

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



451558
FECHA DE PRESENTACION
15-9-76

PATENTE DE INVENCION

⑩ PRIORIDADES: ⑪ NUMERO			⑫ FECHA			⑬ PAIS		
613.388			15-9-75			USA		
⑭ FECHA DE PUBLICIDAD			⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL			⑯ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
			C07D					
⑰ TITULO DE LA INVENCION								
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 3-METOXIMETILCE- FALOSPORINA.								
⑱ SOLICITANTE (S)								
ELI LILLY AND COMPANY								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos								
⑲ INVENTOR (ES)								
Ian Glaisby Wright, de nacionalidad canadiense, el cual ha ce- cido sus derechos a la compañía solicitante.								
⑳ TITULAR (ES)								
㉑ REPRESENTANTE								
D. BERNARDO UNGRIA COLBURU.								

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de 3-metoximetilcefalosporinas ácidas
por reacción de una 3-hidroximetilcefalosporina ácida con un
5 reactivo seleccionado entre el grupo formado por anhídrido
trifluoracético, tricloruro de fósforo, oxicloriguro de fósfo-
ro y cloriguro de tionilo y reacción del compuesto intermedio
resultante con metanol.

10 Las 3-metoximetilcefalosporinas son conocidas en la
bibliografía. Sin embargo, hasta la fecha no se ha dispuesto
de un método fácil y conveniente que produzca una conversión
sustancial en el producto a partir de materiales iniciales
fácilmente asequibles. A un método de este tipo se dirige
esta invención.

15 En las patentes estadounidenses núms. 3.658.799 y
3.665.003 se describe la conversión de una 3-hidroximetilce-
falosporina en su correspondiente 3-alcoximetilcefalosporina.

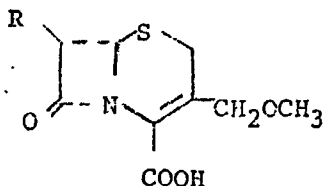
20 Uno de los métodos descritos en la patente estadouni-
dense n° 3.665.003 implica el uso de diazometano. Este méto-
do tiene ciertos inconvenientes. En primer lugar, se emplea
un grupo protector del éster y esto requiere dos etapas adi-
cionales en la secuencia preparatoria, una para incorporar
el grupo protector y la otra para separarlo. En segundo lu-
gar, el diazometano es muy tóxico y explosivo. Por lo tanto,
su uso están considerablemente limitado.

25 Otro método descrito en las patentes estadounidenses
núms. 3.658.799 y 3.665.003 implica el uso de un derivado
activo de un ácido HX con un pKa no superior a 4,0, en combi-
nación con una 3-hidroximetilcefalosporina. El compuesto de
3-XCH₂-cefalosporina resultante se hace reaccionar después
30 con un alcohol o fenol para obtener el compuesto hidroxime-

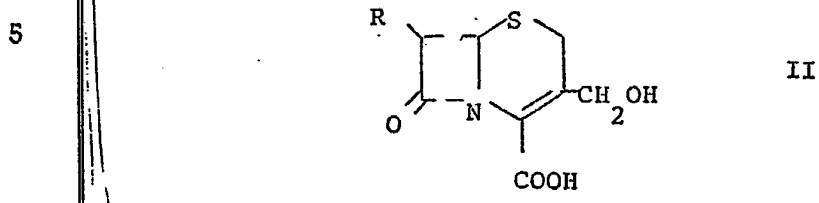
1 tílico 3-esterificado deseado. En este aspecto, el ácido que
se emplea es un ácido haloacético, específica y preferiblemen-
te ácido dicloroacético. Este método también presenta un cla-
ro inconveniente. También requiere el uso de una cefalospo-
5 rina con un grupo 4-carboxi protegido. Si no se consigue pro-
teger adecuadamente el grupo 4-carboxi antes de la conversión
de la 3-hidroximetilcefalosporina empleando un ácido haloacé-
tico como se describe en esas patentes, se da lugar a la for-
mación de cantidades sustanciales de la lactona indeseable
10 con escasa o nula formación de la 3-metoximetilcefalosporina
deseada. Por lo tanto, de nuevo es esencial en el procedimiento
con ácido haloacético descrito en estas dos patentes incluir
la etapa de bloqueo del grupo carboxilo de la cefalosporina
de partida al principio y desbloquearlo una vez completada la
15 reacción.

Esta invención supera estas deficiencias de la técnica
anterior y así se dirige a un procedimiento para la prepara-
ción con rendimientos sustanciales de una 3-metoximetilcefa-
losporina en forma de ácido libre a partir de su correspon-
20 diente 3-hidroximetilcefalosporina en forma de ácido libre.
Las costosas y laboriosas etapas de bloqueo para el grupo car-
boxilo de la cefalosporina reaccionante y desbloqueo en el
producto son evitadas mediante el descubrimiento que constitu-
ye la base de esta invención.

25 Así, esta invención se dirige a un procedimiento pa-
ra la preparación de una 3-metoximetilcefalosporina de fórmula
la I:



1 donde R es un grupo acilamino o imido, que consiste en po-
ner en contacto un compuesto de 3-hidroximetilcefalosporina
de fórmula II:



10 donde R es el definido anteriormente, con 4 equivalentes co-
mo mínimo de un agente activante seleccionado entre el grupo
formado por anhídrido trifluoracético, tricloruro de fósforo
oxicloruro de fósforo y cloruro de tionilo, a una temperatu-
ra comprendida aproximadamente entre -30°C y +20°C, para
15 producir un compuesto intermedio; separar el compuesto inter-
medio resultante del exceso de agente activante por trata-
miento de la mezcla de reacción a presión reducida y a una
temperatura no superior a unos 50°C y hacer reaccionar el
producto intermedio con un exceso de metanol a una tempera-
tura de unos 45 a 75°C.

