


404744

P.- 51.523

MFP-396
Takeda

Int. Cl. ² : C07D	26	
------------------------------	----	---

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd.

entidad japonesa

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-Ku,
OSAKA (Japón)

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE CE
FALOSPORINA"

(Clase Internacional C07d)

3.8.72

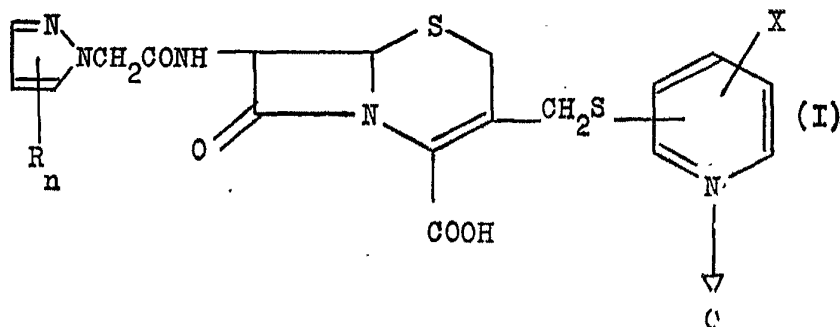
- 1 -

404744



La presente invención se refiere a nuevos compuestos de cefalosporina y a su preparación. Más en particular, la invención se refiere a compuestos de cefalosporina de fórmula:

5



10

donde R representa sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre un átomo de halógeno, grupo nitro, grupo alcoholo inferior, grupo amino o grupo carboxi, n es un entero de 0 a 3, y X representa hidrógeno o un átomo de halógeno, o sales de los mismos, y también a un procedimiento para producirlos.

15

Se han conocido antes de ahora muchos compuestos de cefalosporina derivados de la cefalosporina C por conversión del grupo 5-amino-5-carboxivalerilo en posición 7 de la cefalosporina C en diversos grupos acilo, y/o por conversión del grupo acetoxi en posición 3 en hidrógeno, grupo alcoxi, grupo tio sustituido, grupo amonio cuaternario, etc. Sin embargo, no se han conocido compuestos de cefalosporina tales que sean eficaces contra Proteus morganii, una clase

25

3.8.72

404744

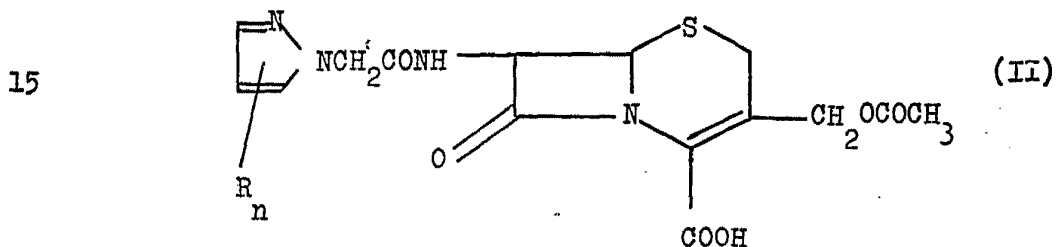
26



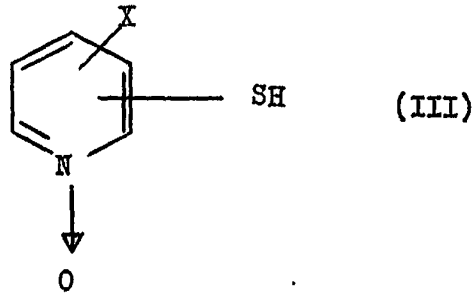
de microorganismos patógenos que causan enfermedad infecciosa del conducto urinario, o Mycobacterium tuberculosis.

Se descubrió que los compuestos de cefalosporina de fórmula (I) tienen fuerte acción antibiótica no solo
 5 contra Proteus morganii, ante el que los derivados conocidos de cefalosporina y penicilina son ineficaces, sino también contra una amplia gama de bacterias, incluyendo al Mycobacterium tuberculosis.

