



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	4477651	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO"

71 SOLICITANTE (S)
FERRER INTERNACIONAL, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA

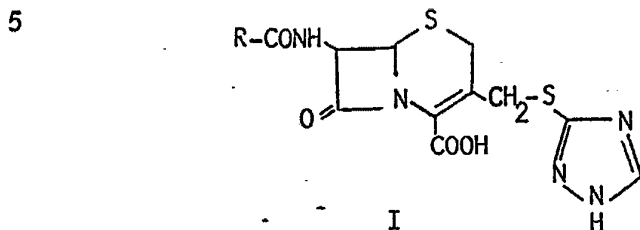
72 INVENTOR (ES)
D. Carlos Ferrer Salat y Dr. Juan Colomé Riera

73 TITULAR (ES)
FERRER INTERNACIONAL, S.A.

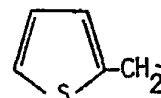
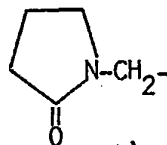
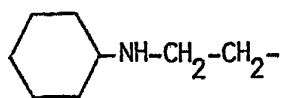
74 REPRESENTANTE
PASCUAL CIVANTO CANTO

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la obtención de nuevos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico, cuya fórmula general es la siguiente:

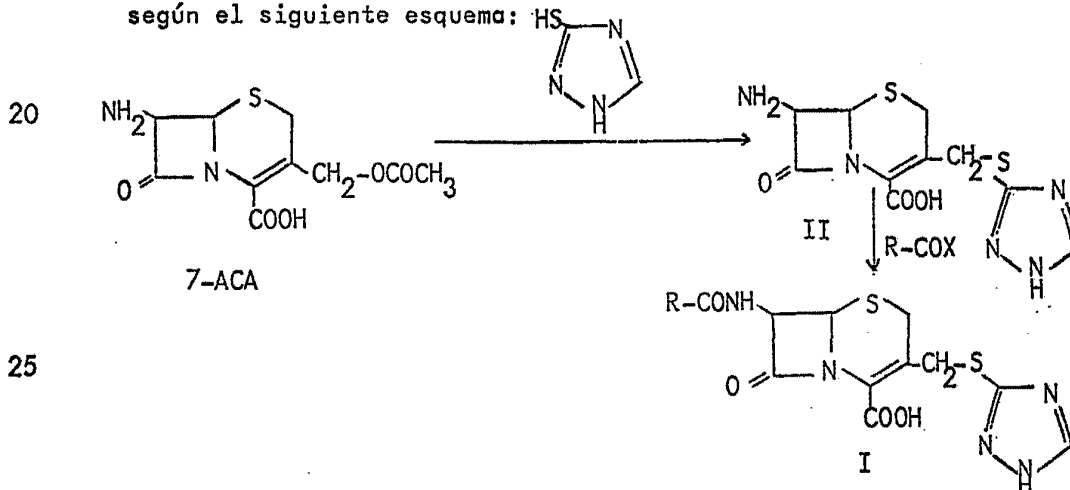


10 donde R son los siguientes restos:



15 así como sus sales de adición no tóxicas.

La obtención de los productos objeto de la presente invención se efectúa a partir del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) según el siguiente esquema:



El desplazamiento del resto acetoxi en el ácido 7-aminocefalosporánico por el 3-mercapto-1,2,4-triazol se lleva a cabo convenientemente en una disolución de acetona:agua en medio bá-

30

sico, resultando los bicarbonatos alcalinos a tal fin.

La amidificación de los intermedios de fórmula II se lleva a cabo por reacción de los mismos con formas activadas de ácido carboxílico de fórmula R-COX, donde X es halógeno (preferentemente cloro) o COOAlq, donde Alq es un resto alquilo pequeño en medio básico tal como trietilamina o trietilamina:N,N-dimetil-anilina. Si la acilación se efectúa con el cloruro del ácido es conveniente proteger II por esterificación, resultando adecuado para tal fin el éster trimetilsilónico, regenerándose después - el grupo ácido por hidrólisis.

