

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

IN.-



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	452.650	10 A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	22-10-1.976	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
61 NUMERO		
625.281	23-10-1.975	Estados Unidos

64 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN ÉSTER DE SULFOXIDO DE 3-HIDROXI-3-CEPEM.

71 SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 - USA

72 INVENTOR (ES)

Stjepan Kukolja y Douglas Overbaugh Spry, ambos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE

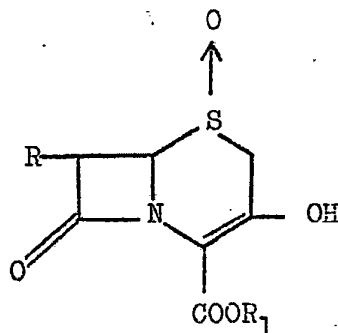
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un nuevo proce-
dimiento para la preparación de sulfóxidos de éster 3-hi-
droxi-3-cefema, intermediarios útiles para la preparación
de antibióticos de cefalosporina, a partir de sulfóxidos
5 de éster 3-exometilencefam.

La Patente de los Estados Unidos No. 3,917,587
enseña la producción de ésteres de 3-hidroxi-3-cefema me-
diante ozonólisis de ésteres 3-exometilen-cefam, en don-
de el azufre del anillo de dihidrotiazina está en un
10 estado reducido. Durante el procedimiento de ozonólisis
algo del éster 3-hidroxi-3-cefema se oxida adicionalmen-
te al estado de sulfóxido. Los ésteres de 3-hidroxi-3-
cefema son inestables y su aislamiento se complica por
la presencia de los sulfóxidos. El empleo de un material
15 de partida de sulfóxido evita estos inconvenientes.

De esta manera, es un objeto de esta inven-
ción proporcionar un nuevo procedimiento para preparar sul-
fóxidos del éster del ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-
4-carboxílico a partir de los sulfóxidos de éster del
20 ácido 7-acilamido-3-exometilen-cefam-4-carboxílico.

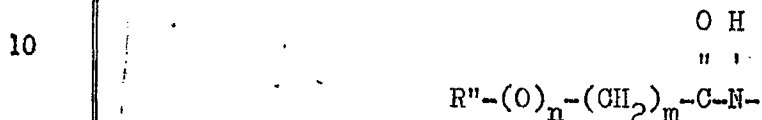
La presente invención proporciona un procedi-
miento para la preparación de éster de sulfóxido de 3-hi-
droxi-3-cefema de fórmula I.



1 en donde R es H₂N-, ftalmido, succinimido, un grupo acila-
mido de fórmula

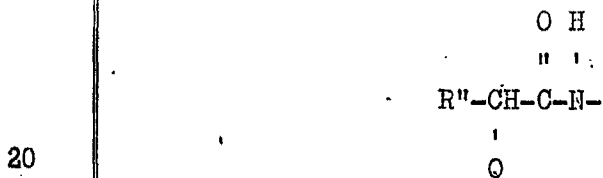


en donde R' es hidrógeno, alquilo de C₂-C₆,
cianometilo, halogenometilo y un grupo acilamido de fórmu-
la



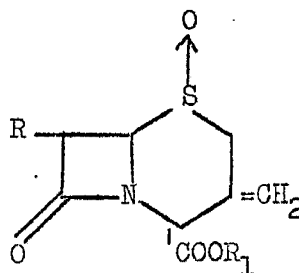
15 en donde R'' es fenilo o fenilo sustituido
por halógeno, alquilo inferior de C₁-C₄, alcoxi inferior
de C₁-C₄, nitro o carboxi, y m y n son independientemente 0 ó 1;

o R es un grupo arilacilamido sustituido de fórmula.



25 en donde R'' tiene los mismos significados
que se definieron anteriormente, y Q es hidroxí protegido,
amino protegido, carboxi, -SO₂NH₂ o el grupo -SO₃H;
y R₁ es un grupo de protección de ácido carboxílico; ca-
racterizado por:

a) hacer reaccionar en un disolvente inerte un
éster de sulfóxido de 3-exometilencefama de fórmula II



II

1

5

10

15

20

25

30

en donde R y R₁ tienen los mismos significados que se definieron antes, con por lo menos dos moles de ozono por mol de dicho éster de sulfóxido de 3-exometilencefama, a una temperatura entre -90° y 20°C.; y B) descomponer los productos de oxidación intermedios.

El grupo R puede ser un grupo amino protegido por cualesquiera de los grupos de protección de amino comúnmente empleados, de la técnica de la penicilina y de la cefalosporina, por ejemplo, el grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y trifenilmetilo, o cuando R es H₂N, éste puede protegerse mediante formación de sal, por ejemplo, sales formadas con los ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, o con ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, benzenosulfónico, y p-toluensulfónico.

Los materiales de partida de cefalosporina preferidos en el procedimiento de esta invención, son aquellos en donde R representa un grupo 7-amino sustituido por una porción acilo inerte al ozono, derivada de un ácido carboxílico. Una función acilo inerte al ozono es aquella que no es reactiva con el ozono, por

1 ejemplo, aquella que no contiene una función oxidable tal
como un doble enlace de carbono a carbono de un alqueno o
un átomo de azufre oxidable, u otro grupo funcional oxi-
dable. Dichos grupos que contienen funciones reactivas con
5 el ozono interfieren con la ozonización del lugar de oxi-
dación primario en la molécula y pueden proporcionar pro-
ductos laterales que interfieren con el aislamiento del
producto deseado.

