



| | | |
|-------|-----------------------|-------|
| 19 ES | 444039 | 10 A1 |
| 21 | FECHA DE PRESENTACION | |
| 22 | 2-1-1.976 | |

P.- 62.091

PATENTE DE INVENCION

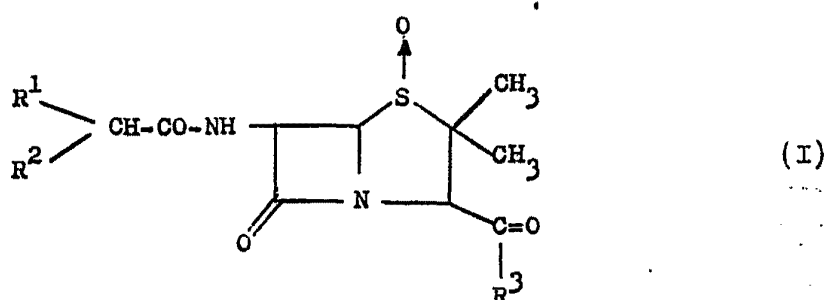
320 44/IK/jch

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 50 PRIORIDADES: | | |
| 51 NUMERO | 52 FECHA | 53 PAIS |
| 307/75 | 3-1-75 | Gran Bretaña |
| 67 FECHA DE PUBLICIDAD | 61 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D; A61K | |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DE 3-DESACETOXI CEFALOSPORINA" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| NOVO INDUSTRI A/S | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca. | | |
| 75 INVENTOR (ES) | | |
| POUL BORREVANG y HENNING BØRGE PETERSEN | | |
| 72 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ | | |

La presente invención se refiere a un procedimiento para convertir derivados de sulfóxido de penicilina que tienen la fórmula general:

5

10



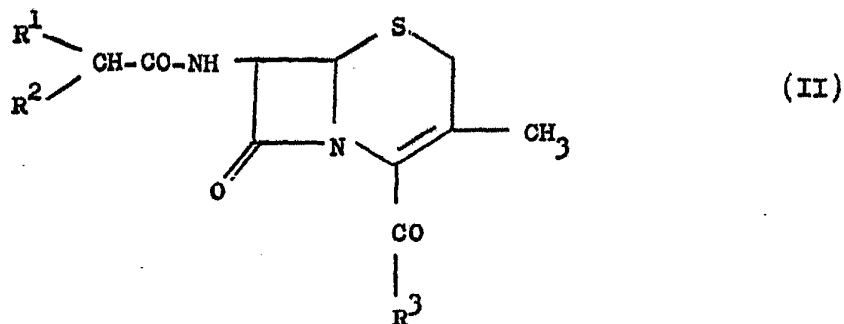
15

20

donde R^1 se elige de un grupo que consta de un átomo de hidrógeno y grupos alcoholo, arilo y ariloxi sustituidos y no sustituidos, R^2 se elige de un grupo que consta de un átomo de hidrógeno, grupos alcoholo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo amino protegido,

R^3 se elige del grupo que consta de grupos amido y éster, a un correspondiente derivado de 3-desacetoxicefalosporina que tiene la fórmula general:

25
8.1.76



10 donde R^1 , R^2 y $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^3$ tienen los significados definidos antes.

15 Un procedimiento de este tipo está descrito en J.A.C.S. 85 (1963), página 1896. Esta reacción de conversión de la técnica anterior se efectúa bajo condiciones ácidas y con calentamiento. Sin embargo, el rendimiento obtenido por dicho procedimiento es pequeño.

El procedimiento se ha mejorado varias veces cambiando las condiciones de reacción usadas.

20 Sorprendentemente, se ha hallado ahora que se puede obtener un producto de gran pureza, con grandes rendimientos, calentando un derivado de sulfóxido de penicilina en presencia de un catalizador que comprende un complejo de una amida de fosfito o fosfina (denominado en lo sucesivo P(III)-amida) y una sal.

8.1.76

Este descubrimiento es sorprendente, debido a que aparece en la bibliografía que los fosfitos y las fosfinas, cuando se calientan, convierten a los sulfóxidos de penicilina en tiazolinazetidionas (Flynn: Cephalosporins and Penicillins, Academic Press 1972, página 200, y las referencias mencionadas en dicho artículo).

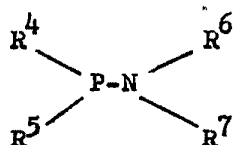
5

En la mayoría de los casos, la reacción antes mencionada se elimina completamente cuando se efectúa la conversión según la invención, y se obtienen los valiosos derivados de 2-desacetoxicefalosporina.

10

El procedimiento de la invención comprende la etapa de calentar una solución de derivado de sulfóxido de penicilina que tiene la fórmula general I, a una temperatura elevada, en presencia de un catalizador que comprende un complejo de una amida de fósforo (P(III)-amida) que tiene la fórmula general:

15



(III)

20

donde R^4 y R^5 son similares o diferentes, o forman juntos un anillo sustituido o no sustituido, o parte de un anillo policíclico, y se eligen de un grupo que consta de grupos alcohilo, cicloalcohilo, arilo, aralcohilo, algo

25

8.1.76

xi, cicloalcoxi, ariloxi, aralcoxi, dialcoholamino, dialcoholamino y alcoholamino, sustituidos y no sustituidos, y anillos heterociclicos con N, R⁶ y R⁷ son similares o diferentes, o forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo sustituido o no sustituido, y se eligen de un grupo que consta de grupos alcohol, cicloalcohol, alcohol, arilo y trialcohol sustituidos y no sustituidos, y grupos en los que R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno de la P(III)-amida, forman un anillo con uno o más heteroátomos, con una sal de una base nitrogenada y un ácido fuerte, opcionalmente en presencia de un exceso de dicha base nitrogenada.

El tiempo de reacción usado por el procedimiento de la invención es normalmente más corto que el de los procedimientos de la técnica anterior, y, en consecuencia, se puede reducir la descomposición térmica que puede ser significativa por los procedimientos de la técnica anterior. Tal descomposición térmica puede dar como resultado productos coloreados cuya purificación es difícil de efectuar de manera satisfactoria.

