

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES

11	NUMERO
21	449.032
22	FECHA DE PRESENTACION
	18.6.76

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
51 NUMERO 26188/75 (provisonal)	19.6.75	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONAR A
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS A BASE DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA"

71 SOLICITANTE (S) GLAXO LABORATORIES LIMITED	(3.119-157)
--	-------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Greenford, Middlesex, Inglaterra

72 INVENTOR (ES) Michael Walter Foxton, Gordon Ian Gregory y David Malcolm Rogers
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 63.269)
--	--------------

1 Este invento se refiere a mejoras introducidas en
compuestos de cefalosporina, y más particularmente se re-
fiere a una nueva clase de compuestos de cefalosporina que
poseen valiosas propiedades antibióticas.

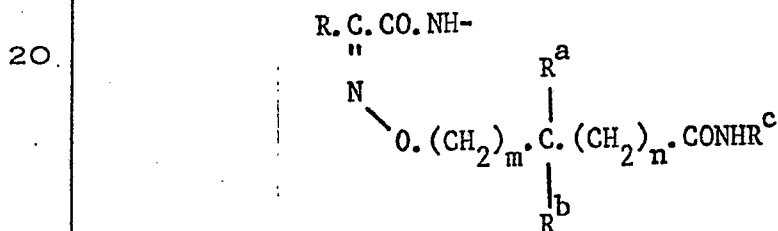
5 Los compuestos de cefalosporina en esta memoria son
nombrados con referencia al "cefam" según J. Amer. Chem.
Soc. 1962, 84, 3400, refiriéndose el término "cefem" a la
estructura de cefam básica con un doble enlace.

Los antibióticos de cefalosporina se emplean amplia-
10 mente en el tratamiento de enfermedades originadas por bac-
terias patógenas en los seres humanos y animales, y son es-
pecialmente útiles en el tratamiento de enfermedades origi-
nadas por bacterias que son resistentes a otros antibióti-
cos tales como compuestos de penicilina, y en el tratamien-
15 to de pacientes sensibles a la penicilina. En muchos casos
es deseable emplear un antibiótico de cefalosporina que pre-
senta actividad frente a los microorganismos gram-positivos
y gram-negativos, y una cantidad significativa de investi-
gación se ha dirigido al desarrollo de diversos tipos de
20 antibióticos de cefalosporina de amplio espectro.

Un interés considerable está siendo dirigido co-
rrientemente al desarrollo de los antibióticos de cefalos-
porina de amplio espectro que poseen elevada actividad fren-
te a los organismos gram-negativos. Los antibióticos de
25 β -lactama comercialmente disponibles existentes tienden a
presentar actividad comparativamente baja frente a ciertos
organismos gram-negativos, por ejemplo organismos Proteus
positivos al indol, que son una fuente común creciente de
infección en los seres humanos; tales antibióticos son en
30 general también sustancialmente inactivos frente a los or-

1 organismos Pseudomonas. Diversos organismos Pseudomonas son
 resistentes a la mayor parte de los compuestos antibióticos
 comercialmente disponibles existentes y las aplicaciones
 terapéuticas prácticas de los antibióticos de aminoglicósidos
 5 tal como gentamicina, que presentan actividad a las
Pseudomonas tienden a limitarse o complicarse por la eleva-
 da toxicidad de estos antibióticos. Es bien conocido que los
 antibióticos de cefalosporina presentan una toxicidad nor-
 malmente baja en el hombre, de modo que el desarrollo de
 10 antibióticos de cefalosporina de amplio espectro que poseen
 elevada actividad frente a los organismos gram-negativos ta-
 les como cepas de Proteus y Pseudomonas positivas al indol
 cumplen una necesidad significativa en quimioterapia.

El presente invento proporciona antibióticos del
 15 ácido 7 β -acilamidocef-3-em-4-carboxílico y sus derivados
 no tóxicos que se caracterizan porque dicho resto de acila-
 mido tiene la fórmula



25 \angle En la que R es un grupo fenilo, tienilo o furilo; R^a y R^b,
 que pueden ser iguales o diferentes, están cada uno selec-
 cionados de hidrógeno, alcoholo de C₁₋₄ (por ejemplo meti-
 lo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo), alqueno de
 C₂₋₄ (por ejemplo vinilo o alilo), cicloalcoholo de C₃₋₇
 30 (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ci-

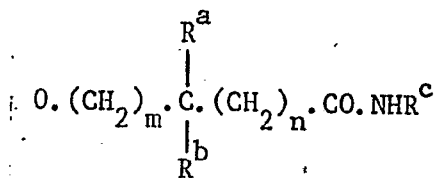
1 clohexilo), fenilo, naftilo, tienilo, furilo, carboxi, al-
coxicarbonilo de C₂₋₅ (por ejemplo etoxicarbonilo), amino-
carbonilo, aminocarbonilo sustituido en la posición
N [por ejemplo N-(alcoholo de C₁₋₄)-aminocarbonilo tal como
5 N-metilaminocarbonilo] y ciano, o R^a y R^b junto con el átomo
de carbono al que están unidos forman un grupo cicloal-
coholideno o cicloalquenilideno de C₃₋₇ (por ejemplo un gru-
po ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno);
R^c es hidrógeno o alcoholo de C₁₋₄ (por ejemplo un grupo
10 metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo) y m y n son
cada uno 0 ó 1 tal que la suma de m y n es 0 ó 1, siendo
los compuestos isómeros sin o existiendo como mezclas de
isómeros sin y anti que contienen al menos 90% del isómero
sin.

15 Estos compuestos, especialmente cuando R^c es hidró-
geno, presentan una actividad antibiótica de amplio espec-
tro. Los compuestos presentan actividad frente a microorga-
nismos que producen β-lactamasas, y también poseen una es-
tabilidad muy elevada a las β-lactamasas producidas por
20 una gama de organismos gram-negativos.

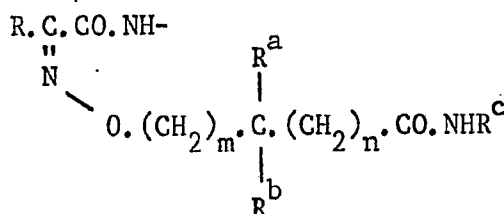
Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con
el invento presentan buena actividad frente a diversos or-
ganismos Proteus (por ejemplo cepas de Proteus morgani y
Proteus mirabilis) y, especialmente cuando tanto R^a como R^b
25 son diferentes de hidrógeno, frente a cepas de Pseudomonas
aeruginosa.

Los compuestos del invento se definen como los que
tienen la forma isómera sin en cuanto a la configuración
del grupo.

30

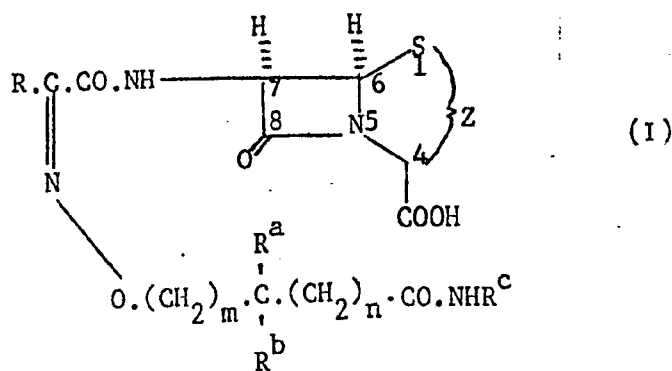


con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria la configuración sin se representa estructuralmente como



asignándose esta configuración en base al trabajo de Ahmad y Spenser recogido en Can. J. Chem. 1961, 39, 1340. Como se ha indicado antes, los compuestos pueden existir en forma de mezclas de isómeros sin y anti siempre que dichas mezclas contengan al menos 90% del isómero sin. Sin embargo, en el presente invento se prefiere que los compuestos sean isómeros sin esencialmente libres del correspondientes isómero anti.

Los compuestos antibióticos del invento comprenden por lo tanto compuestos de la fórmula general:



(I)

1 (en la que R, R^a, R^b, R^c, m y n tienen los significados an-
tes definidos y Z es un grupo en el que dos átomos de car-
bono unen el átomo de azufre nuclear y al átomo de carbono
de la posición 4 tal que el compuesto posee insaturación
5 olefínica Δ^3) y sus derivados no tóxicos.

Por "derivados no tóxicos" se entiende aquellos de-
rivados que son fisiológicamente aceptables en la dosifica-
ción a la que se administran. Tales derivados pueden incluir,
por ejemplo, sales, ésteres biológicamente aceptables,
10 l-óxidos y solvatos (especialmente hidratos). Se apreciará
que cuanto R^a o R^b es carboxi, los derivados tales como sa-
les y ésteres pueden formarse por reacción de uno o ambos
de los grupos carboxi presentes en dichos compuestos de
fórmula I.

15 Los derivados de sales no tóxicas que pueden for-
marse a partir de los compuestos de fórmula general I in-
cluyen sales de bases inorgánicas tales como sales de meta-
les alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio) y sa-
les de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de cal-
20 cio); sales de bases orgánicas (por ejemplo sales de pro-
caína, feniletilbencilamina, dibenciletildiamina, etano-
lamina, dietanolamina, trietanolamina y N-metilglucosami-
na; y cuando es apropiado sales de adición de ácidos, por
ejemplo con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ní-
25 trico, fosfórico, trifluoroacético, toluen-p-sulfónico y
metanosulfónico. Las sales pueden también estar en forma
de resينات formados con por ejemplo, una resina de po-
liestireno o una resina de copolímero de poliestireno-divi-
nilbenceno reticulado que contiene grupos amino o amino
30 cuaternarios, o cuando es apropiado, grupos de ácidos sul-

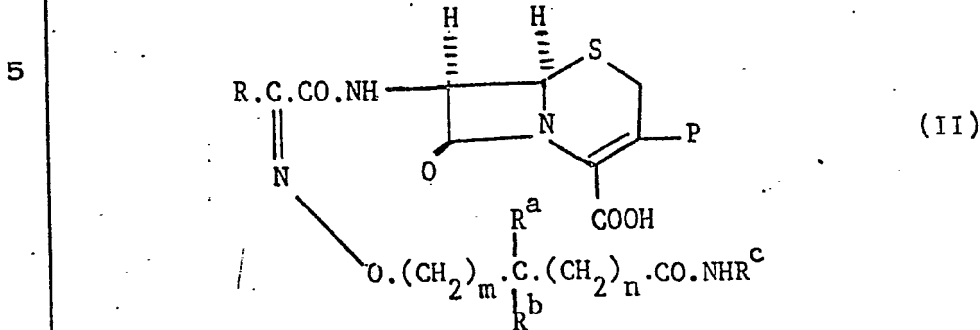
1 fónicos o de nuevo cuando es apropiado con una resina que con-
tiene grupos carboxilo, por ejemplo una resina del ácido
poliacrílico. El empleo de sales de base muy solubles (por
ejemplo sales de metal alcalino tales como la sal de sodio)
5 de los compuestos de fórmula I es generalmente ventajoso en
las aplicaciones terapéuticas debido a la rápida distribu-
ción de dichas sales en el cuerpo al que se administran.
Sin embargo, cuando se desean en una aplicación particular
sales insolubles de los compuestos (I), por ejemplo para
10 empleo en preparaciones que se van almacenar, tales sales
pueden formarse de forma convencional, por ejemplo con ami-
nas orgánicas apropiadas.

Los derivados de éster biológicamente aceptables y
metabólicamente lábiles que pueden formarse a partir de los
15 compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, ésteres
aciloximetílicos por ejemplo ésteres de alcanoiloximetilo
inferior tales como ésteres acetoximetílico o pivaloiloxi-
metílico.

Se apreciará que cuando R^a y R^b en las fórmulas an-
20 teriores son diferentes, el átomo de carbono al que están
unidos puede comprender un centro de asimetría; los compues-
tos de acuerdo con el invento en los que R^a y R^b son dife-
rentes pueden ser por tanto diastereoisómeros. El invento
abarca los diastereoisómeros individuales de dichos compues-
25 tos así como sus mezclas.

Los antibióticos de cefalosporina de acuerdo con el
presente invento pueden estar no sustituidos en la posi-
ción 3 ó pueden llevar en esta posición cualquiera de la
amplia gama de sustituyentes descritos en la bibliografía
30 relativa a los compuestos de cefalosporina, siendo el he -

1 cho característico del invento la naturaleza del grupo
 7β-acilamido. El invento incluye por tanto dentro de su al-
 cance compuestos de la fórmula general:



10

En la que R, R^a, R^b, R^c, m y n son como se han definido
 antes y P representa un átomo de hidrógeno; un átomo de
 halógeno tal como flúor, cloro o bromo; o un grupo orgáni-
 co, por ejemplo un grupo orgánico saturado o insaturado,
 15 sustituido o no sustituido, que contiene de 1-20 átomos de
 carbono y sus derivados no tóxicos.

