



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 802**

51 Int. Cl.:
C07D 501/04 (2006.01)
C07D 501/59 (2006.01)
C07D 501/00 (2006.01)
C07D 501/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00956989 .8**
86 Fecha de presentación : **07.09.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1132391**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2001**

54 Título: **Procedimiento para preparar compuestos de 3-sulfoniloxi-3-cefem.**

30 Prioridad: **20.09.1999 JP 11-266158**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

73 Titular/es: **OTSUKA KAGAKU KABUSHIKI KAISHA**
2-27, Otedori 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu 540-0021, JP

72 Inventor/es: **Kameyama, Yutaka**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 274 802 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar compuestos de 3-sulfoniloxi-3-cefem.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem mostrado por la fórmula (3).

10 Un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem es un producto intermedio importante para sintetizar agentes antibacterianos útiles que tienen un amplio espectro antibacteriano, tales como el agente antimicrobiano ceftibuteno administrado oralmente que es muy utilizado (Handbook of Latest Antibiotics, 9ª ed., Katsuji Sakai, p. 85, 1994).

Antecedentes

15 Un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem mostrado por la fórmula (3) es producido generalmente mediante la reacción de un derivado 3-hidroxi-3-cefem con haluro de sulfonilo o con anhídrido del ácido sulfónico en presencia de una base orgánica.

20 En el caso de que se utilice un haluro de sulfonilo mostrado por la fórmula (2) (R^4 es metilo o trifluorometilo), se produce a menudo, sin embargo, como producto secundario, una gran cantidad de un compuesto $\Delta 2$ -cefem que es un isómero en lo que respecta a su doble enlace, según está descrito en J. Org. Chem., 54, 4962 (1989) (Ver el Ejemplo de Referencia 1).

25 Con el fin de suprimir la producción secundaria del compuesto $\Delta 2$ -cefem, la reacción debe ser llevada a cabo a una temperatura muy baja o utilizando una base orgánica especial tal como una base de Huenig. Incluso en el caso de que R^4 sea p-tolilo, según está descrito en Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics, 164 (1982), donde la reacción se lleva a cabo utilizando piridina como base orgánica que es una base aromática relativamente suave, el producto es una mezcla que contiene los compuestos $\Delta 3$ -cefem y $\Delta 2$ -cefem.

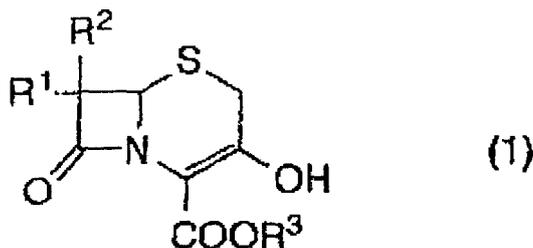
30 En Pure & Appl. Chem., 59, 1041 (1987), se describe la metanosulfonilación utilizando dimetilformamida como solvente de la reacción y utilizando una base orgánica de manera similar a la anterior. Mediante el método descrito en la literatura se produce, sin embargo, un compuesto $\Delta 2$ -cefem como producto secundario en un 10% aproximadamente a una temperatura de 0 a 5°C; en un 4% aproximadamente a una temperatura incluso próxima a -30°C (ver los Ejemplos de Referencia 2 y 3).

35 La formación del compuesto $\Delta 2$ -cefem como producto secundario da lugar a la disminución de la pureza y del rendimiento del compuesto $\Delta 3$ -cefem que es el núcleo madre activo de una cefalosporina, y a lo cual acompaña una gran dificultad en la etapa de purificación. Mediante una reacción que utilice una base orgánica, toda la base es disuelta en el solvente de reacción *ab initio*, y la isomerización con respecto al doble enlace tiene lugar mediante la eliminación del átomo de hidrógeno en posición C2 por la base, de tal manera que puede formarse fácilmente un compuesto $\Delta 2$ -cefem como producto secundario. Esto es un gran problema para la industrialización de esta reacción.

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un método que permita la producción más sencilla, más práctica, con una gran pureza y un elevado rendimiento de un compuesto 3-sulfoniloxi- $\Delta 3$ -cefem, evitando el problema de la producción secundaria de un compuesto $\Delta 2$ -cefem.

