



32

IMP. CIA. 207D/A61K

427235

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

- PATENTE DE INVENCION -

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 EAST McCARTY STREET, INDIANAPOLIS,
INDIANA 46206, ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE 3-FLUORCEFALOSPORINAS"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 439.206 del 6-2-74



1

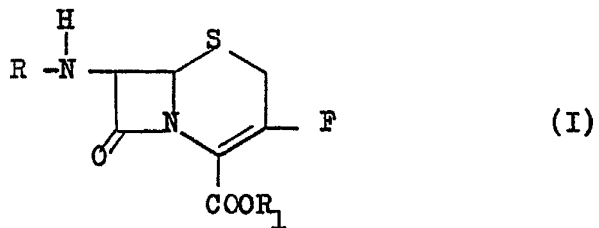
Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres y ácidos 7-acilamido-3-fluor-3-cefem-4-carboxílicos por reacción de un éster 3-sulfónico de un éster de un ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico, en un disolvente inerte, con un fluoruro inorgánico en presencia de un éter 18-corona-6 y a una temperatura comprendida entre unos -20°C y unos $+25^{\circ}\text{C}$.

5

10

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de una clase específica de antibióticos cefalosporínicos. En particular, se refiere a un procedimiento para la preparación de 3-flúorcefalosporinas representadas por la siguiente fórmula general:

15



20

donde R es un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico y R_1 es hidrógeno o un grupo formador de un éster protector del ácido carboxílico.

25

Los materiales de partida para el nuevo procedimiento se preparan por reacción de un éster de ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico, en un disolvente inerte, con un haluro de alquil(inferior)sulfonilo o un haluro de fenilsulfonilo o de fenil(sustituído)sulfonilo, en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno, para formar el correspondiente derivado 3-alquil(inferior)sulfonilo, 3-fenilsulfonilo o 3-fenil(sustituído)sulfonilo del sustituyente 3-hidroxi.

30

De acuerdo con el procedimiento de esta invención,



1 ahora se ha descubierto que el derivado sulfonyloxi antes men-
cionado puede ser convertido en su correspondiente éster de
ácido 3-fluor-3-cefem-4-carboxílico. Así, bajo ciertas condi-
5 ciones específicas definidas más adelante, se ha encontrado
que un derivado 3-~~alquil(inferior)~~ sulfonyloxi, 3-fenilsulfonyloxi o 3-fe-
nil(~~sustituido~~) sulfonyloxi de un éster de ácido 3-hidroxi-3-cefem-
4-carboxílico puede ser directamente fluorado para producir
10 compuestos 3-fluorados. Protegiendo la función 4-carboxi de
la molécula de cefalosporina con grupos éster fácilmente sepa-
rables, grupos que son muy conocidos en la técnica de las ce-
falosporinas, los 3-fluor-ésteres resultantes pueden ser con-
vertidos en sus correspondientes ácidos libres por métodos
15 conocidos para separar estos grupos éster. Correspondiente-
mente, mediante técnicas de escisión conocidas, el sustituye-
nte 7-acilamido presente en el ácido o éster 3-fluor-3-
cefem-4-carboxílico producido aquí obtenido puede ser escin-
dido al correspondiente ácido o éster 7-amino-3-fluor-3-cefem-
4-carboxílico. El producto resultante puede ser después reaci-
20 lado para formar los ácidos 7-acilamido-3-fluor-3-cefem-4-
carboxílicos antibióticos. Como quiera que se obtengan, los
ácidos 7-acilamido-3-fluor-3-cefem-4-carboxílicos son valio-
sos compuestos antibióticos que pueden ser utilizados para
inhibir el crecimiento de microorganismos que son patógenos
25 para la vida de los animales y de las plantas.

28 Por lo tanto, un objeto de esta invención es propor-
cionar un nuevo procedimiento para la preparación de una cla-
se de antibióticos de cefalosporina. En particular, un objeto
de esta invención es proporcionar un procedimiento para la
30 preparación de ésteres de ácido 7-acilamido-3-fluor-3-cefem-
4-carboxílico, siendo dichos ésteres fácilmente convertibles



1 Z es oxígeno o azufre y m es 0 ó 1;
o R' es un grupo de fórmula

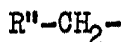


5 donde P es 2-tienilo, 3-tienilo o un grupo fenilo de fórmula



10 donde a y a' son los definidos anteriormente,
Q es hidroxilo, formiloxi, acetoxi o un grupo amino protegido; o

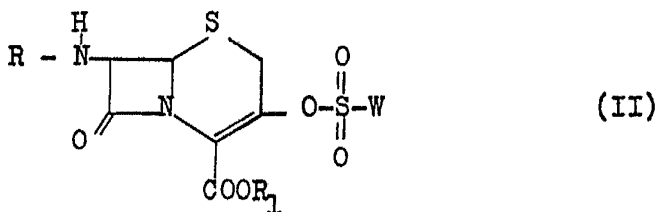
R' es un grupo de fórmula



15 donde R'' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-oxazilo, 2-tiazilo o 1-tetrazilo; y

R₁ es hidrógeno, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo o terc-butilo;

20 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un éster 3-sulfónico de cefalosporina de fórmula:



25 donde R es el definido anteriormente, R₁ es un grupo formador de un éster protector del ácido carboxílico y W es alquilo C₁-C₆, fenilo, tolilo, halofenilo o nitrofenilo, con un fluoruro inorgánico de fórmula M⁺F⁻, donde M es potasio, sodio o plata, en presencia de un éter 18-corona-6 y un disolvente inerte, a una temperatura comprendida aproximadamen-

30



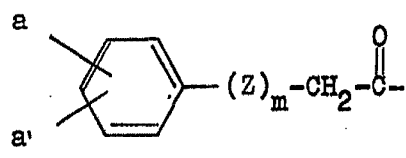
1 te entre -20°C y $+25^{\circ}\text{C}$ y, si se desea, separar el grupo forma-
dor de éster protector del ácido carboxílico para dar el co-
rrespondiente ácido.

5 En la definición anterior de los compuestos produci-
dos por el procedimiento de esta invención, el término "al-
quilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a grupos hidrocarbonados alquílicos
de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, n-amilo, isoami-
lo, n-hexilo o 2,3-dimetilbutilo. El término "haloalquilo
10 $\text{C}_1\text{-C}_3$ " se refiere a grupos como clorometilo, bromometilo,
2-yodoetilo, 2-cloropropilo o 3-bromopropilo. El término
"cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ " se refiere a grupos como cianometilo,
2-cianoetilo, 3-cianopropilo o 2-cianopropilo. El término
15 "alcanoilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ " se refiere a acetilo, propionilo o butiri-
lo. El término "haloalcanoilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ " se refiere a cloroace-
tilo, bromoacetilo, 2-cloropropionilo o 3-bromobutirilo. El
término "halobenzoilo" se refiere a grupos benzoilo clorados
y bromados tales como 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo o
2,4-diclorobenzoilo. En el sentido utilizado aquí, el térmi-
no "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El
20 término "alquilo inferior $\text{C}_1\text{-C}_4$ " se refiere a los grupos hi-
drocarbonados alquílicos inferiores, de cadena lineal o rami-
ficada, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo
o terc-butilo. El término "alcoxi inferior $\text{C}_1\text{-C}_4$ " se refiere
25 a metoxi, etoxi, isopropoxi o n-butoxi. El término "amino-
protegido" se refiere a grupos tales como terc-butiloxicarbo-
nilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, triclo-
roetoxicarbonilo o enaminas formadas con acetilacetato de
metilo y acetilacetona.