Cuando P es un grupo orgánico insaturado puede ser,
 por ejemplo, un grupo de la fórmula



25 en donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, es-
 tán cada uno seleccionados de hidrógeno, carboxi, ciano,
 alcóxicarbonilo de C₂₋₇ (por ejemplo metóxicarbonilo o
 etóxicarbonilo), y grupos alifáticos sustituidos o no sus-
 tituidos (por ejemplo alcoholo, preferiblemente alcoholo
 de C₁₋₆ tales como metilo, etilo, isopropilo o n-propilo),
 grupos cicloalifáticos de C₅₋₇ (por ejemplo, cicloalcoholo
 de C₅₋₇ tal como ciclopentilo o ciclohexilo), grupos arali-
 30 fáticos de C₇₋₁₀ (por ejemplo, fenil-alcoholo de C₁₋₄ tal

1 como bencilo o feniletilo) y grupos aromáticos de C_6-C_{12}
(por ejemplo arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico ta-
les como fenilo, nitrofenilo, toluilo o naftilo). Los gru-
pos vinilo específicos sustituidos de la fórmula anterior
5 incluyen 2-carboxivinilo, 2-metoxicarbonilvinilo, 2-etoxi
carbonilvinilo y 2-cianovinilo.

P puede ser también un grupo metilo sustituido,
que puede representarse por la fórmula



10 en donde Y es un átomo o grupo, por ejemplo el residuo de
un nucleófilo o un derivado de un residuo de un nucleófi-
lo. Así Y puede, por ejemplo, derivarse de la amplia gama
de sustancias nucleófilas caracterizadas por poseer un áto-
mo de nitrógeno, carbono, azufre u oxígeno nucleófilo, des-
critos ampliamente en patentes anteriores y en la bibliogra-
15 fía pertenecientes a la química de la cefalosporina. Ejem-
plos de tales nucleófilos incluyen:

NUCLEOFILOS CON NITROGENO

Ejemplos de nucleófilos con nitrógeno incluyen las
20 aminas terciarias, alifáticas, aromáticas, aralifáticas y
cíclicas, por ejemplo, tri(alcoholo de C_{1-6})aminas tales
como trietilamina, y aminas heterocíclicas terciarias. Las
aminas heterocíclicas terciarias pueden contener si se de-
sea uno o más heteroátomos adicionales además del átomo de
25 nitrógeno básico, y pueden estar sustituidas o no sustitui-
das. La amina heterocíclica terciaria pueden ser así, por
ejemplo, una piridina, pirimidina, piridazina, pirazina,
pirazol, imidazol, triazol o tiazol; un análogo bicíclico o
policíclico condensado de cualquiera de estos heterociclos,
30 por ejemplo purina o benzotriazol; y cualquiera de las ami-

1 nas anteriores sustituidas por uno o más grupos alifáticos
(por ejemplo, alcoholo inferior tal como metilo, etilo, n-
-propilo o isopropilo), arilo (por ejemplo, arilo carbocí-
-clico monocíclico o bicíclico de C₆₋₁₂, tal como fenilo o
5 naftilo), grupos aralifáticos (por ejemplo fenil-alcoholo
inferior tal como bencilo o feniletilo), grupos alcoximetri-
-lo inferiores (por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-
-propoximetilo o isopropoximetilo), grupo aciloximetilo
(por ejemplo, alcanoiloximetilo inferior tal como acetoxime-
10 tilo), formilo, aciloxi (por ejemplo, alcanoiloxi inferior
tal como acetoxi), carboxi, carboxi esterificado (por ejem-
-plo, alcoxicarbonilo inferior tal como metoxicarbonilo),
carboxialcoholo inferior (por ejemplo carboximetilo), gru-
-pos sulfu, alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi,
15 n-propoxi o isopropoxi), ariloxi (por ejemplo fenoxi), aral-
-coxi (por ejemplo benciloxi), alcoholitio (por ejemplo metil-
-tío o etiltio), ariltio, aralcoholitio, ciano, hidroxí, car-
-bamoilo, N-mono-alcoholo inferior-carbamoilo (por ejemplo
N-metilcarbamoilo o N-etilcarbamoilo), N,N-di-alcoholo infe-
20 rior-carbamoilo (por ejemplo N,N-dimetilcarbamoilo o
N,N-dietilcarbamoilo), N-(hidroxí-alcoholo inferior)carba-
-moilo, por ejemplo N-(hidroxímetil)carbamoilo o N-(hidroxí-
-etil)-carbamoilo, o carbamoil-alcoholo inferior (por ejem-
-plo carbamoilmetilo o carbamoiletilo). Ejemplos de los gru-
25 pos Y que pueden obtenerse a partir de los nucleófilos de
amina terciaria heterocíclica del tipo anterior incluyen
piridinio, 3- y 4- carbamoilpiridinio, 3-carboximetilpiridi-
-nio, 3-sulfopiridinio, tiazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, pirida-
-zinio, y benzotriazonio-1-ilo.

30

Otra clase de nucleófilos con nitrógeno comprende

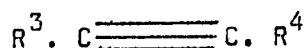
1 azidas, por ejemplo azidas de metales alcalinos tales como
azida de sodio.

5 Cuando el grupo Y es un derivado de un residuo de
un nucleófilo con nitrógeno puede ser, por ejemplo, un gru-
5 po amino o un grupo acilamido. Los compuestos en los cuales
Y es un amino puede derivarse por reducción del compuesto
correspondiente en el cual Y es azido, por ejemplo por hi-
drogenación catalítica de la azida empleando un catalizador
de metal precioso tal como paladio o platino. Los compues-
10 tos en los cuales Y es un grupo acilamido pueden derivarse
por acilación de un compuesto en el cual Y es amino, por
ejemplo, por cualquier método adecuado para acilar una
aminocefalosporina, por ejemplo, la reacción del compuesto
amínico con un cloruro de ácido, anhídrido de ácido o mez-
15 cla de anhídrido de un ácido correspondiente al grupo acilo
deseado y otro ácido.

Los compuestos en los cuales Y es amino pueden ha-
cerse reaccionar también con un isocianato o isotiocianato
sustituido para dar derivados de urea o tiourea.

20 Otros compuestos en los cuales Y es un derivado de
un residuo de un nucleófilo con nitrógeno puede obtenerse
por reacción de un compuesto en el cual Y es azido con un
dipolarófilo. Ejemplos de dipolarófilos adecuados incluyen
dipolarófilos acetilénicos, etilénicos y de ciano.

25 Los dipolarófilos acetilénicos pueden representarse
por la estructura



en donde R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, son
átomos o grupos.

30 En general se prefiere que R^3 y preferiblemente tam

1 bién R^4 sean de naturaleza electronegativa. Ejemplos de tales grupos incluyen ciano, CO_2R^5 , COR^5 (en donde R^5 es, por ejemplo, hidrógeno, alcohol inferior, arilo o aralcohol inferior), y trihalometilo por ejemplo trifluorometilo.

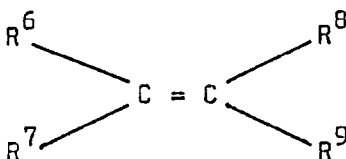
5 Sin embargo, R^3 y preferiblemente también R^4 pueden ser electropositivos por ejemplo alcoxi o alcoholamino.

R^3 y R^4 pueden formar juntos un sistema de anillo con el grupo acetilénico tal como por ejemplo, en un arino.

10 Cuando R^3 y R^4 son átomos o grupos individuales que son idénticos resultará un solo compuesto en la reacción con la azidocefalosporina; si son diferentes se obtendrá en general una mezcla de isómeros de posición.

Los dipolarófilos etilénicos pueden representarse por la estructura

15



en donde R^6 , R^7 , R^8 y R^9 que pueden ser iguales o diferentes son átomos o grupos. Aunque R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden ser todos hidrógeno, el etileno per se, como el acetileno, reacciona lentamente con los grupos azido. R^7 y R^8 pueden formar juntos una estructura cíclica, por ejemplo una estructura carbocíclica, con el grupo etenoide de tal forma que se deforme el doble enlace. Ejemplos de dipolarófilos etilénicos que contienen dobles enlaces deformados incluyen norbornenos, transcicloalquenos y acenaftaleno.

25

Además los dipolarófilos etilénicos que pueden emplearse incluyen compuestos de la fórmula $R^6 \cdot R^7 C=CR^8 \cdot R^9$ en donde al menos uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es un grupo electronegativo. R^6 y R^8 pueden ser por tanto grupos electrone-

30

1 gativos idénticos, siendo según se desee, R^7 y R^9 otros gru
pos. Así R^7 y R^9 pueden formar juntos un sistema de anillo.
Ejemplos de tales dipolarófilos incluyen benzoquinona y
benzoquinonas sustituidas en el núcleo y maleimida. Además
5 tanto R^6 , R^7 , R^8 como R^9 pueden ser grupos electronegativos
idénticos. Los grupos electronegativos que pueden emplearse
incluyen aquellos incluidos en la sección de dipolarófilos
acetilénicos y ejemplos de tales compuestos incluyen así
dicianoetileno y monoalcoxicarbonilos inferior- y dialcoxi
10 carbonilo inferior-etilenos.

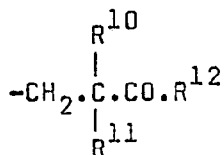
Si se desea uno o más de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden ser
electropositivos.

Los compuestos ciano, especialmente aquellos que
están activados por grupos electronegativos, pueden funcio-
15 nar como dipolarófilos de ciano. Ejemplos de tales dipolaró
filos incluyen cianidas de alcoxicarbonilo inferior y cia-
nógeno.

NUCLEOFILOS CON CARBONO

Ejemplos de nucleófilos con carbono incluyen ciani-
20 das inorgánicas, pirroles y pirroles sustituidos, por ejem-
plo indoles, y compuestos que dan carbaniones estabiliza-
dos, por ejemplo acetilenos y compuestos que tienen grupos
de β -dicetona, por ejemplo ésteres acetoacéticos y malón-
nicos y ciclohexan-1,3-dionas o enaminas, inaminas o enoles.

25 Así el nucleófilo con carbono puede dar lugar a los
compuestos de cefalosporina caracterizados por poseer un
sustituyente en la posición 3 en la cual un grupo carbonilo
está unido a los núcleos de cefalosporina por medio de dos
átomos de carbono. Así tales compuestos pueden poseer como
30 sustituyente en la posición 3 un grupo de la fórmula



1 en donde R^{10} y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes,
 5 se seleccionan de hidrógeno; ciano; alcoholo inferior por ejemplo metilo o etilo; fenilo; fenilo sustituido por, por ejemplo halo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcoholamino inferior; carboxi; alcoxycarbonilo inferior; monoarilo-alcoxycarbonilo inferior o diarilo-alcoxi
 10 carbonilo inferior; alcoholcarbonilo inferior; aril-alcoholo inferior o cicloalcoholo de C_5 ó C_6 y R^{12} se selecciona de hidrógeno; alcoholo inferior por ejemplo metilo o etilo; fenilo; fenilo sustituido por, por ejemplo, halo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcoholamino inferior;
 15 aril-alcoholo inferior o cicloalcoholo de C_5 ó C_6 .

NUCLEOFILOS CON AZUFRE

Ejemplos de nucleófilos con azufre incluyen tiourcas, tioureas sustituidas que incluyen las tioureas alifáticas, aromáticas, aralifáticas, alicíclicas y heterocíclicas; di
 20 tiocarbamatos; tioamidas aromáticas, alifáticas y cíclicas, por ejemplo tioacetamida y tiosemicarbazida; tiosulfatos; tioles; tiofenoles; tioácidos, por ejemplo el ácido tiobenzoico o ácido tiopicolínico; y ditioácidos.