Descripción de la invención

50 La presente invención proporciona un método para producir un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem mostrado por la fórmula (3) que comprende la reacción de un compuesto 3-hidroxi-3-cefem mostrado por la fórmula (1) con un haluro de sulfonilo mostrado por la fórmula (2) en un solvente orgánico, en presencia de carbonato de un metal alcalino o de carbonato de un metal alcalinotérreo



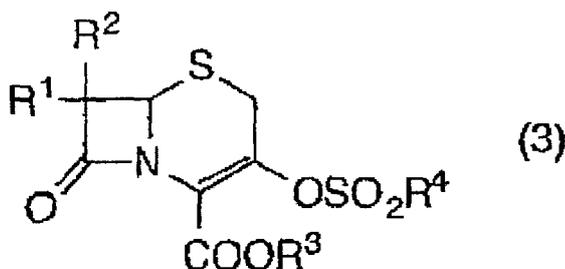
[R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino protegido o $Ar-CH=N-$ (Ar es un grupo arilo sustituido o no sustituido); R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo

ES 2 274 802 T3

acilo C₁-C₄, un grupo hidroxilo protegido o un alquilo C₁-C₄ que puede tener como sustituyente un grupo hidroxilo protegido; R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector del ácido carboxílico]



(R⁴ es alquilo C₁-C₄ que puede tener un sustituyente o arilo que puede tener un sustituyente; X es un átomo de halógeno)



(R¹ a R⁴ son los mismos que anteriormente).

Los inventores descubrieron un sistema de reacción que permite una reacción suave que permite la industrialización utilizando una base inorgánica tal como carbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalinotérreo, sin utilizar una base orgánica que puede causar isomerización con respecto al doble enlace, para producir un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem, y la presente invención se consiguió por los hallazgos anteriores.

De acuerdo con la presente invención, puede producirse un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem mostrado por la fórmula (3) con una elevada pureza y con un elevado rendimiento, sustancialmente sin la formación de un compuesto Δ2-cefem.

Ejemplos de los grupos descritos en la presente especificación son según sigue, a no ser que se mencionen en particular.

Átomo de halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo.

Un grupo alquilo C₁-C₄ indica, por ejemplo, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. Un grupo arilo indica, por ejemplo, fenilo y naftilo.

Ejemplos del amino protegido representado por R¹ son grupos amido tales como fenoxiacetamido, p-metilfenoxiacetamido, p-metoxifenoxiacetamido, p-clorofenoxiacetamido, p-bromofenoxiacetamido, fenilacetamido, p-metilfenilacetamido, p-metoxifenilacetamido, p-clorofenilacetamido, p-bromofenilacetamido, fenilmonocloroacetamido, fenildicloroacetamido, fenilhidroxiacetamido, fenilacetoxiacetamido, α-oxofenilacetamido, tienilacetamido, benzamido, p-metilbenzamido, p-ter-butylbenzamido, p-metoxibenzamido, p-clorobenzamido, p-bromobenzamido, fenilglicilamido, fenilglicilamido que tiene un amino protegido, p-hidroxifenilglicilamido, p-hidroxifenilglicilamido que tiene un amino protegido y/o un hidroxilo protegido, etc.; grupos imido tales como ftalimido, nitroftalimido, etc., además de los grupos descritos en Theodora W. Greene, 1981 "Protective Groups in Organic Synthesis" (referido en la presente posteriormente simplemente como "literatura"), Capítulo 7 (pp. 218-287). Ejemplos de grupos protectores para el amino del grupo fenilglicilamido y del grupo p-hidroxifenilglicilamido son los descritos en la literatura, Capítulo 7 (pp. 218-287). Ejemplos de grupos protectores para el hidroxilo del grupo p-hidroxifenilglicilamido son los descritos en la literatura, Capítulo 2 (pp. 10-72).

Ejemplos del alcoxilo C₁-C₄ representado por R² son grupos alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi.

Ejemplos del acilo C₁-C₄ representado por R² son grupos acilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo.

Ejemplos de grupos protectores para el hidroxilo protegido en el alquilo C₁-C₄ representados por R² y sustituidos con hidroxilo o hidroxilo protegido, y para el hidroxilo protegido representado por R², son los descritos en la literatura, Capítulo 2 (pp. 10-72). El alquilo C₁-C₄ sustituido representado por R² puede tener como sustituyente(s) uno o al menos dos grupos iguales o diferentes seleccionados de entre los grupos hidroxilo e hidroxilo protegido. Tal(es) sustituyente(s) puede(n) estar situado(s) en al menos un átomo de carbono del alquilo.

ES 2 274 802 T3

Ejemplos del grupo protector del ácido carboxílico representado por R^3 son alilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, triclorometilo, tricloroetilo, ter-butilo y los descritos en la literatura, Capítulo 5 (pp. 152-192).

