



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 455.176	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 19.1.1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 650.583	19.1.1976	Estados Unidos.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 3-ACILOXIMETIL- Δ^2 -CEFEMA.

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES) Gary Allen Koppel. Estadounidense.
--

73 TITULAR (ES) El mismo solicitante.
--

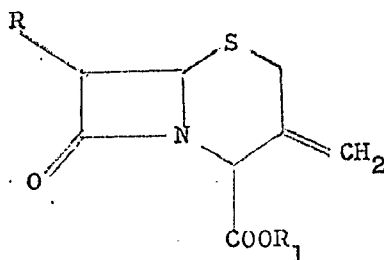
74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.
--

1 La presente invención se refiere a un nuevo
procedimiento caracterizado por hacer reaccionar un
éster de sulfóxido de 3-exometilencefama con una mez-
5 cla de un ácido carboxílico C₁-C₄ y un anhídrido de
ácido C₁-C₄ correspondiente a una temperatura de 70°C
a 130°C aproximadamente, para producir la correspon-
diente 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema, que es útil como
intermediario en la preparación de cefalosporinas
antibióticamente activas.

10 Los antibióticos de cefalosporina con un grupo
aciloximetilo en el átomo de carbono C₃ del núcleo
de cefema son muy conocidos en el campo de las cefa-
losporinas, véanse, por ejemplo, las Patentes de los
Estados Unidos Nos. 3.270.009; 3.278.531; 3.532,694;
15 3.705.897; 3.728,342; y 3.795,672. Continuamente se
están buscando nuevos métodos para preparar estas ce-
falosporinas. Esta invención está dirigida a un pro-
cedimiento para preparar compuestos de 3-aciloximetil-
 Δ^2 -cefema, cuyos compuestos se pueden convertir fá-
20 cilmente, por medio de técnicas conocidas, en los an-
tibióticos de 3-aciloximetilcefalosporina mencionados
anteriormente.

25 Recientemente, los ésteres de 3-exometilen-
cefama han sido descritos, por ejemplo, en Chauvette
y colaboradores, J. Org. Chem., 38 2994 (1973); y en
la Patente de los Estados Unidos No. 3.792,995. Estos
compuestos tienen la fórmula general

30



1
5
10
15
20

Los sulfóxidos correspondientes de fórmula II que se da posteriormente son los materiales de partida empleados en el procedimiento de esta invención y se pueden conseguir fácilmente a partir de los correspondientes ésteres de 3-exometilencefama por métodos conocidos. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un ácido o éster de 3-exometilencefama con un perácido, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico, ácido peracético y similares, para formar el sulfóxido correspondiente. El doble enlace 3-exo del material de partida es inerte bajo estas condiciones de formación del sulfóxido y, en consecuencia, el sulfóxido se prepara por oxidación selectiva del sulfuro.

25
30

Los ésteres de sulfóxido de partida alternativamente y de preferencia se preparan por medio de un procedimiento descrito por S. Kukulja en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Nos. de serie 536,273 y 536,280, ambas presentadas el 24 de diciembre de 1974. De acuerdo con estos métodos descritos, se hace reaccionar un sulfóxido de éster de ácido penicilámico con un agente de N-clorohalogenación en un disolvente orgánico, inerte seco, a una temperatura de 70°C a 100°C., aproximadamente,

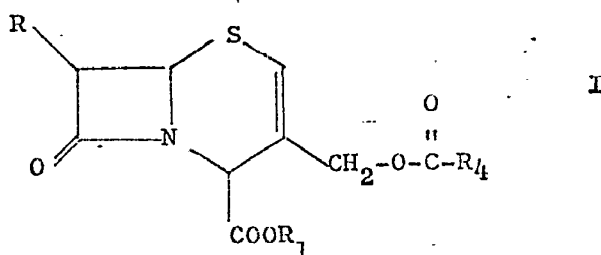
1 para proporcionar un cloruro de azetidionasulfinilo.
El cloruro de sulfinilo luego se hace reaccionar con
un catalizador Friedel-Crafts del tipo ácido de Lewis
5 en un disolvente orgánico, inerte, seco, para efectuar la ciclación y para proporcionar el éster de sulfóxido de 3-exometilencefama.

10 Como se indicó, los ésteres de sulfóxido de 3-exometilencefama representan los materiales de partida del procedimiento de esta invención, y ahora se ha descubierto que es posible convertir estos ésteres de sulfóxido en sus correspondientes 3-aciloximetil- Δ^2 -cefemas, cuya clase de compuestos es útil como intermediarios en la preparación de las 3-aciloximetil-cefalosporinas antes mencionadas (compuestos de 3-aciloximetil- Δ^3 -cefema).

15

Esta invención está dirigida a un nuevo procedimiento para preparar un compuesto de fórmula

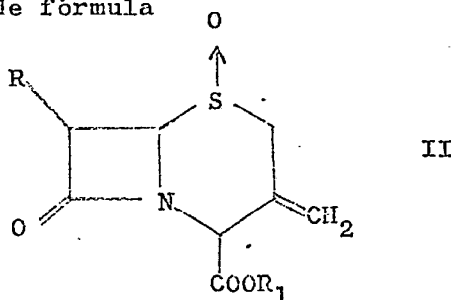
20



25

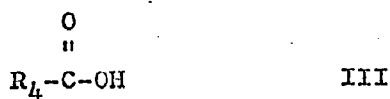
caracterizado por hacer reaccionar un sulfóxido de 3-exometilencefama de fórmula

30



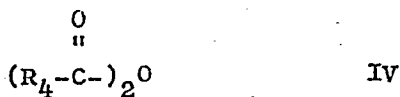
1

con una mezcla de un compuesto de acilo de fórmula



5

y un anhídrido correspondiente de fórmula

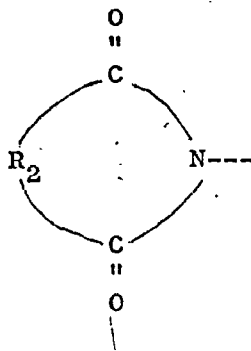


10

a una temperatura de 70°C a 130°C., aproximadamente, donde, en las fórmulas anteriores, R₄ es alquilo C₁-C₄, R₁ es un grupo protector del ácido carboxílico, y R es

(1) un grupo imido de fórmula

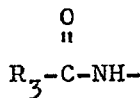
15



20

donde R₂ es alquilenilo C₂-C₄ ó 1,2-fenileno;

(2) un grupo amido de fórmula



25

en donde R₃ es
(a) hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halometilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenciloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo;

30

(b) el grupo R' donde R' es fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo C₁-C₄ ó alcoxi C₁-C₄;

1

(c) un grupo de fórmula $R'-(O)_m-CH_2-$ en donde R' es como se define anteriormente y m es 0 ó 1;

5

(d) un grupo de fórmula $R''-CH-$ donde
 $COOR_1$

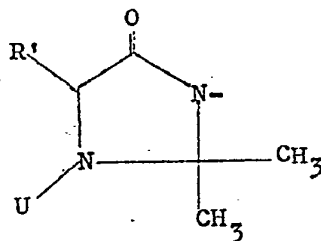
R'' es R' como se define anteriormente, 2-tienilo o 3-tienilo y R_1 es como se define anteriormente; o

10

(e) un grupo de fórmula $R'''-CH_2-$ donde R''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo o 4-isoxazolilo; o R es

15

(3) un grupo imidazolidinilo de fórmula



donde R' es como se define anteriormente y U es nitroso o acetilo.