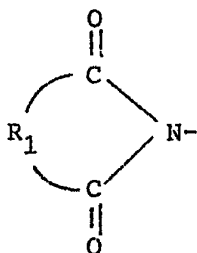
20 Como se ha indicado anteriormente, esta invención se
dirige a un procedimiento para la preparación de una 3-meto-
ximetilcefalosporina en forma de ácido libre a partir de la
correspondiente 3-hidroximetilcefalosporina en forma de áci-
do libre. Implica el uso de reactivos y condiciones de reac-
25 ción específicamente seleccionados para evitar una excesiva
formación de lactona, formación que se admite que se produce
fácilmente cuando se aplican los métodos de la técnica ante-
rior a una cefalosporina que no ha sido adecuadamente protegida
en la función 4-carboxi.

30 Los compuestos que se emplean como materiales de par-

1 tida en el procedimiento de esta invención pueden ser uno
cualquiera de una amplia variedad de 7-acilamino- o 7-imido-
cefalosporinas. La identidad del grupo acilamino o imido par-
5 ticular en la posición 7 no es crítica al principio de la
reacción. Preferiblemente el grupo ha de ser inerte en las
condiciones de reacción empleadas en el procedimiento de esta
invención. Sin embargo, aunque el sustituyente en la posición
10 7 contenga un radical que pueda ser reactivo en las condi-
ciones de reacción del procedimiento de esta invención, esto
no afectará materialmente al inicio del procedimiento defini-
do por esta invención aunque puede alterar la identidad del
grupo presente en la posición 7 del producto final, que será
distinta de la del grupo presente en el material de partida.
15 Por lo tanto, puede emplearse una amplia variedad de 7-susti-
tuyentes. Sin embargo, como se ha indicado, se prefiere con
mucho que el sustituyente particular en la posición 7 sea un
sustituyente que no contenga una función que sea reactiva
frente a los reactivos y bajo las condiciones empleadas en
20 el procedimiento de esta invención.

Son grupos 7-acilamino y 7-imido típicos de las 3-
hidroximetilcefalosporinas de partida utilizadas en el pro-
cedimiento de esta invención y definidos aquí por el término
"R" los siguientes:

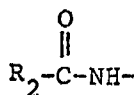
25 (1) un grupo imido de fórmula



30

1 donde R₁ es alquileo C₁-C₄ o 1,2-fenileno;

(2) un grupo amido de fórmula



5 donde R₂ es

(a) hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halometilo, 4-amino-4-carboxibutilo, 4-amino (protegido)-4-carboxi (protegido)butilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, terc-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenciloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo;

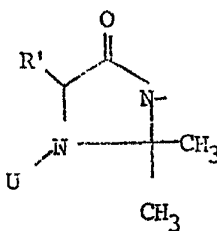
(b) el grupo R', donde R' es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos halógenos, hidroxilo, hidroxilo protegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

(c) un grupo de fórmula R'-(O)_m-CH₂- donde R' es el definido anteriormente y m es 0 o 1;

(d) un grupo de fórmula R''-CH- donde R'' es R' definido anteriormente, 2-tienilo o 3-tienilo y W es hidroxilo, hidroxilo protegido, carboxi, carboxi protegido, amino o amino protegido;

(e) un grupo de fórmula R'''-CH₂-, donde R''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo o 4-isoxazolilo; o R es

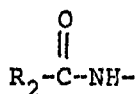
25 (3) un grupo imidazolidinilo de fórmula:



30

1 donde R' es el definido anteriormente y U es nitroso o acetilo.

5 Como se ha indicado antes, la función 7-amido de las 3-hidroximetilcefalosporinas utilizadas en el procedimiento de esta invención tienen preferiblemente la fórmula



10 Son ilustraciones específicas del grupo R₂, por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, clorometilo, bromometilo, 4-amino-4-carboxibutilo, 4-acetamido-4-p-nitrobenciloxicarbonilbutilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, terc-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenciloxi, 1,4-ciclohexadienilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-formiloxifenilo, 15 4-nitrofenilo, 2-cianofenilo, 4-trifluormetilfenilo, 3-metilfenilo, 2-etilfenilo, 4-n-propilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-isopropiloxifenilo, 4-isobutiloxifenilo, 1,4-ciclohexadienilmetilo, bencilo, 3-bromobencilo, 2,5-diclorobencilo, 3-hidroxibencilo, 4-cloroacetoxibencilo, 2-nitrobencilo, 3-cianobencilo, 4-trifluormetilbencilo, 3-metilbencilo, 4-n-butilbencilo, 2-metoxibencilo, 3-isopropoxibencilo, 1,4-ciclohexadieniloximetilo, fenoximetilo, 20 3-yodofenoximetilo, 4-fluorfenoximetilo, 3-benciloxifenoximetilo, 4-benzohidriloxifenoximetilo, 4-hidroxifenoximetilo, 3-tritiloxifenoximetilo, 4-nitrobenciloxifenoximetilo, 4-trimetilsililoxifenoximetilo, 3-nitrofenoximetilo, 4-cianofenoximetilo, 2-trifluormetilfenoximetilo, 3-metilfenoximetilo, 4-n-propilfenoximetilo, 4-n-butilfenoximetilo, 3-metoxifenoximetilo, 4-etoxifenoximetilo, α-(hidroxi)-tien-2-ilmetilo, α-(benzohidriloxi)-tien-2-ilmetilo, α-(4-nitrobenciloxicarbo-

