



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 457708	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 11-4-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
678,086	19-4-76	Estados Unidos.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	-----------------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE 3-HIDROXI-METIL-2-CEFEM

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

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

72 INVENTOR (ES)
Gary Allen Koppel y Laurence John Nummy, ambos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

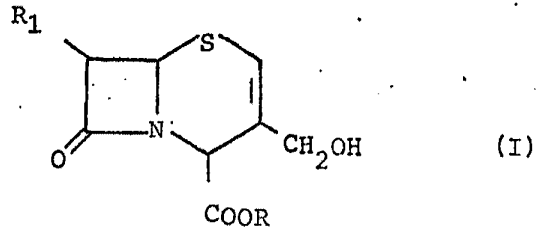
AA

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para
la preparación de 3-hidroximetil-2-cefems por (1) reacción
de un compuesto de 3-halometilcefem con una sal de un ácido
γ- o δ -hidroxicarboxílico y (2) reacción de los γ- o δ-hi
5 droxi-ésteres así obtenidos con un ácido prótico. Los 3-hidro
ximetilcefems obtenidos por el procedimiento de esta inven
ción son útiles intermediarios en la preparación de antibió
ticos de cefalosporina conocidos.

10 Esta invención se refiere a la clase de antibióticos de
cefalosporina. En especial, esta invención se refiere a un
procedimiento para la preparación de compuestos de 3-hidro
ximetil-2-cefem y a ciertos ésteres cefémicos intermedios.

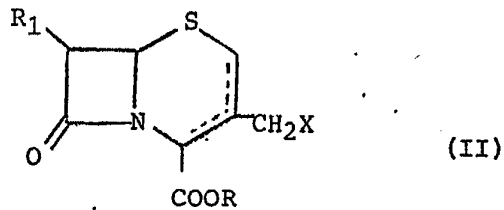
15 Los 3-hidroximetilcefems son conocidos en la técnica de
las cefalosporinas y han demostrado ser útiles intermediarios
para la preparación de muchos compuestos antibióticos cefalos
porínicos afines. Hasta ahora, los 3-hidroximetilcefems han
sido obtenidos generalmente por procedimientos de desesterifi
cación química o enzimática a partir de los correspondientes
20 3-acetoximetilcefems (derivado de cefalosporina C). Así, un
ácido 7-acilamino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico puede
ser tratado con una esterasa derivada de Bacillus subtilis o
con una esterasa de la piel de la naranja para formar el co
rrespondiente ácido 7-acilamino-3-hidroximetil-3-cefem-4-car
boxílico. La preparación y la reconocida utilidad de los 3-
25 hidroximetilcefems, producto del procedimiento de esta inven
ción, ha sido descrita en general en las patentes estadouniden
ses 3.196.151, concedida el 20 de Julio de 1965; 3.218.318,
concedida el 16 de Noviembre de 1965; 3.436.310, concedida el
1 de Abril de 1969 y 3.459.746, concedida el 5 de Agosto de
30 1969.

1 Esta invención proporciona un procedimiento para la pre-
paración de un compuesto de 3-hidroximetil-2-cefem de fór-
mula:

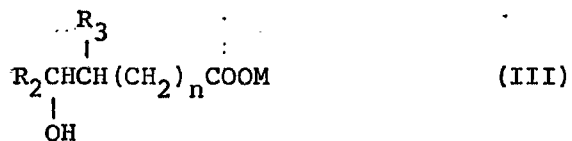


que consiste en:

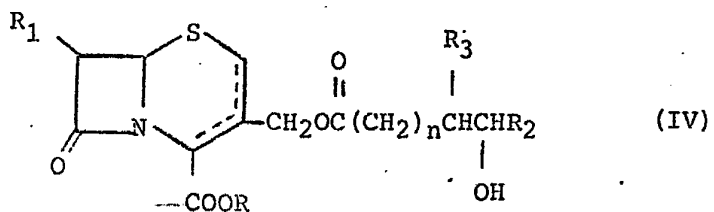
10 (1) hacer reaccionar un compuesto Δ^2 o Δ^3 -3-halometilce-
fem de fórmula:



con 1 a 1,3 equivalentes de una sal de un ácido γ - o δ -hi-
droxicarboxílico de fórmula:



en hexametilfosforamida (HMPA) a una temperatura de -10 a
25°C, para formar una mezcla de los hidroxiésteres 2-cefem y
3-cefem de fórmula:



30

1 y

(2) hacer reaccionar en un disolvente orgánico inerte el producto 2-cefem-hidroxiéster con un ácido prótico con un valor del pK inferior a 4,0; en cuyas fórmulas anteriores,

5

X es cloro, bromo o yodo;

M es un catión metálico alcalino;

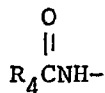
n es 1 o 2;

R es un grupo protector del ácido carboxílico;

10

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, etilo o metilo y

R₁ es un grupo amino de fórmula:



15

donde R₄ es

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

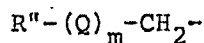
(b) benciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, t-butoxi o 4-metoxibenciloxi;

20

(c) el grupo -R", donde R" es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halo, hidroxil protegido, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₇;

25

(d) un grupo arilalquilo de fórmula:

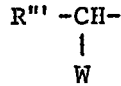


donde R" es el definido anteriormente, Q es O o S y m es 0 o 1;

30

(e) un grupo arilaquilo sustituido de fórmula:

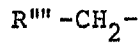
1



5

donde R''' es R" definido anteriormente, 2-tienilo o 3-tienilo y W es hidroxí protegido, carboxi protegido o amino protegido; o

(f) un grupo heteroarilmetilo de fórmula:



donde R''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo y 1-tetrazolilo.

