un disolven-
te débilmente básico, con una cantidad catalítica de un áci-
do fuerte y una base nitrogenada, teniendo dicha base un
 pK_b no superior a 4, o de un ácido fuerte sólo.

30 Otra realización preferida es el procedimiento para

10 SEP 1974

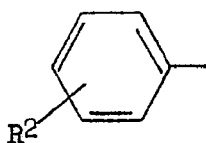
1 la preparación de un compuesto de fórmula

5



donde R es hexilo, tiofen-2-metilo, fenilmetilo, fenilo, fenoximetilo o fenilmercaptometilo, cuyo grupo fenilo responde a la fórmula

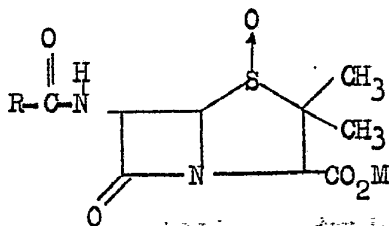
10



15

donde R² es H, Cl, CH₃, CH₃O o NO₂ y M es hidrógeno, cuyo procedimiento consiste en calentar un compuesto de fórmula:

20



25

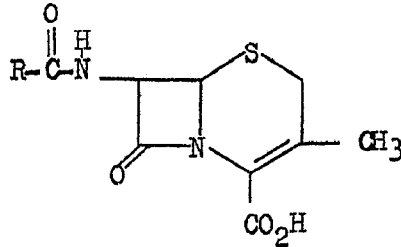
donde R y M son los definidos anteriormente, en un disolvente débilmente básico, en presencia de un catalizador que comprende un complejo formado a partir de ácido fosfórico o de P₂O₅ y una base nitrogenada seleccionada entre piridina o quinoleína.

30

Una realización más preferida es el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



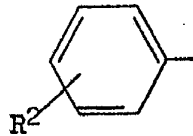
1



5

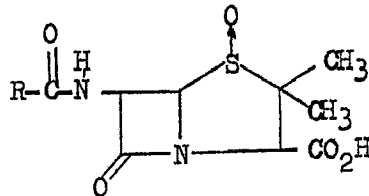
donde R es hexilo, tiofen-2-metilo, fenilmetilo, fenilo, fenoximetilo o fenilmercaptometilo, cuyo grupo fenilo responde a la fórmula

10



donde R² es H, Cl, CH₃, CH₃O o NO₂, cuyo procedimiento consiste en calentar un compuesto de fórmula

15



20

donde R es el definido anteriormente, en un disolvente orgánico débilmente básico seleccionado entre el grupo formado por dioxano, tetrahydrofurano, etil-metil-cetona, isobutil-cetona, metil-n-propil-cetona, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, carbonato de dietilo o éter dimetílico de dietilenglicol, a una temperatura comprendida entre unos 50°C y la temperatura de reflujo del sistema disolvente, durante un periodo de tiempo de hasta 48 horas aproximadamente, estando determinado parcialmente dicho tiempo por la temperatura a la cual se realiza el proceso, en presencia de un cataliza-

25

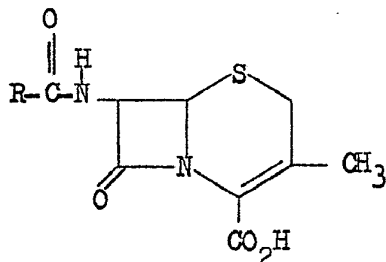
30



1 dor que comprende un complejo formado a partir de piridina y ácido fosfórico o P_2O_5 .

Una realización todavía más preferida es el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

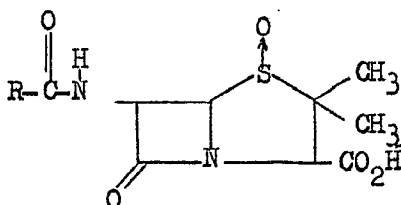
5



10

donde R es bencilo o fenoximetilo, cuyo procedimiento consiste en calentar un compuesto de fórmula

15



20

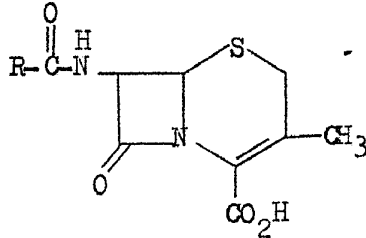
donde R es el definido anteriormente, en un disolvente orgánico débilmente básico seleccionado entre el grupo formado por dioxano, tetrahidrofurano, etil-metil-cetona, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, carbonato de dietilo o acetato de dietilenbutilo, acetato de sec-butilo, carbonato de dietilo o éter dimetílico de dietilenglicol, a una temperatura comprendida entre unos $50^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del sistema disolvente, durante un periodo de tiempo de hasta 48 horas aproximadamente, estando determinado parcialmente dicho tiempo por la temperatura a la cual se realiza el proceso, en presencia de un catalizador que comprende un complejo formado a partir de piridina y un ácido seleccionado entre P_2O_5 o ácido fosfórico, encontrándose dicho complejo en una relación molar de alrededor de 0,025 a 0,5 moles por

30

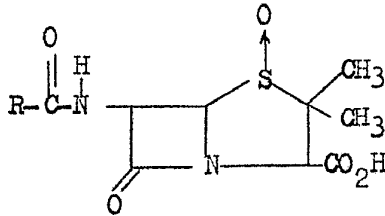


1 mol de penicilinsulfóxido.

La realización más preferida es el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



10 donde R es bencilo o fenoximetilo, cuyo procedimiento consiste en calentar un compuesto de fórmula

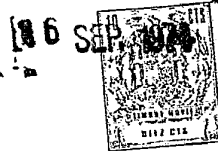


15 donde R es el definido anteriormente, en dioxano a la temperatura de reflujo, durante un periodo de 4 a 16 horas aproximadamente, en presencia de un catalizador que comprende un complejo formado a partir de ácido fosfórico o P_2O_5 y piridina, encontrándose dicho complejo en una relación molar de 0,025 a 0,5 moles por mol de penicilinsulfóxido aproximadamente.

20 Los solicitantes han encontrado por lo tanto, con gran sorpresa, que a pesar de las enseñanzas de la técnica anterior es posible y practicable transponer los sulfóxidos de ácido penicilánico a ácidos 3-metilcef-3-em-4-carboxílicos con una descarboxilación mínima. Este descubrimiento ofrece una multitud de ventajas sobre el procedimiento de transposición de los ésteres de sulfóxidos de ácido penicilánico ya que evita la necesidad de esterificar primero dicho ácido penicilánico o sulfóxido de ácido penicilánico y

25

30



1 después de transponer desesterificar dicho éster 3-metilcef-
3-em-4-carboxílico.

5 Después de la transposición, el compuesto 7-acilami-
do formado en la etapa (B) puede ser N-desacilado para dar
el correspondiente compuesto 7-amino y este último puede ser
después sililado en la forma descrita más adelante y acila-
do con un reactivo acilante apropiado.

10 Los métodos de N-desacilación de los derivados de ce-
falosporina con grupos 7-acilamido son conocidos y un méto-
do adecuado consiste en tratar un éster silílico de ácido
7-acilamidocef-3-em-4-carboxílico con un componente formador
de imidohaluro, convertir el imidohaluro así obtenido en el
iminoéter y descomponer este último. El grupo éster puede
15 ser separado después por hidrólisis o alcoholisis para dar
el ácido 4-carboxílico. Este método de N-desacilación está
descrito con más detalle en la patente belga nº 719.712 y
en las patentes estadounidenses núms. 3.499.909 y 3.575.970.
La patente inglesa nº 1.227.014 describe un método de N-de-
sacilación similar al descrito en las referencias anterio-
res, a excepción de que se utilizan ésteres de ácido 4-car-
boxílico diferentes, es decir distintos de los ésteres silí-
licos, en la 7-acilamidodesacetoxicefalosporina inicial.

20 La formación del éster silílico en la etapa (C) se
lleva a cabo haciendo reaccionar en condiciones anhidras un
compuesto silílico como el definido en la etapa (C) con un
25 compuesto 7-acilamido o con una sal del mismo, en un disolven-
te orgánico inerte, en presencia de una amina terciaria des-
activante de los ácidos.

30 Los disolventes inertes adecuados son, entre otros,
cloruro de metileno, diclorometano, cloroformo, tetracloro-



1

etano, nitrometano, benceno y éter dietílico.

5

Las aminas terciarias desactivantes de los ácidos adecuadas son, entre otras, trietilamina, dimetilamina, quinoleína, lutidina, piridina, etc. La cantidad de amina desactivante de los ácidos utilizada es preferiblemente una cantidad equivalente a alrededor del 75 % del ácido total generado en el proceso.

10

15

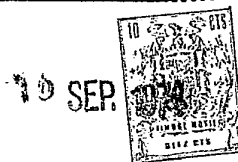
20

25

Como ejemplos de algunos compuestos silícicos adecuados para la etapa (C) citaremos los siguientes: trimetilclorosilano, hexametildisilazano, trietilclorosilano, metiltriclorosilano, dimetildiclorosilano, trietilbromosilano, tri-n-propilclorosilano, bromometildimetilclorosilano, tri-n-butilclorosilano, metildietilclorosilano, dimetileticlorosilano, fenildimetilbromosilano, bencilmetileticlorosilano, feniletilmetilclorosilano, trifenilclorosilano, trifenilfluorsilano, tri-o-tolilclorosilano, tri-p-dimetilaminofenilclorosilano, N-etiltriethylsililamina, hexaetildisilazano, trifenilsililamina, tri-n-propilsililamina, tetraetildimetildisilazano, tetrametildietildisilazano, tetraetildifenildisilazano, hexafenildisilazano, hexa-p-tolildisilazano, etc. Producen el mismo efecto los hexa-alquilciclotrisilazanos o los octa-alquilciclotetrasilazanos. Otros agentes sililantes adecuados son las sililamidas y los sililureidos como trialquilsililacetamida y una bis-trialquilsililacetamida. Los compuestos silícicos preferidos son el trimetilclorosilano y el dimetildiclorosilano.

30

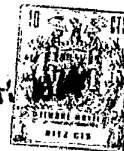
El iminohaluro preparado en la etapa (D) es preferiblemente un iminocloruro o iminobromuro que puede ser preparado por reacción del éster silílico de la etapa (C) con un exceso, v.g. dos o más moles por mol de éster silílico, de



1 un agente halogenante como pentacloruro de fósforo, penta-
bromuro de fósforo, tribromuro de fósforo, tricloruro de
fósforo, cloruro de oxalilo, haluro de ácido p-toluensulfó-
nico, oxiclорuro de fósforo, fosgeno, etc., en condiciones
5 anhidras, en un disolvente orgánico inerte, en presencia de
una amina terciaria desactivante de los ácidos y a tempera-
turas preferiblemente inferiores a 0°C y todavía mejor com-
prendidas entre -20°C y -60°C.

10 El iminoéter de la etapa (E) se forma por reacción
del iminohaluro, preferiblemente en condiciones anhidras,
con un alcohol primario o secundario, preferiblemente a tem-
peraturas inferiores a 0°C y todavía mejor entre -10°C y
-70°C.

15 Como ejemplos de alcoholes adecuados para formar los
iminoéteres citaremos los alcoholes primarios y secundarios
de fórmula general R⁷OH, donde R⁷ está seleccionado entre el
grupo formado por: (A) alquilo inferior de 1 a 12 átomos de
carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, como
metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol
amílico, decanol, etc.; (B) fenilalquilo de 1 a 7 átomos de
20 carbono, como alcohol bencílico, 2-feniletanol-1, etc.; (C)
cicloalquilo, como alcohol ciclohexílico, etc.; (D) hidroxial-
quilo de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3
átomos de carbono como mínimo, tal como 1,6-hexanodiol, etc.;
25 (E) alcoxialquilo de 3 a 12 átomos de carbono, como 2-meto-
xietanol, 2-isopropoxietanol, 2-butoxietanol, etc.; (F) aril-
oxialquilo de 3 a 7 átomos de carbono en la cadena alifática,
como 2-p-clorofenoxietanol, etc.; (G) aralcoxialquilo de 3 a
7 átomos de carbono en la cadena alifática, como 2-(p-meto-
30 xibenciloxi)etanol, etc.; (H) hidroxialcoxialquilo de 4 a 7



1 átomos de carbono, como diglicol. También son adecuadas las
mezclas de estos alcoholes para formar los iminoéteres.

