



ESPAÑA

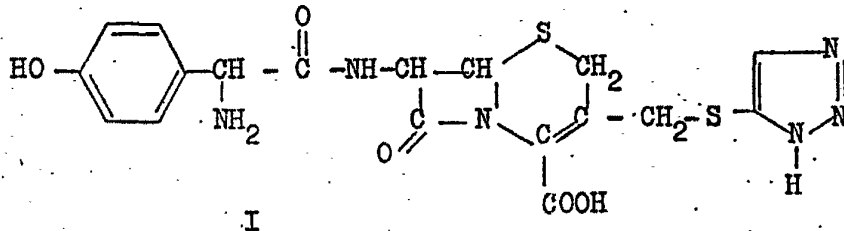
| | |
|------|-----------------------|
| (21) | |
| (22) | FECHA DE PRESENTACION |
| | 5.2.76 |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|----------------------------------|--|
| (30) PRIORIDADES: | | |
| (31) NUMERO | (32) FECHA | (33) PAIS |
| 318.340 | 26.12.72 | estadounidense |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/A61K | |
| (54) TITULO DE LA INVENCION | | |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 7-ACILAMIDO-CEFALOSPORANICO. | | |
| (71) SOLICITANTE (S) | | |
| BRISTOL-MYERS COMPANY. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| 345 Park Avenue NEW YORK N.Y. ESTADOS UNIDOS.- | | |
| (72) INVENTOR (ES) | | |
| DAVID WILLNER Y LEONARD BRUCE CRAST, Jr. ambos de nacionalidad estadounidense. | | |
| (73) TITULAR (ES) | | |
| El mismo solicitante. | | |
| (74) REPRESENTANTE | | |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU. | | |

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de ácido
7-acilamido-cefalosporánico 3-tiolado, a nuevas composiciones
farmacéuticas que contienen dichos derivados y a nuevos proce-
5 dimientos para la preparación de los derivados de ácido cefa-
losporánico.

Los nuevos derivados de cefalosporina de esta inven-
ción comprenden el compuesto que tiene la configuración D-(-)
en la cadena lateral representada por la fórmula:



15 y sus ésteres fácilmente escindibles y sus sales farmacéuti-
camente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables citadas son
las sales no tóxicas del ácido carboxílico, v.g. sales metá-
licas no tóxicas como las de sodio, potasio, calcio y alumi-
nio, la sal amónica y las sales con aminas no tóxicas, v.g.
20 trialquilaminas, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetil-
amina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-alkuilpipe-
ridina y otras aminas que han sido utilizadas para formar sa-
les con las penicilinas. También están incluidas dentro de la
definición de sales farmacéuticamente aceptables las sales no
25 tóxicas de adición de ácidos (sales de la amina), v.g. sales
con ácidos minerales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídri-
co, fosfórico, sulfúrico y sales con ácidos orgánicas como
maleico, acético, cítrico, oxálico succínico, benzoico, tar-
tárico, fumárico, mandélico, ascórbico y málico.

30 Los ésteres fácilmente escindibles antes citados son

1 los grupos éster que pueden ser separados por métodos que no
2 produzcan ninguna destrucción apreciable de la porción resi-
3 dual de la molécula de cefalosporina, v.g. hidrólisis química
4 o enzimática. Como ejemplos de ésteres adecuados citaremos
5 los descritos en las patentes estadounidenses 3.284.451 y
6 3.249.622 y en las patentes inglesas 1.229.453 y 1.073.530.
7 Los ésteres especialmente preferidos son los ésteres pivaloil-
8 oximetílico, acetoximetílico, metoximetílico, acetónico y
9 fenacílico.

10 En la bibliografía se encuentran amplias referencias
11 relativas a los antibióticos de la cefalosporina. Más adelan-
12 te citamos lo más interesante publicado en este campo.