30 Los siguientes son ilustrativos de los grupos



que corresponden a la definición anterior en los que R'-C=O es



y donde m es 0: fenilacetilo, 4-metilfenilacetilo, 3-etilfenilacetilo, 4-isopropilfenilacetilo, 2-metilfenilacetilo, 4-clorofenilacetilo, 4-nitrofenilacetilo, 4-bromofenilacetilo, 2,4-diclorofenilacetilo, 3-bromofenilacetilo, 4-fluorfenilacetilo, 2-fluorfenilacetilo, 3,4-dihidroxifenilacetilo, 4-hidroxifenilacetilo, 3-hidroxifenilacetilo, 2,6-dimetoxifenilacetilo, 3-metoxifenilacetilo, 4-isopropoxifenilacetilo, 3-etoxifenilacetilo, 4-metoxifenilacetilo, 3,4-dimetoxifenilacetilo, 4-terc-butoxifenilacetilo, 3-n-butoxifenilacetilo, 3-cloro-4-metilfenilacetilo o 3-nitrofenilacetilo. Cuando en la fórmula anterior m es 1 y Z representa -O-, los grupos ilustrativos son los siguientes: fenoxiacetilo, 4-metilfenoxiacetilo, 3-etilfenoxiacetilo, 4-isopropilfenoxiacetilo, 2-metilfenoxiacetilo, 4-clorofenoxiacetilo, 4-nitrofenoxiacetilo, 4-bromofenoxiacetilo, 2,4-diclorofenoxiacetilo, 3-bromofenoxiacetilo, 4-fluorfenoxiacetilo, 2-fluorfenoxiacetilo, 3,4-dihidrofenoxiacetilo, 4-hidroxifenoxiacetilo, 3-hidroxifenoxiacetilo, 2,6-dimetoxifenoxiacetilo, 3-etoxifenoxiacetilo, 4-metoxifenoxiacetilo, 3,4-dimetoxifenoxiacetilo, 4-terc-butoxifenoxiacetilo, 2-n-butoxifenoxiacetilo, 3-cloro-4-metilfenoxiacetilo, 3-nitrofenoxiacetilo, 3-hidroxi-4-metilfenoxiacetilo, 2-clorofenoxiacetilo o 4-isopropoxifenoxiacetilo. Cuando en la fórmula anterior m = 1 y Z representa -S-, los grupos ilustrativos son los siguientes: fenilmercaptoacetilo,

1
8
10
15
20
25
30



1
5
10
15
20
25
30

4-metilfenilmercaptoacetilo, 3-etilfenilmercaptoacetilo,
 4-isopropilfenilmercaptoacetilo, 2-metilfenilmercaptoacetilo,
 4-clorofenilmercaptoacetilo, 4-nitrofenilmercaptoacetilo,
 4-bromofenilmercaptoacetilo, 2,4-diclorofenilmercaptoacetilo,
 3-bromofenilmercaptoacetilo, 4-fluorfenilmercaptoacetilo,
 2-fluorfenilmercaptoacetilo, 3,4-dihidroxifenilmercaptoacetilo,
 4-hidroxifenilmercaptoacetilo, 3-hidroxifenilmercaptoacetilo,
 2,6-dimetoxifenilmercaptoacetilo, 3-etoxifenilmercaptoacetilo,
 4-metoxifenilmercaptoacetilo, 3,4-dimetoxifenilmercaptoacetilo,
 4-terc-butoxifenilmercaptoacetilo, 3-n-butoxifenilmercaptoacetilo,
 3-cloro-4-metilfenilmercaptoacetilo,
 3-nitrofenilmercaptoacetilo, 3,4-dimetilfenilmercaptoacetilo,
 3,4-diclorofenilmercaptoacetilo, 2,5-diclorofenilmercaptoacetilo,
 3-fluor-4-clorofenilmercaptoacetilo, 3-cloro-4-fluorfenilmercaptoacetilo,
 2,6-difluorfenilmercaptoacetilo o
 3-fluorfenilmercaptoacetilo.

Cuando en las fórmulas I y II, R es

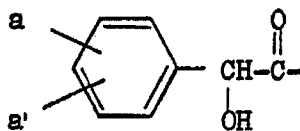


y R' es un grupo 5-amino(sustituído)-5-carboxibutilo, R'- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ representa grupos ácido amino-protegidos esterificados en los que el grupo éster es, por ejemplo, difenilmetilo, p-nitrobencilo, bencilo, p-metoxibencilo, 2,2,2-tricloroetilo o terc-butilo y el grupo amino sustituido es, por ejemplo, acetamido, propionamido, 3-fluorbutiramido, benzamido, 2,4-diclorobenzamido, 4-clorobenzamido, 4-bromobenzamido, ftalimido, 2,4-dinitroanilino o cloroacetamido.

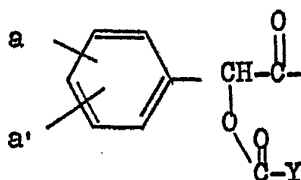
Cuando R' representa un grupo de fórmula $P-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, los grupos ácido ilustrativos que responden a la fórmula general



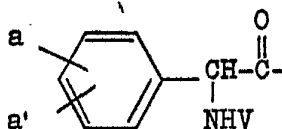
1 R'-C(=O)- comprenden el grupo mandeloilo de fórmula



5 así como los derivados O-formílico y O-acetílico del mismo representados por la fórmula general



10 donde Y es hidrógeno o metilo, el grupo α -aminofenilacetilo protegido representado por la fórmula




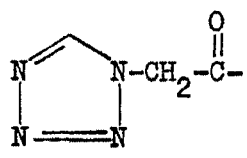
15 donde V es, por ejemplo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxi-carbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo o una enamina formada a partir de acetoacetato de metilo y acetilacetona. También están incluidos los grupos 2-tienil-acetilo y 3-tienilacilo en los que, en las fórmulas anteriores, el grupo fenilo es sustituido por un anillo 2-tienilo o 3-tienilo.