10 Son ejemplos de estos grupos acilo alcanóilo
tal como acetilo y formilo; alcanóilo sustituido tal como
cloroacetilo y cianoetilo; aroílo tal como benzoílo, y ben-
zoílo sustituido, por ejemplo 2,6-dimetoxibenzoílo, feni-
lalcanoílo y fenilalcanoílo sustituido, por ejemplo, feni-
lacetilo, 4-clorofenilacetilo, fenilacetilo alquilo infe-
15 rior sustituido, 4-metoxifenilacetilo y 3- ó 4-hidroxife-
nilacetilo; fenilacetilo alfa-sustituido en donde el subs-
tituyente alfa es amino, hidroxilo, formiloxi, acetoxi, $-SO_3H$,
 $-SO_2NH_2$, carboxilo y sus derivados de éster; alcanóilo arilo
xi sustituido tal como fenoxiacetilo, 2-fenoxipropionilo,
20 naftiloxiacetilo y sus derivados de alquilo inferior, de al-
coxi inferior, halogenados, nitrados y de hidroxilo; y alca-
noílo heterocíclico sustituido tal como 2-furilacetilo, 2-
oxazolacetilo, tetrazolacetilo, 2- sidnonacetilo, pirrol-2-
acetilo; y grupos acilo similares. El grupo 7-amino del ma-
25 terial de partida puede también protegerse durante el proce-
dimiento con grupos diacilo tales como ftaloílo y succinilo.

30 Los grupos acilo mencionados con anterioridad
pueden estar en la cadena lateral de la posición 7 deseada
en el antibiótico 3-halógeno o 3-metoxi final o, alterna-
tivamente, pueden seleccionarse como una cadena lateral de-

1 seable para utilizarse en el procedimiento. En el último
caso, la cadena lateral puede separarse después de la ozo-
nólisis y metoxilación o halogenación para proporcionar el
5 sulfóxido de éster de ácido 7-amino-3-metoxi o 3-halógeno-
3-cefem-4-carboxílico. La cadena lateral en la posición 7
se separa de conformidad con el método de N-desacilación
bien conocido, por ejemplo, como se describe en la Patente
de los Estados Unidos No. 3,549,628. Este método emplea un
10 halogenuro de fósforo tal como PCl_5 en un disolvente iner-
te para formar in situ el cloruro de imino del enlace de
amida de la cadena lateral. El cloruro de imino se convier-
te a un éter imino inestable con un alcohol tal como meta-
nol, y la descomposición o hidrólisis del éter imino produ-
ce el éster 7-amino.

15 El sulfóxido de éster 7-amino-3-hidroxi-3-ce-
fema así obtenido, puede después reácilarse con el ácido
carboxílico deseado siguiendo los procedimientos de acila-
ción convencionales.

20 Después de la acilación, el grupo de protec-
ción de ácido carboxílico se separa para proporcionar el
antibiótico N-acil-3-metoxi o 3-halógeno substituído desea-
do en la forma de ácido libre.

25 Los materiales de partida de sulfóxido de és-
ter 3-exometilencefama preferidos en el procedimiento de
esta invención, están representados por la fórmula II, en
donde R y R_1 tienen los mismos significados que se defi-
nieron previamente.

30 En los compuestos preferidos de esta invención,
el término "alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a los grupos al-
quilo saturados de cadena recta y ramificada, tales como

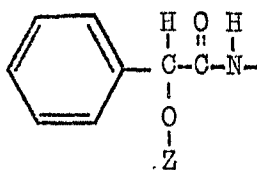
1 metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,
n-pentilo, n-hexilo y similares; el halogenometilo se re-
fiere a clorometilo y bromometilo. Cuando en la definición
anterior R" representa un grupo fenilo sustituido, R" pue
5 de ser un grupo halogenofenilo mono o disustituido tal co
mo 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bro-
mofenilo, 2-fluorofenilo o grupos halogenofenilo similares;
un grupo mono o dialquilfenilo tal como los grupos 2-, 3-,
o 4-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo o un gru
10 po similar; un grupo alcoxilfenilo tal como 2-metoxifenilo,
3,4-dimetoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-metoxi-4-otoxife
nilo, o similares; un grupo nitrofenilo tal como un grupo
2-, 3- o 4-nitrofenilo; y un grupo fenilo carboxi substi-
tuido tal como 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 3-metil-
15 4-carboxifenilo, 3-cloro-4-carboxifenilo, o un grupo feni-
lo sustituido similar.

El término "amino protegido" según se utiliza
en la presente, se refiere a un grupo amino sustituido
con uno de los grupos de protección de amino comúnmente
20 empleados tales como el grupo t-butiloxicarbonilo, el gru-
po benciloxicarbonilo, el grupo p-metoxibenciloxicarbonilo,
el grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, el grupo 2,2,2-triclo
roetoxicarbonilo, y grupos de protección de amino simila-
res. El término "hidroxi protegido" se refiere a los gru-
25 pos fácilmente dissociables empleados en la técnica para pro-
teger un grupo hidroxilo, por ejemplo el grupo formilo, el
grupo cloroacetilo, el grupo benzhidrilo, el grupo tritilo,
y el grupo p-nitrobenciloxicarbonilo.