Una clase de nucleófilos con azufre incluye aquellos compuestos de la fórmula $R^{13} \cdot S(O)_n H$ en la cual R^{13}
 25 es un grupo alifático por ejemplo, alcoholo inferior tal como metilo, etilo o n-propilo; un grupo alicíclico por ejemplo cicloalcoholo inferior tal como ciclohexilo o ciclo
 30 pentilo; un grupo aromático por ejemplo, arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico de C_6-12 tal como fenilo o naftilo;

1 un grupo aralifático por ejemplo fenil-alcohilo inferior
(por ejemplo de C_{1-4}) tal como bencilo; un grupo heterocí-
clico, y n es 0, 1 ó 2. Una clase preferida de nucleófilos
que entra dentro de la fórmula anterior es la de los que
5 tienen la fórmula general $R^{14}SH$ en la cual R^{14} es un grupo
alifático, por ejemplo, alcohilo inferior tal como metilo,
etilo o n -propilo o alcanilo inferior tal como acetilo; un
grupo aralifático, por ejemplo, fenil-alcohilo inferior tal
como bencilo o feniletilo o fenil-alcohilo inferior susti-
10 tuido; un grupo alicíclico, por ejemplo, cicloalcohilo tal
como ciclopentilo o ciclohexilo; un grupo aromático, por
ejemplo fenilo, fenilo sustituido o un grupo heterocíclico
que contiene al menos un anillo de 5 ó 6 miembros y que tie-
ne uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S. Tales
15 grupos heterocíclicos R^{14} puede estar sustituido, y los
ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados incluyen tia-
diazolilo, por ejemplo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; dia-
zolilo; triazolilo, por ejemplo triazol-4-ilo; tetrazolilo,
por ejemplo 1-metiltetrazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo
20 o 1-feniltetrazol-5-ilo; tiazolilo; tiatriazolilo; oxazoli-
lo, oxadiazolilo, por ejemplo 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-
-ilo; piridilo, por ejemplo N-metilpirid-2-ilo; pirimidilo,
sistemas de anillos heterocíclicos condensados tales como
bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo tal como
25 benzotiazol-2-ilo, triazolopiridilo o purinilo; y versiones
sustituidas de dichos sistemas de anillo condensados, por
ejemplo nitrobenzotiazol-2-ilo tal como 5 ó 6-nitrobenzotiazol-2-ilo.

NUCLEOFILOS CON OXIGENO

30

Ejemplos de nucleófilos con oxígeno incluyen agua;

1 alcoholes, por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol,
propanol y butanol; y ácidos alcanoicos y alquenoicos infe-
riores.

5 La expresión "nucleófilo con oxígeno" incluye por
tanto compuestos de la fórmula siguiente:



en la cual el grupo R^{15} puede ser alcoholo inferior (por
ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o
isobutilo); alqueno inferior (por ejemplo, alilo); alqui-
10 nilo inferior (por ejemplo, propinilo); cicloalcoholo infe-
rior (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexi-
lo); cicloalcoholo inferior-alcoholo inferior (por ejemplo
ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexiletilo);
arilo (por ejemplo fenilo o naftilo); aril-alcoholo infe-
15 rior (por ejemplo bencilo); un grupo heterocíclico (por ejem-
plo un grupo heterocíclico como el definido para R^{14} , tal
como N-metilpirid-2-ilo); alcoholo inferior heterocíclico
(por ejemplo, furfurilo); o cualquiera de estos grupos sus-
tituidos por, por ejemplo, uno o más grupos alcoxi infe-
20 rior (por ejemplo metoxi o etoxi), alcoholtilo inferior (por
ejemplo metiltio o etiltio), halógeno (cloro, bromo, yodo
o flúor), alcoholo inferior (por ejemplo metilo o etilo),
nitro, hidroxilo, aciloxi, carboxi, carbalcoxi, alcoholo in-
ferior carbonilo, alcoholisulfonilo inferior, alcoxisulfoni-
25 lo inferior, amino, alcoholamino inferior o acilamino.

En el caso en el que el nucleófilo es agua se ob-
tendrán los compuestos de 3-hidroximetil-cefalosporina. Ta-
les compuestos de 3-hidroximetilo y sus derivados no tóxi-
cos pueden mostrar actividad antibacteriana y es notable
30 que puedan ser metabolitos de compuestos de fórmula gene -

1 ral II donde P es acetoximetilo. Las 3-hidroximetil-cefalosporinas pueden acilarse para formar derivados caracterizados por poseer el grupo $3\text{-CH}_2\text{.O.CO.R}^{16}$ ó $3\text{-CH}_2\text{.O.CO.AR}^{17}$ en donde A es O, S ó NH, R^{16} es un grupo orgánico y R^{17} es hidrógeno o un grupo orgánico.

5 El grupo $R^{16}\text{CO-}$ ó $R^{17}\text{A.CO-}$ puede elegirse entre la amplia clase de grupos descritos en la bibliografía y pueden tener hasta 20 átomos de carbono. Así R^{16} , y cuando sea apropiado R^{17} pueden ser cada uno un grupo hidrocarbónico o un grupo tal que tenga uno o más átomos o grupos sustituyentes, y así pueden elegirse entre la lista siguiente, que no se intenta que sea exhaustiva:

10 (i) $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ en donde n es un número entero de 1 a 7, por ejemplo 1 a 4. El grupo puede ser lineal o ramificado, y si se desea, pueden estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino o sustituido por ciano, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, hidroxilo, carboxicarbonilo (HOOC.CO.), halógeno (por ejemplo cloro, bromo o yodo) o amino. Ejemplo de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, sec-butilo y 2-clorotilo.

15 (ii) $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$ en donde n es un número entero de 2 a 7. El grupo puede ser lineal o ramificado y si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino. Ejemplos de tales grupos incluyen vinilo o propenilo.

20 (iii) R^{18} , en donde R^{18} es arilo carbocíclico (por ejemplo arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico de C_{6-12}), arilo heterocíclico (por ejemplo, que comprende un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos uno de O, N y S), cicloal

1 cohilo inferior, arilo sustituido y cicloalcohilo sustitui-
do. Los ejemplos de este grupo incluyen fenilo; fenilo sus-
tituido, por ejemplo hidroxifenilo, clorofenilo, fluorofeni-
lo, tolilo, nitrofenilo, aminofenilo, metoxifenilo o metil-
5 tiofenilo; tien-2-ilo y tien-3-ilo; piridilo; ciclohexilo;
ciclopentilo; ciclopropilo; sidona; naftilo; y naftilo sus-
tituido por ejemplo 2-etoxinaftilo.

(iv) $R^{18} (CH_2)_m$ en donde R^{18} tiene el significado definido
antes en (iii) y m es un número entero de 1 a 4. Los ejem-
10 plos de este grupo incluyen metilo, etilo o butilo sustitui-
do con los diversos grupos R^{18} específicos relacionados en
(iii), por ejemplo, grupos cicloalcohilo inferior-alcohilo
de C_1-C_4 y arilo-alcohilo de C_1-C_4 carbocíclico o heterocí-
clico tal como bencilo y los grupos bencilo sustituidos
15 apropiados.

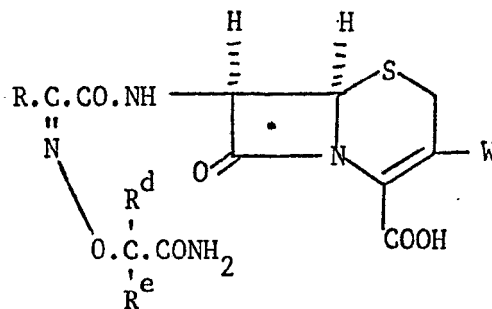
Los sustituyentes en la posición 3 del tipo ante-
rior incluyen por tanto grupos de alcanoiloximetilo infe-
rior, tales como acetoximetilo e isobutiriloximetilo, gru-
pos alquenoiloximetilo inferior tal como crotoniloximetilo;
20 grupos aroiloximetilos tales como benzoiloximetilo; carba-
moiloximetilo, N-(alcohilo inferior)carbamoiloximetilo tal
como N-metilcarbamoiloximetilo, y N-(haloalcohol)carbamoil-
loximetilo tal como N-(2-cloroetil)carbamoiloximetilo.

Una clase importante adicional de compuestos de ce-
25 falosperina son aquellos que poseen el grupo $3-CH_2Hal$ en
donde Hal es cloro, bromo o yodo. Tales compuestos pueden
ser de importancia principalmente como intermediarios para
empleo en la preparación de compuestos de cefalosporina ac-
tivos por sustitución del átomo de halógeno por un nucleó-
30 filo, por ejemplo un nucleófilo que contiene nitrógeno,

1 oxígeno o azufre tal como se ha descrito antes.

El término "inferior" como se ha empleado en esta memoria y en las reivindicaciones que la acompañan para calificar los grupos alifáticos denota, a menos que se establezca lo contrario, que dicho grupo puede contener hasta
5 6 átomos de carbono. "Inferior" como se emplea para calificar los grupos cicloalifáticos indica que el grupo puede contener 3-7 átomos de carbono (por ejemplo 5-7).

Una clase de antibióticos de cefalosporina de acuerdo con el invento comprende compuestos de fórmula general
10



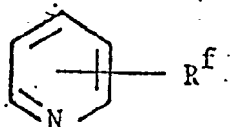
15
20
25
30
En la que R es como se ha definido antes; R^d representa un grupo metilo, etilo, propilo, alilo o fenilo y R^e representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi o amino carbonilo o un grupo como se ha definido para R^d, o R^d y R^e junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno; y W se selecciona de:

- i) hidrógeno
- ii) acetoximetilo,
- iii) benzoiloximetilo,
- iv) carbamoiloximetilo,
- v) N-metilcarbamoiloximetilo,
- vi) un grupo de fórmula

1



(en la que R^Z representa ciano, carboxi o un grupo alcoxi-carbonilo de C_{2-5} tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), vii) el grupo $-\text{CH}_2\text{G}$ en el que G es el residuo de un nucleófilo de nitrógeno seleccionado de los compuestos de la fórmula:



10

(en la que R^f es hidrógeno carbamilo, carboximetilo o sulfato) y piridazina y

15

viii) el grupo $-\text{CH}_2\text{SR}^W$ en el que R^W se selecciona de piridilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo y versiones sustituidas (por ejemplo con alcohol inferior o fenilo) de estos grupos tales como N-metilpirid-2-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 1-feniltetrazol-5-ilo; 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo y sus derivados no tóxicos.

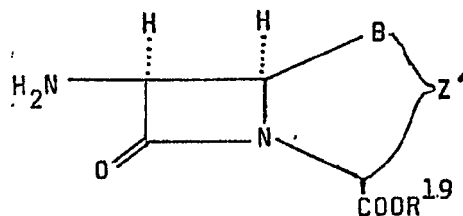
20

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden prepararse por cualquier método conveniente, por ejemplo por técnicas análogas a las descritas en la patente belga número 783449.

25

Así de acuerdo con cualquier realización del invento se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto antibiótico de fórmula general I como se ha definido anteriormente o uno de sus derivados no tóxico que comprende o bien (A) condensar un compuesto de la fórmula

30



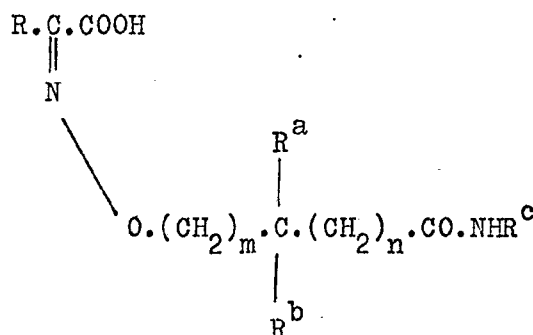
(IV)

5

[en donde B es S ó >S ----> O (α - ó β-); R¹⁹ representa hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo, por ejemplo el residuo de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o un fenol formador de éster, silanol o estannanol (conteniendo preferiblemente dicho alcohol, fenol, silanol o estannanol 1-20 átomos de carbono) o un grupo anhídrido simétrico o mixto derivado de un ácido apropiado; y Z' es un grupo en el cual 2 átomos de carbono unen al átomo de azufre del núcleo y el átomo de carbono de la posición 4 de forma que el compuesto posea insaturación Δ^2 ó Δ^3] o una sal, por ejemplo una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, metenosulfonato o tosilato, o su derivado sililado en N con un ácido de fórmula

15

20



(V)

25

30

(en donde R, R^a, R^b, m y n son como se han definido antes) o con un agente de acilación correspondiente a dicho ácido; después de lo cual, si es necesario y/o se desea se lleva a cabo en cada caso, una cualquiera de las reacciones siguientes (C) en cualquier secuencia apropiada:

5

i) conversión de un isómero \triangle^2 en el isómero \triangle^3 deseado,

10

ii) reducción de un compuesto en donde B es $\text{>S} \rightarrow \text{O}$ para formar un compuesto en donde B es >S ,

iii) reducción de un compuesto 3-azidometilo para formar un compuesto de 3-aminometilo,

15

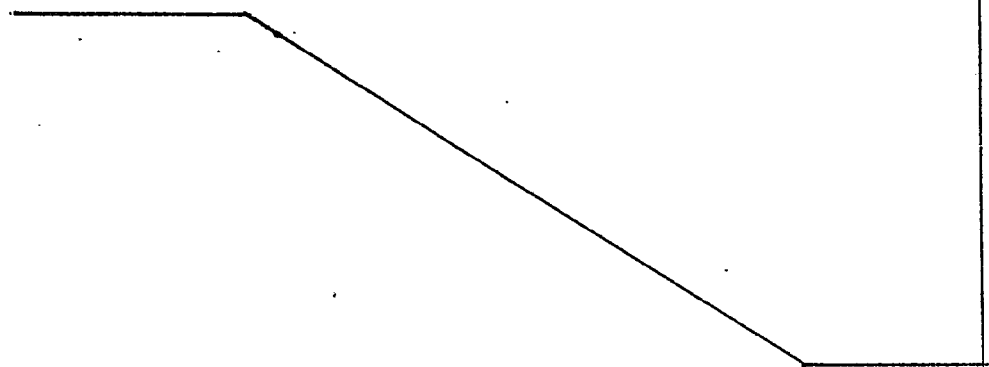
iv) acilación de un compuesto de 3-aminometilo para formar un compuesto de 3-acilaminometilo,

20

v) reacción de un compuesto de 3-azidometilo con un dipolarófilo para formar un compuesto que tiene un anillo de poliazol unido al átomo de carbono de la posición 3 por

25

30



- 1 medio de un grupo metileno,
- vi) desacilación de un compuesto de 3-aciloximetilo para
formar un compuesto de 3-hidroximetilo,
- vii) acilación de un compuesto de 3-hidroximetilo para for-
5 mar un compuesto de 3-aciloximetilo,
- viii) carbamoilación de un compuesto de 3-hidroximetilo pa-
ra formar un compuesto de 3-carbamoiloximetilo no sus-
tituido o sustituido, y
- ix) eliminar los grupos de bloqueo de carboxilo;
- 10 y finalmente (D) recuperar el compuesto deseado de fórmula
I o su derivado no tóxico, si es necesario, después de la
separación de los isómeros.

Los derivados no tóxicos de los compuestos de fór-
mula I pueden formarse de cualquier modo conveniente, por
15 ejemplo de acuerdo con los métodos bien conocidos en la téc-
nica. Así, por ejemplo, las sales de las bases pueden for-
marse por reacción del ácido de cefalosporina con 2-etil-
hexanoato de sodio o 2-etilhexanoato de potasio. Los deriva-
dos de éster biológicamente aceptables pueden formarse em-
20 pleando agentes de esterificación convencionales. Los
l-óxidos pueden formarse por tratamiento del sulfuro de ce-
falosporina correspondiente con un agente oxidante apropia-
do, por ejemplo con un perácido tal como ácido metaperyódico,
ácido peracético, ácido monoperftálico o ácido m-cloroper-
25 benzoico, o con hipoclorito de t-butilo, siendo este último
reaccionante empleado convenientemente en presencia de una
base débil tal como piridina.

Los agentes de acilación que pueden emplearse en la
preparación de compuestos de fórmula I incluyen los haluros
30 de ácido, particularmente cloruros de ácido o bromuros de

1 ácido. Tales agentes de acilación pueden prepararse por
reacción de un ácido (VI) o su sal con un agente de haloge-
nación, por ejemplo tetracloruro de fósforo, cloruro de tío-
nilo o cloruro de oxalilo. Es ventajoso el tratamiento de
5 la sal de sodio, potasio o trietilamonio del ácido (VI) con
cloruro de oxalilo porque en estas condiciones la isomeri-
zación es mínima.

Las acilaciones que emplean haluros de ácido pueden
efectuarse en medios de reacción acuosos y no acuosos, con-
10 venientemente a temperaturas desde -50 a +50°C, preferible
menos -20 a +30°C, si se desea en presencia de un agente
captador de ácido. Los medios de reacción adecuados inclu-
yen cetonas acuosas tales como acetona acuosa, ésteres ta-
les como acetato de etilo, hidrocarburos halogenados tales
15 como cloruro de metileno, amidas tales como dimetilacetami-
da, nitrilos tales como acetonitrilo, o mezclas de dos o
más de dichos disolventes. Los agentes captadores de ácidos
adecuados incluyen aminas terciarias (por ejemplo, trietila-
mina o dimetilanilina), bases inorgánicas (por ejemplo, car-
20 bonato de calcio o bicarbonato de sodio), y oxiranos tales
como óxidos de 1,2-alcoholeno inferior (por ejemplo óxido
de etileno u óxido de propileno) que captan el haluro de
hidrógeno liberado en la reacción de acilación.

Los ácidos de la fórmula V pueden emplearse por sí
25 mismos como agentes de acilación en la preparación de com-
puestos de fórmula I. Las acilaciones que emplean ácidos
(V) se realizan deseablemente en presencia de un agente de
condensación, por ejemplo una carbodiimida tal como
N,N'-di-etil-carbodiimida, dipropilcarbodiimida o diisopro-
30 pilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida o N-etil-N'-

- γ -dimetileminopropilcarbodiimida; un compuesto de carbono tal como carbonildiimidazol; o una sal de isoxazolinio tal como perclorato de N-etil-5-fenilisoxazolinio.

5 Las reacciones de acilación de este tipo se efectúan deseablemente en un medio de reacción anhidro, por ejemplo, cloruro de metileno, dimetilformamida o acetonitrilo.

La acilación puede también efectuarse con otros derivados que forman amida de los ácidos de fórmula VI tal como, por ejemplo, un anhídrido simétrico o un anhídrido mixto (por ejemplo con ácido pivalico o formado con un haloformiato tal como alcoholhaloformiato inferior).
10 El anhídrido mixto o simétrico puede generarse in situ; así, por ejemplo, un anhídrido mixto puede generarse empleando N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Los anhídridos mixtos pueden formarse también con ácidos fosforosos (por ejemplo ácidos fosfórico o fosforoso), ácido sulfúrico o ácidos sulfónico alifáticos o aromáticos (por ejemplo ácido p-toluensulfónico).
15

Se apreciará que en los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula I en donde R^a o R^b representa carboxi será necesario en muchos casos proteger el grupo carboxi, por ejemplo por sustitución con un grupo de bloqueo de carboxilo, por ejemplo un grupo como se ha definido antes con referencia a R^{19} .
20

25 Pueden efectuarse cualquiera de las transformaciones de sustituyentes en la posición 3 que puedan ser necesarias en la preparación de los compuestos particulares de fórmula I, por ejemplo, por métodos descritos en la bibliografía.

30 Los compuestos en los cuales Y es un deriva-

do de un residuo de un nucleófilo, por ejemplo en donde Y es un grupo amino o acilamido derivado de un grupo azido pueden prepararse como se ha descrito en las patentes británicas 1.057.883 y 1.211.694, describiendo además estas patentes la reacción de los compuestos en los cuales Y es azido con un dipolarófilo.

La carbamoilación de los compuestos de 3-hidroxi-metilo puede efectuarse por métodos convencionales. Así, por ejemplo, una 3-hidroxi-metil-cefalosporina puede hacerse reaccionar por un isocianato de fórmula $R^a.NCO$ (en donde R^e representa un grupo sustituyente lábil o un grupo alcohol) para dar un compuesto que contiene un sustituyente en la posición 3 que tiene la fórmula $-CH_2O.CONHR^e$ (en donde R^e tiene el significado antes definido). Cuando R^e es un sustituyente lábil este sustituyente si se desea puede dividirse subsiguientemente, por ejemplo, por hidrolisis, para formar un grupo 3-carbamoi-loximetilo. Los grupos lábiles R^e que son divididos más fácilmente por tratamiento subsiguiente incluyen clorosulfonilo y bromosulfonilo; grupos alcanoilos inferiores halogenados tales como dicloroacetilo y tricloroacetilo; y grupos alcocarbonilos inferiores halogenados tales como 2,2,2-tricloro-etoxi carbonilo. Estos grupos lábiles R^e pueden dividirse generalmente por hidrólisis catalizada por ácidos o bases (por ejemplo, por hidrólisis catalizada por bases empleando bicarbonato de sodio).

Otro agente de carbamoilación para empleo en la carbamoilación de 3-hidroxi-metil-cefalosporinas es el ácido cianico, que se genera convenientemente in situ a partir, por ejemplo, de un cianato de metal alcalino tal

5 como cianato de sodio, facilitándose la reacción por la presencia de un ácido, por ejemplo un ácido orgánico fuerte tal como ácido trifluoroacético. El ácido cianico corresponde efectivamente a un compuesto de fórmula $R^e.NCO$ en donde R^e es hidrógeno, y por consiguiente convierte los compuestos de 3-hidroximetil-cefalosporina directamente en sus análogos de 3-carbamoiloximetilo.

10 Las 3-hidroximetil-cefalosporinas para empleo en las reacciones de carbamoilación anteriores pueden prepararse, por ejemplo, por los métodos descritos en la patente británica 1.121.308 y en las patentes belgas 783.449 y 841.937.

15 Los compuestos de cefalosporina que poseen un grupo aciloximetilo como sustituyente en la posición 3 pueden prepararse, por ejemplo, a partir de un compuesto de cefalosporina que tiene un grupo $-CH_2X$ (en donde $X = OH$ o el residuo de un ácido HX que tiene un pK_a no mayor de 4,0, preferiblemente no mayor que 3,5, medido en agua a 25°C) en la posición 3. Así X puede representar por ejemplo, cloro, bromo, yodo, formiloxi, un grupo acetoxi que 20 tiene al menos un sustituyente que retira electrones en el átomo carbono α , o un grupo benzoiloxi sustituido en el núcleo (siendo el sustituyente en el núcleo del tipo que retira electrones como se ha descrito en la patente 25 británica 1.241.657), y puede llevarse a cabo la reacción de desplazamiento nucleófilo para formar el aciloximetilo deseado en la posición 3 como se ha descrito en la patente británica anterior 1.241.657 de la firma solicitante. Alternativamente, cuando X es hidroxil, puede obtenerse la 30 3-aciloximetil-cefalosporina por acilación análoga a la

que se ha descrito en la patente británica 1.141.293, es decir por aralcoholación del grupo 4-carboxi, acilación del grupo 3-hidroximetilo del compuesto protegido y separación subsiguiente del grupo aralcohilo.

5 Los compuestos que tienen un grupo vinilo o vinilo sustituido en la posición 3 pueden obtenerse por el método descrito en la patente belga 761.897.

10 Los derivados de éster de Δ^2 -cefalosporina obtenido de acuerdo con el procedimiento del invento pueden convertirse en el correspondiente derivado Δ^3 por tratamiento, por ejemplo del éster Δ^2 con una base.

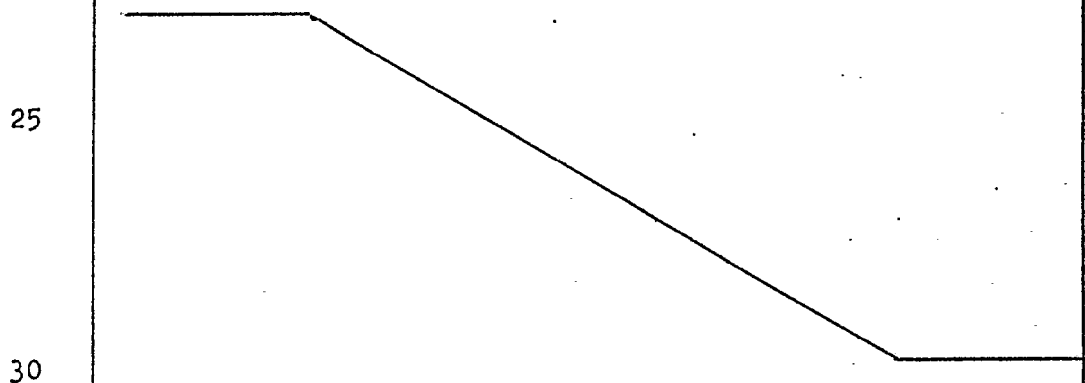
15 Los productos de reacción de cef-2-em pueden también oxidarse para proporcionar el 1-óxido de cef-3-em correspondiente, por ejemplo por reacción con un parácido como se ha mencionado anteriormente; si se desea, el sulfóxido que resulta puede reducirse subsiguientemente como se ha descrito antes para obtener el correspondiente sulfuro de cef-3-em.

