

30



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07 A61
SUBCLASE F 13

377938

No. 377.938

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS

Indiana, USA.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES
3-HALOGENOMETIL-DELT³-CEFALOSPORINA
O SULFOXIDOS DE LOS MISMOS".

Prioridad: Patentes estadounidenses n. 811.640 del 28.3.69,
883.231 " 8.12.69.

- 2 -
377938 30



1 Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar nuevos ésteres de (sulfuro) 3-halogenometil-
Delta³-cefalosporina y sulfóxidos de los mismos, útiles co-
mo intermediarios en la producción de antibióticos nuevos
5 y conocidos.

Estos nuevos compuestos útiles, como intermedia-
rios, son ésteres de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina,
en donde el átomo de azufre en la posición 1 de la porción
de anillo de dihidrotiazina de la cefalosporina, puede estar
10 en el estado de (-S-) sulfuro bivalente o en el estado de
[-S(O)-] sulfóxido y se preparan haciendo reaccionar un halo-
genuro de fósforo con un éster de sulfóxido de 3-hidroxi-me-
til-Delta³-cefalosporina.

15 La cefalosporina C, obtenida mediante fermenta-
ción, y también conocida como ácido 7-(5'-aminoadipamido)-
cefalosporánico, tiene una actividad antibiótica débil, pe-
ro es importante como una fuente del núcleo de cefalospo-
rina C, esto es el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), a
partir del cual se preparan mediante métodos conocidos nú-
cleos de antibióticos de cefalosporina comercialmente impor-
20 tantes, tales como cefalotina y cefaloridina. Como es bien
conocido, varios derivados de antibióticos a base de 7-ACA
se hacen acilando el grupo 7-amino del 7-ACA con grupos aci-
lo apropiados y/o sustituyendo el grupo acetoxi unido al
25 átomo de carbono de 3-metilo, con grupos nucleofílicos
apropiados.

En una investigación continuada, los compuestos
de desacetoxicefalosporina, se han preparado, incluyendo el
compuesto antibióticamente activo, importante, conocido ce-
30 falexina, el cual es un antibiótico de cefalosporina oral-

377938

30



1 mente activo. La patente de los Estados Unidos 3.275.626
describe un procedimiento para preparar los derivados de
ácido desacetoxicefalosporánico, mediante la redistribución
de un éster de sulfóxido de penicilina, al éster de desace-
5 toxicefalosporina correspondiente, y separando después el
grupo éster. Los antibióticos del derivado del ácido desa-
ceticefalosporánico, son de esta manera obtenibles a par-
tir de un material de partida de penicilina. Estos compues-
tos son a veces por conveniencia, referidos como que son
10 derivados del ácido 7-amino-desacetoxicefalosporánico (7-
ADCA).

Una de las ventajas singulares de los compuestos
de Delta³-desacetoxicefalosporina, es que pueden ahora pre-
pararse a partir de ésteres de sulfóxido de penicilina, me-
15 diante el procedimiento de la patente de los Estados Unidos
3.275.626.

En los esfuerzos para mejorar y aumentar las
propiedades de estas sustancias de cefalosporina semisin-
téticas, derivadas de la penicilina, se han hecho esfuer-
20 zos por cambiar el grupo 3-metilo de las Delta³-desacetoxi-
cefalosporinas anteriores, a un grupo que de el compuesto
de cefalosporina resultante mejorando la actividad antibió-
tica contra uno o mas microorganismos gram-positivos o gram-
negativos. Sin embargo, por lo menos hasta la fecha, no ha
25 sido posible convertir directamente una Delta³-desacetoxi-
cefalosporina a una 3-(metilo sustituida)-Delta³-cefalospo-
rina en algún rendimiento significativo. Una sugestión en la
patente Belga 684.288 de que el grupo 3-metilo de un éster
de ácido Delta³-desacetoxicefalosporánico podría bromarse
30 con N-bromosuccinimida (NBS) para dar el éster de 3-bromo-



377938

1
5
10
15
20
25
30

metil-Delta³-cefalosporina correspondiente, no se ha logrado de acuerdo con lo que se conoce. También, se ha propuesto recientemente un método para funcionalizar el grupo 3-metilo de una desacetoxicefalosporina, que involucra isomerizar la doble ligadura Delta³ a la posición Delta², tratando el compuesto de Delta²-desacetoxicefalosporina con un agente de bromación tal como N-bromosuccinimida (NBS) para formar el compuesto Delta²-3-bromometílico correspondiente y, si se desea sustituyendo el bromo con un grupo nucleofílico apropiado. Posteriormente el compuesto de 3-(nucleofilo-metil-Delta²-cefalosporina puede isomerizarse a una posición Delta³ oxidando el átomo de azufre del mismo con un perácido inorgánico que tiene un potencial de reducción de por lo menos +1,5 volts y que contiene únicamente elementos no metálicos, perácidos carboxílicos orgánicos o con una mezcla de peróxido de hidrógeno o un ácido que tenga una constante de disociación de por lo menos 10⁻⁵, durante la cual reacción, la doble ligadura se mueve a la posición 3. El compuesto de sulfóxido de 3-(nucleofilo-metil)-Delta³-cefalosporina resultante, puede reducirse al estado de sulfuro. Cualesquiera grupos de protección, v.gr. los grupos éster, se separan mediante métodos conocidos para obtener los derivados de ácido 3-(nucleofilo-metil)-Delta³-cefalosporánicos deseados. El bromo en los ésteres de Delta²-cefalosporanato de 3-bromometilo del procedimiento recientemente propuesto anteriormente mencionado, pueden sustituirse con cualquier grupo nucleofílico que contenga nitrógeno, azufre, carbono u oxígeno. Las reacciones de oxidación y reducción subsecuentes no provocan problemas cuando el éster de 3-(nucleofilo-metilo)-Delta²-cefalosporina es uno que

73
- 5 -
377938

30 A



1 tiene un oxígeno o carbono unido al átomo de carbono del
3-metilo. Sin embargo, cuando el nucleófilo es uno que tie-
ne un nitrógeno o azufre unido al átomo de carbono del 3-
metilo, algunas veces ocurren reacciones laterales en el
5 grupo nucleófilo durante la etapa de oxidación en los in-
tentos para convertir el azufre en la posición 1 al estado
de sulfóxido, disminuyendo así el rendimiento del 1-óxido
de éster de 3-(nucleófilo-metil)-Delta³-cefalosporina desea-
do. Existe una necesidad en el arte químico de la cefalos-
10 porina, para un procedimiento para preparar ésteres de 3-ha-
logenometil-Delta³-cefalosporina, de manera que el halógeno
pueda ser sustituido con un grupo nucleofílico apropiado
en el procedimiento para ser cualquier antibiótico de Del-
ta³-cefalosporina nuevo o conocido, deseado.