10

En la definición anterior de esta invención, el término "alquilo C₁-C₃" se refiere a metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. El término "halometilo" se refiere a clorometilo, bromometilo o yodometilo. Son ilustrativos de los grupos "alcoxiC₁-C₇" el metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, t-butoxi o ciclohexiloxi.

15

20

Quando en la definición anterior R" representa un grupo fenilo sustituido, R" puede ser un grupo halofenilo monosustituido o disustituido tal como 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorfenilo o 2-fluorfenilo; un grupo hidroxifenilo protegido tal como 4-benciloxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-t-butoxifenilo, 4-tetrahidropiraniioxifenilo, 4-(4-nitrobenciloxi)fenilo, 2-fenaciloxifenilo, 4-benzhidriioxifenilo o 4-tritiloxifenilo; un grupo nitrofenilo como 3-nitrofenilo o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo 4-cianofenilo; un grupo monoalquil- o dialquil-fenilo tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-etilfenilo o 3-n-propilfenilo; un grupo monoalcoxi- o dialcoxi-fenilo, por ejemplo 2,6-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-eto-

25

30

1 xifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-t-butoxifenilo o 3-etoxi-4-
metoxifenilo. Asimismo, R" representa grupos fenilo disusti-
tuídos, donde los sustituyentes pueden ser diferentes, por
ejemplo 3-metil-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-benciloxifenilo,
5 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-metoxifenilo, 3-cloro-4-
nitrofenilo, 2-metil-4-clorofenilo y grupos fenilos disusti-
tuídos similares que contienen sustituyentes diferentes.

El término "amino protegido" empleado en la definición
anterior se refiere a un grupo amino sustituido con uno de
10 los grupos bloqueadores del amino comúnmente empleados, tales
como el grupo t-butoxicarbonilo (t-BOC), el grupo benciloxi-
carbonilo, el grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, el grupo 4-
nitrobenciloxicarbonilo o el grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbo-
nilo. Otros grupos convencionales protectores del amino son
15 los descritos por J.W. Barton en "Protective Groups in Orga-
nic Chemistry", J.F.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York,
N.Y., 1973, capítulo 2, que pueden ser adecuados.

El término "hidroxi protegido" hace referencia a los
grupos fácilmente escindibles formados con un grupo hidroxi-
20 lo, tales como el grupo formiloxi, el grupo cloroacetoxi,
el grupo benciloxi, el grupo benzhidriloxi, el grupo tritil-
oxi, el grupo 4-nitrobenciloxi, el grupo trimetilsililoxi,
el grupo fenaciloxi, el grupo t-butoxi, el grupo metoximetoxi
o el grupo tetrahidropiranioloxi. Otros grupos protectores
25 del hidroxi, incluidos los descritos por C.B. Reese en
"Protective Groups in Organic Chemistry", supra, capítulo 3,
serán considerados también dentro del término "hidroxi pro-
tegido" utilizado aquí.

El término "carboxi protegido" hace referencia a un
30 grupo carboxi que ha sido protegido con uno de los grupos,

1 protectores del ácido carboxílico comúnmente utilizados,
empleados para bloquear o proteger la función ácido carboxí-
lico mientras están teniendo lugar reacciones que implican
a otros centros funcionales del compuesto. Estos grupos car-
5 boxi protegidos se distinguen por su facilidad de escisión
por métodos hidrolíticos o hidrogenolíticos al correspondien-
te ácido carboxílico. Son ejemplos de grupos ésteres protec-
tores del ácido carboxílico los grupos t-butilo, bencilo, 4-
metoxibencilo, alcanoil(C₂-C₆)oximetilo, 4-nitrobencilo, di-
10 fenilmetilo (benzhidrilo), fenacilo, p-halofenacilo, 2,2,2-
tricloroetilo, succinimidometilo, trialquil(C₁-C₃)sililo y
radicales similares formadores de ésteres. Otros grupos con-
vencionales protectores del carboxi, como los descritos por
E. Haslam en "Protective Groups in Organic Chemistry", supra
15 capítulo 5, resultarán adecuados. La naturaleza de estos gru-
pos formadores de éster no es crítica siempre que el éster
particular formado con ellos sea estable bajo las condicio-
nes de reacción descritas más adelante. Los grupos éster pro-
tectores del ácido carboxílico preferidos son t-butilo, 4-me-
20 toxibencilo, benzhidrilo, 4-nitrobencilo y 2,2,2-tricloro-
etilo; los más preferidos son 4-nitrobencilo y 2,2,2-tricloro-
roetilo.