Después de la formación del iminoéter, la unión imi-
no debe ser escindida para producir ácido 7-aminodesacetoxi-
5 cefalosporánico (7-ADCA) o, como se explica más adelante,
un derivado silílico del mismo.

Este proceso se lleva a cabo por hidrólisis o alcoh-
lisis suave. El uso de ésteres silílicos simplifica el pro-
ceso ya que el éster silílico se hidroliza de forma simultá-
10 nea con la escisión del enlace imino, eliminando así la ne-
cesidad de una etapa distinta de escisión de los ésteres
4-carboxílicos.

La N-deformilación de un grupo 7-formamida puede ser
efectuada con un ácido mineral a una temperatura comprendida
15 entre -15° y $+100^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre $+15^{\circ}$ y 40°C . Un
reactivo conveniente para la N-deformilación es el ácido
clorhídrico concentrado en metanol o, preferiblemente, en
dioxano o tetrahidrofurano ya que con ello se evitan las
reacciones indeseables de transesterificación que tienen ten-
dencia a producirse en el metanol.

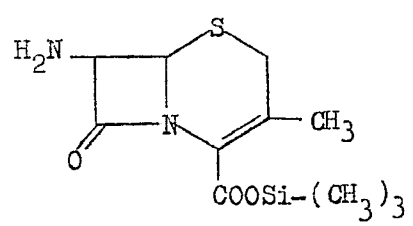
20 La formación de 7-ADCA de acuerdo con el procedimien-
to de esta invención es ilustrada mediante el siguiente ejem-
plo.

Se suspenden 2,23 g de la sal de N-etilpiperidina de
25 ácido N-fenacetil-3-desacetoxi-7-aminocefalosporánico en
18 ml de cloruro de metileno y, después de la adición de
1,3 ml de dimetilanimilina, se añade 1 ml de trimetilclorosil-
lano para formar el correspondiente éster trimetilsilílico.
Al cabo de 1 hora, la mezcla se enfría a -50°C y se añaden
30 1,1 g de PCl_5 . La temperatura se mantiene a -40°C durante

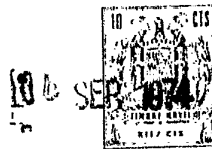


1 2 horas y 15 minutos y después se reduce a -65°C . Se añade
a la mezcla fría una solución de 0,3 ml de dimetilanilina y
12 ml de butanol y después la temperatura se mantiene duran-
te 2 horas y 15 minutos a -40°C . La mezcla de reacción se
5 vierte sobre otra mezcla de 35 ml de agua y 17 ml de meta-
nol y enseguida se lleva a pH 3,5 empleando bicarbonato amó-
nico. Al cabo de unas 20 horas de reposo a 5°C , el precipi-
tado se separa por filtración, se lava con metanol-agua
(1:1), cloruro de metileno y acetona y se seca para obtener
10 0,936 g (rendimiento: 92 %) de ácido desacetoxi-7-aminoc-
falosporánico.

El derivado monosilílico de 7-ADCA puede ser prepara-
do por reacción del 7-ADCA formado durante la etapa (F) con
un mol aproximadamente de un compuesto silílico como el de-
finido en la etapa (C) por mol de 7-ADCA. Por ejemplo, el
15 7-ADCA puede reaccionar con una cantidad aproximadamente
equimolecular de trimetilclorosilano, en un disolvente or-
gánico inerte sustancialmente anhidro, en presencia de tri-
etilamina, para formar el derivado monosililado de fórmu-
la:
20



25 Alternativamente, el 7-ADCA monosililado puede ser
preparado llevando a cabo la reacción de escisión del grupo
imino de la etapa (F) en presencia de un exceso por lo me-
nos aproximadamente molar de un compuesto silílico como el
definido en la etapa (C). En este método, el derivado mono-
30

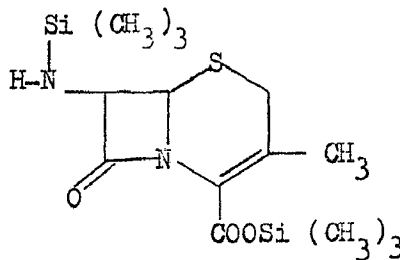


1 silfílico deseado puede ser preparado sin necesidad de aislar
primero el 7-ADCA.

5 Todavía otro método de preparación de 7-ADCA monosililado implica el someter el derivado iminoéter de la etapa (F) a alcoholisis y escisión térmica mientras se encuentra en presencia de un exceso por lo menos aproximadamente molar de un compuesto silfílico como el definido en la etapa (C). Este método también permite formar el derivado monosilfílico sin preparar primero y aislar el 7-ADCA.

10 El derivado disilfílico de 7-ADCA puede ser preparado de forma análoga a los procedimientos antes discutidos para la preparación del 7-ADCA monosililado. Así, el 7-ADCA formado durante la etapa (F) puede reaccionar con un exceso por lo menos dos molar aproximadamente de un compuesto silfílico como el definido en la etapa (C), en las mismas condiciones de reacción descritas al referirnos a la etapa (C) y a la preparación del 7-ADCA monosililado, es decir en un disolvente orgánico inerte sustancialmente anhidro y en presencia de una amina terciaria desactivante de los ácidos. Por ejemplo, el 7-ADCA puede reaccionar con trimetilclorosilano en cloruro de metileno, en presencia de trietilamina y en una proporción de alrededor de 2 moles de trimetilclorosilano por mol de 7-ADCA, para formar el 7-ADCA disililado de fórmula

25



30



1 Alternativamente, la etapa (F) de reacción de esci-
sión del grupo imino puede ser llevada a cabo en presencia
de un exceso por lo menos aproximadamente 2 molar de un
compuesto silílico como el definido en la etapa (C) para
5 formar el derivado disililado de 7-ADCA. Este método permi-
te formar el derivado disilílico deseado sin necesidad de
formar primero y aislar el 7-ADCA.

10 Todavía otro método de preparación de 7-ADCA disili-
lado consiste en someter el derivado iminoéter de la etapa
(F) a alcoholisis y escisión térmica mientras se encuentra
en presencia de un exceso por lo menos dos molar aproxima-
mente de un compuesto silílico como el definido en la eta-
pa (C). Este método también permite la preparación del de-
rivado disilílico deseado sin necesidad de aislar el 7-ADCA.

15 El 7-ADCA monosililado o disililado o un derivado
N-protégido del mismo puede ser después N-acilado con hi-
drocloruro de cloruro de fenilglicilo para formar cefalexina
sililada. Cualquier grupo sililo presente después de la
reacción de acilación es separado entonces de forma conven-
20 cional, por ejemplo por hidrólisis o alcoholisis, para pro-
ducir la cefalexina final deseada.

25 La patente belga nº 737.761 describe la N-acilación
con agentes acilantes convencionales de 7-ADCA monosililado
o disililado, que ha sido preparado por un método diferente
y más complicado. Ninguno de nuestros nuevos métodos de pre-
paración de 7-ADCA monosililado o disililado han sido des-
critos en esta referencia ni existe ninguna otra descrip-
ción de nuestra etapa de acilación con hidrocioruro de clo-
ruro, que es nueva y produce efectos superiores. La patente
30 inglesa nº 1.227.014 describe la N-acilación de ésteres
7-ADCA pero solamente se utilizan en este procedimiento los



1 ésteres 2,2,2-tricloroetílico, benciloximetílico, terc-butí-
lico, p-metoxi-3,5-dimetoxibencílico y p-metoxibencílico.

5 Aunque puede utilizarse cualquiera de los derivados
de fenilglicina comúnmente empleados para acilar 6-APA o
7-ACA o sus derivados, para acilar nuestro 7-ADCA monosili-
lado o disililado empleamos hidrocioruro de cloruro de fe-
nilglicilo como agente acilante. La etapa de acilación (H)
de nuestro procedimiento es nueva ya que no existe técnica
10 anterior que indique la acilación del 7-ADCA sililado con
agentes acilantes a base de hidroháluro de háluro de ácido.
El uso de nuestro proceso particular de acilación da lugar
a mayores rendimientos que cuando se utilizan agentes aci-
lantes convencionales.

15 Los disolventes útiles en la reacción de acilación
son conocidos por los expertos en la técnica y comprenden
disolventes orgánicos no acuosos inertes como tetrahidrofur-
ano, dimetilformamida, cloruro de metileno, cloruro de eti-
leno y acetonitrilo.

20 El intervalo de temperatura preferido para la etapa
de acilación está comprendido entre -20°C y $+70^{\circ}\text{C}$ aproxima-
damente. Sin embargo, la temperatura no es crítica y pueden
utilizarse temperaturas superiores o inferiores a las de
estos límites preferidos.

25 Aunque se produce cierta reacción cualquiera que sea
la proporción molar de sustancia reaccionante utilizada, con
objeto de obtener rendimientos máximos es preferible utili-
zar un exceso molar del agente acilante.

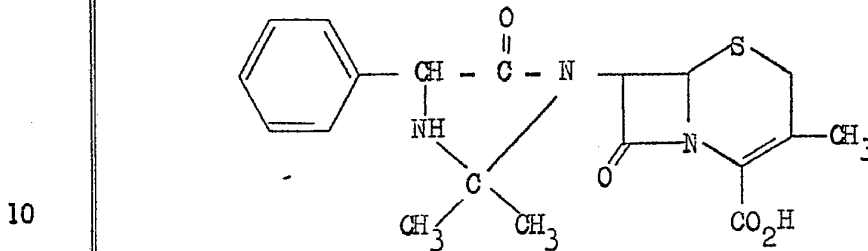
30 El éster silílico de cefalexina formado en la etapa
(H) puede ser tratado por hidrólisis o alcoholisis para se-
parar los grupos funcionales sililo y producir la cefalexina

16 SEP. 1974



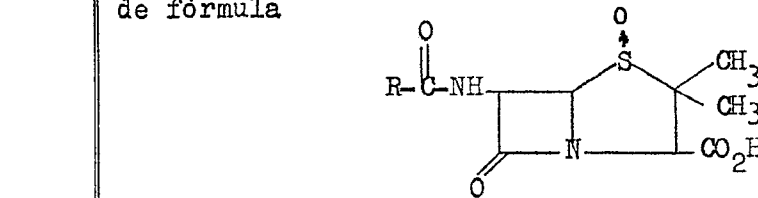
1 final deseada. Un método preferido de separación del grupo
sililo es tratar el producto de la etapa (H) con metanol o
5 con una mezcla de metanol y agua.