25 Son ilustrativos de los grupos acilo anteriores los siguientes: 4-metilmandeloilo, 4-hidroximandeloilo, 3-hidro-ximandeloilo, 4-metoximandeloilo, 3-bromomandeloilo, mandeloilo, 4-cloromandeloilo, 3-metil-4-fluormandeloilo, 2-fluorman-deloilo, 4-fluormandeloilo, 4-isopropilmandeloilo, 3,4-dime-til-O-formilmandeloilo, 4-cloro-O-formilmandeloilo, 3-isopro-poxi-O-formilmandeloilo, 3-bromo-O-formilmandeloilo, O-formil-



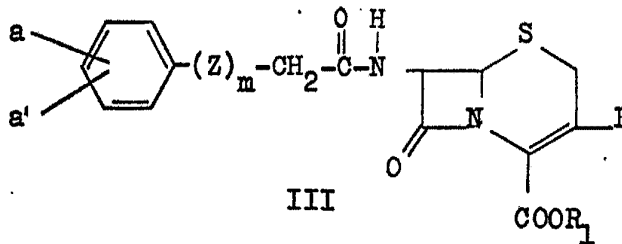
1 mandeloilo, 3,4-dimetoxi-0-formilmandeloilo, 0-acetilmande-
 loilo, 4-hidroxi-0-acetilmandeloilo, α -(terc-butiloxicarbo-
 nilamino)fenilacetilo, α -(benciloxicarbonilamino)fenilacetilo,
 5 α -(p-nitrobenciloxicarbonilamino)fenilacetilo, α -(2,2,2-tri-
 cloroetoxicarbonilamino)fenilacetilo, α -(terc-butiloxicarbo-
 nilamino)-4-hidroxifenilacetilo, α -(benciloxicarbonilamino)-
 4-hidroxifenilacetilo, α -(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-4-
 hidroxifenilacetilo, α -(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-4-
 hidroxifenilacetilo, α -(terc-butiloxicarbonilamino)-3-hidro-
 10 xifenilacetilo, α -hidroxi-2-tienilacetilo, α -hidroxi-3-tie-
 nilacetilo, α -formiloxi-2-tienilacetilo, α -acetoxi-2-tienil-
 acetilo, α -formiloxi-3-tienilacetilo, α -acetoxi-3-tienilace-
 tilo, α -(terc-butiloxicarbonilamino)-2-tienilacetilo, α -(terc-
 butiloxicarbonilamino)-3-tienilacetilo, α -(benciloxicarbonil-
 15 amino)-2-tienilacetilo, α -(benciloxicarbonilamino)-3-tienil-
 acetilo, α -(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-tienilacetilo,
 α -(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-tienilacetilo, α -(2,2,2-
 tricloroetoxicarbonilamino)-2-tienilacetilo o α -(2,2,2-tri-
 cloroetoxicarbonilamino)-3-tienilacetilo.

20 Cuando en las fórmulas anteriores I y II, R es R'--
 y R' representa un grupo de fórmula R''-CH₂-, son ilustrativos
 de los grupos acilo de fórmulas I y II los siguientes: 2-tie-
 nilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo, oxazil-2-acetilo,
 25 tiazil-2-acetilo y el grupo tetrazil-1-acetilo representado
 por la siguiente fórmula



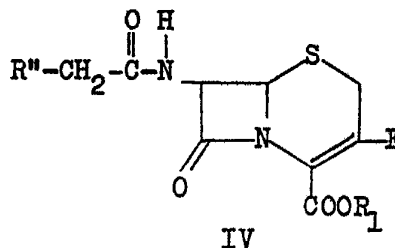


1 Un grupo preferido de 3-fluorcefalosporinas prepara-
das por el procedimiento de esta invención es el representado
por la siguiente fórmula III:



10 donde R_1 , a , a' , Z y m tienen el significado dado anterior-
mente. Son ilustrativos de estos compuestos preferidos pre-
sentados en forma de su ácido libre los siguientes: ácido
7-fenilacetamido-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-feno-
xiacetamido-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(4-hidro-
xifenilacetamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(4-
15 clorofenoxiacetamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico o ácido
7-(4-metoxifenoxiacetamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico.

Otro grupo preferido de 3-fluorcefalosporinas prepa-
radas por el procedimiento de esta invención es el represen-
tado por la siguiente fórmula IV:



25 donde R'' representa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, y 1-tetra-
zilo y R_1 tiene el significado dado anteriormente. Son ilus-
trativos de los compuestos anteriores representados por la
fórmula IV y presentados como ácidos libres, los siguientes:
30 ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(2-furilacetamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,



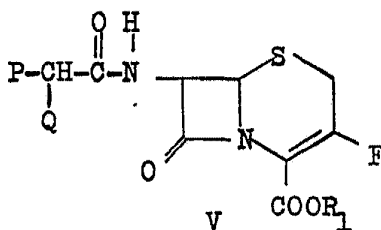
1.

ácido 7-(3-tienilacetamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico o ácido 7-(1-tetrazilacetamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico.

5

Otro grupo preferido de 3-fluorcefalosporinas preparadas por el procedimiento de esta invención es el representado por la siguiente fórmula V:

10



15

donde P representa fenilo o un grupo fenilo sustituido como el definido aquí y Q es hidroxilo, formiloxi o amino protegido. Son ilustrativos de los compuestos anteriores representados por la fórmula V y presentados como ácidos libres, los siguientes:

20

ácido 7-D-mandelamido-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-D-(4-cloromandelamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-D-(4-hidroximandelamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,

25

ácido 7-D-(4-metoximandelamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(α -formiloxifenilacetamido)-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[α -(terc-butoxicarbonilamino)-fenilacetamido]-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,

30

ácido 7-[α -(benciloxicarbonilamino)fenilacetamido]-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[α -(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)fenilacetamido]-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico,



1 ácido 7-[α -(p-nitrobenciloxicarbonilamino)fenilacetamido]-3-
fluor-3-cefem-4-carboxílico, o
ácido 7-[α -(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxifenilaceta-
mido]-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico.

5 R_1 en las fórmulas anteriores I y II se refiere a
grupos protectores del carboxi típicos en las cefalosporinas,
específicamente bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo,
difenilmetilo (benzohidrilo), 2,2,2-tricloroetilo o terc-
butilo. Preferiblemente, R_1 es p-nitrobencilo o 2,2,2-tricloro-
10 roetilo y todavía mejor p-nitrobencilo.

Los materiales de partida empleados en el procedi-
miento de esta invención se preparan a partir de los corres-
pondientes compuestos 3-hidroxi-3-cefémicos. Estos últimos
se preparan por reacción de un éster de ácido 7-acilamido-3-
15 exometilencefam-4-carboxílico o un éster de ácido 7-amino-3-
exometilencefam-4-carboxílico con ozono, en un disolvente
inerte, a una temperatura comprendida entre -80 y 0°C, para
formar el derivado ozónido del doble enlace 3-exometilénico.
El ozónido intermedio, que no es aislado, se descompone por
20 reacción del ozónido in situ con un agente reductor suave
como bisulfito sódico o preferiblemente dióxido de azufre,
para dar el correspondiente éster de ácido 3-hidroxi-3-cefem-
4-carboxílico.

