

30 JUL.



P.- 57981

3.112 - 744  
Cephalosporin 183

428015

CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COM-  
PUESTO ANTIBIOTICO DE LA SERIE DE LA CEFALOSPO-  
RINA."

(Clase Internacional CO7d)

30 JUL.



Esta invención se refiere a mejoras en o relativas a antibióticos de la serie de la cefalosporina.

Los compuestos de cefalosporina a los que se hace referencia en esta memoria descriptiva se nombran generalmente con referencia al cefam (J. Amer. Chem. Soc. 1962, 84, 3400). El término "cefem" hace referencia a la estructura básica del cefam con un enlace doble.

Como es bien sabido, los antibióticos de la serie de la cefalosporina comprenden ácidos  $7\beta$ -acilamido-  
-cef-3-em-4-carboxílicos y sus diversos derivados no tóxicos, p.ej. sales, ésteres, lactonas (en el caso de que puedan formarse éstas), amidas, hidratos o los sulfóxidos correspondientes. Estos antibióticos pueden contener diversos sustituyentes, particularmente en la posición 3, con  
inclusión de grupos metilo no sustituidos y grupos metilo sustituidos con una diversidad de sustituyentes como se describe en la bibliografía.

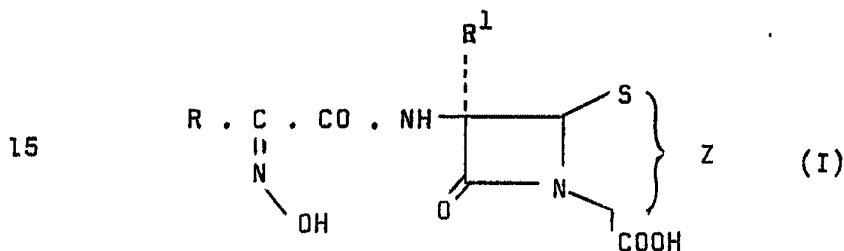
Una clase conocida de antibióticos de cefalosporina comprende compuestos en los que el grupo acilamido de la posición  $7\beta$  está sustituido en la posición  $\alpha$  con un grupo hidroxilimino; se ha encontrado ahora que ciertos análogos sustituidos en la posición  $7\alpha$  de tales oximas de cefalosporina, a saber, los compuestos que llevan un grupo alcoxi inferior en la posición  $7\alpha$ , exhiben propiedades antibióticas valiosas, poseyendo actividad contra



cierto número de organismos gram-positivos y gram-negati-  
vos unida a una escasa fijación de suero.

Así pues, de acuerdo con un aspecto de la pre-  
sente invención, se proporciona un compuesto que compren-  
de un ácido 7 $\beta$ -(2-aryl-2-hidroxiiminoacilamido)cef-3-am-  
-4-carboxílico o un derivado no tóxico del mismo caracte-  
rizado por el hecho de que el compuesto está sustituido  
en la posición 7 $\alpha$  con un grupo alcoxi inferior (es decir,  
C<sub>1-4</sub>).

Los compuestos de la invención incluyen, por  
tanto, compuestos de la fórmula general



20

25

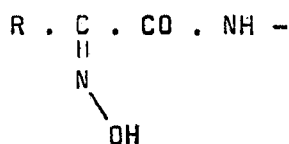
en la cual R es un grupo arilo (carbocíclico o hetero-  
cíclico), R<sup>1</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, y Z es un grupo  
en el que 2 átomos de carbono están unidos al átomo de  
azufre del núcleo y al átomo de carbono que lleva el gru-  
po ácido carboxílico de tal modo que el compuesto posee  
insaturación  $\Delta^3$  y derivados no tóxicos del mismo. Los  
compuestos existen como isómeros sin (cis) por lo que se

30 JUN 1961



refiere a la configuración del grupo hidroximinico =N-OH con respecto al grupo carboxamido, y se pueden preparar bien sea en forma de isómero sustancialmente puro o bien como mezclas de isómeros. Las mezclas de isómeros deberían contener al menos 75%, preferiblemente al menos 90% del isómero sin, y para muchas aplicaciones se preferirá utilizar el compuesto en forma de isómero sustancialmente puro.

En esta memoria descriptiva, la configuración sin se representa estructuralmente como sigue:



Se asigna esta configuración sobre la base del trabajo de Ahmad y Spenser publicado en Can. J. Chem., 1961, 39, 1340.

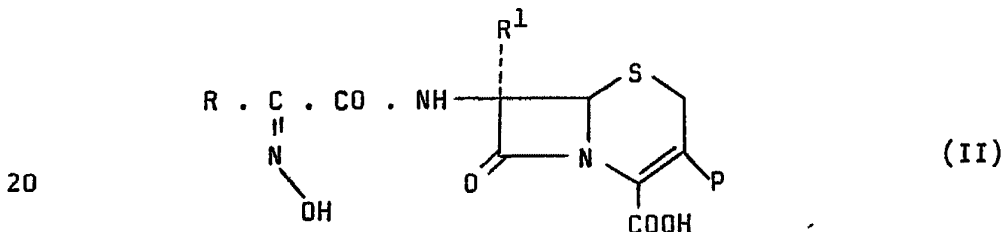
Por el término "derivados no tóxicos", tal como se emplea en esta memoria, en relación con los compuestos de la invención, deben entenderse derivados tales como sales, ésteres, lactonas (en los casos en que puedan formarse éstas), amidas e hidratos, que sean fisiológicamente aceptables en las dosis a las que se administran.

Las sales que pueden formarse, en caso aplicable, a partir de los compuestos de acuerdo con la invención, incluyen (a) sales de bases inorgánicas tales como



sales de metal alcalino, p.ej. de sodio y de potasio, sa  
 les de metal alcalino-térreo, p.ej. de calcio, y sales  
 de bases orgánicas, p.ej. sales de procaína, de feniletil  
 bencilamina y de dibenciletilendiamina, y (b) sales de  
 5 adición de ácido, p.ej. con los ácidos clorhídrico, brom  
 hídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, toluen-p-sulfóni  
 co y metano-sulfónico. Las sales se pueden encontrar tam  
 bién en forma de resinatos, formados con, por ejemplo,  
 una resina de poliestireno o resina de copolímero de po  
 10 liestireno divinil-benceno reticulada que contenga grupos  
 amino, amino cuaternario o ácido sulfónico, o con una re  
 sina que contenga grupos carboxilo, p.ej. una resina de  
 poli(ácido acrílico).

Los compuestos de interés particular de acuerdo  
 15 con la invención incluyen los representados por la fórmu  
 la estructural



25 (en la cual R y R<sup>1</sup> tienen los significados arriba defini  
 dos y P es un grupo orgánico) y derivados no tóxicos de

30



los mismos. (Debe entenderse que la fórmula estructural II incluye compuestos tales como 2-metil, 2-metilén, 2-metoxi, 2-bencil y 2-bencilidén-cefalosporinas que no están abarcadas específicamente por aquélla).

5                   El grupo R en las fórmulas generales arriba in-  
dicadas puede seleccionarse de entre fenilo; naftilo,  
p.ej. naft-1-ilo; fenilo o naftilo sustituido por halóge-  
no, p.ej. cloro o bromo como en o-clorofenilo, hidroxilo,  
alcohilo inferior, p.ej. metilo, nitro, amino, alcohil  
10 amino inferior, p.ej. metilamino, dialcoholamino inferior,  
p.ej. dimetilamino, alcanóilo inferior, p.ej. acetilo,  
alcanoilamido inferior, alcoxi inferior, p.ej. metoxi o  
etoxi, o alcoholtilio inferior, p.ej. metiltio; un grupo  
heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un  
15 heteroátomo seleccionado de entre S, N y O, p.ej. tien-  
-2-ilo, tien-3-ilo, furilo tal como fur-2-ilo, piridilo  
tal como pirid-3-ilo, pirrolilo, pirrolilo sustituido en  
N, p.ej. N-metil-pirrolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo,  
oxadiazolilo, 3- ó 4-isoxazolilo; 3- ó 4-isoxazolilo sus-  
20 tituido, p.ej. 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilo, siendo el gru-  
po arilo, p.ej., fenilo o halofenilo; grupos heterocícli-  
cos condensados que contienen al menos un heteroátomo se-  
leccionado de entre S, N y O, p.ej. benzotienilo tal como  
benzotien-3-ilo, benzofurilo e indolilo.