15 Es el objeto de esta invención proveer un proce-
dimiento para preparar nuevos ésteres de 3-halogenometil-
Delta³-cefalosporina y sulfóxidos de los mismos, que son es-
pecialmente útiles como intermediarios en la producción de
3-halogenometil-Delta³-cefalosporinas nuevas y conocidas,
20 que tengan actividad antibiótica y nuevos y conocidos anti-
bióticos de 3-(nucleófilo-metil)-Delta³-cefalosporina que
contengan nitrógeno y azufre, y procedimientos para prepa-
rar dichos antibióticos.

25 Más particularmente, esta invención provee un
procedimiento para preparar ésteres de 3-halogenometil-Del-
ta³-cefalosporina de sulfóxidos de los mismos, útiles como
intermediarios en la producción de antibióticos, y represen-
tados por la fórmula

30

377938 30



1 ftalimidometilo o succinimidometilo; caracterizándose di-
cho procedimiento por hacer reaccionar un compuesto de fós-
foro de los grupos (1) tricloruro de fósforo o tribromuro
de fósforo, o (2) pentacloruro de fósforo, pentabromuro de
5 fósforo, oxiclорuro de fósforo, u oxibromuro de fósforo,
con un éter de sulfóxido de 3-hidroxi-metil-Delta³-cefalos-
porina, en presencia de una amina terciaria en un diluyen-
te líquido sustancialmente anhidro, a una temperatura de
aproximadamente -75°C, a aproximadamente 50°C, para formar
10 como producto el (1) (a) éster de 3-halogenometil-Delta³-
cefalosporina correspondiente a partir de por lo menos
una cantidad equimolar de tricloruro de fósforo o tribromu-
ro de fósforo, cuando se utilizan temperaturas superiores
a aproximadamente -25°C., o (1) (b) éster de sulfóxido de
15 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina a partir de una canti-
dad aproximadamente equimolar en tricloruro de fósforo o
tribromuro de fósforo, cuando se utilizan temperaturas por
debajo de aproximadamente -25°C., o (2) éster de sulfóxido
de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina a partir de penta-
20 cloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de
fósforo u oxibromuro de fósforo. El procedimiento de esta
invención puede incluir la etapa adicional de tratar el
compuesto resultante con un yoduro de metal alcalino para
formar el éster de sulfóxido de 3-yodo-metil-Delta³-cefa-
25 losporina o el éster de 3-yodometil-Delta³-cefalosporina
correspondiente.

La invención provee además el procedimiento mejo-
rado para preparar antibióticos que se caracteriza por con-
vertir el compuesto intermediario nuevo resultante a un com-
30 puesto de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina que tiene



377038

1 actividad antibiótica.

Estos nuevos compuestos son útiles como intermedios para preparar 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina que tienen actividad antibiótica y que pueden utilizarse para formar 3-(nucleofilo-metil)-Delta³-cefalosporinas, que no necesitan ser sometidas a condiciones de oxidación y reducción.

El procedimiento de esta invención evade o evita los problemas que pudieran resultar en algunos casos después de la conversión de un éster de 3-bromometil-Delta²-cefalosporina a un éster de 3-(nucleofilo-metil)-Delta²-cefalosporina, en donde el nucleofilo tiene en el mismo un átomo de azufre o de nitrógeno oxidable.

El grupo amino de protección representado por R en las fórmulas I y II anteriores, es uno conocido para proteger el nitrógeno al cual se une, del ataque por los compuestos de fósforo. Muchos grupos acilo adecuados para emplearse en la posición R son ya conocidos en la literatura de antibiótico de cefalosporina y penicilina. Incluyen ejemplos específicos de algunos de dichos grupos acilo;

fenilacetilo, fenoxiacetilo, fenilmercaptoacetilo, benciloxiacetilo, bencilmercaptopropionilo, fenilpropionilo, feniletilmercaptopropionilo, fenilbutxibutirilo, 3-fluorofenoxiacetilo, 4-bromofenilacetilo, 2-clorobenciloxipropionilo, 3-metilfenilbutirilo, 4-propilbencilmercaptoacetilo, 4-nitrofenilmercaptoacetilo, 4-aminometilfenilacetilo, 3-cianofenilpropionilo, 4-trifluorofenoxiacetilo, y similares.

Son conocidos en el arte anterior numerosos otros compuestos que forman grupos acilo de amino-protección que

377938

30



1 pueden utilizarse en la posición R; v.gr. aquellos descri-
tos en las patentes de los Estados Unidos 2.479.295 a
2.479.297 y 2.562.407 a 2.562.411 y 2.623.876.

5 El símbolo R_1 en las fórmulas I y II represen-
tan un grupo éster, preferiblemente uno que es fácilmente
separable mediante el empleo de ácidos fórmico o trifluoro-
acético o un ácido mineral no oxidante, tal como ácido
clorhídrico, ácido sulfúrico, o mediante el empleo de zinc
10 en un ácido alcanóico tal como ácido fórmico, ácido acéti-
co, ácido trifluoroacético o una mezcla que contenga dichos
ácidos, o mediante hidrogenación en presencia de un cata-
lizador de hidrogenación adecuado tal como paladio o rodio
sobre carbón, sulfato de bario, alúmina u otro portador
adecuado, o mediante la suspensión de un compuesto de pala-
15 dio o de rodio en la mezcla de reacción de hidrogenación.
Los grupos éster preferidos son 2,2,2-tricloroetílico, ter-
alquílico de C_4 a C_6 , ter-alquénílico de C_5 a C_7 , ter-al-
quínílico de C_5 a C_7 , tal como terbutílico, terpentílico,
1,1-dimetil-2-propenílico, 1,1-dimetil-2-butinílico, y 1,1-
20 dimetil-2-pentinílico, bencílico, metoxibencílico, nitro-
bencílico, fenacílico, trimetilsilílico, benzhidrílico,
ftalimidometílico y succinimidometílico.

