MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

(19) ES (11) (21) NUMERO 451.604 (10) A 1

(22) FECHA DE PRESENTACION 16-9-76

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.069

3.120.566
Div.

(30) PRIORIDADES:

(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
59517/73 (Provisional)	21-12-73	G. Bretaña
43005/74 (Provisional)	3-10-74	G. Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		Nº 433.226

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA"

(71) SOLICITANTE (S)

GLAXO LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Greenford, Middlesex, Inglaterra

(72) INVENTOR (ES)

Janice Bradshaw, John Derek Cocker, Martin Christopher Cook, Gordon Ian Gregory y Derek Ronald Sutherland

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

UNE A-4 MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

MJG.

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

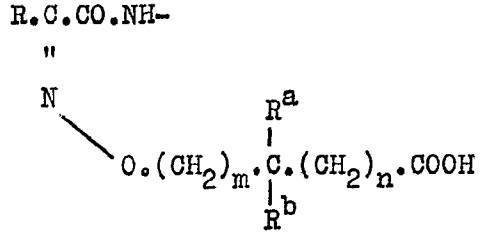
Los compuestos de cefalosporina de esta memoria se nombran con referencia al "cefam" según J. Amer. Chem. Soc. 1962, 84, 3400, refiriéndose el término "cefem" a la estructura de cefam básica con un doble enlace.

Los antibióticos de cefalosporina se emplean ampliamente en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias patógenas en los seres humanos y animales, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos tales como los compuestos de penicilina, y al tratamiento de pacientes sensibles a la penicilina. En muchos casos es deseable emplear un antibiótico de cefalosporina que presente actividad tanto frente a los microorganismos gram-positivos como a los microorganismos gram-negativos, y gran parte de las investigaciones se han dirigido al desarrollo de varios tipos de antibióticos de cefalosporina de amplio espectro.

Existe corrientemente un considerable interés dirigido al desarrollo de antibióticos de cefalosporina de amplio espectro que poseen gran actividad frente a los organismos gram-negativos. Los antibioticos de β-lactama existentes comercialmente disponibles tienden a presentar una actividad relativamente baja frente a ciertos organismos gram-negativos tales como organismos Proteus, que son una fuente cada vez más común de infección en los seres humanos, y son también por lo general sustancialmente inactivos frente a los organismos Pseudomonas. Varios organismos Pseudomonas son resis-

tentes a la mayoría de los compuestos antibióticos existentes comercialmente disponibles, y las aplicaciones terapéuticas prácticas de los antibióticos de aminoglicosidos tales como la gentamicina que presentan actividad frente a las Pseudomonas tienden a ser limitada o complicada por la alta toxicidad de estos antibióticos. Es bien conocido que los antibióticos de cefalosporina presentan normalmente baja toxicidad en el hombre, de modo que el desarrollo de los antibióticos de cefalosporina de amplio espectro que poseen alta actividad frente a los organismos gram-negativos tales como cepas de Proteus y Pseudomonas cumple una necesidad significativa en quimioterapia.

El presente invento proporciona antibióticos del ácido 7€-acilamidocef-3-em-4-carboxílico y sus derivados no tóxicos que se caracterizan porque dicho resto acilamido tiene la fórmula:



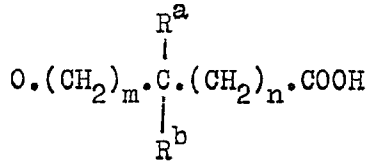
en donde R es un grupo tienilo o furilo; R^a y R^b, que pueden ser iguales o diferentes, están cada uno seleccionados de hidrógeno, alcohilo de C_{1-4} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo), alquenilo de C_{2-4} (por ejemplo vinilo o alilo), cicloalcohilo de C_{3-7} (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), fenilo, naftilo, tienilo, furilo, carboxi, alcoxicarbonilo de C_{2-5} (por ejemplo etoxicarbonilo), y ciano, o R^a y R^b junto con

el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalcohilideno de C_{3-7} o de cicloalquenilideno (por ejemplo un grupo ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno); 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.

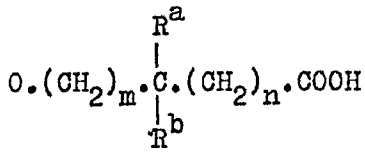
Estos compuestos presentan actividad de antibiótico de amplio espectro caracterizada por una actividad particularmente alta frente a los microorganismos gram-negativos, que incluyen aquellos que producen β-lactamasas, y poseen también muy alta estabilidad para β-lactamasas producida por una gama de organismos gram-negativos. Un rasgo característico de los compuestos es su alta estabilidad in vitro frente a los organismos gram-negativos tales como Enterobacter clocae, Serratia marcescens y Klebsiella aerogenes. Los compuestos tienen una actividad particularmente alta frente a las cepas de los organismos Escherichia coli, Haemphilus influenzae y Proteus, por ejemplo cepas de Proteus morganii y Proteus mirabilis.

Los compuestos en los que al menos uno de R^a y R^b es diferente de hidrógeno han mostrado también una actividad inusualmente alta frente a los organismos Pseudomonas, por ejemplo cepas de Pseudomonas aeruginosa.

