



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO - 457.059	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 21 marzo 1.977	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
669,368	22.3.1976	Estados Unidos.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL E07D//A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-CLOROMETILCEFEM.

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, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR(ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

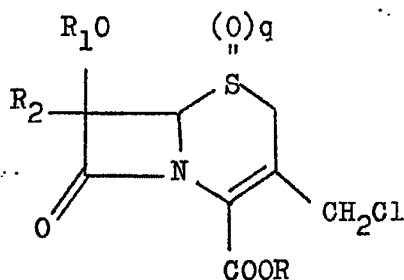
1 Se proporcionan 7-alcoxi-3-clorometil-3-cefems por
medio de un procedimiento nuevo caracterizado por hacer
reaccionar un 3-metilencefam con una sal de metal alcalino
de un alcohol primario inferior en la presencia de hipoclo-
5 rito de butilo terciario a una temperatura que varía de
-80°C. a 0°C. Los 3-clorometilcefems que se proporcionan por
medio de esta invención son intermediarios útiles para la
preparación de antibióticos de cefalosporina conocidos.

10 Los 3-halometilcefems son conocidos en el ramo de las
cefalosporinas y han probado ser intermediarios útiles para
la preparación, por medio del desplazamiento nucleofílico
del átomo de halógeno, de muchos compuestos antibióticos de
cefalosporina relacionados. Hasta la fecha los 3-halometil-
15 cefems han podido ser conseguidos por medio de la halogena-
ción alílica de los compuestos de desacetoxicefalosporina
correspondientes (Patentes de los Estados Unidos números
3.637,678 y 3.705,897) y por medio de la halogenación de las
desacetilcefalosporinas correspondientes (Patente de los Es-
tados Unidos No. 3.658,799). Más recientemente, los 3-halo-
20 metilcefems se han preparado por medio de la disociación de
los 3-acetoximetil y 3-carbamiloiloximetil-cefems con ácidos
hidrohálicos.

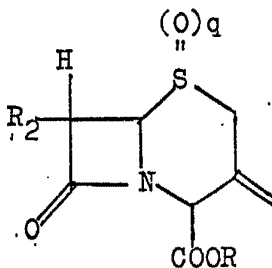
25 La Patente Británica No. 1.407,348 muestra una prepa-
ración de los 3-halometilcefems haciendo reaccionar primero
un 3-metilcefam con un halógeno libre, y luego haciendo reac-
cionar el 3-halo-3-halometilcefam intermediario con una ba-
se. Koppel y Koehler, J. Am. Chem. Soc. 95, 2403-04 (1973)
describen la 7-metoxilación del 3-acetoximetilcefem con me-
tóxido de litio e hipoclorito de butilo terciario.

30 Esta invención proporciona un procedimiento nuevo pa-

1 ra preparar un compuesto de 3-clorometilcefem de la fórmula



5 caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de 3-metilencefam de la fórmula



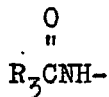
10 con de 1 a 5 equivalentes de una base que es una sal de metal alcalino de un alcohol primario de C₁-C₇ de la fórmula R₁OH en la presencia de desde 1 hasta 5 equivalentes de hipoclorito de butilo terciario en un solvente orgánico inerte a una temperatura de desde -80°C. hasta 0°C.; en donde en las fórmulas anteriores

q es 1 ó 0;

R es un grupo protector de ácido carboxílico;

R₁ es alquilo primario de C₁ a C₆ o bencilo;

25 R₂ es un grupo amido de la fórmula



en donde R₃ es

30 (a) hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, halometilo, 3-(2-

1

clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo o 4-amino protegido-4-carboxibutilo protegido;

(b) benciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, butoxi terciario, o 4-metoxibenciloxi;

5

(c) el grupo -R" en donde R" es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxil protegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₃, y alcoxi de C₁-C₇;

10

(d) un grupo arilalquilo de la fórmula



en donde R" es como se define anteriormente, y m es 0 ó 1;

15

(e) un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula



20

en donde R''' es R" como se define anteriormente, 2-tienilo o 3-tienilo, y W es hidroxil protegido o amino protegido; o

(f) un grupo heteroarilmetilo de la fórmula

25



en donde R'''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, o 4-isoxazolilo.

30

En la definición anterior del procedimiento de la presente invención el término "alquilo de C₁-C₃" se refiere a

1 metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. El término "alcoxi
de C₁-C₇" se refiere a grupos tales como metoxi, etoxi, n-
propoxi, isopropoxi, n-butoxi, butoxi terciario, ciclohexi-
loxi y benciloxi. El término "alquilo primario de C₁-C₆" se
5 refiere a metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, n-
pentilo y n-hexilo. Ilustrativos de una "sal alcalina de un
alcohol primario de C₁-C₇" son metóxido de litio, etóxido de
sodio, etóxido de potasio, butóxido de litio, bencilóxido de
sodio y n-propóxido de sodio.