5 Ejemplos del sustituyente que puede estar sustituido en el arilo representado por Ar y en el grupo alquilo C_1-C_4 o en el grupo arilo representados por R^4 incluyen un átomo de halógeno, nitro, ciano, grupo arilo, grupo alquilo C_1-C_4 , mono-alquil C_1-C_4 amino, di-alquil C_1-C_4 amino, mercapto, un grupo alquiltio o un grupo ariltio mostrado por R^5S- (R^5 es un alquilo inferior o un arilo), formiloxi, un grupo aciloxi mostrado por R^5COO- (R^5 es según se definió anteriormente), formilo, un grupo acilo mostrado por R^5CO- (R^5 es según se definió anteriormente), un grupo alcoxi
10 o un grupo ariloxi mostrado por R^5O- (R^5 es según se definió anteriormente), carboxilo, un grupo alcocarbonilo o un grupo ariloxicarbonilo mostrado por R^5OCO- (R^5 es según se definió anteriormente), etcétera. El grupo alquilo C_1-C_4 o el grupo arilo de R^4 puede estar sustituido con sustituyentes del mismo o diferente tipo seleccionados de entre los sustituyentes anteriores, y al menos un sustituyente puede estar sustituido en el mismo carbono o en un carbono diferente.

15 Puede producirse un compuesto 3-hidroxi-3-cefem utilizado como material de partida en la presente invención mostrado por la fórmula (1) mediante, por ejemplo, el método que está descrito en Chem. Lett., 1867 (1990).

20 De acuerdo con la presente invención, puede producirse un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem mostrado por la fórmula (3) mediante la reacción de un compuesto 3-hidroxi-3-cefem mostrado por la fórmula (1) con un haluro de sulfonilo mostrado por la fórmula (2), en presencia de carbonato de un metal alcalino o de carbonato de un metal alcalinotérreo.

25 El carbonato de metal alcalino o el carbonato de metal alcalinotérreo incluye carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de bario, carbonato de estroncio, etcétera. Aunque estos carbonatos pueden ser utilizados en cualquier forma, incluyendo polvo y aglomerado, es más preferible utilizar polvo. Aunque puede utilizarse un amplio rango de tamaño de partícula para el polvo del carbonato de un metal alcalino o del carbonato de un metal alcalinotérreo, es preferible utilizar polvo con un tamaño de retícula de 10 a 500 aproximadamente. La relación molar del carbonato de metal alcalino o del carbonato de metal alcalinotérreo
30 respecto al compuesto mostrado por la fórmula (1) es normalmente de 0,1 a 50 aproximadamente, preferiblemente de 0,5 a 10 aproximadamente.

35 El haluro de sulfonilo mostrado por la fórmula (2) incluye cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, etcétera. La relación molar del haluro de sulfonilo respecto al compuesto mostrado por la fórmula (1) es normalmente de 0,1 a 50 aproximadamente, preferiblemente de 1 a 10 aproximadamente.

40 Es preferible llevar a cabo la reacción de acuerdo con la presente invención en un solvente amida o en un solvente éter cíclico, o en una mezcla de éstos, o en una mezcla de estos solventes y otro(s) solvente(s) orgánico(s). El solvente amida o el solvente éter cíclico que puede ser utilizado incluye amidas tales como dimetilformamida (DMF), dietilformamida y dimetilacetamida (DMA), amidas cíclicas tales como N-metilpirrolidinona (NMP), éteres cíclicos tales como dioxano y dioxolano.

45 Como solventes orgánicos utilizables conjuntamente están, por ejemplo, ésteres de alquilo C_1-C_4 de ácidos carboxílicos C_1-C_4 tales como formato de metilo, formato de etilo, formato de propilo, formato de butilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, propionato de metilo y propionato de etilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil propil cetona, metil butil cetona, metil isobutil cetona y dietil cetona; éteres tales como éter dietílico, éter etil propílico, éter etil butílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico y dimetoxietano; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butilonitrilo, isobutilonitrilo y valerionitrilo; hidrocarburos aromáticos
50 sustituidos o no sustituidos tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y anisol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (MDC), cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, dibromoetano, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono y compuestos clorofluorocarbonados (flons); hidrocarburos tales como pentano, hexano, heptano y octano; y cicloalcanos tales como ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

55 Ejemplos de combinaciones preferidas de los solventes son DMF/THF, DMF/acetato de etilo, DMF/MDC, DMF/tolueno, DMF/acetona, DMF/éter, DMF/acetonitrilo, THF/acetona, THF/acetonitrilo, NMP/tolueno, NMP/MDC, NMP/acetonitrilo, DMA/tolueno, DMA/acetona, DMA/acetonitrilo, DMA/MDC, DMF/acetona/acetonitrilo y DMF/MDC/acetonitrilo.

60 El solvente utilizado para la presente invención puede ser suministrado al sistema de reacción disolviendo apropiadamente una cantidad del carbonato de metal alcalino o del carbonato del metal alcalinotérreo anteriormente mencionado necesaria para la reacción en el solvente.