Esta invención también proporciona un procedimiento
5 mejorado para la preparación de hetacefalexina de fórmula



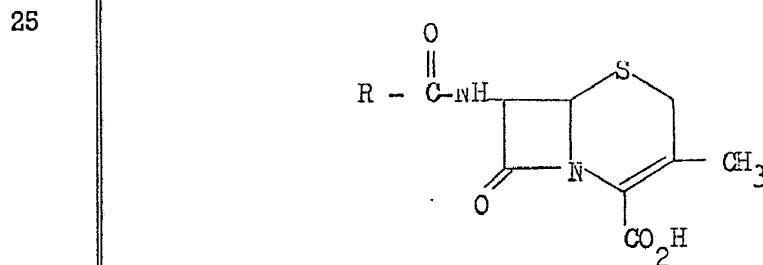
y sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de la mis-
ma, cuyo procedimiento comprende las etapas de

15 A) Oxidar una penicilina producida por fermentación
o una sal de la misma para producir un penicilinsulfóxido
de fórmula



20 donde R es la cadena lateral de una penicilina producida por
fermentación;

B) transponer dicho penicilinsulfóxido para producir
un compuesto de ácido cefalosporánico de fórmula



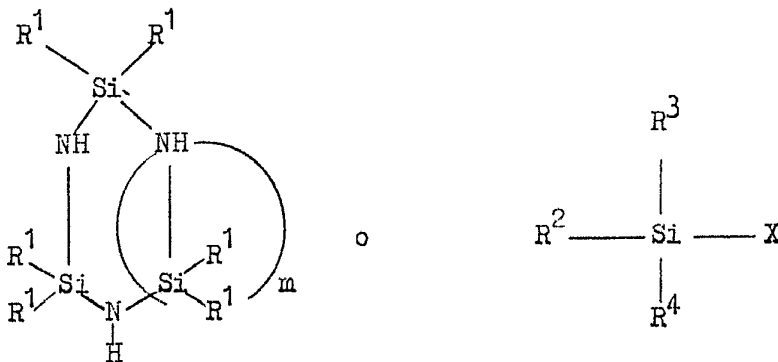


1

donde R es el definido anteriormente;

C) hacer reaccionar dicho compuesto de ácido cefalosporánico con un compuesto silílico de fórmula

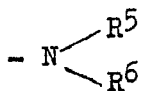
5



10

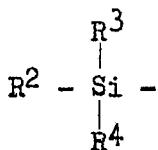
donde R², R³ y R⁴ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenilo, bencilo, tolilo o dimetilaminofenilo, siendo por lo menos uno de dichos grupos R², R³ y R⁴ distinto de halógeno o hidrógeno; R¹ es alquilo inferior; m es un número entero con un valor de 1 ó 2 y X es halógeno o

15



20

donde R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o



25

donde R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente, en condiciones anhidras, en un disolvente inerte y en presencia de una amina terciaria desactivante de ácidos, para formar el correspondiente éster silílico del compuesto de ácido cefalosporánico;

30

D) hacer reaccionar dicho éster silílico con un exce-



1 so de un agente halogenante en condiciones anhidras, en un
disolvente inerte y en presencia de una amina terciaria de-
sactivante de ácidos, para formar el correspondiente imino-
haluro;

5 E) hacer reaccionar con dicho iminohaluro un alcohol
seleccionado entre alcoholes alifáticos de 1 a 12 átomos de
carbono y alcoholes fenilalquílicos de 1 a 7 átomos de car-
bono alquílicos, para producir el correspondiente iminoéter;

10 F) escindir la unión imino de dicho iminoéter por
hidrólisis o alcoholisis para producir ácido 7-aminodesace-
toxicefalosporánico;

G) preparar el derivado monosilílico o disilílico de
ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico;

15 H) N-acilar dicho derivado monosilílico o disilílico
con un derivado de fenilglicina en presencia de acetona e

I) separar por hidrólisis o alcoholisis cualquier
grupo sililo para formar hetacefalexina o por conversión
posterior formar una sal de la misma no tóxica y farmacéuti-
camente aceptable;

20 cuyo procedimiento está caracterizado por que: (1) la etapa
de transposición (B) se lleva a cabo calentando la forma de
ácido libre del penicilinsulfóxido en un disolvente débilmen-
te básico, en presencia de un catalizador que comprende un
ácido fuerte, sólo o en combinación con una base nitrogenada
con un pK_b no inferior a 4; (2) el derivado monosilílico de
25 ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico se prepara por reac-
ción del producto ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de
la etapa (F) con aproximadamente una cantidad equimolecular
de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C)
o efectuando la reacción de hidrólisis o alcoholisis de la
30



1 etapa (F) en presencia de por lo menos alrededor de un ex-
ceso molar de un compuesto silílico como el definido en la
etapa (C) o sometiendo en la etapa (F) la unión imino del
5 iminoéter a alcoholisis y escisión térmica en presencia de
por lo menos alrededor de un exceso molar de un compuesto
silílico como el definido en la etapa (C); (3) el derivado
disilílico del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico se
prepara por reacción del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporá-
nico producido en la etapa (F) con 2 moles como mínimo de
10 un compuesto silílico como el definido en la etapa (C) por
mol de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico o efectuando
la reacción de hidrólisis o alcoholisis de la etapa (F) en
presencia de por lo menos alrededor de un exceso doble molar
de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C)
15 o sometiendo en la etapa (F) la unión imino del iminoéter
a alcoholisis y escisión térmica en presencia de por lo me-
nos un exceso doble molar de un compuesto silílico como el
definido en la etapa (C); y (4) la reacción de acilación
se lleva a cabo haciendo reaccionar el derivado monosilílico
o disilílico con hidrocloreuro de cloruro de fenilglicilo en
20 un sistema disolvente orgánico inerte no acuoso, en presen-
cia de un exceso de acetona, formando dicha acetona parte
de la mezcla de acilación, en cuyo caso se produce in situ
hetacefalexina sililada o, alternativamente, añadiendo la
acetona después de la acilación y aislamiento de la cefale-
25 xina sililada, en cuyo caso la hetacefalexina sililada se
forma en otra etapa discreta a partir de la cefalexina sili-
lada.

30 Por lo tanto, la hetacefalexina puede ser preparada
aislando en primer lugar la cefalexina sililada obtenida por



1 el procedimiento antes descrito y posteriormente haciendo
reaccionar dicha cefalexina sililada con un exceso de ace-
tona, preferiblemente a una temperatura comprendida entre
-20°C y 50°C y a un pH de 5 a 9 aproximadamente. Aunque se
5 produce cierta reacción cualquiera que sea la proporción
molar de sustancias reaccionantes utilizadas, para obtener
los rendimientos máximos es preferible emplear un exceso mo-
lar de la acetona. El pH de la mezcla de reacción debe ser
preferiblemente alrededor de 5 a 9 y todavía mejor encon-
10 trarse en la zona alcalina. El pH puede ser ajustado dentro
de este intervalo, si es necesario, por adición de una sus-
tancia alcalina como, por ejemplo, hidróxido sódico, carbo-
nato sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, hidró-
xido amónico, aminas orgánicas (v.g. trietilamina), etc. La
15 temperatura durante la reacción no es crítica. La reacción
transcurre satisfactoriamente a la temperatura ambiente y
puede ser acelerada por calefacción. Cualquier grupo silí-
lico se separa de la hetacefalexina sililada por hidrólisis
o alcoholisis con objeto de formar la hetacefalexina final
20 deseada.

Alternativamente, la hetacefalexina sililada puede
ser preparada in situ durante la etapa de acilación (H).
Así, el derivado monosilílico o disilílico de 7-ADCA puede
ser acilado con hidrocloreuro de cloruro de fenilglicilo en
un sistema disolvente orgánico no acuoso, inerte, en presen-
25 cia de un exceso molar de acetona. En este procedimiento,
se forma hetacefalexina sililada durante la etapa de acila-
ción sin necesidad de formar y aislar cefalexina sililada.
Una vez completada la reacción de acilación, cualquier grupo
30 silílico se separa por hidrólisis o alcoholisis para formar



1
5
10
15
20
25
30

la hetacefalexina final deseada.

Todavía en otro método de preparación de hetacefalexina, puede prepararse cefalexina en la forma descrita en las etapas (A) a (I) del nuevo procedimiento de obtención de cefalexina descrito previamente y después hacer reaccionar dicha cefalexina con un exceso molar de acetona para producir hetacefalexina. Las condiciones de reacción preferidas para este procedimiento son prácticamente iguales a las descritas anteriormente para preparar hetacefalexina sililada a partir de cefalexina sililada, es decir una temperatura comprendida aproximadamente entre -20°C y 50°C y un pH alrededor de 5 a 9.

La cefalexina o la hetacefalexina preparadas de acuerdo con esta invención pueden ser convertidas, si se desea, por métodos conocidos en sales de las mismas no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico (2) por transposición de sulfóxido ácido de la penicilina V (1)

Se prepara el complejo piridina-di(ácido fosfórico) (PDPA) de la siguiente forma: Se agregan poco a poco 7,9 g (0,10 moles) de piridina a una solución agitada y enfriada con hielo de 23,0 g de ácido ortofosfórico al 85 % (0,20 moles) en 100 ml de tetrahidrofurano. El sólido blanco precipitado se recoge por filtración, se lava con tetrahidrofurano y éter y se seca a vacío sobre P_2O_5 . Rendimiento: 25,4 g (92 %).

Se calienta a reflujo en un baño de aceite, durante



1 8 horas, una mezcla de 18,3 g (0,050 moles) de sulfóxido de
penicilina V, 1,38 g (0,005 moles) de PDPA y 300 ml de dioxano anhidro. El dioxano a reflujo se hace pasar a través
5 de tamices moleculares Linde 4A (alrededor de 100 g) en un
aparato Soxhlet antes de devolverlos al matraz. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se trata con
una mezcla de 200 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua.
La capa de acetato de etilo se extrae con 60 ml de solución
acuosa 1 N de bicarbonato sódico. El extracto en bicarbonato se enfría y acidula con ácido clorhídrico diluido. El precipitado
10 semisólido se extrae con 125 ml de acetato de etilo. Esta solución se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a sequedad dando 14,0 g de una espuma sólida amarilla.
Por espectroscopía RMN, utilizando ácido o-toluico como patrón interno, la cantidad de producto deseado se calcula en
15 6,30 g (36 %). A una solución fría del producto crudo en 25 ml de metanol se añaden 7,9 g (0,040 moles) de dibencilamina. Después de agregar algunos cristales de siembra,
cristaliza fácilmente la sal de dibencilamina de (2). Después de enfriar durante la noche a -15°C , se recoge el sólido por filtración y se lava sucesivamente con metanol
20 frío y éter. Se obtienen 7,5 g (28 %) de un sólido blanco esponjoso, p.f. $135-136^{\circ}$ (desc.). El espectro infrarrojo de esta sal es superponible con el de la sal de dibencilamina
de una muestra auténtica de (2) (p.f. $141-142^{\circ}$ (desc.)), después de recristalización en metanol).
25

La sal de dibencilamina se agita brevemente con 75 ml de acetato de etilo y 30 ml de ácido clorhídrico 1 N. De esta mezcla cristaliza hidrocloreuro de dibencilamina que se recoge por filtración y se seca (2,5 g, 78 %). La capa
30



1 de acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico y se
concentra hasta un volumen de 20 ml aproximadamente. Cris-
taliza rápidamente un sólido blanco que se recoge por fil-
tración después de enfriar; rendimiento: 4,1 g (24 %), p.f.
5 173-175°C (desc.); $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3450 (NH), 1760 (carbonilo de
 β -lactama), 1730 (carbonilo de amida) y 1670 cm^{-1} (carbo-
xilo). Los espectros infrarrojo y RMN son superponibles con
los de una muestra auténtica de (2), p.f. 177-178° (desc.),
preparada a partir de cloruro de fenoxiacetilo y ácido 7-
aminodesacetoxicefalosporánico.