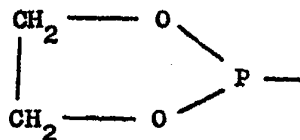
Usando un catalizador que comprende P(III)-amidas, los productos obtenidos son tan puros que se puede observar una cristalización espontánea de una sustancia incolora cuando se concentra la mezcla de reacción, una vez completada la reacción.

5 Como se ha mencionado antes, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}^3$ es una amida o un grupo éster. Son ejemplos de amidas adecuadas las sacarimidias, anilidas, succinimidias y ftalimidias. Son ejemplos de ésteres adecuados los ésteres de p-nitrobenzilo, tricloroetilo, benzhidrilo, p-metoxibencilo, p-bromofenacilo, 9-fluorenilo y cianometilo.

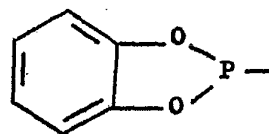
10 Los derivados de sulfóxido de penicilina que tienen la fórmula I se pueden preparar por métodos que son bien conocidos por la bibliografía, es decir, por oxidación de las correspondientes penicilinas, y protegiendo subsiguientemente el grupo ácido carboxílico, o protegiendo los grupos ácido carboxílico de las penicilinas, y oxidando subsiguientemente dichos compuestos.

15 Las penicilinas preferidas son penicilinas de fermentación tales como penicilina G y penicilina V, así como penicilinas semisintéticas preparadas acilando derivados de ácido 6-aminopenicilánico, preferiblemente con un grupo acilo que, una vez completados el procedimiento de la invención y la eliminación de los grupos protectores, si los hay, produzca una cefalosporina antibiótica valiosa que tenga la fórmula II, donde R^3 es OH.

20 Los grupos R^4 y R^5 de las P(III)-amidas que tienen la fórmula III son preferiblemente grupos etoxi, fenilo, dimetilamino, y grupos en los que R^4 , R^5 y p forman un sistema de anillo tal como:



IV



V

5

10

Los grupos R^6 y R^7 de las P(III)-amidas que tienen la fórmula III son preferiblemente grupos metilo, isopropilo y trimetilsililo, así como anillos de piperidina, 2,6-dimetilpiperidina, morfolina, pirrol y pirrolidina.

15

Las P(III)-amidas preferidas que tienen la fórmula III son las siguientes:

20

2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano,
 2-diisopropilamino-1,3,2-dioxafosfolano,
 2-morfolino-1,3,2-dioxafosfolano,
 2-pirrolidino-1,3,2-dioxafosfolano,
 2-pirrolo-1,3,2-dioxafosfolano,
 2-di(trimetilsilil)amino-1,3,2-dioxafosfolano,
 piperidino-difenilfosfina,
 2-piperidino-4,5-benzo-1,3,2-dioxafosfolano,
 2-(2',6'-dimetilpiperidino)-4,5-benzo-1,3,2-dioxafosfolano,

25

8.1.76

2-(1'-imidazolil)-4,5-benzo-1,3,2-dioxafosfolano,
tris-(dimetilamino)-fosfina.

5 Las P(III)-amidas más preferidas que tienen la fórmula III son 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano y piperidino-difenilfosfina.

10 Como se ha mencionado antes, el catalizador usado en el procedimiento de la invención es un complejo de una P(III)-amida y una sal de un ácido fuerte y una base nitrogenada.

15 Los ácidos preferidos son el bromuro de hidrógeno, ácidos sulfónicos tales como ácido metano sulfónico, ácido fosfórico, ácido fosfónico, y ésteres monoalcohólicos de ácido fosfórico tales como ácido tricloroetilfosfórico. Son ejemplos de bases preferidas la piridina, piridinas sustituidas tales como picolinas y lutidinas, dimetilanilina y quinoleína.

20 Más en particular, la sal preferida de esos ácidos y bases es el bromhidrato de α -picolina, metano sulfonato de α -picolinio, 2-tricloroetilfosfato de piridinio o bromhidrato de N,N-dimetilanilina.

La sal se puede preparar antes de la reacción, o se puede formar in situ mezclando cantidades previamente determinadas de ácido y base.

25 Las investigaciones espectroscópicas de mez-

5 clas de catalizador han establecido que la P(III)-amida forma un complejo junto con la sal añadida. Esto se ha mostrado registrando espectros ^1H y ^{31}P de RMN de mezclas de catalizador. Esto es más claramente evidente por los espectros ^{31}P , en los que se han observado cambios claros del "desplazamiento químico" para el fósforo, añadiendo una mezcla de ácido y base a la P(III)-amida.

10 La Tabla I expone el "desplazamiento químico" obtenido por espectroscopía de RMN ^{31}P para las P(III)-amidas, y para complejos catalíticos típicos que comprenden dichas P(III)-amidas.

Tabla I

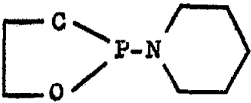
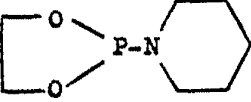

| 15 | | Desplazamiento químico medido a 35,4 MHz en CDCl_3 , con H_3PO_4 al 85% como patrón |
|--------------|---|--|
| 20 |  | - 138 ppm |
| 25 8.1.76 |  + 2 HBr + 3  | - 135 ppm |

Tabla I (continuación)