20

R_1 en las fórmulas anteriores I y II representa un grupo protector del ácido carboxílico y, de preferencia, uno que sea removible mediante hidrogenación. Los grupos protectores de ácido carboxílico preferidos son, por ejemplo, 2,2,2-trihaloetilo, bencilo, p-nitrobencilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, p-metoxibencilo, alcanoiloximetilo C_2-C_6 , dimetilalilo, fenacilo o p-halofenacilo, en cualquiera de los cuales halo significa cloro, bromo o yodo.

25

30

Ilustraciones específicas de los grupos protectores del ácido carboxílico preferidos son, por

1

ejemplo: 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, bencilo, p-nitrobencilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, p-metoxibencilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, propionoximetilo, fenacilo, p-clorofenacilo y p-bromofenacilo.

5

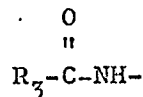
Los grupos protectores del ácido carboxílico sumamente preferidos son bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,2,2-tricloroetilo, fenacilo, p-clorofenacilo y p-bromofenacilo.

10

Los grupos protectores del ácido carboxílico más preferidos son p-nitrobencilo y 2,2,2-tricloroetilo.

15

El grupo R en la posición 7 de los sulfóxidos de 3-exometilencefama de fórmula II de partida y los productos 3-aciloximetil- Δ^2 -cefama de fórmula I es, en parte, definido como



20

Ilustraciones específicas del grupo R_3 son por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, clorometilo, bromometilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenciloxi, fenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 2-cianófenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metilfenilo, 2-etilfenilo, 4-n-propilfenilo, 4-t-butilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-isopropiloxifenilo, 4-isobutiloxifenilo, bencilo, 5-bromobencilo, 2,5-diclorobencilo, 4-cloroacetoxibencilo, 2-nitrobencilo, 3-cianobencilo, 4-trifluormetilbencilo, 3-metilbencilo, 4-n-butilbencilo, 2-metoxibencilo, 3-isopro-

25

30

1 poxibencilo, fenoximetilo, 3-yodofenoximetilo, 4-
fluorfenoximetilo, 3-cloro-4-fluorfenoximetilo,
2,5-diclorofenoximetilo, 3-isopropoxifenoximetilo,
4-etilfenoximetilo, 4-clorofenoximetilo, 3-nitro-
5 fenoximetilo, 4-cianofenoximetilo, 2-trifluormetil-
fenoximetilo, 3-metilfenoximetilo, 4-n-propilfeno-
ximetilo, 4-n-butilfenoximetilo, 3-metoxifenoximeti-
lo, 4-etoxifenoximetilo, alfa-(benciloxicarbonil)-
tien-2-ilmetilo, alfa-(4-nitrobenciloxicarbonil)-
10 tien-2-ilmetilo, alfa-(4-metoxibenciloxicarbonil)-
tien-2-ilmetilo, alfa-(fenaciloxicarbonil)-tien-3-
ilmetilo, alfa-(4-nitrobenciloxicarbonil)-tien-3-
ilmetilo, alfa-(benciloxicarbonil)-tien-3-ilmetilo,
alfa-(acetoximetoxicarbonil)-tien-2-ilmetilo, alfa-
15 (benciloxicarbonil)bencilo, alfa-(4-nitrobenciloxi-
carbonil)bencilo, alfa-(4-metoxibenciloxicarbonil)-
bencilo, alfa-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)bencilo,
alfa-(p-clorofenaciloxicarbonil)-4-bromobencilo,
alfa-(benciloxicarbonil)-3-clorobencilo, alfa-(4-
20 nitrobenciloxicarbonil)-4-fluorobencilo, alfa-(4-
nitrobenciloxicarbonil)-3-metoxibencilo, alfa-(4-
metoxibenciloxicarbonil)-4-isopropoxibencilo, alfa-
benciloxicarbonil-3-nitrobencilo, alfa-(4-nitroben-
cilocarbonil)-2-cianobencilo, alfa-(p-bromofena-
cilocarbonil)-4-trifluorometilbencilo, alfa-(4-
25 nitrobenciloxicarbonil)-4-metilbencilo, alfa-ben-
cilocarbonil-3-n-butylbencilo, alfa-(benciloxi-
carbonil)-4-metoxibencilo, alfa-(4-nitrobenciloxi-
carbonil)-3-isopropoxibencilo, tien-2-ilmetilo,
30 tien-3-ilmetilo, fur-2-ilmetilo, fur-3-ilmetilo,

1 tiazol-2-ilmetilo, tetrazol-5-ilmetilo, tetrazol-1-
ilmetilo, isoxazol-4-ilmetilo y 3-(2-clorofenil)-
5-metilisoxazol-4-ilo.

5 En algunas partes de la definición de es-
ta invención, aparece el grupo $-COOR_1$. Este repre-
senta un grupo "carboxi protegido".

10 El término "carboxi protegido" se refiere
a un grupo carboxi que ha sido protegido por uno de
los grupos protectores del ácido carboxílico común-
mente utilizados empleados para bloquear o proteger
la funcionalidad de ácido carboxílico de un compuesto
mientras se lleva a cabo una reacción o una secuencia
de reacciones que involucran otros centros funciona-
les del compuesto. Dichos grupos carboxi protegidos
15 se notan por su facilidad de disociación al ácido
carboxílico correspondiente mediante métodos hidro-
genolíticos. Ejemplos de grupos protectores del
ácido carboxílico son bencilo, 4-metoxibencilo, alca-
noiloximetilo C_2-C_6 , 4-nitrobencilo, fenacilo, p-ha-
20 lofenacilo, dimetilalilo, 2,2,2-tricloroetilo y
succinimidometilo. La naturaleza de dichos grupos
formadores de éster no es crítica mientras el éster
formado con los mismos sea estable bajo las condi-
ciones de reacción del procedimiento de esta inven-
ción. Además, otros grupos protectores del carboxi
25 conocidos tales como los descritos por E. Haslam en
Protective Groups in Organic Chemistry, Capítulo 5,
son considerados como dentro del término "carboxi
protegido" en el sentido en que se utiliza aquí.

30 Los grupos R_1 preferidos que participan

1

en la definición global del término "carboxi protegido" son bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 2,2,2-tricloroetilo, fenacilo y p-halofenacilo.

5

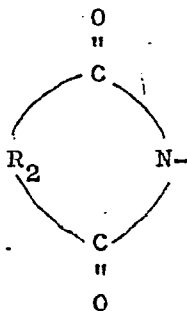
En la discusión anterior, los grupos protectores del carboxi, desde luego, no están descritos exhaustivamente. La función de estos grupos es proteger a los grupos funcionales reactivos durante la preparación de un producto deseado. Luego pueden separarse sin dislocar el resto de la molécula. Muchos grupos protectores son muy conocidos en este campo, y su empleo igualmente es aplicable en el procedimiento de esta invención.