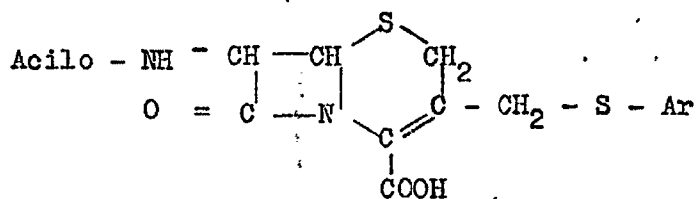
13 La preparación de diversos ácidos 7-(α -amino-arilaceta-
14 mido)cefalosporánicos y sus correspondientes compuestos desa-
15 cetoxi, donde el radical arilo representa un grupo fenilo o
16 2- ó 3-tienilo, sustituido o sin sustituir, está descrita, por
17 ejemplo, en las patentes inglesas 985.747, 1.017.624,
18 1.054.806 y 1.123.333, en la patente belga 696.026, en las
19 patentes estadounidenses 3.311.621, 3.352.858, 3.489.750,
20 3.489.751, 3.489.752 y 3.518.260, en la patente japonesa
21 16.871/66 de Spencer y colaboradores, J. Med. Chem. 9(5),
22 746-750 (1966) y por Kurita y colaboradores, J. Antibiotics
23 (Tokio) (A) 19, 243-249 (1966) y en la patente estadouniden-
24 se 3.485.819.

25 En las patentes holandesas 68/11676 y 68/12382 y en
26 las patentes estadounidenses 3.489.750, 3.489.751 y
27 3.489.752 se describen las cefaloglicinas con sustitución en
28 el anillo.

29 Se han citado diversas 7-(α -amino-arilacetamido)cefa-
30 losporinas en las que un hidrógeno del grupo α -amino ha sido

1 sustituido por un grupo carbonilo que a su vez está unido a
otro radical. Las más antiguas son la cefaloglicina y los pre-
cursores de la cefalexina, en las que se ha utilizado un gru-
po de bloqueo de péptidos común tal como carbobenciloxi, como
5 ilustra la patente estadounidense 3.364.212, la patente belga
675.298, la patente sudafricana 67/1260 y la patente belga
696.026. Los compuestos afines son los de las patentes esta-
dounidenses 3.303.193, 3.311.621 y 3.518.260.

10 Diversas cefalosporinas, incluida la cefalosporina C
en ocasiones, se han hecho reaccionar con mercaptanos aromá-
ticos nucleofílicos para producir compuestos de la siguiente
estructura:



20 En la patente estadounidense 3.278.531, Ar es fenilo
o ciertos fenilos sustituidos o ciertos anillos heterocíclicos
aromáticos. Otros nucleófilos similares, v.g. las 2-mercapto-
pirimidinas, están descritos en la patente estadounidense
3.261.832, patente inglesa 1.101.422 y patentes estadouniden-
ses 3.479.350 y 3.502.665. Otros nucleófilos de este tipo han
25 sido descritos en la patente belga 714.518, patente canadien-
se 818.501, patente inglesa 1.187.323 y patente estadouniden-
se 3.516.997 que incluye el compuesto denominado cefazolina,
que contiene una cadena lateral de tetrazolilacetilo sobre
el grupo 7-amino y un grupo 5-metil-tiadiazoliltiometilo en
30 la posición 3 y está descrita con cierta amplitud en las lite-
ratura científica, v.g. en la obra Antimicrobial Agents and

1 Chemotherapy - 1969, American Society for Microbiology,
Bethesda, Maryland, en las páginas 236-243 y en J. Antibio-
tics (Japón) 23(3), 131-148 (1970).