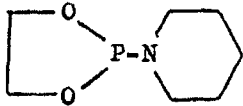
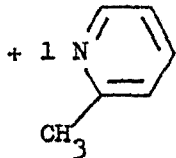
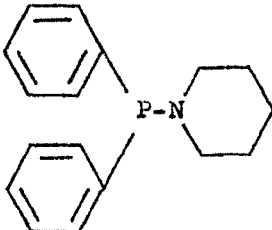
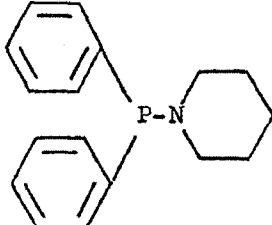
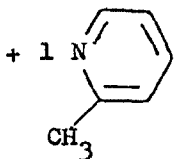
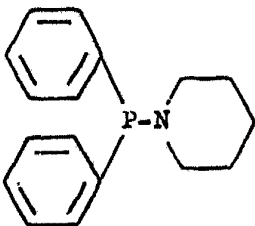
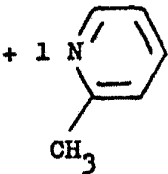
| | Desplazamiento químico medido a 35,4 MHz en CDCl_3 , con H_3PO_4 al 85% como patrón |
|---|--|
| <p>5</p>  <p>+ 1 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$</p> <p>10</p>  | <p>- 135 ppm</p> |
| <p>15</p>  | <p>- 62,6 ppm</p> |
| <p>20</p>  <p>+ 1 HBr</p> <p>25</p> <p>8.1.75</p>  | <p>- 53,7 ppm</p> |

Tabla I (continuación)

| | | |
|----|---|--|
| 5 | | Desplazamiento químico medido a 35,4 MHz en CDCl_3 , con H_3PO_4 al 85% como patrón |
| 10 |  | |
| 15 | <p>+ 1 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$</p>  | - 29,5 ppm |

La Tabla II expone los resultados obtenidos por medidas de conductividad en cloruro de metileno seco, para diversos catalizadores.

Tabla II

| 25 | Contenido por 50 ml de cloruro de metileno | Conductividad, micromho/cm |
|--------|--|----------------------------|
| 8.1.76 | <p>A: 3,25 milimoles de piperidino-dioxafosfolano</p> <p>6,50 milimoles de bromhidrato de α-picolina</p> | 0,8 |

Tabla II (continuación)

| | Contenido por 50 ml de cloruro de metileno | Conductividad, micromho/cm |
|---|--|----------------------------|
| 5 | B: y 3,25 milimoles de α -picolina | 34,3 |
| | C: A + B | 29,2 |

10 Por los anteriores resultados parece que los compuestos antes mencionados forman un complejo.

Esto se observará también por el hecho de que si se usan los compuestos solos, es decir, la P(III)-amida sola o la sal sola, se obtienen rendimientos significativamente menores.

15 La conversión de derivado (I) de sulfóxido de penicilina al derivado (II) de 3-desacetoxicefalgorina se efectúa preferiblemente disolviendo el derivado de sulfóxido de penicilina en un disolvente inerte, o una mezcla de disolventes que tenga un intervalo de puntos de ebullición adecuado, es decir, entre 80 y 130°C. Los disolventes preferidos son dioxano, tolueno y metil isobutilcetona.

25 Los compuestos que han de formar el complejo catalítico se añaden a esta solución en mezcla o por se-

parado. Normalmente se usa la P(III)-amida en cantidad de 0,04-0,25 moles por mol del derivado de sulfóxido de penicilina. La proporción molar entre P(III)-amida y sal está comprendida preferiblemente entre 0,2 y 2.

5 Si se desea, la base nitrogenada se puede usar en exceso, estando comprendida entre 1 y 2 la proporción molar preferida entre base nitrogenada y ácido.

Una mezcla particularmente ventajosa consiste en 0,1 moles de P(III)-amida, 0,2 moles de ácido y 0,3 moles de base por mol de derivado de sulfóxido de penicilina.

La mezcla de reacción se calienta a reflujo, y el reflujo se pasa por un desecador adecuado, tal como óxido de aluminio, óxido cálcico, hidróxido sódico, cloruro cálcico o un tamiz molecular, para eliminar agua. El agua se puede separar también en una columna de destilación.

20 Cuando el material de partida, catalizador y temperatura de reacción se eligen adecuadamente, el procedimiento se completa en 4-8 horas. La reacción se sigue normalmente por C.C.D., y se interrumpe cuando el material de partida se ha convertido completamente. Las mezclas de benceno y acetato de etilo son normalmente adecuadas como agente de elución.

25 El tratamiento adicional de la mezcla de reacción.

8.1.75

ción depende del disolvente usado. En la mayoría de los casos el producto (II) se forma por cristalización espontánea cuando se concentra la mezcla de reacción. Se pueden añadir agua o una mezcla de agua y alcohol a la mezcla de reacción, cuando el disolvente usado es miscible con agua o dicha mezcla.

En caso de mezclas de reacción menos puras, el producto se puede purificar por extracción y cristalizar en un disolvente adecuado, cuya selección depende de los materiales de partida usados.

El producto así obtenido se puede seguir tratando por métodos bien conocidos, y se puede convertir en un valioso antibiótico de cefalosporina. Cuando se ha usado como material de partida un derivado de penicilina adecuado, el producto obtenido por el procedimiento de la invención puede ser un antibiótico activo por sí mismo.

La invención se describirá ahora en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

3-metil-7-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de tricloroetilo

0,45 ml de una solución 2,2N de bromhidrato de α -picolina (1 milimol) en cloruro de metileno, 0,10 ml

(1 milimol) de α -picolina y 0,21 ml (1,4 milimoles) de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano se añadieron a una solución de 2,4 g (5 milimoles) de éster tricloroetílico de sulfóxido de penicilina G en 70 ml de dioxano seco.

5 La solución así preparada se trató a reflujo, y el reflujo se pasó a través de 35 g de óxido de aluminio básico. La C.C.D. indicó que el material de partida se había convertido completamente tras un periodo de 5 1/4 horas.

10 Se detuvo el calentamiento y la mayor parte del disolvente se eliminó a temperatura ambiente bajo vacío. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con 50 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto crudo contiene el éster de cefalceporina deseado, en cantidad correspondiente al 57% de la cantidad teórica, según se determina por espectroscopía de RMN del producto crudo. El éster puro se preparó por cristalización a partir de una suspensión en isopropanol
15 al 70%. Punto de fusión: 160-161°C.
20

RMN (CDCl_3): 7,30 (s, 5H), 6,4 (d, 1H) $J_{\text{HNCH}} = 9,3$ Hz,
5,78 (dd, 1H) $J_{\text{HNCH}} = 9,3$ Hz, $J_{\text{HCCH}} = 4,5$ Hz,
4,95 (d, 1H) $J = 4,5$ Hz, 4,84 (AB, 2H), 3,60
25 (s, 2H), 3,33 (AB, 2H), 2,15 (s, 3H).