25
30

1 nil)tien-2-ilmetilo, α -(carboxi)-tien-2-ilmetilo, α -(terc-
butiloxicarbonilamino)tien-2-ilmetilo, α -(amino)tien-2-il-
metilo, α -(formiloxi)tien-3-ilmetilo, α -(benciloxicarbo-
5 nil)tien-3-ilmetilo, α -(benciloxicarbonilamino)tien-3-ilme-
tilo, α -(cloroacetoxi)-1,4-ciclohexadienilmetilo, α -(terc-
butiloxicarbonil)-1,4-ciclohexadienilmetilo, α -4-nitroben-
cilocixicarbonilamino-1,4-ciclohexadienilmetilo, α -hidroxiben-
cilo, α -tritiloxibencilo, α -(4-metoxibenciloxi)bencilo,
10 α -(terc-butiloxicarbonilamino)bencilo, α -(2,2,2-tricloroeto-
xicarbonilamino)bencilo, α -carboxibencilo, α -(trimetisilil-
oxi)-4-bromobencilo, α -(benzohidriloxicarbonil)-3-cloroben-
cilo, α -aminobencilo, α -(trimetilsililamino)-4-fluorbenci-
lo, α ,4-di(formiloxi)bencilo, α -(4-nitrobenciloxicarbonil)-
15 3-cloroacetoxibencilo, α -(4-metoxibenciloxicarbonilamino)-4-
benzohidriloxibencilo, α -benciloxi-3-nitrobencilo, α -(4-ni-
trobenciloxicarbonil)-2-cianobencilo, α -(terc-butoxicarbo-
nilamino)-4-trifluormetilbencilo, α -formiloxi-4-metilbenci-
lo, α -benciloxicarbonil-3-n-butylbencilo, α -benciloxicarbo-
nilamino-4-metoxibencilo, α -formiloxi-3-isopropoxibencilo,
20 tien-2-ilmetilo, tien-3-ilmetilo, fur-2-ilmetilo, fur-3-il-
metilo, tiazol-2-ilmetilo, tetrazol-5-ilmetilo, tetrazol-1-
ilmetilo, isoxazol-4-ilmetilo, 3-(2-clorofenil)-5-metiliso-
xazol-4-ilo y similares.

25 Entre los anteriores, se prefiere con mucho que R_2
sea hidrógeno, metilo, 4-nitrobenciloxi, bencilo, fenoximeti-
lo, tien-2-ilmetilo, tetrazol-1-ilmetilo o α -(terc-butiloxicar-
bonilamino)bencilo.

30 En las partes de la definición aquí dada para el gru-
po R_2 , se emplean los términos "amino protegido", "hidroxi
protegido" y "carboxi protegido".

1 El término "amino protegido", cuando se emplea aquí,
se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos
de bloqueo del amino comúnmente empleados tales como terc-
5 butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicar-
bonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbo-
nilo, 1-carbometoxi-2-propenilo formado con acetoacetato de
metilo o trimetilsililo. Otros grupos típicos protectores
del amino están descritos por J.W. Barton en Protective
10 Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed., Plenum Press,
New York, N.Y., 1973, capítulo 2. Cualquiera de estos se con-
sideran útiles dentro del significado del término "amino pro-
tegido" aquí empleado.

El término "hidroxi protegido", cuando se emplea
15 aquí, se refiere a los grupos fácilmente escindibles formados
con un grupo hidroxilo tales como un grupo formiloxi, un gru-
po cloroacetoxi, un grupo benciloxi, un grupo benzohidriloxi,
un grupo tritiloxi, un grupo 4-nitrobenciloxi o un grupo tri-
metilsililoxi. Otros grupos hidroxi-protectores, incluidos
20 los descritos por C.B. Reese en Protecting Groups in Organic
Chemistry, supra, capítulo 3, se consideran dentro del térmi-
no "hidroxi protegido" utilizado aquí.

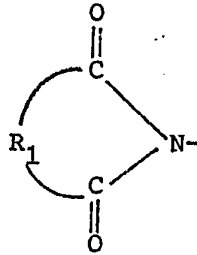
El término "carboxi protegido", cuando se utiliza
25 aquí, se refiere a un grupo carboxi que ha sido protegido por
uno de los grupos protectores del ácido carboxílico comúnmen-
te utilizados, empleados para bloquear o proteger la función
ácido carboxílico de un compuesto mientras está teniendo lu-
gar una reacción o secuencia de reacciones que implica a otros
centros funcionales del compuesto. Estos grupos carboxi prote-
30 gidos se distinguen por su facilidad de escisión al correspon-
diente ácido carboxílico por métodos hidrolíticos o hidrogeno

1 líticos. Son ejemplos de grupos protectores del ácido carbo-
xílico el terc-butilo, bencilo, 4-metoxibencilo, alcanoil-
(C₂-C₆)oximetilo, 2-yodoetilo, 4-nitrobencilo, difenilmetilo
5 (benzohidrilo), fenacilo, p-halofenacilo, dimetilalilo, 2,2,2-
tricloroetilo, succinimidometilo y radicales formadores de
éster similares. El carácter de estos grupos formadores de
éster no es crítico siempre que el éster formado con ellos
sea estable bajo las condiciones de reacción del procedimien-
to de esta invención. Además, se consideran dentro del térmi-
10 no "carboxi protegido" utilizado aquí otros grupos conocidos
protectores del carboxi como los descritos por E. Haslam en
Protective Groups in Organic Chemistry, supra, capítulo 5.

Los grupos preferidos dentro del término "carboxi pro-
15 tegido" son terc-butilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo,
benzohidrilo y 2,2,2-tricloroetilo.

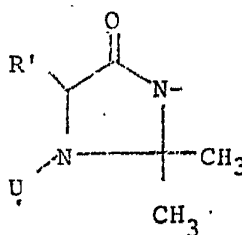
En las definiciones anteriores, los grupos hidroxilo,
amino y protector del carboxi, naturalmente, no han sido des-
critos exhaustivamente. La función de estos grupos es prote-
20 ger a los grupos funcionales reactivos durante la preparación
de un producto deseado. Después son separados sin perturbar
al resto de la molécula. Muchos de estos grupos protectores
son muy conocidos en la técnica y su uso es igualmente apli-
cable al procedimiento de esta invención.