25 En las definiciones anteriores, los grupos protectores
del hidroxilo, del amino y del carboxi, no han sido definidos
exhaustivamente. La función de estos grupos es proteger a
los grupos funcionales reactivos durante la preparación de
los productos deseados y después ser separados sin perturbar
al resto de la molécula. Muchos de estos grupos protectores
son muy conocidos en este campo y el uso de otros grupos
30 igualmente aplicables al procedimiento y a los compuestos de

1 esta invención resultará adecuado. Así, no hay ninguna no-
vedad ni idea inventiva atribuible a los "grupos protectores"
aludidos en esta memoria ni se pretende que la invención sea
limitada por los grupos específicamente descritos aquí.

5 Análogamente, tampoco es crítica para el procedimiento
de esta invención la naturaleza del grupo R_1 de la cadena
lateral. Bajo las condiciones de reacción relativamente suaves,
la cadena lateral amídica permanece inafectada. El procedimiento
de esta invención, por lo tanto, es aplicable a
10 una amplia variedad de 7-acilamino-3-halometilcefems de par-
tida, cuya fuente es detallada más adelante.

Son representativos del grupo acilamino, $R_4 \overset{\text{O}}{\parallel} \text{CNH}-$, defi-
nido anteriormente, los grupos formamido, acetamido, propio-
namido, butiramido, 2-pentenoilamino o 5-t-butoxicarbonil-
15 amino--5-t-butoxicarbonilvaleramido.

Son ilustrativos del grupo acilamido particular,
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$
 $R''\text{CNH}-$, los grupos benzamido, 2,6-dimetoxibenzamido, 4-clo-
robenzamido, 4-metilbenzamido, 3,4-diclorobenzamido, 4-ciano-
20 benzamido, 3-bromobenzamido o 3-nitrobenzamido.

Son ilustrativos del grupo acilamino, $R_4 \overset{\text{O}}{\parallel} \text{CNH}-$, cuando
 R_4 es un grupo de fórmula $R''(\text{Q})_m \text{CH}_2-$ y m es 0, los grupos
ciclohexa-1,4-dienilacetamido, fenilacetamido, 4-clorofenil-
acetamido, 3-metoxifenilacetamido, 3-cianofenilacetamido,
25 3-metilfenilacetamido, 4-bromofenilacetamido, 4-etoxifenil-
acetamido, 4-nitrofenilacetamido o 3,4-dimetoxifenilaceta-
mido y, cuando m es 1 y Q es 0, son grupos acilamino repre-
sentativos los grupos fenoxiacetamido, 4-cianofenoxiacetami-
do, 4-clorofenoxiacetamido, 3,4-diclorofenoxiacetamido, 2-
30 clorofenoxiacetamido, 4-metoxifenoxiacetamido, 2-etoxifeno-
xiacetamido, 3,4-dimetilfenoxiacetamido, 4-isopropilfenoxi-

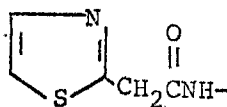
1 acetamido y grupos fenoxiacetamido sustituidos similares y
cuando m es 1 y Q es S, son grupos acilamino representativos
de los grupos feniltioacetamido, 2,5-diclorofeniltioacetami-
do, 4-bromofeniltioacetamido, 4-metoxifeniltioacetamido, 3-
5 nitrofeniltioacetamido, 4-toliltioacetamido y grupos fenil-
tioacetamido sustituidos similares.

Son ilustrativos de los grupos acilamino, cuando R₄ es
un grupo arilalquilo sustituido de fórmula $R^m-\underset{\substack{| \\ W}}{CH}-$ y W es
10 hidróxido protegido, los grupos 2-formiloxi-2-fenilacetamido,
2-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamido, 2-(4-nitrobenciloxi)-
2-(3-clorofenil)acetamido, 2-cloroacetoxi-2-(4-metoxifenil)-
acetamido, 2-benciloxi-2-fenilacetamido, 2-trimetilsililoxi-
2-(4-clorofenil)acetamido o 2-benzhidriloxi-2-fenilacetami-
15 do. Son representativos de estos grupos cuando W es amino
protegido los grupos 2-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-
(2-tienil)acetamido, 2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-2-
fenilacetamido, 2-cloroacetamido-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-
acetamido, 2-(4-metoxibenciloxicarbonilamino)-2-(4-metoxife-
20 nil)acetamido, 2-benzhidriloxicarbonilamino-2-(3-tienil)ace-
tamido o 2-(1-carbometoxi-2-propenil)amino-2-fenilacetamido.

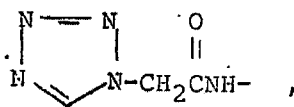
Son representativos de los grupos acilamino $R^m-\overset{\substack{O \\ ||}}{CH}CNH-$,
25 cuando W es un grupo carboxi protegido, los grupos 2-bencil-
oxicarbonil-2-fenilacetamido, 2-t-butoxicarbonil-2-fenilace-
tamido, 2-(4-nitrobenciloxicarbonil)-2-(2-tienil)acetamido,
2-benzhidriloxicarbonil-2-(4-clorofenil)acetamido o 2-(4-me-
toxibenciloxicarbonil)-2-fenilacetamido.