20 Cuando se obtiene un compuesto en el cual B es $\text{>S} \text{---> O}$ este puede convertirse en el sulfuro correspondiente, por ejemplo, por reducción de la sal de aciloxisulfonio o alcohiloxisulfonio correspondiente preparada in situ por reacción con, por ejemplo, un cloruro de acetilo en el caso de una sal de acetoxisulfonio, efectuándose la reducción, por ejemplo, por ditionito de sodio o por ión yoduro como en una solución de yoduro de potasio en un disolvente miscible con el agua, por ejemplo ácido acético, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción puede efectuarse a
30 una temperatura de -20° a $+50^{\circ}\text{C}$.

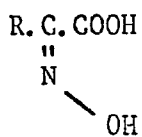
Cuando se obtiene un compuesto de fórmula I como una mezcla de isómeros, el isómero sin puede obtenerse, por ejemplo, por métodos convencionales, tales como cristalización o cromatografía. Los isómeros sin y anti pueden distinguirse por técnicas apropiadas, por ejemplo, por sus espectros ultravioletas, por cromatografía en capa fina o en papel o por su espectro de resonancia magnética protónica. Así, por ejemplo el espectro de r.m.p. de las soluciones DMSO-d₆ de los compuestos sin de fórmula I presenta el doblete para la amida NH a un campo inferior que lo hacen las soluciones similares de los correspondientes isómeros anti. Estos factores pueden emplearse en reacciones de control.

Para uso como materiales de partida para la preparación de compuestos de fórmula general I de acuerdo con el invento, se emplean preferiblemente compuestos de fórmula general V y haluros de ácido y anhídridos correspondientes en su forma isómera sin o en la forma de mezclas de los isómeros sin y los isómeros anti correspondientes que contienen al menos 90% del isómero sin.

Los ácidos (V) pueden prepararse por eterificación de un ácido de fórmula



1

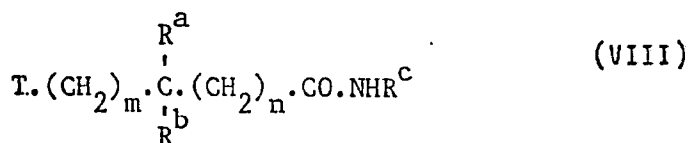


(VII)

5

(en la que R tiene el significado antes definido) por reacción con un compuesto de fórmula general

10



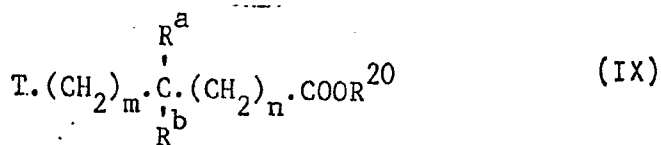
15

(en la que R^a , R^b , R^c , m y n son como se han definido antes y T es halógeno tal como cloro, bromo o yodo; sulfato; o sulfonato tal como tosilato). La separación de isómeros puede efectuarse bien antes o después de dicha esterificación. La reacción de esterificación se lleva a cabo deseablemente en presencia de una base, por ejemplo t-butoxido de potasio o hidruro de sodio, y se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano o dioxano, o una amida disustituida en N,N tal como dimetilformamida. En estas condiciones la configuración del grupo oximino no cambia sustancialmente por la reacción de esterificación. Este procedimiento es particularmente útil en la preparación de ácidos (V) en la que tanto R^a como R^b son hidrógeno.

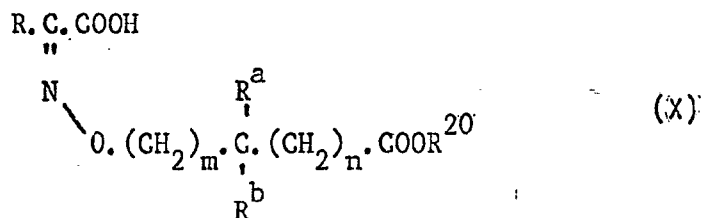
25

También pueden prepararse los ácidos (V) haciendo reaccionar un ácido de fórmula VII como se ha definido antes con un compuesto de fórmula

30



(en la que R^a , R^b , T , m y n son como se han definido antes y R^{20} es un grupo de bloqueo de carboxilo, por ejemplo un grupo alcohol inferior tal como metilo o etilo) empleando por ejemplo condiciones similares a las descritas antes para la reacción de los compuestos (VII) y (VIII), y haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula



con un compuesto $R^c.NH_2$ (en el que R^c es como se ha definido antes) para proporcionar un ácido de fórmula V. Se apreciará que cuando o bien R^a o R^b es un grupo carboxi bloqueado (por ejemplo alcoxicarbonilo inferior), este grupo puede también convertirse en un grupo aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido en N en las condiciones de reacción. La separación de isómeros puede efectuarse en cualquier etapa adecuada en la secuencia de la reacción.

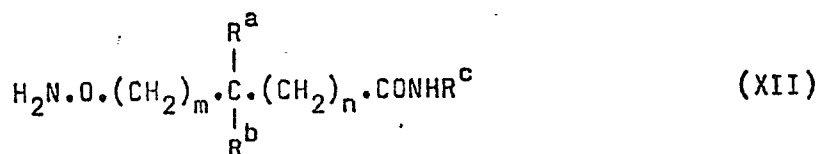
Más métodos para preparar ácidos de fórmula general V son los siguientes:

a) Reacción de un ácido glioxílico de fórmula



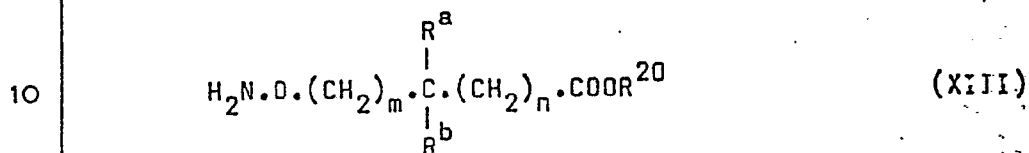
(en la que R es como se ha definido antes) con un compuesto

1 de fórmula



5 (en la que R^a , R^b , R^c , m y n son como se han definido antes); y

b) Reacción de un ácido glioxílico de fórmula XI con un compuesto de fórmula



10 (en la que R^a , R^b , R^{20} , m y n son como se ha definido antes) y reacción del compuesto resultante de fórmula X con un compuesto R^cNH_2 . La reacción de XI con XII o XIII puede
15 ir seguida cuando sea necesario por la separación de isómeros sin y anti.

Los ácidos de fórmula V pueden convertirse en los haluros de ácido y anhídridos correspondientes por métodos convencionales.

20 Los grupos de bloqueo de carboxilo R^{19} empleados en la preparación de compuestos de fórmula I o en la preparación de materiales de partida necesarios son deseablemente grupos que pueden descomponerse fácilmente en una etapa adecuada en la secuencia de reacción, convenientemente en la
25 última etapa. Sin embargo puede convenir en algunos casos, emplear grupos de bloqueo de carboxilo biológicamente aceptables y metabólicamente lábiles tales como grupos aciloxi metilo. (por ejemplo pivaloiloximetilo) y retenerlos en el producto final dando un derivado éster biológicamente aceptable de un compuesto de fórmula I.
30

1 Los grupos de bloqueo de carboxilo adecuados son
muy conocidos en la técnica, incluyéndose una lista de gru-
pos carboxilo bloqueados representativos en la patente bel-
ga nº 783.449. Los grupos carboxilo bloqueados preferidos
5 incluyen grupos aril-alcoxicarbonilo inferior tales como
p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y di-
fenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxicarbonilo inferior tal
como t-butoxicarbonilo; y grupos haloalcoxicarbonilo infe-
rior tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El grupo de
10 bloqueo de carboxilo puede separarse subsiguientemente por
cualquiera de los métodos apropiados descritos en la biblio-
grafía; así, por ejemplo, es aplicable en muchos casos hi-
drólisis catalizada por ácido o base, como son las hidrólisis
catalizadas por enzimas.

15 Los compuestos antibióticos del invento, por ejem-
plo compuestos de fórmula I y sus derivados no tóxicos, pue-
den formularse para administración de cualquier modo conve-
niente, por analogía con otros antibióticos y por lo tanto
el invento incluye dentro de su alcance, composiciones far-
macéuticas que comprenden un compuesto antibiótico de acuer-
20 do con el invento adaptado para empleo en medicina humana
o veterinaria. Tales composiciones pueden presentarse para
empleo de la forma convencional con ayuda de cualquier ve-
hículo o excipiente farmacéutico necesario.

25 Los compuestos antibióticos de acuerdo con el in-
vento pueden formularse para inyección y pueden presentarse
en formas de dosis unitarias en ampollas, o en recipientes
de varias dosis con un agente de conservación añadido. Las
composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones,
30 soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y

1 pueden contener agentes de formulación tales como agentes de
suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De modo alter-
nativo el ingrediente activo puede estar en forma de polvo
para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo
5 agua libre de pirógeno estéril, antes del empleo.

Los compuestos antibióticos pueden también presen-
tarse en una forma adecuada para absorción por el tracto
gastrointestinal, por ejemplo como tabletas o cápsulas.

Los compuestos antibióticos pueden formularse también como
10 supositorios, por ejemplo que contienen bases de suposito-
rios convencionales tales como manteca de cacao u otro gli-
cérido.

Las composiciones para medicina veterinaria pueden,
por ejemplo formularse como preparaciones intramamarias en
15 bases bien de liberación prolongada o de liberación rápida.

Las composiciones pueden contener de 0,1% en ade-
lante, por ejemplo 0,1-99%, preferiblemente de 10-60% del
material activo, dependiendo del método de administración.
Cuando las composiciones comprenden unidades de dosifica-
20 ción, cada unidad contendrá preferiblemente 50-1500 mg del
ingrediente activo. La dosificación como se emplea para tra-
tamiento humano adulto variará preferiblemente de 500 a
5000 mg por día, dependiendo de la vía y frecuencia de ad-
ministración, aunque al tratar infecciones de Pseudomonas
25 pueden requerirse dosis diarias mayores.

Los compuestos antibióticos de acuerdo con el in-
vento pueden administrarse en unión de otros agentes tera-
péuticos tales como antibióticos, por ejemplo penicilinas,
tetraciclinas u otras cefalosporinas.

30 Los ejemplos siguientes ilustran el invento. Todas

1 las temperaturas están en °C. La estructura de los productos se verificó por r.m.p. y espectroscopía de i.r.

Preparación 1

5

Acido 2-aminocarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acético (isómero sin)

A una solución de t-butóxido de potasio (2,24 g) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió una solución de ácido
10 2-hidroxiimino-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) (1,551 g) en dimetilsulfóxido (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de cloroacetamida (0,935 g) en dimetilsulfóxido (10 ml). La mezcla se agitó durante
15 2 horas más, hasta que se hubo formado una solución transparente. Esta solución se vertió en agua de hielo (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron y se eva
20 poró el disolvente. El aceite amarillo resultante se trituró con diclorometano dando el compuesto del epígrafe (0,51 g, 24%), P. de F. 143-145°, $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 275 nm (ϵ 14.100).

Preparación 2

25

Acido 2-(2-aminocarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acético (isómero sin)

El ácido 2-(2-etoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-
-(fur-2-il)acético (isómero sin) (2,0 g) se disolvió en amoníaco acuoso concentrado (50 ml) y la solución se dejó a
30

1 temperatura ambiente durante 22 horas. La mayor parte del
amoníaco se separó por evaporación y la solución se acidificó
luego con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con
éter. Los extractos etéreos se lavaron con salmuera y se se-
5 caron y el disolvente se separó dando un sólido blanco. La
trituración con diclorometano dió el compuesto del epígrafe
(1,37 g, 77%), P. de F. 160-162°; λ_{\max} (EtOH) 271 nm
(ϵ 15.100).

10 Preparación 3-19

Método A

La sal de dipotasio del ácido 2-(aril)-2-hidroxiimi-
noacético (isómero sin) se produjo tratando una solución
15 del ácido en dimetilsulfóxido con 2 equivalentes de t-butoxi
de potasio. Después de agitar esta solución durante 10-
-30 minutos se añadió la α -halo-acetamida apropiadamente
sustituida o α -halo-acetato de alcoholo y la mezcla se agi-
tó durante una a dos horas más y se trató como se ha des-
20 crito en la Preparación 1 dando el apropiado derivado del
ácido sustituido con amido o alcoxicarbonilo.