25 El 7-sustituyente de la 3-hidroximetilcefalosporina
utilizada en el procedimiento de esta invención también puede
ser un grupo imido, preferiblemente un grupo imido cíclico
de fórmula



Este grupo imido cíclico, definido por R₁ junto con la combinación nitrógeno-carbonilo a la que está combinado, puede ser formado por reacción del grupo 7-amino de una 7-aminocefalosporina con un ácido o anhídrido dicarboxílico u otra variante reactivo del mismo, seguido de reacción del derivado resultante con un haloformiato de alquilo C₁-C₄, por ejemplo cloroformiato de etilo en presencia de una base orgánica. R₁ es alquileno C₂-C₄ o 1,2-fenileno y puede considerarse como el resto de un ácido dicarboxílico, siendo preparada la imida cíclica así representada a partir de dicho ácido dicarboxílico, su anhídrido o una variante reactiva apropiada del mismo. Las imidas cíclicas pueden prepararse, por ejemplo, a partir de ácidos como malónico, succínico, adípico, glutárico o ftálico o sus respectivos anhídridos, así como compuestos relacionados y compuestos de reactividad similar. Otros ejemplos de anhídridos cíclicos del tipo definido se encuentran en la técnica anterior, por ejemplo en Journal of Organic Chemistry, volumen 26, págs. 3365-3367 (Septiembre 1961).

Además, el grupo R del procedimiento de esta invención puede ser un grupo imidazolidinilo de fórmula:



1 donde U es nitroso o acetilo y R' es 1,4-ciclohexadienilo,
fenilo o fenilo sustituido con uno o dos halógenos, hidroxil,
hidroxil protegido, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo C₁-C₄
o alcoxi C₁-C₄.

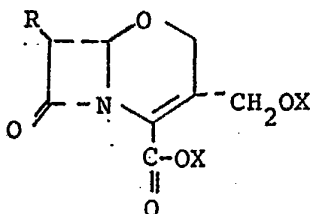
5 El grupo así representado es un grupo 2,2-dimetil-3-
nitroso-5-oxo-4-(sustituido)imidazolidin-1-ilo o un grupo
2,2-dimetil-3-acetil-5-oxo-4-(sustituido)imidazolidin-1-ilo
y el 4-sustituyente (R') en la fórmula del imidazolidinilo
puede ser típicamente 1,4-ciclohexadienilo, fenilo, 3-bromo-
10 fenilo, 2-clorofenilo, 4-fluorfenilo, 3-yodofenilo, 3-cloro-
4-fluorfenilo, 2-cloro-4-bromofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-for-
miloxifenilo, 3-formiloxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-cianofeni-
lo, 3-trifluormetilfenilo, 4-metilfenilo, 3-etilfenilo, 4-iso-
propilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 3-metoxifenilo, 2-etoxifeni-
15 lo, 4-n-propoxifenilo, 3-isopropoxifenilo o 4-isobutoxifenilo.

El procedimiento de esta invención puede considerar-
se convenientemente como una secuencia que implica dos eta-
pas. En primer lugar, la 3-hidroximetilcefalosporina ácida
de partida se convierte en su intermediario 3-oxi-sustituido,
20 cuya estructura depende del reactivo particular empleado. En
segundo lugar, el intermediario así producido se separa del
exceso de reactivo y se trata con metanol para efectuar el
reemplazamiento del sustituyente oxil, produciendo así la,
25 3-metoximetilcefalosporina ácida deseada.

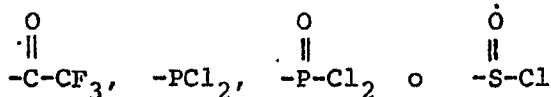
La primera etapa del procedimiento de esta invención,
es decir, la preparación del compuesto intermedio, se lleva
a cabo haciendo reaccionar la 3-hidroximetilcefalosporina
ácida con uno de los agentes activantes seleccionados entre
el grupo formado por anhídrido trifluoracético, tricloruro de
30 fósforo, oxiclóruo de fósforo y clóruo de tionilo. Aunque

1 no se pretende que la siguiente discusión limite en modo al-
guno esta invención, se cree que la reacción que ocurre en la
primera etapa del procedimiento de esta invención produce una
5 conversión en dos radicales de la cefalosporina de partida.

La estructura que se cree que se produce es la siguiente:



donde X en la fórmula anterior depende del reactivo particu-
lar empleado. Así, X puede ser cualquiera de los siguientes
radicales:



Se observará que, para producir el intermediario
antes descrito, será necesario emplear por lo menos dos moles
del agente activante por cada mol de la cefalosporina de par-
tida; sin embargo, se ha descubierto que es altamente conve-
niente emplear un exceso incluso mayor del agente activante
20 con objeto de obtener una preparación suficiente del interme-
diario pretendido. Por lo tanto, se prefiere con mucho emplear
por lo menos una relación molar 4:1 del agente activante a
la cefalosporina de partida. Puede haber presente cualquier
25 cantidad en exceso sobre este mínimo sin ningún detrimento.
Por lo tanto, excepto por razones económicas, no hay ninguna
limitación a la cantidad máxima de agente activante que pue-
de emplearse.

30 Las cantidades apropiadas de estas sustancias reaccio-
nantes se disuelven típicamente en un disolvente adecuado y

1 se deja que transcurra la reacción. Un disolvente adecuado
es típicamente un disolvente orgánico polar inerte. Por
"inerte" se entiende un disolvente que es compatible con las
sustancias reaccionantes que se emplean y que no entra en la
5 reacción ni modifica su curso. Son disolventes típicos los
nitrilos, como acetonitrilo o propionitrilo; los hidrocarburos
halogenados como cloruro de metilo, cloruro de metileno
o cloroformo; los éteres como tetrahidrofurano o éter etílico;
10 las cetonas como acetona o metil-etil-cetona; los ésteres como
acetato de etilo y otros disolventes orgánicos adecuados
de este tipo. Preferiblemente el disolvente empleado debe ser
moderadamente polar. Cualquiera de los descritos anteriormente
15 son polares y por lo tanto son los preferidos. Asimismo
el disolvente debe ser relativamente volátil. El objeto de
esta condición resulta evidente de la discusión que sigue.
Por "relativamente volátil" se entiende un disolvente que
presente características que permitan su fácil separación
de la mezcla de reacción resultante por calentamiento de la
mezcla a vacío a una temperatura no superior a unos 50°C. To-
20 dos los disolventes antes descritos también cumplen fácilmente
esta condición.