10

15

El procedimiento de esta invención también puede llevarse a cabo utilizando los sulfóxidos de 3-exometilencefama de fórmula II donde R es un grupo imido cíclico de fórmula

20



25

Este grupo imido cíclico, definido por R₂ tomado junto con la combinación nitrógeno-carbonilo a la cual está unido, puede formarse haciendo reaccionar el grupo 7-amino de un éster de 7-amino-3-exometilencefama con un ácido dicarboxílico o un anhídrido u otra variante reactiva del mismo, seguido de reacción del derivado resultante con un haloformiato de alquilo C₁-C₄, por ejemplo, cloro-

30

1

5

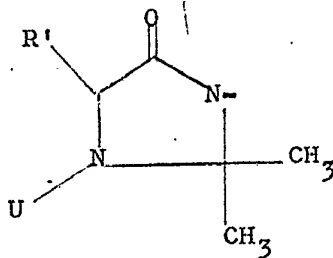
10

15

formiato de etilo, en presencia de una base orgánica. R_2 es alquenileno de C_2-C_4 ó 1,2-fenileno y puede considerarse como el residuo de un ácido dicarboxílico, la imida cíclica representada de esta manera se prepara a partir de dicho ácido dicarboxílico, su anhídrido, o una variante reactiva del mismo. Las imidas cíclicas pueden prepararse, por ejemplo, a partir de ácidos tales como ácidos maleico, metilmaleico y ftálico, o sus respectivos anhídridos, así como a partir de compuestos relacionados y compuestos de reactividades similares. Ejemplos adicionales de anhídridos cíclicos del tipo definido se encuentran en la técnica anterior, tal como en el Journal of Organic Chemistry, Volúmen 26, páginas 3365-3367 (septiembre de 1961).

Además, el grupo R en las Fórmulas I y II puede ser un grupo imidazolidinilo de la fórmula

20



25

donde U es nitroso o acetilo y R' es fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .

30

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

1

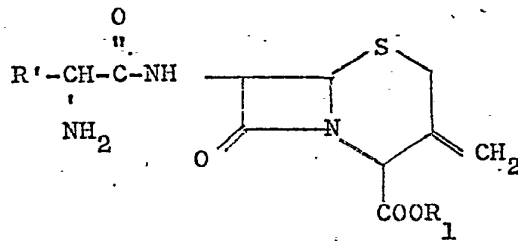
(R') en la fórmula de imidazolidinilo puede ser típicamente fenilo, 3-bromofenilo, 2-clorofenilo, 4-fluorfenilo, 3-yodofenilo, 3-cloro-4-fluorfenilo, 2-cloro-4-bromofenilo, 4-nitrofenilo, 2-cianofenilo, 3-trifluormetilfenilo, 4-metilfenilo, 3-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-t-butilfenilo, 3-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 4-n-propoxifenilo, 3-isopropoxifenilo o 4-isobutoxifenilo.

5

10

Los sulfóxidos de 3-exometilencefama de partida de Fórmula II donde R es el grupo imidazolidinilo anteriormente mencionado, pueden prepararse de acuerdo con las técnicas conocidas mediante reacción de una exometilencefama de fórmula

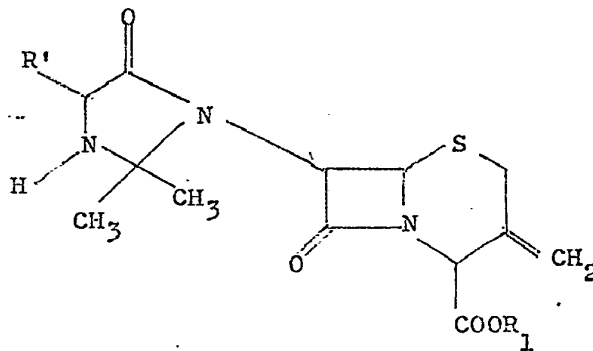
15



20

o su correspondiente ácido libre con acetona bajo condiciones moderadamente básicas para producir el intermediario lábil de fórmula

25



30

Este producto se convierte después en el derivado N-nitroso o N-acetilo estable donde R es el grupo

1 imidazolidinilo anteriormente descrito, tratando el
producto con nitrato de sodio o anhídrido acético
bajo condiciones ácidas y con enfriamiento. El pro-
ducto resultante puede oxidarse después al sulfóxido
5 correspondiente de fórmula II por medio de las téc-
nicas conocidas. Estas preparaciones son detalla-
das en Gottstein y colaboradores, J. Org. Chem., 37
(1972) 2765; y Heusler, Helvetica Chimica Acta, 55
(1972) 388.

10 Como será evidente para los que poseen una
experiencia normal en el campo de las penicilinas y
cefalosporinas, cualesquiera de los sulfóxidos de
3-exometilencefama de Fórmula II de partida se pueden
preparar fácilmente a partir de fuentes de penicilina
15 asequibles, tales como la Penicilina G y/o Penicilina
V de procedencia natural.

El ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) puede
prepararse a partir de cualquiera de las penicilinas
de procedencia natural anteriores mediante disociación
20 de la función 6-acilo empleando técnicas bien cono-
cidas en este campo.

Es posible preparar, por técnicas amplia-
mente conocidas y a partir de 6-APA, cualquiera
de los materiales de partida de Fórmula II. Por
25 ejemplo, el 6-APA puede convertirse en el éster desea-
do mediante esterificación de la función 3-carboxilo
empleando cualquiera de las diversas técnicas típi-
cas de esterificación.

Además, el grupo amino del 6-APA puede
30 acilarse para producir cualquiera de los grupos de-

1

finidos aquí mediante el término R. Esto se logra haciendo reaccionar el 6-APA con una forma activada del ácido del grupo acilo pretendido. Dichas formas activadas incluyen los correspondientes haluros de ácidos, anhídridos, o ésteres activados, tales como el éster de pentaclorofenilo.

5

10

Igualmente, la penicilina puede oxidarse al sulfóxido bajo cualquiera de una amplia variedad de condiciones conotidas, incluyendo el tratamiento de la penicilina con ácido m-cloroperbenzoico o peryodato de sodio.

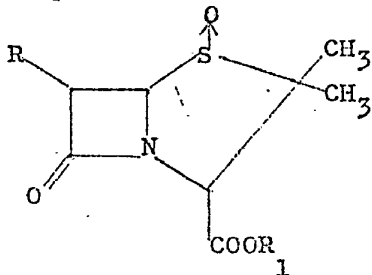
15

Estas conversiones, la disociación al 6-APA, la esterificación, la acilación y la oxidación, pueden llevarse a cabo en cualquier secuencia compatible con las modificaciones estructurales previstas. En cualquier caso, la totalidad de dichas conversiones pueden llevarse a cabo empleando las técnicas, condiciones y reactivos fácilmente asequibles a una persona con la experiencia normal en este campo y bien conocidos por ella.