Los compuestos del invento se definen por tener la forma isómera sin en cuanto a la configuración del grupo

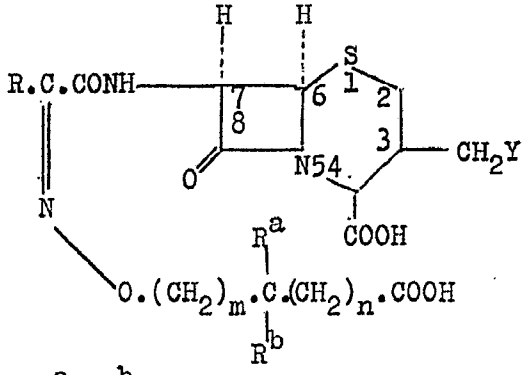


con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria la configuración sin se designa estructuralmente como



siendo asignada esta configuración sobre la base del trabajo de Ahmad y Spenser descrito en Can. J. Chem., 1.961, 39, 1340. Como se indicó antes, los compuestos pueden presentarse como mezclas de isómeros sin y anti siempre que dichas mezclas contengan al menos 90% del isómero sin. Se prefiere, sin embargo, que los compuestos sean isómeros sin esencialmente libres del correspondiente isómero anti.

Por consiguiente, los compuestos antibióticos que pueden prepararse por el procedimiento del presente invento comprenden compuestos de la fórmula general:



(I)

(en la que R, R^a, R^b, m y n tienen los significados anteriormente definidos e Y es el residuo de un nucleófilo o un deri

vado del residuo de un nucleófilo) y derivados no tóxicos de los mismos.

Por "derivados no tóxicos" se quiere indicar aquellos derivados que son aceptables fisiológicamente en la dosificación a la que son administrados. Tales derivados pueden incluir, por ejemplo, sales, ésteres biológicamente aceptables, 1-óxidos y solvatos (especialmente hidratos). Se apreciará que los derivados tales como las sales y ésteres pueden formarse por reacción de uno o los dos grupos carboxilo presentes en los compuestos de fórmula I.

Los derivados de sales no tóxicas que pueden formarse a partir de los compuestos de fórmula general I, incluyen sales de bases inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio); sales de base orgánicas (por ejemplo, sales de procaína, fenilbencilamina, dibenciletilendiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y N-metilglucosamina); y, cuando es apropiado, sales de adición de ácidos, por ejemplo con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, trifluoroacético, toluen- -sulfónico y metanosulfónico. Las sales pueden estar también en forma de resinatos formados con, por ejemplo, una resina de poliestireno o resina de copolímero de poliestireno y divinilbenceno reticulado que contiene grupos amino o amino cuaternarios, o cuando es apropiado, grupos de ácidos sulfónicos, o, de nuevo cuando es apropiado, con una resina que contiene grupos carboxilo, por ejemplo una resina de ácido poliacrílico. El empleo de sales de bases altamente solubles (por ejemplo sales de metal alcalino tales como la sal de sodio) de los compuestos de fórmula I es generalmente ventajoso en las aplicaciones terapéuticas de

bido a la rápida distribución de dichas sales en el cuerpo en el que se administran. Sin embargo, cuando se desean sales insolubles de los compuestos (I) en una aplicación particular, por ejemplo para empleo en preparaciones en depósito, dichas sales pueden formarse de forma convencional, por ejemplo con aminas orgánicas apropiadas.

Los derivados de ésteres biológicamente aceptables y metabólicamente lábiles que pueden formarse a partir de los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, ésteres de aciloximetilo, por ejemplo ésteres de alcanoiloximetilo inferior tales como ésteres de acetoximetilo o ésteres de pivaloiloximetilo.

Cuando el grupo R en las fórmulas anteriores es un grupo furilo puede ser fur-2-ilo o fur-3-ilo y cuando es un grupo tienilo puede ser tien-2-ilo o tien-3-ilo.

Se observará que cuando R^a y R^b en las fórmulas anteriores son diferentes, el átomo de carbono al cual están unidos pueden contener un centro de asimetría; los compuestos de acuerdo con el invento en donde R^a y R^b son diferentes pueden por tanto ser diastereoisómeros. El invento abarca los diastereoisómeros individuales de tales compuestos así como sus mezclas. Y puede derivarse de la amplia gama de sustancias nucleófilas caracterizadas por poseer un átomo de nitrógeno, carbono, azufre u oxígeno nucleófilo, descritos ampliamente en patentes anteriores y en la bibliografía pertenecientes a la química de la cefalosporina. Ejemplos de tales nucléofilos incluyen:

NUCLEOFILOS CON NITROGENO

Ejemplos de nucleófilos con nitrógeno incluyen las aminas terciarias, alifáticas, aromáticas, aralifáticas y cí

