



ESPAÑA

ES	11 21	NUMERO 484.320	AT
	22	FECHA DE PRESENTACION 20-9-1979	

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

**ADUCION**

30 31 37675/78	32 21-9-1978	33 Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/60 // A61K31/545	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
34 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CEFALOSPORINAS"		
37 SOLICITANTE (SI) GLAXO GROUP LIMITED (3.131-079 GE 241)		
38 DOMICILIO DEL SOLICITANTE Clarges House, 6-12 Clarges Street, Londres W1Y 8DH, Inglaterra		
39 INVENTOR (SI) Stuart Bruce Laing y Gordon Gad Weingarten		
40 TITULAR (SI)		
41 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.920)		

jg<sup>a</sup>

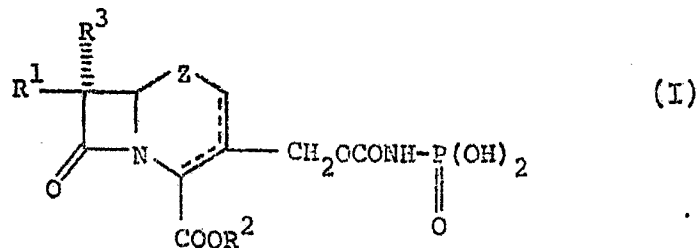
**POOR  
QUALITY**

Este invento se refiere a la preparación de compuestos de cefalosporina sustituidos en la posición 3 por un grupo fosfonocarbamoiloximetilo.

Los compuestos de cefalosporina de esta memoria se denominan sistemáticamente con referencia al "cefam" según J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400; el término "cefam" se refiere a la estructura de cefam básica con un enlace doble.

La solicitud de la patente del Reino Unido Nº 7912215 describe antibióticos de cefalosporina que se caracterizan porque contienen un grupo fosfonocarbamoiloximetilo (o "dihidroxifosforilcarbamoiloximetilo") en la posición 3. Estos compuestos de cefalosporina muestran actividad antibacteriana in vivo frente a una gama de organismos gram-positivos y gram-negativos. Estos compuestos pueden convertirse fácilmente en 3-carbamoiloximetil-cefalosporinas que muestran por sí mismas actividad antibiótica.

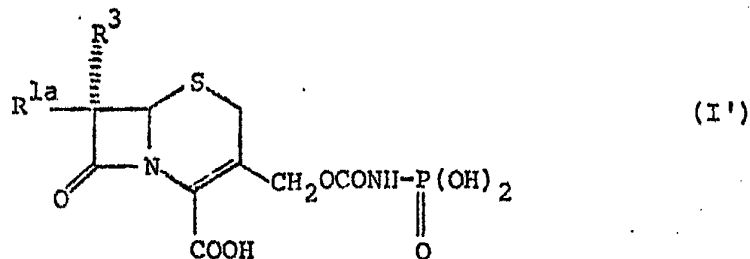
En particular, la solicitud de patente del Reino Unido Nº 7912215 describe los compuestos de 3-fosfonocarbamoiloximetil-cefalosporina de fórmula:



En la que R<sup>1</sup> representa un grupo amino protegido (por ejemplo un grupo acilamido, convenientemente uno que contiene 1-40, por ejemplo 1-20 átomos de carbono, o un precursor); R<sup>2</sup> representa hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo

(por ejemplo el residuo que forma éster de un alcohol, fe-  
 nol, silanol o estammanol, siendo preferiblemente el resi-  
 duo uno que pueda desdoblarse fácilmente en una última eta-  
 pa);  $R^3$  representa hidrógeno o un grupo alcohilo inferior  
 5 (por ejemplo de  $C_{1-4}$ ), alcohilitio o alcoxi por ejemplo un  
 grupo metoxi; Z es  $\geq S$  ó  $\geq S \rightarrow O$  ( $\alpha$ - ó  $\beta$ -); y la línea  
 de puntos que une las posiciones 2, 3 y 4 de la molécula  
 indica que los compuestos pueden ser compuestos cef-2-em o  
 cef-3-em y sus sales.

10 Los compuestos preferidos descritos en la solici-  
 tud antes mencionada pueden estar representados por la fór-  
 mula

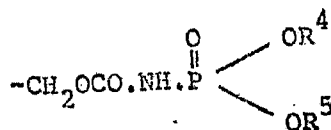


(en la que  $R^{1a}$  represente un grupo acilamido, convenientemen-  
 20 te uno que contiene 1 a 40, por ejemplo 1 a 25 átomos de -  
 carbono; y  $R^3$  es como se ha definido antes) y sus derivados  
 no tóxicos.

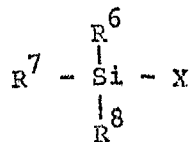
Se ha descubierto ahora un nuevo procedimiento  
 para preparar compuestos de cefalosporina que tengan un -  
 25 grupo fosfonocarbamoiloximetilo ( $CH_2OCONH-P(O)(OH)_2$ ) en la  
 posición 3, por ejemplo, del tipo descrito en dicha soli-  
 cidad de patente, que comprende tratar un compuesto 3-(fos-  
 foril disustituido)-carbamoiloximetilo correspondiente con  
 un reaccionante de sililo, seguido por hidrólisis para for-  
 30 mar un compuesto de 3-fosfonocarbamoiloximetilo. Una venta

ja particular del nuevo procedimiento del invento es que la hidrólisis del grupo fosforilo disustituido puede efectuarse en condiciones muy suaves que pueden evitar una eliminación no deseada de otros grupos lábiles presentes en la molécula de cefalosporina.