El término R₁ representa grupos formadores de
30 éster que protegen o bloquean el grupo de ácido carboxílico

1 durante la ozonólisis. Se conoce un gran número de dichos
grupos en la técnica e incluyen por ejemplo, trihalogenoeti-
lo tal como 2,2,2-tricloroetilo y 2,2,2-tribromoetilo; aril
metilo y arilmetilo sustituido v.gr. bencilo, difenilmeti-
5 lo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 3,5-dimetoxibencilo,
3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilo; fenacilo; t-butilo y metoxi
metilo. Los ésteres formados con tales grupos se caracteri-
zan por la facilidad con la cual pueden separarse bajo con-
diciones de hidrogenólisis o hidrólisis ácidas o básicas.

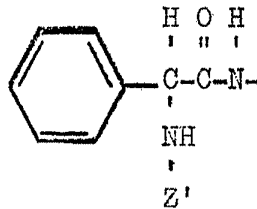
10 Son ilustrativos de los grupos acilamido repre-
sentados por R en la fórmula anterior, los siguientes: ace-
tamido, butiramido, cloroacetamido, cianoacetamido, benzami-
do, 2,6-dimetoxibenzamido, 4-clorobenzamido, fenilacetamido,
4-nitrofenilacetamido, 4-metilfenilacetamido, 2,4-diclorofe-
15 nilacetamido, 4-bromofenilacetamido, 4-metoxifenilacetamido,
fenoxiacetamido, 4-metilfenoxiacetamido, 3-clorofenoxiaceta-
mido, los grupos mandelamido protegidos representados por
la fórmula



25 en donde Z es por ejemplo, formilo, acetilo, cloroacetilo,
dicloroacetilo, benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbo-
nilo, y en donde el grupo fenilo del grupo mandelamido pro-
tegido puede estar mono o di-sustituido como se definió
por R'' ; los grupos fenilglicilamino amino protegidos re-
presentados por la fórmula

30

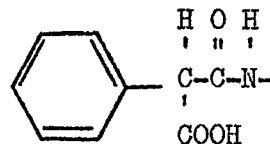
1



5

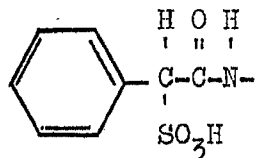
en donde Z' es un grupo de protección de amino, por ejemplo, t-butiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, y similares; el grupo fenilmalona-

10



15

en donde el grupo fenilo puede estar sustituido según se definió para R"; y el grupo fenilacetamido α -sulfó sustituido de fórmula



20

en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido como se definió para R" anterior.

25

Son representativos de los sulfóxidos de éster 3-exometilencefama que pueden utilizarse en el procedimiento de esta invención, los siguientes: 1-óxido de 7-fenilacetamido-3-exometilencefama de p-nitrobencilo, 1-óxido de 7-fenoxiacetamido 3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 1-óxido de 7-acetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de difenilmetilo, 1-óxido de 7-benzamido-3-exometilencefam-4-carboxilato dep-metoxibencilo, 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-

30

1 tricloroetilo, 1-óxido de 7-benzamido-3-exometilencefem-4-
carboxilato de bencilo, 1-óxido de 7-(2-formiloxi-2-fenila
cetamido)-3-exometilencefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
5 1-óxido de 7-(2-t-butiloxicarbamido-2-fenilacetamido)-3-
exometilencefam-4-carboxilato de 4-nitrobencilo, 1-óxido de
7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-3-exometilencefam-4-carboxi
lato de 2,2,2-tricloroetilo, 1-óxido de 7-(2-sulfo-2-feni
lacetamido)-3-exometilencefam-4-carboxilato de 4-nitroben
cilo, 1-óxido de 7-ftalimido-3-exometilencefam-4-carboxila
10 to de p-nitrobencilo, 1-óxido de 7-succinimido-3-exometilen
cefem-4-carboxilato de bencilo, 1-óxido de 7-propionamido-
3-exometilencefam-4-carboxilato de metoximetilo, 1-óxido de
7-cloroacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-meto
xibencilo, 1-óxido de 7-cianoacetamido-3-exometilencefam-4-
15 carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 1-óxido de 7-ftalimido-
3-exometilencefam-4-carboxilato de difenilmetilo y 1-óxido
de 7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-3-exometilencefam-4-car
boxilato de p-nitrobencilo.

20 De conformidad con el método de esta invención,
se hace reaccionar un sulfóxido de éster de 3-exometilence
fama en un disolvente aprótico inerte, a una temperatura en
tre aproximadamente -90º y 20ºC. con por lo menos dos equi
valentes molares de ozono y los productos de oxidación in
25 termediarios formados se descomponen ya sea térmicamente o
con un agente de reducción moderado, para proporcionar un
sulfóxido de éster 3-hidroxi-3-cefema.

