

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | | |
|-------|----|-----------------------|---------|
| 19 ES | 21 | NUMERO | 10 AT |
| | 21 | | |
| | 23 | FECHA DE PRESENTACION | |
| | | | 16-6-77 |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|------------------------------|----------|----------------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 696,674 | 16-6-76 | ESTADOS UNIDOS |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | COD | |

| |
|--|
| 54 TITULO DE LA INVENCION |
| UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CLORURO DE SULFINILO. |

| |
|-----------------------|
| 71 SOLICITANTE (S) |
| ELI LILLY AND COMPANY |

| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| 307 East CcCarty Street - Indianapolis, Indiana - Estados Unidos. |

| |
|--|
| 72 INVENTOR (ES) |
| Ta-Sen Chou, de nacionalidad estadounidense. |

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
| |

| |
|-----------------------------|
| 74 REPRESENTANTE |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU. |

1 La presente invención se refiere a un procedimiento
mejorado a través del cual se hace reaccionar un éster de
sulfóxido de penicilina con un agente de halogenación de N-
5 cloro, a una temperatura de aproximadamente 75°C a aproxima-
damente 135°C, y en presencia de un óxido de alquileo y óxi-
do de calcio, para producir un intermediario de 2-cloro-sul-
finilazetidín-4-ona. El intermediario, mediante la separa-
ción del óxido de alquileo, el óxido de calcio y cuales-
quiera productos de conversión, tanto del óxido de alquileo
10 como del óxido de calcio, puede ciclizarse en presencia de
un catalizador de Friedel-Crafts para producir sulfóxido de
3-exometilencefam.

 En la patente de los Estados Unidos No. 3,843,682 recien-
temente expedida, se describe un procedimiento para preparar
15 ésteres de 2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-imido-1-azetidínil)-
3-butenato de 3-metilo, denominados en forma diversa "2-
clorosulfinil-3-imido-azetidín-4-ona". Estos compuestos se
preparan a partir de los ésteres de sulfóxido de penicilina
correspondientes mediante reacción de los últimos con cloru-
20 ro de sulfurilo a una temperatura de aproximadamente 75°C a
aproximadamente 120°C. Los compuestos que se preparan median-
te este procedimiento conocido, son exclusivamente las 2-clo-
rosulfinilazetidín-4-onas, 3-imido substituidas, ya que el
procedimiento está limitado al empleo de los ésteres de sul-
25 fóxido de 6-amido penicilina, como material de partida. No
se describe el empleo, o la posibilidad del empleo de los
ésteres de sulfóxido de 6-amido penicilina incluyendo los de-
rivados de sulfóxido de penicilina convenientemente obteni-
bles de la penicilina G y/o la penicilina V que se presenta
30 en forma natural. Cuando se intenta llevar a cabo la reacción

1 descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 3,843,682,
utilizando un éster de sulfóxido de 6-amido penicilina como
material de partida, el producto que se obtiene es una mez
5 cla compleja que no contiene el producto de 2-clorosulfini
lacetidin-4-ona o; a lo sumo, el último está en una canti-
dad tan pequeña que es indetectable a través de las técni-
cas analíticas ordinarias. Por lo tanto, este método previa
mente descrito tiene deficiencias significativas, ya que re
quiere de la ausencia de un hidrógeno de amida en la posi-
10 ción 6 del material de partida del sulfóxido de penicilina.

En la patente belga 837040, expedida el 23 de Junio
de 1.976, se proporciona un método para preparar intermedia
rios de cloruro de sulfinilo; a partir de ésteres de sulfó
xido de 6-amido penicilina. Este método involucra tratar
15 el sulfóxido de penicilina con un agente de halogenación de
N-cloro a una temperatura de aproximadamente 75°C a aproxi
madamente 135°C.

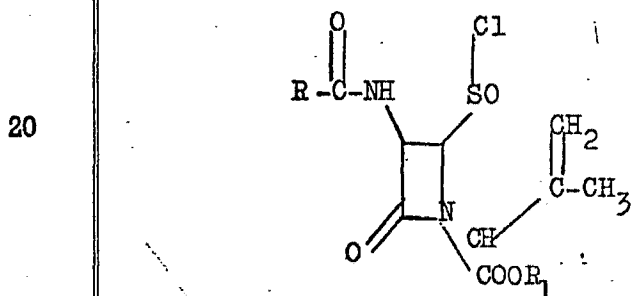
Será ahora aparente que el grado de conversión del su
fóxido de 6-amido penicilina al cloruro de sulfinilo, de
20 conformidad con la reacción descrita anteriormente, dismi
nuye considerablemente cuando la escala de reacción se in
crementa más allá de las cantidades típicas de los labora
torios de investigación, por ejemplo en aquellos casos en
los cuales se emplean 50 gramos o más del material de parti
25 da de sulfóxido de penicilina.

Esta invención está dirigida al descubrimiento de que
en una reacción en gran escala (aproximadamente 100 milimo-
les o más), el grado de conversión de un sulfóxido de 6-ami
do penicilina a su cloruro de sulfinil correspondiente, pue
30 de incrementarse sustancialmente llevando a cabo la reacción

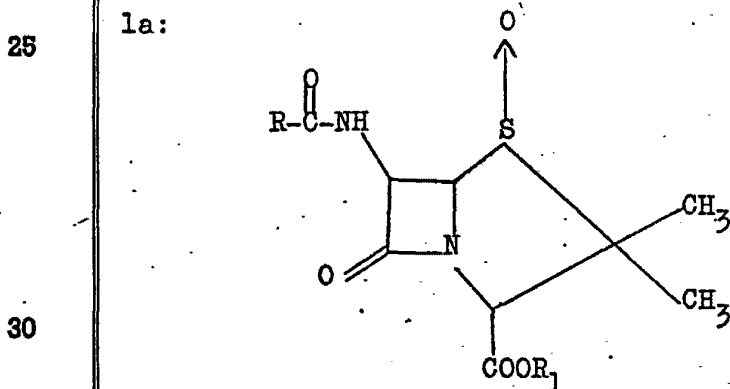
1 en presencia de óxido de calcio.

Las 2-clorosulfinilazetidín-4-onas producidas median-
te el procedimiento de esta invención, pueden ser sometidas
a tratamiento de cierre de anillo para producir un éster de
5 sulfóxido de 3-exometilencefam. La ciclización de las 2-clo-
rosulfinilazetidín-4-onas a sus sulfóxidos de 3-exometilen-
cefam correspondientes, se logran mediante una reacción in-
termolecular inducida con catalizador de Friedel-Crafts, que
10 involucra el cloruro de sulfinilo y las porciones olefíni-
cas del material de partida de azetidín-4-ona. Esta reac-
ción generalmente se lleva a cabo utilizando cloruro está-
nico como catalizar Friedel-Crafts.

Esta invención está dirigida a un procedimiento mejo-
rado para preparar cloruros de sulfinilo. Por lo tanto, es
15 un objeto de esta invención proporcionar un procedimiento
para preparar un cloruro de sulfinilo de fórmula:



haciendo reaccionar un sulfóxido de penicilina de la fórmu-
25 la:



1 con un agente de halogenación de N-cloro, a una temperatura de aproximadamente 75°C a aproximadamente 135°C, en un sol
vente inerte, bajo condiciones anhidras y en presencia de un compuesto de epóxido de la fórmula:

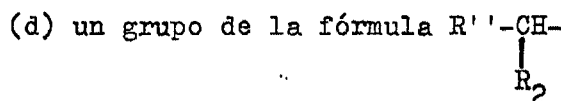


en la cual R_x es hidrógeno o metilo; y en donde, en las fórmulas anteriores, R_1 es un grupo de protección de ácido carboxílico y R es:

10 (a) hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , halogenometilo, cianometilo, benziloxi, 4-nitrobenziloxi, t-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenziloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo;

15 (b) el grupo R' en donde R' es fenilo o fenilo-sustituido con 1 o 2 halógenos, hidróxi protegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C_1-C_4 , o alcoxi de C_1-C_4 ;

20 (c) un grupo de la fórmula $R''-(Q)_m-CH_2$ en la cual R'' es R' como se definió antes, 1,4-ciclohexadienilo, 2-tienilo, o 3-tienilo; m es 0 ó 1; y Q es O ó S sujeto a la limitación de que cuando m es 1, R'' es R' ; o



25 en la cual R'' es como se definió antes, y R_2 es hidroxiprottegido o amino protegido; la mejora que comprende llevar a cabo la reacción en presencia de óxido de calcio.

La función amida de los cloruros de sulfinilo preparados mediante el procedimiento de esta invención, tienen la fórmula $R-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NH}-$. Una subclase preferida de esta función amida comprende aquellas porciones en las cuales R es:

30 (a) hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , halogenometilo, cia

1 nometilo, benziloxi, 4-nitrobenziloxi, t-butiloxi, 2,2,2-
tricloroetoxi, 4-metoxibenziloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metili
soxazol-4-ilo;

5 (b) El grupo R' en donde R' es fenilo o fenilo susti
tuido con 1 ó 2 halógenos, hidróxi protegido, nitro, ciano,
trifluorometilo alquilo de C₁-C₄, o alcoxi de C₁-C₄; o

10 (c) un grupo de la fórmula R'' -(Q)_m-CH₂- en la cual
R'' es R' como se definió antes, 1,4-ciclohexadienilo, 2-
tienilo, o 3-tienilo; m es 0 o 1; y Q es O o S; sujeto a la
limitación de que cuando m es 1, R'' es R'.