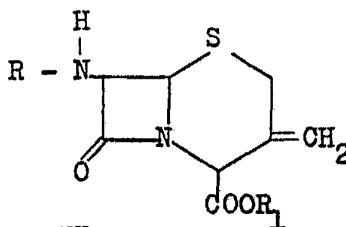
25 La ozonolisis de un éster de ácido 7-amino-3-exometi-
lencefam-4-carboxílico o de un éster de ácido 7-acilamido-3-
exometilencefam-4-carboxílico de la siguiente fórmula VI se
efectúa haciendo pasar ozono a través de una solución del és-
ter 3-exometilencefamico en un disolvente inerte, a una tem-
peratura entre -80 y 0°C aproximadamente. El doble enlace
30 exometilénico reacciona con el ozono para formar in situ un



1

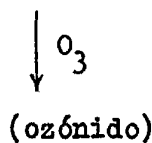
ozónido intermedio que se descompone, como se describe más adelante, para formar el éster 3-hidroxi-3-cefémico de fórmula VII.

5

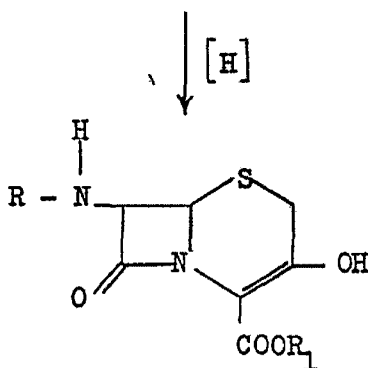


VI

10



15



VII

20

En las fórmulas anteriores, R es hidrógeno o un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico y cuyo grupo acilo no es oxidable en las condiciones de ozonólisis descritas. R₁ es un grupo formador de éster y preferiblemente un grupo que sea fácilmente separado por hidrogenólisis o en condiciones de hidrólisis ácida o básica.

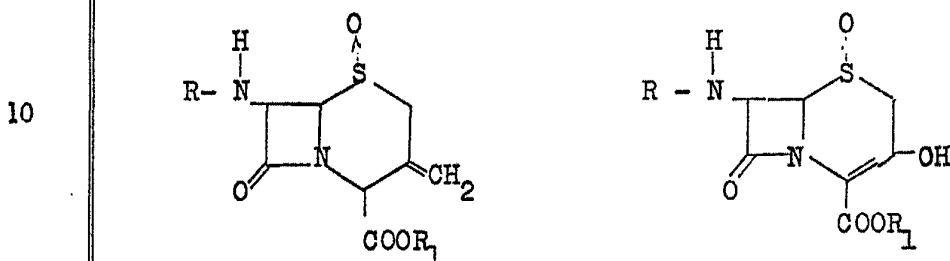
25

Aunque las 3-exometilen-cefalosporinas también pueden experimentar oxidación con ozono para formar el sulfóxido, en las condiciones de ozonización descritas el doble enlace exo reacciona preferentemente con el ozono para formar el ozónido.

30



1 La formación del sulfóxido se produce como resultado de una
sobreoxidación. Mientras que el doble enlace exo reacciona
rápidamente con el ozono, la reacción en el átomo de azufre
del anillo de dihidrotiazina para formar el sulfóxido se pro-
5 duce a una velocidad mucho menor. Sin embargo, pueden formar-
se los siguientes productos de sobreoxidación en la reacción
de ozonólisis :



15 El ozono gaseoso se prepara mediante un generador de
ozono del tipo comúnmente utilizado en el trabajo químico
sintético o analítico para producir ozono por la acción de
una descarga eléctrica sobre oxígeno. Uno de estos generado-
res de ozono es el manufacturado por la Welsback Corporation.
El ozono es generado en una corriente de oxígeno que después
20 se pasa directamente a través de la vasija de reacción. El
porcentaje de ozono contenido en la corriente de oxígeno pue-
de modificarse a voluntad, por ejemplo variando el caudal de
oxígeno a través del ozonizador así como variando la inten-
sidad de la descarga eléctrica. El porcentaje de ozono en la
25 corriente de oxígeno puede ser determinado yodométricamente
valorando con tiosulfato sódico la cantidad de yodo liberada
de una solución patrón de yoduro potásico por el ozono proce-
dente del generador. El porcentaje de ozono en la corriente
de oxígeno no es crítico, sin embargo, por comodidad en la
30 puesta en práctica del método de ozonólisis de esta inven-



1 ción, el cálculo de la cantidad de ozono que pasa a la mez-
cla de reacción permite determinar el tiempo al cual la reac-
ción deseada debe estar completada y esto reduce al mínimo
la formación de productos de sobreoxidación.

5 Alternativamente, la reacción de ozonólisis puede ser
seguida por cromatografía. Por ejemplo, se toma una pequeña
parte alícuota de la mezcla de reacción, se descompone el
ozónido y la cantidad de material de partida que no ha reao-
cionado y del producto 3-hidroxi-3-cefémico presentes en la
10 muestra se determina mediante una comparación del cromato-
grama en capa fina con el de una cantidad conocida de mate-
rial de partida y compuesto 3-hidroxi-3-cefémico.

15 Los disolventes inertes que pueden utilizarse en la
ozonólisis son los disolventes en los que los ésteres 3-exo-
metilen-cefámicos son por lo menos parcialmente solubles y
que no reaccionan con el ozono en las condiciones descritas.
Son satisfactorios los disolventes orgánicos comúnmente uti-
lizados como metanol, etanol, acetato de etilo, acetato de
metilo y cloruro de metileno.

20 La concentración del material de partida en el disol-
vente inerte no es crítica y se prefiere utilizar un volu-
men de disolvente suficiente para formar una solución comple-
ta.

25 La temperatura preferida en la reacción de ozonólisis
está comprendida entre unos -80 y -50°C .

30 Cuando la formación del ozónido es completa, como
se determina por cualquiera de los métodos antes descritos,
se purga de la mezcla cualquier exceso de ozono presente en
la mezcla de reacción haciendo burbujear nitrógeno u oxígeno
a través de la mezcla.



1 Después de separar cualquier exceso de ozono, el ozónido se descompone por adición a la mezcla de reacción de un reactivo reductor suave seleccionado entre el grupo formado por bisulfito sódico, dióxido de azufre y fosfito de trimetilo, para formar el éster de ácido 3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico. La descomposición se efectúa agregando un exceso del reactivo reductor y después agitando la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre -80 y 0°C aproximadamente, hasta que la mezcla de reacción da un ensayo negativo con el papel de yoduro potásico-almidón.