65 Estos solventes pueden contener agua según se requiera. Estos solventes son utilizados en una cantidad de 2 a 200 litros aproximadamente, preferiblemente de 3 a 100 litros aproximadamente, por 1 kg del compuesto de fórmula (1). La reacción se lleva a cabo en el rango de temperaturas de -50 a 100°C , preferiblemente de -35 a 40°C .

ES 2 274 802 T3

El compuesto de fórmula (3) puede ser obtenido como un producto aproximadamente puro mediante la realización, una vez que ha finalizado la reacción, de la extracción o cristalización habitual. Es posible, por supuesto, purificar mediante cualquier otro método.

- 5 Un compuesto 3-sulfonilo-3-cefem mostrado por la fórmula (3) puede ser producido con una pureza elevada y un alto rendimiento mediante la reacción de un compuesto 3-hidroxi-3-cefem mostrado por la fórmula (1), que sirve como material de partida, con un haluro de sulfonilo en presencia de carbonato de un metal alcalino o de carbonato de un metal alcalinotérreo, sin formarse sustancialmente el compuesto $\Delta 2$ -cefem como producto secundario.
- 10 Un compuesto mostrado por la fórmula (3) producido de acuerdo con la presente invención puede ser convertido en el agente antimicrobiano administrado oralmente ceftibuteno mediante, por ejemplo, el método descrito en Pure & Appl. Chem., 59, 1041 (1987). Además, un compuesto mostrado por la fórmula (3) puede ser convertido en un compuesto 3-vinil-3-cefem mediante el método que está descrito en la Solicitud de Patente Japonesa N° 247272/1999, el cual puede ser convertido en el agente antimicrobiano administrado oralmente cefixima (Handbook of Latest Antibiotics, 9ª ed., Katsuji Sakai, p. 83, 1994) mediante el método que está descrito en JP-B-20435/1988 mediante desprotección, o en cefnidir (Handbook of Latest Antibiotics, 9ª ed., Katsuji Sakai, p. 86, 1994).
- 15

- De acuerdo con la presente invención, los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 de un compuesto mostrado por la fórmula (1) no están implicados en la reacción, esto es, la reacción tiene lugar independientemente del tipo, de tal manera que puede obtenerse un compuesto mostrado por la fórmula (3) que puede ser utilizado como producto intermedio para agentes antibacterianos no naturales útiles.
- 20

Modo mejor de llevar a cabo la invención

- 25 Aunque la presente invención será descrita con detalle con referencia a los Ejemplos y Ejemplos de Referencia siguientes, la presente invención no se limita en absoluto a estos Ejemplos.

Ejemplo 1

- 30 N,N-dimetilformamida (DMF, 600 ml) y 52 ml de cloruro de metanosulfonilo, que fueron enfriados a 3-5°C fueron añadidos a una mezcla de 180 g de un compuesto mostrado por la fórmula (1) (R^1 = grupo fenilacetamido; R^2 = H; R^3 = grupo difenilmetilo) (1a) y 70 g de carbonato de sodio, y la mezcla fue agitada a 3-5°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de 2 l de cloruro de metileno y 2 l de agua, y se llevó a cabo una extracción para dar lugar a una capa orgánica, que fue lavada dos veces con 2 l de agua, y los solventes fueron eliminados por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 2 l de metanol al 75% para cristalización y los cristales formados fueron madurados a 3-5°C durante 1 hora, separados por filtración y secados para dar 195 g del compuesto mostrado por la fórmula (3) (R^1 a R^3 son según se definieron anteriormente; R^4 = grupo metilo) (3a). Rendimiento, 94% (contenido de compuesto $\Delta 2$ -cefem, 0,2%).
- 35

- 40 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,17 (s, 3H), 3,48 (d, J=14 Hz, 1H), 3,56 (d, J=14 Hz, 1H), 3,74 (d, J=18 Hz, 1H), 4,00 (d, J=18 Hz, 1H), 5,26 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,82 (dd, J=4,6, 8,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,18-7,52 (m, 15H), 9,23 (d, J=8,2 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 1

- 45 En 1 ml de tetrahidrofurano que estaba mantenido a -5°C se disolvieron 90 mg del compuesto (1a). A la mezcla se añadieron 19 μ l de cloruro de metanosulfonilo y 67 μ l de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada a -5°C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue analizada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Una cantidad de cada producto fue determinada mediante el método del estándar externo, teniendo como resultado que la mezcla de reacción contenía un 8% de compuesto (1a) que permanecía sin reaccionar, 30 mg (26%) de compuesto (3a) y 71 mg (61%) del compuesto $\Delta 2$ -cefem.
- 50

Ejemplo de Referencia 2

- 55 En 1 ml de DMF que estaba mantenida a 0-5°C se disolvieron 100 mg del compuesto (1a). A la mezcla se añadieron 21 μ l de cloruro de metanosulfonilo y 74 μ l de trietilamina, y la mezcla obtenida se agitó a 0-5°C durante 1 hora. La mezcla de reacción obtenida fue analizada por HPLC, teniendo como resultado que la mezcla de reacción contenía 91 mg (82%) del compuesto (3a) y 11 mg (10%) del compuesto $\Delta 2$ -cefem.