30 Los disolventes que pueden emplearse en el pre
sente procedimiento son aquellos disolventes que por sí
mismos son inertes a la oxidación mediante ozono bajos las
condiciones empleadas para la ozonólisis para el grupo 3-

1 exometileno del éstersulfóxido de partida. Incluyen disol-
ventes adecuados en el presente procedimiento, los disol-
ventes de hidrocarburo halogenado tal como cloruro de meti-
leno, dicloruro de etileno, 1,1,2-tricloroetano, los nitrilo
5 los tales como acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo,
y ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo.
Pueden también utilizarse mezclas de dichos disolventes
así como también disolventes acuosos, por ejemplo acetona
acuosa.

10 Al llevar a cabo el procedimiento de esta in-
vención, se prefiere emplear un co-disolvente prótico que
sirve como una fuente de protones que evita la formación
de peróxidos cíclicos. Los co-disolventes adecuados que sir-
ven como fuentes de protones incluyen los alcoholes tales
15 como metanol, etanol, isopropanol, los ácidos carboxílicos
tales como el ácido fórmico, el ácido acético, y sus homó-
logos superiores, por ejemplo ácido propiónico. Son co-di-
solventes preferidos, el metanol y el ácido acético.

20 La cantidad de co-disolvente agregado no es
crítica y generalmente suficiente entre aproximadamente
dos y tres moles de co-disolventes por mol de sulfóxido de
éster.

25 La escala de temperatura preferida está entre
aproximadamente -40° y 5° C. Las temperaturas bajas, por
ejemplo, de -80 a -90° C. pueden lograrse por medio de ga-
ses líquidos por ejemplo nitrógeno líquido, mientras que
las temperaturas intermedias pueden lograrse empleando ba-
ños de enfriamiento con diversas combinaciones de hielo
seco-disolvente o combinaciones de hielo-disolvente.

30 La concentración del sulfóxido de éster 3-exo

1 metilencefama en el disolvente no es crítica. Las concen-
traciones de entre aproximadamente 2 y 20 por ciento pare-
cen producir los mejores resultados.

5 Al llevar a cabo la ozonólisis, se utilizan
por lo menos aproximadamente 2 moles de ozono por mol de
sulfóxido de éster de 3-exometilencefama. Pueden utilizar-
se cantidades de ozono que exceden de 2 moles por mol de
éster de sulfóxido sin ningún efecto adverso en el rendi-
10 miento del producto. El ozono se genera en un generador de
ozono normal, tal como aquel de aquellos comercialmente
disponibles, que produce ozono mediante la acción de una
descarga eléctrica en aire u oxígeno a medida que fluya a
través del generador. La corriente de ozono que contiene
aire u oxígeno puede hacerse pasar directamente al recipien-
15 te de reacción.

En general, la corriente de ozono se deja pa-
sar a través de la mezcla de reacción durante un período de
tiempo suficiente para permitir que pasen por lo menos dos
equivalentes de ozono. Se emplea generalmente un poco más
20 de dos equivalentes para asegurar una reacción completa. La
reacción puede seguirse separando alícuotas del recipiente
de reacción de tiempo en tiempo y analizándo la alícuota en
cuanto a la presencia de material de partida, mediante cro-
matografía. La cromatografía en capa dégada es una forma
25 conveniente y rápida para determinar la presencia de mate-
rial de partida. Pueden también emplearse pruebas piloto
para determinar la cantidad de tiempo del pasaje de gas a
través de las mezclas de reacción que contienen cantidades
dadas de material de partida para graduaciones comunes en
30 el generador de ozono. Alternativamente, la cantidad de ozo

1 no generada en la corriente de aire o de oxígeno puede pre-
determinarse para graduaciones de flujo y de voltaje dadas
en el ozonizador.

5 Según se mencionó previamente, los productos
de oxidación intermediarios formados in situ durante la
ozonólisis pueden descomponerse ya sea térmicamente o me-
diante tratamiento de la mezcla de reacción con un agente
de reducción moderado. Cuando se lleva a cabo la ozonóli-
10 sis del sulfóxido de éster de 3-exometilencefam a tempera-
turas bastante por debajo de 0°C., por ejemplo a aproxima-
damente -30°C., la mezcla de reacción puede calentarse a en-
tre aproximadamente 0° y aproximadamente 45°C. para efec-
tuar la descomposición. Alternativamente, el ozónido puede
descomponerse térmicamente en forma más rápida, agregando
15 un disolvente de punto de ebullición más elevado a la mez-
cla de reacción y evaporando después el disolvente de la
mezcla de reacción, con calor.

20 Los productos de oxidación intermedios pueden
también descomponerse agregando a la mezcla de reacción,
un agente de reducción moderado, y preferiblemente uno que
no interferirá con el aislamiento del producto. Incluyen
agentes de reducción adecuados, por ejemplo sulfuro de di-
metilo, dióxido de azufre, bisulfito de sodio y fosfito de
25 trimetilo. El sulfuro de dimetilo y el dióxido de azufre
son los agentes de reducción preferidos. En general, se
utiliza en la descomposición un poco más de un mol del
agente de reducción por mol de material de partida. El
agente de reducción se agrega generalmente a la temperatu-
ra en la cual se ha llevado a cabo la ozonólisis.