25 Los nuevos ésteres de 3-halogenometil-Delta³-ce-
falosporina pueden prepararse haciendo reaccionar un bromu-
ro o cloruro de fósforo con un éster de sulfóxido de 3-hi-
droximetil-Delta³-cefalosporina en presencia de una amina
terciaria en un diluyente líquido orgánico aprótico sustan-
cialmente anhidro, a una temperatura de justamente por arri-
30 ba del punto de congelación de la mezcla de reacción a apro-
ximadamente 50°C. Cuando se utiliza un trihalogenuro de

377938

30 AB



1 fósforo a temperaturas moderadas, el producto es un éster
de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina en donde el azu-
5 fre en la posición 1 está en el estado de sulfuro o biva-
lente. Esto significa que no se necesita una etapa de re-
ducción separada cuando se utiliza tribromuro de fósforo o
tricloruro de fósforo. Cuando se utiliza en temperaturas
superiores a aproximadamente -25°C., con relaciones equi-
10 molares de trihalogenuro de fósforo, puede obtenerse pro-
ducto de Delta³-cefem-sulfóxido de 3-bromometilo. Cuando
se utiliza con oxihalogenuro de fósforo o un pentahaloge-
nuro de fósforo el producto de la reacción resultante es
un éster de sulfóxido de 3-halogenometil-Delta³-cefalospo-
rina, el cual puede utilizarse tal como un intermediario
15 para sustituir el halógeno con un grupo nucleofílico apro-
piado. Estos productos son específicamente útiles como in-
termediarios para el desplazamiento de halógeno mediante nu-
cleofilos básicos, la cual condición básica de pH pudiera
de otra manera provocar que la doble ligadura Delta³ se
isomerice a la posición Delta². El sulfóxido protege o man-
20 tiene la doble ligadura Delta³ en la posición 3.

Los productos de éster de 3-clorometil y 3-bro-
mometil-Delta³-cefalosporina, se convierten a los nuevos
compuestos de 3-yodometil-Delta³-cefalosporina correspon-
dientes haciendo reaccionar, el producto de éster 3-cloro-
25 metil o 3-bromometil-Delta³-cefalosporina de la primera
etapa con un yoduro de metal en un sistema solvente líqui-
do orgánico, anhidro, apropiado.

El halogenuro de fósforo utilizado en la prime-
ra etapa del procedimiento puede ser cualquier compuesto
30 de fósforo trivalente o pentavalente que tenga por lo menos



377938 30

1 un átomo de halógeno unido directamente al átomo de fósforo. El halógeno puede ser cloro o bromo. Los halogenuros
de fósforo preferidos son tricloruro de fósforo, tribromuro
5 de fósforo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxicloruro de fósforo ($O=PCl_3$), y oxibromuro de fósforo ($O=PBr_3$). Cuando se utiliza pentabromuro de fósforo, pueden utilizarse temperaturas en la parte inferior de la escala. Pueden utilizarse compuestos de halogenuro de fósforo que tengan radicales orgánicos que satisfagan una
10 o dos valencias de fósforo, con por lo menos una valencia de fósforo permaneciendo para satisfacerse por cloro o bromo. Dichos compuestos deben tener un peso molecular inferior a aproximadamente 500. Incluyen ejemplos de dichos compuestos que pueden ser utilizados dicloruro metilfosfoso, dibromuro fenilfosfoso, cloruro dimetoxifosfoso, bromuro difenoxifosfoso, y similares. Aquellos expertos en el arte podrán fácilmente determinar los otros tipos de halogenuros de fósforo a partir de estos ejemplos.

15 Cuando se están preparando compuestos de 3-yodo-metil-Delta³-cefalosporina, se mezcla una fuente de ión yodo con el éster de 3-clorometil- o 3-bromometil-Delta³-cefalosporina en un solvente orgánico. El ión yodo se agrega preferiblemente como una sal del yodo de metal alcalino; v. gr. la sal de sodio, de potasio, de litio, de rubidio o
20 de cesio, pero como un asunto económico, práctico únicamente son de interés las sales de sodio y de potasio. Pueden también utilizarse pero no se prefieren los metales alcalino-térreos, incluyendo las sales de yodo, de magnesio y otras sales de yodo o de metal reactivo.

25 El material de partida de éster de sulfóxido de
30

377938

30 ABR



1 3-hidroximetil-Delta³-cefalosporina, puede prepararse tra-
tando un éster de 3-halogenometil-Delta²-cefalosporina co-
rrespondiente con una mezcla de un solvente orgánico y
5 agua en un diluyente aprótico orgánico, tal como benceno
para formar el éster de 3-hidroxi-metil-Delta²-cefalospo-
rina y después oxidar el sulfóxido de 3-hidroximetil-Del-
ta²-cefalosporina mediante métodos conocidos, lo cual da
como resultado la formación del éster de sulfóxido de 3-
10 hidroximetil-Delta³-cefalosporina deseado. El solvente or-
gánico puede ser sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de die-
tilo o similares. La mezcla de sulfóxido de dialquilo/agua,
debe contener por lo menos de aproximadamente 25% en volu-
men del sulfóxido de dialquilo. Sin embargo, el contenido
15 de agua de la mezcla debe ser por lo menos equivalente al
contenido de halogenuro del éster del 3-halogenometil-Del-
ta² cefalosporina. Por ejemplo, el 1-óxido de 3-hidroxime-
til-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de p-me-
toxibencilo, puede prepararse haciendo reaccionar 3-bromo-
20 metil-7-fenoxiacetamido-Delta²-cefem-4-carboxilato de p-
metoxibencilo, con equivalentes 10 molares de agua (con
relación al compuesto 3-bromometilo) en una mezcla de 1:1
v/v de benceno y sulfóxido de dimetilo, seguido por trata-
25 miento con ácido m-cloroperbenzóico al 85%, en una mezcla
de alcohol isopropílico y cloruro de metileno. Los ésteres
de 3-hidroximetil-Delta³-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tri-
cloroetilo, pueden prepararse oxidando con un perácido tal
como ácido m-cloroperbenzoico los compuestos de 3-hidroxi-
metil-Delta²-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo descritos,
30 v.gr. en la patente de Sudáfrica 66/5105 en un sistema sol-
vente orgánico tal como cloruro de metilo/20% v/v isopropa-



377938

30

1 nol.