25                   La porción alcoholo del grupo R<sup>1</sup> presente en la

30 JUL 1974

posición 7α de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser recta o ramificada. Ejemplos de sustituyentes en la posición 7α incluyen, por tanto, metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi. Preferiblemente, el grupo es metoxi.

5

El sustituyente P de la posición 3 de la fórmula II puede ser cualquier grupo orgánico, por ser el rasgo característico de la invención la naturaleza de los sustituyentes en la posición 7. Así pues, P puede ser un grupo orgánico saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que contenga de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos orgánicos saturados incluyen metilo y etilo; los grupos orgánicos insaturados incluyen vinilo y vinilo sustituido con, por ejemplo, alcohol inferior (p.ej. metilo o etilo), cicloalcohol C<sub>5-7</sub> (p.ej. ciclopentilo o ciclohexilo), aril-alcohol inferior (p.ej. bencilo o fenetilo), arilo carbocíclico C<sub>6-12</sub> (p.ej. fenilo, toliilo o nitrofenilo), nitrilo o alcoxicarbonilo inferior (p.ej. metoxicarbonilo).

10

15

20

Cuando P es un grupo metilo sustituido, se puede representar por la fórmula



en la que Y es un átomo o grupo, p.ej. el resto de un nucleófilo o un derivado de un resto de un nucleófilo.

25

Por tanto, Y puede derivarse de la extensa gama de sustan

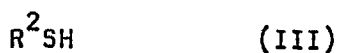


cias nucleófilas caracterizadas por poseer un átomo nucleofílico de nitrógeno, carbono, azufre u oxígeno descrito ampliamente en patentes anteriores y en la bibliografía que se refiere a la química de la cefalosporina.

5 Ejemplos de nucleófilos de nitrógeno incluyen piridina, piridinas sustituidas (p.ej. piridinas sustituidas con alcohol inferior y con carbamóilo), y azidas (p.ej. azidas de metal alcalino tal como azida de sodio).

10 Ejemplos de nucleófilos de carbono incluyen cianuros inorgánicos, pirroles, pirroles sustituidos (p.ej. indoles), y compuestos que dan carbaniones estabilizados (p.ej. acetilenos, enaminas, inaminas, enoles y compuestos que tienen grupos  $\beta$ -dicetona, tales como ésteres acetoacéticos, ésteres malónicos y ciclohexano-1,3-diona).

15 Ejemplos de nucleófilos de azufre incluyen tiourea; tioureas sustituidas alifáticas, aromáticas, alifáticas, alicíclicas y heterocíclicas; ditiocarbamatos; tioamidas aromáticas, alifáticas y cíclicas (p.ej. tioacetamida o tiosemicarbazida); tiosulfatos; tioalcoholes; 20 tiofenoles; tioácidos (p.ej. ácido tiobenzoico o ácido tiopicolínico) y ditioácidos. Una clase preferida de nucleófilos de azufre comprende compuestos de la fórmula general



25 en la que  $R^2$  es alcohol inferior (p.ej. metilo) o un gru



po heterocíclico que contiene al menos un anillo de 5 ó 6 miembros y que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Tales grupos heterocíclicos R<sup>2</sup> pueden estar sustituidos, y ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados incluyen tiadiazolilo, p.ej. 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; diazolilo; triazolilo; tetrazolilo, p.ej. 1-metiltetrazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo ó 1-feniltetrazol-5-ilo; tiazolilo; tiazotriazolilo; oxazolilo; oxadiazolilo, p.ej. 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo; piridilo; 1-óxido de piridilo; pirimidilo; sistemas de anillos heterocíclicos condensados tales como benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, triazolopiridilo o purinilo; y versiones sustituidas de tales sistemas de anillos condensados, p.ej. nitrobenzotiazol-2-ilo tal como 5- ó 6-nitrobenzotiazol-2-ilo.

Ejemplos de nucleófilos de oxígeno incluyen agua, alcoholes (p.ej. alcanoles tales como metanol, etanol, propanol y butanol), y ácidos alcanóicos y alquenoicos.

En el caso en que el nucleófilo es el agua, se obtendrán compuestos de 3-hidroximetil-céfalosporina. Tales compuestos que tienen el grupo hidroximetilo en la posición 3 y los derivados no tóxicos de los mismos pueden presentar actividad antibacteriana y debe indicarse que aquéllos pueden ser metabolitos de compuestos de la

30 JUL



fórmula general II en la que P es acetoximetilo. Las 3-  
-hidroximetil-cefalosporinas pueden estar aciladas para  
formar derivados caracterizados por poseer el grupo  
3-CH<sub>2</sub>.O.CO.R<sup>3</sup> ó 3-CH<sub>2</sub>.O.CO.AR<sup>4</sup> donde A es O, S ó NH, R<sup>3</sup>  
5 es un grupo hidrocarburado opcionalmente sustituido, por  
ejemplo alcoholo inferior (p.ej. etilo, propilo o butilo);  
alquenilo inferior (p.ej. vinilo o propenilo); arilo car  
bocíclico o heterocíclico (p.ej. fenilo, naftilo, tieni-  
lo o piridilo); cicloalcoholo (p.ej. un grupo C<sub>3-7</sub> tal  
10 como ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo); aril-al  
coholo inferior (p.ej. bencilo); o cualquiera de los gru  
pos precedentes sustituidos con uno o más de entre ciano,  
carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, hidroxilo, carboxi  
carbonilo, halógeno, amino, nitro, alcoholo inferior (p.  
15 ej. metilo), alcoxi inferior (p.ej. metoxi) o alcoholitio  
inferior (p.ej. metiltio), y R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo  
como se ha definido para R<sup>3</sup>.

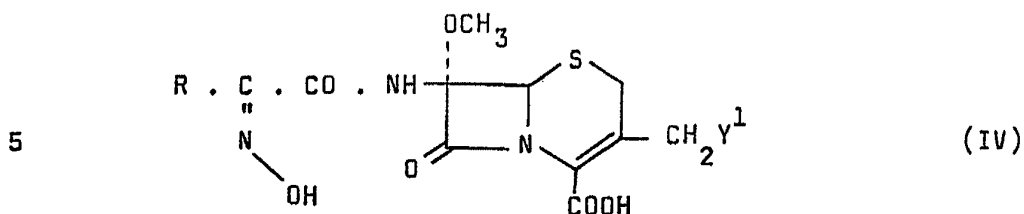
Una clase importante adicional de compuestos  
de cefalosporina son aquéllos que poseen el grupo  
20 3-CH<sub>2</sub>Hal en el que Hal es cloro, bromo o yodo. Tales com  
puestos pueden tener valor fundamentalmente como interme  
diarios para ser utilizados en la preparación de compues  
tos activos de cefalosporina.

Los compuestos particularmente útiles de acuer  
25 do con la invención incluyen aquéllos que pueden repre-



30 JUL. 1974

sentarse por la fórmula general



10 (en la que R es un grupo arilo carbocíclico o hetero  
cíclico tal como fenilo, tienilo y furilo, e Y<sup>1</sup> es aceto  
xi o un grupo R<sup>6</sup>S- en el que R<sup>6</sup> es un grupo diazolilo,  
15 triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tia-  
triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidi-  
lo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tria-  
zolopiridilo o purinilo) y derivados no tóxicos de los  
mismos. Ejemplos específicos de grupos R<sup>6</sup> que pueden es-  
tar presentes en estos compuestos incluyen 5-metil-1,3,4-  
-tiadiazol-2-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-  
-5-ilo, 1-feniltetrazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-  
20 -5-ilo y 5- y 6-nitrobenzotioazol-2-ilo.

25 Los compuestos de este tipo exhiben actividad  
antibacteriana de amplio espectro contra una gama de or-  
ganismos gram-positivos y gram-negativos, unida a una  
gran estabilidad frente a las β-lactamasas producidas  
por una gama de organismos gram-negativos y estafilocóci



cos, e inmunidad sustancial a la fijación de suero.

Ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen los siguientes:

5 ácido (6R,7S)-3-acetoximetil-7- $\overline{2}$ -hidroxiimino-2-(tien-  
-2-il)acetamido-7-7-metoxicef-3-em-4-carboxílico (isóme-  
ro sin);

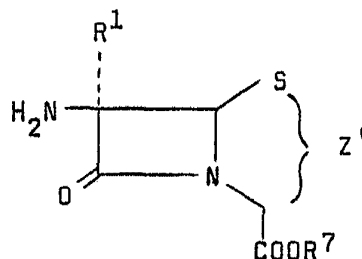
ácido (6R,7S)-3-acetoximetil-7- $\overline{2}$ -hidroxiimino-2-(fur-  
-2-il) acetamido-7-7-metoxicef-3-em-4-carboxílico (isóme-  
ro sin);

10 ácido (6R,7S)-3-acetoximetil-7-(2-hidroxiimino-2-fenil-  
-acetamido)-7-7-metoxicef-3-em-4-carboxílico (isómero  
sin); y

15 ácido (6R,7S)-7- $\overline{2}$ -hidroxiimino-2-(tien-2-il)acetamido-7-  
-7-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-  
-carboxílico (isómero sin).

Los compuestos de acuerdo con la invención se  
pueden preparar por cualquier método conveniente. De  
acuerdo con una realización de la invención, se propor-  
ciona un procedimiento para la preparación de un compues-  
20 to de la fórmula I como se ha definido anteriormente en  
esta memoria o un derivado no tóxico del mismo, que com-  
prende (A) condensar un compuesto de la fórmula

25

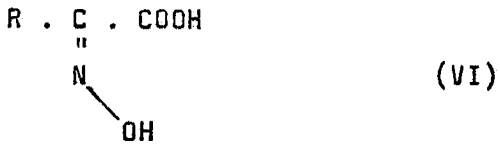


10 En la que  $R^1$  tiene el significado arriba definido;  $R^7$  es un átomo de hidrógeno o un grupo de bloqueo del grupo carboxilo, p.ej. el resto de un alcohol (alifático o aralifático), fenol, silanol o estannanol formadores de éster, conteniendo dichos alcohol, fenol, silanol o estannanol preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono, o el resto de un ácido; y  $Z'$  es un grupo en el que 2

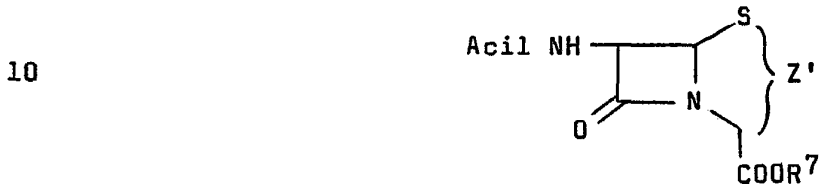
15 átomos de carbono están unidos al átomo de azufre del núcleo y al átomo de carbono que lleva el grupo ácido carboxílico, preferiblemente de tal modo que el compuesto tenga una insaturación  $\Delta^2$  ó  $\Delta^3$  o una sal, p.ej. una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, metano-sulfonato o tosilato, o un derivado sililado en N de aquél con un agente de acilación correspondiente al ácido

20

25



5 (donde R tiene el significado arriba definido) o con un agente de acilación correspondiente a un ácido que es un precursor del ácido (VI); ó (B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

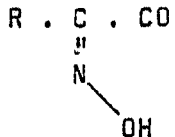


15 (en la que Acil es el grupo  $R \cdot C \cdot CO$ )

$$\begin{array}{c}
 \parallel \\
 N \\
 \diagdown \\
 OH
 \end{array}$$

o un precursor del mismo y Z' y R<sup>7</sup> tienen los significados arriba definidos) con un agente de alcoxilación C<sub>1-4</sub> (p.ej. un sistema base de litio/alcanol C<sub>1-4</sub>/agente de halogenación) para formar el 7-alcóxido correspondiente; después de lo cual, si es necesario y/o si se desea en cada caso, se lleva a cabo cualquiera de las reacciones (C) siguientes:

25 (i) conversión de un precursor del grupo



- en dicho grupo citado,
- 5 (ii) transformación del grupo Z' en el grupo Z deseado en el caso de que éstos sean diferentes, p.ej. por conversión de un isómero  $\Delta^2$  en el isómero  $\Delta^3$  deseado y/o por modificación o reemplazamiento de un átomo o grupo sustituyente en la posición 3 para dar el grupo deseado
- 10 en la posición 3, y
- (iii) eliminación de cualesquiera grupos de bloqueo del grupo carboxilo,
- y (D) recuperar el compuesto deseado de la fórmula I si es necesario después de la separación de isómeros y, si
- 15 se desea, después de la conversión en un derivado no tóxico.

Los agentes de acilación que se pueden emplear en la preparación de compuestos de la fórmula I incluyen haluros de ácido, en particular cloruros y bromuros de

20 ácido. Cuando se emplean tales haluros de ácido, generalmente es deseable que los mismos se deriven de un precursor del ácido (VI) en el que el grupo hidroximino está sustituido en el átomo de oxígeno con un grupo protector, p.ej. un grupo acilo o grupo esterificante fácilmente eliminable, con el fin de evitar reacciones secundarias inde

25





30 JUL 1974

acetamida), un nitrilo (p.ej. acetonitrilo), un hidro-  
carburo halogenado (p.ej. cloruro de metileno) o mezclas  
de los mismos.

5 La acilación con un haluro de ácido se puede  
efectuar en presencia de un agente de fijación de ácido,  
por ejemplo una amina terciaria (p.ej. piridina, tristil  
amina o dimetilanilina), una base inorgánica (p.ej. car-  
bonato de calcio o bicarbonato de sodio) o un oxirano  
tal como un 1,2-óxido de alcoholeno (p.ej. óxido de sti  
10 leno u óxido de propileno), el cual fija el haluro de  
hidrógeno liberado en la reacción de acilación.

Los grupos acilo R<sup>B</sup> fácilmente eliminables ade-  
cuados que pueden estar presentes en el ácido (VII) y en  
los agentes de acilación derivados del mismo incluyen  
15 acetilo; acetilo sustituido en el átomo de carbono con  
uno o más grupos que atraen electrones, tal como, por  
ejemplo, en los grupos tricloroacetilo, dicloroacetilo,  
monocloroacetilo, trifluoroacetilo, difluoroacetilo y mo-  
nofluoroacetilo; formilo; difenilmetoxicarbonilo; benci-  
20 loxicarbonilo; t-butoxicarbonilo; y 2,2,2-tricloroetoxi-  
carbonilo. Tales grupos pueden eliminarse mediante, por  
ejemplo, escisión hidrolítica o reductora. Así, por ejem-  
plo, un grupo acetilo se puede eliminar por tratamiento  
con álcali acuoso, mientras que los grupos acetilo halo-  
25 genados se pueden eliminar por tratamiento con bicarbona

30 JUL 1974

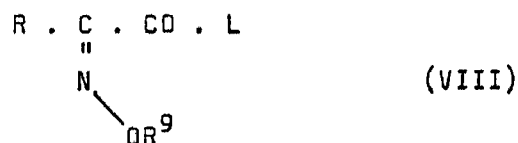
to acuoso. Adicionalmente, el cloroacetilo puede eliminarse utilizando un nucleófilo tal como una tiourea. Los grupos difenilmetoxicarbonilo y t-butoxicarbonilo se pueden eliminar utilizando ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de anisol, mientras que el grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo se puede eliminar por medio de un agente reductor tal como zinc/ácido acético o zinc/ácido fórmico.

Los grupos éter  $R^B$  adecuados incluyen grupos alcohilo inferior ramificados tales como isopropilo ó t-butilo, y grupos aralcohilo tales como bencilo, bencilo sustituido con uno o más grupos metoxi, difenilmetilo y trifenilmetilo, siendo particularmente preferido este último grupo. Tales grupos pueden separarse mediante, por ejemplo, hidrólisis ácida, p.ej. por tratamiento con ácido trifluoroacético, si se desea en presencia de anisol.