Además, puede emplearse una mezcla de cualesquiera
de los disolventes descritos. Asimismo, es posible y en reali-
25 dad preferible emplear un hidrocarburo aromático, como tolueno
o xileno en combinación con uno de los disolventes antes
descritos. Por ejemplo, se prefiere con mucho emplear aceto-
nitrilo como disolvente en la preparación del compuesto inter-
medio antes descrita. Incluso se prefiere todavía más emplear,
30 además del disolvente acetonitrilo, una cantidad sustancial
de tolueno de manera que la mezcla resultante de tolueno y

1 acetónitrilo contenga una proporción en volumen comprendida entre 3:1 y 1:3 aproximadamente.

5 La preparación del compuesto intermedio se realiza con bastante rapidez ya que la reacción es generalmente completa al cabo de unos 30 minutos. Típicamente, el tiempo de reacción es alrededor de 5 a 30 minutos. La preparación del intermediario en general debe llevarse a cabo a una temperatura relativamente baja, generalmente alrededor de -30 a +20°C. Preferiblemente la temperatura de reacción es alrededor de 10 -10 a 0°C.

15 Como se ha mencionado antes, una vez que la reacción de la 3-hidroximetilcefalosporina ácida y el agente activante es completa, la mezcla de reacción, que contiene un exceso de agente activante, se trata en condiciones que produzcan la separación de prácticamente la totalidad del exceso de agente activante y disolvente empleados, al mismo tiempo, que eviten la descomposición del intermediario preparado. Estas condiciones implican la evaporación del exceso de agente activante y del disolvente a presión reducida y con calefacción moderada de manera que la mezcla de reacción alcance una temperatura no superior a unos 50°C.

20 Una vez que se han eliminado prácticamente el exceso de agente activante y el disolvente, el residuo resultante está en condiciones para el tratamiento de acuerdo con la segunda etapa del procedimiento de esta invención. En esencia, esta etapa implica la reacción del producto intermedio con 25 metanol para producir la 3-metoximetilcefalosporina ácida deseada. De hecho, por lo tanto, no se requiere nada más que estos dos reactivos. El propio metanol puede servir como disolvente del medio de reacción. Se emplee o no un disolvente 30

1 distinto, es preferible emplear también un gran exceso del
metanol. En general, la relación ponderal de metanol a cefa-
2 losporina intermedia es alrededor de 10:1 como mínimo. La pre-
sencia de una cantidad mucho mayor de metanol con respecto
5 a la cefalosporina intermedia no es perjudicial.

Como se ha indicado anteriormente, puede utilizarse
un disolvente distinto. Fundamentalmente este disolvente se
destina al producto intermedio y su objeto es facilitar la
adición de la cefalosporina intermedia al metanol reactivo.
10 Este disolvente debe ser anhídrido y debe presentar caracterís-
ticas polares. Son típicos de estos disolventes el nitrometa-
no, acetonitrilo, nitrobenceno, acetona y cloruro de metileno.
Preferiblemente, el disolvente de elección es el acetonitrilo
o la cetona y todavía mejor el disolvente empleado es el ace-
15 tonitrilo. Si se emplea un disolvente, la cefalosporina inter-
media recuperada en la etapa anterior puede disolverse en el
disolvente en una cantidad que representa una mezcla muy con-
centrada, siendo el objeto del disolvente garantizar la trans-
ferencia completa al medio de reacción metanólico de la cefa-
20 losporina intermedia y su rápida dispersión en él.

La cefalosporina intermedia y el metanol se hacen
reaccionar a una temperatura de 45 a 75°C aproximadamente. De
preferencia, la temperatura de reacción será la conseguida por
reflujo de la mezcla de reacción. En general, la temperatura
25 de reacción oscilará entre 65 y 75°C aproximadamente. Habitual-
mente la reacción es completa al cabo de un corto periodo de
tiempo, normalmente alrededor de 15 a 90 minutos.

Cuando se lleva a cabo la segunda etapa del procedi-
miento de esta invención, se prefiere agregar el concentrado
30 de cefalosporina intermedia disuelta en un disolvente adecuado

1 al metanol mantenido a la temperatura de reacción, habitual-
mente a reflujo. Normalmente se utiliza la adición gota a gota y, cuando se realiza este método, la reacción generalmen-
te es completa después de que la mezcla se ha mantenido a la
5 temperatura de reacción durante unos 15 a 20 minutos después
de haber agregado la totalidad de la cefalosporina intermedia.

Se ha descubierto que es muy ventajoso en esta segun-
da etapa del procedimiento de esta invención incluir un yodu-
ro de metal alcalino anhidro en el metanol. Son típicos de
10 estos yoduros de metal alcalino el yoduro sódico, el yoduro
potásico y el yoduro de litio. Preferiblemente se emplea yo-
dure sódico. Cuando se emplea una sal de yoduro, debe estar
presente en el metanol en una proporción por lo menos equi-
valente a la cantidad de la cefalosporina intermedia que ha
15 de reaccionar con el metanol. No perjudica nada el uso de una
cantidad de yoduro de metal alcalino superior a la cantidad
equivalente; en realidad, la sal de yoduro puede encontrarse
en una proporción que asciende hasta la representada por una
solución saturada de la sal de yoduro en el metanol. Cuando
20 se utiliza un yoduro de metal alcalino anhidro, la reacción
se lleva a cabo de forma que, como se ha descrito anteriormen-
te, la única excepción es que el metanol que se calienta y en
el que se introduce la cefalosporina intermedia por adición
gota a gota esté constituido por una solución de la sal de
25 yoduro en el metanol. El uso de una sal de yoduro como se ha
descrito aquí evita al parecer la producción de un subproducto
indeseable, a saber la correspondiente 3-exometilen-4-meto-
xicefalosporina que tiene la siguiente estructura:

1. Se suspenden 34,5 g (150 milimoles) de ácido 7-amino-
3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (desacetil-7-ACA) en
1 litro de una mezcla 1:1 de agua y acetona en un vaso de
4 litros. El vaso se mantiene en un baño de hielo. Se añade
5 aproximadamente el 50 % de una solución de 31 g (310 milimo-
les) de bicarbonato potásico en 150 ml de agua desde un embu-
do de decantación para disolver la cefalosporina de partida
elevando el pH hasta 8,5-9,0. Después se añade lentamente
una solución de 34,5 g (160 milimoles) de cloroformiato de
10 p-nitrobencilo en 150 ml de acetona seca desde un embudo de
decantación, a lo largo de un periodo de unos 60 minutos. Du-
rante la adición, el pH de la mezcla de reacción se mantiene
entre 7 y 8 aproximadamente mediante la adición simultánea
gota a gota del resto de la solución de bicarbonato potásico.
15 La mezcla de reacción se agita con refrigeración durante 60
minutos más después de completada la adición del cloroformia-
to de p-nitrobencilo, manteniendo el pH a 7 aproximadamente.
Después la mezcla de reacción se extrae tres veces por decan-
tación con unos 1200 ml de éter. Las capas etéreas decantadas
20 se lavan con unos 150 ml de solución diluida y fría de bicar-
bonato potásico y la solución de bicarbonato potásico se agre-
ga a la capa acuosa. Esta última se cubre después con 1500 ml
de acetato de etilo conteniendo alrededor de 10 % de etanol.
25 La mezcla resultante se acidula cuidadosa pero rápidamente
hasta pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico 6N. Se mantie-
ne refrigeración durante todo el tiempo. Después se decanta
la capa de acetato de etilo y la capa acuosa se lava varias
veces con acetato de etilo. En este momento puede formarse
30 un precipitado, que hace que la separación de las capas sea
difícil o lenta. En el caso de que esto ocurra, la mezcla pue-

1 de filtrarse a través de varios espesores de papel de filtro
siendo ventajoso utilizar un auxiliar de filtración. Una vez
obtenidas, las capas de acetato de etilo se combinan, se se-
can sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a vacío
5 asegurándose de que la mezcla no se calienta a una temperatu-
ra excesiva. Generalmente la cristalización del producto de-
seado, el solvato de acetato de etilo del ácido 7-(4-nitroben-
ciloxicarbamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico, ocurre
cuando el volumen del disolvente llega a una concentración
10 adecuada, en general alrededor de 200-400 ml. La cristaliza-
ción puede ser favorecida por adición de una pequeña cantidad
de acetona a la mezcla. Puede obtenerse una segunda y algunas
veces una tercera cosecha del producto mediante nueva concen-
tración de las aguas madres.

15 El producto que se obtiene, un material de partida en
el procedimiento de esta invención, se introduce después en
un matraz de fondo redondo y se enfría en un baño de hielo.
La mezcla se suspende por agitación en una mezcla 2:1 de to-
lueno seco y acetonitrilo seco. Cuando la mezcla ha sido su-
20 ficientemente enfriada, se añade un exceso de anhídrido tri-
fluoracético y la mezcla se agita en frío hasta que se ha di-
suelto la totalidad del material de partida, lo que indica
la formación del trifluoracetato intermedio deseado.

25 Separada y simultáneamente, un matraz de fondo redon-
do y tres bocas se provee de una mufla de calefacción, un re-
frigerante de reflujo, un agitador y un embudo de decantación
equilibrador de presiones. Se introduce una corriente de nitró-
geno seco en la parte superior del embudo de decantación y
30 se deja que escape a través del refrigerante de reflujo. Se
agregan al matraz 900 ml de metanol seco, 50 ml de ortoformia

1 to de trimetilo y 150 g de yoduro potásico anhidro. El orto-
formiato de trimetilo se agrega para favorecer la separación
de cualquier cantidad residual de agua que puede encontrarse
5 en el sistema de reacción. La mezcla se calienta hasta suave
reflujo.

En la reacción con anhídrido trifluoracético antes
descrita, unos 15 minutos después de completada la adición
del anhídrido trifluoracético, generalmente se ha disuelto el
material de partida lo que indica que la reacción es completa.
10 Después la mezcla de reacción se concentra a vacío hasta alre-
dedor de la cuarta parte de su volumen (unos 75-100 ml). El
material siruposo resultante se pasa después al embudo de de-
cantación utilizado en la reacción de metanolisis. La trans-
ferencia se realiza empleando hasta un volumen igual de ace-
15 tonitrilo seco en varios lavados pequeños. Después se agregan
24,1 g (150 milimoles) de hidrógeno-fosfato potásico a la
mezcla metanólica agitada y a reflujo para que sirva como re-
gulador del pH. Se emplean otros 100 ml de metanol seco para
garantizar la adición del hidrógeno-fosfato potásico. El con-
20 centrado de cefalosporina intermedia en acetonitrilo se agre-
ga después gota a gota al metanol a reflujo durante un perio-
do de unos 45 a unos 60 minutos. Se mantiene una corriente de
nitrógeno a través del embudo de decantación para evitar que
entre en el embudo ningún vapor metanólico. Una vez completa-
25 da la adición del concentrado de cefalosporina intermedia,
la mezcla de reacción se calienta durante 15 minutos más. Se
separa por destilación a vacío alrededor del 75 % del disol-
vente, teniendo cuidado de no sobrecalentar el contenido de
la mezcla de reacción. El residuo resultante se transfiere
30 después a un embudo de separación que contiene 1200 ml de ace

1

tato de etilo y 600 ml de solución diluida y fría de bicarbonato sódico. En este momento puede agregarse heptano para facilitar la clarificación de cualquier emulsión que pudiera

5

formarse. La capa acuosa resultante se separa después y se lava dos veces con acetato de etilo. Las tres capas resultantes de acetato de etilo se extraen entonces con solución diluida y enfriada con hielo de bicarbonato sódico. Si se forma una emulsión, puede ser clarificada por adición de etanol.