Incluyen ilustraciones específicas del grupo R, por
ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
clorometilo, bromometilo, cianometilo, benziloxi, 4-nitro-
benziloxi, t-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxi-benzilo
15 xi, fenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-
fluorofenilo, 3-formiloxifenilo, 4-nitrofenil; 2-cianofeni-
lo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metilfenilo, 2-etilfenilo, 4-
n-propilfenilo, 4-t-butilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-etoxife
nilo, 3-isopropiloxifenilo, 4-isobutiloxifenilo, 1,4-ciclo-
20 hexadienilmetilo, benzilo, 3-bromobenzilo, 2,5-dicloroben-
zilo, 4-cloroacetoxibenzilo, 2-nitrobenzilo, 3-cianobenzi-
lo, 4-trifluorometilbenzilo, 3-metilbenzilo, 4-n-butylben-
zilo, 2-metoxibenzilo, 3-isopropoxibenzilo, fenoximetilo,
3-yodofenoximetilo, 4-fluorofenoximetilo, 3-benziloxifeno-
25 ximetilo, 4-benzhidriloxifenoximetilo, 3-tritiloxifenoxime
tilo, 4-nitro-benziloxifenoximetilo, 4-trimetilsililoxife-
noximetilo, 3-nitrofenoximetilo, 4-cianofenoximetilo, 2-tri
fluorometilfenoximetilo, 3-metilfenoximetilo, 4-n-propilfe
noximetilo, 4-n-butylfenoximetilo, 3-metoxifenoximetilo, 4-
30 etoxifenoximetilo, feniltiometilo, 3-yodofeniltiometilo, 4-

1 fluorofeniltiometilo, 3-benziloxifeniltiometilo, 4-benzhidriloxifeniltiometilo, 3-tritiloxifeniltiometilo, 4-nitrobenziloxifeniltiometilo, 4-trimetilsililoxifeniltiometilo, 3-nitrofeniltiometilo, 4-cianofeniltiometilo, 2-trifluorometilfeniltiometilo, 3-metilfeniltiometilo, 4-n-propilfeniltiometilo, 4-n-butilfeniltiometilo, 3-metoxifeniltiometilo, 4-etoxifeniltiometilo, α -(benzhidriloxi)-tien-2-ilmetilo, α -(4-nitrobenziloxi)-tien-2-ilmetilo, α -(t-butiloxicarbonilamino)-tien-2-ilmetilo, α -(formiloxi)-tien-3-ilmetilo, α -(benziloxi)-tien-3-ilmetilo, α -(benziloxicarbonilamino) tien-3-ilmetilo, α -(cloroacetoxi)-tien-2-ilmetilo, α -(t-butiloxi)-tien-2-ilmetilo, α -(4-nitrobenziloxicarbonilamino)-tien-2-ilmetilo, α -tritiloxibencilo, α -(4-metoxibenziloxi)-benzilo, α -(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino) benzilo, α -(trimetilsililoxi)-4-bromobenzilo, α -(benzhidriloxicarbonilamino)-3-clorobenzilo, α -(trimetilsililamino)-4-fluorobenzilo, α -(4-di(formiloxi)-benzilo, α -(4-nitrobenziloxicarbonilamino)-3-cloroacetoxibenzilo, α -(4-metoxibenziloxicarbonilamino)-4-benzhidriloxibenzilo, α -benziloxi-3-nitrobenzilo, α -(4-nitrobenziloxi)-2-cianobenzilo, α -(t-butoxicarbonilamino)-4-trifluorometilbenzilo, α -formiloxi-4-metilbenzilo, α -benziloxicarbonilamino-3-n-butylbenzilo, α -(benziloxicarbonilamino)-4-metoxibenzilo, α -formiloxi-3-isopropoxibenzilo, tien-2-ilmetilo, tien-3-ilmetilo ó 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo.

25

De los grupos definidos por el término R, aquellos que son especialmente preferidos son aquellos de la fórmula $R''-(Q)_m-CH_2-$. De la última clase los grupos altamente preferidos son aquellos en los cuales R'' es 2-tienilo o fenilo.

30

1 Cuando R" es fenilo, se prefiere más que, cuando m es 1, Q sea hidrógeno.

5 En partes de la definición proporcionada en la presente para el grupo R se emplean los términos "amino protegido" e "hidroxi protegido".

10 El término "amino protegido", cuando se emplea en la presente, se refiere a un grupo amino substituído con uno de los grupos de bloqueo de amino comúnmente empleados, tales como t-butiloxicarbonilo, benziloxicarbonilo, 4-metoxi benziloxicarbonilo, 4-nitrobenziloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 1-carbometoxi-2-propenilo, formados con acetoacetato de metilo o trimetilsililo. Se describen grupos de protección de amino típicos, adicionales, por J.W. Barton en Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McO
15 mie, Ed. Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Capítulo 2. Cualesquiera de éstos son reconocidos como útiles dentro del término "amino protegido" empleado en la presente.

20 El término "hidroxi protegido", cuando se emplea en la presente, se refiere a los grupos fácilmente dissociables formados con un grupo hidroxilo tales como un grupo formilo
xi un grupo cloroacetoxi, un grupo benziloxi, un grupo benzhidriloxi, un grupo tritiloxi, un grupo 4-nitrobenziloxi o un grupo trimetilsililoxi. Otros grupos de protección de hidroxi, incluyendo aquellos descritos por C.B. Reese en Protecting Groups in Organic Chemistry, anterior, Capítulo 3,
25 se considera que están dentro del término "hidroxi protegido", según se utiliza en la presente.

30 R_1 en la fórmula anterior representa un grupo de protección de ácido carboxílico. Los términos "carboxi protegido" y "grupo de protección de ácido carboxílico", cuando

1 se emplean en la presente, se refieren a un grupo carboxi
que sea protegido por uno de los grupos de protección de
ácido carboxílico comúnmente utilizados, empleados para blo
quear o proteger la funcionalidad de ácido carboxílico de
5 un compuesto mientras se lleva a cabo una reacción o una se
cuencia de reacciones que involucran otros lugares funciona
les del compuesto. Dichos grupos carboxi protegidos se ha
cen notar por su facilidad de disociación al ácido carboxí
lico correspondiente a través de métodos hidrolíticos o hi
10 drogenolíticos. Incluyen ejemplos de grupos de protección de
ácido carboxílico, ter-alquilo de C₄-C₆, butilo, benzilo, 4-
metoxibenzilo, alcanciloximetilo de C₂-C₆, 2-yodoetilo, 4-
nitrobenzilo, difenilmetilo (benzhidrilo), fenacilo, p-halo
fenacilo, dimetilalilo, 2,2,2-trihaloetilo, succinimidometilo,
15 o ftalimidometilo, en cualquiera de los anteriores el ha
logeno representando cloro, bromo, o yodo. La naturaleza de
dichos grupos formadores de éster no es crítica en tanto que
el éster formado con los mismos sea estable bajo las condi
ciones de reacción del procedimiento de esta invención. Ade
20 más, otros grupos de protección de carboxi conocidos tales
como los descritos por E. Haslam en Protective Groups in Orga-
nic Chemistry anterior, Capítulo.5, se considera que están
dentro del término "carboxi protegido", según se utiliza en
la presente.

25 Incluyen ilustraciones específicas de los grupos de
protección de ácido carboxílico preferidos de los cloruros
sulfinilo o producidos mediante el procedimiento de esta in
vención, por ejemplo t-butilo, t-amilo, t-hexilo, 2,2,2-tri
30 cloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, 2-yodoetilo, benzilo, p-ni

1 trobenzilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, p-metoxiben-
zilo, benzhidrilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, propio
noximetilo, fenacilo, p-clorofenacilo, p-bromofenacilo, y
similares.

5 Los grupos de protección de ácido carboxílico son t-
butilo, benzilo, p-nitrobenzilo, p-metoxibenzilo, benzhidri-
lo, y 2, 2, 2-tricloroetilo. Los grupos altamente preferi-
dos son p-nitrobenzilo y 2,2,2-tricloroetilo, y, más prefe-
rentemente, p-nitrobenzilo.

10 En las definiciones anteriores, no se describen exhaus-
tivamente los grupos de protección de hidroxilo, amino y carboxi-
por supuesto. La función de estos grupos es proteger los
grupos funcionales reactivos durante la preparación de un
producto deseado. Ellos se separan entonces sin romper el res-
15 to de la molécula. Muchos de tales grupos de protección son
bien conocidos en la técnica, y su empleo es igualmente apli-
cable en el procedimiento de esta invención.

20 Como será aparente para aquellos ordinariamente ex-
pertos en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina,
cualesquiera de los materiales de partida de sulfóxido de
penicilina utilizados en el procedimiento de esta invención
son fácilmente preparables a partir de fuentes disponibles
de penicilina tales como la penicilina G y/o la penicilina
V, que se presentan en forma natural.

25 El ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) puede prepararse
se a partir de cualquiera de las penicilinas que se presen-
tan en forma natural anteriormente citadas, mediante diso-
ciación de la función 6-acilo, empleando técnicas bien co-
nocidas, en el ramo.

30

1 Es también posible preparar, mediante técnicas amplia
mente reconocidas y a partir de 6-APA, cualesquiera de los
materiales de partida del procedimiento de esta invención.
Por ejemplo 6-APA puede convertirse al éster deseado median
5 te esterificación de la función 3-carboxilo empleando cua-
lesquiera de las técnicas de esterificación, típicas, diver
sas.

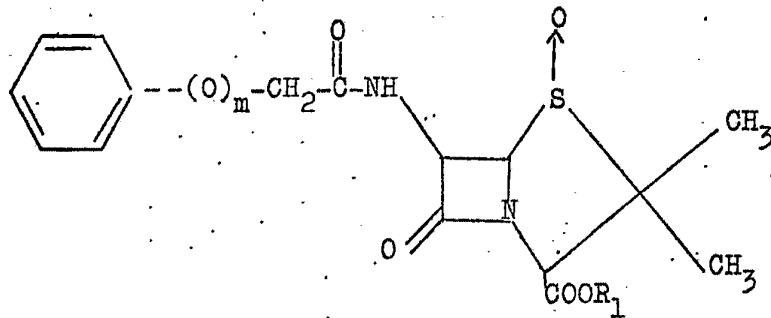
Además, el grupo amino de 6-APA puede acilarse para
producir cualquiera de los grupos definidos en la presente
10 por el término $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$. Esto se logra haciendo reaccionar
6-APA con una forma activada del ácido del grupo acilo pre
tendido. Dichas formas activadas incluyen los halogenuros,
anhidridos o ésteres activados de ácido, correspondientes,
tales como el éster pentaclorofenílico.

15 Además, la penicilina puede oxidarse al sulfóxido ba
jo cualquiera de la amplia variedad de condiciones recono-
cidas, incluyendo el tratamiento de la penicilina con ácido
m-cloroperbenzoico o peryodato de sodio.

20 Estas conversiones, la disociación a 6-APA, la este
rificación, la acilación y la oxidación, pueden llevarse a
cabo en cualquier secuencia de acuerdo con las modificacio-
nes estructurales pretendidas. En cualquier caso, todas la
conversiones pueden lograrse empleando técnicas, condiciones
y reactivos fácilmente disponibles y bien reconocidos para
25 alguien ordinariamente experto en la técnica.