Los derivados de cefalosporina y sus sales pueden
 10 ser preparados por métodos conocidos por sí mismos. Por ejemplo, pueden ser producidos haciendo reaccionar ácidos cefalosporánicos, representados por la fórmula siguiente:

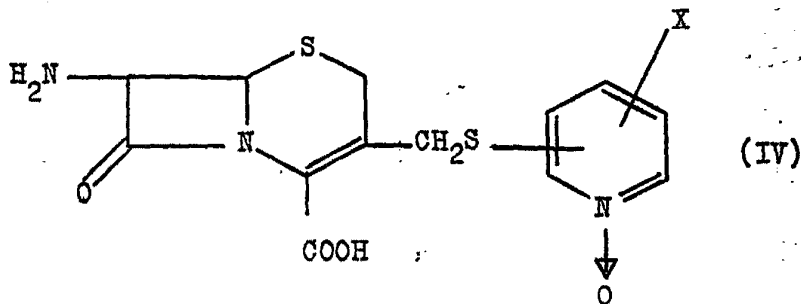


20 donde R y n son según se han definido antes, o sales de los mismos, con compuestos de N-óxido de piridinotiol representados por la fórmula siguiente:



donde X es según se ha definido antes, o sales de los mismos. Alternativamente, pueden ser producidos por reacción entre derivados de 7-aminocefalosporina representados por la fórmula siguiente:

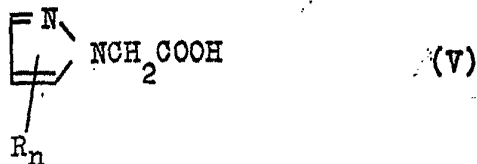
10



15

donde X es según se ha definido antes, o sales de los mismos, y ácidos pirazolilacéticos representados por la fórmula la siguiente:

20



donde R y n son según se han definido antes, o derivados funcionales de los mismos en el grupo carboxílico.

25

En el primer método, los derivados (I) de 3-piri

404744

26 A



diltiometilcefalosporina se obtienen haciendo reaccionar
compuestos (III) de N-óxido de piridinotiol con ácidos ce
falosporánicos (II), que pueden ser producidos, por ejem
plo, haciendo reaccionar los correspondientes ácidos pira
zolilacéticos (V), o sus derivados funcionales en el grupo
5 carboxílico, con ácidos 7-aminocefalosporánicos. En los
ácidos pirazolilacéticos (V), R representa átomos de haló
geno tales como cloro, bromo, etc, grupos amino, grupos al
coholo inferior tales como grupos metilo, etilo, isopropi
10 lo, butilo, etc, o el grupo carboxílico. En el caso de que
R sea un grupo alcoholo inferior, puede estar sustituido
además con el grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo amino,
átomo de halógeno, grupo carboxílico o similares. Cuando R
es el grupo carboxílico, puede estar reemplazado por amida,
15 amida sustituida (sustituyente alcoholo inferior o acilo,
etc), o éster (alcoholo, bencilo o similares). Cualesquiera
sustituyentes que interfieran con la reacción de acila
ción son protegidos adecuadamente durante la reacción. El
grupo acilo de la fórmula (I) es, por ejemplo, 1-pirazolil
20 acetilo, 3,5-dimetil-1-pirazolilacetilo, 4-cloro-1-pirazo
lilacetilo, 4-nitropirazolilacetilo, 4-amino-1-pirazolilace
tilo, 4-hidroximetil-1-pirazolilacetilo, 4-metil-1-pirazo
lilacetilo, o similares. Como demás materiales (III) de
partida, se han de usar aquellos en los que X es hidróge
25 no o átomo de halógeno, tales como cloro, bromo, fluor,

3.8.72



etc.

Esta reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente o mezcla disolvente. El disolvente puede ser agua, agua pesada o cualquier disolvente orgánico que sea fácilmente miscible con agua e inerte para los materiales de partida. Por ejemplo, se pueden usar preferiblemente como disolventes orgánicos dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, acetona, alcohol, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano o similares. La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar con los compuestos de partida, sus proporciones, y los disolventes a usar. La reacción se efectúa usualmente a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C, durante de varias horas a varios días. La reacción se efectúa a un pH de 2 a 8, más preferiblemente de 5 a 8. Para evitar la oxidación del N-óxido de piridinotiol, uno de los materiales de partida, la reacción puede ser efectuada preferiblemente en atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. La purificación de los productos de reacción puede ser efectuada según métodos usuales, incluyendo cromatografía en columna, extracción, precipitación, distribución en contracorriente, recristalización, etc.