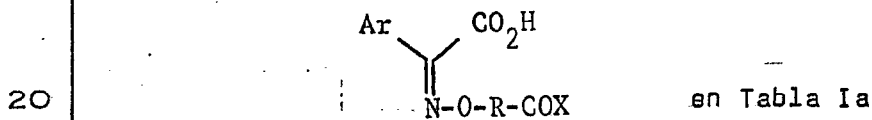
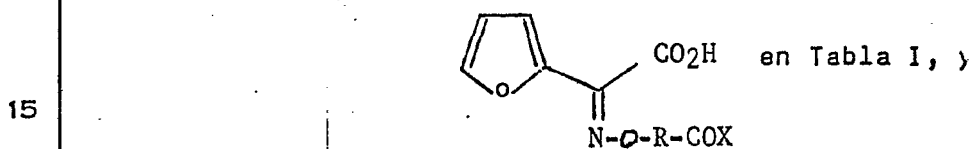
Método B

Los productos del ácido sustituido con estoxicarboni-
lo de las preparaciones 5-8 y 18 se trataron durante 17-24
25 horas en una solución acuosa que contenía un exceso de amo-
níaco o metilamina y se trataron con acetato de etilo o éter
como se ha descrito en la Preparación 2 dando los derivados
del ácido sustituido con amido correspondientes mostrados
en las Preparaciones 9-14 y 19.

1 Método C

El ácido 2-(1-t-butoxicarbonil-1-etoxicarboniletoxi-
 mino)-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) [preparado por alco-
 hilación de la sal de dipotasio del ácido 2-(fur-2-il)-2-
 5 -hidroxiiminoacético (isómero sin) con t-butil- α -bromo-
 - α -metilmalonato de etilo] se trató de acuerdo con el pro-
 cedimiento dado en el Método B proporcionando el derivado
 del ácido sustituido con amido mostrado en la Preparación
 15.







10 Los compuestos preparados por estos métodos se reco-
 gen en las Tablas I y Ia y se identifican con referencia a
 la fórmula



25

30

TABLA 1

Preparación Nº	R	X	Método	P. de F. (°C)	λ_{max} , nm (EtOH)	ϵ
3		NHC(CH ₃) ₃	A	134-136	270,5	15.500
4		OC ₂ H ₅	A	72-74	269,5	15.400
5		OC ₂ H ₅	A	-	271,5	15.600
6		OC ₂ H ₅	A	-	-	-
7		OC ₂ H ₅	A	74-76	274,5	15.200
8		OC ₂ H ₅	A	oil	271,5	14.400

* Denota isómeros (RS)

TABLA 1 (cont...)


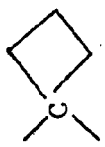



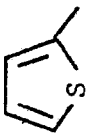
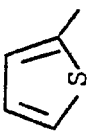
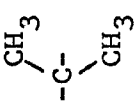

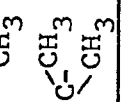
Preparación No	R	X	Método	P. de F. (°C)	λ_{max} , nm (EtOH)	ϵ
9		NH ₂	B	169-171	271,5	15.700
10		NH ₂	B	176-178	274,5	14.700
11		NH ₂	B	130-132	272	14.700
12		NH ₂	B	138-146	274	15.400
13		NHCH ₃	B	137-140	275	15.300

TABLA 1 (cont...)

Preparación	R	X	Método	P. de F. (°C)	λ_{max} , nm (EtOH)	ϵ
14	$\begin{array}{c} * \\ \diagup \text{CHCH}_3 \\ \diagdown \end{array}$	NHCH ₃	B	134-136	272	15.200
15	$\begin{array}{c} * \\ \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{C} \\ \diagup \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	NH ₂	C	130-131	276 (tampón a PH 6)	16.800

* Denota isómeros (RS)

TABLA 1a

Preparación	Ar	R	X	Método	P. de F. (°C)	λ_{max} , nm (EtOH)	ϵ
16**	Ph	-CH ₂ -	NH ₂	A	144°	253,5	11.700
17		-CH ₂ -	NH ₂	A	134-138°	287	10.000
18			OC ₂ H ₅	A	oil	286,5	9.200
19			NH ₂	B	175-176°	287,5	10.400

** - Preparado a partir de yodoacetamida.

1 Los α -bromoacetatos de etilo sustituidos empleados en las Preparaciones 5 y 6 se prepararon como sigue:

5 Preparación 20

1-bromo-1-etoxicarbonilciclopentano

Una solución del ácido 1-bromociclopentanocarboxílico (5,1 g) en etanol (40 ml) que contenía ácido sulfúrico concentrado (10 gotas) se llevó a reflujo durante 4 horas.

10 El disolvente se separó por evaporación y el aceite residual se repartió entre éter (50 ml) y carbonato de sodio 2N (30 ml).

El extracto etéreo se lavó con agua (100 ml) y se secó. El disolvente se evaporó dando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo (3,94 g, 68%), que se empleó sin purificación adicional.

De modo similar se preparó:

20 Preparación 21

1-bromo-1-etoxicarbonilciclobutano

63,2% de rendimiento, empleado sin purificación adicional.

Ejemplo 1

25 Acido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- β -aminocarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

30 A una suspensión del ácido 2-aminocarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) (0,424 g) en una solución de (6R,7R)-3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxila

1 to de t-butilo (0,656 g) en diclorometano anhidro, se añadió dicitclohexilcarbodiimida (0,414 g). La mezcla se agitó durante 2 horas y se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25

5 ml) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La solución de acetato de etilo se secó y el disolvente se separó por evaporación. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (20 ml) y la solución resultante se dejó a temperatura ambiente durante

10 te 10 minutos, después de lo cual se separó el disolvente por evaporación. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2N y la mezcla se filtró y se separaron las capas. La capa de acetato de etilo se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso diluido y el extracto acuoso se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con

15 acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó y evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió éter isopropílico dando el compuesto del epígrafe (0,492 g, 53%); $[\alpha]_D^{+33}$; $\lambda_{\max}(\text{EtOH})$

20 236,5 y 275 nm (ϵ 11.000; 14.900) $\chi_{\max}(\text{CHBr}_3)$ incluye 1.770 (β -lactama); τ (DMSO- d_6) incluye 0,05 (d, 18Hz, -CONH-), 4,11 (dd, J 8 y 5Hz, C7-H) y 5,50 (= NOCH₂-).

Ejemplos 2-9

Los compuestos recogidos en la Tabla 2 se prepararon condensando (6R,7R)-3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-

25 -carboxilato de t-butilo (1 equivalente) con el ácido 2-[aminocarbonil(metoxiimino opcionalmente sustituido)]-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) (1 equivalente) con dicitclohexilcarbodiimida (1 equivalente) en diclorometano anhidro (Método A) o cuando los componentes son insuficientemen

30

1 te solubles en diclorometano solo, en una mezcla de dicloro
 metano anhidro y dimetilformamida anhidro (Método B). La
 mezcla de reacción se agitó a 0-25° durante 2 horas, des -
 pués de lo cual el producto se aisló por evaporación del
 5 diclorometano y a continuación se repartió el residuo entre
 acetato de etilo y ácido clorhídrico 2N. La capa orgánica
 así obtenida se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio
 acuoso y salmuera y luego se evaporó hasta sequedad. El re-
 siduo se disolvió en ácido trifluoroacético (4-20 ml/g), se
 10 dejó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se
 trató como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Los compuestos preparados por este método se reco-
 gen en la Tabla 2 y se identifican con referencia a la fórmu-
 mula:

15

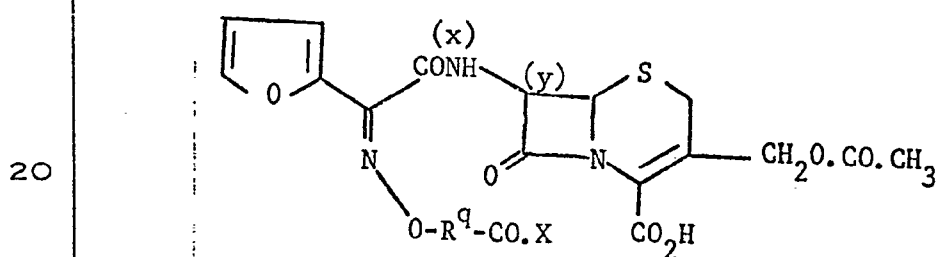


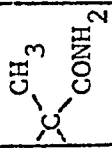
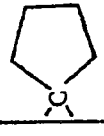
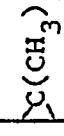

TABLA 2

Ej. Nº	R ^q	X	Método	[α] _D (DMSO)	λ _{max} , nm (EtOH)	ε γ _{máx} , cm ⁻¹ **	valores de τ para d ₆ -DMSO a 100 MHz			
							x	y	R ^q	
2	<chem>C(C)(C)C(N)C</chem>	NH ₂	B	+54°	272,5	17.300	1775	0,18	4,10	8,57
3	<chem>C1CC(N)C1</chem>	NH ₂	B	+28°	274	18.600	1780	0,19	4,10	7,95;8,35
4	<chem>C1CC(N)C1</chem>	NH ₂	B	-	274	15.300	1784	0,11	4,10	7,3-8,4
5	<chem>C(C)C(N)C</chem> *	NH ₂	B	+54°	274,5	15.500	1781	0,09	4,11	5,4;8,62

* Denota isómeros (RS)

** medido en Nujol a menos que se diga otra cosa

Tabla 2 (cont...)

Ej Nº	R ^q	X	Método	[α] _D (DMSO)	λ _{max} , nm (EtOH)	ε	β-lactama γ _{máx} , cm ⁻¹ **	valores de τ para d ₆ -DMSO a 100 MHz		
								x	y	R ^q
6		NH ₂	B	+22°	274,5	16.600	1785	0,13	4,05	8,40
7		NHCH ₃	B	+49°	274	18.600	1779	0,23	4,09	7,95-8,32
8		NHC(CH ₃) ₂	A	+44°	273	18.300	1788	0,08	4,15	8,56
9		NHCH ₃	B	+54.5°	274,5	14.900	1781	0,15	4,09	8,60

** medido en Nujol a menos que se indique otra cosa

1 Ejemplo 10

Acido (6R,7R)-7- $\sqrt{2}$ -aminocarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)-
-acetamido]-3-carbamoiloximetil-cef-3-em-4-carboxílico
(isómero sin)

5 A una solución de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloxime
tilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1,98 g) en di
clorometano (30 ml) que contenía dicitclohexilcarbodiimida
(0,93 g) se añadió, gota a gota a 0^o, una solución de ácido
2-amino-carbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acético (isómero
10 sin) (0,954 g) en dimetilformamida (10 ml). Se añadió dime
tilformamida (20 ml) y la mezcla se agitó a 0^oC durante 2
horas y se filtró. Se separó diclorometano por evaporación
y la solución restante se repartió entre acetato de etilo
y ácido clorhídrico N. La capa de acetato de etilo se lavó
15 sucesivamente con Na₂CO₃ N y salmuera y luego se secó. El
disolvente se separó por evaporación. El residuo se disol-
vió en una mezcla de ácido trifluoroacético (12 ml) y ani
sol (3 ml) y la solución resultante se dejó a temperatura
ambiente durante 15 minutos. El disolvente se separó por
20 evaporación y el residuo se disolvió en acetato de etilo.
La solución se filtró y el volumen se redujo hasta aproxi
madamente 2 ml por evaporación. Se añadió éter isopropílico
(60 ml) dando un sólido rosa que se separó por filtración
y se secó a vacío. El sólido rosa se repartió entre
25 Na₂CO₃ N y acetato de etilo y se separaron las capas. La
capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se ex-
trajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo
se secó y se concentró hasta aproximadamente 3 ml. Se aña-
dió éter isopropílico (80 ml) dando el compuesto del epí -
30 grafe (0,33 g, 15,5%), $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 274nm (ϵ 14.700);

1 ν_{\max} (Nujol) incluye 1770 cm^{-1} (β -lactama); τ (DMSO- d_6) incluye 0,05 (d, J 8 Hz, -CONH-), 4,11 (C7-H) y 5,49 (s, =NOCH₂-).