clicas, por ejemplo, tri(alcohilo de C_{1-6})aminas tales como trietilamina, y aminas heterocíclicas terciarias. Las aminas heterocíclicas terciarias pueden contener si se desea uno o más heteroátmos adicionales además del átomo de nitrógeno básico, y pueden estar sustituidas o no sustituidas. 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, por ejemplo purina o benzotriazol; y cualquiera de las aminas anteriores sustituidas por uno o más grupos alifáticos (por ejemplo, alcohilo inferior tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo), arilo (por ejemplo, arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico de C_{6-12}, tal como fenilo o naftilo), grupos aralifáticos (por ejemplo fenil-alcohilo inferior tal como bencilo o feniletilo), grupos alcoximetilo inferiores (por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo o isopropoximetilo), grupo aciloximetilo (por ejemplo, alcanoiloximetilo inferior tal como acetoximetilo), formilo, aciloxi (por ejemplo, alcanoiloxi inferior tal como acetoxi), carboxi, carboxi esterificado (por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior tal como metoxicarbonilo), carboxialcohilo inferior (por ejemplo carboximetilo), grupos sulfo, alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi), ariloxi (por ejemplo fenoxi), aralcoxi (por ejemplo benciloxi), alcohiltio, (por ejemplo metiltio o etiltio), ariltio, aracohiltio, ciano, hidroxi, carbamoilo, N-mono-alcohilo inferior-carbamoilo (por ejemplo N-metilcarbamoilo o N-etilcarbamoilo), N,N-di-alcohilo inferior-carbamoilo (por ejemplo N,N-dimetilcarbamoilo o N,N-dietilcarbamoilo), N-(hidroxi-alcohilo inferior)carbamoilo, por ejemplo N-(hidroximetil)carbamoilo o N-(hidroxietil)-

-carbamoilo, o carbamoil-alcohilo inferior (por ejemplo carbamoilmetilo o carbamoiletilo). Ejemplos de los grupos Y que pueden obtenerse a partir de los nucleófilos de amina terciaria heterocíclica del tipo anterior incluyen piridino, 3- y 4- carbamoilpiridinio, 3-carboximetilpiridinio, 3-sulfopiridinio, tiazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, piridazinio, y benzotriazonio-1-ilo.

Otra clase de nucleófilos con nitrógeno comprende azidas, por ejemplo azidas de metales alcalinos tales como azida de sodio.

Cuando el grupo Y es un derivado de un residuo de un nucleófilo con nitrógeno puede ser, por ejemplo, un grupo 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 hidrogenación catalítica de la azida empleando un catalizador de metal precioso tal como paladio o platino. Los compuestos 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 mezcla de anhídrido de un ácido correspondiente al grupo acilo deseado y otro ácido.

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

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.

Los dipolarófilos acetilénicos pueden representarse por la estructura

$$R^3 . C \equiv C . R^4$$

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

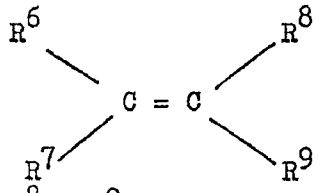
En general se prefiere que R^3 y preferiblemente también R^4 sean de naturaleza electronegativa. Ejemplos de tales grupos incluyen ciano, CO_2R^5, COR^5 (en donde R^5 es, por ejemplo, hidrógeno, alcohilo inferior, arilo o aralcohilo inferior), y trihalometilo por ejemplo trifluorometilo.

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

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

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



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.

Además los dipolarófilos etilénicos que pueden emplearse incluyen compuestos de la fórmula R^6. R^7 C=R^8. 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 electronegativos idénticos, siendo según se desee, R^7 y R^9 otros grupos. Así R^7 y R^9 pueden formar juntos un sistema de anillo.Ejemplos, de tales dipolarófilos incluyen benzoquinoza y benzoquinonas sustituidas en el núcleo y maleimida. Además 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 dialcoxicarbonilo inferior-etilenos.

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

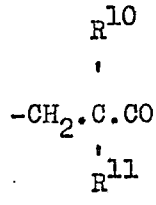
Los compuestos ciano, especialmente aquellos que están activados por grupos electronegativos, pueden funcionar como dipolarófilos de ciano. Ejemplos de tales dipolarófilos incluyen cianidas de alcoxicarbonilo inferior y cianógeno.

NUCLEOFILOS CON CARBONO

Ejemplos de nucleófilos con carbono incluyen cianidas inorgánicas, pirroles y pirroles sustituidos, por ejemplo

indoles, y compuestos que dan carbaniones estabilizados, por ejemplo acetilenos y compuestos que tienen grupos de β-dicetona, por ejemplo ésteres acetoacéticos y malónicos y ciclohexan-1,3-dionas o enaminas, inaminas o enoles.

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 sustituyente en la posición 3 un grupo de la fórmula



en donde R^{10} y R^{11}, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan de hidrógeno; ciano; alcohilo inferior por ejemplo metilo o etilo; fenilo; fenilo sustituido por, por ejemplo halo, alcohilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcohilamino inferior; carboxi; alcoxicarbonilo inferior; monoarilo-alcoxicarbonilo inferior o diarilo-alcoxicarbonilo inferior; alcohilcarbonilo inferior; aril-alcohilo inferior o cicloalcohilo de C_5 ó C_6 y R^{12} se selecciona de hidrógeno; alcohilo inferior por ejemplo metilo o etilo; fenilo; fenilo sustituido por, por ejemplo, halo, alcohilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcohilamino inferior; aril-alcohilo inferior o cicloalcohilo de C_5 ó C_6.