8.1.76

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (Banda NH), 1765 cm^{-1} (CO de β -lactama), 1725 cm^{-1} (CO de éster), 1670 cm^{-1} (amida I), 1530 cm^{-1} (amida II).

5

Análisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}_3$
C: 46,62%; H: 3,70%; N: 6,04%; S: 6,91%; Cl: 22,94%
Hallado: C: 46,56%; H: 3,77%; N: 5,99%; S: 6,90%; Cl: 22,65%

10

EJEMPLO 2

3-metil-7-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de tricloroetilo

15

0,45 ml de una solución 2,2N de bromhidrato de α -picolina (1 milimol) en cloruro de metileno y 0,21 ml (1,4 milimoles) de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolan se añadieron a una solución de 2,4 g (5 milimoles) de éster tricloroetílico de sulfóxido de penicilina G en 70 ml de dioxano seco. Se siguió el método expuesto en el Ejemplo 1. Se obtuvo un producto crudo que contenía el compuesto deseado en rendimiento correspondiente al 52%. Los espectros de RMN e IR mostraron las mismas señales características que se han expuesto en el Ejemplo 1.

20

EJEMPLO 3

3-metil-7-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de tricloroetilo

25

8.1.76

0,45 ml de una solución 2,2^N de bromhidrato de α -picolina (1 milimol) en cloruro de metileno y 0,24 ml (1 milimol) de piperidino-difenilfosfina se añadieron a una solución de 2,4 g (5 milimoles) de éster tricloroetílico de sulfóxido de penicilina G en 70 ml de dioxano seco.

Se siguió el método descrito en el Ejemplo 1, salvo en que la mezcla se trató a reflujo durante 6 1/2 horas. Se obtuvo un producto amorfo crudo. Por espectroscopía de RMN se halló que dicho producto contenía el compuesto deseado, en cantidad correspondiente al 59% de la cantidad teórica.

Los espectros de RMN e IR mostraron las mismas señales características que se han expuesto en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de tricloroetilo

2,5 g (5 milimoles) de éster tricloroetílico de sulfóxido de penicilina V se disolvieron en 70 ml de dioxano, y se añadieron 0,45 ml de una solución 2,2^N de bromhidrato de α -picolina (1 milimol) en cloruro de metileno, 0,10 ml (1 milimol) de α -picolina y 0,24 ml (1 milimol) de piperidino-difenilfosfina. Se siguió el mé-

todo descrito en el Ejemplo 1, excepto en que la solución se trató a reflujo durante 7 horas.

Se obtuvo un producto crudo (2,4 g). Por espectroscopia de RMN, este producto mostró un contenido del compuesto deseado correspondiente al 47% de la cantidad teórica.

RMN (CDCl_3): 6,8 - 7,5 (multiplete, 6H), 5,80 (dd, 1H),
 $J_{\text{HNCH}} = 9,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{HCCH}} = 4,5 \text{ Hz}$, 5,00 (d, 1H),
 $J_{\text{HCCH}} = 4,5 \text{ Hz}$, 4,85 (AB, 2H), 4,50 (S, 2H),
3,35 (AB, 2H), 2,12 (S, 3H).

IR (CHCl_3): 1785 cm^{-1} (CO de β -lactama), 1738 cm^{-1} (CO de éster), 1690 cm^{-1} (amida I), 1520 cm^{-1} (amida II).

EJEMPLO 5

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de tricloroetilo

Se repitió el método expuesto en el Ejemplo 4, con la excepción de que en vez de 1 milimol de piperidino-difenilfosfina se usaron 0,10 ml (0,7 milimoles) de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano. La reacción se completó en 7 horas.

Por espectroscopia de RMN del producto crudo se halló que el rendimiento era el 47% de la cantidad teórica.

rica.

Tras tratamiento del producto crudo con una mezcla de éter etílico y metanol (10:1), se obtuvo una sustancia cristalina pura. Punto de fusión: 114-115°C.

5 Los datos espectroscópicos corresponden a los expuestos en el Ejemplo 4.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{17}N_2O_5SCl_3$

C: 45,07%; H: 3,58%; N: 5,84%; S: 6,68%; Cl: 22,17%

Hallado: C: 45,06%; H: 3,48%; N: 5,76%; S: 6,79%; Cl: 22,46%

10

EJEMPLO 6

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de tri-cloroetilo

15 Se repitió el método expuesto en el Ejemplo 4, con la excepción de que se usaron 0,10 g (0,5 milimoles) de 2-(1'-imidazolil)-4,5-benzo-1,3,2-dioxafosfolano en vez de 1 milimol de piperidino-difenilfosfina. Tras un tiempo de reacción de 12 1/2 horas se obtuvo un producto de reacción correspondiente a un rendimiento del 32% de la cantidad teórica, según se determina por espectroscopía de RMN del producto crudo.

20

Los espectros IR y de RMN muestran las absorciones características expuestas en el Ejemplo 4, y también alguna absorción de subproductos.

25

8.1.75

EJEMPLO 7

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

5 Se disuelven 2,5 g (5 milimoles) de éster
p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml
de dioxano seco, y se añaden 0,45 ml de una solución 2,2N
de bromhidrato de α -picolina (1 milimol) en cloruro de
metileno, 0,05 ml (0,5 milimoles) de α -picolina y 0,10
ml (0,7 milimoles) de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano.

10 Se siguió el método expuesto en el Ejemplo 1,
salvo en que la mezcla se trató a reflujo durante 6 horas.
Durante el tratamiento posterior se usó cloroformo en
vez de acetato de etilo.

15 La espectroscopia de RMN del producto crudo
mostró que el rendimiento del compuesto deseado fué el
51% de la cantidad teórica. Tratando el producto crudo
con acetato de etilo y éter se obtuvo una sustancia pura
cristalina blanca. Punto de fusión: 188-189°C.