Los ésteres de sulfóxido de penicilina preferidos pa
ra usarse en el procedimiento de esta invención, son aque-
llos que tienen la fórmula:

1



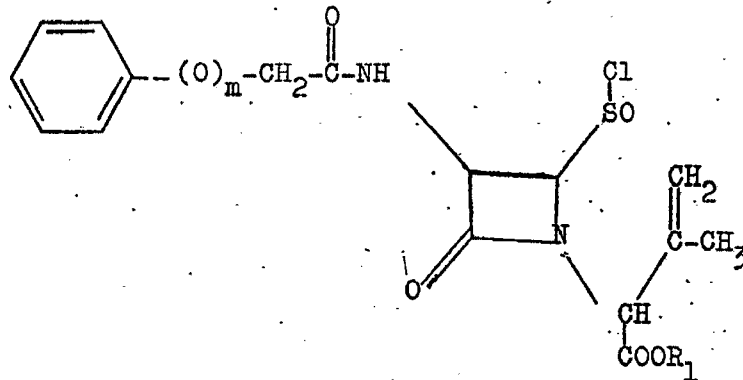
5

en donde m es 0 ó 1, y preferentemente, es 1, y R₁ es un grupo de protección de ácido carboxílico, y, preferiblemente, es p-nitrobenzilo.

10

Correspondientemente, los cloruros de sulfinilo preferidos preparados a partir de los ésteres anteriores y mediante el procedimiento de esta invención, son aquellos de la fórmula:

15



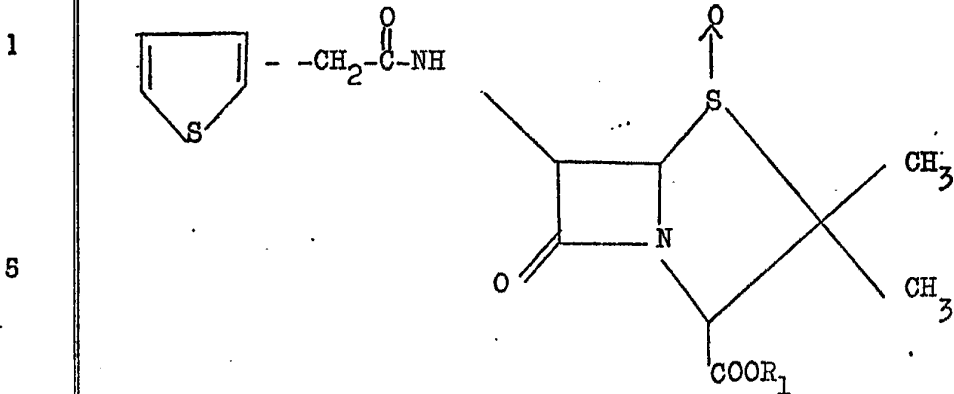
20

en la cual m es 0 ó 1, y, preferiblemente, es 1, y R₁ es un grupo de protección de ácido carboxílico, y, preferiblemente es p-nitrobenzilo.

25

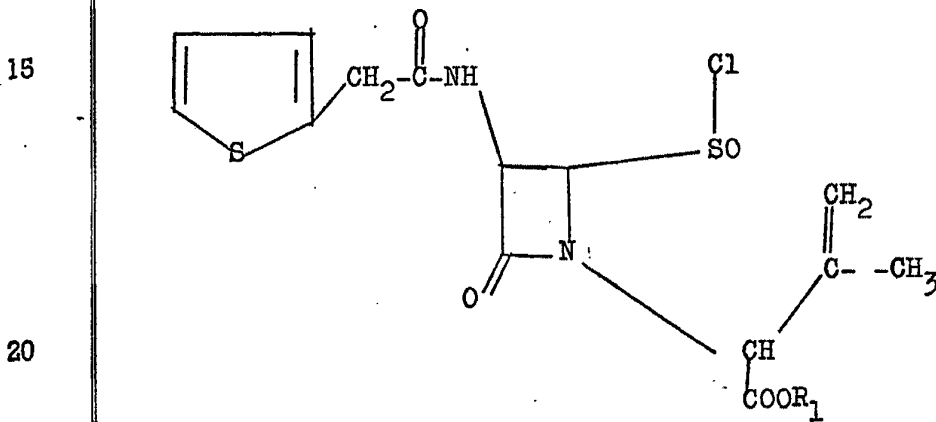
Otros ésteres de sulfóxido de penicilina preferidos para usarse en el procedimiento de la invención son aquellos de la fórmula

30



En la cual R₁ es un grupo de protección de ácido carboxílico, y, preferiblemente, es p-nitrobenzilo.

10 Correspondientemente, otros cloruros de sulfinilo preferidos, preparados a partir de los ésteres anteriores y mediante el procedimiento de ésta invención, son aquellos de la fórmula



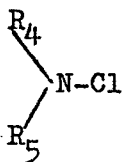
en la cual R₁ es un grupo de protección de ácido carboxílico, y, preferiblemente, es p-nitrobenzilo.

25 Los cloruros de sulfinilo producidos mediante el procedimiento de esta invención resultan de la interacción de un éster de sulfóxido de penicilina con un agente de halogenación de N-cloro a una temperatura elevada.

30 Por el término "agente de halogenación de N-cloro" se quiere dar a entender un reactivo que tiene por lo menos un cloro unido directamente a un átomo de nitrógeno con la por

1 ción o porciones restantes de la estructura del reactivo te
niendo una fuerza de extracción de electrones suficiente
para producir, como subproducto de la preparación de cloru
ro de sulfinilo, un compuesto que contiene nitrógeno, el
5 cual exhibe las siguientes características. El compuesto
que contiene nitrógeno así producido, en primer término, se
rá aquel que corresponda al agente de halogenación de N-clo
ro, pero que tenga el átomo de cloro reemplazado por un áto
mo de hidrógeno. En segundo término, el compuesto que contie
10 ne nitrógeno, debido primariamente a las propiedades de la
porción extractora de electrones, será inerte al producto
de cloruro de sulfinilo.

Los agentes de halogenación de N-cloro que se emplean
en el procedimiento de esta invención preferiblemente son
15 compuestos de la fórmula:



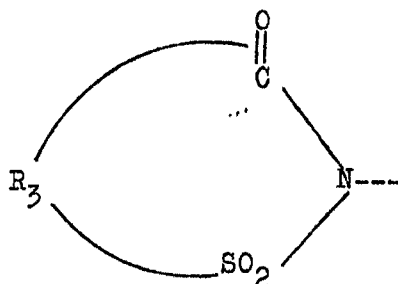
20 en la cual R_4 es hidrógeno, cloro, alquilo de C_1-C_3 , ciclohexilo, fenilo, o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo, o nitro, y R_5 es R_6-X en donde R_6 es alquilo de C_1-C_3 , ciclohexilo, fenilo, o fenilo sustituido con cloro, bromo,

25 metilo, o nitro, y X es $\begin{array}{c} O \\ || \\ -N-C- \\ | \\ Cl \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C- \end{array}$, ó $-SO_2-$; ó R_4 y R_5

tomados junto con el nitrógeno al cual se unen, definen una estructura heterocíclica de la fórmula:

30

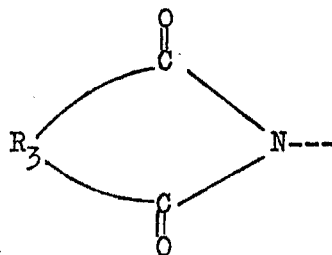
1



5

en la cual R₃ es o-fenileno o $-(CH_2)_n-$ en donde n es 2 ó 3, o una estructura de la fórmula:

10



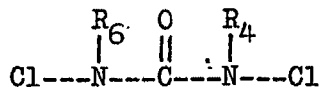
en la cual R₃ es según se definió en la presente con anterioridad.

15

Son descritos por la definición anterior varios tipos de compuestos N-cloro preferidos que pueden emplearse para producir los cloruros de sulfnilo. Estos compuestos de N-cloro incluyen (a) ureas, (b) amidas, (c) uretanos, (d) sulfonamidas, (e) sulfimidas, y (f) imidas.

20

Las N-cloro ureas preferidas que pueden emplearse en esta invención tienen generalmente la fórmula:



25

en la cual R₄ es hidrógeno, cloro, alquilo de C₁-C₃, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro, y R₆ es alquilo de C₁-C₃, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro.

30

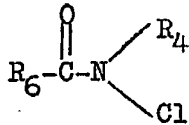
Son ilustrativas de estas ureas

N,N'-dicloro-N-metilurea;

N,N'-dicloro -N-etil-N'-ciclohexilurea;

- 1 N,N'-dicloro-N-fenilurea;
- N,N'-dicloro-N,N'-difenilurea;
- N,N'-dicloro-N-(p-tolil)urea;
- 5 N,N'-dicloro-N-(m-clorofenil)-N'-metilurea;
- N,N'-dicloro-N,N'-diciohexilurea;
- N,N'-dicloro-N-isopropil-N'-(p-totil)urea;
- N,N'-dicloro-N-fenil-N'-propilurea;
- N,N'-dicloro-N-ciclohexil-N'-(p-nitrofenil)urea;
- 10 N,N,N'-tricloro-N-metilurea; o
- N,N,N'-tricloro-N-fenilurea.

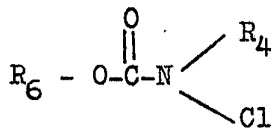
Las N-cloro amidas preferidas que pueden emplearse en esta invención tienen generalmente la fórmula:



15 en la cual R_4 y R_6 son como se definió en la presente con anterioridad.

20 Son ilustrativas de estas amidas N-cloroacetamida, N-cloropropionamida, N-cloro-N-metilacetamida, N,N-dicloroacetamida, N-cloro-N-ciclohexilacetamida, N-cloro-N-etilbenzamida, N-cloro-p-clorobenzamida, N-cloro-p-toluamida, N-cloro-N-fenilpropionamida, N-cloro-N-(m-bromofenil)butiramida, N-clohexahidrobencamida, ó N, 2,4-tricloroacetanilida.

25 Los N-cloro uretanos preferidos que pueden usarse en la preparación de los cloruros de sulfinilo de conformidad con esta invención tienen generalmente la fórmula:

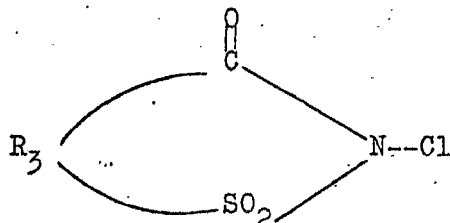


30 en la cual R_4 y R_6 son como se definió en la presente con anterioridad.