La acilación puede efectuarse también con otros derivados formadores de amida de los ácidos de la fórmula VI ó precursores de los mismos tales como ácidos de la fórmula VII, incluyendo tales derivados, por ejemplo, anhídridos simétricos y anhídridos mixtos, p.ej. con ácido piválico o formados con un haloformiato, p.ej. un alcohol haloformiato inferior. Los anhídridos mixtos o simétricos se pueden generar in situ. Por ejemplo, un anhídrido mixto puede generarse utilizando N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-

30 JUL 1974

-dihidroquinolina. Los anhídridos mixtos pueden formarse también con ácidos de fósforo (por ejemplo, ácidos fosfórico o fosforoso), ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico). Otro agente de acilación conveniente es un éster activado, p.ej. un compuesto de la fórmula



10

en la que R tiene el significado arriba definido, R<sup>9</sup> es hidrógeno o un grupo como se ha definido para R<sup>8</sup> en la fórmula VII, y L es un grupo activador, p.ej. azido, oxisuccinimido, oxibenzotriazol, pentaclorofenoxi ó p-nitrofenoxi.

15

Alternativamente, la forma ácido libre de un compuesto de la fórmula VI o un precursor del mismo, p.ej. de la fórmula VII, se puede condensar directamente con un compuesto de la fórmula V, efectuándose la reacción en presencia de un agente de condensación. Agentes de condensación adecuados para este fin incluyen carbodiimidas, por ejemplo N,N'-distil-, dipropil- ó diisopropilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, ó N-etil-N'-γ-dimetilaminopropilcarbodiimida; un compuesto de carbonilo adecuado, por ejemplo carbonildiimidazol; o

20

25

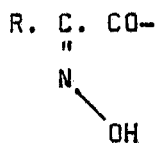


una sal de isoxazolinio, por ejemplo N-etil-5-fenilisoaxazolinio-3'-sulfonato y perclorato de N-t-butil-5-metilisoaxazolinio. Las reacciones de condensación de este tipo se efectúan deseablemente en un medio de reacción anhidro, p.ej. cloruro de metileno, dimetilformamida o acetonitrilo, dado que en estas condiciones es posible regular con mayor precisión las condiciones de la reacción tales como la temperatura.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar adicionalmente por condensación de un compuesto de la fórmula V con un agente de acilación correspondiente a un ácido de la fórmula



(en el que R tiene el significado arriba definido), después de lo cual el grupo acilo precursor R.CO.CO- así introducido se convierte en el grupo acilo deseado de la fórmula

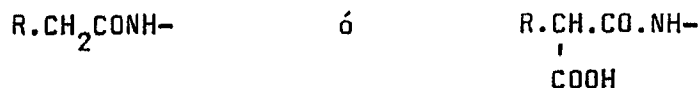


por reacción con hidroxilamina.

Los compuestos de la fórmula I en la que R es un grupo activador tal como 2- ó 4-piridilo, se pueden preparar también por una técnica que lleva consigo nitro

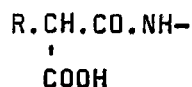


sación. Así, un compuesto que posee el grupo acilamido precursor



5 (en los cuales R es un grupo activador) puede nitrosarse utilizando, por ejemplo, ácido nitroso (el cual se puede preparar in situ por reacción de un nitrito de metal alcalino con un ácido débil, p.ej., ácido acético), cloruro de nitrosilo, o un agente de nitrosación orgánico, p.ej.

10 un nitrito de alcohol, de cicloalcohol, o de aralcohol. En el caso de la nitrosación de un compuesto que contiene el grupo



15 puede producirse descarboxilación. Puede ser necesario efectuar una separación de isómeros sin y anti después de la nitrosación.

Como se ha indicado arriba, los compuestos de la fórmula V pueden emplearse, si se desea, en forma sililada en N. El empleo de tales derivados sililados en N me-  
 20 jora en muchos casos la condensación con el agente de acilación, dado que los derivados sililados en N tienen por regla general mayor solubilidad en los medios disolventes empleados corrientemente que los compuestos aminados en  
 25 7β libres correspondientes, por lo que su empleo facili-



ta una reacción de acilación más suave y más eficiente.

Puede utilizarse una amplia gama de derivados sililados de compuestos de la fórmula V, y éstos se pueden preparar por cualquier método conveniente, ventajosa  
5 mente por reacción del compuesto V con un halosilano (p. ej., trimetilclorosilano, dimetildiclorosilano o metiltriclorosilano) o un silazano (p.ej. hexametildisilazano).

Si  $R^7$  en la fórmula V es un grupo de bloqueo del grupo carboxilo, éste es deseablemente un grupo que  
10 puede escindirse fácilmente en una etapa posterior de la reacción. Grupos carboxilo bloqueados adecuados son bien conocidos en la técnica, e incluyen grupos aril alcoxicar  
bonilo inferior tales como p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo o difenilmetoxicarbonilo, grupos  
15 alcoxicarbonilo inferior tales como t-butoxicarbonilo, y grupos haloalcoxicarbonilo inferior tales como 2,2,2-tri  
cloroetoxicarbonilo. El grupo de bloqueo de carboxilo puede separarse subsiguientemente por cualquiera de los  
métodos usuales; por ejemplo, por regla general es apli  
20 cable la hidrólisis catalizada por ácidos y bases, como lo es la hidrólisis catalizada por enzimas.

En los casos en que el compuesto resultante es un éster en la posición 4 del cef-2-em, el compuesto de  
cef-3-em deseado puede obtenerse por tratamiento del pri  
25 mero con una base.

30 JUN 1974



5 El ácido de la fórmula VI al que corresponde el agente de acilación puede obtenerse por métodos conocidos, p.ej. por las técnicas descritas en las patentes de Bélgica de los mismos autores de la presente invención, Núms. 778630 y 783449.

10 Las materias de partida de  $7\alpha$ -alcoxi- $7\beta$ -amino-cefalosporina de la fórmula V se pueden preparar por cualquier método conveniente, p.ej., como se ha descrito en la bibliografía. Así, por ejemplo, se pueden preparar compuestos de la fórmula V como se ha descrito en la Patente de Bélgica Núm. 768528 o en la Solicitud de Patente de Holanda publicada Núm. 7204982, o por la desacilación en N de  $7\beta$ -acilamido- $7\alpha$ -metoxi-cefalosporinas producidas por fermentación o la expansión del anillo de sulfóxidos de  $6\alpha$ -  
15 -alcoxipenicilina. Los compuestos de la fórmula I y los materiales de partida de la fórmula V se pueden preparar también por técnicas que implican los métodos descritos en J. Amer. Chem. Soc. 1973, 95, 2401-3 y 2403-4, J. Org. Chem. 1973, 38, 2857, y Tetrahedron Letters 1973, Núm. 4, 273-6.

20 Los compuestos de la fórmula V no exhiben por regla general una estabilidad particularmente alta y, por consiguiente es deseable su acilación para introducir el grupo acilamido deseado en la posición 7 ó un precursor del mismo inmediatamente después de su preparación.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención se

30



5 pueden identificar por técnicas apropiadas, p.ej. por sus espectros ultravioletas, por cromatografía de capa delgada o sobre papel, o por sus espectros de resonancia magnética nuclear. Por ejemplo, en solución en SODM-d<sub>6</sub> los compuestos de la fórmula I exhiben el doblete del grupo NH de la amida en un campo más bajo para los isómeros sin que para los isómeros anti. Estos factores se pueden emplear en la comprobación de las reacciones.

10 Los derivados no tóxicos de los compuestos de la fórmula I se pueden formar de cualquier manera conveniente. Así, por ejemplo, se pueden formar sales de bases por reacción del ácido de cefalosporina con 2-etilhexanoato de sodio o de potasio.

15 Los compuestos antibacterianos de acuerdo con la invención se pueden formular para ser administrados de cualquier manera conveniente, por analogía con otros antibióticos, y la invención incluye, por consiguiente, dentro de su alcance una composición farmacéutica que comprende un compuesto antibacteriano de la fórmula I o un derivado no tóxico, p.ej. una sal del mismo (como se define en esta memoria) adaptada para uso en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones se pueden presentar para ser empleadas de manera convencional con ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos que sean necesarios.

20

25

30 JUL 1974

Para medicina veterinaria, la composición puede, por ejemplo, formularse en forma de una preparación intramamaria bien sea en bases de efecto prolongado o de liberación rápida.