20 RMN (CDCl_3): 7,85 (A_2B_2 , 4H), 6,75-7,5 (m, 6H), 5,83 (dd,
1H), $J_{\text{HNCH}} = 9,7$ Hz, $J_{\text{HCCH}} = 4,5$ Hz, 5,30
(s, 2H), 4,98 (d, 1H), $J = 4,5$ Hz, 4,50
(s, 2H), 3,35 (AB, 2H), 2,12 (s, 3H)

25 IR (KBr): 1770 cm^{-1} (CO de β -lactama), 1710 cm^{-1} (CO de
éster), 1660 cm^{-1} (amida I), 1515 cm^{-1} (ami-
da II)

8.1.75

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:

C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%

Hallado: C: 56,59%; H: 4,41%; N: 8,64%; S: 6,65%.

5

EJEMPLO 8

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

Se disolvieron 2,5 g (5 milimoles) de éster
p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml
10 de dioxano seco, y se añadieron 0,065 ml (1 milimol) de
ácido metanosulfónico, 0,10 ml (1 milimol) de α -picolina
y 0,09 ml (0,5 milimoles) de 2-piperidino-4,5-benzo-1,3,2-
-dioxafosfolano. Se siguió el método expuesto en el Ejem-
plo 7, salvo en que la mezcla se trató a reflujo durante
15 6 1/2 horas. Tras evaporación de la solución en cloroformo
y tratamiento de lo que quedó con acetato de etilo-éter,
se obtuvieron 1,2 g (50%) de una sustancia cristalina blan-
ca. Punto de fusión: 187-189°C.

Los espectros de RMN e IR muestran las mismas
20 señales características expuestas en el Ejemplo 7.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:

C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%

Hallado: C: 56,88%; H: 4,44%; N: 8,66%; S: 6,65%

25

El tratamiento de las aguas madres produjo

8.1.76

otro 3% del compuesto deseado.

EJEMPLO DE COMPARACION I

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
5 bencilo

Se disolvieron 2,5 g (5 milimoles) de éster
p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml
de dioxano seco, y se añadieron 0,033 ml (0,5 milimoles)
de ácido metanosulfónico y 0,05 ml (0,5 milimoles) de
10 α -picolina.

Se siguió el método expuesto en el Ejemplo
7, salvo en que la mezcla se trató a reflujo durante 15
1/2 horas. El tratamiento posterior se hizo difícil de-
bido a una capa aceitosa que precipitó sobre el lado in-
15 terior del matraz de reacción. Dado que la sustancia pre-
cipitada era insoluble en cloroformo, acetato de etilo
y sulfóxido de dimetilo, no se usó en el método adicio-
nal.

La espectroscopía de RMN del producto crudo
20 obtenido por el método antes mencionado contenía el pro-
ducto deseado en cantidad correspondiente al 48% de la
cantidad teórica.

Los espectros de RMN e IR mostraron las mis-
mas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

25

8.1.76

EJEMPLO 9

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

5 Se disolvieron 2,5 g (5 milimoles) de éster
p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml
de dioxano seco, y se añadieron 0,31 g (1 milimol) de
tri-cloroetilfosfato de piridinio, 0,04 ml (0,5 milimoles)
de piridina y 0,09 ml (0,5 milimoles) de 2-piperidino-4,5-
benzo-1,3,2-dioxafosfolano. Se siguió el método expues-
10 to en el Ejemplo 7, salvo en que la mezcla se trató a re-
flujo durante 6 horas. La espectroscopía de RMN del pro-
ducto crudo mostró un rendimiento correspondiente al 64%
de la cantidad teórica.

15 Tras cristalización en acetato de etilo-éter,
se obtuvieron 1,3 g (54%) de sustancia blanca cristalina
y pura. Punto de fusión: 189-190°C.

Los espectros de RMN e IR mostraron las mis-
mas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:

20 C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%

Hallado: C: 56,77%; H: 4,39%; N: 8,62%; S: 6,59%

EJEMPLO DE COMPARACION II

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

25

8.1.76

Se disolvieron 2,5 g (5 milimoles) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml de dioxano seco, y se añadieron 0,15 g (0,5 milimoles) de tricloroetilfosfato de piridinio.

5 Se siguió el método expuesto en el Ejemplo 7, salvo en que la mezcla de reacción se trató a reflujo durante 11 $\frac{1}{2}$ horas.

La espectroscopia de RMN del producto crudo mostró un rendimiento del producto deseado en cantidad del 43% de la cantidad teórica.

10 Los espectros de RMN e IR muestran las señales características expuestas en el Ejemplo 7.

Tras recristalización en acetato de etilo-éter, el producto aún era pardo. Punto de fusión: 175-180°C.

15

EJEMPLO 10

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

20 Se disolvieron 2,5 g (5 milimoles) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml de dioxano seco, y se añadieron 0,20 g (1 milimol) de bromhidrato de N,N-dimetilanilina, 0,06 ml (0,5 milimoles) de N,N-dimetilanilina y 0,075 ml (0,5 milimoles) de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano.

25 Se siguió el método expuesto en el Ejemplo

8.1.76

7, salvo en que la mezcla de reacción se trató a reflujo durante 5 horas.

5 La espectroscopía de RMN del producto crudo mostró un rendimiento de la sustancia deseada en cantidad correspondiente al 40% de la cantidad teórica.

Se obtuvo una sustancia cristalina blanca y pura, a partir del producto crudo, por tratamiento con acetato de etilo-éter. Punto de fusión: 188-189°C.

10 Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:
C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%
Hallado: C: 56,59%; H: 4,34%; N: 8,65%; S: 6,65%

Los espectros de RMN e IR muestran las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

15 EJEMPLO 11

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-bencilo

20 Se disolvieron 2,5 g (5 milimoles) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml de dioxano seco, y se añadieron 0,03 ml (0,5 milimoles) de ácido metano-sulfónico, 0,6 ml (0,6 milimoles) de α -picolina y 125 mg (0,5 milimoles) de 2-(2',6'-dimetil piperidino)-4,5-benzo-1,3,2-dioxafosfolano.

25 Se siguió el método expuesto en el Ejemplo 7, salvo en que la mezcla de reacción se trató a reflujo

durante 8 horas.