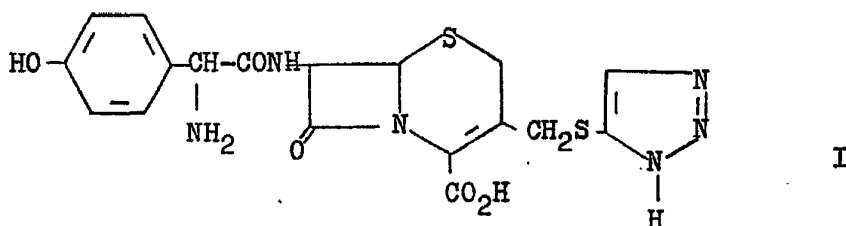
5 La sustitución del grupo 3-acetoxi de una cefalospo-
rina por diversos tioles heterocíclicos ha sido descrita en
la patente estadounidense 3.563.983 y en la patente sudafricana
70/2290, donde las cadenas laterales son, por ejemplo,
7- α -aminofenilacetamido y los tioles heterocíclicos típicos
son el 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol y el 1-metil-1,2,3,4-
10 tetrazol-5-tiol.

Debido al átomo de carbono asimétrico en la cadena la-
teral de los compuestos de fórmula I, estos compuestos pueden
existir en formas ópticamente activas y éstas, están
incluidas dentro del alcance de esta
15 invención. Los compuestos preferidos y más activos de fór-
mula I son los de configuración D en el átomo de carbono α
de la cadena lateral de la posición 7, es decir, los prepara-
dos a partir del ácido D(-)- α -amino-p-hidroxifenilacético o
un equivalente funcional del mismo.

20 También están incluidos en esta invención los compues-
tos (utilizados como intermediarios o como precursores meta-
bólicos) en los que el grupo amino está "bloqueado" por susti-
tuyentes como terc-butoxicarbonilo, carbobenciloxi, formilo,
o-nitrofenilsulfenilo, β,β,β -tricloroetoxicarbonilo, 4-oxo-
25 2-pentenilo-2, 1-carbometoxi-1-propenilo-2 y similares. Están
especialmente incluidos en estos grupos de bloqueo las cetonas
(especialmente acetona) y los aldehidos (especialmente for-
maldehido y acetaldehido), descritos, por ejemplo, en las pa-
tentes estadounidenses 3.198.804 y 3.347.851 y los β -cetoésteres
30 res y β -dicetonas descritos, por ejemplo en la patente estado-

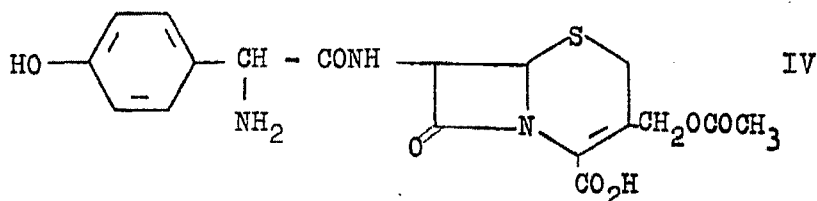
1 unidense 3.325.479 y las β -acetoamidas descritas en la paten-
te japonesa 71/24.714.

5 Esta invención también incluye un procedimiento para la
preparación de un compuesto con la configuración D-(-) en la
cadena lateral de fórmula:



y ésteres fácilmente escindibles y sales farmacéuticamente
aceptables del mismo; cuyo procedimiento consiste en:

15 hacer reaccionar un compuesto que tiene la configuración
D-(-) en la cadena lateral, de fórmula:



o un éster fácilmente escindible o sal del mismo con un tiol
de fórmula:

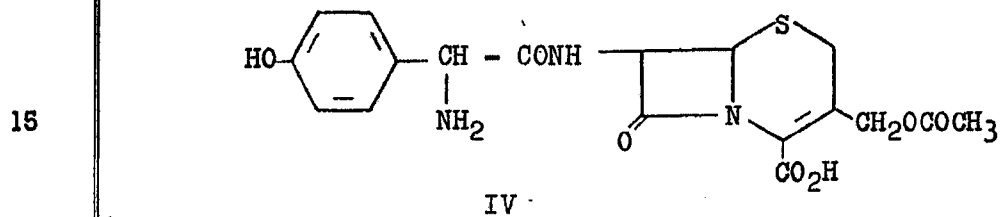


o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula I
o un éster fácilmente escindible o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo y, si se desea, (a) convertir por méto-
dos conocidos el producto en forma de ácido libre o de sal

30

1 en el correspondiente éster fácilmente escindible o sal far-
macéuticamente aceptable o (b) convertir por métodos conoci-
dos el producto en forma de éster fácilmente escindible o de
sal en el correspondiente ácido libre o sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo.