20

Una vez que se ha obtenido el éster de sulfóxido de penicilina de fórmula

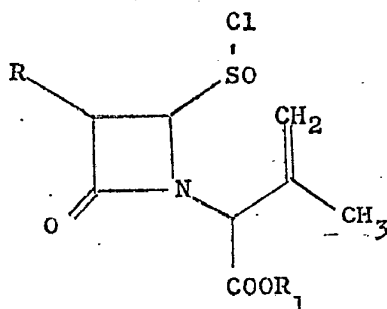
25



30

puede convertirse en el sulfóxido de 3-exometilence-

1 fama correspondiente de Fórmula II mediante trata-
miento con un agente de N-clorohalogenación, por
ejemplo, N-clorosuccinimida o N-cloroftalimida, en
un disolvente inerte, seco, por ejemplo, 1,1,2-tri-
5 cloroetano o tolueno, a una temperatura de 75°C a
135°C, aproximadamente, para proporcionar un clo-
ruro de azetidinasulfinilo de fórmula



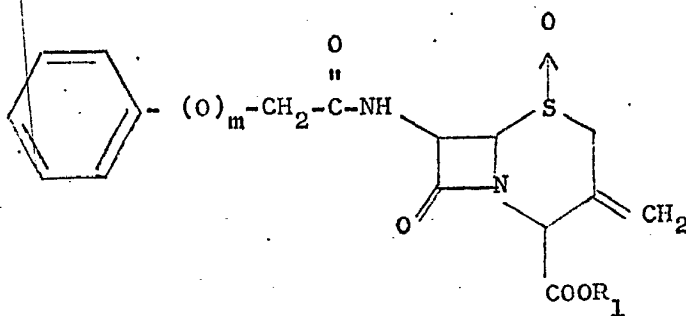
15 Después el cloruro de sulfinilo se hace
reaccionar con un catalizador Friedel-Crafts del ti-
po ácido de Lewis en un disolvente orgánico, inerte,
seco, para efectuar la ciclación y para proporcionar
el éster de sulfóxido de 3-exometilencefama deseado
20 de Fórmula II, un material de partida del procedi-
miento de esta invención.

25 Los catalizadores Friedel-Crafts del tipo
ácido de Lewis que son útiles en la ciclación del
cloruro de azetidinasulfinilo, son, por ejemplo,
cloruro estánnico, cloruro de zinc, bromuro de zinc,
tetracloruro de titanio y cloruro de zirconio. El
cloruro estánnico es el catalizador preferido para
la ciclación. La ciclación se lleva a cabo a una
temperatura de 20°C a 85°C aproximadamente, y en un
30 disolvente inerte, de preferencia un disolvente or-

1 gánico aprótico, por ejemplo, un hidrocarburo aromá-
tico tal como benceno, tolueno o xileno; o un hidro-
carburo alifático halogenado tal como cloruro de me-
tileno, 1,2-dicloroetano o 1,1,2-tricloroetano.

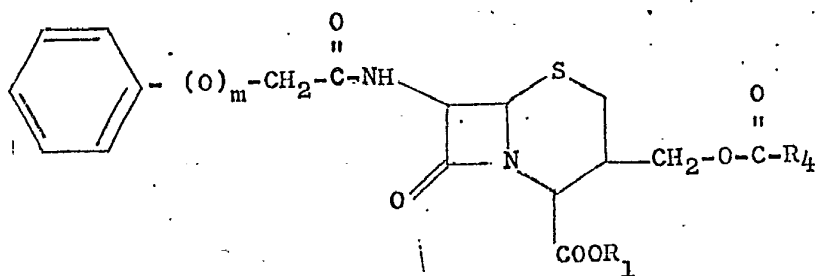
5 Como ejemplo de la preparación anterior de
un material de partida útil en este procedimiento,
se trata una solución de sulfóxido de 6-fenoxiaceta-
midopenicilanato de p-nitrobencilo en tolueno seco
con 1.1 equivalentes molares de N-clorosuccinimida,
10 y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante
aproximadamente 90 minutos. La mezcla de reacción
conteniendo 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-feno-
xiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitroben-
cilo (el cloruro de sulfinilo intermedio), se enfría
15 a una temperatura de aproximadamente 50°C., y se
agregan 1.1 equivalentes molares de cloruro estánni-
co anhidro. La mezcla así obtenida se agita a la
temperatura ambiente durante aproximadamente 90 mi-
nutos. Se agregan agua y acetato de etilo a la mez-
20 cla de reacción, y la capa orgánica se separa. La
capa orgánica conteniendo el producto se lava con
ácido diluido, una solución de bicarbonato de sodio
diluido y luego con salmuera. Después la capa orgá-
nica lavada se seca y se evapora para dar el 1-óxido
25 de 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato
de p-nitrobencilo.

Los ésteres de sulfóxido de 3-exometilen-
cefama preferidos de Fórmula II para uso como mate-
riales de partida en el procedimiento de esta in-
30 vención son los de fórmula



donde m es 0 ó 1 y R₁ es un grupo protector del ácido carboxílico.

10 Correspondientemente, los productos de éster de 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema preferidos de Fórmula I que se obtienen por el procedimiento de esta invención son los de fórmula

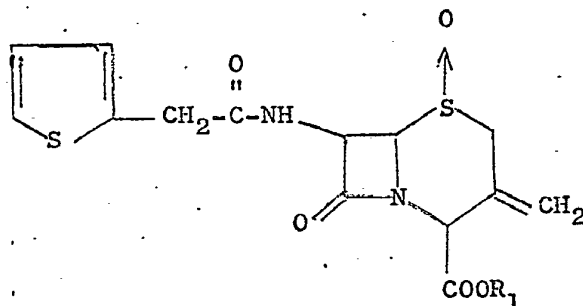


20 donde m es 0 ó 1, R₁ es un grupo protector del ácido carboxílico, y R₄ es alquilo C₁-C₄ y, más preferiblemente, metilo.

25 Otra clase de ésteres de sulfóxido de 3-exometilencefema preferidos de Fórmula II para usarse en el procedimiento de esta invención son los de fórmula

30

1

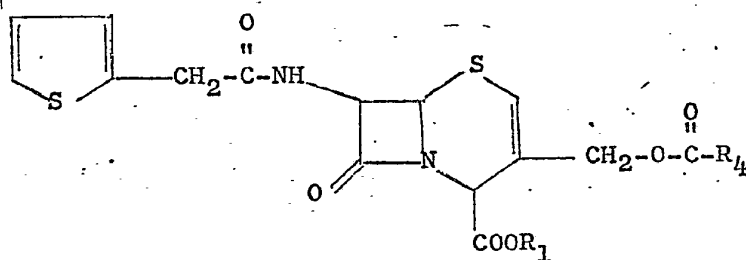


5

donde R_1 es un grupo protector del ácido carboxílico.

Los ésteres de 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema de Fórmula I producidos a partir de la clase preferida antes mencionada tienen la fórmula

10



15

donde R_1 es un grupo protector del ácido carboxílico y R_4 es alquilo C_1-C_4 y, más preferiblemente, metilo.

20

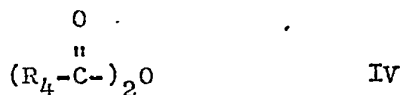
La conversión del sulfóxido de 3-exometilencéfama en el 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema correspondiente se lleva a cabo mediante reacción con una mezcla de un compuesto de acilo de fórmula

25



y un anhídrido correspondiente de fórmula

30



1 donde R_4 es alquilo C_1-C_4 . De esta manera, los com-
puestos de acilo que pueden emplearse son, por ejem-
plo, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butí-
rico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido tri-
5 metilacético, ácido alfa-metilbutírico y ácido beta-
metilbutírico. Como se indicó antes, cada uno de
estos compuestos de acilo se emplea en combinación
con su anhídrido de ácido simétrico correspondiente.
Por ejemplo, cuando se pretende que el producto sea
10 un éster de 3-propionoximetil- Δ^2 -cefema, se emplea
una mezcla de ácido propiónico y anhídrido propió-
nico. Se prefiere grandemente, en el procedimiento
de esta invención, emplear una mezcla de ácido acé-
tico y anhídrido acético produciendo de esta manera,
15 como producto un éster de 3-acetoximetil- Δ^2 -cefema.