La espectroscopia de RMN del producto crudo mostró un rendimiento del producto deseado en cantidad del 52% de la cantidad teórica.

5 Se obtuvieron 1,1 g (46%) de una sustancia cristalina blanca y pura por cristalización por tratamiento con acetato de etilo-éster. Punto de fusión: 189-190°C.
Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:

C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%

10 Hallado: C: 56,72%; H: 4,34%; N: 8,67%; S: 6,64%

Los espectros de RMN e IR mostraron las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

EJEMPLO 12

15 3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

Se disolvieron 2,5 g (5 milimoles) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml de dioxano seco, y se añadieron 0,45 ml de una solución 2,2N de bromhidrato de α -picolina (1 milimol) en cloruro de metileno, 0,05 ml (0,5 milimoles) de α -picolina y 0,09 ml (0,5 milimoles) de tris-(dimetilamino)-fosfina. Se siguió el método expuesto en el Ejemplo 7, salvo en que la mezcla se trató a reflujo durante 6 horas. La espectroscopia de RMN del producto crudo mostró un rendimiento

8.1.76

to de la sustancia deseada en cantidad correspondiente al 46% de la cantidad teórica. Se obtuvieron 0,91 g (38%) de una sustancia cristalina blanca y pura tratando el producto crudo con acetato de etilo-éter. Punto de fusión: 187-189°C.

5

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:

C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%

Hallado: C: 56,85%; H: 4,39%; N: 8,70%; S: 6,65%

Los espectros de RMN e IR mostraron las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

10

EJEMPLO DE COMPARACION III

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-bencilo

15

Se disolvieron 2,5 g (5 milimoles) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml de dioxano seco, y se añadieron 0,45 ml de una solución 2,2N de bromhidrato de α -picolina (1 milimol) en cloruro de metileno y 0,10 ml (1 milimol) de α -picolina.

20

El método seguido fué según se ha expuesto en el Ejemplo 7, salvo en que la mezcla de reacción se trató a reflujo durante 7 horas. La espectroscopía de RMN del producto crudo mostró un rendimiento de 24% de la sustancia deseada.

25

8.1.76

EJEMPLO 13

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-am-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

5 Se suspendieron 10 g (20 milimoles) de éster
p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml
de dioxano seco, y se añadieron 0,70 g (4 milimoles) de
bromhidrato de α -picolina, 0,20 ml (2 milimoles) de α -pi-
colina y 0,31 ml (2 milimoles) de 2-piperidino-1,3,2-dio-
xafosfolano.

10 Se calentó la mezcla de reacción, y antes de
alcanzar el punto de ebullición se había disuelto todo.
La mezcla de reacción se trató a reflujo durante 5 horas,
y el reflujo se pasó a través de 35 g de óxido de alumi-
nio básico. El desecante se saturó de dioxano antes de
15 iniciar el calentamiento. La reacción se siguió por C.C.D.,
la cual, tras un periodo de 4 1/2 horas, mostró que la
reacción se había completado.

20 Una vez completada la reacción, la mayor par-
te del dioxano se eliminó bajo vacío. La concentración
hizo que el producto cristalizase. Para eliminar el ca-
talizador y residuo del disolvente, el producto obtenido
se disolvió en 100 ml de cloroformo y se lavó 3 veces con
150 ml de agua de hielo. La fase orgánica se secó con
25 sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. El produc-
to crudo así obtenido contenía la sustancia deseada en

cantidad correspondiente al 60% de la cantidad teórica. Tras tratar el producto crudo con acetato de etilo-éter, se obtuvieron 4,85 g (50%) de una sustancia pura cristalina blanca. Punto de fusión: 189-190°C.

5 Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:
 C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%
Hallado: C: 56,89%; H: 4,44%; N: 8,61%; S: 6,70%

 Los espectros de RMN e IR muestran las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

10 Cuando se purificaron más las aguas madres se obtuvo una cantidad adicional de la sustancia deseada, correspondiente al 8% de la cantidad teórica.

EJEMPLO 14

15 3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo

A. Se repitió el método expuesto en el Ejemplo 13, salvo en que se usó cloruro cálcico en vez de óxido de aluminio básico.

20 El rendimiento obtenido fué el 59% de la cantidad teórica. Punto de fusión: 188-189°C.

B. Se repitió el método expuesto en el Ejemplo 13, salvo en que se usaron lentejas de hidróxido sódico en vez de óxido de aluminio básico.

25 El rendimiento obtenido fué el 55% de la cantidad

teórica. Punto de fusión: 188-189°C.

C. Se repitió el método expuesto en el Ejemplo 13, salvo en que se usó un tamiz molecular de 4⁹ en vez de óxido de aluminio básico.

5 El rendimiento obtenido fué el 55% de la cantidad teórica. Punto de fusión: 189-190°C.

EJEMPLO 15

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-
10 bencilo

A. Se repitió el método expuesto en el Ejemplo 13, salvo en que se usaron 70 ml de tolueno en vez de 70 ml de dioxano. La mezcla de reacción se trató a reflujo a 114°C durante 3,5 horas.

15 El rendimiento obtenido fué el 41% de la cantidad teórica. Punto de fusión: 189-191°C.

B. Se repitió el método expuesto en el Ejemplo 13, salvo en que se usaron 100 ml de metilisobutil cetona en vez de 70 ml de dioxano. La mezcla de reacción se trató a reflujo a 120°C durante 1 $\frac{1}{2}$ horas. El producto, que cristalizó cuando se concentró la solución, se obtuvo en rendimiento del 33% de la cantidad teórica. Punto de fusión: 188-190°C.

25

8.1.76

EJEMPLO 16

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-

5 Se suspendieron 10 g (20 milimoles) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml de dioxano, y se añadieron 0,70 g (4 milimoles) de bromhidrato de α -picolina, 0,10 ml (1 milimol) de α -picolina y 0,15 ml (1 milimol) de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano.

10 El método seguido fué según se expone en el Ejemplo 13, salvo en que se añadieron 0,15 ml de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano tras tratar a reflujo durante 2 $\frac{1}{2}$ horas.