10 Cuando en la definición anterior R" representa un grupo fe-
nilo sustituido, R" puede ser un grupo halofenilo mono o di-
sustituido tal como 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-di-
clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo,
4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo y
15 2-fluorofenilo; un grupo hidroxifenilo protegido tal como 4-
benciloxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-ter-butoxifenilo, 4-te-
trahidropiraniioxifenilo, 4-(4-nitrobenciloxi)fenilo, 2-fe-
nacíloxifenilo, 4-benzhidriioxifenilo y 4-tritíloxifenilo;
un grupo nitrofenilo tal como 3-nitrofenilo o 4-nitrofenilo;
20 un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo
fenilo sustituido con mono o dialquilo tal como 4-metilfeni-
lo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-
etilfenilo y 3-n-propilfenilo; un grupo mono o dialcoxifeni-
lo, por ejemplo, 2,6-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-
25 fenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-ter-butoxifenilo y 3-etoxi-4-
metoxifenilo. Asimismo, R" representa grupos fenilo disusti-
tuídos en donde los sustituyentes pueden ser diferentes, por
ejemplo, 3-metil-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-benciloxifenilo,
2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-metoxifenilo, 3-cloro-4-
30 nitrofenilo, 2-metil-4-clorofenilo y grupos fenilo disusti-

1 tuídos similares que llevan diferentes sustituyentes.

 El término "amino protegido" como se emplea en la de-
finición anterior tiene referencia a un grupo amino susti-
tuido con uno de los grupos de bloqueo de amino comúnmente
5 empleados tales como el grupo ter-butoxicarbonilo; el grupo
benciloxicarbonilo, el grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, el
grupo 4-nitrobenciloxicarbonilo o el grupo 2,2,2-tricloroeto-
xicarbonilo. Serán reconocidos como adecuados los grupos
protectores de amino convencionales tales como aquellos des-
critos por J. W. Barton en "Protective Groups in Organic
10 Chemistry", J. F. W. McOmie, Ed. Plenum Press, Nueva York,
N.Y., 1973, Capítulo 2.

 El término "hidroxi protegido" hace referencia a los
grupos fácilmente dissociables formados con un grupo hidro-
15 xilo tal como el grupo formiloxi, el grupo cloroacetoxi, el
grupo benciloxi, el grupo benzhidriloxi, el grupo tritiloxi,
el grupo 4-nitrobenciloxi, el grupo trimetilsililoxi, el
grupo fenaciloxi, el grupo butoxi terciario, el grupo meto-
ximetoxi y el grupo tetrahidropiranioloxi. Otros grupos pro-
20 tectores de hidroxi, incluyendo aquellos descritos por C. B.
Reese en "Protective Groups in Organic Chemistry", menciona-
do anteriormente, Capítulo 3, serán considerados como dentro
del término "hidroxi protegido" como se utiliza en la pre-
sente.

25 El término "carboxi protegido" hace referencia a un
grupo carboxi que ha sido protegido por uno de los "grupos
protectores de ácido carboxílico" comúnmente utilizados, em-
pleados para bloquear o proteger la funcionalidad de ácido
carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones que involu-
30 cran otros sitios funcionales del compuesto. Dichos grupos

1 carboxi protegidos se distinguen por su facilidad de diso-
ciación por medio de los métodos hidrolíticos o hidrogeno-
líticos al correspondiente ácido carboxílico. Ejemplos de
5 grupos protectores de éster de ácido carboxílico incluyen
metilo, butilo terciario, bencilo, 4-metoxibencilo, alcanoi-
loximetilo de C_2-C_6 , 2-yodoetilo, 4-nitrobencilo, difenilme-
tilo (benzhidrilo), fenacilo, 4-halofenacilo, 2,2,2-tricloro-
roetilo, succinimidometilo, tri(alquilo de C_1-C_3)-silo y
10 porciones formadoras de éster similares. Otros grupos pro-
tectores de carboxi conocidos convencionales tales como
aquellos descritos por E. Haslam en "Protective Groups in
Organic Chemistry", mencionado anteriormente, Capítulo 5,
serán reconocidos como adecuados. La naturaleza de dichos
15 grupos formadores de éster no es crítica en tanto que el
éster particular formado con el mismo sea estable bajo las
condiciones de reacción descritas en lo que sigue. Los gru-
pos protectores de éster de ácido carboxílico preferidos son
butilo terciario, 4-metoxibencilo, benzhidrilo, 4-nitroben-
cilo y 2,2,2-tricloroetilo.

20 En las definiciones anteriores, no se definen exhaus-
tivamente los grupos protectores de hidroxilo, amino y carboxi.
La función de dichos grupos consiste en proteger los grupos
funcionales reactivos durante la preparación de los produc-
tos deseados y luego se retiran sin perturbar el resto de la
25 molécula. Muchos de dichos grupos protectores son bien cono-
cidos en el ramo y el uso de otros grupos igualmente aplica-
bles al procedimiento y compuestos de la presente invención
será reconocido como adecuado.