Ejemplo 11

5 Acido (6R,7R)-7- $\overline{2}$ -(2-aminocarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)-acetamido-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilico (isómero sin)

A una solución de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,88 g) y ácido
10 2-(2-aminocarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) (0,48 g) en una mezcla de diclorometano (20 ml) y dimetilformamida (10 ml), enfriada en un baño de hielo, se añadió dicitclohexilcarbodiimida (0,414 g). La mezcla se agitó durante 2 horas y se separó el diclorometano por
15 evaporación. La suspensión residual se repartió entre acetato de etilo y carbonato de sodio 2N y la mezcla se filtró. El extracto de acetato de etilo se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N y agua y luego se secó. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en anisol (5 ml) y
20 se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a la solución resultante. Esta se dejó a temperatura ambiente durante 15 minutos y el disolvente se separó luego por evaporación. El residuo se repartió entre carbonato de sodio N y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato de sodio acuoso y los extractos acuosos reunidos se lavaron con acetato de etilo:éter (1:1), se acidificó con
25 ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron y el disolvente se separó por evaporación. El residuo se disolvió en acetato
30 de etilo (4 ml) y se añadió gota a gota a gasolina ligera

1 bien agitada (300 ml) dando el compuesto del epígrafe (0,52
 2 g, 52,5%), $[\alpha]_D^{+60}$; λ_{\max} (EtOH) 273 nm (ϵ 16.800);
 3 ν_{\max} (Nujol) incluye 1780 cm^{-1} (β -lactama); τ (DMSO- d_6)
 4 incluye 0,11 (d,J 8Hz, -CONH-), 4,10 (C7-H) y 8,55 y 8,56
 5 (-C(CH₃)₂-).

Ejemplo 12

Acido (6R,7R)-7- $\overline{2}$ -(1-aminocarbonilciclobut-1-iloximino)-2-
-(fur-2-il)-acetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-car
boxílico (isómero sin)

10 El tratamiento de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloxime
 11 tilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo y el ácido
 12 2-(1-aminocarbonilciclobut-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acéti
 13 co con dicitclohexilcarbodiimida y separación subsiguiente
 14 del grupo protector del producto, como se ha descrito en el
 15 Ejemplo 11, dió el compuesto del epígrafe λ_{\max} (EtOH)
 272,5 nm (ϵ 19.100), ν_{\max} (Nujol) incluye 1780 cm^{-1}
 (β -lactama), τ (DMSO d_6) incluye 0,02 (d,J 8 Hz, -CONH-),
 4,08 (C7-H), 7,2-7,9 y 7,8-8,4 (ciclobutilo).

Ejemplo 13

20 Acido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- $\overline{2}$ -(RS-1-aminocarbonil-1-
-carboxietoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido $\overline{7}$ cef-3-em-4-car
boxílico (isómero sin)

21 (a) Se añadió cloruro de oxalilo (0,16 ml) a una
 22 solución agitada y enfriada en hielo de ácido 2-(1-aminocar
 23 bonil-1-t-butoxicarboniletoxiimino)-2-(fur-2-il)acético
 24 (isómero sin) (0,55 g) en diclorometano (15 ml) que conte
 25 nía trietilamina (0,26 ml) y N,N-dimetilformamida (una go
 26 ta). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a
 27 0-5° y luego se concentró a presión reducida. El residuo
 28 en acetona (25 ml) se añadió durante 30 minutos a una solu
 29 30

ción agitada y enfriada en hielo de ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (0,46 g) y bicarbonato de sodio (0,296 g) en agua (21 ml) y acetona (17 ml). Cuando se completó la adición, la solución se agitó durante 2,5 horas más a temperatura ambiente. Se separó la acetona a presión reducida y el residuo acuoso se acidificó en éter a pH 1,5 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla ácida se extrajo luego con acetato de etilo y los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron y concentraron dando ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- $\sqrt{2}$ -(RS-1-amino-carbonil-1-t-butoxicarboniletoxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (0,955 g).

(b) Una solución del producto de (a) anterior (0,66 g) en anisol (2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se separó el exceso de disolvente a presión reducida y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se separó y se acidificó hasta pH 1,5 en acetato de etilo. La mezcla acidificada se extrajo luego con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron, se secaron y concentraron dando el compuesto del epígrafe (0,45 g), $[\alpha]_D^{20} + 29,5^{\circ}$ (c 1,0, DMSO); λ_{\max} (tampón de fosfato a pH 6) 274,5 nm (ϵ 16.100); ν_{\max} (Nujol) 1770 cm^{-1} (β -lactama); τ (DMSO- d_6) incluye 0,17 (CONH), 4,11 (d, C7-H) y 8,36, 8,38 (aproximadamente 1,5 singuletes de protón para grupos diastereoisómeros C-CH₃).

Ejemplo 14

Acido (6R,7R)-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminocarbonilprop-2-iloxiimino)-2-
-(tien-2-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio
metil)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

El tratamiento de (6R,7R)-3-(5-metil-1,3,4-
-tiadiazol-2-il)-tometil-7-aminocef-3-em-4-carboxilato de
difenilmetilo y ácido 2-(2-aminocarbonilprop-2-iloxiimino)-
-2-(tien-2-il)-acético con dicitclohexilcarbodiimida y sepa
ración subsiguiente del grupo protector del producto, como
se ha descrito en el Ejemplo 11 dió el compuesto del epí-
grafe, $[\alpha]_D^{23} -19^\circ$, λ_{max} (MeOH) 272,5 nm (ϵ 16600),
 ν_{max} (Nujol) incluye 1778 cm^{-1} (β -lactama), τ (DMSO d_6)
incluye 0,06 (d, J8 Hz, -CONH-, 4,05 (C7-H), 8,51 (prop-2-
-ilo).

Ejemplo 15

Acido (6R,7R)-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminocarbonilmetoxiimino)-2-(tien-2-
-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-
-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

El tratamiento de (6R,7R)-3-(5-metil-1,3,4-
-tiadiazol-2-il)-tio-metil-7-aminocef-3-em-4-carboxilato de
difenilmetilo y el ácido 2-(2-aminocarbonilmetoxiimino)-2-
(tien-e-il)-acético con dicitclohexilcarbodiimida, y separa-
ción subsiguiente del grupo protector del producto, como se
ha descrito en el Ejemplo 11, dió el compuesto del epígrafe,
 λ_{max} (EtOH) 273 nm (ϵ 17000), ν_{max} (Nujol) incluye
1780 cm^{-1} , τ (DMSO d_6) incluye 0,18 (-CONH-), 3,98 (C7-H),

1 5,40 (OCH₂CO), 7,20 (C-CH₃).

Ejemplo 16

Acido (6R,7R)-7- $\overline{2}$ -(2-aminocarbonilmetoxiimino)-2-fenilace-
tamido $\overline{7}$ -3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxí-

5 lico.

El tratamiento de (6R,7R)-3-(1-metil-tetrazol-5-il)-
-tiometil-7-aminocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo y
ácido 2-(2-aminocarbonilmetoxiimino)-2-fenilacético con
díciclohexilcarbodiimida y separación subsiguiente del gru-
10 po protector del producto, como se ha descrito en el Ejem-
plo 11, dió el compuesto del epígrafe en forma de su sal de
ácido trifluoroacético, λ_{\max} (EtOH) 259 nm (ϵ 17200),
 ν_{\max} (Nujol) incluye 1780 cm⁻¹ (β -lactama), τ (DMSO d6)
incluye 0,00 (-CONH), 4,03 (C7-H), 5,42 (OCH₂CO), 6,01
15 (N-CH₃).

Ejemplo 17

(6R,7R)-7- $\overline{2}$ -aminocarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acetami-
do $\overline{7}$ -3-carbamoiroximetilcef-3-em-4-carboxilato de pivaló-
ximetilo (isómero sin)

20 Se añadió yodometilpivalato (1,15 g) a una solu-
ción de (6R,7R)-7- $\overline{2}$ -aminocarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)
acetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiroximetilcef-3-em-4-carboxilato de so-
dio (isómero sin) (1,96 g) en dimetilformamida (16 ml) y
la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante
25 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se
lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró a
vacío. El residuo se cromatografió sobre placas preparati-
vas de gel de sílice empleando como eluyente acetato de
etilo, proporcionando el aislamiento del componente princi-
30 pal de marcha más lenta el compuesto del epígrafe (0,74 g,

1 33%), λ_{\max} (EtOH) 240 nm (ϵ 13600); ν_{\max} (Nujol) incluye
 1788 cm^{-1} (β -lactama); τ (DMSO- d_6) incluye 0,01 (d, J 8
 Hz, -CONH-), 4,08 (dd, J 5 y 8 Hz, C7-H) y 5,49 (=NOCH₂).

5 Pueden formularse composiciones farmacéuticas de
 acuerdo con el invento según los Ejemplos siguientes.

Ejemplo A

Cefalosporina soluble en agua

10 (a) Polvo seco para inyección

La sal de sodio estéril del ácido (6R,7R)-3-acetoxi-
 metil-7- β -aminocarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido-
 cef-3-em-4-carboxílico se llenó en viales de vidrio, sien-
 do los contenidos reivindicados de cada recipiente de 500
 15 mg y 1,0 g de la cefalosporina. El llenado se lleva a cabo
 asépticamente bajo una atmósfera de nitrógeno. Las ampollas
 se cierran empleando discos o tapones de caucho mantenidos
 en su posición por anillos de cierre hermético de aluminio,
 con lo cual se evita el intercambio gaseoso o la entrada de
 20 microorganismos. Deberá ser posible reconstituir el produc-
 to disolviendo en agua para inyecciones u otro vehículo es-
 téril adecuado momentos antes de administración. Si el com-
 puesto se requiere para administración en un volumen insu-
 suficiente de agua para inyecciones para dar la solución com-
 25 pleta, puede ser necesario moler el material antes del lle-
 nado.

(b) Inyección intramamaria (para una vaca lactante)

Composición en porcentaje (peso/peso)

30 Sal de sodio de la cefalosporina	8,33 como
empleada en (a)	sal de sodio

1	Vehículo hasta:	100,00
	Vehículo: Tween 60	3,00
	Cera de abeja blanca	6,00
	Aceite de cacahuete	91,00

5 Los tres ingredientes del vehículo se calientan juntos a 150°C durante 1 hora y luego se enfrían hasta la temperatura ambiente con agitación. El antibiótico estéril, finamente pulverizado, se añade asépticamente a este vehículo y el producto se refina con un mezclador de elevada velocidad. La preparación se llena asépticamente en recipientes estériles tal como tubos de aluminio aplastables o jeringas de plástico. El peso del relleno es 3,0 g, alojando cada recipiente 250 mg del ácido de cefalosporina en forma de sal de sodio. El producto estaría destinado para administración en la glándula mamaria a través del canal del pezón.

Ejemplo B

20 Cefalosporina escasamente soluble (Betaína) -(6R,7R)-7- $\frac{1}{2}$ -
-(1-aminocarbonilciclobut-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido-7-3-piridiniometilcef-3-em-4-carboxilato (isómero sin).

Polvo seco para inyección (suspensión)

Composición por dosis (5 ml)

25	Derivado de cefalosporina	1,00 g
	Lecitina	20 mg
	Carboximetil-celulosa de sodio (baja viscosidad)	30 mg
	Citrato de sodio (anhidro)	100 mg

30 La carboximetilcelulosa de sodio y el citrato de so

5 dio anhidro, ambos como polvos finos, se esterilizan mante-
niéndolos a 160°C durante 1 hora. La lecitina se disuelve
en cloroformo y se esteriliza por filtración por membranas.
La solución se tritura a continuación asépticamente con el
10 citrato de sodio. El cloroformo se deja evaporar y el ci-
trato de sodio revestido con lecitina se tamiza o tritura
asépticamente. Continuando el empleo de precauciones asép-
ticas, la cefalosporina estéril se mezcla luego íntimamen-
te con el citrato de sodio revestido estéril y la carboxi-
15 metilcelulosa de sodio estéril. La mezcla se rellena en
condiciones estériles en viales de vidrio siliconizados,
cerrándose estas últimas herméticamente para evitar la en-
trada de microorganismos empleando discos de caucho o tapo-
nes mantenidos en su posición por anillos de cierre hermé-
tico de aluminio. Se emplea un peso de relleno de 1,265 g
(10% total) y el producto estaría destinado para recons-
titución inmediatamente antes de administración con agua pa-
ra inyecciones dando un volumen final de 5,5 ml y un volu-
men inyectable de 5,0 ml.