15 La espectroscopía de RMN del producto crudo mostró que se había obtenido un rendimiento del 63% de la cantidad teórica.

Tras recristalización se obtuvieron 4,75 g (49%) del producto deseado. Punto de fusión: 190-191°C.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:

20 C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%; O: 23,16%
Hallado: C: 56,74%; H: 4,45%; N: 8,61%; S: 6,59%; O: 23,25%

Los espectros de RMN e IR muestran las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

EJEMPLO 17

25 3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-

8.1.76

bencilo

Se suspendieron 10 g (20 milimoles) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml de dioxano seco, y se añadieron 0,70 g (4 milimoles) de bromhidrato de α -picolina y 0,48 ml (2 milimoles) de piperidino-difenilfosfina. El método seguido fué según se expone en el Ejemplo 13, salvo en que la mezcla se trató a reflujo durante 5 horas. Por espectroscopía de RMN del producto crudo, se halló que el producto deseado se había obtenido en rendimiento del 62% de la cantidad teórica.

Tras tratar dicho producto crudo con una mezcla de benceno, acetato de etilo y éter, se obtuvieron 5,9 g (61%) de una sustancia cristalina blanca pura. Punto de fusión: 190-191°C.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:

C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%

Hallado: C: 57,08%; H: 4,44%; N: 8,68%; S: 6,53%

Los espectros de RMN e IR muestran las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

EJEMPLO 18

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo

Se repitió el Ejemplo 17, salvo en que se añ

dieron 0,20 ml (2 milimoles) de α -picolina antes de tratar a reflujo. La mezcla se trató a reflujo durante 5 horas. Por espectroscopía de RMN del producto crudo se halló que el producto deseado se había obtenido en cantidad correspondiente al 63% de la cantidad teórica. Tras tratar el producto crudo con una mezcla de benceno, acetato de etilo y éter, se obtuvieron 6,3 g (65%) de una sustancia cristalina blanca y pura. Punto de fusión: 190-191°C.

10 Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_7S$:
C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%
Hallado: C: 56,51%; H: 4,40%; N: 8,56%; S: 6,50%

Los espectros de RMN e IR muestran las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7. Por más purificación de las aguas madres se obtiene una cantidad adicional de la sustancia deseada, correspondiente al 5% de la cantidad teórica.

EJEMPLO 19

20 3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo

Se suspendieron 10 g (20 milimoles) de éster p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 70 ml de dioxano seco, y se añadieron 0,70 g (4 milimoles) de bromhidrato de α -picolina, 0,10 ml (1 milimol) de α -pi

8.1.76

colina y 0,15 ml (1 milimol) de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano. El método seguido fué según se expone en el Ejemplo 13, salvo en que se burbujeó aire seco a través de la solución durante la reacción, y que la mezcla se trató a reflujo durante 5 $\frac{1}{2}$ horas.

Por espectroscopia de RMN del producto crudo se halló que el producto deseado se había obtenido en rendimiento del 60% de la cantidad teórica.

Tras tratar dicho producto crudo con una mezcla de benceno, acetato de etilo y éter, se obtuvieron 5,0 g (52%) de una sustancia cristalina blanca pura. Punto de fusión: 190-191°C.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}O_7N_3S$:

C: 57,14%; H: 4,38%; N: 8,69%; S: 6,63%

Hallado: C: 57,08%; H: 4,47%; N: 8,52%; S: 6,52%

Los espectros de RMN e IR muestran las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

Por más purificación de las aguas madres, se obtuvieron 0,5 g de la sustancia deseada, correspondientes al 5% de la cantidad teórica.

EJEMPLO 20

3-metil-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-bencilo

Se suspendieron 100 g (0,2 moles) de éster

25
8.1.76

p-nitrobencílico de sulfóxido de penicilina V en 390 ml de dioxano seco, y se añadieron 40 milimoles de bromuro de hidrógeno en 110 ml de dioxano seco, 5,9 ml (60 milimoles) de α -picolina y 5,4 g de piperidino-difenilfosfina. La mezcla de reacción se calentó, y antes de alcanzar el punto de ebullición se habían disuelto todos los sólidos. La mezcla de reacción se trató a reflujo durante 4 2/3 horas, y el reflujo se pasó a través de 350 g de óxido de aluminio básico. El desecante se saturó de dioxano antes de iniciar el calentamiento.

Una vez completada la reacción, la mayor parte del dioxano se eliminó bajo vacío. El producto cristalizó durante esta operación, se suspendió en 75 ml de etanol, y se separó por filtración. Se obtuvieron 56,8 g (59%) de un producto cristalino blanco.

Punto de fusión: 190-191°C.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{21}O_7N_3S$:

C: 57,14%; H: 4,38%; O: 23,16%; N: 8,69%; S: 6,63%

Hallado: C: 56,96%; H: 4,46%; O: 22,87%; N: 8,44%; S: 6,46%

Los espectros de RMN e IR muestran las mismas señales características expuestas en el Ejemplo 7.

La purificación adicional de las aguas madres dió 8,8 g (9%) de un producto cristalino blanco.

Punto de fusión: 189-191°C.

Esta solicitud que corresponde a la presenta-

da en Gran Bretaña, el día 3 de Enero de 1.975, bajo el
Nº 307/75 Provisional, se acoge a los beneficios del ar-
tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

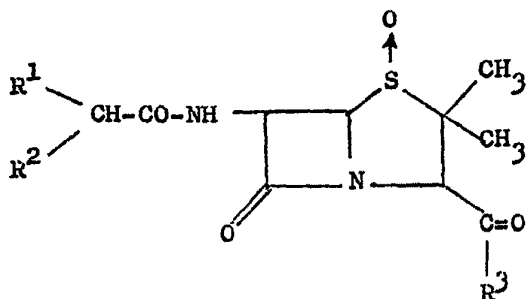
REIVINDICACIONES

10

Los puntos de invención, propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª - Procedimiento para preparar un derivado
de 3-desacetoxicefasloporina por conversión de derivados
de sulfóxido de penicilina que tienen la fórmula general:

20



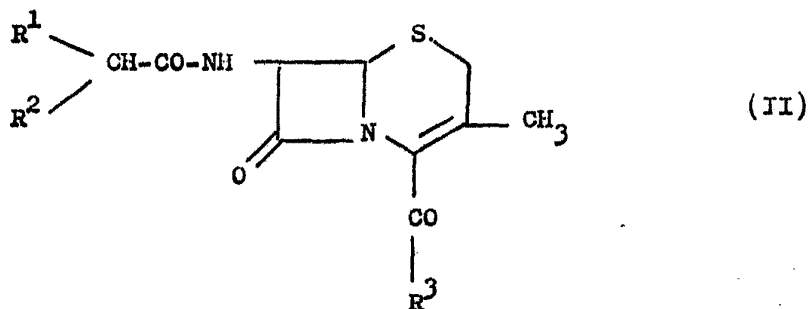
25

8.1.76

5 donde R^1 se elige de un grupo que consta de un átomo de hidrógeno y grupos alcoholo, arilo y ariloxi sustituidos y no sustituidos, R^2 se elige de un grupo que consta de un átomo de hidrógeno, grupos alcoholo que contienen de

1 a 4 átomos de carbono, y un grupo amino protegido, $\begin{matrix} O \\ || \\ C-R^3 \end{matrix}$ se elige del grupo que consta de grupos amida y éster, en un correspondiente derivado de 3-desacetoxicefalosporina que tiene la fórmula general:

10

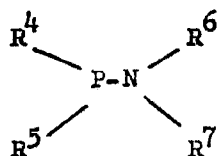


15

20 donde R^1 , R^2 y $\begin{matrix} O \\ || \\ C-R^3 \end{matrix}$ tienen los significados antes definidos, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de calentar una solución de un derivado de sulfóxido de penicilina que tiene la fórmula general I, a una temperatura elevada, en presencia de un catalizador que comprende un complejo de una amida de fósforo (P(III)-amida) que tiene la fórmula general:

25

8.1.76



(III).

5

donde R^4 y R^5 son similares o diferentes, o forman juntos un anillo sustituido o no sustituido, o parte de un anillo policíclico, y se eligen de un grupo que consta de grupos alcoholo, cicloalcoholo, arilo, aralcoholo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, aralcoxi, dialcoholilamino, dialcoholilamino y aralcoholilamino sustituidos y no sustituidos, y anillos heterocíclicos con N, R^6 y R^7 son similares o diferentes, o junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo sustituido o no sustituido, y se eligen de un grupo que consta de grupos alcoholo, cicloalcoholo, aralcoholo, arilo y trialcoholilamino no sustituidos y sustituidos, y grupos en los que R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno de la P(III)-amida, forman un anillo con uno o más heteroátomos, con una sal de una base nitrogenada y un ácido fuerte, opcionalmente en presencia de un exceso de dicha base nitrogenada.

15

20

25

8.1.76

2ª - Procedimiento según la reivindicación

1ª, donde la P(III)-amida que tiene la fórmula III se elige de un grupo que consta de 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano, 2-diisopropilamino-1,3,2-dioxafosfolano, 2-morfo

lino-1,3,2-dioxafosfolano, 2-pirrolidino-1,3,2-dioxafosfolano, 2-pirrolo-1,3,2-dioxafosfolano, 2-di(trimetilsilil)amino-1,3,2-dioxafosfolano, piperidino-difenilfosfina, 2-piperidino-4,5-benzo-1,3,2-dioxafosfolano, 2-(2',6'-dimetilpiperidino)-4,5-benzo-1,3,2-dioxafosfolano, 2-(1'-imidazolil)-4,5-benzo-1,3,2-dioxafosfolano, tris-(dimetilamino)-fosfina.

3* - Procedimiento según la reivindicación 2*, donde la P(III)-amida es 2-piperidino-1,3,2-dioxafosfolano.

4* - Procedimiento según la reivindicación 2*, donde la P(III)-amida es piperidino-difenilfosfina.

5* - Procedimiento según la reivindicación 1*, donde el ácido fuerte se elige de un grupo que consta de bromuro de hidrógeno, ácidos sulfónicos, ácido fosfórico, ácido fosfónico y ésteres monoalcohólicos de ácido fosfórico.

6* - Procedimiento según la reivindicación 1*, donde la base nitrogenada se elige de un grupo que consta de piridina, piridinas sustituidas, dimetilamina y quinoleína.

7* - Procedimiento según la reivindicación 1*, donde la sal se elige de un grupo que consta de bromhidrato de α -picolina, metanosulfonato de α -picolinio, 2-tricloroetil fosfato de piridinio y bromhidrato de

N,N-dimetilanilina.

8ª - Procedimiento según la reivindicación 7ª, donde la sal es bromhidrato de α -picolina.

5 9ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde la proporción molar entre P(III)-amida y derivado de sulfóxido de penicilina está comprendida entre 0,04 y 0,25.

10 10ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde la proporción molar entre base nitrogenada y ácido fuerte está comprendida entre 1 y 2.

11ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde la proporción molar entre P(III)-amida y sal está comprendida entre 0,2 y 2.

15 12ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde la proporción molar entre derivado de sulfóxido de penicilina, P(III)-amida, ácido fuerte y base nitrogenada es aproximadamente 10:1:2:3.

20 13ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde el derivado de sulfóxido de penicilina se disuelve en un disolvente elegido de un grupo que consta de dioxano, tolueno y metilisobutilcetona.

25 14ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde el derivado de sulfóxido de penicilina que tiene la fórmula I se elige de un grupo que consta de ésteres de 2-tricloroetilo y 4-nitrobencilo.

15* - Procedimiento según la reivindicación
1ª, donde el derivado de sulfóxido de penicilina que tie-
ne la fórmula I es un éster de sulfóxido de penicilina
G.

5

16* - Procedimiento según la reivindicación
1ª, donde el derivado de sulfóxido de penicilina que tie-
ne la fórmula I es un éster de sulfóxido de penicilina
V.

10

17* - PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVA
DO DE 3-DESACETOXICEFALOSPORINA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, y con los fines que se han especificado.

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

15

Madrid,

12 FEB. 1976

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder

20

25

8.1.76

J.E.P.