1

Un tipo preferido de agente de halogenación de N-cloro que puede emplearse en la preparación de los cloruros de sulfinilo, es una sulfimida de la fórmula:

5



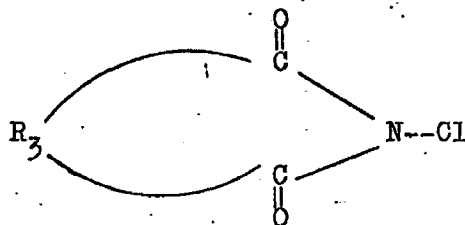
10

en la cual R_3 es o-fenileno, $-CH_2-CH_2-$, ó $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Estos compuestos incluyen la N-cloroimida o-sulfo**benzoica**, la N-cloroimida β -sulfo**propiónico** y la N-cloroimida, γ -sulfo**butírica**.

15

También preferidos para emplearse como agentes de halogenación de N-cloro en la preparación de los cloruros de sulfinilo de conformidad con esta invención, son las N-cloroimidas de la fórmula:

20



en la cual R_3 es o-fenileno, $-CH_2-CH_2-$, o $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Estos compuestos incluyen N-cloro**ftalimida**, N-cloro**succinimida** y N-cloro**glutarimida**.

25

Muchos de los agentes de halogenación de N-cloro empleados en el procedimiento de esta invención son disponibles comercialmente, y cualquiera de ellos puede prepararse mediante los métodos bien reconocidos a través de las técnicas químicas.

30

1

Los agentes de halogenación de N-cloro que son altamente preferidos para emplearse en el procedimiento de esta invención son las N-cloro imidas, particularmente la N-clorosuccinimida o la N-cloroftalimida, y, más particularmente, la N-cloroftalimida.

5

10

La reacción del sulfóxido de penicilina con el agente de halogenación de N-cloro se lleva a cabo en presencia de un compuesto epóxido y óxido de calcio. En términos generales, al menos 1 mol y hasta aproximadamente 1,5 moles de agente de halogenación se utilizan para cada mol de éster de sulfóxido de penicilina. Puede emplearse un exceso aún mayor del agente de halogenación, sin embargo, no se obtiene ganancia con ello. Preferentemente, por lo tanto, la relación de reactivos es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 moles de agente de halogenación por mol del éster de sulfóxido de penicilina. La mezcla resultante, preferiblemente disuelta en un solvente inerte orgánico, adecuado se calienta a una temperatura de aproximadamente 75°C. a aproximadamente 135°C. Preferiblemente la temperatura de reacción es de aproximadamente 100°C. a aproximadamente 120°C., y, más preferiblemente, es de aproximadamente 102°C a aproximadamente 110°C.

15

20

25

30

Por "solvente orgánico inerte" se quiere dar a entender un solvente orgánico, el cual, bajo las condiciones de formación de cloruro de sulfinilo, no reacciona apreciablemente ni con los reactivos ni con los productos. Los solventes orgánicos inertes adecuados son aquellos que tienen un punto de ebullición por lo menos tan elevado como la temperatura de reacción e incluyen, por ejemplo, hidrocarburos

1 aromáticos tales como benceno, tolueno, etilbenceno o cume-
no; hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de
5 carbono, clorobenceno, bromoformo, bromobenceno, dicloruro
de etileno, 1,1,2-tricloroetano o dibromuro de etileno; hi-
drocarburos de cadena abierta tales como el heptano, octano,
nonano, o decano; y cualesquiera otros solventes inertes
apropiados. Los solventes preferidos son aquellos que tie-
nen un punto de ebullición dentro de la escala de la tempe-
ratura a la cual la reacción se va a llevar a cabo, permi-
10 tiendo por lo tanto que la mezcla de reacción se ponga a re-
flujo mientras se retiene el control de temperatura. Inclu-
yen condiciones de reacción particulares el empleo de to-
lueno o 1,1,2-tricloroetano como solvente, siendo la tempe-
ratura de la reacción aquella desarrollada bajo las condi-
15 ciones de reflujo.

Un requisito del procedimiento de la invención es
que la reacción se lleve a cabo bajo condiciones anhidras.
No se pretende que el término "condiciones anhidras" signi-
fique la ausencia total de cualquier humedad; en lugar de és-
20 to, este término significa la eliminación en la mezcla de
reacción de cualquier cantidad sustancial de humedad. Esto
se logra mediante el ejercicio de cualesquiera de los proce-
dimientos reconocidos para volver anhidro a un sistema de
reacción. El agente de halogenación, ya que reaccionará ge-
25 neralmente con el agua, normalmente no será la fuente de hu-
medad en la mezcla de reacción. Tipicamente, cualquier can-
tidad excesiva de humedad en el sistema de reacción surge
de la presencia de humedad en el solvente que se emplea.
En términos generales, por lo tanto, el solvente se trata
30 con anterioridad para separar cantidades residuales de agua.

1 El solvente puede hacerse anhidro en el grado aquí contem-
plado, poniéndolo en contacto antes de empleo en la reacción
con un agente de secado, el cual unirá la humedad y, por lo
tanto, lo separará en forma efectiva del solvente. Típicos
5 de tales agentes de secado son el sulfato de sodio anhidro,
el sulfato de magnesio, el carbonato de sodio, el carbonato
de potasio, el carburo de calcio, el cloruro de calcio, el
hidruro de calcio, el sulfato de potasio, el óxido de calcio,
o los tamices moleculares, particularmente los tipos 3A y 4A.

10 En caso de que el solvente sea aquel con el cual el
agua se transformará en azeótropo, la humedad puede separar
se sometiendo el solvente a condiciones de reflujo o utili-
zando los tipos conocidos de equipo químico, incluyendo la
trampa de Dean-Stark o los tipos de Barrett de trampas de
15 agua que recogen la humedad a medida que se transforma en
azeótropos, fuera del medio solvente.

El material de partida de éster de sulfóxido de peni-
cilina mismo, puede contener humedad. Esta puede separarse
sometiendo el sulfóxido de penicilina a cualquiera de las
20 técnicas típicas de secado, incluyendo el secado al vacío
en un horno a baja temperatura hasta aproximadamente 50°C.
Adicionalmente, el éster de sulfóxido de penicilina puede
agregarse al solvente y la mezcla someterse a separación azeo-
trópica de agua.

25 La mezcla que contiene el éster de sulfóxido de peni-
cilina, el agente de halogenación de N-cloro, el compuesto
epóxido y el óxido de calcio, generalmente se calienta a una
temperatura en la escala definida durante un período de apro-
ximadamente 0,5 a aproximadamente 4 horas, y preferiblemente
30

1 de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, después del
cual tiempo puede aislarse el cloruro de sulfinilo de la mez
5 cla de reacción. Aunque el cloruro de sulfinilo puede ais-
larse de la mezcla de reacción, no es esencial que se aisle
de la mezcla de reacción antes de someterse a una reacción
ulterior. Según se indica en la presente a continuación, el
cloruro de sulfinilo puede emplearse como un intermediario
en la preparación de un sulfóxido de 3-exometilencefam. Cuan
do se pretende esto, aunque el cloruro de sulfinilo no nece
10 sita aislarse por sí mismo, la mezcla de reacción de cloru
ro de sulfinilo debe primero tratarse en una forma que se
describirá adicionalmente en la presente a continuación, an
tes de que pueda utilizarse en la preparación de sulfóxido
de 3-exometilencefam.

15 En muchos casos es deseable incluir un eliminador de
ácido no alcalino en la mezcla de reacción. Esto se recomien
da con base en que, por alguna razón que no se entiende to
davía, pueden liberarse al sistema de reacción pequeñas can
tidades de ácido clorhídrico que dañan la reacción. Un eli
20 minador de ácido, no alcalino, permanecerá totalmente iner-
te en el medio de reacción libre de ácido clorhídrico, nor-
mal, en donde se genera el cloruro de sulfinilo; sin embar
go, se activará en el grado necesario para reaccionar con
cualquier ácido clorhídrico que pudiera formarse y, para se
25 pararlo por lo tanto del medio de reacción.

Los eliminadores de ácido no alcalinos, típicos, in-
cluyen, compuestos de epóxido tales como óxido de etileno,
óxido de propileno, 1,2-epoxibutano, epiclorohidrina, o 1,2-
epoxi-3-fenoxipropano. Estas sustancias exhiben propiedades
30

1 no alcalinas, pero sin embargo reaccionarán con, y separa-
rán las sustancias ácidas, de un sistema de reacción.

5 Se ha descubierto ahora que, cuando se lleva a cabo
la preparación de cloruro de sulfinilo en presencia de un
compuesto epóxido eliminador de ácido, no alcalino, y par-
ticularmente uno seleccionado del grupo que consiste en óxi-
do de propileno y 1,2-epoxibutano, la adición a la mezcla
de reacción del óxido de calcio es altamente ventajosa para
10 promover la conversión del sulfóxido de penicilina al cloru-
ro de sulfinilo deseado. Esto es especialmente evidente en
aquellos casos en los cuales la escala de la reacción con-
templa aproximadamente 50 g. o más del material de partida del
sulfóxido de penicilina. Se ha descubierto que el grado de
conversión del sulfóxido de penicilina al cloruro de sulfi-
15 nilo, cuando se lleva a cabo de conformidad con el procedi-
miento descrito en la patente belga No. 837040, disminuye
significativamente con el incremento de la escala de reac-
ción. La ventaja de esta invención, por lo tanto, está diri-
gida en particular a aquellas preparaciones de cloruro de
20 sulfinilo en las cuales se emplean por lo menos aproxima-
mente 50 g. de material de partida de sulfóxido de penicili-
na.

25 La cantidad de compuesto de epóxido que se emplea en
la preparación de cloruro de sulfinilo, necesita ser una can-
tidad suficiente, por lo menos para tomar en cuenta algo de
ácido clorhídrico que pueda formarse. Por lo tanto, aunque
no es esencial un exceso del compuesto epóxido, se emplea
originariamente una cantidad de aproximadamente 2 a aproxi-
madamente 10 moles, y particularmente se usa en forma habi-
30 tual aproximadamente 5 moles del compuesto epóxido por mol

1 de sulfóxido de penicilina. Dicho exceso puede emplearse sin
una consecuencia adversa en la preparación de cloruro de sul-
finilo. Sin embargo, la presencia del compuesto epóxido en
exceso, se hará significativa en aquellos casos en los cua-
5 les la mezcla de reacción que contiene el producto de cloru-
ro de sulfinilo se utiliza por sí mismo en la conversión al
sulfóxido de 3-exometilencefam, correspondiente. Por lo tan-
to, se prefiere altamente que, antes del cierre de anillo
utilizando un catalizador de Friedel-Crafts, se separe cual-
10 quier compuesto de epóxido en exceso así como cualquier pro-
ducto formado mediante reacción del compuesto epóxido con
ácido clorhídrico, de la mezcla de reacción de cloruro de
sulfinilo. Esto generalmente puede lograrse mediante destila-
ción de la mezcla de reacción bajo condiciones y, durante un
15 período suficiente, para asegurar la separación del epóxido
en exceso.