Al llevar a cabo el procedimiento de esta
invención, se mezcla el sulfóxido de 3-exometilence-
fama con una mezcla del ácido carboxílico selecciona-
do y su anhídrido correspondiente. Generalmente,
20 la relación molar de ácido carboxílico a anhídrido
es de aproximadamente 1:12 a 35:1, y, de preferencia
de 2:5 a 7:1 aproximadamente. Se usará generalmente
de 1 a 40 milimoles, aproximadamente, de anhídrido,
y de 2 a 65 milimoles aproximadamente de ácido, por
25 lo menos, por cada milimol de sulfóxido de 3-exo-
metilencefama. Puede emplearse un gran exceso de
la mezcla de acilación sin detrimento; sin embargo,
no se observa ninguna ventaja del empleo de dicho
gran exceso de la mezcla de ácido-anhídrido. Prefe-
30 riblemente, por lo tanto, la mezcla de ácido-anhídrido

1 está presente en cantidades de 2 a 250 milimoles, aproximadamente, de anhídrido, y de 4 a 400 milimoles, aproximadamente, de ácido, por cada milimol del sulfóxido de 3-exometilencefama.

5 Típicamente, el sulfóxido de 3-exometilencefama se agrega a la mezcla preparada del compuesto de acilo y su anhídrido correspondiente. La mezcla resultante luego se calienta a una temperatura de 70°C a 130°C, aproximadamente, durante un período de tiempo suficiente para obtener la conversión al compuesto de 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema deseado de fórmula I. El tiempo necesario para efectuar la reacción puede variar dentro de amplios límites y, típicamente, será de 2 a 80 horas, aproximadamente y, de preferencia, de 4 a 6 horas, aproximadamente.

10

15

Es posible emplear un disolvente inorgánico inerte además de la mezcla acilante, particularmente cuando se utiliza un cloruro de acilo. Sin embargo, esto no es esencial, y en forma alguna contribuye al éxito de la reacción. Ejemplos de disolventes orgánicos inertes que pueden emplearse son los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y etilbenceno; hidrocarburos clorados, tales como clorobenceno, tetracloruro de carbono y 1,1,2-tricloroetano; y ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y propionato de etilo.

20

25

El producto de 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema resultante se recupera mediante evaporación de los materiales en exceso y purificación del residuo resultante empleando las técnicas convencionales. Di-

30

1

chas técnicas son, por ejemplo, separación cromatográfica, filtración, cristalización, recristalización y otros de dichos métodos conocidos.

5

Ejemplos de conversiones que se pueden conseguir de acuerdo con el procedimiento de esta invención son:

10

1-óxido de 7-maleimido-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-maleimido-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

1-óxido de 7-ftalimido-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 7-ftalimido-3-propionoximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;

15

1-óxido de 7-formamido-3-metilencefam-4-carboxilato de bencilo en 7-formamido-3-butiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de bencilo;

20

1-óxido de 7-acetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 7-acetamido-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;

25

1-óxido de 7-butiramido-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-butiramido-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

1-óxido de 7-cloroacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 7-cloroacetamido-3-propionoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo;

30

1-óxido de 7-(4'-nitrobenciloxicarboxamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(4'-nitrobenciloxicarboxamido)-3-isobutiroximetil-

- 1 2-cefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo;
1-óxido de 7-benciloxicarboxamido-3-metilen-
cefam-4-carboxilato de p-clorofenacilo en 7-benciloxi-
carboxamido-3-valeroximetil-2-cefam-4-carboxilato de
- 5 p-clorofenacilo;
1-óxido de 7-(benciloxicarboxamido)-3-me-
tilencefam-4-carboxilato de succinimidometilo en
7-(benciloxicarboxamido)-3-acetoximetil-2-cefam-4-
carboxilato de succinimidometilo;
- 10 1-óxido de 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarbo-
xamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-triclo-
roetilo en 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-
propionoximetil-2-cefam-4-carboxilato de 2,2,2-tri-
cloroetilo;
- 15 1-óxido de 7-(4'-metoxibenciloxicarboxami-
do)-3-metilencefam-4-carboxilato de acetoximetilo en
7-(4'-metoxibenciloxicarboxamido)-3-acetoximetil-2-
cefam-4-carboxilato de acetoximetilo;
- 20 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metilence-
fam-4-carboxilato de bencilo en 7-fenoxiacetamido-3-
acetoximetil-2-cefam-4-carboxilato de bencilo;
- 25 1-óxido de 7-benzamido-3-metilencefam-4-
carboxilato de ftalimidometilo en 7-benzamido-3-alfa-
metilbutiroximetil-2-cefam-4-carboxilato de ftalimi-
dometilo;
- 30 1-óxido de 7-(4'-clorobenzamido)-3-metilen-
cefam-4-carboxilato de fenacilo en 7-(4'-clorobenza-
mido)-3-acetoximetil-2-cefam-4-carboxilato de fena-
cilo;
- 30 1-óxido de 7-(3'-bromobenzamido)-3-metilen-

1

cefam-4-carboxilato de p-clorofenacilo en 7-(3'-bromobenzamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-clorofenacilo;

5

1-óxido de 7-(4'-nitrobenzamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de pivaloiloximetilo en 7-(4'-nitrobenzamido)-3-propionoximetil-2-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

10

1-óxido de 7-(2'-cianobenzamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de acetoximetilo en 7-(2'-cianobenzamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de acetoximetilo;

15

1-óxido de 7-(4'-trifluormetilenbenzamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de succinimidometilo en 7-(4'-trifluormetilbenzamido)-3-beta-metilbutiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de succinimidometilo;

20

1-óxido de 7-(3'-metilbenzamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de ftalimidometilo en 7-(3'-metilbenzamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de ftalimidometilo;

25

1-óxido de 7-(2'-metoxibenzamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tribromoetilo en 7-(2'-metoxibenzamido)-3-valeroximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tribromoetilo;

30

1-óxido de 7-fenilacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de propionoximetilo en 7-fenilacetamido-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de propionoximetilo;

1-óxido de 7-(2'-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(2'-tienilacetamido)-3-propionoximetil-2-cefem-4-carboxilato

1

de p-nitrobencilo;

1-óxido de 7-fenilacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 7-fenilacetamido-3-butiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo;

5

1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 7-fenoxiacetamido-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;

10

1-óxido de 7-(2',5'-diclorofenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(2',5'-diclorofenilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

15

1-óxido de 7-(3'-bromofenoxiacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de bencilo en 7-(3'-bromofenoxiacetamido)-3-isobutiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de bencilo;

20

1-óxido de 7-(4'-clorofenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-bromofenacilo en 7-(4'-clorofenilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo;

25

1-óxido de 7-(3'-clorofenoxiacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de pivaloiloximetilo en 7-(3'-clorofenoxiacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