En el método alternativo para preparar derivados (I) de 3-piridiltiometilcefalosporina, se hacen reaccionar derivados (IV) de 7-amino-cefalosporina con ácidos

404744

26



pirazolilacéticos (V), o derivados funcionales de los mismos en el grupo carboxílico. Los ácidos pirazolilacéticos (V) usados en esta reacción pueden comprender ácido 1-pirazolilacético, ácido 3,5-dimetil-1-pirazolilacético, ácido 4-cloro-1-pirazolilacético, ácido 4-nitro-1-pirazolilacético, ácido 4-metil-1-pirazolilacético, y similares. Por otra parte, los compuestos (IV) pueden derivarse de ácidos 7-amino o acilamino cefalosporánicos por reacción de compuestos (III) de N-óxido de piridinotiol y desacilación del producto de reacción, si es necesaria (véase la patente belga nº 770.804). Los compuestos (IV) pueden incluir el 1'-óxido de ácido 7-amino-3-(2'-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, 1'-óxido de ácido 7-amino-3-(4'-cloro-2'-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, 1'-óxido de ácido 7-amino-3-(4'-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, y similares. El ácido carboxílico en posición 4 puede estar en forma libre, en forma de sales con sodio, potasio, trietilamina, etc, o en forma de ésteres con bencilo, β -metilsulfoniletilo, benzhidrilo, trimetilsililo, etc.

Los ácidos pirazolilacéticos usados para la reacción de acilación pueden estar en forma libre, en forma de sales con sodio, potasio, calcio, trimetilamina, piridina, etc, o sus derivados funcionales tales como haluros de ácido, anhídridos de ácido, anhídridos mixtos de ácido, amidas activas, ésteres activos o similares. Entre los cuales, los



más frecuentemente usados son los cloruros de ácido, anhí-
dridos de carbonato de alcohol, anhídridos de ácido carbo-
xílico alifático mixto, azoridas de ácido. Cuando se usan
5 los ácidos pirazolilacéticos (V) en la forma libre o en
forma de sales, se usan agentes de condensación adecuados,
por ejemplo carbodiimidias N,N'-disustituídas tales como N,N'-
diciclohexilcarbodiimida, compuestos de azolida tales como
N,N'-carbonilimidazol, N,N'-tionildiimidazol, agentes des-
hidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-
10 quinoleína, oxiclорuro de fósforo, alcoxiacetileno, etc.
Se considera que el uso de agentes de condensación tales
como los anteriores en la reacción causa la acilación de-
seada a través de derivados reactivos de los ácidos pira-
zolilacéticos (V).

15 Esta reacción de acilación puede efectuarse ven-
tajosa y suavemente en un disolvente. El disolvente puede
ser cualquier disolvente o mezcla disolvente común, siem-
pre que no interfiera con la reacción de la presente in-
vención. Se incluyen el agua, acetona, tetrahidrofurano,
20 dioxano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, diclo-
roetileno, piridina, dimetilnilina, dimetilformamida, di-
metilacetamida, sulfóxido de dimetilo, y similares. La
reacción se efectúa usualmente con enfriamiento o a tempe-
ratura ambiente. La purificación de los productos de reac-
25 ción se puede efectuar por cromatografía en columna, ex-
tracción, precipitación en el punto isoelectrico, distri-

404744

26



bución en contracorriente, recristalización o similares.

Los compuestos de cefalosporina según la presente invención pueden estar también en forma de sales con sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, amonio, trietilamina, etc.

5

Los derivados (I) de cefalosporina así obtenidos pueden ser usados de manera análoga a la de las preparaciones de cefalosporina conocidas. Poseen fuerte actividad antibiótica contra una amplia gama de microorganismos, incluyendo Proteus morganii y Mycobacterium tuberculosis, para los que las cefalosporinas conocidas son sustancialmente ineficaces, y son muy útiles como medicamentos.

10

Los compuestos (I) de cefalosporina de la presente invención se administran en general oralmente, así como en forma inyectable, etc, de manera análoga a la de las preparaciones conocidas de cefalosporina, pero sus dosis, forma de dosificación, etc, varían con sus grupos sustituyentes en posición 3 y grupos acilo en posición 7. Por ejemplo, la dosis eficaz de 1"-óxido de 7-(1'-pirazolilacetamido)-3-(2'-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico es aproximadamente 0,25 g a 1 g cada 4 a 6 horas para un adulto humano.

15

20

Se ha de entender que los siguientes ejemplos son exclusivamente para fines de ilustración, y no han de ser considerados como limitaciones de la invención, y que se

25

3.8.72



puede recurrir a muchas variaciones sin salir del espíritu y ámbito de la invención. En esta memoria descriptiva, "g", "mg", "ml", "mcg", "p.f." y "desc." son "gramo", "miligramo", "mililitro", "microgramo", "punto de fusión" y "descompuesto", respectivamente. Todas las temperaturas están todas sin corregir, y todos los tantos por ciento son en peso.