Según se nota, ésta invención contempla la presencia
de una combinación de óxido de calcio y el compuesto epóxi-
do durante la reacción del sulfóxido de penicilina con el
20 agente de halogenación de N-cloro para formar el cloruro de
sulfinilo. La cantidad de óxido de calcio generalmente varia-
rá de aproximadamente 100g. a aproximadamente 500 g.; y pre-
feriblemente de aproximadamente 200 g. a aproximadamente
250 g. por mol del material de partida del sulfóxido de pe-
25 nicilina. El óxido de calcio está presente durante todo el
tiempo de la preparación del cloruro de sulfinilo y durante
la separación del compuesto epóxido en exceso. Se separa en
tonces fácilmente mediante filtración de la mezcla de reac-
ción residual.

30 Una preparación típica de cloruro de sulfinilo de con

1 formidad con el procedimiento de esta invención, se logra
mezclando óxido de calcio y equivalentes molares del sul-
fóxido de penicilina y el agente de halogenación de N-cloro
5 en un solvente pre-secado, adecuado. Se agrega entonces óxi-
do de propileno o 1,2-epoxibutano, y la mezcla resultante
se calienta a la temperatura de reacción deseada durante el
período de reacción pretendido. Preferiblemente, el solvente
que se emplea es aquel que, conjuntamente con la cantidad
10 de óxido de propileno o 1,2-epoxibutano que está presente,
permite que se logre la temperatura de reacción y se manten-
gan mediante el reflujo de la mezcla de reacción. El toluen-
o es adecuado como solvente. Al término del tiempo de reac-
ción, la mezcla de reacción se destilará rápidamente para
separar el epóxido en exceso. La mezcla restante se enfría
15 y se filtra. Mediante evaporación del solvente se recupera
el producto de cloruro de sulfinilo.

Incluyen ejemplos de cloruros de sulfinilo preparados
mediante el procedimiento de esta invención:

20 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenilacetamido-1-
azetidínil)-3-butenato de t-butilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-fenoxiacetamido-1-
acetidínil)-3-butenato de t-butilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-formanido-1-azeti-
dínil)-3-butenato de benzilo;

25 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-acetamido-1-azeti-
dínil)-3-butenato de 2,2,2-tricloroetilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-butiramido -1-aze-
tidínil)-3-butenato de p-nitrobenzilo;

30 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-cloroacetamido-1-
azetidínil)-3-butenato de p-metoxibenzilo;

- 1 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-cianoacetamido-1-azetidini)l-3-butenato de benzidriilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4-nitrobenzilo xicarbamido)-1-azetidini)l-3-butenato de p-nitrobenzilo;
- 5 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-benziloxicarbami do-1-azetidini)l-3-butenato de t-amilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(t-butiloxicarba mido)-1-azetidini)l-3-butenato de t-hexilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2', 2', 2' - tri cloroetoxicarbamido)-1-azetidini)l-3-butenato de 2-yodoeti lo;
- 10 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-etoxibenzilo xicarbamido)-1-azetidini)l-3-butenato de acetoximetilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-tienilaceta mido)-1-azetidini)l-3-butenato de benzilo;
- 15 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-benzamido-1-aze tidini)l-3-butenato de t-amilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-clorobenzami do)-1-azetidini)l-3-butenato de fenacilo;
- 20 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-formiloxiben zamido)-1-azetidini)l-3-butenato de p-clorofenacilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-nitrobenzami do)-1-azetidini)l-3-butenato de pivaloiloximetilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-cianobenzami do)-1-azetidini)l-3-butenato de isopropilo;
- 25 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-trifluorome tilbenzamido)-1-azetidini)l-3-butenato de succinimidometi lo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-metilbenzamido)-
- 30

- 1 1-azetidinil7-3-butenato de ftalimidometilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-metoxibenza
mido)-1-azetidinil7-3-butenato de t-butilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(1',4'-ciclohexa
5 dienilacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de p-nitrobenzi
lo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-tiénilaceta
mido)-1-azetidinil7-3-butenato de 2,2,2,-tricloroetilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenilacetamido-1-
10 azetidinil)-3-butenato de p-metoxibenzilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-
azetidinil)-3-butenato de 2,2,2-tricloroetilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2', 5'-dicloro
15 fenilacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de p-nitrobenzi
lo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-bromofenoxia
cetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de benzilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-cloroacetoxi
20 fenilacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de t-butilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-formiloxife
noxiacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de isobutilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-nitrofenil-
acetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de p-nitrobencilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-nitrofenoxia
25 cetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de p-metoxibenzilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-cianofenilace
tamido)-1-azetidinil7-3-butenato de benzhidrilo;
3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-cianofenoxia
30 cetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de p-bromofenacilo;

1 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-trifluorometilfenilacetamido)-1-acetidinil)-3-butenato de propionoximetilo;

5 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-trifluorometilfenoxiacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de 2,2,2-tribromoetilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-etilfenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de 2-yodoetilo;

10 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-isopropilfenoxiacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de acetoximetilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-etoxifenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de t-butilo;

15 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-isopropoxifenoxiacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobenzilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(α -formiloxifenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobenzilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(α -benzidriloxifenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-metoxibenzilo;

20 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2-tienil- α -benziloxiacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de benzilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(α -benzidriloxifenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de benzidri-

25 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(α -benziloxycarbolaminofenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobenzilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(α -t-butiloxycarbolaminofenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de t-butilo;

30 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2-tienil- α -p-

1 nitrobenziloxycarbonilaminoacetamido)-1-azetidinil7-3-bute
noato de p-nitrobenzilo;

3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-tienilaceta
mido)-1-azetidinil7-3-butenato de p-nitrobenzilo;

5 3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-ienilaceta-
mido)-1-azetidinil7-3-butenato de benzilo;

3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-feniltioacetami
do-1-azetidinil7-3-butenato de p-metoxibenzilo;

10 3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2',5'-dicloro
feniltioacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de benzhidrilo;

3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-cloroacetoxi
feniltioacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de t-butilo;

3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-nitrofenil-
tioacetamido)-1-azetidinil7-3- butenato de p-nitrobenzilo;

15 3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-cianofeniltiga
cetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de p-nitrobenzilo;

3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-trifluorome
tilfeniltioacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de p-metoxi
20 benzilo;

3-metil-2-/73-clorosulfinil-4-oxo-3-/3'-(2"-cloro
fenil)-5'-metilisoxazol-4'-ilcarbamido7-1-azetidinil7-3-
butenato de benzilo;

25 3-metil-2-/2-clorosulfenil-4-oxo-3-(3'-metilfenil-
tioacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de acetoximetilo; o

3-metil-2-/2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-metoxifenil
tioacetamido)-1-azetidinil7-3-butenato de 2,2,2-tricloroe-
tilo,

30

1 Según se anotó antes en la presente, los cloruros de
sulfínilo producidos mediante el procedimiento de esta inven
ción son útiles como intermediarios y pueden tratarse para
5 cerrar su anillo a los sulfóxidos de 3-exometilencefam co-
rrespondientes, sometiendo el cloruro de sulfínilo a un ca-
talizador de Friedel-Crafts, tal como, por ejemplo, cloru-
ro stánico.

10 La ciclización, en términos generales, se lleva a ca-
bo en presencia de un solvente orgánico inerte, seco. Puede
emplearse cualquiera de una variedad de solventes orgánicos
inertes, secos, como el medio para la reacción de cicliza-
ción. Por "solvente orgánico inerte" se quiere dar a enten
15 der un solvente orgánico el cual, bajo las condiciones de ci-
clización, no reacciona apreciablemente ni con los reactivos
ni con los productos. Ya que el material de partida, el clo-
ruro de sulfínilo, como los otros reactivos de cloruro de
ácido, es susceptible a la hidrólisis y al ataque por otros
20 compuestos próticos, v.g. alcoholes y aminas, deben excluir
se la humedad y otros de tales compuestos próticos, del me-
dio de reacción. Se prefiere de esta manera un solvente or-
gánico aprótico, seco. Pueden tolerarse cantidades traza de
agua, tal como puede estar presente en los solventes comer-
cialmente secos; sin embargo, se prefiere que la ciclización
25 se lleve a cabo bajo condiciones anhidras. Incluyen solventes
adecuados, por ejemplo, compuestos aromáticos que incluyen hi-
drocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xile-
no; así como también clorobenceno, nitrobenzeno o nitromesi-
tileno; hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como clo-
30 roformo, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, 1,2-
dicloroetano (cloruro de etileno), 1,1,2-tricloroetano, 1,1-

1 dibromo-2-cloroetano; y otros solventes reconocidos por aque
llos expertos en la técnica como adecuados para las reaccio
nes del tipo de Friedel-Crafts, incluyendo, entre otros, el
disulfuro de carbono y el nitrometano. Los solventes prefe
5 ridos son hidrocarburos aromáticos, particularmente benceno,
tolueno, y xileno, y, más particularmente, tolueno e hidro
carburos alifáticos halogenados, particularmente cloruro de
metileno y cloruro de etileno.

10 Cualquiera de los solventes que se emplea en la pre
paración de cloruro de sulfinilo, puede utilizarse también
en la realización de la ciclización del cloruro de azeti
dinona sulfinilo. De esta manera, el cloruro de sulfinilo no
necesita aislarse de la mezcla de reacción en donde se gene
ró antes de que pueda llevarse a cabo la ciclización. Sin
15 embargo, cuando se emplea este método de ciclización, es
esencial que la mezcla de reacción que contiene el material
de partida de cloruro de sulfinilo se trate antes de emplear
se para separar primero, el compuesto epóxido, y después el
óxido de calcio y cualesquiera productos de reacción de los
20 mismos. Esto puede lograrse convenientemente, destilando
primero la muestra de reacción para separar el epóxido de
bajo punto de ebullición, y filtrando entonces la mezcla pa
ra separar el óxido de calcio así como también otros produc
tos insolubles. El filtrado resultante está entonces listo
25 para emplearse en la ciclización catalizada con catalizador
de Friedel-Crafts.