5 Los reactivos de halogenuro de fósforo y el éster de sulfóxido de 3-hidroximetil-Delta³-cefalosporina se combinan en un solvente orgánico líquido, aprótico, sustancialmente anhidro, tal como benceno, tolueno, xileno, heptano, hexano, dicloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano, tetrahidrofurano, alcanosatos de alquilo inferior tales como acetato de etilo, acetato de amilo, alcanonitrilos inferiores tales como acetonitrilo, propionitrilo, nitroalcanos tales como nitrometano, nitropropano. Se agrega preferiblemente una amina terciaria para moderar el efecto de ácido halogenhídrico y para neutralizar el ácido halogenhídrico subproducido. Cuando se utilizan temperaturas inferiores a aproximadamente -25°C., no puede ser utilizada sustancialmente ninguna amina terciaria. Sin embargo, cuando se utilizan temperaturas únicamente moderadamente bajas (-25°C, a +15°C) la amina terciaria seleccionada preferiblemente tiene un pKa con la escala de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,8. Son ejemplos de aminas terciarias preferidas N,N-dimetilanilina, piridina, quinolina y similares. La mezcla se mantiene preferiblemente a temperaturas relativamente bajas, v.gr. de -75°C, a +50°C, para controlar la velocidad de la reacción, lo cual se asegura espontáneamente en la mayor parte de los casos. Los ésteres de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina, se forman a partir de por lo menos una cantidad equimolar de trihalogenuro de fósforo, cuando se utilizan temperaturas de reacción superiores a aproximadamente -25°C. Los ésteres de sulfóxido de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina, se forman de una cantidad aproximadamente equimolar

1

5

10

15

20

25

30

377038

30



1 de un trihalogenuro de fósforo trivalente cuando se utili-
zan temperaturas inferiores a aproximadamente -25°C . Los
ésteres de sulfóxido de 3-halogenometil-Delta³-cefalospo-
rina se forman de los reactivos de pentahalogenuro de fós-
5 foro u oxihalogenro de fósforo. Puede requerirse algún ca-
lentamiento hasta de 50°C . cuando se utilizan halogenuros
fósforicos orgánicos. Pueden utilizarse equivalentes este-
quiométricos de los reactivos, particularmente cuando se
desean productos de sulfóxido, pero se prefiere emplear por
10 lo menos un ligero exceso del halogenuro de fósforo con re-
lación al éster de sulfóxido de 3-hidroxi-metil-Delta³-ce-
falosporina, para asegurar la reacción concreta del mismo.
Pueden utilizarse de 1 a 10 moles del halogenuro de fósfo-
ro por mol del reactivo de éster de sulfóxido, particular-
15 mente cuando se utilizan trihalogenuros de fósforo triva-
lentes para formar los productos de éster de cefalosporina
reducidos. Generalmente, será suficiente de 30 a 100% de
exceso de halogenuro de fósforo para asegurar una reacción
sustancialmente completa.

20 Cuando se termina la reacción, el producto de
éster de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina puede sepa-
rarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencio-
nales. Por ejemplo, la mezcla puede lavarse con cloruro de
sodio acuoso, bicarbonato de sodio, soluciones de ácido
25 clorhídrico, y después con agua para separar las impurezas
solubles. La capa orgánica que contiene el producto puede
después separarse y evaporarse a sequedad sustancial para
dar el producto de éster de 3-halogenometil-Delta³-cefalos-
porina sustancialmente puro.

30 Los productos de éster de 3-halogenometil-Delta³-

30 ABR

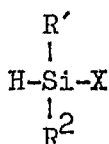


377938

1 cefalosporina de la fórmula I son útiles como intermedia-
 rios en la preparación directa de compuestos de cefalos-
 porina antibióticos, separando el grupo éster de los mis-
 mos mediante una variedad de métodos conocidos. Los produc-
 5 tos de éster de sulfóxido de 3-halogenometil-Delta³-cefa-
 losporina de la fórmula II, pueden reducirse a compuestos
 de la fórmula I, y después desesterificarse mediante méto-
 dos conocidos para preparar los derivados de ácido libre
 de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina que son antibiótica-
 10 mente activos. Alternativamente, en algunos casos, el és-
 ter de sulfóxido puede desesterificarse primero y reducirse
 después.

Incluyen ejemplos de métodos de reducción que
 pueden utilizarse, el tratamiento de (a) el éster o ácido
 15 de sulfóxido de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina con
 (b) un agente reductor seleccionado del grupo que consiste
 de:

- (1) hidrógeno en presencia de un catalizador
de hidrogenación
- 20 (2) cationes estanoso, ferroso, cuproso o maga-
noso
- (3) aniones de ditionita, yoduro o ferrocianuro
- (4) compuestos de fósforo trivalente que tienen
un peso molecular inferior a aproximadamente
25 500
- (5) compuestos de halogenosilano de la fórmula



30 En donde X es cloro, bromo o yodo, y cada uno de R' y R² es

377938

30 A



1 de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina.