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto del presente invento se proporciona un procedimiento para la preparación de cefalosporinas que tienen un grupo fosfonocarbanoiloximetilo en la posición 3, que comprende hacer reaccionar una cefalosporina que tiene en la posición 3 un grupo de la fórmula:



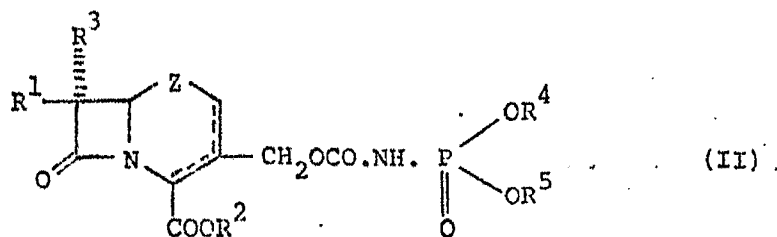
en la que  $R^4$  y  $R^5$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcoholo (preferiblemente un alcoholo inferior ( $C_{1-3}$ ), por ejemplo metilo o etilo), aralcoholo, alicíclico o arilo, o  $R^4$  y  $R^5$  forman juntos un grupo divalente con al menos 3 átomos de carbono que unen los átomos de oxígeno con un compuesto de fórmula



(en la que  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcoholo (preferiblemente un alcoholo inferior ( $C_{1-3}$ ), por ejemplo metilo o etilo), aral-

colilo, alicíclico o arilo, o dos cualquiera de  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  forman juntos un grupo divalente que contiene al menos 3 átomos de carbono; y X representa un átomo de cloro, bromo o yodo) seguido de hidrólisis.

De acuerdo con una realización preferida del presente invento se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) (como se ha definido antes) y sus sales que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



(en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Z y la línea de puntos son como se han definido antes) con un compuesto de fórmula



(en la que  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y X son como se han definido antes) seguido de hidrólisis; después de lo cual se llevan a cabo, si es necesario y/o se desea en cada caso, cualquiera de las reacciones siguientes, en cualquier serie apropiada:

(i) conversión de un isómero  $\Delta^2$  en un isómero  $\Delta^3$  descado,

(ii) reducción de un producto de sulfóxido de cefalosporina para proporcionar el sulfuro correspondiente,

- (iii) conversión de un precursor para un grupo acilamido deseado en dicho grupo, por ejemplo por eliminación de un grupo protector, y
- (iv) separación de cualquier grupo de bloques de carboxilo o cualquiera de los grupos protectores de hidroxilo o amino, y finalmente recuperación del compuesto deseado de fórmula I, si es necesario después de la separación de los isómeros, y si se desea, después conversión del compuesto en su sal.

El procedimiento del presente invento puede emplearse para la preparación de los compuestos antes definidos de fórmula general (I') y sus derivados no tóxicos, que son los preferidos.

La expresión "no tóxico" tal como se aplica a los derivados de los compuestos de fórmula (I') significa los derivados que son fisiológicamente aceptables en las justificaciones a las que se administran. Dichos derivados pueden incluir, por ejemplo, sales, l-óxidos y solvatos, por ejemplo hidratos, del compuesto de fórmulas (I') y cuando es apropiado sus combinaciones.

Debe apreciarse que todas las fórmulas de cefalosporina de la presente memoria son fórmulas en esqueleto y se pretende abarcar compuestos análogos muy afines tales como 2-metil, 2-metileno y 2,2-dimetil-cefalosporinas.

La reacción del compuesto de cefalosporina de fórmula (II) con el reaccionante de sililo de fórmula (III) se efectúa preferiblemente a una temperatura en el intervalo de  $-50^{\circ}\text{C}$  a  $+100^{\circ}\text{C}$ , ventajosamente cuando X en el compuesto de fórmula (III) es bromo de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $+25^{\circ}\text{C}$ . Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio de

5 disolvente inerte que comprende por ejemplo un hidrocarburo (por ejemplo benceno), hidrocarburo clorado (por ejemplo dicloruro de metileno), éter (por ejemplo tetrahidrofurano) o éster (por ejemplo acetato de etilo). Pueden también emplearse mezclas de disolventos, por ejemplo que comprenden dos o más de los disolventes antes descritos. Cuando el compuesto de fórmula (II) contiene una función sensible a los ácidos, tal como un grupo oxima sin que puede isomerizarse al correspondiente isómero anti, la reacción de este compuesto con el reactivo de sililo se efectúa preferiblemente en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno que no origina isomerización o lactonización en el anillo de cefalosporina, por ejemplo una base, por ejemplo piridina o uno de sus derivados básicos; o un eliminador ácido neutro, por ejemplo una sililamida tal como N-trimetilsililacetamida, N-trimetilsililtrifluoroacetamida o N,N-bis-(trimetilsilil)acetamida, un sililuretano tal como trimetilsililuretano o un oxirano tal como óxido de etileno o D,L-metiloxirano. Se prefiere trimetilsililuretano.

10

15

20 En la reacción anterior, se prefiere un exceso molar del compuesto de fórmula (III). Cuando se emplean como materiales de partida compuestos de fórmula (II) en la que  $R^2$  es un grupo de bloqueo de carboxilo, se emplean preferiblemente de 1 a 3 moles del compuesto de fórmula (III) por mol de dicho compuesto de fórmula (II). Cuando se emplean como materiales de partida compuestos de fórmula (II) en los que  $R^2$  es hidrógeno, se emplean preferiblemente de 2 a 6 moles del compuesto de fórmula (III) por mol de dicho compuesto de fórmula (II). El aceptor de haluro de hidrógeno antes mencionado se emplea preferiblemente

25

30

en una cantidad equimolar con el compuesto de fórmula (III).

Un compuesto de fórmula (III) en la que X es bromo o yodo para empleo en el procedimiento del invento puede formarse, si se desea, in situ empleando un compuesto de fórmula (III) en la que X es cloro junto con una sal bromuro o yoduro de un metal alcalino (por ejemplo litio, sodio o potasio).