30 Son ilustrativos del grupo acilamino $R_4-\overset{\substack{O \\ ||}}{CNH}-$, cuando R₄

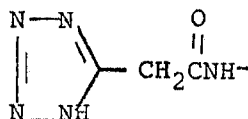
1 es un grupo heteroarilmetilo de fórmula $R'''-CH_2-$, los grupos 2-tienilacetamido, 3-tienilacetamido, 2-furilacetamido, un grupo 2-tiazolilacetamido de fórmula:



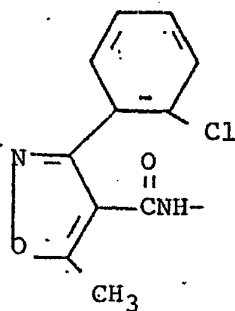
un grupo 1-tetrazolilacetamido de fórmula:



o un grupo 5-tetrazolilacetamido de fórmula:



20 R_1 también puede ser un grupo 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilamido de fórmula:



30 Las cadenas laterales más preferidas para los fines de esta invención son formamido, acetamido, fenilacetamido, fenoxiacetamido y 2-tienilacetamido. Estas cadenas laterales son preferidas solamente porque los 3-halometilcefems de partida que contienen dichas cadenas laterales son más fácilmente asequibles.

En general, el procedimiento de esta invención se diri-

1 ge a la preparación de compuestos de 3-hidroximetil-2-cefem
a partir de los correspondientes 3-halometicefems, mediante
un proceso en dos etapas que comprende: (1) el desplazamiento
5 nucleofílico del sustituyente 3'-halo con una sal metálica
alcalina de un ácido γ - o δ -hidroxicarboxílico y (2)
la formación de lactona intramolecular inducida por un ácido
prótico a partir de los γ - o δ -hidroxiésteres resultantes
con la consiguiente liberación del 3-hidroximetilcefem.

10 En esencia, la primera etapa del procedimiento es un
proceso de esterificación, es decir, una esterificación de
un ácido γ - o δ -hidroxicarboxílico mediante la reacción de
su sal metálica alcalina con un haluro de alquilo, aquí un
3-halometilcefem. Este tipo de proceso de esterificación ha
sido descrito en la bibliografía química (J.E. Shaw, D.C.
15 Kunerth, y J.J. Sherry, Tetrahedron Letters, 689 (1973)).

Como se ha indicado anteriormente, pueden emplearse
como materiales de partida para el procedimiento de esta in-
vención tanto los 3-halometil-2-cefems como los 3-halometil-
20 3-cefems; la reacción de cualquiera de los isómeros con las sa-
les de ácidos γ - o δ -hidroxicarboxílicos antes descritas da
lugar a la formación, en las condiciones de este procedimien-
to, de una mezcla de los correspondientes 2-cefem y 3-cefem-
 γ - o δ -hidroxiésteres, que pueden ser separados por cromato-
grafía.

25 La preparación de los 3-halometilcefems, que son los
materiales de partida para el procedimiento de esta invención,
ha sido bien documentada en el campo de las cefalosporinas.
Estos compuestos se obtienen por halogenación alílica de las
correspondientes desacetoxicefalosporinas (patente estadouni-
30 dense 3.658.799). Más recientemente se han preparado 3-halo-

1 cefems por escisión de 3-acetoximetil y 3-carbamoiloximetil-
cefems con ácidos halohídricos. { S. Karady, T.Y. Cheng, S.H.
Pines y M. Sletzinger, Tetrahedron Letters, 30, 2625 (1974) }

5 Son ilustrativos de los 3-halometilcefems adecuados
como materiales de partida para el procedimiento de esta in-
vención los siguientes:

7-fenilacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de benz-
hidrilo,

10 7-formamido-3-clorometil-2-cefem-4-carboxilato de 4'-nitroben-
cilo,

7-(2,5-diclorofeniltioacetamido)-3-yodometil-2-cefem-4-car-
boxilato de 2',2',2'-tricloroetilo,

7-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-bromometil-3-cefem-4-car-
boxilato de 4'-metoxibencilo,

15 7-{2-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-fenilacetamido}-3-clo-
rometil-2-cefem-4-carboxilato de t-butilo,

7-(2-tienilacetamido)-3-yodometil-2-cefem-4-carboxilato de
bencilo,

20 7-fenoxiacetamido-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de tri-
metilsililo,

7-{2-(4-nitrobenciloxicarbonil)-2-fenilacetamido}-3-bromome-
til-2-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo,

7-benciloxicarbonilamino-3-clorometil-2-cefem-4-carboxilato
de benzhidrilo,

25 7-benzamido-2-clorometil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

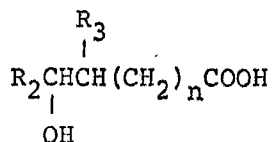
7-acetamido-3-bromometil-2-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxi-
bencilo y

30 compuestos 3-clorometil-, 3-bromometil- y 3-yodometil-2 o 3-
cefémicos similares.

Los bromometilcefems son una clase preferida de materia

1 les de partida.