En el método de preparación de los compuestos de esta
invención, el ácido 7-aminocefalosporánico o una sal del
mismo es acilado con D-(-)-p-hidroxifenilglicina o con un de-
rivado acilante de la misma, para formar una cefalosporina
10 7-acilada de partida que tiene la configuración D-(-) en la
cadena lateral, de fórmula:



La preparación de este material de partida está descri-
ta, por ejemplo, en la patente estadounidense 3.489.752. El
compuesto IV en forma de ácido libre o de éster fácilmente
20 escindible o de sal se hace reaccionar después por el pro-
cedimiento de esta invención con un tiol de fórmula:



o una sal del mismo, preferiblemente la sal sódica o potásica.
La reacción de desplazamiento se lleva a cabo de preferencia
en una solución acuosa, en presencia de una base débil, v.g.
bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se calienta prefe-
30 riblemente a una temperatura de 50°C como mínimo, en atmósfe-

1 ra inerte, v.g. bajo nitrógeno. Si se desea, el producto de
la reacción de desplazamiento puede ser convertido en una sal
farmacéuticamente aceptable. Como en el caso del procedimien-
to alternativo antes descrito para la preparación de los com-
5 puestos de fórmula I, el producto en forma de ácido libre o
de sal puede ser convertido en el correspondiente éster fácil-
mente escindible o sal farmacéuticamente aceptable del mismo
o, alternativamente, el producto en forma de éster fácilmente
escindible o de sal puede ser convertido en el ácido libre o
10 en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ésteres fácilmente escindibles del compuesto de
fórmula I son útiles como intermediarios en la producción del
ácido libre. Los ésteres pivaloiloximetílico, acetoximetílico
y metoximetílico también son útiles como agentes antibacteria-
15 nos activos ya que por administración oral son rápidamente hi-
drolizados al metabolito activo. Estos ésteres son interesan-
tes debido a que, por administración oral, proporcionan unas
velocidades y unas cantidades de absorción diferentes y dan
concentraciones distintas del agente antibacteriano activo en
20 la sangre y en los tejidos.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta inven-
ción presentan una solubilidad muy interesante en agua, son
eficazmente absorbidos por administración oral para dar ni-
veles relativamente altos y prolongados en sangre y son po-
25 tentes agentes antibacterianos útiles en el tratamiento de
las enfermedades infecciosas en el ganado aviar y animales de
sangre caliente, incluido el hombre, causadas por muchas bac-
terias Gram-positivas y Gram-negativas. Los compuestos acti-
vos también son útiles como suplementos nutritivos en los
30 piensos para animales y como agentes para el tratamiento de

1 la mastitis en el ganado vacuno.

Los nuevos medicamentos proporcionados por esta invención pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas que comprenden, además del ingrediente activo, un vehículo
5 o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos pueden ser administrados por vía oral o parenteral. Los preparados farmacéuticos pueden estar en forma sólida, como cápsulas, tabletas o grageas o en forma líquida como soluciones, sus-
pensiones o emulsiones. En el tratamiento de las infecciones
10 bacterianas en el hombre, los compuestos de esta invención pueden ser administrados por vía parenteral en una proporción de unos 5 a 200 mg/kg/día y preferiblemente de unos 5 a 20 mg/kg/día en dosis fraccionadas, v.g. 3 a 4 veces al día. Se administran en dosis unitarias que contienen, por ejemplo,
15 125, 250 o 500 mg de ingrediente activo, con vehículos o excipientes adecuados fisiológicamente aceptables.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de esta invención presentan una intensa actividad anti-
20 bacteriana y al mismo tiempo una excelente absorción por administración oral. La combinación de la cadena lateral particular de D-(-)-p-hidroxifenilglicina sobre el grupo 7-amino
25 y el grupo particular 1,2,3-triazol-5-iltiometilo en la posición 3 de la molécula de la cefalosporina ha dado lugar inesperadamente a unas propiedades muy ventajosas de los compues-
30 tos de esta invención.