Los compuestos de ambas fórmulas I y II son primeramente de interés en la preparación de compuestos de cefalosporina antibióticamente activos, nuevos y conocidos, lo cual se logra sustituyendo el átomo de cloro, bromo o yodo en el átomo de carbono 3-halogenometilo con el grupo nucleofílico deseado. Por ejemplo, puede tratarse el 3-clorometil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo con acetato de sodio o de potasio en un medio orgánico para formar 3-acetoximetil-7-fenoxi-acetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y después el grupo éster puede separarse mediante hidrogenación por métodos conocidos, para obtener un antibiótico de cefalosporina conocido, el ácido 3-acetoximetil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxílico. Si se desean más antibióticos activos, puede disociarse el grupo 7-acilamido mediante métodos conocidos, v.gr. según se describió en la patente de los Estados Unidos 3.188.311, y después el grupo cefem resultante puede acilarse con ácido 2'-tiofen-2-acético, cloruro de ácido o anhídrido mixto para formar el éster de 3-halogenometil-7-(2'-tienilacetamido)-Delta³-cefalosporina correspondiente, el cual puede después desesterificarse al antibiótico ácido, o tratarse con un reactivo nucleofílico para desplazar el cloro o el bromo, y después desesterificarse para formar el antibiótico más activo. Mediante este procedimiento, puede obtenerse cefalotina, un antibiótico conocido comercialmente disponible como la sal de sodio de cefalotina, a partir de los productos y mediante el procedimiento de esta invención. También, el producto de éster de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina de esta



377938

1 invención, puede tratarse con un nucleófilo que contenga
azufre tal como metilmercaptano para formar el éster de
3-metiltio-metil-Delta³-cefalosporina. Este éster de 3-me-
5 tiltiometil-Delta³-cefalosporina puede tratarse según se
describió anteriormente para separar el grupo 7-acilo u
otro grupo de protección de amino, y sustituirlo con un
grupo acilo deseado tal como una D-fenilglicina N-bloqueada
mediante procedimientos de acilación conocidos. El grupo
de N-bloqueo y el grupo éster pueden después separarse para
10 formar ácido 3-metiltiometil-7-D-alfa-fenil-alfa-aminoace-
tamido-Delta³-cefem-4-carboxílico como el ión con carga
positiva y negativa, hidrato o sal, con un catión farmaceú-
ticamente aceptable tal como sodio o potasio, o un anión
tal como el clorhidrato, nitrato, sulfato, fosfato o simi-
15 lares. Estos compuestos de 3-metiltiometil-Delta³-cefalos-
porina son efectivos como antibióticos, administrados ya sea
parenteral u oralmente. Para este propósito, estos compuestos
pueden administrarse, v.gr. en forma oral en dosis de apro-
ximadamente 250 mg. a aproximadamente 500 mg. en polvos o
20 tabletas, de cuatro a seis veces al día a pacientes de apro-
ximadamente 70 kg. de peso.

Los materiales de partida de cefalosporina especí-
ficos, los intermediarios y los productos del procedimiento
de esta invención, se denominan, por conveniencia, hacien-
25 do empleo del sistema de nomenclatura "cefem" bien conoci-
do en el arte.

Se ha encontrado que los ésteres de 3-hidroxi-
metil-Delta²-cefalosporina, reaccionarán también con triha-
30 logenuros de fósforo tales como tricloruro o tribromuro de
fósforo para formar el derivado de 3-bromometil o el 3-clo-

377038

30 A



1 rometil-Delta²-cefalosporina correspondientes. Por ejemplo,
el 7-fenoxiacetamido-3-hidroximetil-Delta²-cefem-4-carbo-
xilato de ter-butilo, puede hacerse reaccionar con tribro-
muro de fósforo para formar 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-
5 Delta²-cefem-4-carboxilato de ter-butilo. Sin embargo, este
procedimiento no es de valor particular con relación a la
via del procedimiento que se contempla ordinariamente para
un método global para obtener antibióticos de cefalospori-
na de ácido 7-acilamido-3-nucleofilo-metil-Delta³-cefem-4-
10 carboxílico.

La invención se ejemplifica adicionalmente me-
diante los siguientes ejemplos detallados, los cuales no
se pretende que limiten el alcance de los productos o mate-
riales de partida, sino que indiquen meramente la operación
15 del procedimiento y las preparaciones típicas de los nuevos
compuestos.

EJEMPLO 1

Preparación de 7-(fenoxiacetamido)-3-bromometil-
Delta³-cefem-4-carboxilato de t-butilo.

20 A una solución agitada, enfriada (-10°C) de 0,440
g. (1 mol) de 1-óxido de 7-(fenoxiacetamido)3-hidroximetil-
Delta³-cefem-4-carboxilato de 4-t-butilo, y 0,4 ml. de N,N-
dimetilanilina en 15 ml. de cloruro de metileno, se agrega-
ron 0,2 ml. (2 moles) de tribromuro de fósforo en 10 ml. de
25 cloruro de metileno, gota a gota durante un periodo de 10
minutos. La reacción se agitó 20 minutos adicionales a -10°C
hasta que se terminó la adición. La mezcla de reacción se
vertió a un embudo de separación y se lavó sucesivamente
con cloruro de sodio al 10% en agua, bicarbonato de sodio
30 al 5% en agua, solución al 3% de ácido clorhídrico y agua.

377938

30 A



1 La solución orgánica se evaporó a sequedad para dar 0,33
g. de 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de ter-butilo. Un cromatograma en capa delgada mostró un producto puro y la estructura fue confirmada mediante el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN).
5

EJEMPLO 2

Preparación de 1-óxido de 7-(fenoxiacetamido)-3-clorometil-Delta³-cefem-4-carboxilato de t-butilo.