30 Igualmente, la naturaleza de los grupos de cadena la-
teral R_2 no es crítica al procedimiento de la presente inven

1 ción, es decir, el procedimiento de convertir un 3-metilen-
cefam en un 3-clorometilcefem. Sin embargo, debe notarse que
algunos grupos de cadena lateral, notablemente aquellos que
contienen una porción tienilo o furilo, son particularmente sus-
5 ceptibles a la cloración en el grupo heteroarilo, bajo con-
diciones del presente procedimiento, no se han notado los
productos que resultan de dicha cloración de cadena lateral.
Sin embargo, como se detalla a continuación, pueden tomarse
precauciones especiales, incluyendo el uso de agentes de en-
10 friamiento rápido de halógeno de preferencia junto con tem-
peraturas de reacción inferiores, para reducir al mínimo la
posibilidad de halogenación de cadena lateral concomitante
durante la conversión a la cual está dirigida el presente
procedimiento. Puesto que las cadenas laterales en el produc-
15 to del procedimiento de esta invención y en los compuestos
derivados del mismo con frecuencia son subsecuentemente dis-
ciadas, y los ésteres del núcleo resultante luego son reaci-
lados, la posible halogenación de la cadena lateral no afec-
ta la utilidad del procedimiento de esta invención.

20 Representativos del grupo amido de la fórmula III se-
gún se define anteriormente en la presente, son formamido,
acetamido, propionamido, butiramido, 2-pentenoilamino, clo-
roacetamido, bromoacetamido y 5-ter-butoxicarbonilamino-5-
ter-butoxicarbonilvaleramido.

25 Ilustrativos del grupo amido particular de la Fórmula
III en donde R_3 es R'' , son benzamido, 2,6-dimetoxibenzamido,
4-clorobenzamido, 4-metilbenzamido, 3,4-diclorobenzamido,
4-cianobenzamido, 3-bromobenzamido y 3-nitrobenzamido.

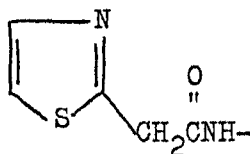
30 Ejemplares del grupo amido de la Fórmula III cuando
 R_3 es un grupo de la Fórmula IV y m es 0, son ciclohexa-1,4-

1 dienilacetamido, fenilacetamido, 4-clorofenilacetamido, 3-
metoxifenilacetamido, 3-cianofenilacetamido, 3-metilfenila-
cetamido, 4-bromofenilacetamido, 4-etoxifenilacetamido, 4-
5 nitrofenilacetamido y 3,4-dimetoxifenilacetamido; y cuando
m es 1, grupos amido representativos son fenoxiacetamido,
4-cianofenoxiacetamido, 4-clorofenoxiacetamido, 3,4-dicloro
fenoxiacetamido, 2-clorofenoxiacetamido, 4-metoxifenoxiace-
tamido, 2-etoxifenoxiacetamido, 3,4-dimetilfenoxiacetamido,
4-isopropilfenoxiacetamido, 3-cianofenoxiacetamido y 3-ni-
10 trofenoxiacetamido.

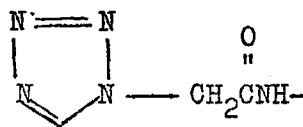
Ilustrativos del grupo amido de la Fórmula III cuando
R₃ es un grupo arilalquilo sustituido de la Fórmula V y cuan-
do W es hidroxí protegido son 2-formiloxi-2-fenilacetamido,
2-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamido, 2-(4-nitrobenciloxi)-
15 2-(3-clorofenil)acetamido, 2-cloroacetoxi-2-(4-metoxifenil)
acetamido, 2-benciloxi-2-fenilacetamido, 2-trimetilsililoxi-
2-(4-clorofenil)acetamido y 2-benzhidriloxi-2-fenilacetami-
do. Representativos de dichos grupos cuando W es amino pro-
tegido son 2-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-(2-tienil)ace-
20 tamido, 2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-2-fenilacetami-
do, 2-cloroacetamido-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido,
2-(4-metoxibenciloxicarbonilamino)-2-(4-metoxifenil)acetami-
do, 2-benzhidriloxicarbonilamino-2-(3-tienil)acetamido y 2-
(4-nitrobenciloxicarbonil)amino-2-fenilacetamido.

25 Ejemplares del grupo amido de la Fórmula III cuando
R₃ es un grupo heteroarilmetilo de la Fórmula VI son 2-
tienilacetamido, 3-tienilacetamido, 2-furilacetamido, un
grupo 2-tiazolilacetamido de la fórmula

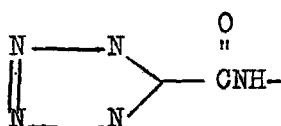
30



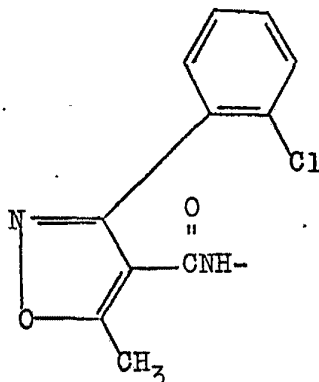
1 un grupo 1-tetrazolilacetamido de la fórmula



5 un grupo 5-tetrazolilacetamido de la fórmula



10 o un grupo 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilamido de la fórmula



15

20

Los grupos amido preferidos de la Fórmula III. incluyen formamido, acetamido, 4-nitrobenziloxycarbonilamino, fenoxiacetamido, fenilacetamido, y 2-tienilacetamido. Los que más se prefieren son el fenilacetamido y el fenoxiacetamido.