Para la obtención del compuesto Ia cuando X es COOAlq es necesario proteger el grupo amino del propio resto R, resultando conveniente el empleo de tertbutoxicarbonilazida que, después de la reacción con II, se elimina en frío con un ácido fuerte tal como el trifluoroacético.

Las concentraciones mínimas inhibitorias de los compuestos Ia (I, R=a), Ib (I, R=b) y Ic (I, R=c) medidas por el método de diluciones dobles en medio líquido se han determinado para varios gérmenes. Dichos resultados se dan en la siguiente tabla - en µg/ml.

Compuesto	Ia (base)	Ib	Ic
Staph. penicillin ^S	0,5 - 1	1 - 5	0,1 - 1
Staph. penicillin ^R	≈ 1	1 - 5	0,1 - 1
Staph. coagulasa ⁺	0,5 - 1	1 - 5	0,1 - 1
Staph. coagulasa ⁻	0,1 - 0,5	1 - 5	0,1 - 1
Staph. epidermitis	0,1 - 0,5	1 - 5	≈ 0,1
Sarcina lutea	0,1 - 0,5	1 - 5	≈ 0,1
Strep. faecalis	100 - 250	> 50	10 - 25
E. coli	100	200	25
Pr. vulgaris	> 500	200	25 - 50
Klebsiella pneumoniae	100 - 250	≈ 100	10 - 25
Pseudomonas aeruginosa	> 500	> 300	Resistente

El compuesto Ic, cuyas concentraciones mínimas inhibitorias son óptimas para su uso terapéutico, presenta además una baja toxicidad aguda. Así su DL_{50} en ratón por vía i.m. es superior a 2000 mg/kg.

5 Hecha la descripción del invento, se describen a continuación unos ejemplos prácticos, no limitativos, referidos al posible camino para su obtención según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, naturalmente, empleando cantidades mayores a las expuestas.

10 EJEMPLO 1 (Acido 7-amino-3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. II)

A una disolución de 1,68 g de bicarbonato sódico (0,02 moles) en 20 ml de agua se añaden 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico (0,01 moles), 20 ml de agua y 10 ml de acetona. La disolución así obtenida una vez calentada a 45°C, se trata con 1,54 g de 3-mercapto-1,2,4-triazol (0,0152 moles) en 20 ml de acetona y 4 ml de una disolución de bicarbonato sódico al 5%. Se refluje manteniéndose todo el proceso a pH = 7,5. La disolución se enfría a 10°C y se ajusta el pH a 3,5 con ácido clorhídrico 3 N.

15 El sólido que precipita se recoge, se lava con acetona y se seca al vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtiene de este modo el ácido 7-amino-3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un rendimiento del 73,5%. En U.V. presenta un máximo de absorción a 260 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 200,5$ en metanol). En el I.R. (BrK) se observan bandas a 1795 cm^{-1} (C = O de β -lactama), 1630 cm^{-1} (C = N) y 1550 cm^{-1} (C = O del ácido como zwitterion).

20 EJEMPLO 2 (Acido N-ciclohexil-3-terbutoxicarboxamido-propiónico)

Una disolución de 6,8 g de N-ciclohexil- β -alanina (0,04 moles) en 60 ml de agua destilada se trata sucesivamente con 3,20 g

30

de óxido magnésico (0,08 moles) y una disolución de 11,44 g de
terbutoxicarbonilazida (0,08 moles) en 120 ml de dioxano. La
suspensión se mantiene a 45°C con agitación durante 22 h. Se
filtra, se lava con pequeños volúmenes de dioxano y los filtra-
dos se extraen con éter etílico. Se separan ambas capas y la ca-
pa acuosa se evapora a sequedad. El sólido obtenido se disuelve
en 40 ml de agua destilada, se acidifica con ácido cítrico sólido
(2 g) y se extrae el conjunto con acetato de etilo. La fase
orgánica se lava con agua, se deseca toda la noche con sulfato
sódico anhidro y después de filtrar, se evapora a sequedad. Se
obtiene de este modo el ácido N-ciclohexil-3-terbutoxicarboxamido-
propiónico con un rendimiento del 20%. Su p.f. es 95-96°C.
Análisis elemental ($C_{10}H_{11}N_5O_3S_2$) = C 39,45 (Calc. 38,33), --
H 3,68 (Calc. 3,54), N 18,31 (Calc. 22,35), S 19,20 (Calc. 20,46).