5 Las composiciones pueden contener desde 0,1% en adelante, preferiblemente de 10 a 60% del material activo, dependiendo del método de administración. En los casos en que las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente de 50 a 500 mg del  
10 ingrediente activo. La dosis que se emplea para el tratamiento de los seres humanos adultos estará comprendida preferiblemente entre 100 y 3000 mg por día, siendo por ejemplo de 1500 mg por día, dependiendo de la vía y la frecuencia de la administración.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antibióticos, por ejemplo otras cefalosporinas, las penicilinas o tetraciclinas.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención.  
20 Se adoptaron los procedimientos siguientes, a no ser que se especifique otra cosa:

Los puntos de fusión se determinaron en capilares de vidrio y se dan sin corregir. Las rotaciones ópticas se midieron en solución clorofórmica entre 18 y 25°  
25 en concentraciones de  $1 \pm 0,3\%$ . La cromatografía sobre pa



30 JUL 1974

pel se realizó con papel Whatman Núm. 1 en mezcla de 1-butanol:etanol:agua cuyas proporciones eran 4:1:5. La cromatografía de capa delgada se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice Merck previamente revestidas en benceno:acetato de etilo 9:1. Los espectros ultravioleta se determinaron en solución en etanol. Las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; los sólidos se secaron a vacío a +20°. El cloruro de metileno y el 1,4-dioxano se secaron haciéndolos pasar a través de alúmina básica Woelm de grado I. La cromatografía con gel de sílice hace referencia al empleo de gel de sílice Merck de 210 a 63 micras de tamaño de grano. El gel de sílice G hace referencia a la variedad Merck de grado para cromatografía en capa delgada. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados. La estructura de todos y cada uno de los compuestos preparados se comprobó por espectroscopía de r.m.p. (para todos los compuestos), espectroscopía infrarroja (excepto en el caso del compuesto de la Preparación 1(c), y microanálisis (excepto en el caso de los compuestos del Ejemplo 3(b) y de las Preparaciones 1(a) y 1(c).

Preparación 1

(6R,7S)-3-acetoximetil-7-amino-7-metoxicef-3-em-4-carboxilato de t-butilo.

a) Se añadió nitrito de sodio (2,70 g, 39 milimoles) a una

30 JUL



mezcla fría (entre 0 y +5°) y agitada de (6R,7R)-3-acetoxi  
metil-7-aminocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (6,65 g,  
20,1 milimoles), ácido sulfúrico 2N (14,7 ml, 29,4 milimo  
les), agua (400 ml) y cloruro de metileno (400 ml). Se  
5 agitó la mezcla durante una hora a una temperatura compren  
dida entre 0 y +5° y se separaron luego las fases. Se lavó  
la capa acuosa con cloruro de metileno (100 ml) y las ca-  
pas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a una  
temperatura comprendida entre +15 y +20° a aproximadamente  
10 125 ml.

Durante esta diazotación, se prepararon solucio  
nes de azida de trietilamonio y azida de bromo como sigue:  
se añadió azida de sodio (11,7 g, 180 milimoles) a una mez  
cla fría (entre 0 y +5°) y agitada de ácido sulfúrico con  
15 centrado (9,7 ml), agua (30 ml) y cloruro de metileno (190  
ml), y se continuó la agitación durante 30 minutos a tempe  
ratura comprendida entre 0 y +5°. Se separaron las fases  
por decantación y se lavó la capa acuosa con cloruro de me  
tileno (10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron y  
20 se dividieron en dos porciones iguales. A una porción se  
añadió trietilamina (4,9 ml, 35 milimoles) y a la segunda  
porción se añadió N-bromosuccinimida (4,93 g, 27,7 milimo  
les). Las dos soluciones se guardaron a una temperatura  
comprendida entre 0 y +5° hasta ser utilizadas.

25 La solución de diazotación se enfrió a -40° en

30 JUL. 1974



una atmósfera de nitrógeno seco y se agitó mientras que se añadía la solución de azida de trietilamonio. Se añadió después la solución de azida de bromo durante 5 minutos entre  $-25$  y  $-30^{\circ}$ , y se dejó que la mezcla se calentase hasta  $0^{\circ}$  durante 20 minutos. Se lavó la solución con una solución de hidrógeno fosfato disódico (10 g) en agua (300 ml), y después se secó y se evaporó para dar una masa esponjosa de color amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice (125 g) en benceno dió (6R,7R y S/5:17)-3-acetoximetil-7-azido-7-bromocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo en forma de un aceite amarillo (2,960 g, 6,85 milimoles, 34%),  $\lambda_{\text{máx}}$  252,5 nm, inflexión a 266 nm ( $\epsilon$  7.650 y 7.400, respectivamente). El espectro r.m.n. indicó la proporción de isómeros asignada.

Una reacción adicional en la que la solución de diazotación no se concentró, proporcionó el producto con un rendimiento de 58%.

b) Una solución de (6R,7R y S/5:17)-3-acetoximetil-7-azido-7-bromocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (17,255 g, 39,8 milimoles), piridina (3,24 ml, 40 milimoles), tetrafluoroborato de plata (8,55 g, 43,8 milimoles) en cloruro de metileno (160 ml), y metanol (320 ml) se agitó a una temperatura comprendida entre  $+20$  y  $+25^{\circ}$  durante 16 horas (al cabo de 1 a 2 minutos apareció un precipitado de color gris, pero la cromatografía de capa delgada indicó

30



que era necesario dicho largo tiempo de reacción). La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (250 g) en solución de acetato de etilo al 5% en benceno. Se obtuvo una mezcla

5 de (6R,7R y S[1:5])-3-acetoximetil-7-azido-7-metoxicéf-3-em-4-carboxilatos de t-butilo en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido que cristalizó lentamente (13,910 g, 36,2 milimoles, 90,5%),  $\lambda_{\text{máx}}$  248,5 nm, inflexión a 265 nm ( $\xi$  7.500 y 7.060, respectivamente). El espectro

10 r.m.n. indicó la relación de isómeros asignada. La cristalización de una muestra a partir de éter y éter de petróleo (p.eb. 60 a 80°) proporcionó una muestra de (6R,7S)-3-acetoximetil-7-azido-7-metoxicéf-3-em-4-carboxilato de t-butilo en forma de un sólido cristalino blanco, p.f.

15 77,5 a 78,5 (descomp.);  $[\alpha]_D^{20}$  -33,2°; cromatografía de capa delgada:  $R_f$  0,51;  $\lambda_{\text{máx}}$  247,5 nm, inflexión a 264,5 nm ( $\xi$  8.180 y 7.600, respectivamente).

c)(i) Una suspensión de óxido de platino (99,4 mg) en dioxano seco (10 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno

20 seco. Se hizo borbotear luego una corriente lenta de hidrógeno a través de la suspensión durante 3 minutos. Se añadió una solución de (6R,7S)-3-acetoximetil-7-azido-7-metoxicéf-3-em-4-carboxilato de t-butilo (98,7 mg, 0,257 milimoles) en dioxano seco (5 ml) a la suspensión y se continuó

25 la agitación durante un total de 25 horas; se hizo pasar

30 1971



la corriente de hidrógeno durante las primeras 7,5 horas y las 2 últimas horas de dicho período. La solución-suspensión de color negro se agitó con carbón vegetal (2 g) durante 10 minutos y se filtró después a través de un lecho de carbón vegetal sobre gel de sílice G (Merck) con Celite. Se evaporó el filtrado para dar una muestra bruta del compuesto del título, cuya cromatografía de capa delgada dió un valor  $R_f$  de 0,13.

(ii) En reducciones en mayor escala, la mezcla 5:1 de (6R,7S y R respectivamente)-3-acetoximetil-7-azido-7-metoxicef-3-em-4-carboxilatos de t-butilo utilizada en (b) arriba, se empleó sin purificación ulterior. La reducción se aceleró empleando 1 peso equivalente de óxido de platino con una presión de hidrógeno de 2,5 a 3 atmósferas durante 1 hora, y añadiendo después 0,25 pesos equivalentes de óxido de platino con una presión de hidrógeno de 2,5 a 3 atmósferas durante 40 minutos; pasado este tiempo, la reducción se había completado. Se filtró la mezcla a través de papel y se recuperó el platino residual. La solución de reacción contenía todavía platino coloidal, pero se evaporó y se utilizó sin purificación ulterior.