Ejemplo 1

Se disolvieron en 20 ml de agua 761 miligramos de ácido 7-(1'-pirazolilacetamido)-cefalosporánico, 168 mg de hidrogenocarbonato sódico y 400 mg de N-óxido de 2-piridinotiol sódico. La solución acuosa fué agitada a 50°C durante 40 horas. Los materiales insolubles que precipitaban fueron separados por filtración de la mezcla de reacción. El filtrado fué pasado por una columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-II, marca registrada de Rohm & Haas Co.) usando agua como revelador. Se obtuvieron 480 mg de 1"-óxido de 7-(1'-pirazolilacetamido)-3-(2"-piridiltio metil)-3-cefem-4-carboxilato sódico. El espectro de RMN (en agua pesada, 100 Mc) presenta un cuartete a 3,75 ppm (protones metilénicos en posición 2); un cuartete a 4,32 ppm (protones metilénicos en posición 3); dos dobletes a 5,23 y 5,81 ppm, respectivamente ($J_{6-7} = 4$ cps) (protones en posiciones 6 y 7); un multiplete a 6,59 ppm (proton en posición 4 en el anillo de pirazol); y un multiplete a 7,40

404744

26



a 8,50 ppm (protones en anillo de piridina).

Se halló que las concentraciones mínimas (mcg/ml) de este compuesto para inhibir el crecimiento de microorganismos eran las siguientes:

5

<u>Staphylococcus aureus</u>	0,1
<u>Bacillus subtilis</u>	0,5
<u>Mycobacterium tuberculosis</u>	3,125

10

Ejemplo 2

Se disolvieron en 7 ml de agua 465 miligramos de 7-(4'-nitropirazolilacetamido)-cefalosporanato sódico y 225 mg de sal sódica de N-óxido de 2-piridinotiol. La solución acuosa fué agitada a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fué tratada de forma similar a la del Ejemplo 1, obteniéndose 370 mg de sal sódica de 1"-óxido de 7-(4'-nitro-1'-pirazolilacetamido)-3-(2"-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxilato.

15

Análisis elemental:

20

Calculado para $C_{18}H_{15}O_7N_5SNa \cdot 2H_2O$:
C, 39,27; H, 3,47; N, 15,21
Hallado: C, 39,36; H, 3,86; N, 15,14

25

El espectro de RMN del presente producto (en agua pesada, 100 Mc) presenta un cuartete a 3,69 ppm (protones metilénicos en posición 2); un cuartete a 4,26 ppm (proto-

3.8.72

404744

26



72

nes metilénicos en posición 3); dos dobletes a 5,20 y 5,78 ppm, respectivamente (protones en posiciones 6 y 7); dos singuletes a 8,35 y 8,74 ppm, respectivamente (protones en el anillo de pirazol); y multipletes a 7,30 a 8,42 ppm (protones en el anillo de piridina).

Se halló que las concentraciones mínimas (mcg/ml) de este compuesto para inhibir el crecimiento de microorganismos eran las siguientes:

10	<u>Staphylococcus aureus</u>	0,5
	<u>Bacillus subtilis</u>	0,05

Ejemplo 3

Se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano seco 3,2 gramos de ácido 4-cloro-1-pirazolilacético y 2,5 ml de trietilamina. Se añadieron a esta solución a -10°C 3,3 g de clorocarbonato de isobutilo disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano seco. La solución de mezcla fué agitada a una temperatura comprendida entre -6° y -10°C durante una hora, y luego a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de anhídridos mixtos así obtenida fué añadida a la solución que había sido preparada disolviendo 2,2 g de 1'-óxido de ácido 7-amino-3-(2'-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de dimetilacetamida. La solución de mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La ma-

3.8.72

404744

28 A



5 yor parte del disolvente fué separados por destilación de la mezcla de reacción, bajo presión reducida. Los residuos fueron agitados con una mezcla de acetato de etilo y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5%, y luego se separó la capa acuosa. La capa acuosa fué pasada por una columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-II, marca registrada de Rohm & Haas Co.), con lo que el producto final fué absorbido en la resina. La columna fué revelada con agua, dando 1,1 g de la sal sódica de 1"-óxido de ácido 10 do 7-(4'-cloro-1'-pirazolilacetamido)-3-(2"-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{18}H_{15}N_5O_5S_2ClNa \cdot 2,5H_2O$:

C, 39,38; H, 3,67

15 Hallado: C, 39,48; H, 3,34

El espectro de RMN de este producto (en agua pesada, 100 Mc) presenta un cuartete a 3,79 ppm (protones metilénicos en posición 2); un cuartete a 4,37 ppm (protones metilénicos en posición 3); dos dobletes a 5,28 y 5,86 ppm, respectivamente (protones en posiciones 6 y 7); y un multiplete a 7,40 a 8,60 ppm (protones en anillo de piridina). 20

Se halló que la concentración mínima del presente producto para inhibir el crecimiento de Staphylococcus aureus era 0,1 mcg/ml.