10

EJEMPLO 2

Transposición de sulfóxido ácido de penicilina V (1) a
ácido 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico (2) ba-
jo condiciones variadas

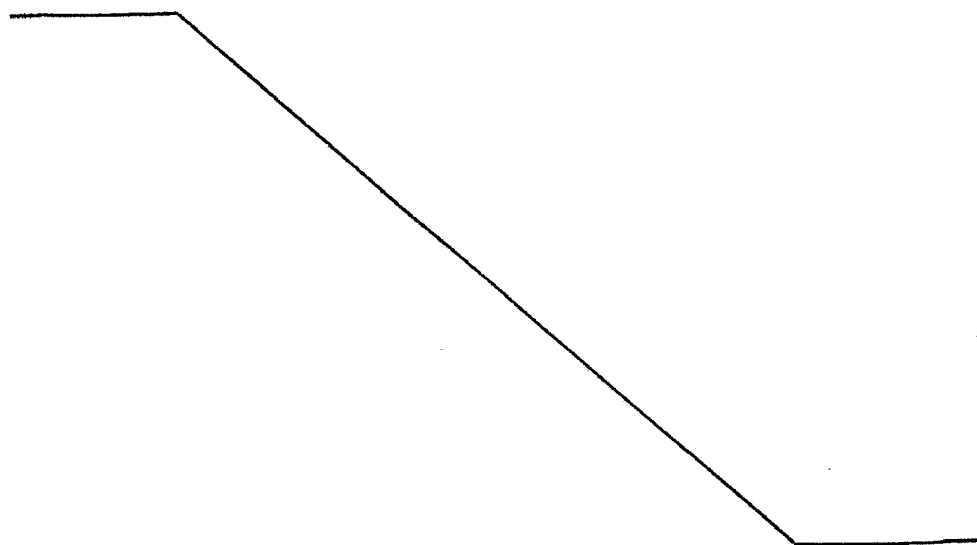
15

Se repite lo esencial del Ejemplo 1 utilizando condi-
ciones variables, tales como 1) proporciones diferentes del
sulfóxido y del catalizador ácido; 2) disolventes distintos;
3) tiempos de reacción diferentes; 4) con o sin desecador y
5) temperaturas de reacción diferentes para obtener los re-
sultados indicados a continuación:

20

25

30



-42- *Par* 130 S

Acido 7-(ferroxiacetamido)desacetoxicefalosporánico por transposición de sulfóxido de penicilina V

Exp. nº	Milimoles de (1)	Catalizador (moles)	Desecante	Disolvente	Tempera- tura de reacción	Tiempo de re- acción	Rendimiento de (2)		
							Real (por RMN)	Aislado como sal (C ₂ H ₅) ₂ NH	Aislado (como cristales pu ros)
1	10	DDP (0,05)	tamices moleculares	dioxano	reflujo	3	14	9	
2	"	" (0,2)		"		3	21	15	
3	"	" (0,1)		"		1	9	6	
4	"	" (0,1)		"		2	15	9	
5	"	" (0,1)		"		3	17	11	
6	"	" (0,1)		"		4	18	15	
7	"	" (0,1)		"		5e	22	17	
8	"	" (0,1)		"		3	14	7	14
9	50	" (0,1)		"		4	21	17	17
10	"	" (0,1)		metil-iso butil-cetona		3	21	23	17
11	10	DDP (0,1)		dioxano		3	24	14	
12	"	" (0,1)		"		5	22	18	
13	"	" (0,1)		metil-iso butil-cetona		3e	15	11	
14	"	" (0,1)		dioxano		5e	19	13	
15	"	DDP (0,1)+		"		5	13	9	
16	50	DDP (2,0)		"		4	23	22	17
17	10	DDP (0,1)		"		4	3,5	1	
18	"	pir. TsOH (0,1)		"		3	7	5,5	
19	10	pir. H ₃ PO ₄ (0,1)		"		3	10	6	
20	"	pir. H ₃ PO ₄ (0,1)		"		8	23	13	
21	10	PDA (0,1)		"		8	28	23	
22	50	PDA (0,1)		"		8	36	28	24

1

Acido 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico por transpo

	Exp. nº	Milimoles de (1)	Catalizador (moles)	Desecante	Disolvente	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción
5	1	10	DDP (0,05)	tamices moleculares	dioxano	reflujo	3
	2	"	" (0,2)		"		3
	3	"	" (0,1)		"		1
	4	"	" (0,1)		"		2
10	5	"	" (0,1)		"		3
	6	"	" (0,1)		"		4
	7	"	" (0,1)		"		5e
	8	"	" (0,1)		"		3
	9	50	" (0,1)		"		4
15	10	"	" (0,1)		metil-iso butil-cetona		3
	11	10	MDP (0,1)		dioxano		3
	12	"	" (0,1)		"		5
	13	"	" (0,1)		metil-iso butil-cetona		3e
20	14	"	" (0,1)		dioxano		5e
	15	"	MDP (0,1)+ TMOF (2,0)		"		5
	16	50	MDP (0,1)		"		4
25	17	10	pir. (0,1)		"		4
	18	"	pir. TsOH (0,1)		"		3
	19	10	pir. H ₃ PO ₄ (0,1)		"		3
	20	"	pir. H ₃ PO ₄ (0,1)		"		8
	21	10	PDPA (0,1)		"		8
30	22	50	PDPA (0,1)		"		8

- 42 - Bui



Acetoxicefalosporánico por transposición de sulfóxido de penicilina V

Rendimiento de (2)

Reactante	Disolvente	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	Real (por RMN)	Aislado como sal $(\text{OCH}_2)_2\text{NH}$	Aislado (como cristales puros)
Acetoxicefalosporánicos cíclicos	dioxano	reflujo	3	14	9	
	"		3	21	15	
	"		1	9	6	
	"		2	15	9	
	"		3	17	11	
	"		4	18	15	
	"		5e	22	17	
	"		3	14	7	
	"		4	21	17	14
	metil-iso butil-cetona		3	21	23	17
	dioxano		3	24	14	
	"		5	22	18	
	metil-iso butil-cetona		3e	15	11	
	dioxano		5e	19	13	
	"		5	13	9	
	"		4	23	22	17
	"		4	3,5	1	
"		3	7	5,5		
"		3	10	6		
"		8	23	13		
"		8	28	23		
"		8	36	28	24	

- 43 - 3a
16 SEP.



Exp. nº	Milimoles de (1)	Catalizador (moles)	Desecante	Disolvente	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	Rendimiento de (2)		Aislado (como cristales puros)
							Real (por FAN)	Aislado como sal (OCH ₂) ₂ NH	
23	10	H ₃ PO ₄ (0,1)		dioxano	reflujo	8	12	8	
24	50	P ₂ O ₅ (0,4)		"	"	8	22	22	
25	2,7	ninguno		"	"	4	0	-	
26	50	ninguno		"	"	7,5	0	-	
27	10	FDPA ^a	tamices moleculares ^b	dioxano ^c	"	2	12	10	
28	10	"	"	"	"	4	25	19	
29	50	"	ninguno	"	"	8	30	22,5	20
30	10	"	Ac ₂ O	"	"	4	25	19,5	-
31	50	"	Ac ₂ O	"	"	6	27,5	22	-
32	50	"	Ac ₂ O	"	"	8	26	23,5	18
33	10	"	Ac ₂ O	"	"	8	22	20	
34	10	"	ninguno	"	130-135°	1	20	14,5	
35	10	"	Ac ₂ O	"	130-135°	1	21	17	
36	10	"	Ac ₂ O	diglima	105-110°	2,5	23	20	
37	50	"	ninguno	"	110-115°	2	19,5	17	
38	10	"	Ac ₂ O	"	125-130°	1	27	25	
39	10	"	Ac ₂ O	"	125-130°	1	18	12,5	
40	10	"	ninguno	"	125-130°	1	22,5	14,5	
41	10	"	Ac ₂ O	"	135 ± 2°	1	14	11,5	
42	10	"	ninguno	"	135 ± 2°	1	30	15,5	
43	10	"	Ac ₂ O	"	140-145°	0,5	23	23	
44	10	pir. H ₃ PO ₃	tamices moleculares	dioxano	reflujo	5	10	7	
45	50	H ₃ PO ₄	ninguno	"	"	16	15	15	6,5
46	10	H ₂ IO ₂	tamices moleculares	"	"	4	2	2	
47	10	pir. ácido oxálico	"	"	"	8	3	3	

1

5

10

15

20

25

50

	Exp. nº	Milimoles de (1)	Catalizador (moles)	Desecante	Disolvente	Temperatura de reacción	Ti de ac
1							
5	23	10	H ₃ PO ₄ (0,1)	↓	dioxano	reflujo	
	24	50	P ₂ O ₅ (0,4)		"		
	25	2,7	ninguno		"		
	26	50	ninguno		"		
	27	10	FDPA ^a		tamices moleculares ^b	dioxano ^c	"
10	28	10	"	"	"	"	
	29	50	"	ninguno	"	"	
	30	10	"	Ac ₂ O	"	"	
	31	50	"	Ac ₂ O	"	"	
	32	50	"	Ac ₂ O	"	"	
15	33	10	"	Ac ₂ O	"	"	
	34	10	"	ninguno	"	130-135°	
	35	10	"	Ac ₂ O	"	130-135°	
	36	10	"	Ac ₂ O	diglima	105-110°	
	37	50	"	ninguno	"	110-115°	
20	38	10	"	Ac ₂ O	"	125-130°	
	39	10	"	Ac ₂ O	"	125-130°	
	40	10	"	ninguno	"	125-130°	
	41	10	"	Ac ₂ O	"	135 ± 2°	
	42	10	"	ninguno	"	135 ± 2°	
25	43	10	"	Ac ₂ O	"	140-145°	
	44	10	pir. H ₃ PO ₃	tamices moleculares	dioxano	reflujo	
	45	50	H ₃ PO ₄	ninguno	"	"	
	46	10	H ₂ IO ₂	tamices moleculares	"	"	
	47	10	pir. ácido oxálico	"	"	"	
30							

-43-Bu

16 SEP. 1949



Rendimiento de (2)

Secante	Disolvente	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	Real (por RMN)	Aislado como sal $(\text{OCH}_2)_2\text{NH}$	Aislado (como cristales puros)
↓	dioxano	reflujo	8	12	8	
	"	↓	8	22	22	
	"		4	0	-	
	"		7,5	0	-	
res mole- res ^b	dioxano ^c	"	2	12	10	
"	"	"	4	25	19	
uno	"	"	8	30	22,5	20
	"	"	4	25	19,5	-
	"	"	6	27,5	22	-
	"	"	8	26	23,5	18
	"	"	8	22	20	
uno	"	130-135°	1	20	14,5	
	"	130-135°	1	21	17	
	diglima	105-110°	2,5	23	20	
uno	"	110-115°	2	19,5	17	
	"	125-130°	1	27	25	
	"	125-130°	1	18	12,5	
uno	"	125-130°	1	22,5	14,5	
	"	135 ± 2°	1	14	11,5	
uno	"	135 ± 2°	1	30	15,5	
	"	140-145°	0,5	23	23	
res mole res uno	dioxano	reflujo	5	10	7	
	"	"	16	15	15	6,5
res mole res "	"	"	4	2	2	
	"	"	8	3	3	

44- Ans

Rendimiento de (2)

Exp. n°	Milimoles de (1)	Catalizador (moles)	Desecante	Disolvente	Temperatura de reacción	Tiempo de acción	Real (por RTR)	Aislado como sal (β CH ₂ /2NH)	Aislado (como cristales puros)
48	10	pir. o-NO ₂ -o-OO ₂ H	tamices moleculares ninguno	dioxano	reflujo	4	2	1,5	
49	10	p-NH ₂ /SO ₃ H	ninguno	"	"	16	5	5	
50	10	PDPA	ninguno	DMF	105-110°	2,25	3	3	
51	10	PDPA	ninguno	THF	reflujo				
52	10	PDPA	ninguno	metil-iso-butil-cetona	"	3	10	10	
53	10	PDPA	MgSO ₄	dioxano	"	4	8	5	
54	10	PDPA	B ₂ O ₃	"	"	4	5	3	
55	10	PDPA	CuSO ₄	"	"	4	0	0	
56	10	$\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$	tamices moleculares	"	"	10	16	11	
57	10	$\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$	"	"	"	8	15	9	
58	10	Et ₃ N.2H ₃ PO ₄	"	"	"	6	2	2	
59	10	2-picolina.2H ₃ PO ₄	"	"	"	8	12,5	9,5	
60	10	4-picolina.2H ₃ PO ₄	"	"	"	5	19,5	14	
61	10	quinoleína.2H ₃ PO ₄	"	"	"	8	26	19,5	
62	10	quinoleína.2H ₃ PO ₄	Ac ₂ O	"	"	8	21	18,5	20
63	50	quinoleína.2H ₃ PO ₄	ninguno	"	"	8	25	23	
64	10	isocinoleína.2H ₃ PO ₄	Ac ₂ O	"	"	8	20,5	14	
65	100	PDPA	ninguno	"	"	8	20	20	18

a. PDPA: complejo de piridina-di(ácido fosfórico); en todas las experiencias se utilizaron 0,1 equivalentes molares de catalizador.

b. En todas las experiencias con tamices moleculares (Linde 4A, alrededor de 2 g por milimol de sulfóxido) el desecante se colocó en un Soxhlet; los otros agentes desecantes (2 equivalentes molares) formaban parte de la mezcla de reacción.

c. Se emplearon soluciones 0,17 N, excepto en la experiencia 65 que era 0,20 M.

d. El dioxano empleado en esta experiencia no fue destilado de LiAlH₄ sino solamente pasado a través de alúmina.

e. Sin desecante.

f. TMO = Ortoformiato de trimetilo
 Piridina-di(ácido fosfórico)
 Diclolorometilfosfonato de monopiridinio (MDP)

Diclolorometilfosfonato de dipiridinio (DDP)
 p-Toluenesulfonato de piridinio (pir., TSOH)
 Piridina (pir.)