#### Preparación 2

Cloruro de 2-trifenilmtoxiiimino-2-(tien-2-il)acetilo  
(isómero sin)

a) Acido 2-hidroxiimino-2-(tien-2-il)-acético (isómero sin)

30 JUL. 1975



(2,5106 g, 14,68 milimoles), cloruro de trifenilmetilo (6,122 g, 21,95 milimoles) y trietilamina (5 ml, 36,4 milimoles) en cloruro de metileno seco (50 ml) se agitaron a 0° durante 30 minutos. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 2N (50 ml) y agua (50 ml), después de lo cual se secó y se evaporó para dar un aceite amarillo. Se agitó la solución de este aceite en éter (30 ml) mientras que se añadía trietilamina (2,5 ml, 18,2 milimoles). Cristalizó inmediatamente el 2-trifenilmetoxiimino-2-(tien-2-il) acetato de trietilamonio (isómero sin), que se agitó entre 0 y +5° durante 5 minutos y se aisló luego por filtración, se lavó con éter, y se secó para dar un polvo blanco (7,28 g, 14,15 milimoles, 96%), p.f. 161 a 168° (descomp.);  $\lambda_{\text{máx}}$  260, 267,5 y 290,5 nm ( $\epsilon$  9.000, 8.900 y 11.470, respectivamente).

b) Una solución de 2-trifenilmetoxiimino-2-(tien-2-il)-acetato de trietilamonio (isómero sin) (2,30 g, 4,46 milimoles) en cloruro de metileno seco (50 ml) se enfrió entre 0 y +5° y se agitó mientras que se añadía cloruro de oxalilo (0,38 ml, 4,46 milimoles). Se agregó N,N-dimetilformamida (aproximadamente 0,1 ml) y la mezcla se agitó entre 0 y +5° durante 2,5 horas. Se evaporó el disolvente, y se agitó el residuo con éter (100 ml) durante 1 hora, después de lo cual se filtró la suspensión. Se evaporaron el filtrado y los lavados etéreos (100 ml) para dar el

30 JUL



compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (1,985 g, rendimiento cuantitativo). Este cloruro de ácido se utilizó sin purificación ulterior.

Preparación 3

5 Cloruro de 2-trifenilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acetilo (isómero sin)

a) Trietilamina (35 ml, 250 milimoles), trifenilclorometano (35 g, 125 milimoles) y ácido 2-hidroxiimino-2-(fur-2-il)-acético (isómero sin) (15,505 g, 100 milimoles) se hicieron reaccionar entre sí esencialmente como se ha descrito en la Preparación 2(a) para dar 2-trifenilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acetato de trietilamonio (isómero sin) en forma de un sólido amarillo pálido (39,5 g, 79 milimoles, 79%), p.f. 170 a 172° (descomp.),  $\lambda_{\text{máx}}$  275,5 nm, inflexiones a 265 y 271,5 nm ( $\epsilon$  17.900, 15,900 y 17.500, respectivamente).

b) Se preparó el compuesto del título a partir del producto de (a) anterior, esencialmente como se ha descrito en la Preparación 2(b) y se utilizó sin purificación ulterior en el Ejemplo 2.

Preparación 4

Cloruro de 2-trifenilmetoxiimino-2-fenilacetilo (isómero sin)

a) Acido 2-hidroxiimino-2-fenilacético (isómero sin) (4,13 g, 25,0 milimoles), trietilamina (8,7 ml, 62,5 milimoles)

30 JUL 1974

y trifenilclorometano (10,40 g, 37,5 milimoles) se hicieron reaccionar entre sí como se ha descrito en la Preparación 2(a) para dar 2-trifenilmetoxiimino-2-fenilacetato de trietilamonio (isómero sin) en forma de un sólido blanco (10,625 g, 21 milimoles, 84%), p.f. 166 a 175 (descomp.),  $\lambda_{\text{máx}}$  260 nm, inflexiones a 264 y 292 nm ( $\epsilon$  15.000, 14.400 y 2.300, respectivamente).

b) El compuesto del título se preparó a partir del producto de (a) anterior (10 milimoles) por el procedimiento descrito en la Preparación 2(b), y se utilizó sin purificación ulterior en el Ejemplo 3.

Ejemplo 1

(a) (6R,7S)-3-acetoximetil-7-metoxi-7- $\bar{2}$ -trifenilmetoxiimino-2-(tien-2-il)-acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin)

(i) Una solución de (6R,7R y S)-3-acetoximetil-7-amino-7-metoxicef-3-em-4-carboxilato de t-butilo  $\bar{7}$  preparado de acuerdo con la Preparación 1(c)(ii) a partir de 3,90 milimoles del compuesto de 7-azido-7-metoxi correspondiente  $\bar{7}$  en cloruro de metileno seco (50 ml) se agitó y se enfrió entre 0 y +5°. Se añadió piridina (0,63 ml, 7,80 milimoles), seguida por una solución de cloruro de 2-trifenilmetoxi-imino-2-(tien-2-il)-acetilo (isómero sin) (preparado a partir de 4,46 milimoles de la sal de trietilamina del ácido correspondiente como se ha descrito en la Prepa

30 ml.



ración 2) en cloruro de metileno seco (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción entre 0 y 5° durante 23,5 horas y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N (50 ml), agua (50 ml), y bicarbonato de sodio en solución acuosa saturada (1:1, 50 ml), y se secó y evaporó después para dar un aceite de color oscuro. La cromatografía de este aceite sobre gel de sílice G (150 g) en benceno:acetato de etilo en proporciones 5:1, proporcionó una muestra del compuesto del título en forma de una masa esponjosa amarilla (253 mg, 0,34 milimoles, 8,7%),  $[\alpha]_D^{25} +44^\circ$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  264 nm, inflexión a 286,5 nm ( $\epsilon$  15.000 y 13.250, respectivamente).

(ii) Una solución de (6R,7R y S)-3-acetoximetil-7-amino-7-metoxicef-3-em-4-carboxilato de t-butilo  $\overline{[}$ preparado de acuerdo con la Preparación 1(c)(ii) a partir de 12,00 milimoles del compuesto de 7-azido-7-metoxi correspondiente $\overline{]}$  en cloruro de metileno seco (150 ml) se agitó y se enfrió entre 0 y +5°. Se añadió piridina (0,97 ml, 12,00 milimoles), seguida por cloruro de trimetilsililo (1,54 ml, 12,00 milimoles). Se agitó la mezcla y se dejó que se calentase a +20° durante 30 minutos, después de lo cual se enfrió entre 0 y 5°. Se añadió más piridina (0,97 ml, 12,00 milimoles) y se agregó después una solución de cloruro de 2-trifenilmetoxiimino-2-(tien-2-il)-acetilo (isómero sin) (preparado a partir de 13,00 milimo



30 JUL 1974

les de la sal de trietilamina del ácido correspondiente como se ha descrito en la Preparación 2) en cloruro de metileno seco (30 ml). Se agitó la mezcla y se dejó que se calentase a +20° durante 2,5 horas, después de lo cual se trató y se cromatografió como en (i) arriba para dar el compuesto del título (730 mg, 0,97 milimoles, 8%). Los espectros infrarrojo y r.m.n., y el comportamiento en la cromatografía de capa delgada de este producto se asemejan a los del producto aislado en la parte (i) anterior. Las fracciones eluidas inmediatamente antes de las anteriores se evaporaron para dar una cantidad adicional del compuesto del título de menor pureza (1,110 g, aproximadamente 1,45 milimoles, 12%). El comportamiento en la cromatografía de capa delgada y el espectro r.m.n. indicaron que esta cantidad de producto contenía de 20 a 30% de (6R,7R)-3-acetoximetil-7-metoxi-7- $\sqrt{2}$ -trifenilmetoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin).

b) Acido (6R,7S)-3-acetoximetil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxiimino-2-(tien-2-il)-acetamido-7-7-metoxicef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