Se trató una solución de 0,110 g. (0,25 moles) de 1-óxido de 3-hidroximetil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de ter-butilo y 1 gota de piridina en 10 ml. de tetrahidrofurano anhidro, con 0,060 g. de pentacloruro de fósforo. La mezcla de reacción se agitó a 25° durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió después a agua helada, y se extrajo con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lavó con bicarbonato de sodio al 5% en agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. La mezcla (0,106 g) se separó mediante cromatografía en capa delgada preparativa, para dar 0,035 g. de producto. Un espectro de RMN verificó la estructura del 1-óxido de 3-clorometil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de ter-butilo.
10
15
20

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 7-fenoxiacetamido-3-acetoximetil-Delta³-cefem-4-carboxílico.
25

Se agitó durante 24 horas una solución de 0,290 g. de 7-(fenoxi-acetamido)-3-bromometil-Delta³-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 10 ml. de acetona con 0,250 g. de acetato de tetrametilamonio. Un cromatograma en capa delgada reveló la presencia de dos compuestos. El solvente se
30

377038

30



1 evaporó a sequedad, y el residuo se lavó con acetato de
etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con ácido
clorhídrico al 3%, y bicarbonato de sodio al 5%, se secó
sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad para dar
5 0,19 g. de producto. El producto se disolvió en 5 ml. de
ácido fórmico y se agitó a 25° durante 1 hora. La solución
ácida se vertió en agua, y se extrajo con acetato de eti-
lo. La solución de acetato de etilo se lavó con bicarbonato
de sodio acuoso al 5% y se acidificó la solución básica.
10 La extracción de la solución ácida nueva con acetato de
etilo, y la evaporación del acetato de etilo, dieron 0,072
g. de material ácido. Un cromatograma en capa delgada y un
bioautógrafo de un cromatograma en papel del material áci-
do, mostró que éste es ácido 3-acetoxi-metil-7-fenoxiaceta-
15 mido-Delta³-cefem-4-carboxílico, un antibiótico conocido.

EJEMPLO 4

3- Clorometil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-
carboxilato de p-metoxibencilo.

20 A una solución de 150 mg. de 1-óxido de 3-hidroxil
metil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de p-me-
toxibencilo, se agregan 12 gotas de piridina seca, y des-
pués 12 gotas de tricloruro de fósforo. Después de agitar
2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se
evaporó a sequedad, se diluyó con acetato de etilo, y se
25 lavó con HCl al 5% frío, solución de bicarbonato dos veces
con solución de cloruro de sodio, se secó sobre MgSO₄, se
filtró y se evaporó para dar 140 mg. de un aceite anaran-
jado.

30 Este aceite se aplicó a dos placas cromatográficas
en capa delgada preparativas, comerciales (2 mm) y se

377938



1 eluyó con una mezcla de 1:1 de benceno-acetato de etilo.
Se obtuvieron 56 mg. del 3-clorometil-7-fenoxiacetamido-
Delta³-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, la cual es-
2 estructura se confirmó mediante espectroscopía de resonancia
5 magnética nuclear (NMR).

Se prepararon los siguientes compuestos de ejem-
plo adicionales, de conformidad con el procedimiento de es-
ta invención, mediante los procedimientos de los ejemplos
anteriores.

10 3-clorometil-7-(p-nitrofenilacetamido)-Delta³-
cefem-4-carboxilato de 1,1-dimetil-2-propenilo a partir de
tricloruro de fósforo y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-(p-ni-
trofenilacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de 1,1-dime-
til-2-propenilo.

15 3-Bromometil-7-fenilmercaptometil-Delta³-cefem-
4-carboxilato de ftalimidometilo a partir de tribromuro de
fósforo y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-fenilmercapto-metil-
Delta³-cefem-4-carboxilato de ftalimidometilo.

20 1-Oxido de 3-clorometil-7-(3'-clorofenilacetami-
do)-Delta³-cefem-4-carboxilato de 1,1-dimetil-2-propinilo
a partir de pentacloruro de fósforo y 1-óxido de 3-hidro-
ximetil-7-(3'clorofenilacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxila-
to de 1,1-dimetil-2-propinilo.

EJEMPLO 5

25 7-Fenoxiacetamido-3-yodometil-Delta³-cefem-4-
carboxilato de ter-butilo.

Se disolvió una solución de 0,380 g. de 7-feno-
xiacetamido-3-bromometil-Delta³-cefem-4-carboxilato de ter-
butilo crudo, preparado según se describió en el ejemplo 1,
30 en 10 ml. de acetona y se agitó a 25°C, durante una hora



377038

1 con 0,5 g de yoduro de potasio. La mezcla de reacción re-
sultante se centrifugó y el sobrenadante se evaporó al
vacio para dar 0,40 g. de producto crudo, 7-fenoxiacetami-
do-3-yodometil-Delta³-cefem-4-carboxilato de ter-butilo.

5 El espectro de resonancia magnética nuclear de este produc-
to fue similar a, pero no idéntico a, el espectro del deri-
vado de 3-bromometilo del material de partida que indicó
la conversión completa del derivado 3-yodometilo.

EJEMPLO 6

10 A una solución de 1-óxido de 7-fenoxi-acetamido-
3-hidroximetil-Delta³-cefem-4-carboxilato de 2-metil-3-bu-
tinilo en 40 ml. de cloruro de metileno que contiene 0,4
ml. de N,N-dimetilanilina, enfriada a -10°C, se agregaron
gota a gota 0,4 ml. de tribromuro de fósforo en 30 ml. de
15 cloruro de metileno durante un periodo de 45 minutos. Cuan-
do se terminó la adición, la mezcla de reacción se agitó
durante 30 minutos adicionales a -10°C, para asegurar la
reacción completa. El solvente se separó bajo vacio y el
residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo/agua.
20 La solución orgánica se separó de la fase acuosa y subse-
cuentemente se lavó con una solución acuosa al 10% de clo-
ruro de sodio, solución acuosa al 3% de ácido clorhídrido
y después con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de
25 sodio. La solución orgánica lavada se secó sobre sulfato
de sodio y se evaporó a sequedad para dar 0,78 g. de 7-fe-
noxiacetamido-3-bromometil-Delta³-cefem-4-carboxilato de
2-metil-3-butinilo, como un producto. Un cromatograma en
capa delgada, mostró la presencia de un componente cuyo rf
fue diferente de aquel del material de partida.

30 Se preparan los siguientes compuestos adiciona-

377938

30



1 les mediante los procedimientos descritos anteriormente.