1

EJEMPLO 1

Acido 7-[D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico por tiolación de ácido

5

7-[D- α -terc-butoxicarbonilamino- α -(p-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico seguido

de desbloqueo

A. Acido 7-[α -(4-hidroxifenil)- α -D-(terc-butoxicarbonilamino)-acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10

Se suspenden 15 g (0,27 moles) de 7-[α -(4-hidroxifenil)- α -D-(-)-(terc-butoxicarbonilamino)acetamido]cefalosporanato sódico en 1000 ml de solución reguladora de fosfato 0,1 M a pH 6,4 seguido de 4,3 g (0,31 moles) de sal potásica de 5-mercapto-1,2,3-triazol. La solución se calienta a 55°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Al cabo de 1 hora se ajusta el pH a 6,4 por adición de una pequeña cantidad de H₃PO₄ al 40 %. Al final del periodo de calefacción de 5 horas, la solución se enfría a 23°C y el pH se ajusta a 2 por adición de HCl 3 N bajo una capa de acetato de etilo. El producto se extrae en acetato de etilo y se agita durante 15 minutos a 23°C en 2 g de carbón decolorante ("Darco KB"). Después se filtra a través de una capa de "Celite" y se separa a vacío el acetato de etilo. Se tritura hasta formar un sólido con éter etílico y se recoge por filtración. Después de secar sobre P₂O₅ a vacío, el rendimiento es de 6 g (39 % del teórico). El espectro IR concuerda con la estructura deseada.

15

20

25

Análisis para C₂₃H₂₆N₆O₇S₂:

Calculado: C, 49,35; H, 4,64; N, 14,94

Encontrado: C, 49,29; H, 5,17; N, 12,54

30

1 H₂O (método de Karl Fisher): 1,69.

B. Ácido 7-[α -D-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5 Se disuelven 6 g (0,105 moles) de ácido 7-[α -(4-hidroxifenil)- α -D-(terc-butoxicarbonilamino)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de ácido trifluoracético a 5°C. Se deja llegar a 23°C y se agita durante 30 minutos más. Esta solución se vierte lentamente en 1000 ml de éter etílico anhidro con intensa agitación. El precipitado se recoge por filtración, se lava con 100 ml de éter etílico y se seca sobre P₂O₅ a vacío durante 1 hora. Después se disuelve en 75 ml de H₂O, y, después de agitar durante 30 minutos a 23°C, el sólido se separa por filtración. Se añaden al filtrado 2 g de carbón decolorante "Darco KB" y, después de 15 agitar durante 10 minutos a 23°C, la suspensión se filtra a través de una capa de "Celite". El pH del filtrado se ajusta a 4 por adición de trietilamina y el sólido se separa por filtración. El filtrado se evapora bajo alto vacío hasta dar un aceite que se tritura con acetonitrilo. El producto, ácido 20 7-[D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se recoge por filtración y se seca al aire. Rendimiento: 1,5 g. Recristalizado en 10 ml de metanol al 95 %, rendimiento: 450 mg. El material se hace pasar junto con una muestra auténtica sobre placas de cromatografía en capa fina empleando una mezcla de 70 % de l-propanol, 25 30 % de agua y 80 % de l-butanol, 10 % de ácido acético glacial y 10 % de agua y se encuentra que es idéntico en ambos sistemas. El espectro IR concuerda con la estructura deseada.