25

3.8.72

Ejemplo 4

5 Se disolvieron en 10 ml de agua 1 g de ácido 7-(3',5'-dimetil-1'-pirazolilacetamido)-cefalosporánico, 0,206 g de hidrogenocarbonato sódico y 0,550 g de sal sódica de N-óxido de 2-piridinotiol. La solución acuosa fué agitada a 50°C durante 21,5 horas. La mezcla de reacción fué tratada de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose 656 mg de 1"-óxido de 7-(3',5'-dimetil-1'-pirazolilacetamido)-3-(2"-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico.

10

Análisis elemental:

Calculado para $C_{20}H_{20}N_5O_5S_2Na \cdot 3H_2O$:

C, 43,77; H, 4,96; N, 12,12

Hallado: C, 43,81; H, 5,20; N, 12,19

15 El espectro de RMN del presente producto (en agua pesada, 100 Mc) presenta dos singuletes a 1,36 y 1,40 ppm, respectivamente (protones de metilo en posiciones 3 y 5 en anillo de pirazol); un cuartete a 4,32 ppm (protones metilénicos en posición 2); dos dobletes a 5,24 y 5,80 ppm, respectivamente (protones en posiciones 6 y 7); y un múltiplete a 7,50 a 8,50 ppm (protones en anillo de piridina).

20

Se halló que la concentración mínima del presente producto (mcg/ml) para inhibir el crecimiento de microorganismos era la siguiente:

25

3.8.72

404744

26



<u>Staphylococcus aureus</u>	0,1
<u>Bacillus subtilis</u>	0,2
<u>Mycobacterium tuberculosis</u>	6,25

5 Ejemplo 5

Se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano seco 2,52 gramos de ácido 1-pirazolilacético y 2,5 ml de trietil amina. Se añadió a esta solución, a -10°C, una solución de 3,26 g de clorocarbonato de isobutilo disuelto en 10 ml de tetrahidrofurano seco. La solución fué agitada a una temperatura comprendida entre -6° y -10°C durante una hora, y luego a temperatura ambiente durante dos horas. La solución así obtenida de anhídridos mixtos fué añadida a una solución que había sido preparada disolviendo 2,2 g de 1-óxido de ácido 7-amino-3-(2'piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de dimetilacetamida. La mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción fué tratada de forma similar a la del Ejemplo 3, obteniéndose 0,9 g de 1-óxido de 7-(1'pirazolilacetamido)-3-(2"-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico. Este producto fué identificado como el mismo que el obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6

25 Se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano 3,08

3.8.72



gramos de ácido 3,5-dimetil-1-pirazolilacético y 2,5 ml de trietilamina. Se añadió a esta solución, a -10°C, una solución de 2,64 g de cloruro de pivaloilo disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano seco. La solución fué agitada a una temperatura comprendida entre -5° y -10°C durante una hora, y luego a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de anhídrido mixto así obtenida fué añadida a una solución de 2,2 g de 1'-óxido de ácido 7-amino-3-(2'-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico disuelto en 30 ml de dimetilacetamida. La mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción fué tratada de forma similar a la del Ejemplo 3, obteniéndose 1,0 g de 1"-óxido de 7-(3',5'-dimetil-1'-pirazolilacetamido)-3-(2"-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico. Este producto fué identificado como el mismo que el obtenido en el Ejemplo 4.

Ejemplo 7

Se efectuó el mismo método que en el Ejemplo 3, empleando 3,42 g de ácido 4-nitro-1-pirazolilacético, 2,5 ml de trietilamina, 3,26 g de clorocarbonato de isobutilo y 2,2 g de 1'-óxido de ácido 7-amino-3-(2'-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, con lo que se obtuvieron 0,9 g de 1"-óxido de 7-(4'-nitro-1'-pirazolilacetamido)-3-(2"-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico. Este producto fué identificado como el mismo que el obtenido en el

404744

26



Ejemplo 2.