10

Las capas de acetato de etilo resultantes contienen cualquier subproducto de lactona neutra indeseable que pudiera haberse formado. Las capas acuosas de bicarbonato sódico contienen la 3-metoximetilcefalosporina ácida deseada en forma de su sal sódica. El producto deseado puede ser recuperado combinando

15

las capas acuosas en una vasija grande, cubriendo la combinación acuosa con acetato de etilo y acidulando la mezcla acuosa hasta pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico 6N. Después se separa la capa de acetato de etilo, se lava una vez con solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico.

20

Después la capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo y se despreca. Se combinan las capas de acetato de etilo, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan a vacío a sequedad. El producto crudo resultante

25

se obtiene en forma de espuma que puede ser cristalizada en acetona o etanol para obtener el ácido 7-(4-nitrobenciloxycarbamido)-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico en forma pura.

30

Después puede separarse el 7-sustituyente para producir el correspondiente compuesto 7-amino que a continuación puede ser reacilado para producir cualquier 3-metoximetilcefalosporina ácida que se desee. La escisión puede realizarse como sigue:

1 Se disuelven 26,0 g (61,5 milimoles) del producto
anterior en 92 ml de N,N-dimetilformamida seca en un matraz
de fondo redondo provisto de termómetro, agitador, calenta-
dor y baño de agua. El baño de agua se encuentra inicialmen-
5 te a la temperatura ambiente. Se añaden 61 ml (alrededor de
590 milimoles) de tiofenol seguidos de unos 12 g de cinc en
polvo, en pequeñas porciones y agitando a lo largo de un pe-
riodo de unos 10 minutos. Se adoptan precauciones extremas
para limitar la cantidad de cinc en polvo que se agrega has-
10 ta que ha terminado la reacción exotérmica inicial. Es normal
un periodo de inducción de alrededor de 1 a 5 minutos antes
de que ocurra la reacción exotérmica. Una vez terminada la
reacción exotérmica inicial, el cinc en polvo puede ser agre-
gado más rápidamente; sin embargo, la temperatura no debe pa-
15 sar de unos 65°C. Una vez terminada la reacción exotérmica
inicial, se calienta el baño de agua y la temperatura de la
mezcla de reacción se mantiene a unos 60-65°C durante una ho-
ra aproximadamente. Se produce desprendimiento de dióxido de
carbono con formación de un precipitado. Después la mezcla de
20 reacción se enfría a unos 0°C y el producto precipitado se
disuelve por adición de ácido clorhídrico concentrado sufi-
ciente para reducir el pH hasta 1,0-1,3 aproximadamente. Des-
pués se filtra la solución fría resultante para separar cual-
quier resto de cinc y el producto se reprecipita elevando el
25 pH hasta 3,8 por adición de hidróxido amónico concentrado.
Esta adición se realiza enfriando con un baño de hielo. Des-
pués de enfriar la mezcla durante 1-2 horas, el producto se
separa por filtración y se lava con etanol y/o metanol para
eliminar cualquier exceso de N,N-dimetilformamida y tiofenol.
30 Después el producto se seca a vacío para obtener ácido 7-ami-

1 no-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico.

Después el producto resultante puede ser acilado em-
pleando técnicas conocidas para obtener uno cualquiera de una
amplia variedad de antibióticos de 3-metoximetilcefalosporina.
5 Los métodos utilizados para obtener estos compuestos antibió-
ticamente activos son conocidos en la técnica.

Para completar la descripción de la invención, se
incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos son ilustrati-
vos del procedimiento de la invención. De ningún modo se pre-
tende que limiten el alcance de la misma.
10

EJEMPLO 1

A una mezcla de 4 ml de acetonitrilo seco y 8 ml de
tolueno seco se añaden 1,968 g (4,0 milimoles) de ácido 7-(4-
nitrobenciloxicarbonilamino)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carbo-
xílico. La mezcla resultante se enfría en un baño de hielo.
15 A la suspensión de la cefalosporina en la mezcla de acetoni-
trilo-tolueno se añaden 1,2 ml de anhídrido trifluoracético.
Al cabo de algunos minutos se disuelve la 3-hidroximetilcefa-
losporina ácida suspendida y la disolución es completa. Des-
pués la mezcla se evapora a sequedad en un evaporador rotato-
rio. Se produce una espuma que se disuelve en acetonitrilo
seco. La solución en acetonitrilo se agrega después gota a go-
ta a una mezcla a reflujo de 36 ml de metanol, 2 ml de orto-
formiato de trimetilo, 6 g de yoduro potásico y 1 g de hidró-
geno-fosfato potásico. La adición gota a gota se prolonga du-
rante un período de 20 minutos, después de los cuales la mez-
cla resultante se calienta a reflujo durante 15 minutos más.
20 Después la mezcla se evapora a vacío hasta aproximadamente
un tercio de su volumen original. La mezcla de reacción con-
centrada se trata en la forma descrita anteriormente para ob-
30

1 tener 939 mg (55,6 %) del ácido 7-(4-nitrobenciloxicarbonil-
amino)-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico deseado. Además,
se recuperan como fracción neutra 922 mg de la lactona corres-
pondiente subproducto.