Se agitó (6R,7R y S  $\sqrt{2}$ aproximadamente 1:8)-3-acetoximetil-7-metoxi-7- $\sqrt{2}$ -trifenilmetoxiimino-2-(tien-2-il)-acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (1,172 g, 1,56 milimoles) con anisol (1,5 ml) y ácido trifluoro

30 JUL



acético (5 ml) durante 1 hora a +20°. Se añadió la solu-  
ción gota a gota a una solución acuosa saturada de bicar-  
bonato de sodio agitada enérgicamente (400 ml); se agitó  
la mezcla durante 10 minutos, y se lavó después con ace-  
tato de etilo (3 x 80 ml). La capa acuosa se cubrió con  
acetato de etilo (80 ml) y se ajustó a pH 3 con ácido or-  
tofosfórico. La capa acuosa se extrajo con acetato de  
etilo (3 x 80 ml) y las capas reunidas de acetato de eti-  
lo se lavaron con salmuera, y se pasaron después a través  
de papel Whatman 1 PS de separación de fases, evaporándo-  
se luego. La masa esponjosa residual se cromatografió so-  
bre gel de sílice G (60 g) en mezcla 1-butanol:etanol:agua  
de proporciones 4:1:5. Las fracciones apropiadas se reunie-  
ron y se evaporaron, y el residuo se disolvió en acetona,  
se filtró a través de Celite, y se evaporó para dar el com-  
puesto del título en forma de un sólido amorfo de color  
pardo claro que contenía 0,8 moles de 1-butanol, 0,07 mo-  
les de acetona (espectro r.m.n.) y 5 moles de agua (416  
mg, 0,66 moles, 42,5%); cromatografía en papel: Rf/Rf ce-  
faloram 0,84  $[\alpha]_D^{+40}$  (Me<sub>2</sub>SO),  $\lambda_{\text{máx}}$  (tampón de pH 6)  
264,5 nm, inflexión a 290 nm ( $\epsilon$  15.200 y 10.700, respecti-  
vamente).

Ejemplo 2

a) (6R,7S)-3-acetoximetil-7-metoxi-7- $\sqrt{2}$ -trifenilmetoxiimi-  
no-2-(fur-2-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -cef-3-em-4-carboxilato de t-bu-

30 JUL 1974  
RECEIVED  
FBI  
JUL 30 1974

tilo (isómero sin)

Una acilación similar a la descrita en el Ejemplo 1(a)(i) con el mismo éster de 7-amino-7-metoxi (obtenido a partir de 0,555 milimoles del éster de 7-azido-7-metoxi correspondiente), cloruro de 2-trifenilmetoxiimino-2-(fur-2-il)-acetilo (isómero sin) (1 milimol) y piridina (2,17 milimoles), proporcionó el compuesto del título en forma de una masa esponjosa (120,9 mg, 0,164 milimoles, 29,5%); cromatografía en capa delgada: Rf (benceno: acetato de etilo = 3:1) 0,83,  $[\alpha]_D^{25} +46^\circ$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  281 nm ( $\epsilon$  21.200).

Un experimento adicional similar al descrito en el Ejemplo 1(a)(ii) pero con cloruro de 2-trifenilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acetilo (isómero sin) dió el compuesto del título con un rendimiento de 24,8%.

b) Acido (6R,7S)-3-acetoximetil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxiimino-2-(fur-2-il)acetamido-7-7-metoxicef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

Se trató (6R,7S)-3-acetoximetil-7-metoxi-7- $\sqrt{2}$ -trifenilmetoxiimino-2-(fur-2-il)-acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin) (713,3 mg, 0,966 milimoles) con ácido trifluoroacético (10 ml) y anisol (5 ml) durante un total de 40 minutos, y luego se añadió lentamente a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio que se agitaba con rapidez (600 ml). La mezcla

30 JUL. 1974



se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), se cubrió con acetato de etilo (200 ml), y se ajustó a pH 2 con ácido ortofosfórico. La capa orgánica se reunió con el líquido de lavado con acetato de etilo (200 ml) de la capa acuosa, se secó, y se evaporó para dar una masa esponjosa de color pardo. La cromatografía sobre tres placas de capa preparativa de 40 x 20 cm en mezcla cloroformo-metanol-ácido fórmico (90:16:2) proporcionó una muestra del compuesto del título en forma de una masa esponjosa de color amarillo pálido que contenía aproximadamente 2,5 equivalentes molares de agua (espectro infrarrojo y microanálisis) (137 mg, 0,283 milimoles, 29%); cromatografía sobre papel: Rf 0,26, Rf/Rf cefaloram 0,58,  $\lambda_{\text{máx}}$  (tampón de pH 6) 272,5 nm ( $\epsilon$  16,400).

Ejemplo 3

a) (6R,7S)-3-acetoximetil-7-metoxi-7- $\beta$ -trifenilmetoxiimino-2-fenilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin)

Una acilación similar a la descrita en el Ejemplo 1(a)(ii) con el mismo éster de 7-amino-7-metoxi (obtenido a partir de 10 milimoles del éster de 7-azido-7-metoxi correspondiente), piridina (2,02 ml, 25 milimoles) y cloruro de trimetilsililo (1,28 ml, 10 milimoles), y posteriormente cloruro de 2-trifenilmetoxiimino-2-fenilacetilo (isómero sin) (10 milimoles) y piridina (2,02 ml, 25

30 JUL.



milimoles), proporcionó el compuesto del título en forma de una masa esponjosa de color amarillo que contenía 0,5 equivalentes molares de tolueno (co-disolvente en la cromatografía) (490 mg, 0,617 milimoles, 6,2%); cromatografía de capa delgada: Rf (tolueno:acetato de etilo = 3:1) 0,55 (la amina de partida tiene un Rf en este sistema de aproximadamente 0,30,  $[\alpha]_D^{25} +19^{\circ}$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  262 nm, inflexiones a 265,5 y 294 nm ( $\epsilon$  20.100, 20.000 y 4.900, respectivamente).

10 b) (6R,7S)-3-acetoximetil-7- $\beta$ -hidroxiimino-2-fenilacetamido-7-metoxicef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin)

Se trató (6R,7S)-3-acetoximetil-7-metoxi-7- $\beta$ -trifenilmetoxiimino-2-fenilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin) (400 mg, 0,535 milimoles) con anisol (2 ml) y ácido trifluoroacético (8 ml) como se ha descrito en el Ejemplo 1(b) para dar el ácido (6R,7S)-3-acetoximetil-7- $\beta$ -hidroxiimino-2-fenilacetamido-7-metoxicef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) en forma de un sólido blanco electrostático (135 mg, 0,30 milimoles). Este ácido se convirtió en el compuesto del título disolviéndolo en agua que contenía bicarbonato de sodio (25 mg, 0,298 milimoles), filtrando la solución y liofilizando el filtrado para dar el producto en forma de un sólido amorfo (120 mg, 0,255 milimoles, 51%), cromatogra

15  
20  
25



fía sobre papel: Rf 0,40, Rf/Rf cefaloram 0,78,  $\lambda_{\text{máx}}$   
(tampón de pH 6) 254 nm ( $\epsilon$  10.400).

Ejemplo 4

5 a) (6R,7R)-3-(1-Metiltetrazol-5-iltiometil)-7- $\sqrt{2}$ -trifenil-  
metoxiimino-2-(tien-2-il)-acetamido-7-cef-3-em-4-carboxila-  
to de difenilmetilo (isómero sin)

10 Se disolvió cloruro de 2-trifenilmetoxiimino-  
-2-(tien-2-il)acetilo (isómero sin) (1,008 g, 2,34 mili-  
moles) en cloruro de metileno seco (15 ml) y la solución  
se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución  
agitada y enfriada (0°) de (6R,7R)-7-amino-3-(1-metilte-  
trazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmeti-  
15 lo (2,472 g, 5 milimoles) y óxido de propileno (DL-2-metil-  
oxirano) (2,5 ml) en cloruro de metileno (50 ml). Se con-  
tinuó la agitación durante una hora más, después de lo  
cual se lavó sucesivamente la solución con ácido clorhídri-  
co 2N, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con  
salmuera (30 ml de cada uno) y se secó, separándose el di-  
solvente por evaporación. La masa esponjosa residual (3,65  
20 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80  
g) con tolueno:acetato de etilo = 10:1 como eluyente. Las  
fracciones con Rf aproximado de 0,6 (cromatografía de ca-  
pa delgada, con tolueno:acetato de etilo = 2:1 para el re-  
velado) se reunieron y se evaporaron a sequedad a vacío,  
25 y el residuo, disuelto en cloruro de metileno, se vertió



30 JUL. 1974

sobre éter de petróleo (p.eb. 40 a 60°) para dar el éster del título (1,49 g, 71%) en forma de un sólido amorfo incoloro,  $[\alpha]_D^{20} -116^\circ$ ;  $\lambda_{\text{máx}}$  265 nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  200) y 290 nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  202).