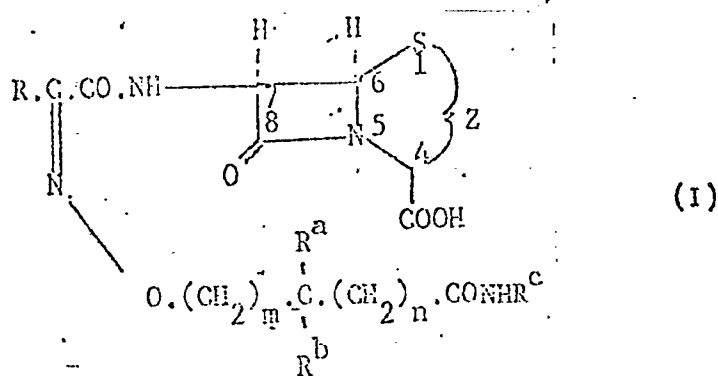
20

- REIVINDICACIONES -

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

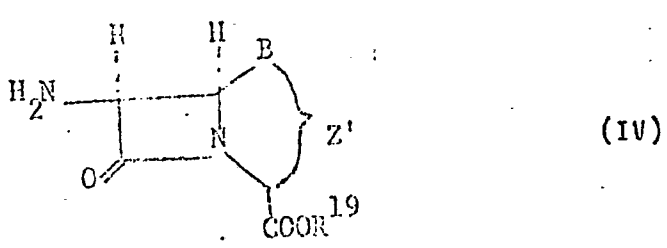
30 1ª.- Un procedimiento mejorado para la prepa-
ración de antibióticos a base de compuestos de cefalospo-
ri na de la fórmula general

1
5

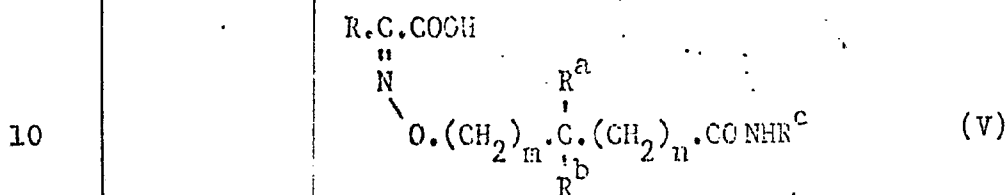


(en la que R es fenilo, tienilo o furilo; R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno de hidrógeno, alcoholo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , cicloalcoholo de C_{3-7} , fenilo, naftilo, tienilo, furilo, carboxi, alcoxycarbonilo de C_{2-5} , aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido en N y ciano, o R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalcoholilideno o cicloalquenilideno de C_{3-7} ; R^c es hidrógeno o alcoholo de C_{1-4} ; m y n son cada uno 0 ó 1 tal que la suma de m y n es 0 ó 1; y Z es un grupo en el que dos átomos de carbono unen el átomo de azufre nuclear y el átomo de carbono de la posición 4 de modo que el compuesto posee insaturación Δ^3) o su derivado no tóxico, siendo dicho compuesto un isómero sin o existiendo como una mezcla de isómeros sin y anti que contiene al menos 90% del isómero sin, caracterizado porque (A) se condensa un compuesto de la fórmula

25
30



(en la que B es $>S$ o $>S \rightarrow O$, R^{19} representa hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo; y Z' es un grupo en el que dos átomos de carbono unen el átomo de azufre nuclear y el átomo de carbono de la posición 4 de modo que el compuesto posea insaturación \triangle^2 ó \triangle^3) o una sal de adición de ácido o su derivado de N-sililo con un ácido de fórmula



(en la que R, R^a , R^b , R^c , m y n son como se han definido antes) o con un agente de acilación correspondiente; después de lo cual, si es necesario y/o si se desea en cada caso, se llevan a cabo cualquiera de las reacciones siguientes (C), en cualquier secuencia apropiada; i) conversión de un isómero \triangle^2 en el isómero \triangle^3 deseado, ii) reducción de un compuesto en el que B es $>S \rightarrow O$ para formar un compuesto en el que B es $>S$, iii) reducción de un compuesto de 3-azidometilo para formar un compuesto de 3-aminometilo, iv) acilación de un compuesto de 3-aminometilo para formar un compuesto de 3-acilaminometilo, v) reacción de un compuesto de 3-azidometilo con un dipolarófilo para formar un compuesto que tiene un anillo de poliazol unido al átomo de carbono de la posición 3 por medio de un grupo metileno, vi) desacilación de un compuesto de 3-aciloximetilo para formar un compuesto de 3-hidroximetilo, vii) acilación de un compuesto de 3-hidroximetilo para formar un compuesto 3-aciloximetilo, viii) carbamoila-

15
20
25
30

1 ción de un compuesto de 3-hidroximetilo para formar un com-
puesto de 3-carbamoiloximetilo no sustituido o sustituido,
y ix) separación de grupos de bloqueo de carboxilo; y final-
mente (D) recuperación del compuesto deseado de fórmula I
5 o su derivado no tóxico, si es necesario después de separa-
ción de los isómeros.

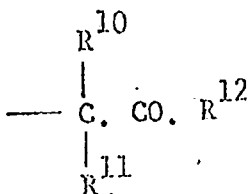
2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque el compuesto de fórmula I o su deriva-
do no tóxico se recupera como isómero sin esencialmente li-
10 bre del isómero anti.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª ó
2ª, caracterizado porque un compuesto (IV) o una sal de adi-
ción de ácido o su derivado de N-sililo se condensa con un
haluro de ácido correspondiente al ácido (V).

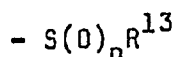
15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª,
caracterizado porque la condensación se efectúa en presen-
cia de un agente captador de ácido que comprende una amina
terciaria, una base inorgánica o un oxirano.

20 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª ó
2ª, caracterizado porque un compuesto (IV) o una sal de adi-
ción de ácido o su derivado de N-sililo se condensa con un
ácido (V) en presencia de un agente de condensación que com-
prende una carbodiimida, carbonildiimidazol o una sal de
isoxazolinio.

25 6ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque se recupera
un compuesto de fórmula



en la que R^{10} y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan de hidrógeno; ciano; alcoholo inferior; fenilo; fenilo sustituido por uno o más de halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcoholamino inferior; carboxi, alcoxicarbonilo inferior; mono o diaril-alcoxicarbonilo inferior; alcoholcarbonilo inferior; aril-alcoholo inferior; y cicloalcoholo de C_5 y C_6 ; y R^{12} se selecciona de hidrógeno, alcoholo inferior; fenilo; fenilo sustituido por uno o más de halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcoholamino inferior; aril-alcoholo inferior; y cicloalcoholo de C_5 y C_6 ; (viii) el residuo de un nucleófilo de azufre que es una tiourea, ditiocarbamato, tioamida, tiosulfato, tioácido o ditiácido; (ix) un grupo de fórmula

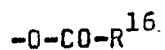


en la que R^{13} es un alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, fenilo, -alcoholo inferior, arilo carbocíclico mono o bicíclico de C_{6-12} o un grupo heterocíclico y n es 0, 1 ó 2; (x) un grupo de fórmula

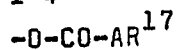


en la que R^{15} es hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalcoholo inferior, cicloalcoholo inferior-alcoholo inferior, arilo, aril-alcoholo inferior, heterociclo, alcoholo inferior-heterociclo o

1 cualquiera de los grupos anteriores sustituidos por uno o
 más de alcoxi inferior, alcoholitio inferior, halógeno, alco
 hilo inferior, nitro, hidroxí, aciloxi, carboxi, alcoxica
 bonilo inferior, alcoholcarbonilo inferior, alcohol sulfoni
 5 lo inferior, alcoxisulfonilo inferior, amino, alcoholamino
 inferior y acilamino; (xi) un grupo de fórmula



en la que R^{16} se selecciona de alcoholo de C_{1-7} , que puede
 estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o
 10 por un grupo imino o sustituido por ciano, carboxi, alcoxi
 carbonilo inferior, hidroxí, carboxi-carbonilo, halógeno o
 amino; alquenilo de C_{2-7} , que pueda estar interrumpido por
 un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo imino; cicloal
 cohilo inferior; arilo carbocíclico o heterocíclico, que
 15 puede estar sustituido por hidroxí, halógeno, nitro, amino,
 alcoholo inferior o alcoholitio inferior; cicloalcoholo infe
 rior-alcoholo de C_{1-4} ; y arilo carbocíclico o heterocíclico
 co-alcoholo de C_{1-4} y (xii) un grupo de fórmula



20 en la que R^{17} es hidrógeno o un grupo como se ha definido
 antes para R^{16} y A es $>O$, $>S$ ó $>NH$ o su derivado no
 tóxico.

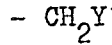
7a.- Un procedimiento según la reivindicación
 6a, caracterizado porque P es un grupo de fórmula



en la que Y es el residuo de un nucleófilo de nitrógeno que
 comprende una piridina, pirimidina, piridazina, pirazina,
 pirazol, imidazol, triazol, tiazol, purina, benzotriazol o
 30 grupos alcoholo inferior, arilo carbocíclico mono o bicíclico

co de C₆₋₁₂, fenil-alcohilo inferior, alcoximetilo inferior, aciloximetilo, formilo, aciloxi, carboxi, carboxi esterificado, carboxi-alcohilo inferior, sulfo, alcoxi inferior, fenoxi, fenil-alcoxi inferior, alcohiltio inferior, feniltio, fenil-alcohiltio inferior, ciano, hidroxii, carbamoilo, N-mono(alcohilo inferior)carbamoilo, N,N-di(alcohilo inferior)carbamoilo, N-(hidroxii-alcohilo inferior)-carbamoilo o carbamoil-alcohilo inferior.

8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque P es un grupo de fórmula



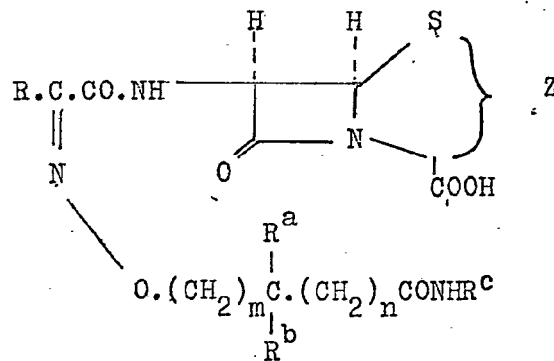
en la que Y es un grupo



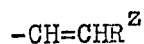
en la que R¹⁴ es un grupo diazolino, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazotriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, triazolopiridilo o purinilo.

9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque P es un grupo acetoximetilo o carbamoiloximetilo.

10ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque se recupera un compuesto de fórmula general



5 \sqrt en la que R es como se ha definido en la reivindicación
 1a, R^a representa metilo, etilo, propilo, alilo o fenilo
 y R^b representa hidrógeno, carboxi, aminocarbonilo o un
 grupo como se ha definido para R^a, o R^a y R^b junto con el
 átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclo-
 butilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno; R^c es hi-
 drógeno; m y n son ambos cero; y Z es un grupo de la fór-
 10 mula $\geq W$, en donde W se selecciona de: i) hidrógeno,
 ii) acetoximetilo, iii) benzoiloximetilo, iv) carbamoiloxi-
 metilo, v) N-metilcarbamoiloximetilo, vi) un grupo de fór-
 mula

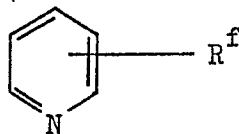


15 en la que R^Z representa ciano, carboxi o alcoxicarbonilo
 de C₂₋₅, vii) un grupo de fórmula



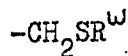
en la que G es el residuo de un nucleófilo de nitrógeno se-
 leccionado de los compuestos de la fórmula

20



25

(en la que R^f es hidrógeno, carbamoilo, carboximetilo o
 sulfo), y piridazina; viii) azidometilo, y ix) un grupo de
 fórmula

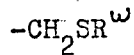


30

en donde R^W es un grupo piridilo, diazolilo, triazolilo,
 tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo o un
 análogo de dicho grupo sustituido por alcohol inferior o

fenilo] o su derivado no tóxico.

11ª.- Un procedimiento según la reivindicación 10ª, caracterizado porque W es un grupo de fórmula



5 en la que R^W es N-metilpirid-2-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo o 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

12ª.- Un procedimiento mejorado para la preparación de antibióticos a base de compuestos de cefalosporina.

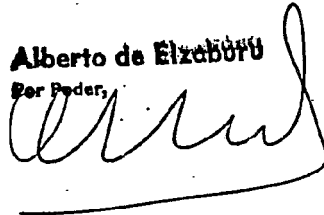
10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 16. JUN. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

20

25

30

15077

MPB.-