Ejemplos de los grupos  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  antes definidos incluyen grupos alcohilo de  $C_{1-4}$ ; bencilo o feniltilo, ciclohexilo o ciclopentilo; o fenilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (III) para empleo en el procedimiento de acuerdo con el presente invento incluyen aquellos en los que al menos uno de los grupos  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es metilo y en los que X es bromo, siendo un compuesto de fórmula (III) particularmente preferido el bromuro de trimetilsililo.

Los compuestos de fórmula (II) particularmente preferidos incluyen aquellos en los que al menos uno de los grupos  $R^4$  y  $R^5$  es metilo o etilo.

Los grupos acilamido que pueden estar presentes en la posición 7 de los materiales y productos de partida de cefalosporina en el procedimiento del invento [por ejemplo como el grupo  $R^1$  en los compuestos de fórmulas (I), (I') y (II)] pueden seleccionarse por ejemplo de un amplio intervalo de grupos acilamido de cadena lateral conocidos en la técnica de antibióticos de  $\beta$ -lactamas.

Los grupos acilo específicos que pueden estar presentes en los grupos acilamido  $R^1$  están ilustrados en la siguiente lista, que no intenta ser exhaustiva:

(1)  $R^u C_n H_{2n} CO-$  en la que  $R^u$  es arilo (carbocí-

clico o heterocíclico), cicloalcoholo, arilo sustituido, cicloalcoholo sustituido, cicloalcadienilo o un grupo no aromático o mesiónico, y  $n$  es un número entero de 1 a 4. Ejemplos de este grupo incluyen fenilacetilo en el que el grupo fenilo puede estar si se desea sustituido, por ejemplo, por uno o más de flúor, nitro, amino protegido, hidrox

5 xi protegido (por ejemplo hidroxí esterificado tal como acetoxi), metoxi, metiltio o metilo; N,N-bis-(2-cloroetil)-aminofenilpropionilo; tien-2- y 3-ilacetilo; 3- y 4-isoxazolilacetilo bien sustituido o no sustituido; piridilacetilo; tetrazolilacetilo; ciclohexadienilacetilo; o un grupo sidnonacetilo. Cuando  $n$  es distinto de cero, especialmente cuando  $n$  es 1, el átomo de carbono en  $\alpha$  del grupo acilo - puede estar sustituido por ejemplo por un grupo hidroxí esterificado (por ejemplo aciloxi tal como formiloxi o alco

15 noloxi inferior), hidroxí esterificado (por ejemplo metoxi), amino protegido, carboxi, carboxi esterificado, triazolilo, tetrazolilo o ciano o un átomo de halógeno; ejemplos de dichos grupos acilo sustituidos en  $\alpha$  incluyen 2-hidroxi-2-fenilacetilo esterificado, 2-amino-2-fenilacetilo bloqueado en N, 2-carboxi-2-fenilacetilo y 2-carboxi-2-fenilacetilo esterificado.

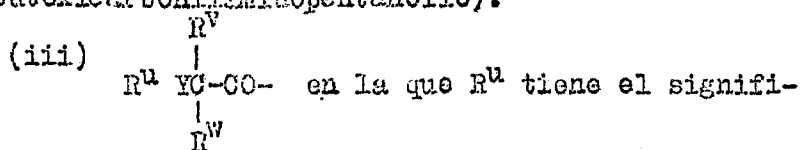
20

(ii)  $C_n H_{2n+1} CO-$  en la que  $n$  es 0 o un número entero de 1 a 7. El grupo alcoholo puede ser lineal o ramificado y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre y/o puede estar sustituido, por ejemplo, por un grupo ciano, un grupo carboxi o carboxi esterificado (por ejemplo un grupo alcoxicarbonilo), un grupo hidroxí esterificado, un grupo amino bloqueado o un grupo carboxi-carbonilo (-CO-COCH) o carboxicarbonilo esterificado. Ejem

25

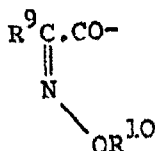
30

plos de dichos grupos incluyen formilo, cianoacetilo, butiltioacetilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, glutarilo, glutarilo esterificado y R-5-amino-5-carboxipentanoilo - bloqueado en N (por ejemplo N-etoxicarbonilo o N-benzoilo) y opcionalmente esterificado (por ejemplo R-5-benzamido-5-difenilmetoxi-carbonilpentanoilo o R-5-difenilmetoxicarbonil-5-isobutoxicarbonilaminopentanoilo).



cado definido en (i) y además puede ser bencilo, R<sup>V</sup> y R<sup>W</sup> (que pueden ser iguales o diferentes) representan cada uno hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo o alcoholo inferior a Y es un átomo de oxígeno o azufre. Ejemplos de dichos grupos incluyen fenoxiacetilo, 2-fenoxi-2-fenilacetilo, fenoxipropionilo, 2-fenoxibutirilo, benciloxicarbonilo, 2-fenoxipropionilo, 2-fenoxibutirilo, metiltiofenoxiacetilo, feniltioacetilo, cloro- y flúor-feniltioacetilo, piridiltioacetilo y benciltioacetilo.

(iv) Grupos glioxililo sustituidos de la fórmula R<sup>V</sup>.CO.CO- en la que R<sup>V</sup> es un grupo alifático, aralifático o aromático, por ejemplo fenilo, tienilo o furilo o un anillo benceno condensado. También en esta clase están incluidos los derivados de  $\alpha$ -carbonilo de los grupos glioxililo sustituidos anteriores, por ejemplo los derivados  $\alpha$ -alcoxiimino,  $\alpha$ -ariloxiimino y  $\alpha$ -aciloxiimino, especialmente los que poseen la configuración sin respecto al grupo -7-carboxamido. Grupos de este tipo, de los cuales un ejemplo es el grupo Z-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetilo, incluye los representados por la fórmula:



5

10

15

20

25

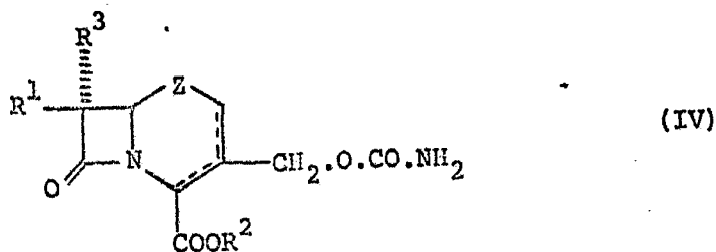
30

23109

En la que  $R^9$  represente hidrógeno o un grupo orgánico (especialmente un grupo aromático carbocíclico o heterocíclico tal como fenilo, naftilo, tienilo, tiazolilo por ejemplo - aminotiazolilo o furilo) y  $R^{10}$  representa hidrógeno, un grupo acilo (por ejemplo un grupo alcanilo inferior, alquencilo, alquinoilo, haloalcanilo, alcoxicarbonilo, haloalcoxicarbonilo, alcohiltiocarbonilo o aralcoholoxicarbonilo o un grupo aroilo o carbamoilo) o un grupo eterificante (por ejemplo un grupo alcoholo inferior, alqueano, alquinilo, cicloalcoholo, cicloalqueno o aralcoholo o un grupo arilo carbocíclico o heterocíclico, o cualquiera de estos grupos sustituidos por un grupo carboxi, carboxi esterificado, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido en N), como se ha descrito con mayor detalle en las patentes belgas N<sup>o</sup>s 778.630, 783.449, 801.997, 806.450, 823.651 y 843.152.

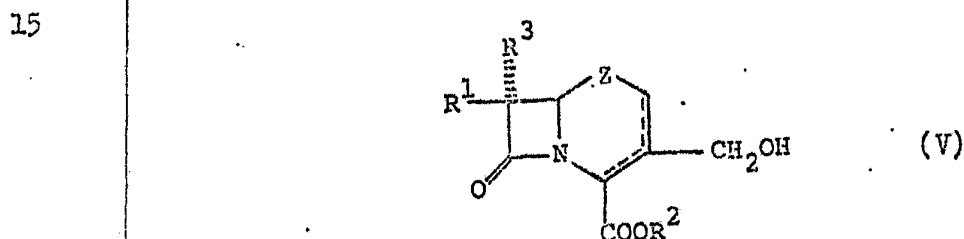
El procedimiento de acuerdo con el presente invento es particularmente aplicable a la preparación del ácido 3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $Z$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiimino-acetamidocef-3-em-4-carboxílico y sus sales.

Como se ha indicado antes, los compuestos de fórmula general (I) pueden convertirse fácilmente en las 3-carbamoiloxi-metil-cefalosporinas correspondientes de fórmula

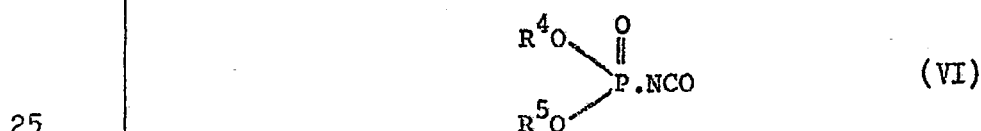


10 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z y la línea de puntos tienen los significados antes definidos). Esta conversión puede efectuarse por hidrólisis como se ha descrito en la solicitud de patente del Reino Unido N<sup>o</sup> 7912215.

Los materiales de partida de fórmula (II) empleados en el procedimiento del presente invento pueden prepararse ventajosamente haciendo reaccionar un compuesto de 3-hidroximetil-cefalosporina correspondiente de fórmula



20 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z y la línea de puntos son como se han definido antes) con un isocianato de fosfinilo sustituido en P de fórmula



(en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido antes), constituyendo este procedimiento un aspecto adicional del invento.

30 En la preparación de los compuestos de fórmula general (II) por este procedimiento, es conveniente emplear

cantidades sustancialmente equimolares de la 3-hidroximetil-  
-cefalosporina y del isocianato de fosfinilo sustituido en  
P (VI); el empleo de un pequeño exceso (por ejemplo hasta  
0,5 moles) del compuesto (VI), sin embargo, puede ser ven-  
5 tajoso, por ejemplo permitir las reacciones secundarias en-  
tre este reaccionante y las impurezas hidroxílicas (por -  
ejemplo agua) en el sistema de reacción. En vista de la -  
susceptibilidad de los isocianatos de fosfinilo sustituidos  
en P para reaccionar con agua, la reacción con la 3-hidroxi-  
10 -metil-cefalosporina se realiza deseablemente en condicio-  
nes anhidras; así por ejemplo, las reacciones pueden llevar-  
se a cabo bajo un desecante apropiado o el sistema de reac-  
ción puede mantenerse seco por el paso de una corriente de  
un gas inerte anhidro tal como nitrógeno.

15 La temperatura empleada en la reacción de la 3-  
-hidroximetil-cefalosporina y el isocianato de fosfinilo  
sustituido en P puede estar por ejemplo en el intervalo de  
-50° a + 105°C, por ejemplo -20° a + 50°C; la reacción puede  
llevarse a cabo convenientemente a la temperatura ambiente  
20 (por ejemplo +15° a +30°C). La reacción es exotérmica, de  
modo que puede ser deseable el enfriamiento del sistema de  
reacción con el fin de mantener una temperatura estaciona-  
ria.

25 La reacción del compuesto 3-hidroximetil-cefalos-  
porina con el isocianato de fosfinilo sustituido en P se  
lleva a cabo convenientemente en solución, por ejemplo en  
un disolvente orgánico inerte, puesto que esto facilita el  
control de las condiciones de reacción tales como la tempe-  
ratura. Los disolventes que pueden emplearse incluyen hidro-  
30 carburos clorados tales como cloruro de metileno o 1,2-di-

5 cloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano o éter dimetílico de dietilenglicol (diglime); ésteres tales como acetato de etilo; cetonas tales como acetona; hidrocarburos tales como benceno o dioxhexano y nitrilos tales como acetonitrilo. Pueden también emplearse mezclas de disolventes, por ejemplo que comprenden dos o más de los disolventes antes descritos. Como se ha indicado antes, es deseable que el disolvente deba estar sustancialmente exento de impurezas hidroxílicas para evitar reacciones secundarias indeseables que afectan al isocianato de fosfinilo sustituido en P.