30

1-óxido de 7-(4'-nitrofenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(4'-nitrofenilacetamido)-3-propionoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

1-óxido de 7-(4'-nitrofenoxiacetamido)-3-

1 metilencefam-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 7-(4'-nitrofenoxiacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo;

5 1-óxido de 7-(3'-cianofenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(3'-cianofenilacetamido)-3-butiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

10 1-óxido de 7-(2'-cianofenoxiacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-bromofenacilo en 7-(2'-cianofenoxiacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo;

15 1-óxido de 7-(4'-trifluorometilfenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de propionoximetilo en 7-(4'-trifluorometilfenilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de propionoximetilo;

20 1-óxido de 7-(3'-trifluorometilfenoxiacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tribromometilo en 7-(3'-trifluorometilfenoxiacetamido)-3-propionoximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tribromometilo;

25 1-óxido de 7-(2'-etilfenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 7-(2'-etilfenilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;

30 1-óxido de 7-(4'-isopropilfenoxiacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de acetoximetilo en 7-(4'-isopropilfenoxiacetamido)-3-butiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de acetoximetilo;

1-óxido de 7-(3'-etoxifenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de bencilo en 7-(3'-etoxi-

1

fenilacetamido-3-isobutiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de bencilo;

5

1-óxido de 7-(4'-isopropoxifenoxiacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(4'-isopropoxifenoxiacetamido)-3-valeroximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

10

1-óxido de 7-(alfa-2,2,2-tricloroetoxicarbonilfenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(alfa-2,2,2-tricloroetoxicarbonilfenilacetamido)-3-alfa-metilbutiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

15

1-óxido de 7-(alfa-fenaciloxicarbonilfenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 7-(alfa-fenaciloxicarbonilfenilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo;

20

1-óxido de 7-(2-tienil-alfa-benciloxicarbonilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de bencilo en 7-(2-tienil-alfa-benciloxicarbonilacetamido)-3-beta-metilbutiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de bencilo;

25

1-óxido de 7-(alfa-p-nitrobenciloxicarbonilfenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 7-(alfa-p-nitrobenciloxicarbonilfenilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;

30

1-óxido de 7-(alfa-benciloxicarbonilfenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(alfa-benciloxicarbonilfenilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

1
5
1-Óxido de 7-(alfa-4-metoxibenciloxicarbonyl-fenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 7-(alfa-4-metoxibenciloxicarbonyl-fenilacetamido)-3-propionoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo;

10
1-Óxido de 7-(2'-tienil-alfa-p-nitrobenciloxicarbonilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(2'-tienil-alfa-p-nitrobenciloxicarbonilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

15
1-Óxido de 7-(2'-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(2'-tienilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

1-Óxido de 7-(3'-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de bencilo en 7-(3'-tienilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de bencilo;

20
1-Óxido de 7-(2'-furilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 7-(2'-furilacetamido)-3-propionoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo;

25
1-Óxido de 7-(3'-furilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-clorofenacilo en 7-(3'-furilacetamido)-3-butiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-clorofenacilo;

30
1-Óxido de 7-(2'-tiazolilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de succinimidometilo en 7-(2'-tiazolilacetamido)-3-valeroximetil-2-cefem-4-carboxilato de succinimidometilo;

1

1-óxido de 7-(5'-tetrazolilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(5'-tetrazolilacetamido)-3-alfa-metilbutiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

5

1-óxido de 7-(1'-tetrazolilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(1'-tetrazolilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

10

1-óxido de 7-(4'-isoxazolilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-metoxibencilo en 7-(4'-isoxazolilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo;

15

1-óxido de 7-[3'-(2"-clorofenil)-5'-metilisoxazol-4'-ilcarboxamido]-3-metilencefam-4-carboxilato de bencilo en 7-[3'-(2"-clorofenil)-5'-metilisoxazol-4'-ilcarboxamido]-3-beta-metilbutiroximetil-2-cefem-4-carboxilato de bencilo;

20

1-óxido de 7-(2',2'-dimetil-3'-acetil-5'-oxo-4'-fenilimidazolidin-1'-il)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 7-(2',2'-dimetil-3'-acetil-5'-oxo-4'-fenilimidazolidin-1'-il)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

25

1-óxido de 7-[2',2'-dimetil-3'-nitroso-5'-oxo-4'-(4"-clorofenil)imidazolidin-1'-il]-3-metilencefam-4-carboxilato de bencilo en 7-[2',2'-dimetil-3'-nitroso-5'-oxo-4'-(4"-clorofenil)imidazolidin-1'-il]-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de bencilo.

30

Los ésteres de 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema de Fórmula I son útiles como intermediarios en la

1 preparación de cefalosporinas antibióticamente acti-
vas. El producto Δ^2 -cefema se trata de acuerdo con
el método descrito en la Patente de los Estados Uni-
dos No. 3.705,897 para producir el éster de Δ^3 -cefema
5 correspondiente. El método descrito, aunque está di-
rigido específicamente a los compuestos de 3-halome-
til- Δ^2 -cefema, no obstante, es aplicable completa-
mente a los ésteres de 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema de
Fórmula I. El método que es descrito en la Patente de
10 los Estados Unidos implica la oxidación del compuesto
de Δ^2 -cefema utilizando un agente oxidante para pro-
ducir un sulfóxido de cefema. Por lo menos en una
parte del producto oxidado, ocurre la isomerización
del doble enlace de la posición Δ^2 a la posición Δ^3 .
15 La isomerización del doble enlace del sulfóxido se
completa tratando el producto con una amina terciaria.
El sulfóxido de Δ^3 -cefema resultante se reduce al
sulfuro correspondiente mediante tratamiento con cual-
quiera de los varios agentes reductores definidos.
20 Cuando este método se aplica a los productos de Fór-
mula I del procedimiento de esta invención, se obtiene
el éster de 3-aciloximetil Δ^3 -cefema.

25 En este punto, es digno de mención que, ade-
más del producto Δ^2 -cefema de Fórmula I que se obtiene
del procedimiento de esta invención, generalmente se
producirá una pequeña cantidad del compuesto Δ^3 -ce-
fema correspondiente. Los dos productos, por supues-
to, pueden separarse utilizando una o más de cual-
quiera de las diversas técnicas fácilmente conocidas,
30 tales como las descritas anteriormente. Sin embargo,

1 puesto que el propósito usual de generar el compuesto
de Δ^2 -cefema considerará su conversión final en un
compuesto Δ^3 -cefema antibióticamente activo, no es ne-
cesaria ninguna separación. La mezcla de Δ^2 -cefema y
5 Δ^3 -cefema, como se obtiene a partir del procedimien-
to de la invención, puede tratarse, bajo las condi-
ciones descritas anteriormente, para producir el com-
puesto de Δ^3 -cefema deseado. La Δ^3 -cefema presente
en el material de partida como contaminante simplemen-
te será oxidada al sulfóxido y reducida de nuevo al
10 sulfuro, y de esta manera será recuperada como el pro-
ducto deseado.