25

La naturaleza del sustituyente de 7-alcoxi en los cefems del producto se determina mediante la base particular empleada en el procedimiento. De esta manera, por ejemplo, cuando se emplea etóxido de litio, se produce un 7-etoxi-3-clorometilcefem.

30

Los materiales de partida para el procedimiento de la presente invención, los 3-exometilencefams, fueron descritos primeramente como una clase genérica en la Patente de los

1 Estados Unidos No. 3.275,626. Los 7-amino y 7-acilamino-3-
exometilencefams pueden prepararse mediante la reducción elec-
trolítica (pH de 2-7) de los compuestos de cefalosporina co-
rrespondientes que tienen un grupo metilo 3-sustituído tal
5 como aciloximetilo, aciltiommetilo o metilo de amonio cuater-
nario (Patente de los Estados Unidos No. 3.792,995). Alter-
nativamente, los materiales de partida de exometilencefam
para la presente invención, pueden prepararse de acuerdo con
el procedimiento de R. R. Chauvette y P. A. Pennington en el
10 Journal of Organic Chemistry 38, 2994 (1973), en donde los
3-metilencefams se preparan a partir de ácidos cefalosporá-
nicos tratando primeramente los ácidos cefalosporánicos con
nucleófilos de azufre seleccionados tales como tiourea, áci-
do tiobenzóico, etilxantato de potasio o tiosulfato de so-
15 dio y reduciendo posteriormente el producto respectivo, los
derivados de C₃-(sustituído)tiometilcefem, con ya sea níquel
de Raney en etanol acuoso o zinc en ácido fórmico-dimetil-
formamida. Los derivados de ácido cefalosporánico también
han sido convertidos en los 3-exometilencefams en el trata-
20 miento con sales de cromo (II) en medios acuosos. Los mate-
riales de partida de sulfóxido de 3-exometilencefam para el
procedimiento de la presente invención, se preparan mediante
oxidación de los sulfóxidos correspondientes con una canti-
dad equivalente de ácido meta-cloroperbenzoico.

25 Aunque la forma en la cual se combinan los reactivos
para el procedimiento de esta invención no es crítica, es
más preferido que la base no haga contacto con el material
de partida de exometilencefam sin estar presente el agente
de halogenación. Debe notarse, sin embargo, que las bases
30 empleadas en el procedimiento de esta invención reaccionarán

1 con el exometilencefam en la ausencia de agentes de haloge-
nación, en proporciones variables dependiendo de la tempera-
tura de reacción, para proporcionar desacetoximetilcefalos-
porinas. Dichas conversiones se han descrito en la literatu-
5 ra química R. R. Chauvette y P. A. Pennington, Journal of
Organic Chemistry 38, 2994 (1973) . Si se combinan la base
y el exometilencefam, se prefiere, por lo tanto, que esté
presente el agente de cloración en la mezcla o que se añada
inmediatamente después. La conversión de 3-exometilencefams
10 a 3-clorometilcefems se lleva a cabo típicamente añadiendo
una solución del substrato 3-exometilencefam a una solución
agitada de una sal de metal alcalino de un alcohol primario
de C₁-C₇ e hipoclorito de butilo terciario en un solvente
orgánico inerte.

15 Se puede emplear cualquiera de una amplia variedad
de solventes orgánicos inertes como el medio para el proce-
dimiento de halogenación de esta invención. Mediante "sol-
vente orgánico inerte" se quiere dar a entender un solvente
orgánico que, bajo las condiciones del procedimiento, no en-
20 tra en ninguna reacción apreciable con ya sea los reactivos
o los productos. Se prefiere un solvente orgánico aprótico
seco. Pueden tolerarse pequeñas cantidades de agua tales co-
mo aquellas encontradas en solventes comercialmente secos;
sin embargo, se prefiere generalmente que el procedimiento
25 de esta invención se lleve a cabo bajo condiciones anhidras.
Solventes adecuados incluyen, por ejemplo, hidrocarburos
aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno, etil-
benceno y xileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales
como cloroformo, cloruro de metileno, tetracloruro de carbo-
30 no, 1,2-dicloroetano (cloruro de etileno), 1,1,2-tricloroe-

1 tano y 1,1-dibromo-2-cloroetano; nitrilos alifáticos tales
como acetonitrilo o propionitrilo; ésteres tales como aceta-
to de etilo y acetato de butilo; éteres tales como 1,4-dio-
xano, tetrahidrofurano, éter dietílico y dimetoxietano; ami-
5 das tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o
triamida hexametilfosfórica (HMPA); y cualesquiera otros
solventes apróticos apropiados. Los solventes preferidos o
mezclas de solventes son aquellos que tienen un punto de
congelación por debajo de aproximadamente -10°C . Los solven-
tes altamente preferidos para el procedimiento de la presen-
te invención son el cloruro de metileno, el cloroformo, el
1,2-dicloroetano y el tetrahidrofurano. El más preferido es
el tetrahidrofurano.