Ejemplo de Referencia 3

- 60 La reacción se llevó a cabo de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2, excepto en que la temperatura de la DMF añadida y la temperatura de la reacción fue -30°C. La HPLC reveló que la mezcla de reacción contenía 98 mg (88%) de compuesto (3a) y 4 mg (4%) del compuesto $\Delta 2$ -cefem.
- 65

ES 2 274 802 T3

Ejemplo 2

DMF (0,4 ml) y 32 μ l de cloruro de metanosulfonilo que fueron enfriados a 3-5°C, fueron añadidos a una mezcla de 100 mg del compuesto mostrado por la fórmula (1) (R^1 = grupo fenilacetamido; R^2 = H; R^3 = grupo p-metoxibencilo) (1b) y 43 mg de carbonato de sodio, y la mezcla fue agitada a 3-5°C durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante fue vertida en una mezcla de 20 ml de diclorometano y 20 ml de agua, y se llevó a cabo una extracción para dar una capa orgánica que fue lavada con 20 ml de agua, secada sobre sulfato de magnesio, y los solventes fueron eliminados por destilación a presión reducida para dar lugar a un residuo que fue purificado mediante cromatografía en columna para dar 122 mg del compuesto mostrado por la fórmula (3) (R^1 a R^3 son según se definieron anteriormente; R^4 = grupo metilo) (3b). No se encontró compuesto Δ 2-cefem durante el fraccionamiento mediante cromatografía en columna. Rendimiento, 95%.

RMN 1 H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,05 (s, 3H), 3,55 (d, J=18 Hz, 1H), 3,59 (d, J=16 Hz, 1H), 3,66 (d, J=16 Hz, 1H), 3,77 (d, J=18 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,98 (d, J=4,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J=12 Hz, 1H), 5,22 (d, J=12 Hz, 1H), 5,83 (dd, J=4,9, 9.1 Hz, 1H), 6,20 (d, J=9,1 Hz, 1H), 6,82-7,40 (m, 9H).

Ejemplos 3 a 8

Las reacciones se llevaron a cabo de manera similar al Ejemplo 2, excepto en que se utilizaron los solventes mostrados a continuación para dar lugar al compuesto (3b). Los resultados están mostrados en la Tabla 1. Los rendimientos del compuesto Δ 2-cefem fueron del 0,3% o inferiores.

TABLA 1

Ejemplo	solvente	rendimiento (%)
3	NMP	92
4	DMA	90
5	THF	85
6	MDC/DMF	85
7	acetato de etilo/DMF	82
8	THF/DMF	85

Ejemplos 9 a 13

Las reacciones se llevaron a cabo de manera similar al Ejemplo 2, excepto en que se utilizaron el carbonato de metal alcalino o el carbonato de metal alcalinotérreo que se muestran a continuación en lugar de carbonato de sodio para dar el compuesto (3b). Los resultados están mostrados en la Tabla 2. los rendimientos del compuesto Δ 2-cefem fueron del 0,4% o inferiores.

TABLA 2

Ejemplo	carbonato de metal alcalino/alcalinotérreo	Rendimiento (%)
9	carbonato de potasio	94
10	carbonato de litio	92
11	carbonato de calcio	84
12	carbonato de estroncio	82
13	carbonato de bario	82

Ejemplo 14

Se añadieron 10 ml de DMF y 648 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo, que fueron enfriados a 3-5°C a una mezcla de 1 g del compuesto (1a) y 360 mg de carbonato de sodio, y la mezcla fue agitada a 3-5°C durante 2 horas. La mezcla fue tratada de manera similar a la del Ejemplo 2 para dar 1,26 g del compuesto mostrado por la fórmula (3) (R^1 = grupo fenilacetamido; R^2 = H; R^3 = grupo difenilmetilo; R^4 = grupo p-tolilo) (3c). No se encontró un compuesto Δ 2-cefem mediante fraccionamiento por cromatografía en columna. Rendimiento, 96%.

RMN 1 H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,37 (s, 3H), 3,42 (d, J=18 Hz, 1H), 3,58 (d, J=16 Hz, 1H), 3,65 (d, J=16 Hz, 1H), 3,77 (d, J=18 Hz, 1H), 4,99 (d, J=4,8 Hz, 1H), 5,81 (dd, J=4,8, 8,7 Hz, 1H), 6,05 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,15-7,49 (m, 19H).