Las sales metálicas alcalinas que pueden emplearse en este procedimiento son las sales de sodio, potasio y litio de los ácidos γ - o δ -hidroxicarboxílicos de fórmula:



donde R_2 , R_3 y n son los definidos anteriormente.

Son ilustrativas de estas sales metálicas alcalinas adecuadas las siguientes:

- 10
- 4-hidroxibutanoato sódico,
 - 4-hidroxibutanoato potásico,
 - 3-metil-4-hidroxibutanoato de litio,
 - 4-hidroxipentanoato de litio,

15

 - 3-metil-4-hidroxipentanoato sódico,
 - 4-hidroxihexanoato potásico,
 - 3-metil-4-hidroxihexanoato sódico,
 - 3-etil-4-hidroxihexanoato sódico,
 - 3-hidroximetilpentanoato potásico,

20

 - 5-hidroxipentanoato de litio,
 - 5-hidroxipentanoato sódico,
 - 4-metil-5-hidroxipentanoato potásico,
 - 4-metil-5-hidroxihexanoato sódico,
 - 4-metil-5-hidroxiheptanoato de litio,

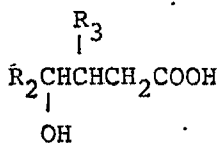
25

 - 5-hidroxihexanoato sódico,
 - 5-hidroxiheptanoato potásico y
 - 4-etil-5-hidroxiheptanoato sódico.

Las sales preferidas son las de metales alcalinos de los ácidos γ -hidroxicarboxílicos de fórmula:

30

1



5

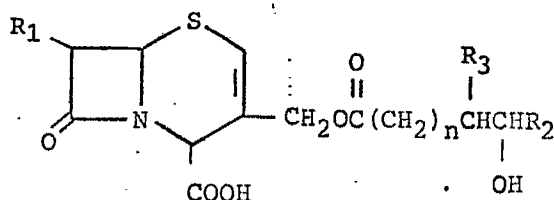
Las más preferidas son las sales metálicas alcalinas del ácido 4(γ)-hidroxibutanoico.

10

Típicamente, la primera etapa del procedimiento de esta invención se lleva a cabo agregando una suspensión de 1,1 equivalentes (por equivalente de 3-halometilcefem) de la sal del ácido γ- o δ-hidroxicarboxílico en hexametilfosforamida a una solución del 3-halometilcefem en hexametilfosforamida, a la temperatura del baño de hielo. El progreso de la reacción se sigue por cromatografía comparativa en capa fina y, una vez completada la reacción, típicamente al cabo de 1 a 2 horas, se aísla y purifica por procesos convencionales de laboratorio el producto cefem-γ- o δ-hidroxiéster. El producto intermedio en este procedimiento, un compuesto 2-cefem de fórmula:

15

20



25

puede ser separado del correspondiente compuesto 3-cefem por cromatografía en columna. Habitualmente, sin embargo, se utiliza la mezcla de 2-cefem- y 3-cefem-hidroxiésteres resultantes de la primera etapa de este procedimiento sin separación como materiales de partida para la segunda etapa.

30

Son representativos de los 2-cefem-hidroxiésteres intermedarios en este procedimiento los siguientes:

7-acetamido-3-(4-hidroxihexanoiloximetil)-2-cefem-4-carboxi-

1

lato de 4'-nitrobencilo,

7-feniltioacetamido-3-(3-metil-4-hidroxihexanoiloximetil)-2-
cefem-4-carboxilato de benzhidrilo,

5

7-(2-tienilacetamido)-3-(4-hidroxi-butanoiloximetil)-2-cefem-
4-carboxilato de t-butilo,

7-[2-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-fenilacetamido]-3-(4-
etil-5-hidroxiheptanoiloximetil)-2-cefem-4-carboxilato
de 4'-metoxibencilo,

10

7-fenilacetamido-3-(5-hidroxihexanoiloximetil)-2-cefem-4-car-
boxilato de 2',2',2'-tricloroetilo,

7-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-(5-hidroxi-pentanoiloxi-
metil)-2-cefem-4-carboxilato de bencilo,

7-(4-metoxibenciloxicarbonilamino)-3-(3-hidroxi-metilpentanoil-
oximetil)-2-cefem-4-carboxilato de succinimidometilo,

15

7-fenoxiacetamido-3-(5-hidroxiheptanoiloximetil)-2-cefem-4-
carboxilato de benzhidrilo,

7-(2-t-butoxicarbonil-2-fenilacetamido)-3-(4-hidroxi-butanoil-
oximetil)-2-cefem-4-carboxilato de t-butilo,

20

7-acetamido-3-(3-etil-4-hidroxihexanoiloximetil)-2-cefem-4-
carboxilato de fenacilo,

7-(4-clorofenoxiacetamido)-3-(4-hidroxi-pentanoiloximetil)-2-
cefem-4-carboxilato de 4'-clorofenacilo y

7-fenilacetamido-3-(4-hidroxi-butanoiloximetil)-2-cefem-4-
carboxilato de 4'-nitrobencilo.