15 Las bases adecuadas que pueden emplearse para efec-
tuar la halogenación del procedimiento de esta invención son
las sales de metal alcalino de alcoholes primarios de $\text{C}_1\text{-C}_7$
El término "sales de metal alcalino de alcoholes primarios
de $\text{C}_1\text{-C}_7$ " incluye las sales de sodio, potasio y litio de al-
coholes primarios de $\text{C}_1\text{-C}_7$ tales como metanol, etanol, n-
20 propanol, alcohol bencílico y n-hexanol. Ejemplares de di-
chas bases de alcóxido adecuadas para el procedimiento de
esta invención son metóxido de litio, metóxido de sodio,
etóxido de potasio, bencilóxido de sodio, etóxido de litio,
n-propóxido de sodio y sales de sodio, litio y potasio simi-
25 lares de alcoholes primarios de $\text{C}_1\text{-C}_7$. Las bases preferidas
de las anteriormente mencionadas para emplearse en el proce-
dimiento de esta invención son las sales de metal alcalino
de metanol o etanol. Las sales de litio de las mismas son
las más preferidas; el metóxido de litio es el más preferi-
do.
30

1 En el procedimiento nuevo de la presente, tanto la
3' cloración como la C₇-alcoxilación ocurren simultáneamente.
La conversión se lleva a cabo haciendo reaccionar el mate-
rial de partida de exometilencefam de la Fórmula II con de
5 1 a 5 equivalentes de una sal de metal alcalino de un alco-
hol primario o secundario de C₁-C₇ en la presencia de 1 a 5
equivalentes de hipoclorito de butilo terciario. Preferible-
mente, la reacción se lleva a cabo usando 3 equivalentes de
la base y del hipoclorito de butilo terciario por equivalen-
10 te del material de partida de exometilencefam.

El procedimiento de la presente invención se lleva a
cabo a una temperatura que varía de -80°C. a 0°C. Preferible-
mente, el procedimiento se lleva a cabo entre -80°C. y -20°C
sin embargo, cuando la porción de cadena lateral del substra-
15 to cefam también se somete a cloración, el procedimiento de
esta invención se lleva a cabo preferiblemente a una tempe-
ratura de menos de -40°C. Dichas cadenas laterales de C-7
reactivas con el halógeno incluyen 2-tienilacetamido, 3-tie-
nilacetamido y 2-furilacetamido. Además de llevar a cabo el
20 procedimiento de esta invención a una temperatura inferior
cuando el material de partida tiene dichos sustituyentes
reactivos al halógeno, es preferible que se agregue también
un agente de extinción del halógeno a la mezcla de reacción
antes de que se deje calentar a una temperatura superior a
25 0°C. El agente de extinción del halógeno se agrega para des-
truir cualquier exceso de reactivo de halogenación a la tem-
peratura de reacción inferior, eliminando de esta manera o
disminuyendo sustancialmente la probabilidad de reacciones
secundarias indeseables entre cualquier exceso de agente de
30 halogenación y las cadenas laterales reactivas con el haló-

1 geno, presentes en los materiales de partida y los 7-alcoxi-
3-clorometilcefems del producto.

5 El término "agente de extinción del halógeno" como se
emplea anteriormente en la presente en la descripción del
procedimiento de esta invención, se refiere a aquellos reac-
tivos no reactivos con los materiales de partida de cefamni-
con los productos de cefem del procedimiento de esta inven-
ción, pero capaces de reaccionar con el reactivo de halóge-
nación, haciendo de esta manera al reactivo de halógenación
10 o más correctamente cualquier exceso del mismo, no reactivo
hacia los productos de 3-halometilcefem del procedimiento de
esta invención. Típicamente los agentes de extinción del ha-
lógeno empleados en el procedimiento de esta invención son
los agentes reductores del halógeno, sin embargo, son ade-
15 cuados otros agentes de extinción con los cuales el exceso
de agente de halogenación reaccionará preferentemente (con-
tra la reacción adicional con los productos de 3-clorometil-
cefem). Los agentes de extinción del halógeno adecuados in-
cluyen los sulfuros de di(alquilo de C_1-C_6), tri(alquilo de
20 C_1-C_6)fosfitos, olefinas y acetilenos. Igualmente pueden em-
plearse con éxito soluciones acuosas de sales inorgánicas
reductoras conocidas tales como las sales de bisulfito,
meta-bisulfito, tiosulfato y ditionito.

25 Ejemplares de agentes de extinción del halógeno de
sulfuro y fosfito útiles en el procedimiento de la presente
invención son el sulfuro de dimetilo, el sulfuro de di-n-
propilo, el sulfuro de dicitclohexilo, el sulfuro de metile-
tilo, el trimetilfosfito, el trietilfosfito, y el tri-n-
butilfosfito. Representativos de las olefinas y acetilenos
30 que pueden emplearse como agentes de extinción en el proce-

1 dimiento de esta invención incluyen el acetilendicarboxilato de dietilo; los éteres vinílicos incluyendo el éter metilvinílico, el éter etilvinílico y los éteres alquilvinílicos similares; y ésteres vinílicos como el acetato de vinilo.

5 Ejemplares de las sales inorgánicas reductoras adecuadas son el bisulfito de sodio, el bisulfito de potasio, el meta-bisulfito de sodio, el tiosulfato de potasio, el ditionito de sodio y sales reductoras similares.