EJEMPLO 3 (Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(N-ciclohexil-
3-terbutoxicarboxamida-propionamido)-3-cefem-4-car-
boxílico)

A una disolución enfriada a -10°C formada por 1,44 g de áci-
do N-ciclohexil-3-terbutoxicarboxamido-propiónico (0,005 moles)
y 0,7 ml de trietilamina (0,005 moles) en tetrahidrofurano anhi-
dro, se adicionan con fuerte agitación 0,65 ml de cloroformiato
de isobutilo (0,005 moles) procurando que la temperatura no su-
ba de -5°C. A los 10 minutos se añade, a la misma temperatura y
gota a gota, una disolución de 1,5 g de ácido 7-amino-3-(1,2,4-
triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (II) (0,0048 moles),
0,7 ml de trietilamina (0,005 moles) y 25 ml de tetrahidrofura-
no al 50% en agua. El conjunto se mantiene 1 h a 0°C y 1,30 h a
temperatura ambiente. Seguidamente se evapora el tetrahidrofura-
no y la capa acuosa se acidifica a pH = 2 en frío con ácido --
clorhídrico 3 N. en presencia de acetato de etilo. Se filtra el

sólido formado y se separan ambas fases. La fase orgánica desecada durante una noche con sulfato sódico anhidro, se evapora a sequedad, el sólido se disuelve en cloruro de metileno y se precipita con éter etílico. Se filtra, se lava con éter y se deseca al vacío sobre pentóxido de fósforo. Este sólido amorfo, que se usa como tal en el siguiente paso de síntesis, se obtiene con un rendimiento del 30%.

EJEMPLO 4 (Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(3-N-ciclohexilaminopropionamida)-3-cefem-4-carboxílico. Ia)

0,6 g del producto crudo obtenido según el ejemplo anterior se tratan en frío durante 1 hora con 6 ml de ácido trifluoroacético. La disolución así obtenida se vierte sobre 50 ml de éter etílico y el sólido que precipita se filtra, se lava con éter etílico y se deseca al vacío sobre pentóxido de fósforo. El producto así obtenido es la sal trifluoroacética del compuesto Ia, que se obtiene con un rendimiento del 97%.

A una disolución acuosa de 0,6 g de la sal trifluoroacética de Ia se adicionan 10 ml de una disolución al 25% de Amberlita LA-1 (en forma de acetato) en metil-isobutil-cetona. Se agita durante 1 hora y se deja cristalizar en nevera. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y metil-isobutil-cetona y se deseca al vacío. Se obtiene así el ácido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(3-N-ciclohexilaminopropionamida)-3-cefem-4-carboxílico con un rendimiento del 62,5%. En U.V. presenta un máximo de absorción a 270 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 172,8$ en agua). En el I.R. (BrK) se observan bandas a 1760 cm^{-1} (C = O de β -lactama), 1665 cm^{-1} (C = O amida) y 1600 cm^{-1} (C = O del ácido como zwitterion). Análisis elemental ($C_{19}H_{26}N_6O_4S_2$) = C 48,62 (Calc. 48,91), H 6,51 (Calc. 5,62), N 15,65 (Calc. 18,01).

Como clorhidrato, presenta en U.V. un máximo de absorción

a 258 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 223,8$ en agua). En el IR (BrK) se observan bandas a 1770 cm^{-1} (C = O de β -lactama), 1675 cm^{-1} (C = O amida) y 1545 cm^{-1} (C = O amida asociada). Análisis elemental ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{ClH}$) = C 43,17 (Calc. 45,36), H 5,68 (Calc. 5,41), N 13,46 (Calc. 16,71).