30 La ciclización del cloruro de azetidina sulfinilo,
se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamen
te -20°C . a aproximadamente $+100^{\circ}\text{C}$., y preferiblemente, en
tre aproximadamente 10°C y 60°C . La temperatura optima de

1 la ciclización se determina mediante el catalizador de Friedel-Crafts particular que se emplea. Por ejemplo, cuando se
emplea cloruro stánnico, la ciclización tiene lugar a temperatura ambiente, mientras que, cuando se emplean otros ca
5 talizadores de Friedel-Crafts, pueden requerirse temperaturas más elevadas.

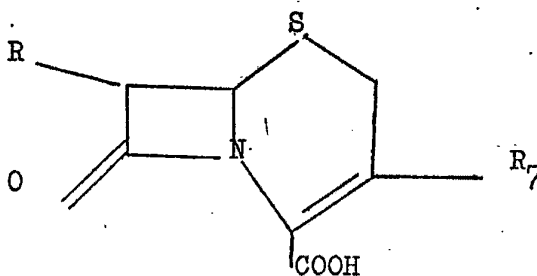
A fin de asegurar el término de la reacción de la ciclización, se emplea por lo menos un equivalente del catali
zador de Friedel-Crafts para cada mol del material de parti
10 da del cloruro de sulfinilo. Utilizando menos de un equivalente del reactivo de catalizador de Friedel-Crafts, puede
dar como resultado una conversión inferior del producto y de esta manera dejar una porción del cloruro de sulfinilo
sin reaccionar. Típicamente, la cantidad de reactivo catali
15 zador de Friedel-Crafts que se emplea, variará ligeramente de más de un equivalente a aproximadamente 2 equivalentes
por mol del cloruro de sulfinilo. Preferiblemente se emplean aproximadamente 1,1 equivalentes del reactivo catalizador
por mol del cloruro de sulfinilo.

20 El tiempo de la reacción generalmente variará de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, dependiendo
del tiempo de reacción en algún grado de los reactivos particulares, del solvente empleado y de la temperatura a la
cual se lleva a cabo la reacción. Usualmente, la reacción se
25 completará después de que los reactivos se han mantenido en contacto a la temperatura preferida durante aproximadamente
una hora a aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción puede revisarse fácilmente, por ejemplo, mediante cromatografía
30 en capa delgada de comparación, para determinar cuando la reacción de ciclización ha alcanzado su término.

1 Los sulfóxidos de 3-exometilencefam producidos median
te la ciclización de los cloruros de sulfinilo de esta in-
vención, pueden aislarse y purificarse empleando técnicas
experimentales convencionales. Estas incluyen la separación
5 cro-matográfica, la filtración, la cristalización, la recri-
stalización y métodos similares.

 Los productos de ciclización del sulfóxidos de 3-exo
metilencefam, son útiles como intermediarios en la prepara-
ción de compuestos antibióticos. Los sulfóxidos pueden re-
ducirse mediante procedimientos conocidos, típicamente con
10 tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo en dimetilfor-
mamida, para proporcionar los 3-exometilencefams correspon-
dientes.

 Los exometilencefams pueden emplearse en la prepara-
15 ción de antibióticos cefem nuevos de la fórmula:



20 en la cual R₇ es, por ejemplo, cloro, bromo o metoxi. Dichas
conversiones químicas de los compuestos 3-exometilencefam se
han descrito en la literatura química (Robert r. Chauvette
and Pamela A. Pennington, Journal of the American Chemical
25 Society, 96, 4986 (1974)).

 En general, los compuestos 3-exometilencefam se con-
vierten mediante ozonólisis a baja temper-atura a los 3-hi-
droxicefems, los cuales, a su vez, pueden tratarse con diazo
30 metano a temperatura ambiente en tetrahidrofurano que contie-
ne 1 equivalente de trietilamina, para producir los deriva-

1 dos de 3-metoxicefem Los 3-halogenocefem se derivan de los
ésteres de 3-hidroxicefem mediante tratamiento con un reac
tivo de halogenación tal como tricloruro de fósforo o tri-
bromuro de fósforo en N,N-dimetilformamida.

5 Los ácidos cefem correspondientes exhiben una activi
dad antibacteriana potente. Estos son disponibles mediante
disociación de la función éster. La desesterificación puede
lograrse, dependiendo de la naturaleza del grupo de protec
ción, por cualquiera de los varios procedimientos reconoci
10 dos, incluyendo (1) el tratamiento con un ácido tal como áci
do trifluoroacético, ácido fórmico o ácido clorhídrico; (2)
el tratamiento con zinc y un ácido tal como ácido fórmico,
ácido acético o ácido clorhídrico; o (3) hidrogenación en
presencia de paladio, platino, rodio o un compuesto de los
15 mismos, en suspensión o en un portador tal como sulfato de
bario, carbono o alúmina.

Esta invención se ilustra adicionalmente por referen
cia a los ejemplos de comparación que siguen. No se preten
de que esta invención se limite en alcance, en razón de los
20 ejemplos proporcionados en la presente.

Ejemplo 1-- Preparación de l-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-
exometilencefam-4-carboxilato de p-Nitrobenzilo.

A. Reacción en ausencia de óxido de calcio.

25 Se secó azeotrópicamente tolueno (1,5 litros) con la
separación de 150 ml. de material. Se separaron 50 ml. adi
cionales para utilizarse en la transferencia de reactivos al
sistema de reacción. Se interrumpió el calentamiento y se
agregaron 50 g. de l-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetil
penam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo y 23 g. de N-clorofta
30 limida. Se agregó una trampa de agua de Dean-Stark al siste

1 ma y se agregó una mezcla de aproximadamente 1:1 de cloruro
de calcio y óxido de magnesio, que tiene un peso total de
14.3 gramos, a la trampa de agua. Se volvió a aplicar calor
y se agregaron 45 ml. de óxido de propileno, reflujiéndose
5 la mezcla a 102°C. La mezcla se aclaró después de aproxima-
damente 70 minutos. Después de 75 minutos, se operó una re-
sonancia magnética nuclear sobre una muestra de la mezcla
de reacción, y se indicó la presencia del intermediario de
cloruro de sulfinilo. Después de 100 minutos, la trampa de
10 agua que contiene la mezcla de cloruro de calcio y óxido de
magnesio se reemplazó con una trampa para agua, nueva, y la
mezcla se dejó destilar. Durante los siguientes 35 minutos,
se separaron 315 ml. de material, elevándose la temperatura
de la mezcla de reacción a 110,5°C. La mezcla se enfrió en
15 tonces a 10°C durante un período de 20 minutos. La mezcla de
reacción se filtró y el filtrado se agregó a una mezcla pre-
enfriada de 25 ml. de cloruro stánnico en tolueno. La mezcla
resultante se dejó agitar toda la noche tiempo durante el
cual se formó una torta roja. La torta se filtró y después
20 se extrajo con 250 ml. de acetona y 500 ml. de acetato de
etilo. El extracto resultante se lavó con 1 litro de agua y
después con 500 ml. de salmuera. La muestra orgánica se eva-
poró a aproximadamente la mitad del volumen y se dejó cris-
talizar con enfriamiento. La muestra resultante se filtró y
25 el sólido se secó al vacío a temperatura ambiente para obte-
ner 22,7 gramos (45,4%) del compuesto del título.

B. Reacción en presencia de óxido de calcio.

Se secó tolueno (2,0 litros) azeotrópicamente, con
la separación de 200 ml. de material. Se separaron 100 ml.
30 adicionales de tolueno para utilizarse en la transferencia

1 de los reactivos al sistema de reacción. El calentamiento
se interrumpió y se agregaron 50 gramos de 1-óxido de 6-fe
noxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitro-ben
zilo, 22 gramos de N-cloroftalimida, y 22 gramos de óxido
5 de calcio. Se aplicó calor y se agregaron 35 ml. de óxido de
propileno, proporcionando una temperatura de reflujo de 103-
104°C. La mezcla se calentó durante 75 minutos a 104°C. y
después se destiló durante 30 minutos con la separación de
10 545 ml. de material, elevándose la temperatura de la mezcla
de reacción a 110°C. La mezcla resultante se enfrió entonces
a 10°C y se filtró. El filtrado se agregó a una mezcla de
50 ml. de tolueno y 25 ml. de cloruro estánnico preenfriado
a 0°C. La mezcla resultante se agitó entonces durante 10
horas con formación de un sólido. El sólido se recogió me-
15 diante filtración y después se extrajo con una mezcla de 500
ml. de acetato de etilo y 250 ml. de acetona. El extracto
se lavó con 500 ml. de agua, se evaporó a la mitad del volú
men y se enfrió toda la noche. Se obtuvo el título del com
puesto (28,55 g., 57,1%).

20 Ejemplo 2-- Preparación de 1-óxido de 7-fenilacetamido -3-
exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobenzilo.

A. Reacción en ausencia de óxido de calcio.

Se secó tolueno (2,1 litros) mediante separación por
destilación de aproximadamente 160 ml. del solvente . Se se
25 pararon 50 ml. adicionales de tolueno para utilizarse en la
transferencia de los reactivos al medio de reacción. El ca
lentamiento se interrumpió y se agregaron 17,1 gramos (34
mmoles) de 1-óxido de 6-fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-3-
carboxilato de p-nitrobenzilo, 7,8 gramos (37,4 mmloes) de
30 N-cloroftalimida, y 12 ml. de óxido de propileno. La mezcla

1 se puso a reflujo a 103°C durante 100 minutos después de lo
cual empezó la separación por destilación. Se separó un to-
tal de 170 ml. de material durante aproximadamente 30 minu-
tos. La mezcla resultante se enfrió a 0-5°C. El subproducto
5 de ftalimida cristalino resultante se separó entonces median-
te filtración. El filtrado se agregó a una mezcla preenfria-
da de 8,5 ml. de cloruro stánnico en tolueno. La mezcla se
agitó toda la noche tiempo durante el cual se dejó calentar
a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió me-
10 diante filtración y se lavó concienzudamente con tolueno. El
sólido se disolvió entonces en una mezcla de 85 ml. de ace-
tona y 170 ml. de acetato de etilo. La solución se extrajo
dos veces con 170 ml. de agua. La capa orgánica se separó
a aproximadamente la mitad de su volúmen, se enfrió a tempe-
15 ratura ambiente, durante lo cual ocurrió la cristalización.
El compuesto del título (4,0 gramos; 25%) se recuperó median-
te filtración.