30 Los productos de oxidación intermediarios for

1 mados in situ son de estructura desconocida, sin embargo,
parece probable que uno de los intermediarios sea el ozó-
nido formado en el doble enlace 3-exo. Son también posi-
5 bles otros productos de oxidación tales como los hidropo-
róxidos.

El procedimiento de esta invención proporciona
rendimientos elevados de los sulfóxidos de éster 3-hidro-
xi-3-cefema que son comúnmente del orden de entre aproxi-
madamente 80 y 95 por ciento del rendimiento teórico. Los
10 sulfóxidos de éster 3-hidroxi-3-cefema se obtienen general-
mente en dicho rendimiento en un estado elevado de pureza
directamente de las mezclas de reacción obtenidas a través
de este procedimiento. La pureza de los productos es tal
que es innecesaria una purificación adicional antes de la
15 conversión a los antibióticos 3-halógeno- o 3-metoxi-3-ce-
fema.

Los sulfóxidos de éster 3-hidroxi-3-cefema ob-
tenidos mediante el procedimiento de esta invención son com-
puestos altamente estables y, consecuentemente son más úti-
20 les como intermediarios que los ésteres 3-hidroxi-3-cefema
menos estables obtenidos en el procedimiento conocido.

En una modalidad preferida del procedimiento
de esta invención, se disuelve 1-óxido de 7-fenoxiacetami-
do-3-exometilen-cefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo, en
25 acetonitrilo que contiene aproximadamente 2,5 por ciento
(v:v) de ácido acético, y la solución se enfría a aproxima-
damente -15°C . Se hace pasar ozono a través de la mezcla de
reacción hasta que ha reaccionado todo el material de par-
tida. Se agrega sulfuro de dimetilo a la mezcla de reacción
30 que se deja después agitando durante 30 minutos a la tempe-

1 ratura de reacción de -15°C . El producto, el 1-óxido de 7-
fenoxi-acetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-ni-
trobenzilo, que se forma como un precipitado, se filtra.
El producto filtrado se lava con disolvente frío y se seca
5 al vacío.

En una modalidad preferida adicional del pre-
sente procedimiento, se disuelve 1-óxido de 7-fenilaceta-
mido-3-exometilen-cefam-4-carboxilato de difenilmetilo en
cloruro de metileno que contiene aproximadamente 0,5 por
10 ciento (v:v) de metanol. La solución se enfría a -30°C . y
se burbujea ozono a través de la solución fría hasta que
el material de partida se ha oxidado. Manteniendo la tem-
peratura a -30°C ., se hace pasar dióxido de azufre a tra-
vés de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se de-
15 ja después agitando durante aproximadamente 30 minutos en
el frío y el producto se filtra y se seca.

Entre los materiales de partida que pueden
emplearse en el procedimiento de esta invención, se pre-
fieren especialmente los ésteres de 1-óxido de ácido 7-fe-
20 noxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxílico y 1-óxido de
ácido 7-fenilacetamido-3-exometilencefam-4-carboxílico. Los
ésteres preferidos de estos ácidos son el p-nitrobenzílico,
el benzílico, el 4-metoxibenzílico, el 3,5-dimetoxibenzí-
lico, el difenilmetílico (benzhidrílico), y el 2,2,2-tri-
25 cloroetilico. Un grupo éster especialmente preferido en el
grupo da éster p-nitrobenzílico. Este grupo éster se pre-
fiere debido a que mejora la cristalinidad y la insolubi-
lidad de los sulfóxidos de 3-hidroxi-3-cefema, y de esta ma-
30 nera ayuda en el aislamiento del producto.

Los materiales de partida empleados en el pro-

1 cedimiento de esta invención, son materiales fácilmente
disponibles preparados mediante métodos conocidos. Por
ejemplo, puede hacerse reaccionar un ácido 7-acilamido-3-
exometilencefam-4-carboxílico o un éster del mismo con un
5 perácido, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico, ácido per-
benzoico, ácido peracético, para formar el sulfóxido co-
rrespondiente. El doble enlace 3-exo del material de parti-
da es inerte bajo las condiciones de formación de sulfóxi-
do con dichos reactivos y, consecuentemente, el sulfóxido
10 se prepara mediante la oxidación selectiva del sulfóxido.
Alternativa y preferentemente, se hace reaccionar un sulfó-
xido de éster de ácido 6-acilamidopenicilánico con un exce-
so de N-clorosuccinimida en un disolvente orgánico inerte,
seco, tal como 1,1,2-tricloroetano o tolueno, a una tempe-
15 ratura de entre aproximadamente 70° y 100°C. para propor-
cionar un cloruro de azetidionosulfinilo. El cloruro de aze-
tidionosulfinilo se denomina formalmente éster de ácido 3-
metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-acilamido-1-azetidinil)-
3-butenónico.

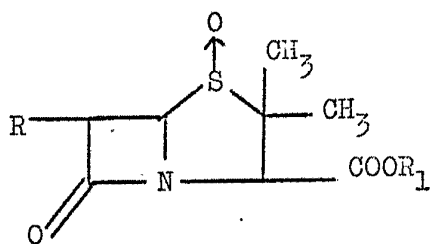
20 El cloruro de azetidionosulfinilo se hace reac-
cionar después con un catalizador del tipo de Friedel-Crafts
de ácido de Lewis en un disolvente orgánico inerte, seco,
para efectuar la ciclización y proporcionar el éster de sul-
fóxido de 3-exometilencefama.