Ejemplo 8

5 Se disolvieron en 10 ml de agua 400 miligramos de ácido 7-(1-pirazolilacetamido)-cefalosporánico y 90 mg de hidrogenocarbonato sódico. Se añadieron además a esta solución 200 mg de sal sódica de N-óxido de 4-cloro-2-pi-
10 ridinotiol. La mezcla fué agitada a 50°C durante 40 horas. Las sustancias insolubles que precipitaron fueron separadas por filtración de la mezcla de reacción. El filtrado fué pasado por una columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-II, marca registrada de Rohm & Haas Co.), con lo que el producto deseado fué absorbido sobre la re-
15 sina. La columna fué revelada con etanol al 5%, dando 53 mg de 1'-óxido de 7-(1-pirazolilacetamido)-3-(4'-cloro-2'-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico. El pun-
20 to de fusión de este producto fué observado a 166° a 169°C (desc.). El espectro IR (gránulo de KBr) de este producto mostró una absorción de β -lactama a 1745 cm^{-1} . El es-
pectro de RMN de este producto (en agua pesada, 100 Mc) presenta un cuartete tipo AB a 3,65 ppm (protones metilénicos en posición 2); un cuartete tipo AB a 4,21 ppm (pro-
tones metilénicos en posición 3); y dos dobletes a 5,15 y 5,71 ppm, respectivamente (protones en posiciones 6 y 7).

25

Esta solicitud que corresponde a las presentadas

3.8.72

404744

27 ENE 1975



en Japón el día 12 de Julio de 1.971, bajo el Nº 51912/71, y 9 de Marzo de 1.972, bajo el Nº 24305/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

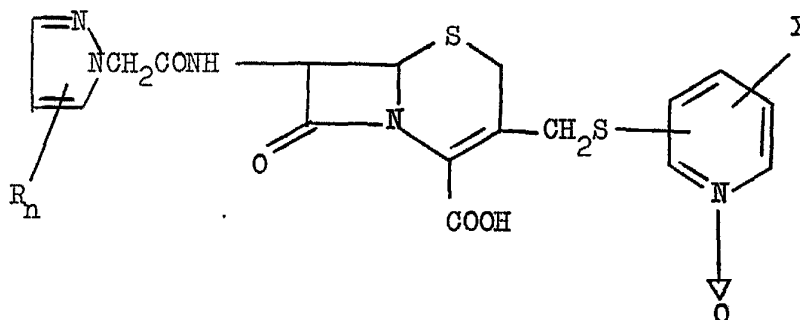
REIVINDICACIONES

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 producir derivados de cefalosporina de fórmula:



23-1-75.

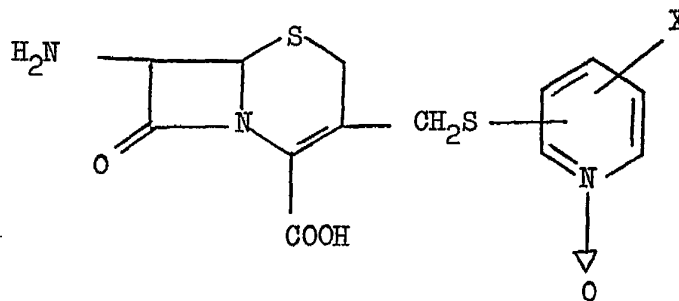
Pe

404744

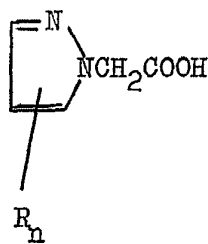
27 ENE 1973



5 donde R representa sustituyentes iguales o diferentes elegidos de entre un átomo de halógeno, grupo nitro, grupo alcohol inferior, grupo amino o grupo carboxílico, n es un entero de 0 a 3, y X representa hidrógeno o átomo de halógeno, o una sal de los mismos que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde X es según se ha definido antes, o una sal o un éster del mismo, con un compuesto de fórmula:



donde R y n son según se han definido antes, o un derivado funcional del mismo.

23-1-75.

De

404744

27 ENE 1975

2ª.- Un procedimiento para producir derivados de cefalosporina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

5

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

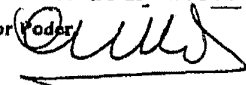
27 ENE. 1975

Madrid,

P. A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder



23.1.75.

G.D.S.-

- 20 -

P/