15 Cualquier grupo de bloqueo que sustituye el grupo 4-carboxi de los compuestos de fórmula (I), (II), (IV) y (V) es deseablemente un grupo que pueda escindirse fácilmente en una etapa posterior de una serie de reacciones y ventajosamente es un grupo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos de carboxilo bloqueados adecuados son muy conocidos en la técnica, incluyéndose una lista de grupos representativos en la patente belga de los mismos autores

20 N<sup>o</sup> 783.449. Los grupos carboxilo bloqueados preferidos incluyen grupos aril-alcoxi inferior-carbonilo tales como p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y difenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxicarbonilo inferiores tales como t-butoxicarbonilo; y grupos haloalcoxicarbonilos inferiores tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El grupo de bloqueo de carboxilo puede, si se desea, separarse subsiguientemente por cualquiera de los métodos apropiados descritos en la bibliografía. Naturalmente se apreciará que R<sup>2</sup> puede representar un grupo éster en un compuesto que

30 ha de ser empleado en medicina en cuyo caso este grupo debe

ser fisiológicamente aceptable. Cuando se emplea dicho grupo éster puede no ser necesario o deseable efectuar la desprotección del grupo carboxilo.

5 Se apreciará que cuando el grupo acilamido en la posición 7 lleva sustituyentes tales como grupos amino, - hidroxilo o mercapto, que son susceptibles de reaccionar con isocianatos de fosfinilo sustituidos en P, estos sustituyentes deben protegerse por sustitución con un grupo apropiado a menos que se desee una reacción adicional en un caso particular. Así, por ejemplo, los grupos amino pueden estar protegidos por sustitución con un grupo de bloqueo mono o divalente, incluyendo los grupos adecuados grupos acilo, por ejemplo alcanoilo inferior tal como acetilo, alcanoilo inferior sustituido, por ejemplo haloalcanoilo inferior o fenilacetilo y aroilo tal como benzoilo o ftaloilo; grupos alcoxicarbonilo inferiores tales como etoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo y grupos alcoxicarbonilo inferior sustituidos por ejemplo haloalcoxicarbonilo inferior tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupos aril-alcoxicarbonilo inferior tal como benciloxicarbonilo; grupos sulfonilo, por ejemplo alcohol sulfonilo inferior tal como metanosulfonilo y arilsulfonilo tal como benceno-sulfonilo o *p*-toluen-sulfonilo; grupos ilidina formados por reacción con un aldehído o cetona que forman una base de Schiff, por ejemplo acetona, metiletilcetona, benzaldehído, salicilaldehído o aceto-acetato de etilo; y grupos divalentes de tal modo que el átomo de nitrógeno forma parte de un anillo de dihidropiridina (obteniéndose grupos protectores de esta última clase, por ejemplo, por reacción con formaldehído y un  $\beta$ -cetoéster, por ejemplo

5

10

15

20

25

30

23109

éster acetoacético, como se ha descrito en la patente bel-  
ga de los mismos autores Nº 771.694). Los grupos hidroxilo  
y mercapto pueden protegerse por ejemplo por sustitución  
con grupos acilo carboxílicos o sulfónicos de forma simi-  
lar a los grupos amino, o cuando sea apropiado, por eteri-  
ficación o ticeterificación (por ejemplo introduciendo un  
grupo alcohol inferior ramificado tal como isopropilo o  
t-butilo o un grupo aralcohol tal como bencilo, bencilo  
sustituido por uno o más grupos metoxi, difenilmetilo o  
trifenilmetilo). Los grupos protectores pueden separarse  
subsiguientemente del producto de cefalosporina por méto-  
dos bien conocidos en la técnica, por ejemplo cuando sea  
apropiado por escisión hidrolítica, reductora o inducida  
por ácidos.

Quando el grupo acilamido está sustituido por  
un grupo carboxilo puede también ser ventajoso proteger  
éste durante el curso de la reacción, por ejemplo por es-  
terificación para introducir un grupo éster como se ha des-  
crito en la presente memoria junto con el grupo R<sup>2</sup>.

El ácido 3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7-  
-2-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carbo-  
xílico que puede emplearse como material de partida de fór-  
mula (II) es un compuesto nuevo y constituye un aspecto  
adicional del presente invento.

Si se desca, los materiales de partida de fórmu-  
la (II), en los que R<sup>1</sup> representa un grupo amino pueden  
prepararse a partir de los compuestos correspondientes de  
fórmula (II) en la que R<sup>1</sup> representa un grupo acilamido,  
por ejemplo empleando la técnica descrita en la memoria de  
la patente británica Nº 1.041.935, preparándose estos últi

mos compuestos de fórmula (II) a partir de los compuestos de 3-hidroximetilo correspondientes, como se ha descrito antes.

5 Cuando al final de una serie preparativa dada se obtiene el sulfóxido análogo al compuesto de fórmula I, la conversión al sulfuro correspondiente puede efectuarse por ejemplo por reducción de la sal de aciloxisulfonio o alcohiloxisulfonio correspondiente preparada in situ por ejemplo, por reacción con cloruro de acetilo en el caso de una  
10 sal de acetoxisulfonio, efectuándose la reducción, por ejemplo, por ditionito de sodio o por ion yoduro (como en una solución de yoduro de potasio en un disolvente miscible en agua tal como ácido acético, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilacetamida). La reacción puede  
15 efectuarse a una temperatura de  $-20^{\circ}$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ .

Quando el producto de reacción es un éster cef-2-em-4-carboxílico puede obtenerse el compuesto cef-3-em-deseado por tratamiento del primero por una base.

20 Los ejemplos siguientes ilustran el presente invento.

#### Notas sobre la parte experimental

Todas las temperaturas están expresadas en  $^{\circ}\text{C}$ . Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mettler y toman la forma  $(M^x_y)$  en la que x es la velocidad de calentamiento (en  $^{\circ}\text{C}$  por minuto) e y es la temperatura de inserción.  
25

El diclorometano y tetrahidrofurano (THF) se secaron por paso a través de alúmina básica, la N,N-dimetilformamida (DMF) se secó por paso a través de alúmina ácida  
30

y estos disolventes se almacenaron sobre tamices moleculares.

Se confirmaron las estructuras por espectros de i.r. y r.m.n. Los espectros de r.m.n. (resonancia magnética nuclear) se determinaron a 100 MHz. Los números enteros estaban de acuerdo con los asignados; las constantes de acoplamiento, J, están en Hz, no siendo determinados los signos; s = singulete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, y ABq = AB cuartete.

C.c.d. es cromatografía en capa delgada que emplea placas pre-revestidas (Merck F<sub>254</sub>, espesor del revestimiento 0,25 mm) que fueron examinadas bajo luz ultravioleta a 254 nm y se revelaron pulverizando con nihidrina en n-butanol y calentando a aproximadamente 140°C o por exposición a un vapor de yodó.

#### Ejemplo 1

Ácido (6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamidocef-3-em-4-carboxílico.

Una solución de isocianato de dimetoxifosfinilo (7,25 g), en THF seco (4 ml) se añadió a una solución de ácido (6R,7R)-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico (6,10 g) en THF seco (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se evaporó entonces a vacío hasta una goma aceitosa que se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica resultante se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y el extracto acuoso se lavó con acetato de

etilo. El extracto acuoso se dispuso en capas con acetato  
 de etilo (30 ml) y a continuación se acidificó a pH 0,5 por  
 adición de ácido clorhídrico concentrado; y luego se extra-  
 jo con acetato de etilo (3 x 30 ml), y los extractos orgá-  
 nicos reunidos se secaron (sulfato de sodio) y evaporación  
 a vacío hasta una espuma blanca. La trituración de esta es-  
 puma con éter di-isopropílico dió un sólido blanqueado que  
 se volvió a disolver en acetato de etilo. La adición de  
 éter di-isopropílico (400 ml) a la solución de acetato de  
 etilo originó la precipitación de un sólido que después de  
 filtración y secado proporcionó el compuesto del epígrafe  
 (8,27 g) en forma de un sólido blanco; P. de F. (M<sub>50</sub><sup>2</sup>) 72°,  
 $[\alpha]_D^{23} + 38^\circ$  (c 0,96, tampón de fosfato a pH 7).

### Ejemplo 2

#### a) Ácido (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico

Se añadió bromotrimetilsilano (0,61 g) en dicloro-  
 metano (3 ml) (a 0° bajo nitrógeno) a una solución agita-  
 da de ácido (6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7-  
 $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carbo-  
 xílico (0,53 g) y trimetilsililuretano (0,965 g) en dicloro-  
 metano anhidro (5 ml). Después de 1,75 horas no quedó ce-  
 falosporina inicial como se indica por c.c.d.

La mezcla se evaporó entonces a vacío hasta un  
 aceite que se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y  
 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml).

La fase acuosa se separó luego y se dispuso en  
 capas con acetato de etilo (20 ml) y acidificó a pH 0,5

por adición de ácido clorhídrico concentrado.

Se extrajo la fase acuosa ácida con butan-1-ol (3 x 20 ml) y los extractos reunidos se lavaron con agua (10 ml) y a continuación se evaporaron a vacío hasta un sólido blanco que, al triturar con éter dió el compuesto del epígrafe (0,475 g) en forma de un sólido blanco, P. de F. ( $M_{130}^2$ ) 143°,  $[\alpha]_D^{22} \pm 36,5^\circ$  (c 0,99, tampón de fosfato a pH 7).

10 b) ácido (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoximinacetamido/cef-3-em-4-carboxílico (cefuroxima)

Una solución de ácido (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoximinacetamido/cef-3-em-4-carboxílico (0,35 g) en agua (4 ml) y dioxano (1 ml) se mantuvo sucesivamente a 40° durante 5 horas, a la temperatura ambiente durante 16 horas, a 40° durante 6 horas y a 20° durante 16 horas. La conversión al compuesto del epígrafe se controló por c.c.d. Se formó un precipitado y éste se separó por filtración. El pH se alteró de 4 a 7 por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

La mezcla resultante se lavó con acetato de etilo (25 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 2 (con ácido clorhídrico concentrado) que se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron a vacío hasta un aceite. La trituración de este aceite con éter proporcionó el compuesto del epígrafe en forma de un sólido (41 mg) con espectros ultravioleta (tampón de fosfato a pH 6) y de r.m.n. (DMSC-d<sup>5</sup>) de acuerdo con una muestra auténtica.

Ejemplo 3

Acido (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -2-(fur-2-il)-2-metoximinooacetamido/cef-3-em-4-carboxílico

5 Se añadió bromotrimetilsilano (0,31 g) en diclorometano (3 ml) (a 0°, bajo nitrógeno), a una solución agitada de piridina (0,24 ml) y ácido (6R,7R),-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -2-(fur-2-il)-2-metoximinooacetamido/cef-3-em-4-carboxílico (0,53 g) en diclorometano seco (10 ml) a 0°. Después de 1,5 horas se añadió una porción  
10 adicional de bromotrimetilsilano (0,31 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta un sólido que se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). Se separó la fase acuosa  
15 y se dispuso en capas con acetato de etilo y se acidificó a pH 0,5 por adición de ácido clorhídrico concentrado.