NUCLEOFILOS CON AZUFRE

Ejemplos de nucleófilos con azufre incluyen tiou-

reas, tioureas sustituidas que incluyen las tioureas alifáticas, aromáticas, aralifáticas, alicíclicas y heterocíclicas; ditiocarbamatos; 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 $R^{13}.S(O)_nH$ en la cual R^{13} es un grupo alifático por ejemplo, alcohilo inferior tal como metilo, etilo o n-propilo; un grupo alicíclico por ejemplo cicloalcohilo inferior tal como ciclohexilo o ciclopentilo; un grupo aromático por ejemplo, arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico de C_{6-12} tal como fenilo o naftilo; un grupo aralifático por ejemplo fenil-alcohilo inferior (por ejemplo de C_{1-4}) tal como bencilo; un grupo heterocíclico, y n es 0, 1 ó 2. Una clase preferida de nucleófilos que entra dentro de la fórmula anterior es la de los que 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 alcanoilo inferior tal como acetilo; un grupo aralifático, por ejemplo, fenil-alcohilo inferior tal como bencilo o feniletilo o fenil-alcohilo inferior sustituido; 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 tiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S. Tales grupos heterocíclicos R^{14} puede estar sustituido, y los ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados incluyen tiadiazolilo, por ejemplo 5-metil-1,3,4--tiadiazol-2-ilo; diazolilo; triazolilo, por ejemplo triazol-

-4-ilo; tetrazolilo, por ejemplo 1-metiltetrazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo o 1-feniltetrazol-5-ilo; tiazolilo; triatriazolilo; oxazolilo, 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 benzotiazol-2-ilo, triazolopiridilo o purinilo; y versiones sustituidas de dichos sistemas de anillos condensados, por ejemplo nitrobenzotiazol-2-ilo tal como 5 ó 6-nitrobenzotiazol-2-ilo.

NUCLEOFILOS CON OXIGENO

Ejemplos de nucleófilos con oxígeno incluyen agua; alcoholes, por ejemplo alcanoles tales como metanol, etanol, propanol y butanol; y ácidos alcanoicos y alquenoicos inferiores.

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

$$R^{15}OH$$

en la cual el grupo R^{15} puede ser alcohilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo); alquenilo inferior (por ejemplo, alilo); alquinilo inferior (por ejemplo, propinilo); cicloalcohilo inferior (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo); cicloalcohilo inferior-alcohilo inferior (por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexiletilo); arilo (por ejemplo fenilo o naftilo); aril-alcohilo inferior (por ejemplo bencilo); un grupo heterocíclico (por ejemplo un grupo heterocíclico como el definido para R^{14}, tal como N-metilpirid-2-ilo); alcohilo inferior heterocíclico (por ejemplo, furfuri-

lo); o cualquiera de estos grupos sustituidos por, por ejemplo, uno o más grupos alcoxi inferior (por ejemplo metoxi o etoxi), alcohiltio inferior (por ejemplo metiltio o etiltio), halógeno (cloro, bromo, yodo o flúor), alcohilo inferior (por ejemplo metilo o etilo), nitro, hidroxi, aciloxi, carboxi, carbalcoxi, alcohilo inferior carbonilo, alcohilsulfonilo inferior, alcoxisulfonilo inferior, amino, alcohilamino inferior o acilamino.·

En el caso en el que el nucleófilo es agua se obtendrán los compuestos de 3-hidroximetil-cefalosporina. Tales compuestos de 3-hidroximetilo y sus derivados no tóxicos pueden mostrar actividad antibacteriana y es notable que puedan ser metabolitos de compuestos de fórmula general II donde P. es acetoximetilo. Las 3-hidroximetil-cefalosporinas pueden acilarse para formar derivados caracterizados por poseer el grupo $3\text{-}CH_2.O.CO.R^{16}$ ó $3\text{-}CH_2.O.CO.AR^{17}$ en donde A es O, S ó NH, R^{16} es un grupo orgánico y R^{17} es hidrógeno o un grupo orgánico.

El grupo $R^{16}CO$- ó $R^{17}A.CO$- 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 hidrocarbono 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:

(i) C_nH_{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, hidroxi, 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-cloroetilo.

(ii) C_nH_{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.

(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), cicloalcohilo inferior, arilo sustituido y cicloalcohilo sustituido. Los ejemplos de este grupo incluyen fenilo; fenilo sustituido, por ejemplo hidroxifenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo, nitrofenilo, aminofenilo, metoxifenilo o metiltiofenilo; tien--2-ilo y tien-3-ilo; piridilo; ciclohexilo; ciclopentilo; ciclopropilo; sidnona; naftilo; y naftilo sustituido por ejemplo 2-etoxinaftilo.

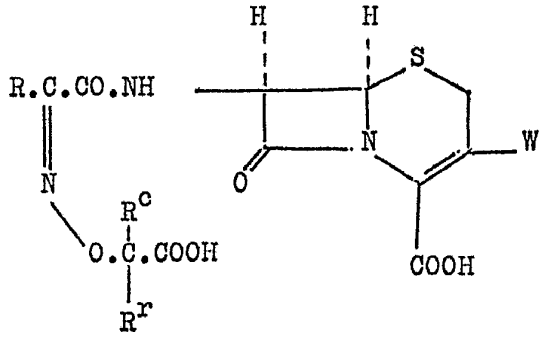
(iv) R^{18} $(CH_2)_m$ en donde R^{18} tiene el significado definido antes en (iii) y m es un número entero de 1 a 4. Los ejemplos de este grupo incluyen metilo, etilo o butilo sustituido con los diversos grupos R^{18} específicos relacionados en (iii), por ejemplo, grupos cicloalcohilo inferior-alcohilo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

Los sustituyentes en la posición 3 del tipo anterior incluyen por tanto grupos de alcanoiloximetilo inferior, tales como acetoximetilo e isobutiriloximetilo, grupos alquenoiloximetilo inferior tal como crotoniloximetilo; grupos aroiloximetilos tales como benzoiloximetilo; carbamoiloximeti

lo, N-(alcohilo inferior)carbamoiloximetilo tal como N-metil carbamoiloximetilo, y N-(haloalcohil)carbamoiloximetilo tal como N-(2-cloroetil)carbamoiloximetilo.