 Los ácidos de Δ^3 -cefema correspondientes
exhiben potente actividad antibacteriana. Dichos com-
15 puestos se pueden conseguir mediante disociación de
la función éster. La desesterificación puede reali-
zarse, de acuerdo con la naturaleza del grupo protec-
tor, por medio de cualquiera de los diversos procedi-
mientos reconocidos, incluyendo (1) tratamiento con
20 un ácido tal como ácido trifluoracético, ácido fórmico
o ácido clorhídrico; (2) tratamiento con zinc y un
ácido tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido
clorhídrico; o (3) hidrogenación en presencia de pa-
ladio, platino, rodio, o un compuesto de los mismos,
25 en suspensión o en un portador tal como sulfato de
bario, carbono o alúmina. Además, el ácido de 3-acil-
oximetil- Δ^3 -cefema resultante es convertible en otras
cefalosporinas antibióticamente activas mediante la
disociación del grupo amido o imido en la posición 7
30 con respecto al grupo 7-amino libre con la reacilación

1 subsiguiente para producir uno cualquiera de varios
antibióticos de cefalosporina activos conocidos. Los
métodos de disociación y reasociación son muy conoci-
dos en el campo de las cefalosporinas.

5 Por medio del procedimiento de esta inven-
ción, por lo tanto, se pueden conseguir varios anti-
bióticos de cefalosporina ampliamente conocidos. Es-
tos son, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 7-
10 (2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carbo-
xílico (cefalotina); ácido 7-(alfa-aminofenilacetami-
do)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (cefalogli-
cina); y la sal de sodio del ácido 7-cianoacetamido-
3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (cefacetrilo).

15 Esta invención se ilustra adicionalmente
por medio de los ejemplos que siguen. No se preten-
de que esta invención sea limitada en su alcance en
razón de cualquiera de los ejemplos que se proporci-
onan en la presente. También se proporcionan prepa-
raciones que muestran el empleo de los compuestos de
20 Fórmula I.

EJEMPLO 1

A una mezcla de 33 ml. de ácido acético y
66 ml. de anhídrido acético se agregan 6 gramos (12
25 mmoles) de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metilence-
fam-4-carboxilato de p-nitrobencilo. La mezcla se
mantiene bajo una corriente lenta de nitrógeno y des-
pués se lleva a reflujo (aproximadamente 126°C). El
avance de la reacción es seguido por cromatografía en
capa fina (CCF) usando una mezcla 1:1 de benceno y
30 acetato de etilo sobre placas de gel de sílice. La

1

reacción se completa en aproximadamente 2.5 horas, después de cuyo tiempo la solución rojiza resultante se evapora hasta obtener un alquitrán oscuro. El residuo resultante se disuelve en 50 ml. de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava tres veces con 50 ml. cada vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 50 ml. de solución de cloruro de sodio, saturada. Después se seca la capa de acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón activo y se filtra a través de gel de sílice. El filtrado se evapora para obtener 5.8 gramos (89 por ciento) de una mezcla 3:1 de 7-fenoxiacetamido-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 7-fenoxiacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo como una espuma de color amarillo claro.

5

10

15

20

Resonancia magnética nuclear (mezcla 3:1 de Δ^2 y Δ^3) δ (CDCl_3) 6.5 (s ancho, 0.75, $\Delta^2\text{-C}_2$); 5.8 (dd, 1, $\text{C}_7\text{-H}$); 4.6 (s, 2, C_7 metileno); 3.6 (s ancho, 0.5, $\Delta^3\text{-C}_2$); y 2.1-2.2 (ss, 3, Δ^2 y Δ^3 C_3 , acetoxi)

EJEMPLOS 2 - 6

25

Se repite la reacción del Ejemplo 1 bajo condiciones variables en la siguiente forma:

30

Ejemplo No.	Anhídrido Acido		Temperatura, °C	Tiempo horas	Producto, gramos
	Sulfóxido, acético, ml.	acético, ml.			
2	3	16	105	15	2.6
3	3	100	118	16	2.5
4	6	50	95	68	5.4
5	3	25	124	6	2.5
6	3	40	131	1.5	2.15

1

5

10

15

20

25

50

Ejemplo No.	Anhídrido Sulfóxico, acético,		Acido acético,		Temperatura,	Tiempo
	gramos	ml.	ml.		°C	horas
2	3	34.	16		105	15
3	3	25	100		118	16
4	6	50	50		95	68
5	3	25	25		124	6
6	3	40	10		131	1.

Acido

acético, ml.	Temperatura, °C	Tiempo horas	Producto, gramos
16	105	15	2.6
100	118	16	2.5
50	95	68	5.4
25	124	6	2.5
10	131	1.5	2.15

EJEMPLO 7

A una mezcla de 5 ml. de anhídrido acético y 20 ml. de ácido acético se agregan 600 mg. de 1-óxido de 7-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo. La mezcla resultante se agita a una temperatura de 110°C., durante seis horas. La mezcla de reacción se enfría después y el disolvente se evapora. El residuo resultante se disuelve en acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice para obtener 100 mg. de una mezcla 6:1 de 7-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y 7-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Resonancia magnética nuclear (mezcla 6:1 de Δ^2 y Δ^3) δ (CDCl_3) 6.45 (s ancho, 0.83, Δ^2 -C₂); 4.75 (s, 2, tricloroetilo); 4.65 (s ancho, 1.66, Δ^2 C₃'-metileno); 3.5 (s ancho, 0.34, Δ^3 -C₂); y 2.10-2.15 (s ancho, 3, Δ^2 y Δ^3 C₃'-acetoxi).

EJEMPLO 8

A una mezcla de 5 ml. de anhídrido acético y 20 ml. de ácido acético se agregan 600 mg. de 1-óxido de 7-(2-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo. La mezcla resultante se agita a una temperatura de 110°C., durante cuatro horas. La mezcla se enfría, se evapora, y el residuo

1

resultante se disuelve en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con bicarbonato de sodio acuoso y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice para obtener 110 mg. de 7-(2-tienil acetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

5

10

Resonancia magnética nuclear; δ (CDCl_3) 6.4 (s ancho, 1, $\Delta^2\text{-C}_2$); 5.6 (dd, 1, $\text{C}_7\text{-H}$); 4.6 (s ancho, 2, C_3' metileno); 3.8 (s, 2, C_7 -metileno); y 2.05 (s, 3, C_3' -acetoxi).

EJEMPLO 9

15

20

25

A una mezcla de 5 ml. de anhídrido propiónico y 20 ml. de ácido propiónico se agregan 600 mg. de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo. La mezcla se agita a una temperatura de 130°C., durante seis horas. La mezcla resultante se enfría y el disolvente se separa el vacío. El residuo resultante se disuelve en 150 ml. de acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se separa y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice para obtener 166 mg. de 7-fenoxiacetamido-3-propioniloximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

30

Resonancia magnética nuclear δ (CDCl_3) 6.45 (s ancho, 1, $\Delta^2\text{-C}_2$); 5.7 (dd, 1, $\text{C}_7\text{-H}$); 2.3 (q, 2, metileno de propionoxi); y 1.1 (t, 3, metilo de propionoxi).

1

EJEMPLO 10

5

10

A una mezcla de anhídrido acético y ácido acético se agrega una porción de 1-óxido de 7-fenil-acetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitro-bencilo. La mezcla fué calentada y agitada durante algún tiempo y después fué enfriada y evaporada hasta sequedad. El residuo fué disuelto en acetato de etilo y el producto se purificó como se describe en los ejemplos anteriores para obtener 7-fenil-acetamido-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitro-bencilo.