5

10

 Un reactivo preferido para descomponer el ozónido intermedio es el dióxido de azufre gaseoso. Este reactivo se prefiere porque es completamente volatilizado de la mezcla de reacción durante el tratamiento posterior y, por lo tanto, no complica la recuperación del producto de reacción.

15

 Los ésteres de ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílicos se recuperan de la mezcla de reacción evaporando primero la mezcla a sequedad y después extrayendo el producto del residuo. Alternativamente, los ésteres 3-hidroxi-3-cefémicos N-acilados pueden ser recuperados de la fase líquida orgánica de la mezcla de descomposición separando la fase líquida de las sustancias insolubles y, después de lavar y secar, evaporando la capa orgánica para dar el 3-hidroxi-éster.

20

 El éster del núcleo 3-hidroxilado, un éster de ácido 7-amino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico, es aislado de la mejor manera posible en forma de una sal como, por ejemplo, el hidrocloreuro o el hidrobromuro.

25

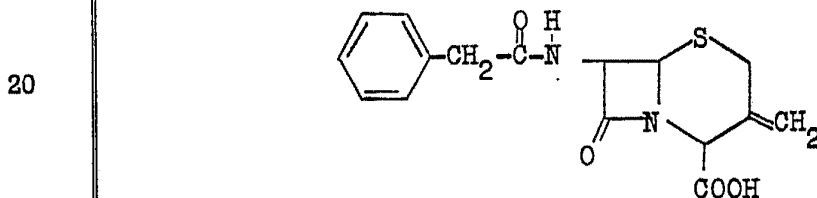
 Cuando se ozoniza un éster de ácido 7-amino-3-exometilencefam-4-carboxílico, es preferible emplear una sal del

30

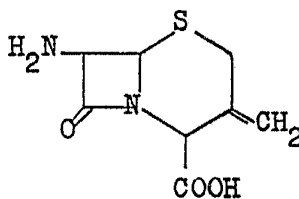


1 mismo, por ejemplo el hidrocloreuro o el p-toluensulfonato.

5 Los materiales de partida para la preparación de los ésteres 3-exometilencefámicos se obtienen por reacción de un ácido 7-acilamido-cefalosporánico con un nucleófilo conteniendo azufre, siguiendo procedimientos conocidos para efectuar el desplazamiento nucleofílico del grupo acetoxi del ácido cefalosporánico y formar el ácido 7-acilamido-3-tiometil(sustituído)-3-cefem-4-carboxílico. El producto 3-tiocefémico sustituido se reduce después con hidrógeno en presencia de níquel Raney o con cinc y ácido fórmico en presencia de dimetilformamida para producir el ácido 3-exometilencefámico. Por ejemplo, el ácido 7-fenilacetamidocefalosporánico se hace reaccionar con etilxantato potásico para dar ácido 7-fenilacetamido-3-etoxitionocarboniltiometil-3-cefem-4-carboxílico que, por reducción con cinc y ácido fórmico en presencia de dimetilformamida, da el ácido 7-fenilacetamido-3-exometilencefam-4-carboxílico de fórmula:



25 Análogamente, el núcleo de 3-exometilencefama de fórmula:



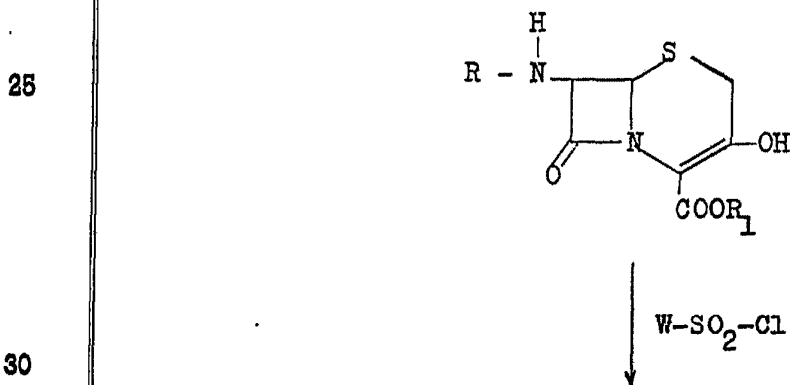
30 puede prepararse por reacción de un éster de ácido 7-acilamido-

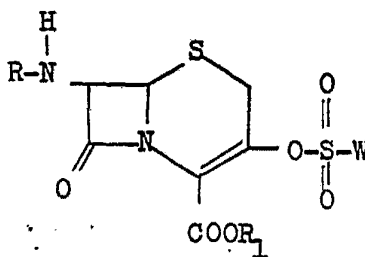
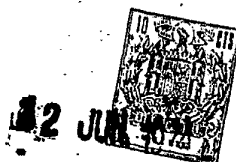


1 3-exometilencefam-4-carboxílico con pentacloruro de fósforo
(PCl₅) en cloruro de metileno, en presencia de piridina, pa-
ra obtener el iminocloruro intermedio. Este último se hace
5 reaccionar con metanol en frío para formar el iminoéter. El
iminoéter experimenta fácilmente hidrólisis dando el hidro-
cloruro del éster de ácido 7-amino-3-exometilencefam-4-carbo-
xílico. El grupo éster se separa después para dar el núcleo
de 3-exometilencefama.

10 Como se ha indicado anteriormente, los materiales de
partida del procedimiento de esta invención se preparan a
partir de los correspondientes compuestos 3-hidroxi-3-cefémi-
cos. En este método, se hace reaccionar un éster de ácido
7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico en un disolvente
15 inerte con un haluro de alquil(inferior)sulfonilo o un halu-
ro de fenilsulfonilo o de fenil(sustituído)sulfonilo, en pre-
sencia de un aceptor de haluro de hidrógeno, para formar el
correspondiente derivado 3-alquil(inferior)sulfoniloxi,
3-fenilsulfoniloxi o 3-fenil(sustituído)sulfoniloxi del 3-hi-
droxi-sustituyente.

20 La preparación de los ésteres alquilsulfónicos y
arilsulfónicos de los ésteres 3-hidroxi-3-cefémicos es ilus-
trada en el siguiente esquema de reacción generalizado.





1
5
10
15
En las fórmulas anteriores, los términos R y R₁ tienen los significados definidos anteriormente y W es alquilo inferior C₁-C₆, como metilo, etilo, propilo, n-butilo o n-hexilo, o bien W es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido como metilfenilo, nitrofenilo o halofenilo. Son representativos de los haluros de sulfonilo que pueden ser empleados en la preparación de estos ésteres sulfónicos el cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluensulfonilo, cloruro de p-fluorbenzosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo o cloruro de butanosulfonilo.