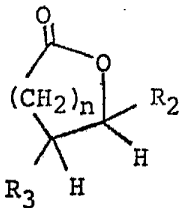
25

En la segunda etapa del procedimiento de esta invención,
el 2-cefem- γ - o δ -hidroxiéster intermedio se hace reaccionar
con un ácido prótico con un pK inferior a 4,0 para provocar
una ciclación intermolecular del radical hidroxiéster. Ello
da lugar a la formación del producto 2-hidroxi-metil-2-cefem
de este procedimiento y, como subproducto, una γ - o δ -lac-

30

1

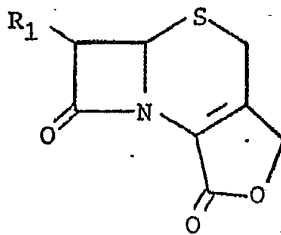
tona representada por la fórmula:



5

10

Aunque el radical hidroxiéster de los 3-cefem-hidroxiésteres correspondientes experimenta una lactonización similar cuando se hace reaccionar con un ácido prótico con un pK inferior a 4,0, los compuestos de 3-hidroximetil-3-cefem resultantes se lactonizan más bajo las condiciones ácidas de este procedimiento para formar lactonas de fórmula:



15

20

25

Por lo tanto, como el material de partida para la segunda etapa de este procedimiento es típicamente una mezcla de 2-cefem- y 3-cefem-hidroxiésteres, el producto resultante de la lactonación inducida por ácido de la etapa 2 es frecuentemente una mezcla de un 3-hidroximetil-2-cefem y la correspondiente 3-cefem-lactona. El 3-hidroximetil-2-cefem deseado puede ser aislado y purificado empleando procedimientos convencionales como cristalización fraccionada y cromatografía.

30

La forma particular de realizar la segunda etapa del procedimiento de esta invención no constituye un aspecto crítico de la misma. Solamente es necesario que el cefem-hidroxiéster intermedio se ponga en contacto con un ácido pró-

1 tico con un pK inferior a 4,0. Puede emplearse cualquier
procedimiento de laboratorio convencional para conseguir el
contacto deseado del ácido prótico con el cefem-hidroxiéster
de sustrato. En el caso más frecuente, una reacción induci-
5 da por ácido como la lactonación de este procedimiento se
lleva a cabo agregando un ácido adecuado a una solución del
sustrato en un disolvente inerte. Así, típicamente, la lac-
tonación inducida por el ácido prótico de este procedimiento
se realiza agregando el cefem-hidroxiéster a una solución de
10 un ácido prótico adecuado en un disolvente inerte.

Los ácidos próticos adecuados son los ácidos próticos
orgánicos e inorgánicos con un pK inferior a 4. Son ilustra-
tivos el ácido fórmico; los ácidos haloacéticos como ácido
cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético o
15 ácido trifluoroacético; ácido metanosulfónico, ácido tri-
fluormetanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácidos sul-
fónicos orgánicos similares y ácidos inorgánicos como ácido
clorosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido
fosfórico.

20 Como medio para la etapa de lactonación de este proce-
dimiento puede utilizarse uno cualquiera entre una amplia
variedad de disolventes orgánicos inertes. Por el término
"disolvente orgánico inerte" se entiende un disolvente orgá-
nico que, en las condiciones del proceso, no interviene en
25 ninguna reacción apreciable con las sustancias reaccionantes
ni con los productos. Los disolventes adecuados son, por ejem-
plo, hidrocarburos aromáticos como benceno, clorobenceno,
tolueno, etilbenceno o xileno; hidrocarburos alifáticos halo-
genados como cloroformo, cloruro de metileno, tetracloruro
30 de carbono, 1,2-dicloroetano (cloruro de etileno), 1,1,2-tri-

1 cloroetano o 1,1-dibromo-2-cloroetano; nitrilos alifáticos
como acetonitrilo o propionitrilo; ésteres como acetato de
etilo o acetato de butilo; éteres con 1,4-dioxano, tetrahi-
drofurano, éter dietílico o dimetoxietano; amidas como N,N-
5 dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil-
fosfórica (HMPA) y disolventes similares. Los hidrocarburos
alifáticos halogenados constituyen una clase preferida de
disolventes para emplear en este procedimiento.

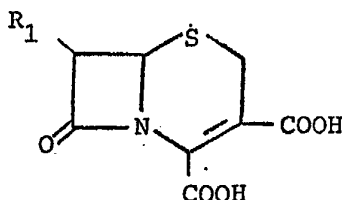
10 Debe observarse que la segunda etapa de este procedi-
miento también puede realizarse disolviendo el substrato de
cefem-hidroxiéster en uno de los disolventes antes descri-
tos o en una mezcla de los mismos y después mezclando o sus-
pendiendo la solución resultante con una solución acuosa de
15 un ácido adecuado hasta que la lactonación (formación de 3-
hidroximetil-2-cefem) es completa.

El progreso de la reacción se sigue por cromatografía
comparativa en capa fina. El tiempo necesario para completar
la reacción depende de la temperatura de reacción, del pK
del ácido empleado, del disolvente y de la naturaleza del
20 substrato de cefem-hidroxiéster particular. Habitualmente la
reacción es completa en 1 a 8 horas.