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 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 particularmente interesante de antibióticos de cefalosporina de acuerdo con el invento comprende compuestos de fórmula general:



(III)

en donde R es como se ha definido anteriormente, R^c representa metilo, etilo, propilo, alilo o fenilo y R^d representa hidrógeno, carboxi o, más preferiblemente, un grupo como se ha definido para R^c; o R^c y R^d junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo de ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno; y W está seleccionado de:

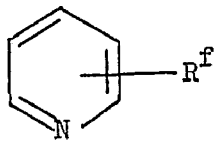
i) acetoximetilo,

ii) benzoiloximetilo,

iii) carbamoiloximetilo,

iv) N-metilcarbamoiloximetilo

v) el grupo $-CH_2G$ en donde G es el residuo de un nucleófilo con nitrógeno seleccionado de los compuestos de la fórmula:



(en donde R^f es hidrógeno, carbamoilo, carboximetilo o sulfo) y piridazina,

vi) azidometilo, y

vii) el grupo $-CH_2SR^W$ en donde R^W está seleccionado de piridilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, y versiones sustituidas (por ejemplo sustituidas por alcohilo 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-ilo7

y sus derivados no tóxicos.

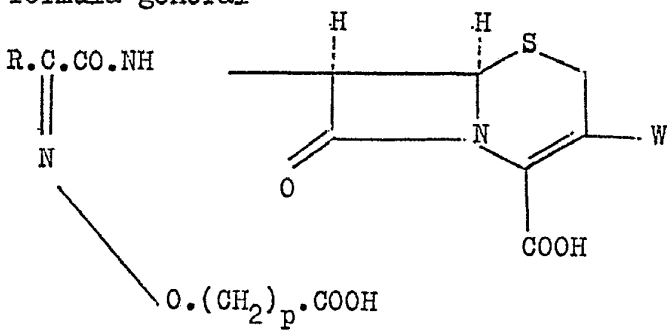
Estos compuestos presentan actividad antibiótica de amplio espectro (que incluye actividad muy alta frente a las cepas de Haemophilus influenzae y organismos Proteus) y alta estabilidad para la β-lactamasa y están además caracterizados por una actividad particularmente alta in vitro frente a los organismos Pseudomonas tales como cepas de Pseudomonas aeruginosa.

Los compuestos especialmente preferidos del tipo anterior, en virtud de sus niveles particularmente altos de actividad frente a los organismos Proteus y Pseudomonas, incluyen los siguientes:

ácido (6R,7R)-7-/2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il) acetamido/-3-piridiniometilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-7-/2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il) acetamido/-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)cef-3-em--4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílixo (isómero sin),
ácido (6R,7R)-7-/2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il) acetamido/-3-piridaziniometilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-(1-carboxiciclopent-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-7-/2-(1-carboxiciclopent-1-iloxiimino)-2-(fur--2-il)acetamido/-3-piridiniometilcef-3-em-4-carboxílixo (isómero sin),
ácido (6R,7R)-7-/2-(1-carboxiciclopent-1-iloxiimino)-2-(fur--2-il)acetamido/-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-cef-3-em--4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-/2-(1-carboxiciclopent--1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)-acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-(1-carboxibut-3-eniloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-(1-carboxiciclobut-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-7-/2-(1-carboxiciclobut-1-iloxiimino)-2-(fur-

-2-il)acetamido/-3-piridiniometilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-7-/2-(1-carboxiciclobut-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-/2-(1-carboxiciclobut-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-(1-carboxipropoxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-(3-carboxipent-3-iloxiimido)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-tien-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílixo (isómero sin),
y sus derivados no tóxicos, por ejemplo sales de metal alcalino tales como las sales de sodio o potasio.

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



(IV)

/en donde R y W son como se han definido anteriormente y p

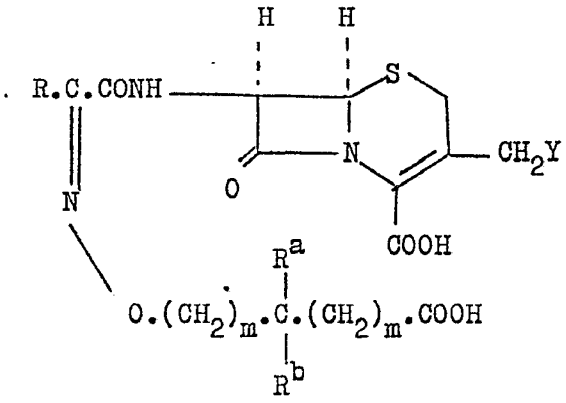
es 1 ó 2 y sus derivados no tóxicos.

Estos compuestos presentan actividad antibiótica de amplio espectro unida a una alta estabilidad frente a β-lactamasa. Un aspecto característico de los compuestos es su alta actividad frente a las cepas de Haemophilus influenzae unida con su actividad particularmente alta frente a las cepas de Escherichia Coli y organismos Proteus.