ES 2 274 802 T3

Ejemplo 15

Se añadieron 10 ml de DMF y 715 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo, que fueron enfriados a 3-5°C a una mezcla de 1 g de compuesto (1b) y 367 mg de carbonato de sodio, y la mezcla fue agitada a 3-5°C durante 2 horas. La mezcla fue tratada de manera similar a la del Ejemplo 2 para dar 1,27 g del compuesto mostrado por la fórmula (3) (R¹ = grupo fenilacetamido; R² = H; R³ = grupo p-metoxibencilo; R⁴ = grupo p-tolilo) (3d). No se encontró compuesto Δ2-cefem mediante fraccionamiento por cromatografía en columna. Rendimiento, 95%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 3,34 (d, J=19 Hz, 1H), 3,57 (d, J=16 Hz, 1H), 3,62 (d, J=19 Hz, 1H), 3,64 (d, J=16 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,94 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J=12 Hz, 1H), 5,03 (d, J=12 Hz, 1H), 5,79 (dd, J=4,8, 9,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,85-7,75 (m, 13H).

Ejemplo 16

Se añadieron 3 ml de DMF y 0,12 ml de cloruro de trifluorometanosulfonilo, que fueron enfriados a 3-5°C, a una mezcla de 300 mg de compuesto (1a) y 108 mg de carbonato de sodio, y la mezcla fue agitada a 3-5°C durante 2 horas. La mezcla fue tratada de manera similar a la del Ejemplo 2 para dar 349 mg del compuesto mostrado por la fórmula (3) (R¹ = grupo fenilacetamido; R² = H; R³ = grupo difenilmetilo; R⁴ = grupo trifluorometilo) (3e). No se encontró compuesto Δ2-cefem mediante fraccionamiento por cromatografía en columna. Rendimiento, 92%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,50 (d, J=14 Hz, 1H), 3,58 (d, J=14 Hz, 1H), 3,82 (d, J=18 Hz, 1H), 4,03 (d, J=18 Hz, 1H), 5,32 (d, J=4,8 Hz, 1H), 5,90 (dd, J=8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,20-7,54 (m, 15H), 9,26 (d, J=8,1 Hz, 1H).

Ejemplo 17

Se añadieron 3 ml de DMF y 0,13 ml de cloruro de trifluorometanosulfonilo, que fueron enfriados a 3-5°C, a una mezcla de 300 mg de compuesto (1b) y 119 mg de carbonato de sodio, y la mezcla fue agitada a 3-5°C durante 2 horas. La mezcla fue tratada de manera similar a la del Ejemplo 2 para dar 348 mg del compuesto mostrado por la fórmula (3) (R¹ = grupo fenilacetamido; R² = H; R³ = grupo p-metoxibencilo; R⁴ = grupo trifluorometilo) (3f). No se encontró compuesto Δ2-cefem mediante fraccionamiento por cromatografía en columna. Rendimiento, 90%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (d, J=18 Hz, 1H), 3,57 (d, J=16 Hz, 1H), 3,65 (d, J=16 Hz, 1H), 3,69 (d, J=18 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,98 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J=12 Hz, 1H), 5,33 (d, J=12 Hz, 1H), 5,85 (dd, J=4,6, 8,6 Hz, 1H), 6,19 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,83-7,40 (m, 9H).

Ejemplos 18 a 22

Las reacciones se llevaron a cabo de manera similar a la del Ejemplo 2, excepto en que se cambiaron las temperaturas de reacción según se muestra a continuación para dar el compuesto (3b). Los resultados están mostrados en la Tabla 3. El compuesto Δ2-cefem se formó en un 0,5% o menos en cada ejemplo.

TABLA 3

Ejemplo	temperatura (°C)	rendimiento (%)	contenido de compuesto Δ2-cefem (%)
18	-30 ~ -25	93	0,1
19	-10 ~ -5	92	0,1
20	10 ~ 15	90	0,3
21	25 ~ 30	87	0,3
22	40 ~ 45	72	0,5

Ejemplo 23

Se añadieron 3 ml de DMF y 0,09 ml de cloruro de metanosulfonilo, que habían sido enfriados a 3-5°C, a una mezcla de 300 mg del compuesto (1) (R¹ = p-CH₃O-C₆H₄-CH=N-; R² = H; R³ = grupo difenilmetilo) (1c) y 117 mg de carbonato de sodio, y la mezcla fue agitada a 3-5°C durante 2 horas. La mezcla fue tratada de manera similar a la del Ejemplo 2 para dar 318 mg del compuesto mostrado por la fórmula (3) (Compuesto 3 g). Rendimiento, 92% (contenido de compuesto Δ2-cefem: 0,2%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,72 (s, 3H), 2,56 (d, J=18 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,85 (d, J=18 Hz, 1H), 5,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,88-7,76 (m, 14H), 6,98 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