Los compuestos de 3-hidroximetil-2-cefem producidos del
procedimiento de esta invención son útiles como intermedia-
rios en la preparación de antibióticos. Por ejemplo, los 3-
25 hidroximetil-2-cefems pueden convertirse en los correspon-
dientes ácidos 7-acilamino-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-car-
boxílicos de acuerdo con el procedimiento descrito en la pa-
tente estadounidense 3.905.963, concedida el 16 de Septiembre
de 1975. Alternativamente, los 3-hidroximetil-2-cefems prepa-
30 rados de acuerdo con este procedimiento pueden ser empleados

1 como materiales de partida en la preparación de los ácidos 7-
acilamino-3-carboxi-3-cefem-4-carboxílicos de fórmula:

5



y sus derivados, como se describe en la patente estadounidense
se 3.953.436, concedida el 27 de Abril de 1976.

10

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar esta inven-
ción pero no se pretende en modo alguno que sean limitativos
de su alcance. En los ejemplos que siguen, se obtuvieron los
espectros de resonancia magnética nuclear sobre un espectró-
metro Varian Associates T-60, empleando tetramétilsilano como
patrón de referencia. Los desplazamientos químicos están expre-
sados en valores δ en partes por millón (ppm) y las constantes
de acoplamiento (J) están expresadas en ciclos por segundo.

15

EJEMPLO 1

20

7-(2-Tienilacetamido)-3-(4-hidroxi-butanoiloximetil)-2-cefem-4-
carboxilato de benzhidrilo

25

A una solución de 2,24 g (3,8 milimoles) de 7-(2-tienil-
acetamido)-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo
en 20 ml de hexametilfosforamida (HMPA) a 0°C, bajo nitrógeno,
se añade una suspensión de 0,530 g (4,2 milimoles) de 4-hidro-
xibutanoato sódico en 25 ml de HMPA. Después de agitar durante
hora y media, se agrega acetato de etilo y la solución resul-
tante se lava cinco veces con agua y después con salmuera y
se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación a se-
quedad a vacío se obtienen 2,12 g de producto que se combina
con el de una reacción idéntica realizada a escala de 1 mili-

30

1 mol. Los productos combinados se cromatografían en una columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo 1:2 para dar 293 mg de una mezcla del producto del título y el correspondiente compuesto 3-cefem. Para el producto del título:

5 RMN (CDCl₃) δ : 1,7-2,6 (m, 4, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,55

(m, 2, CH_2OH), 3,83 (s, 2, CH₂ de la cadena lateral), 4,63 (ancho, 1, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 5,0 (s, 1, C₄-H), 5,23 (d, 1, J = 4 Hz, C₆-H), 5,58 (dd, 1, J = 4 y 8 Hz, C₆-H); 6,42 (s ancho, 1, C₂-H), 6,95 (s, 1, CH del éster) y 7,36 (m, 13, tienil + ArH).

10 EJEMPLO 2.

7-(2-Tienilacetamido)-3-hidroximetil-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

15 (A) A 100 ml de una solución de ácido trifluoracético en cloruro de metileno (0,297 ml de ácido trifluoracético en 125 ml de cloruro de metileno) a 0°C se añaden 1,048 g de una mezcla de 7-(2-tienilacetamido)-3-(3-hidroxibutanoiloximetil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo y el correspondiente compuesto 3-cefem. Al cabo de 6 horas se agrega una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente. Se separa la capa orgánica, se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a vacío a sequedad. La espuma así obtenida se disuelve en cloruro de metileno; cristalizan 59 mg de lactona del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (el producto derivado del 3-cefem de partida) y se filtra. El filtrado se concentra a vacío y se enfría. Se obtienen otros 209 mg de lactona, mezclados con algo del pro

20

25

30

ducto del título. Por evaporación a vacío a sequedad de la solución resultante se obtienen 680 mg del producto del título.

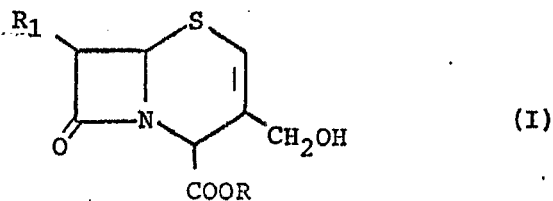
RMN (acetona D-6) : δ 3,85 (s, 2, CH₂ de la cadena lateral); 4,17 (s, 2, -CH₂OH), 5,25 (d, 1, J = 4,5 Hz, C₆-H), 5,54 (dd, 1, J = 4,5 y 8,0 Hz, C₇-H), 6,40 (s ancho, 1, C₂-H), 6,95 (s, 1, CH del éster), 7,32 (m, 13, tienil + ArH) y 8,04 (d, 1, J = 8,0 Hz, NH de la cadena lateral).

(B) A 1 ml de una solución de ácido fórmico en cloruro de metileno (0,076 ml de ácido fórmico en 250 ml de cloruro de metileno), a la temperatura ambiente, se añaden 10 mg de una mezcla de 7-(2-tienilacetamido)-3-(3-hidroxi-butiroximetil)-2-cefem-4-carboxilato de benzhidrido y el correspondiente compuesto 3-cefem. El progreso de la reacción se sigue por cromatografía comparativa en capa fina. La reacción transcurre más lentamente pero da esencialmente los mismos resultados que con el ácido trifluoracético en (A).