20
25
30
La reacción se efectúa en un disolvente inerte a una temperatura comprendida entre -5 y 35°C aproximadamente y todavía mejor entre 15 y 25°C aproximadamente. Los disolventes inertes que pueden emplearse en la reacción de sulfonación son disolventes que no reaccionan con el haluro de sulfonilo, en general disolventes apróticos. Los disolventes que pueden emplearse comprenden las amidas como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida y los éteres como tetrahidrofurano y dioxano. Un disolvente preferido de la reacción de sulfonación es la N,N-dimetilacetamida. La reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno, por ejemplo una cualquiera de las aminas terciarias comúnmente empleadas, como piridina y trietilamina; también pueden utilizarse los óxidos de alquileo, siendo el aceptor de haluro de hidrógeno más preferido el óxido de propileno.



1 Los aceptores de haluro de hidrógeno constituidos por aminas
terciarias son menos convenientes que los óxidos de alquileo
ya que el doble enlace en la posición Δ^3 del anillo cefémico
5 es susceptible de isomerización a la posición Δ^2 en pre-
sencia de estas aminas. Sin embargo, si durante la formación
del éster sulfónico se produjera la isomerización del isóme-
ro Δ^2 , el doble enlace puede ser isomerizado de nuevo a la
posición Δ^3 oxidando el isómero Δ^2 del éster sulfónico al
10 sulfóxido con un perácido, como ácido m-cloroperbenzoico o
ácido peracético. Durante la formación del sulfóxido, el do-
ble enlace se desplaza desde la posición Δ^2 a la posición Δ^3 .
Después el sulfóxido puede ser reducido de acuerdo con méto-
dos muy conocidos, por ejemplo con tricloruro de fósforo, pa-
ra dar el éster 3-cefem-sulfónico.

15 Para los fines del procedimiento de esta invención,
no importa si el éster sulfónico de partida es el isómero Δ^2 ,
el isómero Δ^3 o una mezcla de ambos. Se ha descubierto que,
aunque la especie reactiva es el isómero Δ^3 , las condiciones
bajo las cuales se lleva a cabo el proceso de esta invención
20 son tales que cualquier isómero Δ^2 que pueda encontrarse
presente en el material de partida será isomerizado a la es-
pecie Δ^3 que después reaccionará de acuerdo con las condi-
ciones del procedimiento aquí definidas.

25 Un éster sulfónico preferido para la conversión de
los ésteres de ácido 3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico en los
correspondientes compuestos 3-fluor-3-cefémicos es el éster
metilsulfónico (mesilato). Otro éster preferido es el formado
con cloruro de p-toluensulfonilo (éster tosílico). Un grupo
30 éster protector del ácido carboxílico C_4 preferido en el pro-
ceso antes descrito es el éster p-nitrobencílico.

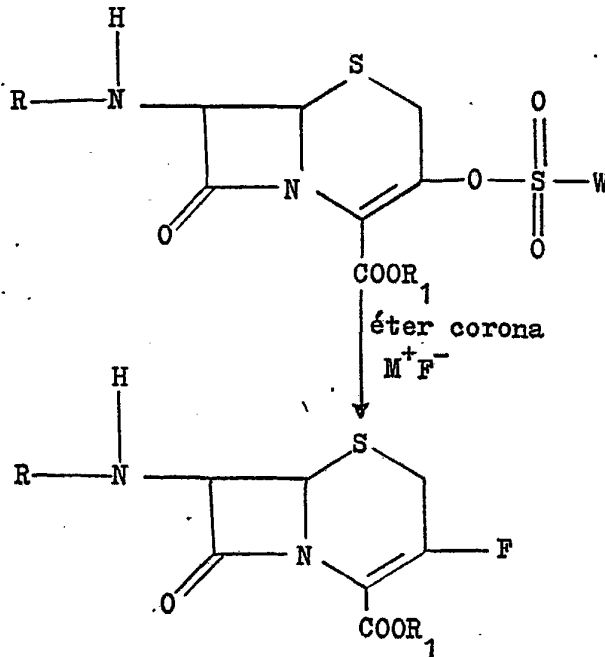


1

De acuerdo con el procedimiento de esta invención, los ésteres alquilsulfónicos o arilsulfónicos de un éster 3-hidroxi-3-cefémico pueden ser convertidos en el correspondiente éster 3-flúor-3-cefémico mediante el siguiente esquema de reacción general.

5

10



15

20

25

30

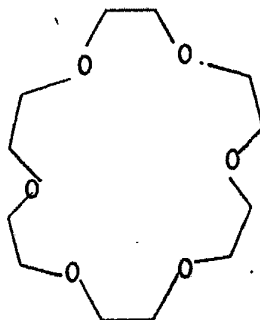
Como se ha indicado anteriormente, los ésteres sulfónicos de partida se definen como conteniendo en la posición 3 el sustituyente $-O-S(=O)_2-W$. El sustituyente W, en el sentido utilizado aquí, define los grupos alquilo inferior C₁-C₆, fenilo, tolilo, halofenilo o nitrofenilo. Preferiblemente, W es metilo, fenilo o p-tolilo. Son típicos de los grupos ésteres sulfónicos definidos por dichos sustituyentes los siguientes: metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, n-propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi, n-butilsulfoniloxi, isobutilsulfoniloxi, terc-butilsulfoniloxi, n-amilsulfoniloxi, isoamilsulfoniloxi, terc-amilsulfoniloxi, n-hexilsulfoniloxi, isohexilsulfoniloxi, 2,2-dimetilbutilsulfoniloxi, 3,3-dimetilbutilsulfoniloxi, 2,3-dimetilbutilsulfoniloxi, 3-metilpentil-



1 sulfoniloxi, fenilsulfoniloxi, p-tolilsulfoniloxi, m-tolil-
sulfoniloxi, o-tolilsulfoniloxi, o-nitrofenilsulfoniloxi,
m-nitrofenilsulfoniloxi, p-nitrofenilsulfoniloxi, p-clorofe-
nilsulfoniloxi, m-bromofenilsulfoniloxi, p-fluorfenilsulfo-
5 niloxi, o-clorofenilsulfoniloxi o p-bromofenilsulfoniloxi.