B. Reacción en presencia de óxido de calcio.

20 Se repitió la reacción de la Pate A con excepción de
que se incluyó óxido de calcio en la mezcla de reacción. Se
emplearon las siguientes cantidades de material; 48,5 gramos
(100 mmoles) de 1-óxido de 6-fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de p-nitrobenzilo; 48 gramos de óxido de cal-
cio; 22 gramos de N-cloroftalimida; y 35 ml. de óxido de pro-
25 pileno. Se obtuvo el compuesto del título (14,9) gramos; 32,6%.

Ejemplo 3-- Preparación de 1-óxido de 7-fenoxiacetami-
do-3-exometilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

A. Reacción en ausencia de óxido de calcio.

30 Se secaron dos litros de tolueno mediante la separa-
ción por destilación de 200ml. de material. El calentamien-

1 to se interrumpió y se agregaron 49,8 gramos (100 mmoles) de
1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxila-
to de 2,2,2-tricloroetilo y 20,4 gramos de N-cloroftalimi-
da, fueron agregados. La mezcla se calentó y se agregaron
5 35 ml. de óxido de propileno. La mezcla total se puso a re-
flujo a aproximadamente 103°C. por aproximadamente 100 minu-
tos después de lo cual se separaron 705 ml. de la mezcla
mediante destilación durante un período de 35 minutos, ele-
vándose la temperatura de la mezcla de 103°C. a 110°C. La
10 mezcla se enfrió a 5-10°C. y después se filtró. El filtra-
do se agregó a una mezcla preenfriada de 50 ml. de tolueno
y 25 ml. de cloruro stánnico. La mezcla resultante, de co-
lor rojo sangre y exenta de sólidos, se agitó durante 15 mi-
nutos, durante lo cual el color cambió a un color marrón de
15 lodo y apareció una pequeña cantidad de sólido. La mezcla se
agitó toda la noche filtrándose después para obtener una tor-
ta granular color marrón claro. La torta se disolvió en aceta-
to de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó dos veces
con agua. La capa orgánica se evaporó entonces hasta quedar
20 una goma espesa. La goma se dejó reposar toda la noche a una
temperatura ambiente, después de lo cual se agregó metanol
a la goma. Ocurrió la cristalización. La mezcla se filtró
y se lavó para obtener 14,4 gramos (28,9%) del compuesto del
título.

25 B. Reacción en presencia de óxido de calcio.

La reacción de la parte A se repitió con excepción de
que se incluyeron 25 gramos de óxido de calcio en la mezcla
de reacción. Se recuperó el compuesto del título (18,6 gra-
mos; 37,3%).

30

1 Ejemplo 4-- Preparación de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobenzilo (escala de planta piloto en acero inoxidable).

A. Reacción en ausencia de óxido de calcio.

5 A un destilador de acero inoxidable de 113,4 litros, se agregaron 76 litros de tolueno. El tolueno se secó mediante separación por destilación de aproximadamente 19 litros de material. Se separaron 14 litros adicionales de tolueno dejando aproximadamente 43 litros en el destilador. El tolueno, bajo nitrógeno, se enfrió entonces a aproximadamente 10 70°C., y se agregaron 1,75 kg. de 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo. Se agregó calor y, cuando la temperatura de la mezcla alcanzó aproximadamente 85°C., se agregaron 1.400 ml. de óxido de 15 propileno. El calentamiento se continuó alcanzando la mezcla 102°C. en el reflujo. Se agregó un total de 700 gr. de N-cloroftalimida en porciones de 87,5 gramos a intervalos de aproximadamente 7 minutos. Antes del término de la adición de la N-cloroftalimida, se agregaron 350 ml. de óxido de propileno. Se agregaron otros 175 ml. de óxido de propileno aproximadamente 20 1 hora después de la adición de N-cloroftalimida. La mezcla se puso a reflujo a 100-102°C. durante 2,5 horas después de la primera adición de N-cloroftalimida. La mezcla, que tiene un volumen de 52,5 litros, se enfrió entonces 25 a aproximadamente 61°C. y empezó la concentración de la mezcla, siendo el volumen del material en la terminación de aproximadamente 38 litros. La mezcla se filtró entonces a un destilador recubierto con vidrio, de 113,4 litros, que contiene una mezcla de 875 ml. de cloruro stánnico y 13 litros 30 de tolueno preenfriado a -2°C. La temperatura se elevó a

1 +14°C. y se enfrió a 0-5°C. La mezcla se agitó entonces to
da la noche. El precipitado rojo resultante se filtró y el
sólido se disolvió en una mezcla de 8,75 litros de acetona
y 17,5 litros de acetato de etilo. La solución se lavó con
5 17,5 litros de agua y después con 17,5 litros de salmuera. Es
to se separó, se concentró a 15,5 litros, se enfrió a 0-5°C.,
y se agitó toda la noche. La mezcla resultante se filtró en
tonces y el sólido recogido se lavó con 1,75 litros de ace
tato de etilo y se secó a 45-50°C. para obtener 389,6 gra
10 mos (23,7%) del compuesto del título.

B. Reacción en presencia de óxido de calcio.

Esta reacción se llevó a cabo bajo, sustancialmente,
las mismas condiciones que aquellas empleadas en la parte A
con excepción de que se agregó N-cloroftalimida en una por
15 ción y la reacción se operó en 1 destilador de acero inoxi
dable de 283,5 litros que se graduó con las siguientes can
tidades de materiales;

144 litros de tolueno (seco mediante destilación bi
naria);
20 5,25 kg. de óxido de calcio;
5,25 kg. de 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetil
penam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo;
2.415 gramos de N-cloroftalimida;
4,2 litros de óxido de propileno;
25 2.625 ml. de cloruro stánnico en 39 litros de tolueno;
23,6 litros de acetona y 52,5 litros de acetato de
etilo;
105 litros de agua.

30 Empleando las condiciones de la parte A en las canti

1 dades anteriores, se obtuvieron 2,47 kg. (47,7%) del compues
to del título.

5 Ejemplo 5-- Preparación de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-
metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobenzilo (escala de pla
ta piloto en vidrio).

A. Reacción en ausencia de óxido de calcio.

10 A un destilador recubierto con vidrio, de 113,4 litros,
se agregaron 56 litros de tolueno. El tolueno se secó median
te destilación binaria con la separación de aproximadamente
de 9 litros de destilado. La mezcla se enfrió a temperatu
ra ambiente y se purgó con nitrógeno. Del tolueno restante,
se separaron 17,5 litros para servir como solvente para el
reactivo de N-cloroftalimida y se separó 4,4 litros adicio
nales para ser utilizados como enjuages de transferencia. El
15 tolueno restante se calentó y, al alcanzar aproximadamente
85°C., se agregaron 1,75 kg. de 1-óxido de 6-fenoxiacetami
do-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

20 Al alcanzar aproximadamente 90°C., se agregaron 1.400
ml. de óxido de propileno después de lo cual se agregaron
700 gramos de N-cloroftalimida en 17,5 litros de tolueno, du
rante un período de aproximadamente 70 minutos. Durante la
adición de la solución de N-cloroftalimida, se agregaron 350
ml. adicionales de óxido de propileno. Al término de la adi
ción de N-cloroftalimida, se agregaron otros 175 ml. de óxi
do de propileno, seguidos con 150 ml. adicionales de óxido
25 de propileno, seguidos con 150 ml. adicionales de óxido
de propileno. La mezcla resultante, que tiene una temperatu
ra de reflujo de aproximadamente 102-103°C., se calentó a
reflujo durante un total de 3 horas y 40 minutos después de
la adición inicial de la N-cloroftalimida. La mezcla se dejó
30 enfriar entonces. Al alcanzar aproximadamente 43°C. la mez-

1 cla se concentró al vacío hasta que el volúmen se hubo redu-
cido hasta aproximadamente 42 litros. La mezcla se filtró
entonces y el filtrado se agregó a un destilador recubierto
con vidrio, de 113,4 litros. A la mezcla se agregaron en-
5 tonces 858 ml. de cloruro stánnico, elevándose la temperatu-
ra de la mezcla de 14°C a 17°C. La mezcla se agitó toda la
noche, tiempo durante el cual se formó un precipitado rojo.
El precipitado se filtró y se lavó con aproximadamente 4 li-
tros de tolueno. El precipitado rojo se disolvió entonces
10 en 8,75 litros de acetona. Se agregaron entonces acetato de
etilo (17,5 litros) y agua (17,5 litros). La mezcla resul-
tante se agitó y después se separó. La capa orgánica se lavó
con 1,75 litros de salmuera y después se concentró a aproxi-
madamente 16 litros. El concentrado se enfrió a 0-5°C. y se
15 agitó toda la noche. La mezcla resultante se filtró y el só-
lido recogido se lavó con 1 litro de acetato de etilo y se
secó al vacío a 40-45°C. para obtener 70,16 gramos (⁴,1%) del
compuesto del título.

B. Reacción en presencia de óxido de calcio.

20 A un destilador recubierto con vidrio, de 113,4 li-
tros, se agregaron 400 litros de tolueno doblemente secado.
Al tolueno se agregaron entonces 14,6 kg. de óxido de cal-
cio, 14,6 kg. de 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpe-
25 nam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo y 6,67 kg. de N-clorofta-
lamida. La mezcla se calentó a 100°C. y se agregaron 11,68 li-
tros de óxido de propileno durante un período de 4 minutos.
La mezcla se puso a reflujo a una temperatura de 102-103°C.
por aproximadamente 90 minutos y después se concentró duran-
te un período de aproximadamente 45 minutos. Se separaron
30 aproximadamente 71 litros de material, y la temperatura de la

1 mezcla se elevó de aproximadamente 103°C a aproximadamente
110-111°C. La mezcla se enfrió entonces a aproximadamente
95°C. y se filtró a una mezcla de 7,3 litros de cloruro stá
nnico en 108 litros de tolueno, habiéndose enfriado el to-
5 tal a -6°C. Al término de la filtración, se agregaron 30 li-
tros de tolueno para facilitar la transferencia completa de
la mezcla. La mezcla se dejó entonces agitando toda la no-
che a una temperatura de aproximadamente 17-20°C. El sólido
resultante se recogió mediante filtración y se disolvió en
10 73 litros de acetona. A la solución de acetona se agregaron
146 litros de acetato de etilo seguidos por 292 litros de
agua. La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se se-
paró. La capa orgánica se concentró al vacío en aproximada-
mente 135 litros, se enfrió a 0-5°C. y se mantuvo en esa
15 temperatura durante toda la noche. La mezcla resultante se
filtró y el sólido recogido se lavó con 25 litros de aceta-
to de etilo y se secó a 50°C. para obtener 6,8 Kg. (46,9%)
del compuesto del título.