Los compuestos especialmente preferidos del tipo anterior, en virtud de sus niveles particularmente altos de actividad frente a Escherichia coli y organismos Proteus, incluyen los siguientes:
ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-azidometil-7-/2-carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-7-/2-carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-/2-carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
y sus derivados no tóxicos, por ejemplo sales de metal alcalino tales como las sales de sodio o potasio.

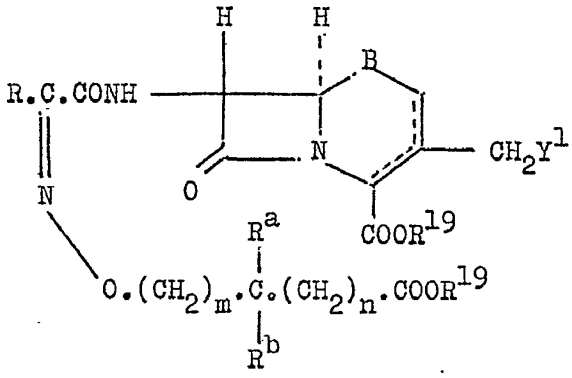
Los compuestos de acuerdo con el invento pueden prepararse por cualquier método conveniente, por ejemplo por técnicas análogas a las descritas en la patente belga número 783449.

Por tanto, de acuerdo con el presente invento se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto antibiótico de cefalosporina de la fórmula general



(I)

(en la que R es tienilo o furilo; R^a y R^b, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno de hidrógeno, alcohilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, cicloalcohilo de C_{3-7}, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, carboxi, alcoxicarbonilo de C_{2-5} y ciano; o R^a y R^b junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalcohilideno o cicloalquenilideno de C_{3-7}; m y n son cada uno 0 o 1 de tal forma que la suma de m y n es 0 o 1; e Y es el residuo de un nucleófilo o un derivado del residuo de un nucleófilo) o un derivado no tóxico del mismo, 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 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



(VII)

(en la que B, E, E^a, R^b, m y n son como se han definido antes; cada R^{19} puede representar independientemente hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo, por ejemplo el residuo de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o un fenol, silanol o estannol formador de éster (conteniendo preferiblemente el alcohol, fenol, silanol o estannol citados de 1 a 20 átomos de carbono) o un anhídrido simétrico o mixto derivado de un ácido apropiado; Y^1 es un residuo sustituible de un nucleófilo, por ejemplo un grupo acetoxi o dicloroacetoxi o un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo; y la línea de puntos que une las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto es un compuesto cef-2-em o cef-3-em) con un nucleófilo; después de lo cual si es necesario y/o si se desea en cada caso, se llevan a cabo algunas de las reacciones siguientes en una secuencia apropiada:

i) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^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-acilominometilo,

v) reacción de un compuesto de 3-acidometilo 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 de 3-aciloximetilo,

viii) carbamoilación de un compuesto de 3-hidroximetilo para formar un compuesto de 3-carbamoiloximetilo no sustituido o sustituido, y

ix) separación de los grupos de bloqueo de carboxilo;

y finalmente recuperar el compuesto deseado de fórmula I o un derivado no tóxico del mismo, si es necesario después de la separación de los isómeros.

Los derivados no tóxicos de los compuestos de fórmula I pueden formarse de cualquier modo conveniente, por ejemplo de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica, Así, por ejemplo, las sales de las bases pueden formarse por reacción del ácido de cefalosporina con 2-etilhexanoato de sodio o 2-etilhexanoato de potasio. Los derivados de éster biológicamente aceptables pueden formarse empleando agentes de esterificación convencionales. Los 1-óxidos pueden formarse por tratamiento del sulfuro de cefalosporina correspondiente con un agente oxidante apropiado, por ejemplo con un perácido tal como ácido metaperyódico, ácido peracético, ácido monoperftálico o ácido m-cloroperbenzoico, o con hipoclorito de t-butilo, siendo este último reaccionante empleado convenientemente en presencia de una base débil tal como piridina.

La transformación de sustituyentes en la posición 3 en el procedimiento del presente invento puede efectuarse, por ejemplo, por métodos descritos en la bibliografía.

Así, por ejemplo, los compuestos sustituidos en la posición 3 por un grupo

$$-CH_2Y$$

en donde Y representa un grupo éter o tioéter pueden prepa-

rarse como se ha descrito en las patentes británicas Nos. 1.241.656; 1.241.657; 1.277.415 y 1.279.402. Los compuestos en donde Y es el residuomde un nucleófilo pueden prepararse también por reacción de un compuesto de 3-acetoximetil-cefalosporina con un nucleófilo, por ejemplo piridina u otra amina terciaria como se ha descrito en la patente británica número 912.541; un nucleófilo que se une a azufre, que se une a nitrógeno o inorgánico como se ha descrito en la patente británica Nº 1.012.943; un nucleófilo que se une a azufre como se ha descrito en las patentes británicas Nos. 1.059.562; 1.101.423 y 1.206.305; o un nucleófilo que une nitrógeno como se ha descrito en las patentes británicas 1.030.630; 1.082.943 y 1.082.962. Los compuestos en los cuales Y es un derivado de un residuo de un nucleófilo, por ejemplo en donde Y es un grupo amino o acilamino 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. Los compuestos en donde Y es el residuo de un nucleófilo pueden también prepararse por la reacción de una 3-halometilcefalosporina con cualquiera de los nucleófilos descritos en las referencias anteriores, describiéndose dicho procedimiento en la patente británica 1.241.657 o por reacción de un sulfóxido de 3-halometilcefalosporina con cualquiera de los nucleófilos descritos en las referencias anteriores, describiéndose dicho procedimiento en la patente británica 1.326.531. Los contenidos de las patentes británicas antes mencionadas son incorporadas en esta memoria para fines de referencia.