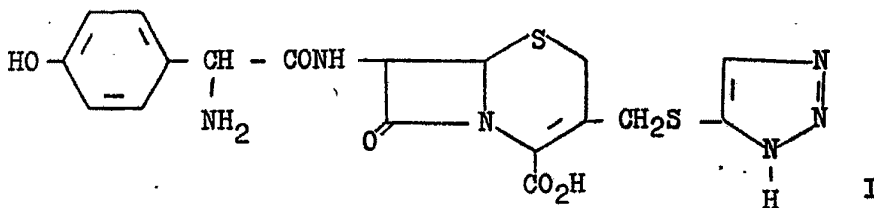
30

1 Las concentraciones mínimas de inhibición, así co-
mo las propiedades clínicas y farmacológicas de los compues-
tos de esta invención, se encuentran en la solicitud de pa-
tente española nº 421.707 que incorporamos aquí por refe-
5 rencia.

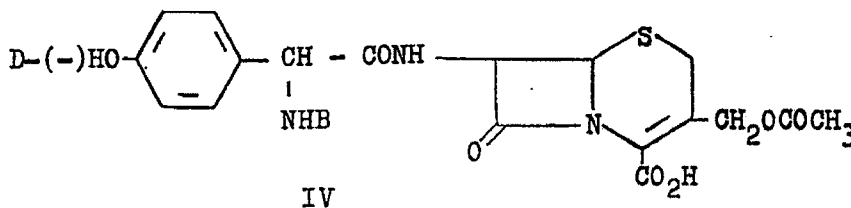
En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

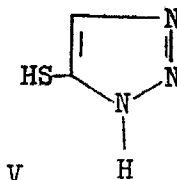
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
10 derivados de ácido 7-acilamido-cefalosporánico con la
configuración D-(-) en la cadena lateral, de fórmula:



y ésteres fácilmente escindibles y sales farmacéuticamente
aceptables de los mismos, cuyo procedimiento consiste en hacer
reaccionar un compuesto de fórmula:



25 o un éster fácilmente escindible o una sal del mismo, donde
B representa hidrógeno o un grupo protector del amino, con
un tiol de fórmula:

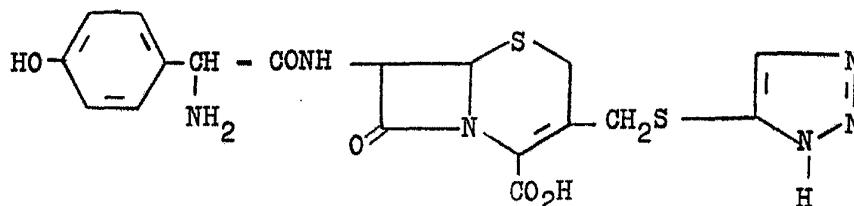


1 o una sal del mismo para formar, si es necesario después de
separar el grupo protector del amino, un compuesto de fórmu-
la I o un éster fácilmente escindible o una sal farmacéutica-
mente aceptable del mismo y, si se desea: (a) convertir el
5 producto en forma de ácido libre o de sal del mismo en el co-
rrespondiente éster fácilmente escindible o sal farmacéutica-
mente aceptable del mismo o (b) convertir el producto en for-
ma de éster fácilmente escindible o sal del mismo en el co-
rrespondiente ácido libre o sal farmacéuticamente aceptable
10 del mismo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el grupo protector del amino es terc-butoxicarbonilo o 1-car-
bometoxi-1-propenil-2.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
15 se hace reaccionar un éster pivaloiloximetilico, acetoximetí-
lico, metoximetílico, acetónico o fenacílico del compuesto
de fórmula IV o una sal del mismo con el tiol de fórmula V o
una sal del mismo.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
20 caciones 1 a 3, donde el producto con la configuración D-(-)
en la cadena lateral de fórmula:



o una sal del mismo se convierte en el correspondiente éster
pivaloiloximetilico, acetoximetílico, metoximetílico, acetoni-
lico o fenacílico o en una sal farmacéuticamente aceptable del
30 mismo.


1 5. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ACIDO 7-ACILAMIDO-CEFALOSPORANICO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de catorce pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 5 febrero 1.976

BERNARDO JINGRIA

P. P.



10

15

20

25

30