5 1-óxido de 3-bromometil-7-(p-tolilacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo a partir de pentabromuro de fósforo y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-(p-tolilacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

10 1-óxido de 3-bromometil-7-(4'-trifluorometilfenoxiacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a partir de oxibromuro de fósforo y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-(4'-trifluorometilfenoxiacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

15 1-óxido de 3-clorometil-7-(3'-metoxifenilacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de 1,1-dimetil-2-pentinitilo a partir de oxicloruro de fósforo y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-(3'-metoxifenilacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de 1,1-dimetil-2-pentinitilo;

20 3-clorometil-7-(4'-cianofenilacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de succinimidometilo a partir de dicloruro fenilfosfonoso y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-(4'-cianofenilacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de succinimidometilo.

25 1-óxido de 3-bromometil-7-[(4'-aminometil)fenilacetamido]-Delta³-cefem-4-carboxilato de ter-butilo a partir de oxibromuro de fósforo y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-[(4'-(aminometil)fenilacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de ter-butilo.

30 3-clorometil-7-(3',4'-diclorofenoxiacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, a partir de tricloruro de fósforo y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-(3',4'-diclorofenoxiacetamido)-Delta³-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, y

37793830 ABR



1 1-óxido de 3-bromometil-7-fenilacetamido-Delta³-
cefem-4-carboxilato de benzhidrilo a partir de pentabromu-
ro de fósforo y 1-óxido de 3-hidroximetil-7-fenilacetamido-
Delta³-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

5 También, de conformidad con esta invención, se
ha encontrado que los ésteres de sulfóxido de 7-acilamido-
3-cefem-4-carboxilato de 3-halogenometilo, pueden elabo-
rarse mediante la reacción de cantidades aproximadamente
10 equivalentes del tribromuro de fósforo o tricloruro de fós-
foro con los ésteres de 1-óxido de 7-octilamido-3-cefem-
4-carboxilato de 3-hidroximetilo a temperaturas relativa-
mente bajas, inferiores a -25°C. Por este medio puede lo-
grarse la halogenación, y el producto de éster de 3-halo-
genometil-3-cefem- puede retenerse en su estado de sulfó-
15 xido más estable para emplear el compuesto común interme-
diario en operaciones químicas subsecuentemente para prepa-
rar los compuestos de antibióticos de cefalosporina desea-
dos según se indicó antes. Dicho método se ilustra mediante
el siguiente ejemplo.

20 EJEMPLO 7

Preparación de 1-óxido de 7-(fenoxiacetamido)-
3-bromometil-3cefem-4-carboxilato de ter-butilo.

25 A una solución agitada de 0,208 g. (0,5 milimo-
les) de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3hidroximetil-3-cefem-
4-carboxilato de ter-butilo en 40 ml. de cloruro de meti-
leno a -35°C, que contienen 0,060 g. (0,50 milimoles) de
N,N-dimetilanilina, se agregó gota a gota una solución de
10 ml de cloruro de metileno, que contiene 0,135 g. (0,50 mil-
30 moles) de tribromuro de fósforo. Después de que se terminó
la adición, la mezcla de reacción se agitó a -35°C durante



1970

377938

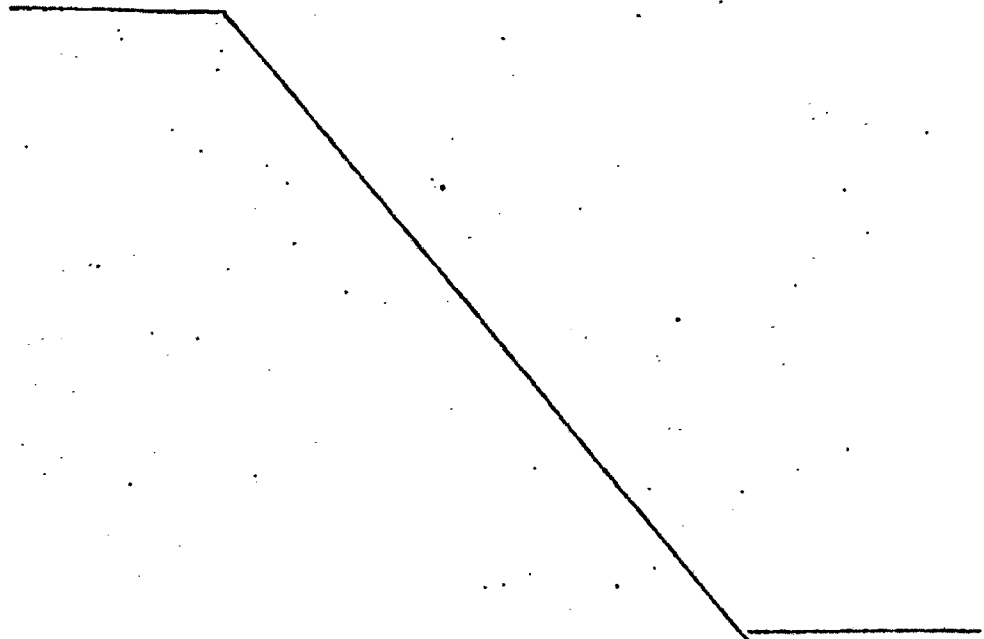
1 l hora. Después se evaporaron los solventes al vacío y el
residuo se suspendió en acetato de etilo. La solución de
acetato de etilo se lavó tres veces con porciones de 50 ml
de solución al 3% de ácido clorhídrico, una vez con solu-
5 ción saturada de bicarbonato de sodio, una vez con agua, y
después se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a se-
quedad para dar 0,160 g. de 1-óxido de 3-bromometil-7-
fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de ter-butilo crudo,
como producto. La mezcla de producto crudo se separó en
10 dos placas de cromatografía de capa delgada preparativa
de gel de sílice de 20 cm por 20 cm por 0,2 cm. El compues-
to de polaridad intermedia se aisló como 0,065 g. de una
espuma blanca. Un espectro de resonancia magnética nuclear
probó que la identidad del compuesto es 1-óxido de 3-bromo-
15 metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de ter-buti-
lo.