Cuando se hace reaccionar un sulfuro o éster-sulfó

xido de 3-halometilcefalosporina con un nucleófilo con nitrógeno terciario tal como piridina de acuerdo con el procedimiento de la patente británica 1.241.657 ó 1.326.531, se obtendrá usualmente el producto de reacción en la forma de por ejemplo, el haluro de 3-piridiniometilo correspondiente. Se ha observado que la desesterificación de los compuestos de este tipo por tratamiento con ácido trifluoroacético tiende a promover la isomerización del resto oxiimino en la cadena lateral de 7β-acilamido; dicha isomerización es claramente indeseable si ha de obtener un producto que contiene al menos 90% del isómero sin, sin necesidad de una etapa de separación del isómero subsiguiente.

Sin embargo, se ha observado también, que la tendencia a la isomerización puede disminuirse sustancialmente si el haluro de 3-piridiniometilo se convierte en sal de 3-piridiniometilo de un ácido no hidrácido (por ejemplo ácido trifluoroacético, acético, fórmico, sulfúrico, nítrico o fosfórico) antes de la desesterificación. La conversión de la sal de haluro en una sal de ácido no hidrácido se efectúa convenientemente por medio de cambio aniónico. Esto se puede efectuar por empleo, por ejemplo, de una resina de cambio aniónico adecuada, por ejemplo en la forma de trifluoroacetato. Cuando se emplea una resina de cambio aniónico, el haluro de 3-piridiniometilo puede pasar a través de una columna de la resina antes de la desesterificación. Ventajosamente puede emplearse un sistema disolvente orgánico inerte (es decir, uno que no tenga un efecto perjudicial en la resina) para asegurar solubilidad adecuada para el compuesto de cefalosporina; los sistemas de disolventes orgánicos que pueden emplearse incluyen alcanoles inferiores tales cono etanol, cetonas

tales como acetona, y nitrilos tales como acetonitrilo.

Los compuestos que poseen un sustituyente en la posición 3

$$-CH_2Y$$

en donde Y es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) los compuestos de partida cef-3-em pueden prepararse por halogenación de un 1β-óxido de éster del ácido 7β-acilamino-3-metilcef-3-em-4-carboxílico seguido por reducción del grupo 1β-óxido en la secuencia que se ha descrito en la patente británica 1.326.531. Los compuestos de cef-2-em correspondientes pueden prepararse por el método de la solicitud de patente publicada en Holanda 6.902.013 por reacción de un compuesto de 3-metilcef-2-em con N-bromosuccinimida para obtener el correspondiente compuesto de 3-bromometilcef-2-em.

La carbamoilación de los compuestos de 3-hidroximetilo puede efectuarse por métodos convencionales. Así, por ejemplo, una 3-hidroximetil-cefalosporina puede hacerse reaccionar por un isocianato de fórmula $R^e.NCO$ (en donde R^e representa un grupo sustituyente lábil o un grupo alcohilo) 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-carbamoiloximetilo. 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 tricloroaceti-

lo; y grupos alcoxicarbonilos inferiores halogenados tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. 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-hidroximetil-cefalosporinas es el ácido ciánico, que se genera convenientemente in situ a partir, por ejemplo, de un cianato de metal alcalino tal 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 ciánico 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.

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.

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 pKa no mayor de 4,0, preferiblemente no mayor que 3,5, medido en agua a 25ºC) en la posición 3. Así X puede representar por ejemplo, cloro, bromo, yodo, formiloxi, un grupo acetoxi que 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 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 hidroxi, puede obtenerse la 3-aciloximetil-cefalosporina por acilación análoga a la que se ha descrito en la patente británica 1.141.293, es decir, por aralcohilación del grupo 4-carboxi, acilación del grupo 3-hidroximetilo del compuesto protegido y separación subsiguiente del grupo aralcohilo.

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.

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 perácido 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.

Cuando se obtiene un compuesto en el cual P es $>S\longrightarrow O$ este puede convertirse en el sulfuro correspondiente, por ejemplo, por reducción de la sal de aciloxisulfonio o alcohiloxisulfunio correspondiente preparada *in situ* por reacción con, por ejemplo, un cloruro de acetilo en el caso de una sal de acetoxisulfonio, afectuándose 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 una temperatura de -20º a +50ºC.

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-d_6 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.