1

5

10

15

20

25

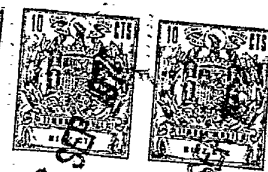
30

Exp. n°	Milimoles de (1)	Catalizador (moles)	Desecante	Disolvente	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción
48	10	pir. o-NO ₂ -o-OO ₂ H	tamices moleculares	dioxano	reflujo	
49	10	p-NH ₂ /SO ₃ H	ninguno	"	"	1
50	10	PDPA	ninguno	DMF	105-110°	
51	10	PDPA	ninguno	THF	reflujo	
52	10	PDPA	ninguno	metil-iso butil-cetona	"	
53	10	PDPA	MgSO ₄	dioxano	"	
54	10	PDPA	B ₂ O ₃	"	"	
55	10	PDPA	CuSO ₄	"	"	
56	10	ØN(CH ₃) ₂ .2H ₃ PO ₄	tamices moleculares	"	"	
57	10	ØNH ₂ .2H ₃ PO ₄	"	"	"	
58	10	Et ₃ N.2H ₃ PO ₄	"	"	"	
59	10	2-picolina.2H ₃ PO ₄	"	"	"	
60	10	4-picolina.2H ₃ PO ₄	"	"	"	
61	10	quinoleína.2H ₃ PO ₄	"	"	"	
62	10	quinoleína.2H ₃ PO ₄	Ac ₂ O	"	"	
63	50	quinoleína.2H ₃ PO ₄	ninguno	"	"	
64	10	isoquinoleína.2H ₃ PO ₄	Ac ₂ O	"	"	
65	100	PDPA	ninguno	"	"	

- a. PDPA: complejo de piridina-di(ácido fosfórico); en todas las experiencias de catalizador.
- b. En todas las experiencias con tamices moleculares (Linde 4A, alredecante se colocó en un Soxhlet; los otros agentes desecante la mezcla de reacción.
- c. Se emplearon soluciones 0,17 M, excepto en la experiencia 65 que
- d. El dioxano empleado en esta experiencia no fue destilado de LiAlH₄.
- e. Sin desecante.
- f. TMO = Ortoformiato de trimetilo
 Piridina-di(ácido fosfórico)
 Diclorometilfosfonato de monopiridinio (MDP)

Diclo.
p-Tol
Pirid

44- Am



Rendimiento de (2)

Reactante	Disolvente	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	Real (por RMN)	Aislado como sal $(\text{OCH}_2)_2\text{NH}$	Aislado (como cristales puros)
Amices moleculares	dioxano	reflujo	4	2	1,5	
ninguno	"	"	16		5	
ninguno	DMF	105-110°	2,25		3	
ninguno	THF	reflujo				
ninguno	metil-iso butil-cetona	"	3	10	10	
SO_4	dioxano	"	4	8	5	
2O_3	"	"	4	5	3	
SO_4	"	"	4		0	
Amices moleculares	"	"	10	16	11	
"	"	"	8	15	9	
"	"	"	6	2	2	
"	"	"	8	12,5	9,5	
"	"	"	5	19,5	14	
"	"	"	8	26	19,5	
Ac_2O	"	"	8	21	18,5	
ninguno	"	"	8	25	23	20
Ac_2O	"	"	8	20,5	14	
ninguno	"	"	8		20	18

ácido fosfórico); en todas las experiencias se utilizaron 0,1 equivalentes molares (Amices moleculares (Linde 4A, alrededor de 2 g por milimol de sulfóxido) el de Oxhlet; los otros agentes desecantes (2 equivalentes molares) formaban parte de excepto en la experiencia 65 que era 0,20 M. experiencia no fue destilado de LiAlH_4 sino solamente pasado a través de alúmina.

Diclorometilfosfonato de dipiridinio (DDP)
 p-Toluensulfonato de piridinio (pir., TsOH)
 Piridina (pir.)

co) Monopiridinio (MDP)



EJEMPLO 3

Transposición de (1) a sal de dibencilamina de (2)

1
5
10
15
20
25
30

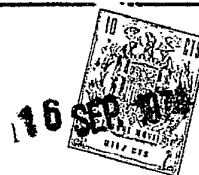
Se agita una mezcla de 18,3 g (0,05 moles) de sulfóxido de penicilina V y 2,84 g (0,02 moles) de P_2O_5 con 300 ml de dioxano y se calienta a reflujo en un baño de aceite durante 8 horas. Después la mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con dioxano. Los filtrados combinados se concentran y el residuo se recoge en 100 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 50 ml de agua cada vez. Después de secar sobre sulfato magnésico, se separa el disolvente obteniéndose 15,3 g de una espuma pardo amarillenta. Una muestra mezclada con ácido o-toluico se analiza por espectroscopía RMN indicando un rendimiento de 22 % de (2). El producto (2) crudo se convierte después en la sal de dibencilamina pura de (2) de la siguiente forma. Se disuelven 14,8 g de la espuma en 35 ml de metanol y se añaden 7,9 g (0,04 moles) de dibencilamina. Después de enfriar durante la noche a $-10^{\circ}C$, se filtra el precipitado resultante, se lava con una pequeña cantidad de metanol frío y se seca para dar 5,8 g (22 %) de un sólido de color claro; p.f. 135-136° (desc.). El sólido es identificado como la sal de dibencilamina de ácido 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico.

EJEMPLO 4

Transposición de (1) a (2)

25
30

Se agita a $110-115^{\circ}$, durante 2 horas, una mezcla de 18,3 g (0,050 moles) de sulfóxido de penicilina V, 1,38 g (0,005 moles) de PDPA y 300 ml de éter bis(2-metoxietílico) (diglima). La mezcla de reacción se trabaja como en la Experiencia 3 para dar 4,75 g (17 %) de la sal de dibencilamina,



1 p.f. 130-134° (desc.) de la que se aislan 1,75 g (10 %) de
ácido 7-(fenoxiacetamido)-desacetoxicefalosporánico, p.f.
168-170° (desc.).

EJEMPLO 5

Transposición de (1) a (2)

5 Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de
18,3 g (0,050 moles) de sulfóxido de penicilina V, 0,49 g
de ácido ortofosfórico al 85 % (0,0043 moles) y 300 ml de
dioxano. La mezcla de reacción se trabaja como en la Expe-
riencia 3 para dar 4,0 g (15 %) de la sal de dibencilamina,
10 p.f. 130-132° (desc.) de la que se aislan 1,13 g (6,5 %) de
ácido 7-(fenoxiacetamido)-desacetoxicefalosporánico; p.f.
172-173° (desc.).

EJEMPLO 6

Transposición de (1) a (2)

15 Se calienta a reflujo durante 8 horas una mezcla de
18,3 g (0,050 moles) de sulfóxido de penicilina V, 0,65 g
(0,0050 moles) de quinoleína, 0,98 g de ácido ortofosfórico
al 85 % (0,0085 moles) y 300 ml de dioxano. La mezcla de
reacción se trabaja como en la Experiencia 3 para dar 6,3 g
20 (23 %) de la sal de dibencilamina, p.f. 135-136° (desc.),
de la que se aislan 3,5 g (20 %) de ácido 7-(fenoxiacetami-
do)desacetoxicefalosporánico, p.f. 174-175° (desc.).

EJEMPLO 7

Transposición de sulfóxido ácido de penicilina V a ácido
25 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico

Se añaden 123,0 g (0,866 moles) de P₂O₅ a 5,0 litros
de dioxano seco y después se agregan 47,0 ml (2,60 moles)
de agua desionizada y 27,4 ml de piridina. La suspensión se
agita y se lleva a reflujo. A la suspensión a reflujo se

30



1 añade continuamente, a velocidad constante, una solución en
dioxano formada por 1000 g (2,60 moles) de monohidrato de
sulfóxido de penicilina V en 10 litros de dioxano, lo que
5 dura 8 horas. Una vez completada la reacción (por cromato-
grafía en capa delgada), la suspensión se enfría a 30-50° y
después se filtra y lava con dioxano para completar la trans-
ferencia de materiales. Se combinan el filtrado y las aguas
de lavado y el volumen se reduce a vacío para separar la ma-
10 yor parte del dioxano. Se añaden 10,0 litros de cloruro de
metileno (MeCl₂) al aceite y se agita la solución. Se añaden
15 litros de agua desionizada a la solución en MeCl₂ y las
fases se agitan bien. El pH debe ser ajustado a 1,8 con HCl.
Se separan las fases y la fase acuosa se desprecia. El MeCl₂
rico en sustancia se agita y se añaden 15,0 litros de agua
15 desionizada. A la mezcla agitada se añaden 460 g (5,5 moles)
de bicarbonato sódico. El pH se ajusta a 8,3-8,4 con NaOH
al 10 % y las fases se agitan durante 15-20 minutos (20°C),
despreciándose la fase de cloruro de metileno. Se agita la
fase acuosa y se añaden 10,0 litros de cloruro de metileno
20 limpio, ajustándose el pH a 1,8 con HCl 6 N. Se agitan las
fases durante 15 minutos y la capa de cloruro de metileno
rica en sustancia se separa y conserva. Se realiza una se-
gunda extracción de la fase acuosa con 5 litros de MeCl₂.
Las fases desaguadas combinadas de MeCl₂ se secan. La solu-
25 ción de cloruro de metileno se libera de este último por des-
tilación a vacío en un vidrio. El rendimiento es de 400 g
de un compuesto que por IR, RMN y valoración yodométrica re-
sulta ser ácido 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico
puro.

30



EJEMPLO 8

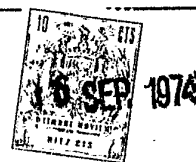
Transposición de sulfóxido ácido de penicilina V a sal de dibencilamina de ácido 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico

Se agitan y calientan a reflujo durante 6 horas en un baño de aceite, a unos 135°, 18,3 g (0,05 moles) de sulfóxido de penicilina V, 0,40 g (0,005 moles) de piridina y 3 g de una solución al 85 % de ácido ortofosfórico (0,026 moles) en 300 ml de dioxano anhidro. Después se separa el disolvente, se añaden 100 ml de acetato de etilo al residuo y la solución se lava dos veces con 50 ml de agua cada vez. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa con lo que se obtienen 17 g de una espuma pardo amarillenta. La espuma se disuelve en 35 ml de metanol y se añaden 7,9 g (0,040 moles) de dibencilamina y la mezcla resultante se enfría durante 1 hora a una temperatura comprendida entre -10° y -15°. El precipitado resultante se filtra, se lava con metanol frío y se seca, obteniéndose 7,6 g (28,2 %) de un sólido de color pardo claro, p.f. 133-135°C (desc.).