25 La secuencia de reacción anterior se ilustra
mediante el siguiente esquema de reacción.

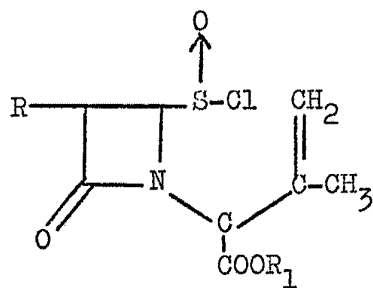
30



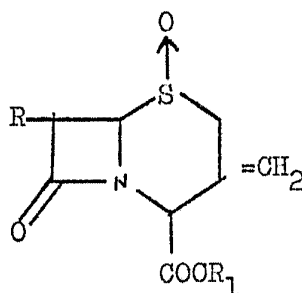
1
5
10
15
20
25
30



N-clorosuccinimida



SnCl₄



Los catalizadores de Friedel-Crafts-ácido de Lewis que son útiles en la ciclización del cloruro de azetidionosulfínico, incluyen por ejemplo cloruro estánico, cloruro de zinc bromuro de zinc, tetracloruro de

1 titanio y tetracloruro de zirconio. El cloruro estánico
es un catalizador preferido en la ciclización. La cicli-
zación se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferi-
blemente un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo hi-
drocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xile-
5 no, nitrobenzono, y similares; e hidrocarburos alifáticos
halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloro-
etano y 1,1,2-tricloroetano.

10 La ciclización puede llevarse a cabo a una
temperatura de entre aproximadamente 20° y aproximadamen-
te 80°C.

15 En un ejemplo de la preparación anterior, de
los materiales de partida útiles en este procedimiento,
se trata una solución de sulfóxido de 6-fenoxiacetami-
dopenicilinato de p-nitrobenzilo en tolueno seco, con
equivalentes 1,1 molares de N-clorosuccinimida, y la mez-
cla de reacción se pone a reflujo durante aproximadamen-
te 90 minutos. La mezcla de reacción que contiene 3-metil-
2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-
20 3-butenoato de p-nitrobenzilo, se enfría a una tempera-
tura de aproximadamente 50°C., y se agregan equivalente
1,1 molares de cloruro estánico anhidro. La mezcla así
obtenida se agita a temperatura ambiente durante apro-
ximadamente 90 minutos. Se agregan agua y acetato de
25 etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se
separa. La capa orgánica que contiene el producto se la-
va con ácido diluido, solución diluida de bicarbonato de
sodio y finalmente con salmuera. La capa orgánica lavada
se seca entonces y se evapora para producir 1-óxido de
30 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-

1 nitrobencilo.

Los productos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención son intermediarios útiles para la preparación de compuestos antibióticos de cefalosporina 3-metoxi y 3-halógeno substituídos. Por ejemplo, se hace reaccionar 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo con diazometano para proporcionar el sulfóxido de éster 3-metoxi. El sulfóxido de éster 3-metoxi se reduce entonces al sulfuro de conformidad con el procedimiento de reducción descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 3,641,041, expedida el 8 de febrero de 1.972. El producto de reducción de sulfóxido, el 7-fenoxiacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, puede desesterificarse mediante reacción del éster con zinc y ácido para efectuar la disociación del grupo de éster p-nitrobencílico y proporcionar el compuesto de ácido libre de antibiótico. Alternativamente, el producto de reducción de sulfóxido puede hacerse reaccionar bajo el procedimiento de N-desacilación bien conocido, empleando PCl_5 /metanol/agua, para obtener el éster 7-amino-3-cefema. El éster 7-amino puede acilarse con el ácido carboxílico deseado, siguiendo los procedimientos de acilación convencionales y el núcleo acilado puede desesterificarse para proporcionar el compuesto antibiótico de N-acilo deseado.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ejemplificar adicionalmente el procedimiento de esta invención.

30 Ejemplo 1

1 1-Oxido de 7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

5 Se desgasificó y se enfrió a -30°C . bajo nitrógeno, una solución de 1,25 g. de 1-óxido de 7-fenoxi-acetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 150 ml. de cloruro de metileno, que contiene aproximadamente 0,31 ml. de metanol. Se burbujegó ozono en la solución fría durante aproximadamente 4 minutos a -30°C ., la mezcla de reacción azul se calentó a 0°C ., se desgasificó bajo presión reducida, y se diluyó con aproximadamente 80 ml. de tolueno. La mezcla diluída se evaporó a un pequeño volumen bajo presión reducida en un baño de agua mantenido a aproximadamente 45°C . El producto, el 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-10 4-carboxilato de p-nitrobencilo, que se formó como un gel en el concentrado se filtró y se secó bajo vacío a 60°C . El rendimiento del producto fue 1.1 g. (88 por ciento) y fundió a aproximadamente 130°C - 140°C .

20 Análisis elemental para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$:

Teoría: C, 52,69; H, 3,81; N, 8,38

Encontrado: C, 52,92; H, 4,08; N, 8,32.