Los éteres corona son conocidos en la bibliografía, véa-
se por ejemplo R.N. Greene, Tetrahedron Letters, nº 18 (1972)
págs. 1793-1796. Los éteres corona son estructuras cíclicas
10 constituidas por una cadena de grupos etileno alternantes y
átomos de oxígeno. En el procedimiento de esta invención se
emplea un éter 18-corona-6. La estructura básica no sustituí-
da del éter 18-corona-6 es:

15

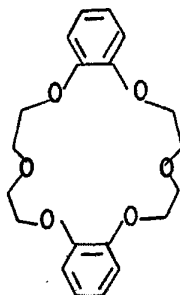


20

Alternativamente, es denominado 1,4,7,10,13,16-hexaoxa-
ciclooctadecano. La designación común "18-corona-6" define
el número total de átomos en el anillo (18) y el número total
de oxígeno (6) en el anillo. Pueden emplearse otros éteres
18-corona-6 en el procedimiento de esta invención. Estos com-
25 prenden, por ejemplo, el éter dibenzo-18-corona-6 de fórmula:

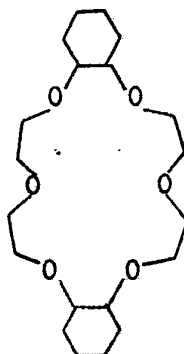
25

30





1 y el éter dicitclohexil-18-corona-6 de fórmula



5

10

La fuente de flúor para uso en el desplazamiento de la función éster sulfónico es un fluoruro inorgánico de fórmula M^+F^- , donde M^+ se refiere a un ión sodio, potasio o plata. Preferiblemente, el fluoruro que se emplea es el fluoruro potásico.

15

20

25

30

La conversión de la 3-sulfoniloxi-3-cefema en la 3-flúor-3-cefema se lleva a cabo en un disolvente inerte, específicamente un nitrilo o un nitroalcano, preferiblemente acetonitrilo, propionitrilo, nitrometano o nitroetano y todavía mejor acetonitrilo, en condiciones prácticamente anhidras y a una temperatura comprendida entre -20° y $+25^{\circ}C$ aproximadamente y todavía mejor entre $+15^{\circ}$ y $+25^{\circ}C$ aproximadamente. El éster 3-sulfónico de la cefalosporina presente en el disolvente seleccionado, se mezcla preferiblemente con un máximo de un equivalente del fluoruro inorgánico, calculado sobre el éster sulfónico. Preferiblemente, se emplean cantidades equivalentes del éster sulfónico y del fluoruro. El éter corona preferiblemente debe estar en la mezcla de reacción en una proporción equivalente sobre una base molar a la cantidad de fluoruro que está presente. Puede emplearse un exceso del éter corona; sin embargo, el exceso no servirá para nada útil y constituirá simplemente un gasto de un valioso reactivo. La



1 mezcla de reacción se mantiene a la temperatura de reacción
durante un periodo generalmente comprendido entre unos 30 mi-
nutos y unas 3 horas, dependiendo en general el tiempo total
de la temperatura de reacción.

5 El producto que se obtiene en esta reacción correspon-
derá estructuralmente en todos los aspectos al éster sulfónico
de partida a excepción del grupo $-O-SO_2-W$ que habrá sido des-
plazado por un átomo de flúor.

10 Como se ha mencionado anteriormente, el éster 3-sulfóni-
co de cefalosporina inicial ha de ser una Δ^3 -cefalosporina,
una Δ^2 -cefalosporina o una mezcla de ambas. El reactivo acti-
vo es la Δ^3 -cefalosporina. Sin embargo, bajo las condicio-
nes de la reacción, cualquier Δ^2 -cefalosporina que pudiera
estar presente es isomerizada a la correspondiente Δ^3 -cefa-
15 losporina y, por lo tanto, el reactivo activo se forma in si-
tu a partir de la Δ^2 -cefalosporina que pudiera haber presen-
te inicialmente en la mezcla de reacción.

20 El aislamiento del producto resultante puede realizarse
empleando técnicas generalmente admitidas. Preferiblemente,
el producto se aísla por cromatografía preparativa en capa
fina empleando los procedimientos habituales.

25 Los ésteres de ácido 7-acilamido-3-flúor-3-cefem-4-carbo-
xílico (Fórmula I, $R = R'-C=O$) producidos por el procedimien-
to de esta invención son útiles como intermediarios en la pre-
paración de las formas ácidas libres antibióticas de los com-
puestos. Los grupos formadores de éster comprendidos en la de-
finición de R_1 son todos ellos grupos conocidos comúnmente em-
pleados para proteger el grupo ácido carboxílico C_4 de la mo-
30 lécula de cefalosporina mientras se efectúan reacciones que
implican a otros grupos de la molécula. Estos grupos formado-



1 res de éster son fácilmente separados para obtener el ácido
libre por procesos conocidos de reducción o hidrólisis. Por
ejemplo, el éster p-nitrobencílico se separa por hidrogeno-
lisis catalítica sobre paladio en carbón; el grupo difenil-
5 metilo (benzohidrilo) se separa con ácido trifluoracético en
anisol a unos 10°C; el grupo p-metoxibencilo se separa con
ácido trifluoracético a unos 10°C, [J. Org. Chem., 36, 1259
(1971)]; el grupo 2,2,2-tricloroetilo se separa con cinc y un
ácido [J. Am. Chem. Soc., 88, 852 (1966)]; el grupo éster
10 bencílico se separa por hidrogenolisis catalítica sobre cata-
lizador de paladio [J. Org. Chem. 27, 1381 (1962)]; el grupo
terc-butilo se separa en la forma descrita en J. Org. Chem.,
31, 444 (1966).

15 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar mejor el
procedimiento de esta invención.

EJEMPLO 1

7-[2-(2-Tienil)acetamido]-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carbo-
xilato de p-nitrobencilo

20 A una solución de 4,75 g (10 milimoles) de 7-[2-(2-tie-
nil)acetamido]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitroben-
cilo en 50 ml de N,N-dimetilacetamida seca se añaden 2 ml de
óxido de propileno. A la solución se añade con agitación un
equivalente de cloruro de metanosulfonilo y se continúa agi-
tando durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se reco-
25 ge en acetato de etilo y la solución se lava con solución sa-
turada de cloruro sódico. La fase orgánica lavada se evapora
a vacío hasta sequedad para obtener la mezcla producto de
reacción como residuo. El producto de reacción se purifica
30 por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de síli-
ce empleando para la elución acetato de etilo al 65 % en he-



1

xano.

El producto purificado dio la siguiente composición elemental porcentual por microanálisis.

5

Calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_9S_3$:

Teórico : C, 45,56; H, 3,46; N, 7,59; S, 17,38

Encontrado : C, 45,74; H, 3,56; N, 7,30; S, 17,06.

El espectro de resonancia magnética nuclear y el espectro de absorción infrarrojo concuerdan con la estructura del compuesto del título.

10

EJEMPLO 2

7-[2-(2-Tienil)acetamido]-3-flúor-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo

15

A 93 mg del éter dicitclohexil-18-corona-6 en 15 ml de acetonitrilo (secado sobre tamices moleculares) se añaden 25 mg de fluoruro potásico que ha sido secado a vacío a 90°C. La mezcla se agita durante 10 minutos y después se añaden 138 mg de 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-metilsulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 4 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita durante 1 hora. La mezcla se acidula por adición de HCl diluído (5 %) y la mezcla acidulada resultante se extrae con acetato de etilo. El producto puro se obtiene del extracto de acetato de etilo por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/benceno (1:1). Se obtienen 10 mg de 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-flúor-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

25

IR: picos de absorción a 1792, 1740 y 1685 cm^{-1} .