15

PREPARACION 1

20

A 170 ml. de cloruro de metileno se agregan 5.65 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 20 ml. de alcohol isopropílico. La mezcla se enfría a una temperatura de 0°C. Se agrega gota a gota y en forma rápida una solución de 2.12 gramos de ácido m-cloroperbenzoico de calidad técnica al 85 por ciento en 55 ml. de cloruro de metileno. El avance de la reacción es seguido mediante cromatografía en capa fina.

25

Después de 45 minutos, la mezcla de cloruro de metileno se lava tres veces con 100 ml. de una solución acuosa de cloruro de sodio. La capa de cloruro de metileno se seca después sobre sulfato de magnesio y se trata con carbón activo. Después la solución de cloruro de metileno se enfría en un baño de hielo, y se agrega lentamente éter de petróleo para obtener, mediante cristalización, 4.39 gramos (76 por ciento) de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-

30

1

acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,
con punto de fusión de 187-188°C.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{23}N_3O_5S$

5

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	53,86%	53,67%
H	4.16	3,89
N	7.54	7.29
O	28.70	28.45
S	5.75	5.38

10

PREPARACION 2

15

A 75 ml. de N,N-dimetilformamida (DMF) se agregan 2.70 gramos del producto de la Preparación 1. La mezcla se enfría a una temperatura de -80°C., y se agregan de una sola vez 1.6 ml. de tricloruro de fósforo. La mezcla resultante se agita durante 10 minutos a una temperatura de -80°C., y luego se calienta a aproximadamente 0°C., utilizando un baño de agua de hielo. La agitación de la mezcla se continúa durante aproximadamente 25 minutos, y la solución de color anaranjado resultante se vierte después sobre hielo. Se forma un precipitado y se separa mediante filtración, se lava a fondo con agua y se seca para dar 2.35 gramos (89.5 por ciento) de 7-fenoxiacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

20

25

30

Resonancia magnética nuclear; δ (CDCl₃-DMSO 1:1) 2.03 (s, 3H, acetoxi); 3.50 (6s, 2H, -S-CH₂-); 4.53 (s, 2H, -O-CH₂-NH-); 4.90 (d, 1H, J = 4.5 Hz, C₆-H); 5.90 (d, 1H, J = 4.5 Hz, C₇-H); 5.20, 5.30 (2s, 1H + 1H, acetoximetilo); 5.33 (s,

1

2H, nitrobencilo); 6.77-7.40 (m, 5H, fenóxi); 7.53, 8.17 (2d, 2H + 2H, AB, J = 9 Hz, carboxilato de nitrobencilo).

5

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes

10

15

20

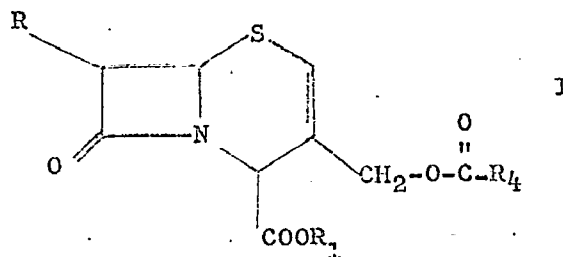
25

30

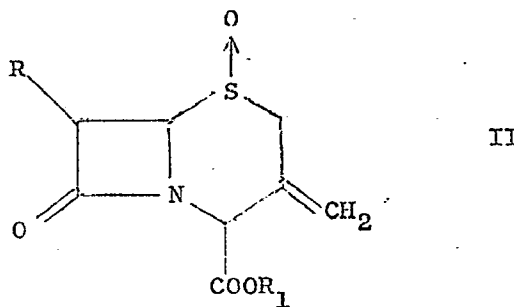


REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 3-aciloximetil- Δ^2 -cefema de fórmula



10 caracterizado por hacer reaccionar un sulfóxido de 3-exometilencefema de fórmula



con una mezcla de un compuesto de acilo de fórmula



y un anhídrido correspondiente de fórmula

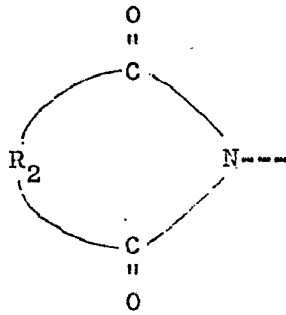


a una temperatura de 70°C a 130°C aproximadamente, donde, en las fórmulas anteriores, R₄ es alquilo C₁-C₄, R₁ es un grupo protector del ácido carboxílico, y R es

(1) un grupo imido de fórmula

30

1

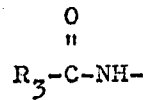


5

donde R₂ es alquencileno C₂-C₄ ó 1,2-fenileno;

(2) un grupo amido de la fórmula

10



donde R₃ es

(a) hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halometilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenciloxi ó 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo;

15

(b) el grupo R' donde R' es fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄ ó alcoxi C₁-C₄;

(c) un grupo de fórmula R'(O)_m-CH₂- donde R' es como se define anteriormente y m es 0 ó 1;

20

(d) un grupo de fórmula R''-CH-
 $\begin{array}{c} | \\ \text{COOR}_1 \end{array}$
donde

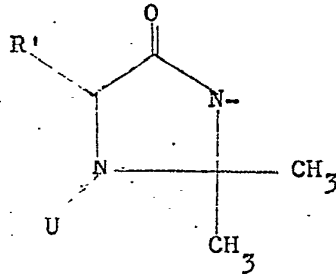
R'' es R' como se define anteriormente, 2-tienilo ó 3-tienilo, y R₁ es como se define anteriormente ; o

25

(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

30



1
5
donde R' es como se define anteriormente y U es nitroso o acetilo.

10
2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar por lo menos aproximadamente 1 milimol de anhídrido y por lo menos aproximadamente 2 milimoles de ácido con cada milimol del sulfóxido de 3-exometilencefama de Fórmula II.

15
3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 7-(p-nitrobenciloxicarbonil-amino)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 7-(p-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo con
20
anhídrido acético y ácido acético.

25
4.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para preparar 7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 7-(2-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo con anhídrido acético y ácido acético.

30
5.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para preparar 7-fenoxiacetamido-3-propioniloximetil-2-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo,

1 caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 7-feno-
xiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de p-nitroben-
cilo con anhídrido propiónico y ácido propiónico.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación
1 para preparar 7-fenilacetamido-3-acetoximetil-2-cefem-
4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por ha-
cer reaccionar 1-óxido de 7-fenilacetamido-3-metilen-
cefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo con anhídrido
acético y ácido acético.

10 7.- El procedimiento según la reivindicación
1 para preparar 7-fenoxiacetamido-3-acetoximetil-2-ce-
fem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por
hacer reaccionar 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metilen
cefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo con ácido acético
y anhídrido acético.

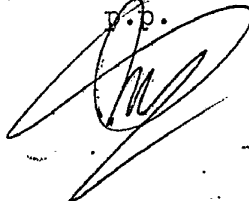
15 8.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI
VADOS DE 3-ACILOXIMETIL- Δ^2 -CEFEMA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta
y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 enero 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30