Ejemplo 2

25 Se disolvieron 20 g. de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 400 ml. de acetonitrilo que contiene 10 ml. de ácido acético, y la solución se enfrió a -15°C . Se hizo pasar una corriente de aire que contiene aproximadamente 2 por ciento de ozono desde el generador de ozono a través de la solución fría a un régimen de aproximadamente 30 400 ml. por minuto durante una hora y 45 minutos.

1 Se cromatografió una pequeña alícuota de la solución de
reacción fría sobre placas de capa delgada de gel de sí-
lice utilizando acetato de etilo:ácido acético (20:1 v/v)
para revelado. El cromatograma revelado mostró únicamen-
5 te una huella del material de partida.

Se agregó sulfuro de dimetilo (3.0 ml.)
a la solución de reacción fría que se dejó después agi-
tando durante 30 minutos a -15°C . El producto, el l-óxi-
do de 7-fenoxi-acetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato
de p-nitrobencilo, que hubo precipitado se filtró y se
10 lavó sobre el filtro con 100 ml. de acetonitrilo frío.
El producto se secó al vacío produciendo un peso en seco
de 17,85 g. (89,1 por ciento).

Ejemplo 3

15 Se enfrió una solución de 10,0 g. de l-
óxido de 7-fenoxi-acetamido-3-exometilencefam-4-carbo-
xilato de p-nitrobencilo en 200 ml. de acetonitrilo que
contienen 2,4 ml. de metanol, a una temperatura de apro-
ximadamente -15°C . Se hizo pasar ozono (2 por ciento en
aire) a través de la solución fría durante 50 minutos
20 a un régimen de aproximadamente 400 ml. por minuto. Se
agregó sulfuro de dimetilo (3,0 ml.) y la mezcla de reac-
ción se dejó agitando durante 30 minutos mientras se ca-
lienta a una temperatura de aproximadamente 0°C . El pro-
ducto precipitado se filtró y se lavó en el filtro con
25 100 ml. de acetonitrilo frío. El precipitado lavado se
secó al vacío para dar 7,98 g. de l-óxido de 7-fenoxia-
cetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobenci-
lo (rendimiento del 79,5 por ciento).

Ejemplo 4

1 Se disolvieron 20 g. del material de partida
empleado en los ejemplos precedentes, en 350 ml. de cloruro
de metileno que contienen 35 ml. de ácido acético y la so-
lución se enfrió a una temperatura de entre aproximadamente
5 -30° y -40°C. Se burbujeó ozono (una concentración de apro-
ximadamente 2 por ciento en aire) a través de la solución
fría durante 2,5 horas a un régimen de aproximadamente 400
ml. por minuto. El cromatograma de una alícuota de la mez-
cla de reacción no mostró presente material de partida. La
10 reacción se dejó agitando durante 30 minutos adicionales,
mientras se calentaba a aproximadamente 0°C. El producto
floculento blanco se filtró y se lavó en el filtro con 150
ml. de cloruro de metileno. El producto lavado se secó al
vacío para dar 17,05 g. (rendimiento del 85,1 por ciento)
15 del sulfóxido de éster 3-hidroxi.

Ejemplo 5

Se disolvieron 20 g. del material de partida
empleado en los ejemplos precedentes, en 350 ml. de cloruro
de metileno que contienen 35 ml. de ácido acético y la so-
lución se enfrió a 0°C. Se burbujeó ozono (aproximadamente
20 una concentración de 2 por ciento en aire) a través de la
mezcla de reacción fría durante 2,5 horas a un régimen de
aproximadamente 400 ml. por minuto. Durante el paso de la
corriente de ozono, la temperatura se mantuvo a de aproxi-
madamente 0° a 5°C. La mezcla de reacción se dejó entonces
25 agitando durante 45 minutos adicionales a aproximadamente
0° a 5°C. y el producto se filtró y se lavó con cloruro de
metileno. El producto lavado se secó al vacío para dar
30 16,39 g. (81,8 por ciento de rendimiento) de l-óxido de 7-
fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de n-nitro

1 bencilo.

Ejemplo 6

5 Se hace reaccionar 1-óxido de 7-acetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de difenilmetilo con ozono, empleando la temperatura, el disolvente y el co-disolvente empleados en la reacción descrita por el ejemplo 1, para proporcionar 1-óxido de 7-acetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

Ejemplo 7

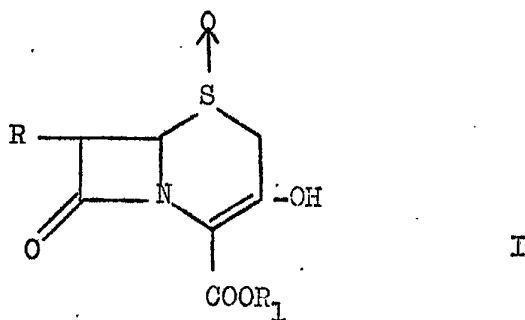
10 Se hace reaccionar 1-óxido de 7-fenilacetamido-3-exometilen-cefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo con ozono empleando las temperaturas de reacción, los disolventes, y los procedimientos de elaboración empleados en la reacción descrita por el ejemplo 1, para proporcionar un
15 óxido de 7-fenilacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