10 Los agentes de extinción del halógeno típicamente se agregan a la mezcla de reacción después de que se ha completado la reacción de alcoxilación-cloración, según se detecta, por ejemplo, mediante cromatografía en capa delgada comparativa, y de preferencia antes de que la mezcla de reacción se deje calentar a una temperatura superior a 0°C. Cuando
15 las soluciones acuosas de las sales inorgánicas reductoras mencionadas anteriormente se emplean como los agentes de extinción, su adición típicamente constituye la primera etapa en la elaboración de la mezcla de reacción. Sin embargo, cuando la temperatura de reacción es inferior a -20°C., los
20 agentes de extinción del halógeno orgánicos mencionados en lo que antecede pueden agregarse a la mezcla de reacción antes de que se inicie la reacción de halogenación. De esta manera por ejemplo, el 7-(2-furilacetamido)-7-metoxi-3-clorometil-3-cefam-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo puede prepararse añ
25 diendo una solución de 1 equivalente de 7-(2-furilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo en tetrahidrofurano a una solución de 3 equivalentes de metóxido de litio, 3 equivalentes de hipoclorito de butilo terciario y 3 equivalentes de trimetilfosfito en tetrahidrofurano a una
30 temperatura de -60°C. El trimetilfosfito es no reactivo al

1 agente de halogenación a la temperatura de reacción inferior,
pero a medida que la mezcla de reacción se deja calentar a
una temperatura superior a la temperatura de reacción des-
pués de que se completa la metoxilación-cloración, el trime-
5 tilfosfito sólo reacciona después con el exceso de hipoclori-
to de butilo terciario en la mezcla.

Generalmente se obtienen rendimientos mayores de los
3-halometilcefems del producto cuando se emplean dichos agen-
tes de extinción en el procedimiento de la presente. Por lo
10 tanto, típicamente, se emplean en el procedimiento de la pre-
sente invención los agentes de extinción del halógeno, aún
cuando el substrato exometilencefam no tenga una cadena late-
ral reactiva con el halógeno. El uso general de los agentes
de extinción del halógeno en el procedimiento de esta inven-
15 ción, por lo tanto, se prefiere.

También se prefiere en el procedimiento de la presen-
te invención agregar un exceso de un ácido prótico a la mez-
cla de reacción antes de que se deje calentar a una tempera-
tura superior a 0°C. Este procedimiento opcional pero prefe-
20 rido sirve para evitar cualesquiera reacciones secundarias
indeseables entre el producto de 7-alcoxi-3-clorometilcefem
y la base en exceso en la mezcla de reacción. Son adecuados
ácidos próticos tanto orgánicos como inorgánicos. Representa-
tivos de dichos ácidos son el ácido fórmico, el ácido acéti-
25 co, el ácido propiónico, el ácido trifluoroacético, el ácido
metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido clorhí-
drico, y ácidos próticos orgánicos e inorgánicos similares.

El tiempo de reacción generalmente variará de 5 minu-
tos a una hora, dependiendo hasta cierto grado el tiempo de
30 reacción de los reactivos particulares, de los solventes em-

1 pleados y de la temperatura a la cual se lleva a cabo la
reacción. Usualmente la reacción estará completa después de
que los reactivos se han mantenido en contacto a las tempera-
5 turas preferidas durante 5 a 15 minutos. La mezcla de reac-
ción puede fácilmente vigilarse, por ejemplo, mediante croma-
tografía en capa delgada comparativa, para determinar cuando
ha quedado completa la reacción.

Ejemplares de las conversiones efectuadas empleando
el procedimiento de la presente invención son los siguientes

10 7-fenilacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de buti-
lo terciario en 7-fenilacetamido-7-etoxi-3-clorometil-3-ce-
fem-4-carboxilato de butilo terciario usando etóxido de li-
tío e hipoclorito de butilo terciario.

15 7-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-metilencefam-4-
carboxilato de bencilo en 7-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-
7-metoxi-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo usan-
do metóxido de litio e hipoclorito de butilo terciario.

20 1-óxido de 7-acetamido-3-metilencefam-4-carboxilato
de 4'-nitrobencilo en 1-óxido de 7-acetamido-7-n-propoxi-3-
clorometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo usando
hipoclorito de butilo terciario y n-propóxido de sodio.

25 7-(2-fenil-2-benciloxiacetamido)-3-metilencefam-4-
carboxilato de 2',2',2'-tricloroetilo en 7-(2-fenil-2-benci-
loxiacetamido)-7-metoxi-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato
de 2',2',2'-tricloroetilo usando hipoclorito de butilo ter-
ciario y metóxido de sodio.

30 7-formamido-3-metilencefam-4-carboxilato de benzhidri-
lo en 7-formamido-7-metoxi-3-clorometil-3-cefem-4-carboxila-
to de benzhidrilo usando hipoclorito de butilo terciario y
metóxido de litio.

1 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-metilencefam-4-
carboxilato de 2'-yodoetilo en 7-(2-formiloxi-2-fenilaceta-
mido)-7-benciloxi-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de 2'-
5 yodoetilo usando hipoclorito de butilo terciario y bencilóxi
do de litio.

7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-
metoxibencilo en 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-3-clorometil-3-
cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo usando metóxido de
litio e hipoclorito de butilo terciario.

10 7-[2-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-fenilacetami-
do]-3-metilencefam-4-carboxilato de 2',2',2'-triclороetilo
en 7-[2-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-fenilacetamido]-7-
propoxi-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de 2',2',2'-tri-
15 cloroetilo usando propóxido de litio e hipoclorito de butilo
terciario.