La fase acuosa se extrajo con butan-1-ol (3 x 25 ml), y se lavaron con agua (10 ml) los extractos orgánicos  
20 reunidos y se evaporaron a vacío para dar una suspensión que, al triturar con éter proporcionó el compuesto del epígrafa (0,26 g) en forma de un sólido amarillo pálido, P. de F. ( $M_{130}^2$ ) 143°,  $[\alpha]_D^{22} + 42,4^\circ$  (c 0,1, tampón de fosfato a pH 7).

25

Ejemplo 4

a) (6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -2-(fur-2-il)-2-metoximinooacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxietilo y (4R,6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -2-(fur-2-il)-2-metoximino-

30

23109

acetamido/cef-3-en-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxietil-

lo.

Se añadió carbonato de potasio (0,55 g) a una mezcla agitada de ácido (6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-en-4-carboxílico (4,26 g) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente.

Se continuó la agitación durante 1,5 horas en cuyo momento se había disuelto la mayor parte del carbonato de potasio.

La mezcla de reacción se enfrió luego a 0° y se añadió una solución de bromuro de (R,S)-1-acetoxietilo (1,47 g) en DMF (5 ml). La solución resultante se agitó a 0° durante 1 hora y a continuación se repartió entre ácido clorhídrico 2N (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml), salmuera saturada (100 ml) y se seccó (sulfato de sodio) y evaporó a vacío hasta obtener una espuma. Una solución de esta espuma en acetato de etilo (10 ml) se precipitó en éter diisopropílico dando una mezcla de los ésteres del epígrafe (2,01 g), en forma de un sólido blanco;  $\nu_{max}$  (Nujol) 3180 a 3150 (2 x NH), 1790 ( $\beta$ -lactama), 1764 (CO<sub>2</sub>R), y 1680 y 1538 cm<sup>-1</sup> (C=NH). El espectro de r.m.n. (DMSO-d<sub>6</sub>) indicó una relación de isómeros  $\Delta^3$ :  $\Delta^2$  aproximada de 3:2.

(b) 1-óxido de (1R,6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoximinocetamido $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxietilo

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,944 g) en  
 5 diclorometano (10 ml) a 0° a una solución agitada de dos  
 tandas de (6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7-  
 - $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoximinocetamido $\gamma$ cef-3-em-4-carbo-  
 xilato de (R y S)-1-acetoxietilo y su isómero  $\Delta^2$  (rela-  
 ción aproximada 3:2) (3,34 g) en diclorometano anhidro (20  
 10 ml). Después de 25 minutos no se completó la reacción (de-  
 tectado por c.c.d.) de modo que se añadió otra porción de  
 ácido m-cloroperbenzoico (93 mg) y la mezcla de reacción  
 se agitó durante 10 minutos más y se evaporó a vacío hasta  
 15 formar una espuma. La c.c.d. indicó una oxidación incomple-  
 ta por consiguiente la espuma se volvió a disolver en diclo-  
 rometano y se trató con más ácido m-cloroperbenzoico (0,236  
 g) durante 20 minutos en cuyo momento se completó la reac-  
 ción. La mezcla de reacción se evaporó luego a vacío hasta  
 20 una espuma que se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se  
 precipitó en éter di-isopropílico en exceso dando el com-  
 puesto del epígrafe (3,033 g) en forma de un sólido amari-  
 llo pálido, P. de F. ( $M^2_{130}$ ) 150°,  $[\alpha]_D^{22} + 67,5^\circ$  (c 0,98,  
 DMSO).

25 (c) (6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7- $\beta$ -2-(fur-  
 -2-il)-2-metoximinocetamido $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de  
 (R y S)-1-acetoxietilo.

Se añadieron sucesivamente yoduro de potasio (2,50  
 g) y cloruro de acetilo (0,56 ml) a 0°, a una solución del  
 30 producto de (b) anterior (2,38 g) en DMF (15 ml).

La mezcla de reacción se agitó durante 70 minutos a 0° y luego se repartió, entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 2N (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (100 ml), solución acuosa de metabisulfito de sodio (2 x 100 ml), ácido clorhídrico 2N (100 ml), agua (100 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). Se secó el extracto orgánico (sulfato de magnesio) y se evaporó a vacío hasta una espuma amarilla que se precipitó en éter diisopropílico proporcionando el éster del epígrafe (1,722 g) en forma de un sólido amarillo pálido, P. de F. ( $M_{70}^2$ ) 101°,  $[\alpha]_D^{22,5} + 22,4^\circ$  (c 0,89, DMSO)

#### Ejemplo 5

a) (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $\overline{Z}$ -2-(fur-2-il)-2-  
-metoximinocetamido/cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-  
-1-acetoxietilo

Se añadió bromotrimetilsilano (0,31 g) en diclorometano (3 ml) a una mezcla agitada y enfriada (0°) de (6R,7R)-3-dimetoxifosforilcarbamoiloximetil-7- $\overline{Z}$ -2-(fur-2-il)-2-metoximinocetamido/cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxietilo (0,62 g) y trimetilsililuretano (0,16 g) en diclorometano anhidro (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2,5 horas la mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta obtener una espuma. Esta espuma se disolvió en acetato de etilo (30 ml) aunque quedó un ligero precipitado. La solución orgánica filtrada se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y la solu-

-ción acuosa se dispuso en capas con butan-1-ol (20 ml) y se acidificó a pH 0,5 por adición de ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se extrajo con butan-1-ol (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a vacío dando un sólido. La trituración de este sólido con éter di-isopropílico proporcionó el éster del epígrafe (0,396 g), en forma de un sólido;  $\nu_{\max}$  (Nujol) 3270 (NH), 1788 ( $\beta$ -lactama), 1734 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ) y 1684 y 1540  $\text{cm}^{-1}$  (CONH);  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) 0,18 (d, J 8Hz, NH), 2,9 a 3,4 (m ancha, 2 q superpuestos,  $\text{CHCH}_3$ ), 4,14 (m, 7-H, mezcla de diastereoisómeros) 7,92 (s,  $\text{OCOCH}_3$ ) y 8,52 (d, J 5Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).