EJEMPLO 9

Preparación de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (ácido 7-amino-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico) (3) a partir de ácido 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico (ácido 7-(fenoxiacetamido)-3-metilcef-3-em-4-carboxílico) (2)

Una solución de 0,65 g (6,0 milimoles) de trimetilclorosilano en 5 ml de CH₂Cl₂ se agrega gota a gota a lo largo de 3,5 minutos a una mezcla agitada de 1,74 g (5,0 milimoles) de (2), 0,50 g (5,0 milimoles) de trietilamina y 1,2 g (10,0 milimoles) de N,N-dimetilanilina en 30 ml de CH₂Cl₂ a la temperatura ambiente, con agitación. Se agita la



1 mezcla durante 30 minutos más y después se enfría a -55°C .
Se añaden 1,15 g (5,5 milimoles) de pentacloruro de fósforo
y la temperatura se mantiene a -40° agitando durante 2 ho-
5 ras, después se enfría de nuevo a -60°C y se añaden rápida-
mente, a lo largo de 3 minutos, 15 ml de alcohol metílico y
0,3 g de dimetilanilina (la temperatura sube a -50°C). La
mezcla resultante se agita a $-40 \pm 4^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas y se
vierte sobre una mezcla enfriada con hielo de 25 ml de agua
y 12 ml de metanol, con agitación. El pH de la mezcla agita-
10 da se ajusta a 3,5 (inicialmente es 1) con carbonato amóni-
co. La mezcla se enfría bajo refrigeración durante 18 horas
y el precipitado sólido se recoge por filtración. El sólido
se lava con porciones de aproximadamente 15 ml de agua de
hielo (dos veces), metanol (dos veces) y éter. El sólido se
15 seca a vacío sobre P_2O_5 para dar 0,83 g (78 %) de un sólido
cristalino blanco que resulta ser idéntico a una muestra
(3) auténtica.

EJEMPLO 10

Acilación de 7-ADCA disililado para producir cefalexina

20 A una mezcla fría y agitada de 2,14 g (0,01 moles)
de 7-ADCA, 2,02 g (0,02 moles) de trietilamina y 1,34 g
(0,011 moles) de N,N-dimetilanilina en 25 ml de cloruro de
metileno se añaden 2,28 g (0,021 moles) de trimetilclorosil-
lano en 5 ml de cloruro de metileno de forma que la tempe-
25 ratura de reacción permanezca por debajo de 10°C . Al cabo
de 2 horas a $5-10^{\circ}\text{C}$, la mezcla se enfría a 0°C y se añaden
poco a poco 2,16 g (0,0105 moles) de cloruro de fenilglici-
lo.HCl. Se continúa agitando durante 2 horas a $0-5^{\circ}\text{C}$, se
añaden gota a gota 1,6 g (0,05 moles) de metanol y al cabo
30 de 15 minutos la mezcla se concentra a sequedad. El sólido



1 blanco resultante (9,3 g) se agita con 20 ml de agua fría.
El pH de la solución se ajusta a 4,5 con amoniaco concentra-
do y la mezcla se deja a 0° durante 3 horas y se filtra. Se
lava el sólido con agua de hielo, acetona y éter y se seca
5 a vacío sobre P₂O₅. Peso: 2,3 g (66 %), p.f. 165-167° (desc.),
[α]_D²³ + 128,8° (c, = 1,56 en AcOH); [α]_D²⁵ + 118,2° (c = 1,54
en HCl 1 N). Los espectros IR y RMN confirman que el compues-
to es cefalexina sustancialmente pura.

EJEMPLO 11

10 Preparación de ácido di(trimetilsilil)-7-aminodesacetoxice-
falosporánico

Se añaden lentamente 2,4 g (0,022 moles) de trimetil-
clorosilano en 5 ml de cloruro de metileno seco a una mezcla
agitada y fría (baño de hielo) de 2,14 g (0,01 moles) de
15 7-ADCA y 2,22 g (0,022 moles) de trietilamina en 25 ml de
cloruro de metileno seco, a una velocidad suficiente para
mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo
de 10°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando
a 5-10°C durante 2 horas más y la mezcla de reacción se con-
centra a vacío. Al residuo se añaden 30 ml de n-hexano y la
mezcla se agita y filtra. El filtrado se concentra a pre-
sión reducida y se obtienen 3,1 g (88 %) de un aceite que
solidifica al rascar las paredes de la vasija. El sólido se
disuelve en la cantidad mínima de hexano y se enfría, con lo
que se forman unos cristales blancos sedosos. Una parte se
25 centrifuga y se encuentra que el sólido tiene un punto de
fusión de 64-80°C. El espectro IR y el espectro RMN (benceno)
del compuesto concuerdan con la estructura atribuída. El
compuesto es bastante soluble en benceno y n-hexano.

30



EJEMPLO 12

Preparación de ácido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-metilcef-
3-em-4-carboxílico

A. Preparación in situ del derivado monosilílico de 7-ADCA

Se agregan 1000 g (4,67 moles) de 7-ADCA a 20 litros de cloruro de metileno seco (MeCl_2), K.F. H_2O ($\leq 0,01\%$). Se agita la suspensión, se añaden 425 g (2,67 moles) de hexametildisilazano y se hace burbujear nitrógeno gaseoso a través de la suspensión por inmersión del capilar. La suspensión se calienta a reflujo, consiguiéndose una disolución completa al cabo de 4 horas de reacción aproximadamente.

B. Preparación de cefalexina a partir de 7-ADCA monosililado

La solución anterior se enfría a 10°C y a la mezcla de reacción se añaden 782 ml de DMA.HCl (al 30 % en MeCl_2), seguido de 627 ml (4,95 moles) de DMA. La solución se enfría a 0°C y se agregan 1,020 g (4,95 moles) de hidrocloruro de cloruro de fenilglicilo. La suspensión se agita a 0°C durante 1 hora. Después la temperatura se lleva a $24-25^\circ\text{C}$ y se mantiene durante unas 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añaden 282 ml (7,0 moles) de metanol seco. La reacción se calienta a 20°C y comienza a separarse una fase oleosa. A la mezcla de reacción se añaden 30,0 litros de agua fría y se agitan las fases hasta que el aceite se disuelve en la fase acuosa. Se ajusta el pH a 2,3-2,6 con TEA. Se separa la fase de cloruro de metileno y la fase acuosa se extrae tres veces con 30 litros de MeCl_2 cada vez. El MeCl_2 se concentra a vacío hasta un volumen de 10 litros. Se agita la solución, se añaden 10 litros de acetonitrilo y se calienta la solución a 40°C . El pH se ajusta con TEA a 4,5. Se filtra la suspensión y después la torta se seca a



1 50°C. Se obtiene un peso de 1300-1400 g (rendimiento: 80-86 %) de cefalexina.

EJEMPLO 13

Preparación de derivados mono- y di-sililados de 7-ADCA

5 Se agitan 4,2 g de fenoxiacetamido-desacetoxicefalosporina en 90 cc de cloruro de metileno y se añaden 2,1 cc de trietilamina seguidos de 7,0 cc de DMA. Se enfría la solución a 10°C y se añaden 3,1 cc de trimetilclorosilano a una temperatura inferior a 25°C. La mezcla de reacción se enfría a -40°C y se añaden 4,9 g de PCl₅. La mezcla de reacción se mantiene a -40°C durante 2 horas y después se enfría a -70°C. Se añaden 125 cc de metanol y se deja ascender la temperatura a 38°C a lo largo de 4 horas. Se separan los disolventes por destilación a vacío a 20°C y el residuo se disuelve de nuevo en 30 cc de cloruro de metileno. Después se añaden 3,33 g de trietilamina a 0-10°C, seguidos de 3,6 g de trimetilclorosilano a 5-10°C. Se continúa agitando durante 2 horas a 10-15°C. Después se añaden 30 cc de n-hexano y se filtra la mezcla. El filtrado se concentra hasta un residuo bajo presión reducida y después de raspar las paredes y triturar con hexano se obtienen 3,1 g de un sólido, p.f. 64-80°C. Los espectros RMN e IR concuerdan con la estructura atribuída al di-(trimetilsilil)-7-ADCA. También se destila una pequeña cantidad del sólido a 140°/0,1 mm para dar una goma viscosa que solidifica al raspar las paredes de la vasija y cuyos espectros IR y RMN concuerdan con la estructura atribuída. El compuesto es muy soluble en benceno, CH₂Cl₂ y hexano. Si se desea el derivado monosililado, entonces se añaden 1,45 g de dimetilclorosilano en lugar de los 3,6 g de TMS y el producto se trata de forma similar a excepción

10

15

20

25

30

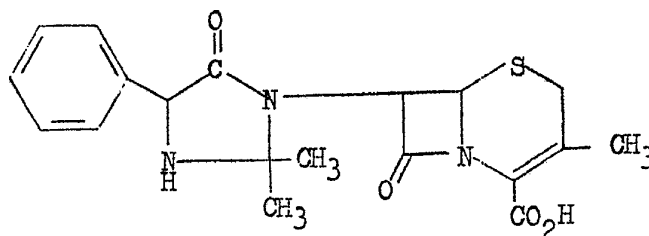


1 de que cuando se concentra el filtrado hasta formar un re-
sido, este último se utiliza directamente en la siguiente
etapa de acilación y no se aísla como sólido o goma destila-
ble. Los derivados monosililado o disililado son compuestos
5 útiles que pueden ser empleados directamente en reacciones
de acilación posteriores.

EJEMPLO 14

Preparación de ácido 7-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazo-
lidinil)-3-metilcef-3-em-4-carboxílico

10



15

Se añaden 0,10 moles de 7-ADCA a 300 ml de cloruro de metileno anhidro a 0-10°C. Se agregan 28,0 ml (0,204 moles) de trietilamina y 15,0 ml (0,118 moles) de dimetilanilina. Lentamente se añaden 25,4 ml (0,2 moles) de trimetilclorosilano manteniendo la temperatura a 5-10°C. La mezcla se ca-
20 lienta a reflujo durante 30 minutos a 43°C o se agita duran-
te 2 horas a 5-10°C. Se enfría la mezcla a 0-5°C y se añaden lentamente 0,1 moles de hidrocloreuro de cloruro de fenilgli-
cina, con agitación. Se agita durante 1,5 a 2 horas a 0,5°C.

25

A la mezcla de acilación anhidra se añaden 30 ml de trietilamina. Inmediatamente se añaden 75 ml de acetona (enfriada a 0-5°C) seguido de 300 ml de agua a 0-5°C. Se agita durante 15 minutos y el pH se lleva al intervalo de 7,5 a 8,5 con HCl 6 N o trietilamina si no se encuentra en este in-
30 tervalo. Se filtra a través de un auxiliar de filtración y la



10 SEP. 1974

1 torta del filtro se lava con 75 ml de agua fría y 75 ml de
cloruro de metileno. Las aguas de lavado se agregan al fil-
trado.

5 Se separa el filtrado, se añade a la fase acuosa una
cantidad adicional de 150 ml de cloruro de metileno, se agi-
ta durante 5 minutos y se separan las fases. A la fase acuo-
sa se añaden 300 ml de acetona y el pH se ajusta a 8,5-8,9
con hidróxido sódico al 10 %. Se enfría la mezcla de reac-
ción durante 16-20 horas a 0-5°C. Se recogen los cristales
10 resultantes y se determina que se trata de ácido 7-(2,2-
dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-3-metilcef-3-em-4-
carboxílico, p.f. (como sal sódica) 205°C (desc.).

Análisis para $C_{19}H_{20}N_3O_4Na.H_2O$:

Calculado: C, 53,39; H, 5,19; N, 9,83

15 Encontrado: C, 53,63; H, 5,00; N, 9,76

H₂O, 4,30 (Karl Fischer).

IR: (KBr): 3600-2600 cm⁻¹ (H₂O, NH, CH₂, CH₃ y CH),
1760 cm⁻¹ (carbonilo de β-lactama), 1690 cm⁻¹ (carbonilo de
amida), 1590 cm⁻¹ (carbonilo de carboxilato y C=C), 710 cm⁻¹
20 (fenilo monosustituído).