EJEMPLO 5 (Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-pirrolidona-N-acetamida)-3-cefem-4-carboxílico. Ib)

Se preparan dos disoluciones, A y B. La disolución A está constituida por 1,43 g de ácido 2-pirrolidona-N-acético (0,01 moles) y 1,01 g de trietilamina (0,01 moles) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. A esta disolución enfriada a -10°C se adicionan 1,365 g de cloroformiato de isobutilo (0,01 moles) previamente disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, gota a gota y con agitación. La disolución B está formada por 1,01 g de trietilamina (0,01 moles) en una suspensión de 3,13 g de ácido 7-amino-3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (II) (0,01 moles) en agua.

La disolución B se añade gota a gota, con agitación y a temperatura comprendida entre -5 y 0°C sobre la disolución A. Finalizada esta operación, se agita la mezcla de reacción a 5°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante otra hora. El producto de reacción se filtra. Se evapora el tetrahidrofurano del filtrado y se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se lleva a pH = 2 por acidificación con ácido clorhídrico 3 N, separándose un sólido que una vez lavado y secado pesa 2,70 g. Se obtiene así el ácido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-pirrolidona-N-acetamida)-3-cefem-4-carboxílico. El rendimiento es del 62%. En U.V. presenta un máximo de absorción a 268 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 173,7$ en agua). En el I.R. (BrK) se observan bandas a 1780 cm^{-1} (C = O de β -lactama), 1670 cm^{-1} (C = O amida

y pirrolidina) y 1550 cm^{-1} (C = O amida asociada). Análisis elemental ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$) = C 42,46 (Calc. 43,83), H 4,56 (Calc. 4,14), N 15,97 (Calc. 19,17), S 13,46 (Calc. 14,62).

EJEMPLO 6 (Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-tienilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico. Ic)

5 Se preparan dos disoluciones A y B. La disolución A está constituida por 1,42 g de ácido 2-tienilacético (0,01 moles) y 1,01 g de trietilamina (0,01 moles) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. A esta disolución enfriada a -10°C se adicionan
10 1,365 g de cloroformiato de isobutilo (0,01 moles) previamente disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, gota a gota y con agitación. La disolución B está formada por 1,01 g de trietilamina (0,01 moles) en una suspensión de 3,13 g de ácido 7-amino-3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (II)
15 (0,01 moles) en agua.

La disolución B se añade gota a gota, con agitación y a temperatura comprendida entre -5 y 0°C sobre la disolución A. Finalizada esta operación, se agita la mezcla de reacción a 5°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante otra hora. El producto de reacción se filtra. Se evapora el tetrahidrofurano del
20 filtrado y se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se lleva a $\text{pH} = 2$ por acidificación con ácido clorhídrico 3 N, separándose un sólido que una vez lavado y secado se cristaliza de etanol. Se obtienen así 1,87 g de ácido 3-(1,2,
25 4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-tienilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico. El rendimiento es del 43%. Su p.f. es $182,2 - 183,8^{\circ}\text{C}$. En U.V. presenta un máximo de absorción a 269 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 195,1$ en etanol). En el I.R. (BrK) se observan bandas a 1780 cm^{-1} (C = O de β -lactama), 1680 cm^{-1} (C = O amida) y 1550 cm^{-1} (C = O amida asociada). Análisis elemental ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$) = C 43,43 (Calc. --
30

43,92), H 3,79 (Calc. 3,455), N 14,74 (Calc. 16,008), S 21,08 (Calc. 21,982).