(b) (6R,7R)-3-carbamiloioximetil-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiimino acetamidocef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxietilo

Una solución de (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $\beta$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamidocef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxietilo (0,226 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y tampón a pH 4 (20 ml) se mantuvo a pH 4 durante 3,75 horas a 40°.

La solución se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuosa saturada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera saturada (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta un aceite (0,092 g) que, después de precipitación en acetato de etilo-petróleo (P. de Eb. 40° a 60°C) dió el compuesto del epígrafe (0,054 g) en forma de un sólido;  $[\alpha]_D^{22} + 57,3^\circ$  (c 1,08, DMSO)  $\lambda_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 281 nm ( $E_1 \text{ cm}^{-1}$  289,  $\epsilon$  14750).

1

## - REIVINDICACIONES -

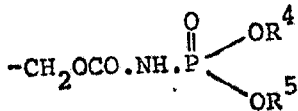
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de cefalosporinas que tienen un grupo fosfonocarbamoiloximetilo en la posición 3, así como de sus sales, que comprende hacer reaccionar una cefalosporina que tiene en la posición 3 un grupo de fórmula:

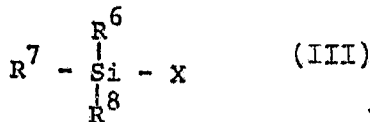
15



20

(en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcohilo, aralcohilo, alicíclico o arilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un grupo divalente con al menos tres átomos de carbono que unen los átomos de oxígeno), con un compuesto de fórmula:

25

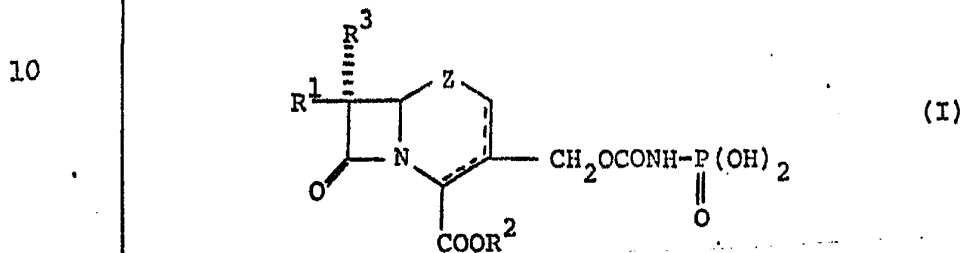


30

(en la que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcohilo, aralcohilo, alicíclico o arilo, y dos cualesquiera de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman jun-

1       tos un grupo divalente, que contiene al menos 3 átomos de  
 2       carbono; y X representa un átomo de cloro, bromo o yodo),  
 3       seguido de hidrólisis.

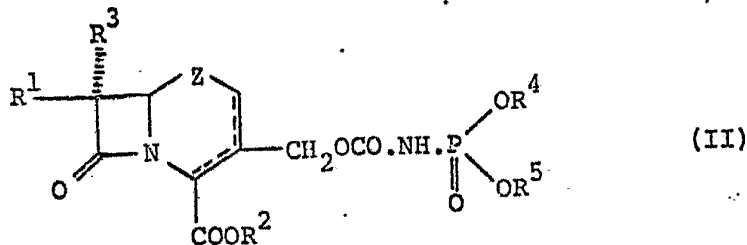
4               2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-  
 5       vindicación 1ª, en el que la cefalosporina que tiene un  
 6       grupo fosfonocarbamoiloximetilo en posición 3 responde a la  
 7       fórmula:



15       [ en la que R<sup>1</sup> representa un grupo amino protegido, R<sup>2</sup> re-  
 16       presenta hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo; R<sup>3</sup>  
 17       representa hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, alcoholil-  
 18       tio o alcoxi; Z es >S o >S → O (α - ó β-); y la lí-  
 19       nea de puntos que une las posiciones 2, 3 y 4 de la molécu-  
 20       la indica que los compuestos pueden ser compuestos cef-2-em  
 21       o cef-3-em, y la cefalosporina que tiene en la posición 3  
 22       un grupo de fórmula



30       responde a la fórmula:



(en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$  y la línea de puntos son como se ha definido aquí, y  $R^4$  y  $R^5$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcohol, aralcoholo, alicíclico o arilo, o  $R^4$  y  $R^5$  forman juntos un grupo divalente con al menos 3 átomos de carbono que unen los átomos de oxígeno); y en el que después de la hidrólisis, si es necesario y/o se desea en cada caso, se llevan a cabo cualquiera de las reacciones siguientes, en cualquier orden apropiado: (i) conversión de un isómero  $\Delta^2$  en un isómero  $\Delta^3$  deseado, (ii) reducción de un producto sulfóxido de cefalosporina para proporcionar el sulfuro correspondiente, (iii) conversión de un precursor de un grupo acilamido deseado en dicho grupo, y (iv) separación de cualquier grupo de bloqueo de carboxilo o cualquier grupo protector de hidroxilo o amino, y finalmente recuperación del compuesto deseado de fórmula (I), si es necesario después de la separación de los isómeros, y si se desea, después de la conversión del compuesto en una de sus sales.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que se preparan ácido 3-fosfonocarbamiloilometil-7- $\overline{Z}$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico y sus derivados no tóxicos, efectuándose la reacción en presencia de un aceptor de haluro de hidró-

1 - geno que no origina isomerización o lactonización en el  
anillo de cefalosporina.

4ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
CEFALOSPORINAS".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 30. MAY. 1986

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder

15

20

25

29050

JL/