7-(2-furilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de
4'-nitrobencilo en 7-(2-furilacetamido)-7-metoxi-3-clorome-
til-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo usando hipoclo-
rito de butilo terciario, metóxido de litio y fosfito de tri-
20 metilo.

7-(4-clorofenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxila-
to de butilo terciario en 7-(4-clorofenilacetamido)-7-etoxi-
3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario usan-
do etóxido de litio e hipoclorito de butilo terciario; y

25 7-cloroacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-
metoxibencilo en 7-cloroacetamido-7-etoxi-3-clorometil-3-ce-
fem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo usando etóxido de li-
tío e hipoclorito de butilo terciario.

30 Los productos producidos de conformidad con el proce-
dimiento de esta invención pueden aislarse y purificarse em-

1 pleando las técnicas experimentales convencionales. Estas incluyen la separación cromatográfica, la filtración, la cristalización y la recristalización.

5 Los compuestos de 3-clorometilcefem del producto del procedimiento de esta invención son útiles como intermedios en la preparación de antibióticos. Los sulfóxidos pueden reducirse por medio de los procedimientos conocidos, típicamente con tribromuro de fósforo o con tricloruro de fósforo en dimetilformamida para proporcionar los 3-clorometilcefems correspondientes. Los ésteres de 3-clorometilcefem se convierten en antibióticos activos mediante la disociación de la función éster (Patente de los Estados Unidos No. 3.658.799). Puede obtenerse la desesterificación, dependiendo de la naturaleza del grupo éster, por medio de cualquiera de los diversos procedimientos reconocidos, incluyendo (1) 15 el tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido clorhídrico; (2) el tratamiento con zinc y un ácido tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido clorhídrico; o (3) la hidrogenación en la presencia de paladio, platino, rodio o un compuesto de los mismos, en suspensión, o en un portador tal como sulfato de bario, carbono 20 o alúmina.

25 Alternativamente, los 7-alcoxi-3-clorometilcefems pueden convertirse en otros compuestos de 3-(sustituído)-metilcefem por medio del desplazamiento nucleofílico de la porción cloro. Este es un procedimiento reconocido por los expertos en el ramo para preparar una amplia variedad de compuestos de 3-heteroariltiometilcefem activos conocidos. Los compuestos de 7-alcoxi-3-clorometilcefem de la Fórmula I son 30 también intermediarios clave para la preparación de antibió-

1 ticos de cefem clínicamente significativos, conocidos. De es
ta manera, por ejemplo, el 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-
clorometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo puede hacer-
se reaccionar con carbamato de calcio, y el grupo éster pue-
5 de quitarse para proporcionar la cefoxitina antibiótica co-
nocida.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar
adicionalmente la presente invención. Debe entenderse que es
ta invención no queda limitada en el alcance en razón de -
10 cualquiera de estos ejemplos. En los siguientes ejemplos los
espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en
un Espectrómetro Varian Associates T-60 utilizando tetrametil
silano como la norma de referencia. Los desplazamientos quí-
micos son expresados en valores delta en partes por millón
15 (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) son expresadas en
ciclos por segundo.

EJEMPLO 1 - 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-clorometil-3-
cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

A una solución de 2 ml. de metililitio 1,85 M en 25 ml.
20 de tetrahidrofurano, se agregan 2 ml. de metanol. La mezcla
se enfría a una temperatura de -80°C. en un baño de hielo se-
co/acetona y se agrega 0,15 ml. de hipoclorito de butilo ter-
ciario. Posteriormente se agrega una solución de 0,504 g. de
7-(2-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de benz-
25 hidrilo en 4 ml. de tetrahidrofurano. Después de 20 minutos
a una temperatura de -80°C., se agregan 3 ml. de ácido acé-
tico, y posteriormente la mezcla se deja calentar a una tem-
peratura de 0°C. La mezcla de reacción se evapora al vacío
hasta sequedad; el residuo obtenido de esta manera se disuel-
30 ve en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metile-

1 no se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico al 5%, agua, y una solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora al vacío hasta sequedad para proporcionar el producto del título: resonancia magnética nuclear (CDCl₃) delta 3,38 (bs, 2, C₂-H), 3,46 (s, 3, C₇-OCH₃), 3,82 (s, 2, CH₂ de cadena lateral), 4,34 (s, 2, C₃-CH₂Cl), 5,04 (s, 1, C₆-H) y 6,8-7,6 (ArH).

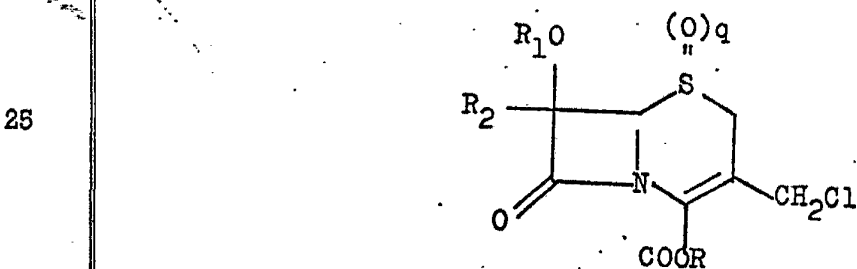
10 EJEMPLO 2 - 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobenzilo

El producto del título se prepara a partir de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobenzilo, de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. resonancia magnética nuclear (CDCl₃) delta 3,52 (s, 5, C₇-OCH₃ más C₂-H), 4,52 (m, 2, C₃-CH₂Cl), 4,61 (s, 2, CH₂ de cadena lateral), 5,10 (s, 1, C₆-H), 5,37 (s, 2, CH₂ de éster), y 6,9-8,2 (ArH).