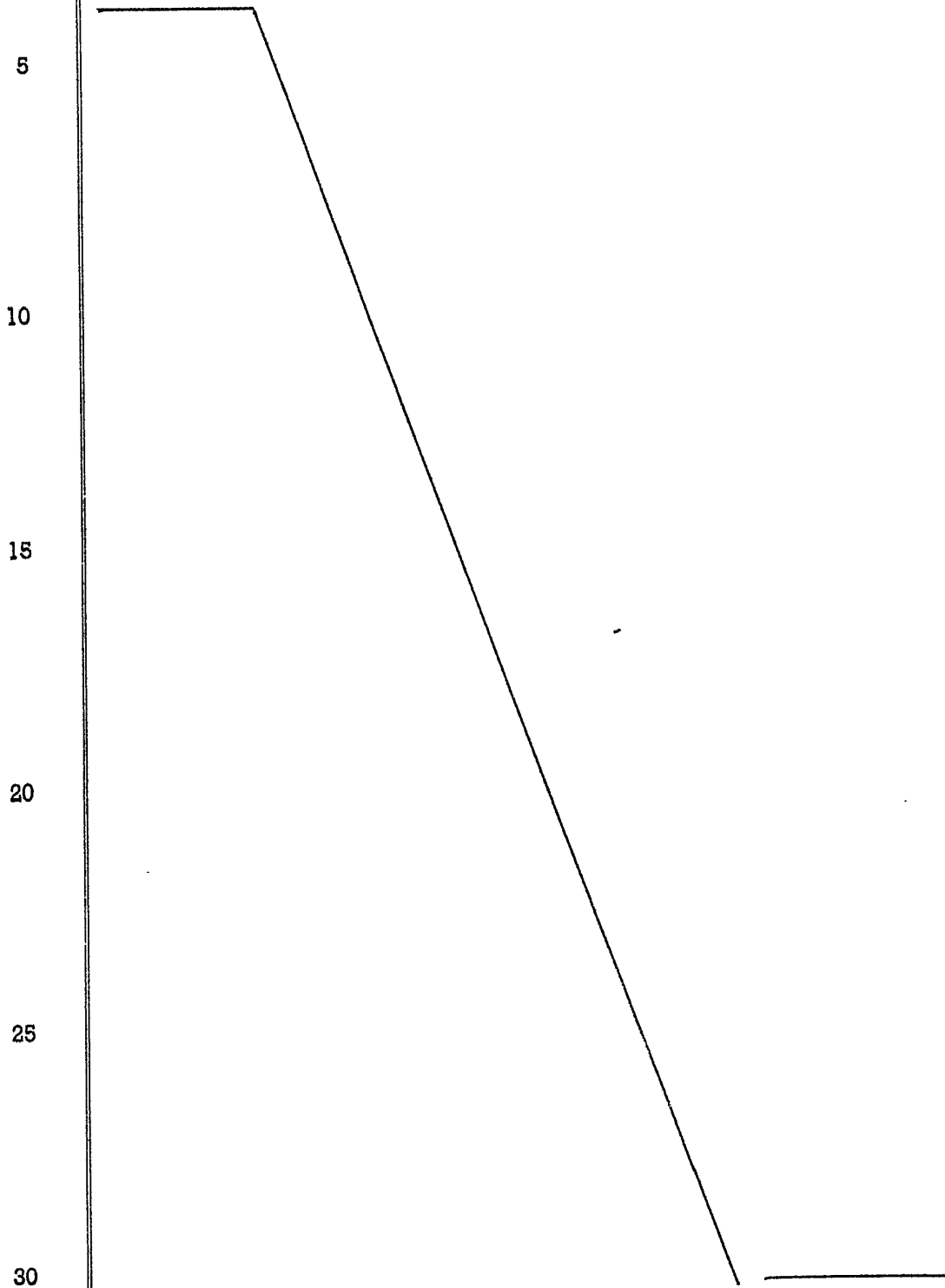
RMN (100 MHz), muestra de 20 mg en 0,4 ml de D₂O con
2 gotas de HCl 0,1 N: desplazamientos químicos en ppm a par-
tir de TSP: 7,52 (S, 5H de fenilo monosustituído), 5,71
(1S, 1H, CH-N⁻), 5,28 (AB, 2H, CH'S de β-lactama), 3,48
25 (AB, 2H's, S-CH₂-C=), 2,26 (S, 3H'S= C-CH₃), 1,88 y 1,80
(dos S, 6H, C(CH₃)).

Se encontró que este compuesto inhibía el D. pneumo-
niae (+5 % en suero) a una concentración de 0,3 mcg/ml,
Str. pyogenes (+5 % en suero) a 0,3 mcg/ml, S. aureus Smith
a 0,6 mcg/ml, Sal. enteritidis a 4 mcg/ml y Pr. mirabilis
30



1 a 8 mcg/ml.

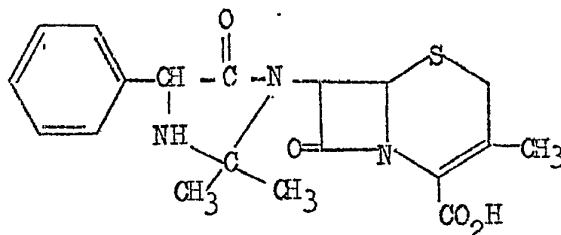
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:





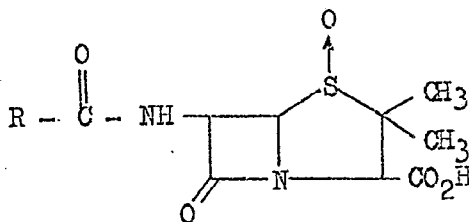
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento mejorado para la preparación de hetacefalexina de fórmula:



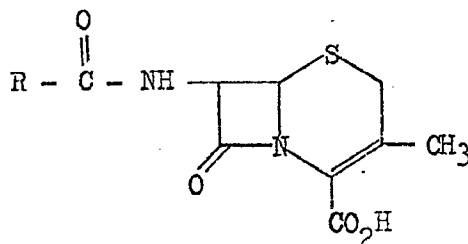
y sales de la misma no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

A) Oxidar una penicilina producida por fermentación o una sal de la misma para producir un penicilinsulfóxido de fórmula:



donde R es la cadena lateral de una penicilina producida por fermentación;

B) transponer dicho penicilinsulfóxido para producir un compuesto de ácido cefalosporánico de fórmula:



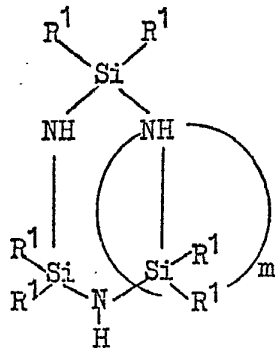
donde R es el definido anteriormente;

C) hacer reaccionar dicho compuesto de ácido cefalosporánico con un compuesto silícico de fórmula

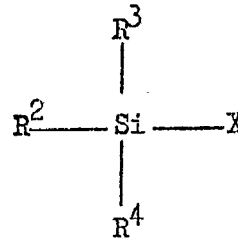




1



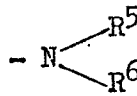
5



10

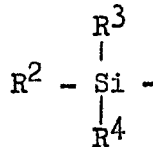
donde R², R³ y R⁴ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenilo, bencilo, tolilo o dimetilaminofenilo, siendo por lo menos uno de los citados grupos R², R³ y R⁴ distinto de halógeno o hidrógeno; R¹ es alquilo inferior; m es un número entero con un valor de 1 ó 2 y X es halógeno o

15



donde R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o

20



25

donde R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente, en condiciones anhidras, en un disolvente inerte y en presencia de una amina terciaria desactivante de los ácidos, para formar el correspondiente éster silílico del compuesto de ácido cefalosporánico;

D) hacer reaccionar dicho éster silílico con un exceso de un agente halogenante en condiciones anhidras, en un disolvente inerte y en presencia de una amina terciaria desactivante de ácidos, para formar el correspondiente imino-haluro;

30



1 E) hacer reaccionar con dicho iminohaluro un alcohol
seleccionado entre los alcoholes alifáticos de 1 a 12 áto-
mos de carbono y los alcoholes fenilalquílicos de 1 a 7
átomos de carbono en la cadena alquílica, para producir el
5 correspondiente iminoéter;

F) escindir la unión imino de dicho iminoéter por hi-
drólisis o alcoholisis para producir ácido 7-aminodesace-
toxicefalosporánico;

10 G) preparar el derivado monosilílico o disilílico de
ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico;

H) N-acilar dicho derivado monosilílico o disilílico
con un derivado de fenilglicina en presencia de acetona e

15 I) separar por hidrólisis o alcoholisis cualquier gru-
po sililo para formar hetacefalexina o por posterior conver-
sión formar una sal de la misma no tóxica y farmacéuticamen-
te aceptable;

20 cuyo procedimiento está caracterizado porque: (1) la etapa
de transposición (B) se lleva a cabo calentando la forma
ácida libre del penicilinsulfóxido en un disolvente débil-
mente básico, en presencia de un catalizador que comprende
un ácido fuerte ya sea sólo o en combinación con una base
nitrogenada con un pK_b no inferior a 4; (2) el derivado mo-
nosilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico se pre-
para por reacción del producto ácido 7-aminodesacetoxicefa-
25 losporánico de la etapa (F) con una cantidad aproximadamente
molar de un compuesto silílico como el definido en la eta-
pa (C) o efectuando la reacción de hidrólisis o alcoholisis
de la etapa (F) en presencia de un exceso por lo menos apro-
ximadamente molar de un compuesto silílico como el definido
en la etapa (C) o sometiendo en la etapa (F) la unión imino

30



1 del iminoéter a alcoholisis y escisión térmica mientras se
encuentra en presencia de un exceso por lo menos aproximada-
mente molar de un compuesto silílico como el definido en la
etapa (C); (3) se prepara el derivado disilílico de ácido
5 7-aminodesacetoxicefalosporánico por reacción del producto
ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de la etapa (F) con
2 moles como mínimo de un compuesto silílico como el defini-
do en la etapa (C) por mol de ácido 7-aminodesacetoxicefa-
losporánico o efectuando la reacción de hidrólisis o alcoho-
lisis de la etapa (F) en presencia de un exceso por lo menos
10 alrededor de doble molar de un compuesto silílico como el
definido en la etapa (C) o sometiendo en la etapa (F) la
unión imino del iminoéter a alcoholisis y escisión térmica
mientras se encuentra en presencia de un exceso por lo menos
alrededor de doble molar de un compuesto silílico como el
15 definido en la etapa (C); y (4) la reacción de acilación se
lleva a cabo haciendo reaccionar el derivado monosilílico o
disilílico con hidrocloreuro de cloruro de fenilglicilo en
un sistema disolvente orgánico inerte, no acuoso, en pre-
sencia de un exceso de acetona, formando dicha acetona parte
20 de la mezcla de acilación, en cuyo caso se produce in situ
hetacefalexina sililada o, alternativamente, añadiendo la
acetona después de acilar y aislar la cefalexina sililada,
en cuyo caso se forma hetacefalexina sililada en una nueva
etapa discreta a partir de cefalexina sililada.