20 Ejemplo 6-- Preparación de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-
metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobenzilo.

A. Reacción en ausencia de óxido de calcio.

25 Se secaron dos litros de tolueno mediante separación
por destilación de 200 ml. del material. Se interrumpió el
calentamiento y se agregaron 50 gramos de 1-óxido de 6-feno-
xiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobenzi-
lo y se agregaron 23 gramos de N-cloroftalimida. La mezcla
se calentó y se agregaron 35 ml. de 1,2-epoxibutano. La mez-
cla total se puso a reflujo a aproximadamente 108°C. duran-
te aproximadamente 78 minutos, después de lo cual se separa-
ron 440 ml. de la mezcla mediante destilación durante un pe-
30

1 período de 22 minutos. La mezcla se enfrió a 10°C. y después
se filtró. El filtrado se agregó a una mezcla preenfriada
de aproximadamente 40 ml. de tolueno y 25 ml. de cloruro stá
5 nico. La mezcla resultante fué rojo-anaranjado brillante y
contenía un precipitado granular. La mezcla se agitó durante
aproximadamente 1 hora con enfriamiento de baño de hielo y
después se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La
mezcla se filtró y la torta del filtro se disolvió en 150ml.
de metanol. La solución se agitó durante 3,5 horas y se re-
10 frigeró durante toda la noche para obtener 22,8 gramos
(45,6%) del compuesto del título.

B. Reacción en presencia de óxido de calcio.

Se repitió la reacción de la Parte A con excepción
de que se incluyeron 25 gramos de óxido de calcio en la mez
15 cla de reacción. Se recuperó el compuesto del título (29,4
gramos; 59,1 %).

Ejemplo 7-- Preparación de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-
metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobenzilo.

A. Reacción en ausencia de óxido de calcio.

20 Se secaron dos litros de tolueno mediante separación
por destilación de 200ml. del material. Se interrumpió el
calentamiento y se agregaron 50 gramos de 1-óxido de 6-feno
xiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobenzi-
lo y 15,2 gramos de N-clorosuccinimida. La mezcla se calen
25 tó y se agregaron 35 ml. de óxido de propileno. La mezcla
total se puso a reflujo a aproximadamente 104°C. durante
aproximadamente 100 minutos, después de lo cual se separa-
ron 725 ml. de la mezcla mediante destilación, durante un
período de 35 minutos elevándose la temperatura de la mezcla
30 de reacción de aproximadamente 103°C. a aproximadamente

1 110,5°C. La mezcla se enfrió a 10°C. y después se filtró.
El filtrado se agregó a una mezcla preenfriada de 50 ml. de
tolueno y 25 ml. de cloruro stánnico. La mezcla se agitó to
da la noche y después durante 10 minutos a 5-10°C. La mez-
5 cla se filtró entonces y el sólido recogido se disolvió en
una mezcla de 250 ml. de acetona y 500 ml. de acetato de
etilo. La solución se lavó con 500 ml. de agua y se evapo-
ró aproximadamente la mitad de su volúmen. No ocurrió cris-
talización. La mezcla se sembró con una muestra del compues-
10 to del título y se refrigeró. Sin embargo no se logró cris-
talización aún con sembrado y después de 3 días de refrige-
ración. El rendimiento del producto fué muy bajo, proplable-
mente sustancialmente por debajo de 20%.

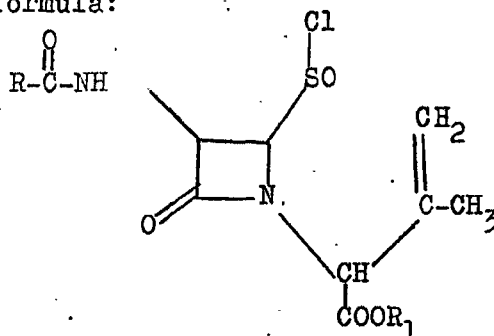
B. Reacción en presencia de óxido de calcio.

15 Se repitió la reacción de la Parte A. con excepción
de que se incluyeron 25 gramos de óxido de calcio en la mez-
cla de reacción y se utilizaron 16,6 gramos de N-clorosucci-
nimida. Se recuperó el compuesto del título (23,35 gramos;
46,7%).

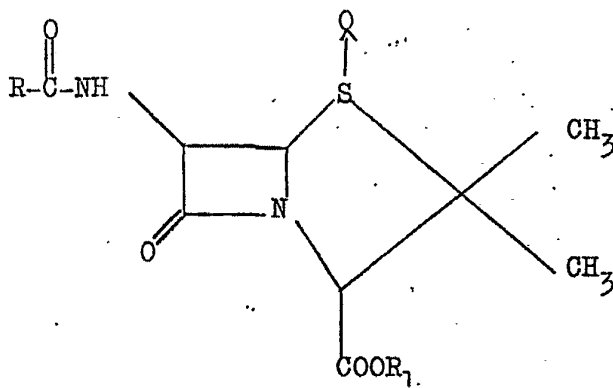
20 En resumen, la presente Patente de Invención que se
solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

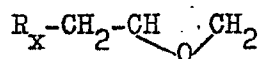
1.- Un procedimiento para preparar cloruro de sul-
finilo de fórmula:



1 haciendo reaccionar un sulfóxido de penicilina de fórmula:



10 con un agente de halogenación de N-cloro a una temperatura de aproximadamente 75°C. a aproximadamente 135°C. en un solvente inerte, bajo condiciones anhidras y en presencia de un compuesto epóxido de fórmula:



15 en la cual R_x es hidrógeno o metilo; y en donde, en las fórmulas anteriores, R_1 es un grupo de protección de ácido carboxílico; y R es

20 (a) hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , halogenometilo, cianometilo, benziloxi, 4-nitrobenziloxi, t-butiloxi; 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenziloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo;

(b) El grupo R' en donde R' es fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, hidroxiprotectado, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C_1-C_4 , o alcoxi de C_1-C_4 ;

25 (c) Un grupo de la fórmula $R''-(Q)_m-CH_2-$ en donde R'' es R' como se definió antes, 1,4-ciclohexadienilo, 2-tienilo, o 3-tienilo; m es 0 ó 1; y Q es O o S; sujeto a la limitación de que cuando m es 1, R'' es R'; o

(d) Un grupo de la fórmula $R''-\underset{R_2}{\text{CH}}-$

1 en donde R' es como se definió anteriormente, y R₂ es hidroxi protegido o amino protegido; la mejora caracterizada por llevar a cabo la reacción en presencia de óxido de calcio.

5 2.- Procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 10 moles del compuesto epóxido por mol del sulfóxido de penicilina.

10 3.- Procedimiento de la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto epóxido es óxido de propileno.

4.- Procedimiento de la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto epóxido es 1,2-epoxibutano.

15 5.- Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción se llevó a cabo en presencia de tolueno como solvente.

6.- Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el agente de halogenación de N-cloro, es un compuesto de fórmula:



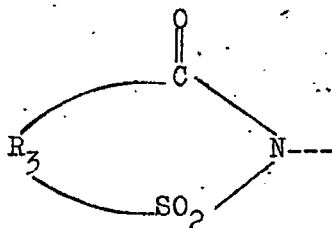
25 en donde R₄ es hidrógeno, cloro, alquilo de C₁-C₃, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo, o nitro, y R₅ es R₆-X- en donde R₆ es alquilo de C₁-C₃, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo,

o nitro, y X es $\begin{array}{c} O \\ || \\ -N-C- \\ | \\ Cl \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C \end{array}$, o -SO₂; o R₄ y R₅ tomados

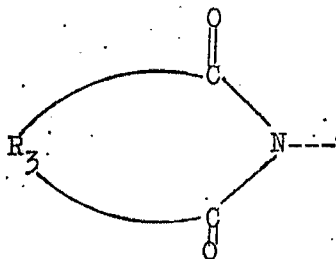
30

20

1 junto con el nitrógeno al cual se unen, definen una estruc-
tura heterocíclica de fórmula:



en la cual R_3 es o-fenileno o $-(CH_2)_n$ - en la cual n es 2 ó 3;
c una estructura de fórmula:



15 en la cual R_3 es según se definió en la presente con ante-
rioridad.

7.- Procedimiento de la reivindicación 6, caracteri-
zado porque el agente de halogenación de N-cloro es N-cloro
succinimida.

20 8.- Procedimiento de la reivindicación 6, caracteri-
zado porque el agente de halogenación de N-cloro es N-cloroita-
limida.

25 9.- Procedimiento de cualquiera de las reivindicacio-
nes 1 a 8, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo
en presencia de aproximadamente 100 gramos a aproximadamente
500 gramos de óxido de calcio por mol de sulfóxido de peni-
cilina.

30 10.-El Procedimiento de la reivindicación 1, para pre-
parar 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-
azetidimil)-3-butenato de p-nitrobenzilo, caracterizado por

- 1 hacer reaccionar 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo con N-cloroftalimida, en presencia de óxido de calcio y óxido de propileno.
- 5 11.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenilacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitrobenzilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo con N-cloroftalimida en presencia de óxido de calcio y óxido de propileno.
- 10 12.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de 2,2,2-tricloroetilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo con N-cloroftalimida en presencia de óxido de calcio y óxido de propileno.
- 15 13.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitrobenzilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo con N-cloroftalimida, en presencia de óxido de calcio y 1,2-epoxibutano.
- 20 14.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitrobenzilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato con N-clorosuccinimida, en presencia de óxido de calcio y óxido de propileno.
- 25 15.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
- 30

[Handwritten signature]

1 UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CLORURO DE SULFINILO.

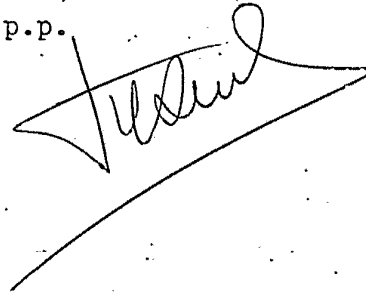
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de cincuenta páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 16 Junio de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