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

20

25

30





ABR. 1970

377938

1
5
10
15
20
25
30

C₅ a C₇, bencilo, metoxibencilo, nitrobencilo, fenacilo, ftalimidometilo, ó succinimidometilo; caracterizándose dicho procedimiento por hacer reaccionar un compuesto de fósforo de los grupos (1) tricloruro de fósforo ó tribromuro de fósforo, o (2) pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo u oxibromuro de fósforo con un éster de sulfóxido de 3-hidroximetil-Delta³-cefalosporina, en presencia de una amina terciaria en un diluyente líquido sustancialmente anhidro, a una temperatura de aproximadamente -75°C a aproximadamente 50°C para formar como producto el correspondiente (1)(a) éster de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina a partir de por lo menos una cantidad equimolar de tricloruro de fósforo ó tribromuro de fósforo, cuando se utilizan temperaturas superiores a aproximadamente -25°C ó (1)(b) éster de sulfóxido de 3-halogenometil-Delta³-cefalosporina a partir de una cantidad aproximadamente equimolar de tribromuro de fósforo ó tricloruro de fósforo, cuando se utilizan temperaturas por debajo de aproximadamente -25°C ó (2) éster de sulfóxido de 3-halogenometilo-Delta³-cefalosporina a partir de pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo ú oxibromuro de fósforo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -25°C a aproximadamente 50°C, y el producto es un compuesto de la fórmula I ó II, en donde R¹ es diferente de 2,2,2-tricloroetilo.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar éster de sulfóxido de 3-hidroximetil-Delta³-cefalosporina con una cantidad -

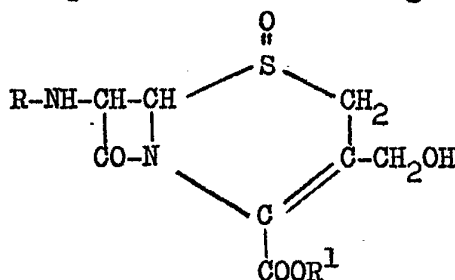
377038



BR. 1970

1 aproximadamente equimolar de tricloruro de fósforo ó tribro
muro de fósforo, en presencia de una amina terciaria, en un
diluyente líquido sustancialmente anhidro, a una temperatu-
ra de aproximadamente -75°C a aproximadamente -25°C, para
5 formar el éster de sulfóxido de 3-halogenometil-Delta³-ce-
falosporina correspondiente.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 ó
3, caracterizado porque el compuesto de fósforo se hace re
accionar con un éster de sulfóxido de 3-hidroximetil-Delta³-
10 cefalosporina que tiene la fórmula general



en donde R y R¹ tienen el mismo significado que en la rei-
vindicación 1 ó 2.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto de fós-
foro empleado es tribromuro fosforoso.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 ó
4, caracterizado porque el compuesto de fósforo empleado es
20 pentacloruro de fósforo.

7. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2,
25 caracterizado porque se hace reaccionar tribromuro de fós-
foro con 1-óxido de 3-hidroximetil-7-fenoxiacetamido-Delta³-
cefem-4-carboxilato de ter-butilo para formar 3-bromometil-
7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de ter-butilo.

8. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2,
30 caracterizado porque se hace reaccionar pentacloruro de fós-



ABR. 1970

377038

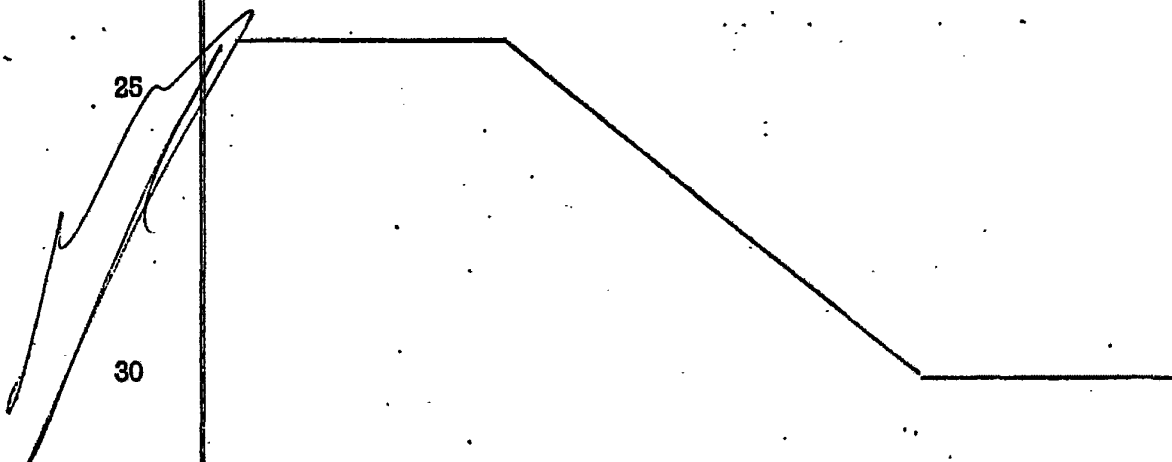
1 foro con 1-óxido de 3-hidroxiacetamido-7-fenoxiacetamido-Delta³-
cefem-4-carboxilato de ter-butilo para formar 1-óxido de 3-
clorometil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de
terbutilo.

5 9. El procedimiento de la reivindicación 3, ca-
racterizado porque se hace reaccionar tribromuro de fósforo
con 1-óxido de 3-hidroxiacetamido-7-fenoxiacetamido-Delta³-ce-
fem-4-carboxilato de ter-butilo, para formar 1-óxido de 3-
bromometil-7-fenoxiacetamido-Delta³-cefem-4-carboxilato de
10 ter-butilo.

15 10. El procedimiento de cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 9, caracterizado porque el producto resultan-
te se trata con un yoduro de metal alcalino para formar el
éster de sulfóxido de 3-yodometil-Delta³-cefalosporina ó el
éster de 3-yodometil-Delta³-cefalosporina correspondiente.

11. El procedimiento de cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 10, caracterizado porque el compuesto resul-
tante se convierte a un compuesto de 3-halogenometil-Delta³-
cefalosporina que tiene actividad antibiótica.

20 12. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la patente de invención que se solici-
ta: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES 3-HALOGENOMETIL-
DELTA³-CEFALOSPORINA O SULFOXIDOS DE LOS MISMOS".



377038



BR. 1970

1

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

5

Madrid, 25 Marzo 1970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30