Si se emplea en lugar del anhídrido mixto el cloruro del ácido en la reacción de amidificación, la metódica operativa es la siguiente:

5 4,69 g de ácido 7-amino-3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (II) (0,015 moles) suspendidos en 150 ml de cloruro de metileno seco, se tratan sucesivamente con 2,72 g de trietilamina (0,027 moles), 4,0 g de N,N-dimetilanilina (0,033 moles) y 4,9 g de trimetilclorosilano (0,045 moles). Se calienta a reflujo hasta obtener una disolución clara, aproximadamente 10 30 minutos. Posteriormente se enfría hasta 4°C y se trata con 2,8 g de cloruro del ácido 2-tienilacético (0,0175 moles). El conjunto se agita durante 1 h a 4°C y otra hora a temperatura ambiente. A continuación se adicionan 80 ml de agua y se agita 15 durante 1 h. La fase orgánica se desecha y la fase acuosa se acidifica hasta pH = 2 por adición de ácido clorhídrico 3 N. El sólido que precipita se recoge por filtración, se lava con agua abundante, se seca y se cristaliza de etanol. Se obtienen así 20 3,78 g de ácido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-tienilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico. El rendimiento es del 58%. El p.f. y las características espectroscópicas son coincidentes con la muestra obtenida según la metódica con el anhídrido mixto.

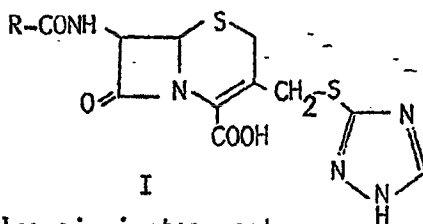
Los compuestos de la presente invención están indicados en las infecciones causadas por gérmenes sensibles, pudiendo administrarse, mezclados con los excipientes adecuados, por vía oral, 25 rectal e inyectable a dosis diarias comprendidas entre 200 y 2500 mg.

30 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la ma-

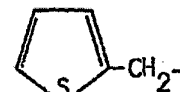
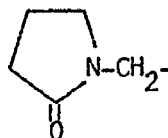
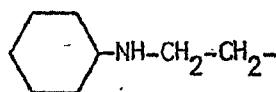
teria, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

NOTA REIVINDICATORIA

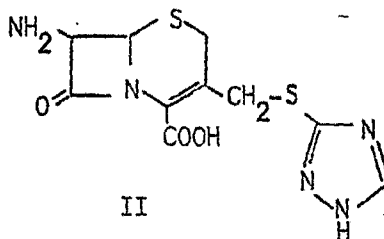
1) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico, de fórmula general I:



donde R son los siguientes restos:



así como sus sales de adición no tóxicas, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula II:



con formas activadas de ácido carboxílico de fórmula R-COX, donde R tiene igual significado que los supraindicados y X es halógeno (preferentemente cloro) o COOAlq, donde Alq es un resto alquilo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, en medio básico - tal como trietilamina o trietilamina:N,N-dimetilanilina.

MGE

2) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del áci
do 7-aminocefalosporánico según la Reivindicación 1), caracteri
zado por proteger el compuesto II por esterificación resultando
adecuado para tal fin el éster trimetilsilánico, si la reacción
5 de amidificación de II se efectúa con R-COX cuando X es halóge-
no, regenerándose después el grupo ácido por hidrólisis.

3) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del áci
do 7-aminocefalosporánico según la Reivindicación 1), caracteri
zado por proteger el grupo amino del resto a) con terbutoxicar-
bonilazida, cuando la reacción de amidificación de II se efectúa
10 con R-COX si X es COOAlq, pudiéndose eliminar en frío el mencio
nado grupo protector con un ácido fuerte tal como el trifluoro-
acético una vez finalizada la reacción.

4) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del áci
do 7-aminocefalosporánico según la Reivindicación 1), caracteri
zado por obtener el compuesto II por reacción del ácido 7-amino
cefalosporánico con 3-mercapto-1,2,4-triazol en una solución de
acetona:agua en medio básico, preferentemente bicarbonatos alca
15 linos.

5) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACI
DO 7-AMINOCEFALOSPORANICO.
20

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en
la presente memoria que consta de once hojas foliadas y mecano-
grafiadas por una sola cara.

Barcelona, 4 MAYO 1976

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

pa.



ME