ES 2 274 802 T3

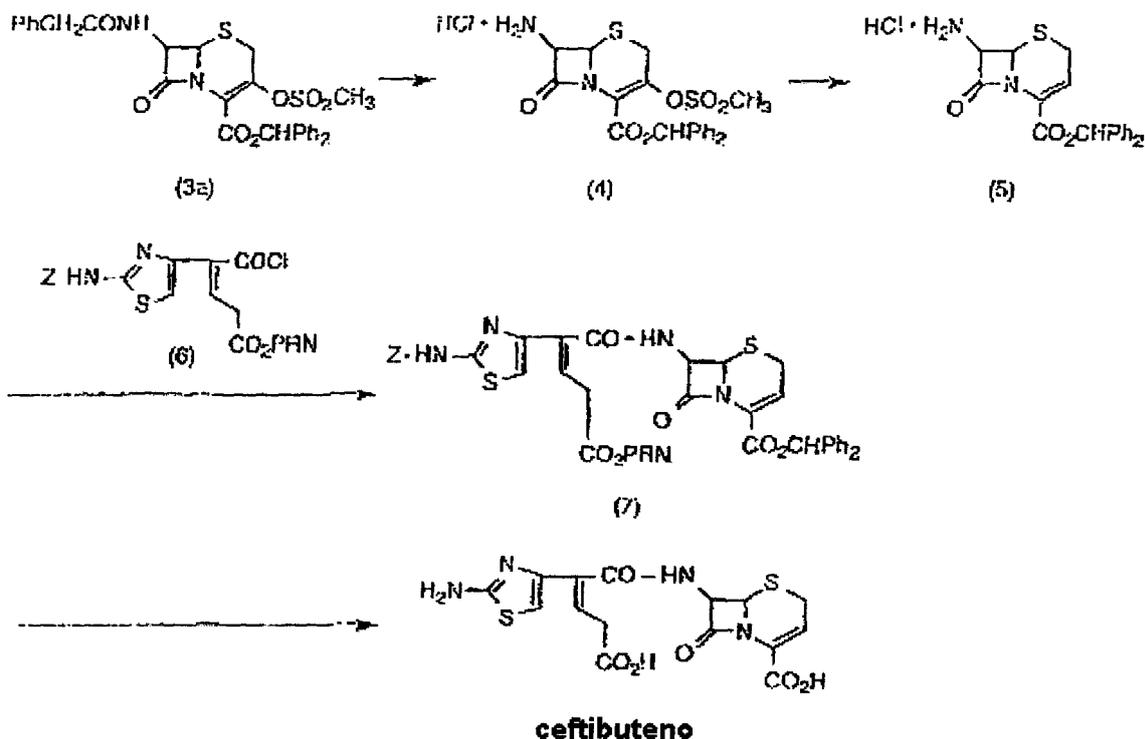
El solvente de revelado de la cromatografía en columna utilizado en los Ejemplos 2 a 22 fue benceno:hexano = 4:1 a 6:1.

Ejemplo de Referencia 4

Síntesis de ceftibuteno a partir del compuesto (3a)

El compuesto (3a) obtenido en el Ejemplo 1 puede ser convertido en ceftibuteno mediante el método descrito en Pure & Appl. Chem., 59, 1041 (1987).

El compuesto (3a) se hace reaccionar con el reactivo pentacloruro de fósforo/piridina utilizando cloruro de metileno como solvente, y la mezcla de reacción se enfría a -35°C y se trata con metanol para dar clorhidrato de 7-amino-3-metanosulfoniloxicefem (4), el cual es reducido por la acción de zinc en ácido acético para dar clorhidrato de 7-amino-3-cefem (5), que se hace reaccionar con un cloruro de ácido (6) en presencia de una base para dar un precursor (7) que es desprotegido (desprotección final) para dar ceftibuteno.