Ejemplo 8

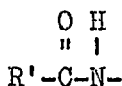
20 Se enfrió a una temperatura de aproximadamente -70°C . una solución de 4,95 g. de 1-óxido de 7-ftalimido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 100 ml. de cloruro de metileno por medio de un baño de hielo seco-acetona, y se burbujeó una corriente de ozono en la solución fría, hasta que la mezcla de reacción se hizo azul. Después se hizo pasar dióxido de azufre a través de
25 la mezcla de reacción fría durante aproximadamente dos minutos. La mezcla de reacción se lavó con una solución de bisulfito de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla de reacción seca se evaporó a sequedad, produciendo 4,0 g. (80,5 por ciento)
30 de 1-óxido de 7-ftalimido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato

REIVINDICACIONES

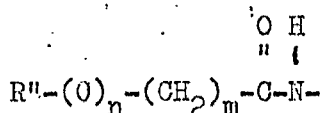
1.- Un procedimiento para preparar un éster de sulfóxido de 3-hidroxi-3-cefema de fórmula I



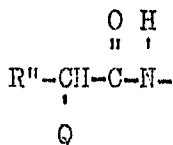
en donde R es H₃N⁺-, ftalimido, succinimido, un grupo acilamido de fórmula



en donde R' es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cianometilo, halogenometilo; o un grupo acilamido de fórmula



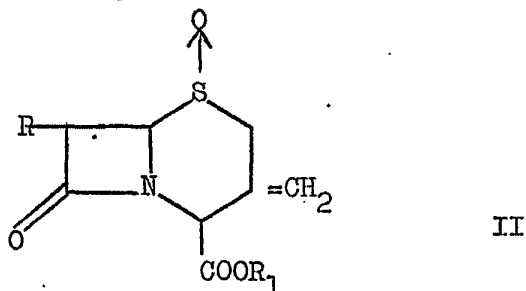
en donde R'' es fenilo o fenilo sustituido por halógeno, alquilo inferior de C₁-C₄, alcoxi inferior de C₁-C₄, nitro o carboxi, y m y n son independientemente 0 o 1; o R es un grupo arilacilamido sustituido de fórmula



en donde R'' tiene los mismos significados que

1 se definieron anteriormente y Q es hidroxiprotectido, amino-
no protegido, carboxi, $-SO_2NH_2$ o el grupo $-SO_3N$;
y R_1 es un grupo de protección de ácido carboxílico, ca-
racterizado por:

5 a) hacer reaccionar en un disolvente inerte un
éster de sulfóxido de 3-exometilencefama de fórmula II



15 en donde R y R_1 tienen los mismos significados que se de-
finieron antes, en por lo menos dos moles de ozono por
mol de dicho éster de sulfóxido de 3-exometilencefama a
una temperatura entre -90° y $20^\circ C.$, y b) descomponer los
productos de oxidación intermediarios.

20 2.- El procedimiento de la reivindicación
1, en donde los productos de oxidación intermediarios se
descomponen con un agente de reducción.

3.- El procedimiento de la reivindicación
2, en donde el agente de reducción es sulfuro de dimetilo.

4.- El procedimiento de la reivindicación
2, en donde el agente de reducción es dióxido de azufre.

25 5.- El procedimiento de la reivindicación
1, en donde los productos de oxidación intermediarios se
descomponen térmicamente.

30 6.- El procedimiento de las reivindicaciones
1 a 5, en donde la reacción del éster de sulfóxido de 3-
exometilencefam con ozono se lleva a cabo en presencia de
un disolvente prótico.

1

7.- El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R es fenoxiacetamido, fenilacetamido o ftalimido.

5

8.- El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo con ozono, y descomponer los productos de oxidación intermediarios, térmicamente.

10

9.- El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo con ozono y descomponer los productos de oxidación intermediarios con sulfuro de dimetilo.

15

10.- El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar 1-óxido de 7-acetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 7-acetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de difenilmetilo con ozono y descomponer los productos de oxidación intermediarios térmicamente.

20

11.- El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar 1-óxido de 7-fenilacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 7-fenilacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo con ozono y descomponer los productos de oxidación intermediarios térmicamente.

25

30

12.- El procedimiento de la reivindicación

1 1, para preparar 1-óxido de 7-ftalimido-3-hidroxi-3-cefem-
4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por hacer
5 reaccionar 1-óxido de 7-ftalimido-3-exometilencefam-4-car-
boxilato de p-nitrobencilo con ozono y descomponer los
productos de oxidación intermediarios con dióxido de azu-
fre.

13.- El procedimiento de la reivindicación
1, para preparar 1-óxido de 7-fenilacetamido-3-hidroxi-3-
10 cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por
hacer reaccionar 1-óxido de 7-fenilacetamido-3-exometilen-
cefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo con ozono, y descom-
poner los productos de oxidación intermediarios con dióxi-
do de azufre.

14.- Se reivindica por último como objeto
15 sobre el que ha de recaer la patente de invención que se -
solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN ESTER DE SULFO
XIDO DE 3-HIDROXI-3-CEFEM.

Todo conforme queda descrito y reivindica-
do en la presente memoria descriptiva que consta de vein-
20 tiocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 de Octubre de 1.976

BERNARDO UNGRIA
p.p.



25

30