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

REIVINDICACIONES

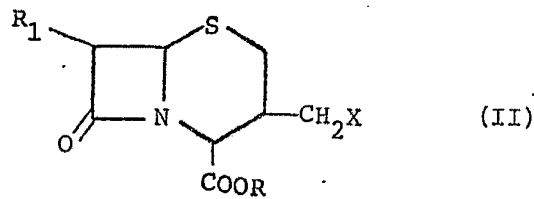
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 3-hidroximetil-2-cefem de fórmula:



caracterizado por:

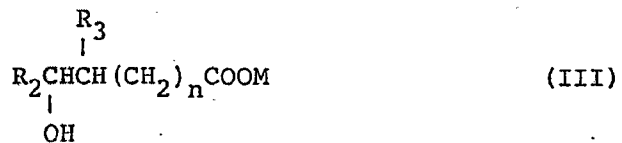
(1) hacer reaccionar un compuesto Δ^2 o Δ^3 -3-halo-metilcefem de fórmula:

1



5

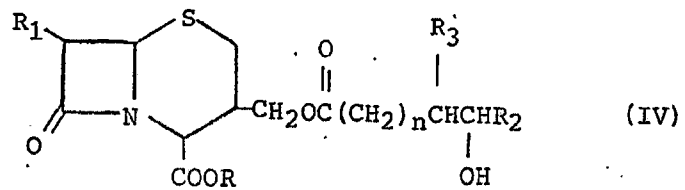
con 1 a 1,3 equivalentes de una sal de un ácido γ - o δ -hidroxicarboxílico de fórmula:



10

en hexametilfosforamida (HMPA), a una temperatura de -10 a 25°C, para formar una mezcla de los 2-cefem- y 3-cefem-hidroxiésteres de fórmula:

15



y

20

(2) hacer reaccionar en un disolvente orgánico inerte el producto 2-cefem-hidroxiéster con un ácido prótico con un pK de 4,0 aproximadamente; donde en las fórmulas anteriores:

25

X es cloro, bromo o yodo;

M es un catión metálico alcalino;

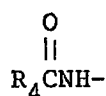
n es 1 o 2;

R es un grupo protector del ácido carboxílico;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, etilo o metilo y

R₁ es un grupo amido de fórmula

30



donde R₄ es

1

(a) hidrógeno, alquilo C₁-C₃, 3-(2-clorofenil)-5-metil-
isoxazol-4-ilo o 4-amino protegido-4-carboxibutilo
protegido;

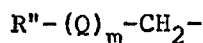
5

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

10

(c) el grupo -R", donde R" es 1,4-ciclohexadienilo, fe-
nilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes
independientemente seleccionados entre el grupo for-
mado por halo, hidroxil protegido, nitro, ciano, tri-
fluormetilo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₇;

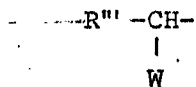
(d) un grupo arilalquilo de fórmula



donde R" es el definido anteriormente, Q es O o S y
m es 0 o 1;

15

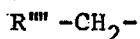
(e) un grupo arilalquilo sustituido de fórmula



donde R''' es R" definido anteriormente, 2-tienilo o
3-tienilo y W es hidroxil protegido, carboxil protegi-
do o amino protegido; o

20

(f) un grupo heteroarilmetilo de fórmula



donde R'''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tia-
zolilo, 5-tetrazolilo y 1-tetrazolilo.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
caracterizado porque R es t-butilo, bencilo, 4-metoxibenci-
lo, alcanoil(C₂-C₆)oximetilo, 4-nitrobencilo, difenilmetilo
(benzhidrilo), fenacilo, 4-halofenacilo, 2,2,2-tricloroetilo,
succinimidometilo y trialquil(C₁-C₃)sililo.

30

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1

1

o 2, caracterizado porque se emplea una sal metálica alcalina de un ácido γ -hidroxicarboxílico.

5

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque se emplea una sal metálica alcalina del ácido γ -hidroxibutanoico.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_1 es formamido, acetamido, fenilacetamido, fenoxiacetamido o 2-tienilacetamido.

10

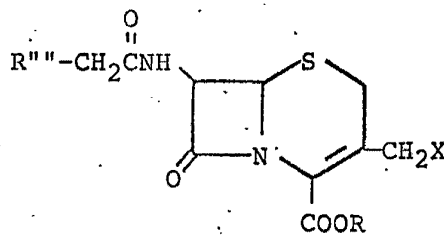
6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el ácido empleado en la segunda etapa es ácido fórmico, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluormetanosulfónico; ácido clorosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico.

15

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque X es bromo.

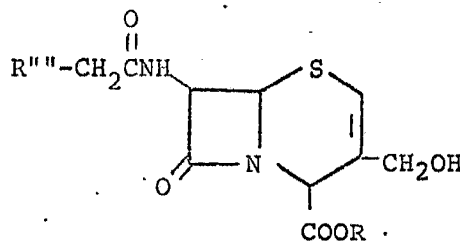
8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula

20



25

se convierte en un compuesto de fórmula



30