5 EJEMPLO 2

A una mezcla de 15 ml de acetonitrilo y 15 ml de to-
lueno se añaden 3,78 g (8,16 milimoles) de ácido 7-(α -terc-bu-
toxicarbonilamino)fenilacetamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-car-
boxílico. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se añaden
10 3,2 ml de anhídrido trifluoracético. La disolución es completa
al cabo de 10-15 minutos. La solución se concentra a vacío
hasta pequeño volumen y la goma residual se recoge en aceto-
nitrilo seco. La solución resultante se agrega después gota
a gota durante un período de 15 minutos a una mezcla a reflujo
15 de 80 ml de metanol seco, 4 ml de ortoformiato de trimetilo,
40 g de yoduro sódico y 5,57 g de hidrógeno-fosfato potásico.
La mezcla se calienta a reflujo durante 20 minutos más des-
pués de los cuales se separa a vacío la parte principal del
20 disolvente. Después el residuo se recoge en una mezcla de so-
lución diluida y enfriada con hielo de bicarbonato sódico y
acetato de etilo. Después la mezcla se trata en la forma des-
crita anteriormente para obtener 2,65 g de material ácido cru-
do y 1,76 g de una fracción neutra de la correspondiente lac-
25 tona subproducto. El análisis RMN del material ácido indica
que aproximadamente el 50 % del mismo representa el ácido 7-
(α -terc-butoxicarbonilamino)fenilacetamido-3-metoximetil-3-ce-
fem-4-carboxílico deseado.

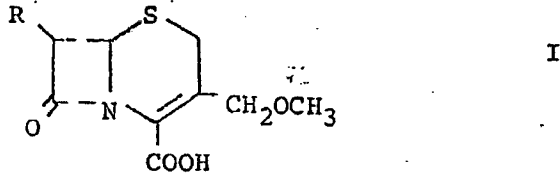
30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una 3-metoximetilcefalosporina de fórmula I:

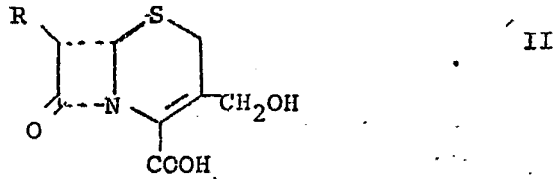
5



10

donde R es un grupo acilamino o imido, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de 3-hidroximetilcefalosporina de fórmula II:

15



20

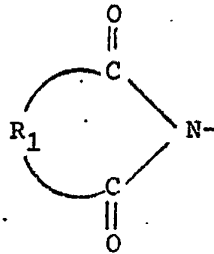
donde R es el definido anteriormente, con cuatro equivalentes como mínimo de un agente activante seleccionado entre el grupo formado por anhídrido trifluoroacético, tricloruro de fósforo, oxiclorigeno de fósforo y clorigeno de tionilo, a una temperatura comprendida aproximadamente entre -30° y +20°C, para producir un compuesto intermedio; separar el compuesto intermedio resultante del exceso de agente activante por tratamiento de la mezcla de reacción a presión reducida y a una temperatura no superior a unos 50°C y hacer reaccionar dicho producto intermedio con un exceso de metanol, a una temperatura de 45 a 75°C aproximadamente.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R es

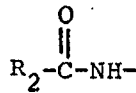
30

(1) un grupo imido de fórmula:



donde R₁ es alquileno C₂-C₄ o 1,2-fenileno;

(2) un grupo amido de fórmula



donde R₂ es

(a) hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halometilo, 4-amino-4-carboxibutilo, 4-amino(protegido)-4-carboxi(protegido)butilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, terc-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenciloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo;

(b) el grupo R' donde R' es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos halógenos, hidroxilo, hidroxilo protegido, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

(c) un grupo de fórmula R'-(O)_m-CH₂-, donde R' es el definido anteriormente y m es 0 o 1;

(d) un grupo de fórmula R"-CH- donde R" es R' definido anteriormente, 2-tienilo o 3-tienilo y W es hidroxilo, hidroxilo protegido, carboxi, carboxi protegido, amino o amino protegido;

(e) un grupo de fórmula R'''-CH₂-, donde R''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo o 4-isoxazolilo; o R es

(3) un grupo imidazolidinilo de fórmula:

1

5

10

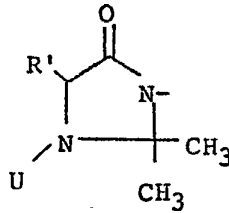
15

20

25

30

1

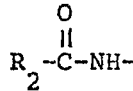


5

donde R' es el definido anteriormente y U es nitroso o acetilo.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R es

10



15

y R₂ es hidrógeno, metilo, 4-nitrobenciloxi, bencilo, fenoximetilo, tien-2-ilmetilo, tetrazol-1-ilmetilo o α-(terc-butiloxycarbonilamino)bencilo.

20

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el agente activante es anhídrido trifluoracético.

25

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción de la 3-hidroximetilcefalosporina y el agente activante se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico polar inerte.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente orgánico polar inerte es acetonitrilo y se encuentra en forma de mezcla de acetonitrilo y tolueno cuya proporción oscila entre 3:1 y 1:3 en volumen aproximadamente.

30

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-

1 dicaciones 1 a 6, caracterizado porque la relación ponderal
de metanol a compuesto intermedio es alrededor de 10:1 como
mínimo.

5 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 7, caracterizado porque en la mezcla de reac-
ción se incluye un yoduro de metal alcalino anhidro durante
la reacción del compuesto intermedio con el metanol.

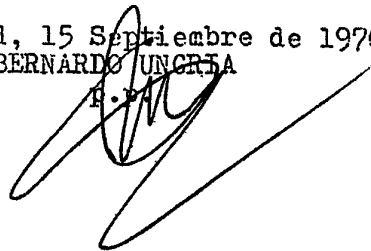
10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, ca-
racterizado porque el yoduro de metal alcalino anhidro se
encuentra en una cantidad por lo menos equivalente a la can-
tidad del compuesto intermedio presente.

15 10. Un procedimiento según las Reivindicaciones 8 o 9,
caracterizado porque el yoduro de metal alcalino anhidro es
yoduro sódico.

20 11. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 3-METOXI-
METILCEFALOSPORINA.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de veintinueve pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 15 Septiembre de 1976
BERNARDO UNGRÍA



30