5 b) (6R,7S)-7-Metoxi-7- $\bar{2}$ -trifenilmetoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin)

Una solución preenfriada (-70°) de (6R,7R)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-7- $\bar{2}$ -trifenilmetoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin) (1,409 g, 1,58 milimoles) en tetrahidrofurano seco (6 ml) se añadió gota a gota durante un minuto a una solución agitada y enfriada (-70°) de metóxido de litio (210 mg, 3,5 equivalentes) en metanol seco (6 ml) y tetrahidrofurano (40 ml). La reacción se llevó a ca-  
10 bo en atmósfera de nitrógeno seco. Después de agitar durante 1 minuto, se añadió en una sola vez hipoclorito de t-butilo (0,38 ml, 2 equivalentes). Después de agitar durante 5 minutos más, se vertió la mezcla de reacción en  
15 una mezcla agitada de acetato de etilo (50 ml) y agua (200 ml) que contenía cloruro de amonio (aproximadamente 5 g), y metabisulfito de sodio (aproximadamente 2,5 g). La separación de las fases y la eliminación del disolvente pro-  
20 dujeron el éster del título bruto, el cual se purificó por cristalización en cloruro de metileno: éter de petró-  
25

30 JUN 1974



leo (p.eb. 40 a 60°) para dar el éster del título (583 mg, 40%); Rf 0,3 (cromatografía de capa delgada, tolueno:acetato de etilo = 5:1 para revelado);  $[\alpha]_D^{20} -44^\circ$ ;  $\lambda_{\text{máx}}$  265 nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  150) y 293,5 nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  165).

5 c) Acido (6R,7S)-7- $\beta$ -hidroxiimino-2-(tien-2-il)acetamido-7- metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

10 El éster descrito en (b) arriba (520 mg, 0,565 milimoles) se suspendió en una mezcla de ácido trifluoroacético (2 ml) y anisol (0,5 ml) y la mezcla se mantuvo a 0° durante 5 minutos, durante cuyo tiempo se disolvió por completo el sólido. La solución resultante se vertió sobre agua enfriada con hielo (100 ml), se añadió acetato de etilo (50 ml), y se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio, con agitación, para ajustar el pH de la solución a 8. La solución alcalina se vertió y se cubrió con acetato de etilo (300 ml), después de lo cual se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2N. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y con salmuera (50 ml de cada uno) y se secó, separándose luego el disolvente por evaporación. El residuo se disolvió en acetona (25 ml), se trató la solución con carbón vegetal, y se filtró la mezcla a través de Kieselguhr. Se evaporó el filtrado a sequedad a vacío, y el residuo, en solución en acetato de etilo, se vertió sobre éter de petróleo (p.eb. 40 a 60°) para dar el ácido

15

20

25

30 JUL. 1973



5 del título (190 mg, 66%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido, Rf/Rf cefalotina 0,9;  $[\alpha]_D^{22} -67,5^{\circ}$  ( $c$  0,86, acetona);  $\lambda_{\text{máx}}$  (tampón de fosfato de pH 6, 0,1 M) 272 nm ( $\epsilon$  15.400). Este producto estaba contaminado con el isómero anti (aproximadamente 10%) como se comprobó por la cromatografía sobre papel (Rf/Rf cefalotina, 1,2) y la cromatografía líquida a alta presión.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 6 de Julio de 1973, bajo el Nº 32273/73 (provisional), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre propiedad Industrial.

15

### REIVINDICACIONES

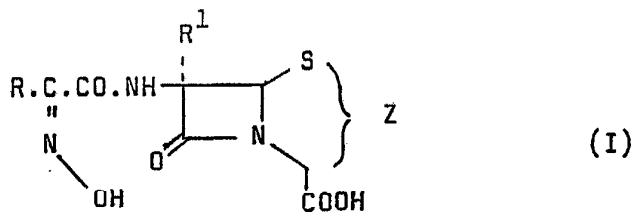
20 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general

25

30 JUL. 1974

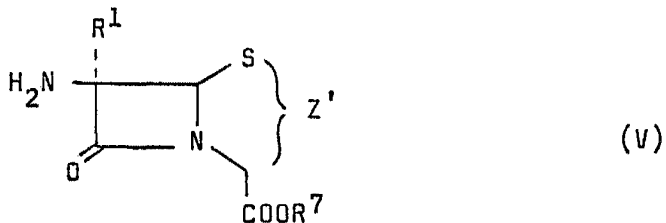
5



19

(en la que R es un grupo arilo, R<sup>1</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, y Z es un grupo en el que 2 átomos de carbono están unidos al átomo de azufre del núcleo y al átomo de carbono que lleva el grupo ácido carboxílico de tal modo que el compuesto posee insaturación Δ<sup>3</sup>) o un derivado no tóxico del mismo, que comprende: (A) condensar un compuesto de la fórmula general

15



20

(en la que R<sup>1</sup> tiene el significado arriba definido, R<sup>7</sup> es hidrógeno o un grupo de bloqueo del grupo carboxilo, y Z' es un grupo en el que 2 átomos de carbono están unidos al átomo de azufre del núcleo y al átomo de carbono que lleva el grupo ácido carboxílico) o una sal o un de-

25

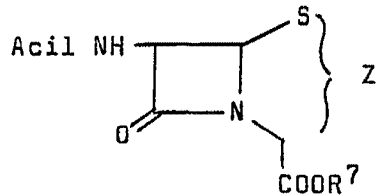


rivado sililado en N del mismo con un agente de acilación correspondiente al ácido



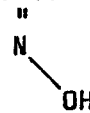
o con un agente de acilación correspondiente a un ácido que sea un precursor del ácido (VI); ó (B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

10



15

(en la que Acil es el grupo R.C.CO



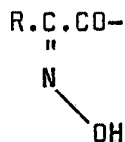
20

o un precursor del mismo y Z' y R<sup>7</sup> tienen los significados arriba definidos) con un agente de alcoxilación C<sub>1-4</sub> para formar el 7-alcóxido correspondiente; después de lo cual, si es necesario y/o si se desea en cada caso, puede llevarse a cabo cualquiera de las reacciones (C) siguientes: (i) conversión de un precursor del grupo

25



30 JUL 1974

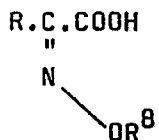


5 en dicho grupo; (ii) transformación del grupo Z' en el grupo Z deseado cuando estos son diferentes, y (iii) eliminación de cualesquiera grupos de bloqueo del grupo carboxilo que puedan existir; y (D) recuperar el compuesto deseado de la fórmula I, si es preciso después de la separación de isómeros, y si se desea después de la conversión en un derivado no tóxico.

10

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente de acilación comprende un haluro de ácido derivado de un ácido precursor de la fórmula general

15



(VII)

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 1ª y R<sup>B</sup> es un grupo acilo o éter fácilmente eliminable.

20

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que el haluro de ácido es un cloruro.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª ó la reivindicación 3ª, en el que R<sup>B</sup> es un grupo trifenilmetilo.

25

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquier



30 JUL. 1974



ra de las reivindicaciones 2ª a 4ª, que se lleva a cabo en presencia de un agente de fijación de ácido que comprende una amina terciaria, una base inorgánica o un oxirano.

5                   6ª.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto antibiótico de la serie de la cefalosporina.

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

10                   Esta Memoria consta de cuarenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

30 JUL. 1974

Madrid,

P.A.

Fernando de Elzaburu  
Per Poder.

1-7-74  
GAM/.