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

20 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 3-clorometilcefem de fórmula:



donde q es 1 ó 0; R es un grupo protector de ácido carboxílico;

30

1

R₁ es alquilo de C₁-C₆ primario o bencilo; y
R₂ es un grupo amido de la fórmula



5

en donde R₃ es

(a) hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, halometilo, 3-(2-cloro-
fenil)-5-metilisoxazol-4-ilo o 4 amino protegido-
4-carboxibutilo protegido;

10

(b) benciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2,2,2-tricloroetoxi,
butoxi terciario, o 4-metoxibenciloxi;

(c) el grupo -R" en donde R" es 1,4-ciclohexadienilo,
fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes
independientemente seleccionados del grupo que con-
siste de halo, hidroxil protegido, nitro, ciano, tri-
fluorometilo, alquilo de C₁-C₃, y alcoxi de C₁-C₇;

15

(d) un grupo arilalquilo de la fórmula



en donde R" es como se define anteriormente, y m es
0 ó 1;

20

(e) un grupo arilalquilo sustituido de la fórmula



25

en donde R''' es R" como se define anteriormente,
2-tienilo o 3-tienilo, y W es hidroxil protegido o
amino protegido; o

(f) un grupo heteroarilmetilo de la fórmula



30

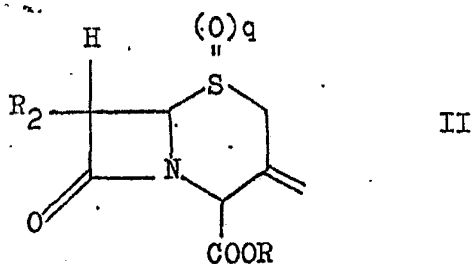
1

en donde R'' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo o 4-isoxazolilo,

5

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

10



15

donde los diferentes símbolos tienen los significados indicados anteriormente, con uno a cinco equivalentes de una base que es una sal de metal alcalino de un alcohol primario C₁-C₇ de fórmula R₁OH, donde R₁ es el definido anteriormente, en presencia de 1 a 5 equivalentes de hipoclorito de butilo terciario, en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura de -80°C a 0°C y, opcionalmente, adicionar un ácido prótico y/o un agente de extinción del halógeno antes de dejar que la masa de reacción se caliente a una temperatura superior a 0°C.

20

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es metilo, butilo terciario, bencilo, 4-metoxibencilo, alcanoiloximetilo C₂-C₆, 2-yodoetilo, 4-nitrobencilo, benzhidrilo, fenacilo, 4-halofenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, tri(alquilo C₁-C₃)-sililo o succinimidometilo.

30

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, donde q es 0.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, donde la base es una sal de litio.

1 5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, donde la base es una sal de litio de metanol o etanol.

5 6. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, donde q, R y R₁ son los definidos en la reivindicación 3 y R₂ es formamido, acetamido, 4- nitrobenziloxicarbonilo, fenilacetamido, fenoxiacetamido o 2-tienilacetamido.

10 7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, donde la reacción se lleva a cabo con tres equivalentes de hipoclorito de butilo terciario y metóxido de litio por equivalente del producto de partida de 3-metilencefema de fórmula (II).

15 8. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, donde se adiciona un ácido prótico antes de que la masa de reacción se deje calentar a una temperatura superior a 0°C.

 9. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8 donde se adiciona un agente de extinción del halógeno antes de que la masa de reacción se deje calentar a una temperatura superior a 0°C;

20 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado en que el agente de extinción del halógeno es un sulfuro de di(alquilo de C₁-C₆), un tri(alquilo de C₁-C₆) fosfito, acetilendicarboxilato de dietilo, éter metilvinílico, éter etilvinílico, acetato de vinilo o una sal de bisulfito, metabisulfito, tiosulfato o ditionito.

25 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar el 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, caracterizado por hacer reaccionar 7-(2-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de benzhidrilo con metóxido de
30

1 litio e hipoclorito de butilo terciario en un disolvente orgánico.

5 12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar el 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo, caracterizado por hacer reaccionar 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo con metóxido de litio e hipoclorito de butilo terciario en un disolvente orgánico.

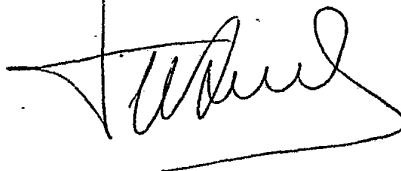
10 13. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-CLOROMETILCEFEM.

15 Todo conforme queda descrito y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de veintiseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 marzo 1.977

20 BERNARDO UNGRIA

p.p.



25

30