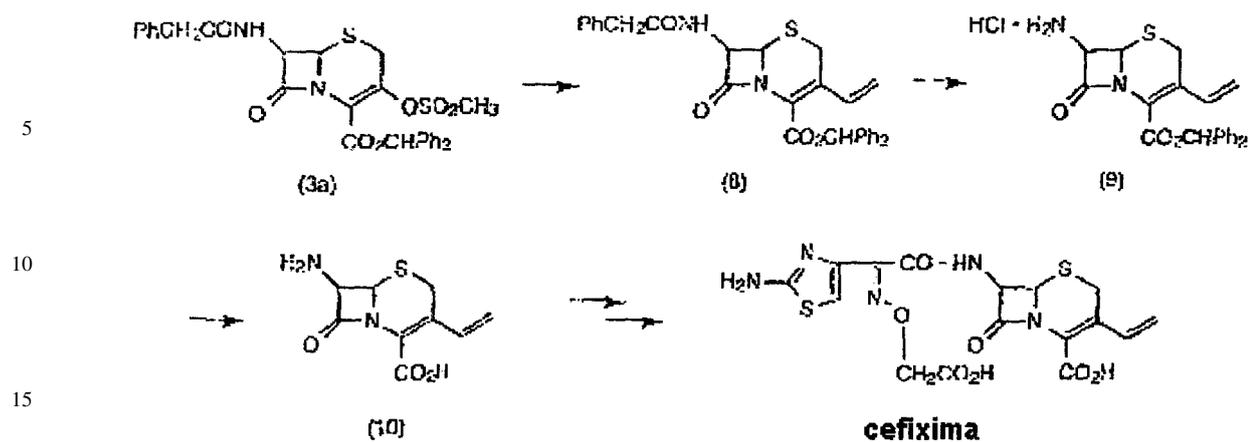


[Ph = fenilo, Z = benzoilo, PRN = $-\text{CH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Ejemplo de Referencia 5

Síntesis de cefixima a partir del compuesto (3a)

El compuesto (3a) obtenido en el Ejemplo 1 es convertido mediante el método descrito en la Solicitud de Patente Japonesa N° 247272/1999 en el compuesto 3-vinil-3-cefem (8), el cual se hace reaccionar con el reactivo pentacloruro de fósforo/piridina utilizando cloruro de metileno como solvente, y la mezcla de reacción se enfría a -35°C y se trata con metanol para dar clorhidrato de 7-amino-3-vinil-3-cefem (9), al cual se añade fenol y la mezcla obtenida se calienta a 45°C durante 1 hora para su reacción con el fin de producir ácido 7-amino-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico (10), el cual es sometido a la reacción con respecto a la cadena lateral en posición 7, y a la desprotección final, mediante el método descrito en JP-B-20435/1988, para dar cefixima.



20 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención puede producir un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem con una pureza elevada y un alto rendimiento, el cual es un producto intermedio para agentes antibacterianos no naturales útiles que tienen un amplio espectro antibacteriano, sustancialmente sin la formación de un compuesto Δ^2 -cefem como producto secundario.

25

30

35

40

45

50

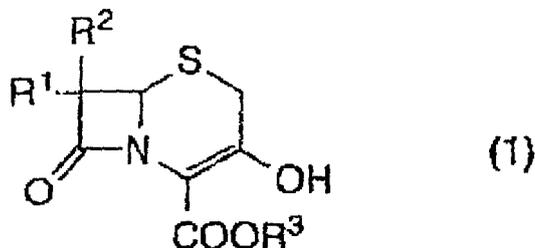
55

60

65

REIVINDICACIONES

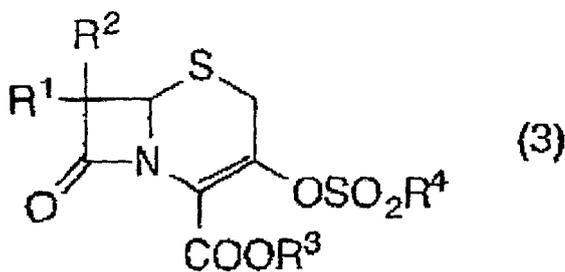
5 1. Un método para producir un compuesto 3-sulfoniloxi-3-cefem mostrado por la fórmula (3), que comprende la reacción de un compuesto 3-hidroxi-3-cefem mostrado por la fórmula (1) con un haluro de sulfonilo mostrado por la fórmula (2), en un solvente orgánico en presencia de un carbonato de metal alcalino o de un carbonato de metal alcalinotérreo



20 [R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino protegido o Ar-CH=N- (Ar es un grupo arilo sustituido o no sustituido); R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄, un grupo hidroxilo protegido o un alquilo C₁-C₄ que puede tener como sustituyente un grupo hidroxilo protegido; R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector del ácido carboxílico]

25
$$R^4SO_2X \quad (2)$$

30 (R⁴ es alquilo C₁-C₄ que puede tener un sustituyente o arilo que puede tener un sustituyente; X es un átomo de halógeno)



45 (R¹ a R⁴ son los mismos que anteriormente).

2. Un proceso como el definido en la reivindicación 1, en el que el solvente orgánico es al menos uno seleccionado del grupo que consta de un solvente amida y un solvente éter cíclico.

3. Un proceso como el definido en la reivindicación 1, en el que el compuesto haluro de sulfonilo (2) es cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo.

4. Un proceso como el definido en la reivindicación 1, en el que el carbonato de metal alcalino o el carbonato de metal alcalinotérreo es carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de bario o carbonato de estroncio.