30

RMN ($CDCl_3$) presenta señales a 6,15 (s, 2H, $\alpha-CH_2$), 4,97 (d, 1H, $J = 4$ Hz, C_6-H), 4,20 (q, 1H, C_7-H), 3,52 (d, 1H, C_7-NH), 2,32-1,7 (m, 2H, C_2-H_2) tau



1

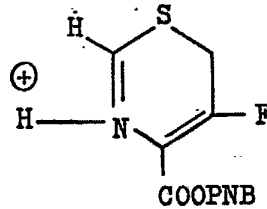
RMN del flúor: (d, J = 10 Hz).

Espectro de masas: Calculado - 477,0465

Encontrado - 477,0455

Fragmento

5



Calculado - 297,0345

10

Encontrado - 297,0344

EJEMPLO 3

Acido 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-flúor-3-cefem-4-carboxílico

15

A 110 ml de metanol y 83 mg de paladio al 5 % en carbón previamente reducido se añaden 83 mg de 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-flúor-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo. La mezcla se hidrogena a 53 psig durante 1 hora. Se filtra la mezcla resultante, el catalizador filtrado se lava con metanol y las aguas de lavado metanólicas se agregan al filtrado. Después el filtrado se evapora a vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución en acetato de etilo se extrae con solución acuosa diluída de bicarbonato sódico. La solución en bicarbonato sódico se lava con acetato de etilo, se cubre con acetato de etilo y se agrega HCl acuoso diluído. El acetato de etilo cubierto se separa y evapora para recuperar ácido 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-flúor-3-cefem-4-carboxílico, cuyo bioautograma demuestra que es biológicamente activo.

20

25

30

En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-

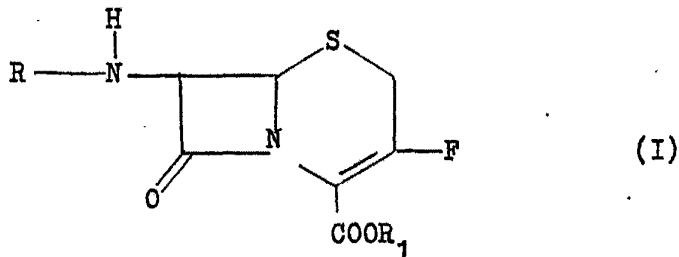


1 berá recaer sobre las siguientes:

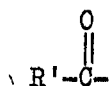
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 3-fluor-
cefalosporinas de fórmula:

5



10 donde R es un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico y
representado por la fórmula:

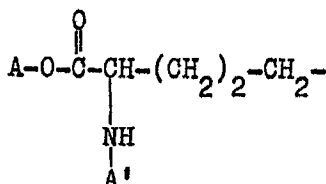


donde

15

R' es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo
C₁-C₃, fenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, halofeni-
lo, nitrofenilo, metoxifenilo o un grupo éster 5-amino-
(sustituído)-5-carboxibutílico de fórmula:

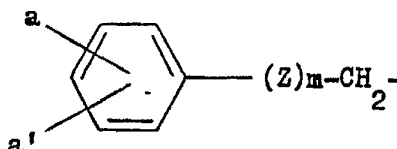
20



donde A' es difenilmetilo, p-nitrobencilo, bencilo,
2,2,2-tricloroetilo, terc-butilo o p-metoxibencilo y
A' es alcanilo C₂-C₄, haloalcanilo C₂-C₄, benzoilo,
halobenzoilo, 2,4-dinitrofenilo o ftaloilo; o

25

R' es un grupo de fórmula:



30



1

donde a y a' son independientemente hidrógeno, alquilo inferior C₁-C₄, alcoxi inferior C₁-C₄, halógeno, hidroxilo o nitro;

5

Z es oxígeno o azufre y

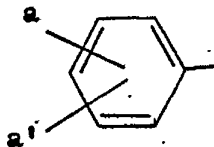
m es 0 ó 1; o

R' es un grupo de fórmula



10

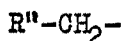
donde P es 2-tienilo, 3-tienilo o un grupo fenilo de fórmula



15

donde a y a' son los definidos anteriormente y Q es hidroxilo, formiloxi, acetoxi o amino protegido; o

R' es un grupo de fórmula



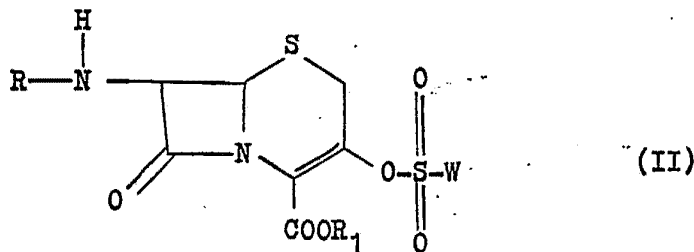
20

donde R'' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-oxazilo, 2-tiazilo o 1-tetrazilo; y

R₁ es hidrógeno, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo o terc-butilo;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un éster 3-sulfónico de cefalosporina de fórmula:

25



30

donde R es el definido anteriormente, R₁ es un grupo formador de un éster protector del ácido carboxílico y W es al-



1 quilo C_1-C_6 , fenilo, tolilo, halofenilo o nitrofenilo, con
un fluoruro inorgánico de fórmula M^+F^- donde M es potasio,
sodio o plata, en presencia de un éter 18-corona-6 y un di-
5 solvente inerte, a una temperatura de -20° a $+25^\circ C$ aproxima-
damente; y si se desea, separar el grupo formador del éster
protector del ácido carboxílico para dar el ácido correspon-
diente.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el éter 18-corona-6 carece de sustituyen-
tes o está sustituido con un grupo dibenzo o un grupo dici-
clohexilo.

15 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó
2, caracterizado porque el éter 18-corona-6 es el éter dici-
clohexil-18-corona-6.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 3, caracterizado porque el fluoruro inorgánico
es fluoruro potásico.

20 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 4, caracterizado por emplear cantidades equi-
valentes del éster sulfónico de la cefalosporina y del fluo-
ruro inorgánico.

25 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 5, caracterizado porque el éter corona y el
fluoruro inorgánico se emplean en cantidades equimoleculares.

30 7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 6, caracterizado porque la reacción se lleva
a cabo a una temperatura comprendida entre $+15^\circ C$ y $+25^\circ C$
aproximadamente.

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 7, caracterizado porque el disolvente inerte



12

1

es un nitrilo o un nitroalcano.

5

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el disolvente es acetónitrilo.

10

10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque W del grupo 3-sulfonilo del éster 3-sulfónico de la cefalosporina es metilo, fenilo o p-tolilo.

15

11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque R₁ es p-nitrobencilo.

12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-FLUORCEFALOSPORINAS".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de Junio de 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.D.

25

30