25

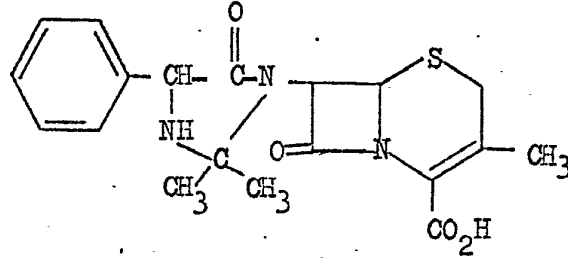
2. Un procedimiento mejorado para la preparación de
hetacefalexina de fórmula:

30



1

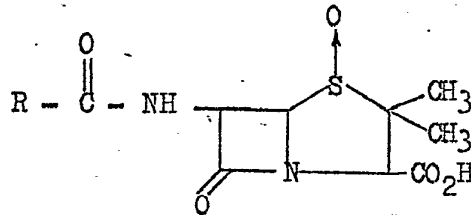
5



y sales de la misma no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

10

A) Oxidar una penicilina producida por fermentación o una sal de la misma para producir un penicilinsulfóxido de fórmula:

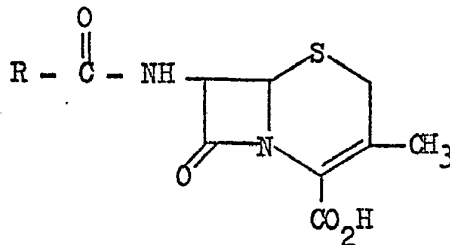


15

donde R es la cadena lateral de una penicilina producida por fermentación;

20

B) transponer dicho penicilinsulfóxido para producir un compuesto de ácido cefalosporánico de fórmula:



25

donde R es el definido anteriormente;

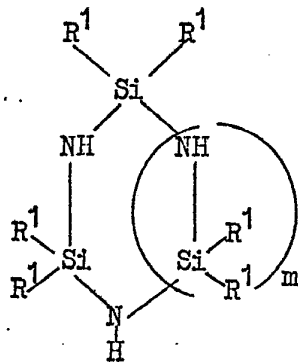
C) hacer reaccionar dicho compuesto de ácido cefalosporánico con un compuesto silílico de fórmula

30

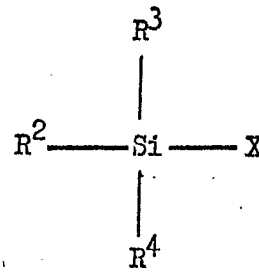


16 SEP 1970

1



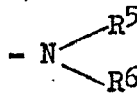
5



10

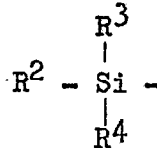
donde R², R³ y R⁴ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenilo, bencilo, tolilo o dimetilaminofenilo, siendo por lo menos uno de los citados grupos R², R³ y R⁴ distinto de halógeno o hidrógeno; R¹ es alquilo inferior; m es un número entero con un valor de 1 ó 2 y X es halógeno o

15



donde R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o

20



donde R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente, en condiciones anhidras, en un disolvente inerte y en presencia de una amina terciaria desactivante de los ácidos, para formar el correspondiente éster silílico del compuesto de ácido cefalosporánico;

25

D) hacer reaccionar dicho éster silílico con un exceso de un agente halogenante en condiciones anhidras, en un disolvente inerte y en presencia de una amina terciaria desactivante de ácidos, para formar el correspondiente iminohaluro;

30



1

E) hacer reaccionar con dicho iminohaluro un alcohol seleccionado entre los alcoholes alifáticos de 1 a 12 átomos de carbono y los alcoholes fenilalquílicos de 7 átomos de carbono en la cadena alquílica, para producir el correspondiente iminoéter;

5

F) escindir la unión imino de dicho iminoéter por hidrólisis o alcoholisis para producir ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico;

10

G) preparar el derivado monosilílico o disilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico;

H) N-acilar dicho derivado monosilílico o disilílico con un derivado de fenilglicina;

15

I) separar por hidrólisis o alcoholisis cualquier grupo silílico para formar cefalexina y

J) hacer reaccionar dicha cefalexina con un exceso de acetona para producir hetacefalexina o, por posterior conversión, formar una sal de la misma no tóxica y farmacéuticamente aceptable;

20

cuyo procedimiento está caracterizado por: (1) realizar la etapa de transposición (B) calentando la forma ácida libre del penicilinsulfóxido en un disolvente débilmente básico, en presencia de un catalizador que comprende un ácido fuerte ya sea sólo o en combinación con una base nitrogenada con un pK_b no inferior a 4; (2) preparar el derivado monosilílico del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico haciendo reaccionar el producto ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de la etapa (F) con una cantidad aproximadamente molar de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C) o efectuar la reacción de hidrólisis o alcoholisis de la etapa (F) en presencia de un exceso por lo menos aproximadamente molar de

25

30

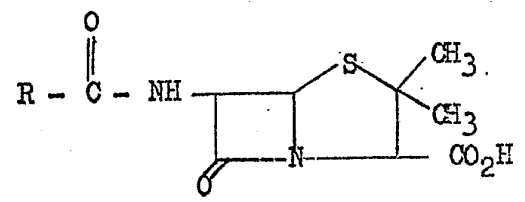




1 un compuesto silílico como el definido en la etapa (C) o so-
meter en la etapa (F) la unión imino del iminoéter a alcoho-
lisis y escisión térmica mientras se encuentra en presencia
de un exceso por lo menos aproximadamente molar de un com-
5 puesto silílico como el definido en la etapa (C); (3) prepa-
rar el derivado disilílico del ácido 7-aminodesacetoxicefa-
losporánico por reacción del producto ácido 7-aminodesaceto-
xicefalosporánico de la etapa (F) con 2 moles como mínimo
de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C)
10 por mol de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico o efectuar
la reacción de hidrólisis o alcoholisis de la etapa (F) en
presencia de un exceso por lo menos alrededor de doble molar
de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C)
o someter en la etapa (F) la unión imino del iminoéter a
15 alcoholisis y escisión térmica mientras se encuentra en pre-
sencia de un exceso por lo menos alrededor de doble molar
de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C)
y (4) efectuar la reacción de acilación haciendo reaccionar
el derivado monosilílico o disilílico con hidrocloruro de
20 cloruro de fenilglicilo en un sistema disolvente orgánico
inerte, no acuoso.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó
2, caracterizado porque la penicilina producida por fermenta-
ción en la etapa (A) tiene la fórmula:

25

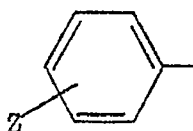


30

donde R es hexilo, tiofen-2-metilo, fenilmetilo, fenilo,



1 fenoximetilo o fenilmercaptometilo, teniendo dicho grupo
fenilo la fórmula



donde Z es H, Cl, CH₃, CH₃O o NO₂.

10 4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el catalizador de la etapa (B) comprende un complejo formado a partir de ácido fosfórico o P₂O₅ y de una base nitrogenada seleccionada entre piridina o quinoleína.

15 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el penicilinsulfóxido de la etapa (B) es calentado en un disolvente orgánico débilmente básico seleccionado entre dioxano, tetrahydrofurano, etil-metil-cetona, isobutil-cetona, metil-n-propil-cetona, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, carbonato de dietilo o éter dimetílico de dietilenglicol, a una temperatura comprendida aproximadamente entre 50°C y la temperatura de reflujo del sistema disolvente, durante un periodo de tiempo de hasta 48 horas aproximadamente, estando determinado en parte dicho tiempo por la temperatura a la cual se lleva a cabo el proceso, en presencia de un catalizador que comprende un
20 complejo formado a partir de piridina y de un ácido seleccionado entre P₂O₅ o ácido fosfórico.

25 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque el catalizador comprende un complejo de piridina-di(ácido fosfórico), encontrándose dicho complejo

16 SEP 1944

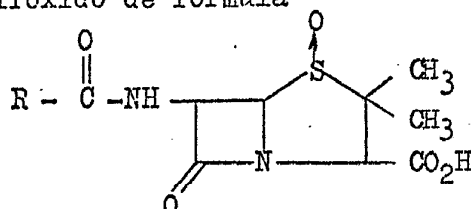


1

en una relación molar de alrededor de 0,05 a 0,5 moles por mol de penicilinsulfóxido.

5

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en la etapa (B) un penicilinsulfóxido de fórmula



10

donde R es bencilo o fenoximetilo, se calienta en dioxano a la temperatura de reflujo durante un periodo de 4 a 16 horas aproximadamente, en presencia de un catalizador que comprende un complejo formado a partir de piridina y de un ácido seleccionado entre P_2O_5 o ácido fosfórico, encontrándose dicho complejo en una relación molar de alrededor de 0,025 a 0,5 moles por mol de penicilinsulfóxido.

15

20

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en la etapa (G) el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico se hace reaccionar con una cantidad aproximadamente molar de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C) para formar el derivado monosilílico del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y acilar dicho derivado monosilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico con hidrocloreuro de cloruro de fenilglicilo.

25

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en la etapa (F) la reacción de hidrólisis o alcoholisis se lleva a cabo en presencia de por lo menos un exceso molar de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C) para formar el deri-

30





1 vado monosilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico
y acilar dicho derivado monosilílico de ácido 7-aminodesace-
toxicefalosporánico con hidrocioruro de cloruro de fenilgli-
cilo.

5 10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 7, caracterizado porque en la etapa (F)
la unión imino del iminoéter es sometida a alcoholisis y es-
cisión térmica mientras se encuentra en presencia de un ex-
ceso por lo menos aproximadamente molar de un compuesto sili-
10 lico como el definido en la etapa (C) para producir el de-
rivado monosilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporá-
nico y acilar dicho derivado monosilílico de ácido 7-amino-
desacetoxicefalosporánico con hidrocioruro de cloruro de
fenilglicilo.

15 11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 7, caracterizado porque en la etapa (F)
la reacción de alcoholisis o hidrólisis se lleva a cabo en
presencia de un exceso por lo menos doble molar de un com-
puesto silílico como el definido en la etapa (C) para for-
20 mar el derivado disilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalos-
poránico y acilar dicho derivado disilílico de ácido 7-amino-
desacetoxicefalosporánico con hidrocioruro de cloruro de fe-
nilglicilo.

25 12. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 7, caracterizado porque en la etapa (G)
el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico se hace reaccionar
con 2 moles como mínimo de un compuesto silílico como el de-
finido en la etapa (C) por mol de ácido 7-aminodesacetoxice-
falosporánico para formar el derivado disilílico de ácido
7-aminodesacetoxicefalosporánico y acilar dicho derivado di-
30 silílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico con hidro-



1 cloruro de cloruro de fenilglicilo.

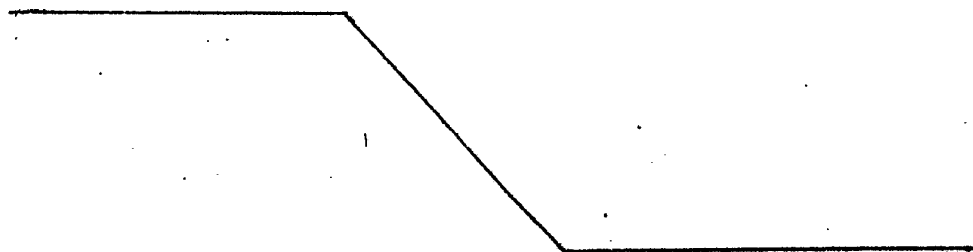
5 13 . Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en la etapa (F) la unión imino del iminoéter es sometida a alcoholisis y escisión térmica mientras se encuentra en presencia de un exceso por lo menos alrededor de doble molar de un compuesto silílico como el definido en la etapa (C) para producir el derivado disilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y acilar el derivado disilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico con hidrocloruro de cloruro de fenilglicilo.

10 14 . Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 13, caracterizado porque el compuesto silílico empleado para preparar el derivado monosilílico o disilílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico es dimetildiclorosilano, trimetilclorosilano o hexametilsilazano.

15 15 . Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la etapa de acilación (H) se lleva a cabo en cloruro de metileno anhidro, en presencia de una amina terciaria desactivante de los ácidos y los grupos sililo son separados en la etapa (I) utilizando metanol o una mezcla de agua-metanol.

20 16 . Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la penicilina de partida de la etapa (A) es ácido fenoxiacetamidopenicilánico.

25



30



1

17. Se reivindica por último como objeto sobre el -
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita -
por: "UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PREPARACION DE HE-
TACEFALEXINA"

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -
presente Memoria descriptiva que consta de sesenta y ocho
páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 16 setiembre 1.974

BERNARDO UNGRIA

p.p./

15

20

25

30