Los grupos de bloqueo de carboxilo R^{20} y, cuando sea apropiado, R^{19} empleado en la preparación de los compuestos de fórmula I o en la preparación de los materiales de partida necesarios son deseablemente grupos que pueden eliminarse fácilmente en una etapa adecuada en la secuencia de reacción, convenientemente en la última etapa. Sin embargo, puede ser conveniente en algunos casos emplear grupos de bloqueo de carboxilo metabólicamente lábiles y biológicamente aceptables tales como grupos aciloximetilo (por ejemplo pivaloiloximetilo) y retener estos en el producto final para dar un derivado de éster biológicamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

Los grupos de bloqueo de carboxilo adecuados son bien conocidos en la técnica, incluyéndose una lista de grupos de bloqueo de carboxilo representativos en la patente bel

ga 783.449. Los grupos de bloqueo de carboxilo preferidos incluyen grupos arilalcoxicarbonilo inferior tal como p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y difenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxicarbonilo inferior tales como t-butoxicarbonilo; y grupos haloalcoxicarbonilo inferior tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El grupo de bloqueo de carboxilo puede separarse subsiguientemente por cualquiera de los métodos apropiados descritos en la bibliografía; así por ejemplo se aplica en muchos casos a las hidrólisis catalizadas por ácido o base, como son las hidrólisis catalizadas por enzimas.

Los compuestos antibióticos del invento, por ejemplo, compuestos de fórmula I y sus derivados no tóxicos; pueden formularse para administración de cualquier modo conveniente, por analogía con otros antibióticos. Dichas composiciones pueden presentarse para empleo en forma convencional con ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios.

Los compuestos antibióticos de acuerdo con el invento pueden formularse para inyección y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples con un agente de conservación adicional. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos antibióticos pueden presentarse tam

bién en forma adecuada para la absorción por el tracto gastrointestinal. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden presentarse en forma de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, almibar, acacia, gelatina, sorbita, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbita o glicina; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tal como laurisulfato de sodio. Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. La preparación líquida oral puede estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o puede presentarse como un producto seco para reconstitución antes del empleo con agua u otro vehículo adecuado. Dicha preparación líquida puede contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo almíbar de sorbital, metilcelulosa, almíbar de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsificantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitan o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol o alcohol etílico; y agentes de conservación, por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Los compuestos antibióticos pueden formularse también como supositorios, por ejemplo, conteniendo bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otro glicérido.

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

Las composiciones pueden contener de 0,1% en adelante, por ejemplo 0,1-99%, preferiblemente de 10-60% del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente 50-1500 mg del ingrediente activo. La dosificación que se emplea para el tratamiento de seres humanos adultos variará preferiblemente de 500 a 5000 mg por día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración, aunque en el tratamiento de infecciones por Pseudomonas pueden requerirse dosis más altas diarias.

Los compuestos antibióticos pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antibióticos, por ejemplo penicilinas, tetracilinas u otras cefalosporinas.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento. Todas las temperaturas están en ºC. La estructura de los productos fue verificada por espectroscopia r.m.p. y por espectroscopia i.r.

Los materiales de partida de la fórmula general VII utilizados en los Ejemplos se prepararon por los métodos descritos en la solicitud de patente en tramitación número 433226 de la solicitante.

Ejemplo 1. (6R,7R)-7-/2-carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/-3-piridiniometilo-cef-3-em-4-carboxilato de potasio (isómero sin)

Una mezcla de (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato (isómero sin) (3,26 g), tiocianato de potasio (5,25 g), piridi-

na (0,72 ml) y agua (2 ml). Se agitó y calentó durante 40 minutos a 80º. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua, (5 ml) y se absorbió en una columna de resina XAD-2 (500 g). Los componentes de la mezcla de reacción se eluyeron, primero con agua y luego con etanol acuoso (1:3) y se recogieron empleando un colector de fracciones automático. Aquellas fracciones que tenían el espectro de absorción ultravioleta característico del producto requerido se reunieron y evaporaron hasta sequedad a vacío a $< 35º$. El material crudo (600mg) se cristalizó en acetona acuosa (1:9) para dar el compuesto del epígrafe (295 mg); $\lambda_{máx}$ (tampón de fosfato de pH 6) 261 nm (ϵ 19.000); λ_{infl} 275 nm (ϵ 18.400).

Ejemplo 2.(6R,7R)-7-/2-carboxiprop-2-iloxiimino-2-(fur-2-il)-acetamido/-3-piridiniometil-cef-3-em-4-carboxilato de potasio (isómero sin)

Una mezcla del ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2--(carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em--4-carboxílico (isómero sin) (4,0 g), piridina (4 ml) y agua (40 ml) se calentaron durante 1 hora a 80º, después de lo cual se dejó enfriar la mezcla. La mezcla enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo 5 veces con cloruro de metileno (25 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua. Las fases acuosas reunidas se evaporaron a vacío a $< 35º$ a aproximadamente 50 ml y se acidificaron a pH 2 con ácido clorhídrico 2N. Se separó el precipitado sólido por filtración, el filtrado se ajustó a pH 6,5 con bicarbonato de potasio y la solución se concentró a vacío a $< 35º$ a aproximadamente 40 ml. El producto se purificó en una columna de resina XAD-2 (500 g), efectuándose la elución con agua y luego

con etanol acuoso (1:3). Las fracciones que tienen la absorción ultravioleta característica del producto se reunieron y evaporaron hasta sequedad a vacío a <35º para dar el compuesto del epígrafe (880 mg) λ_{max} (H_2O) 261 y 277 nm (ε17.000 y 16.950).

Ejemplo 3. (6R,7R)-7-/2-(carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/-3-piridiniometilcef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

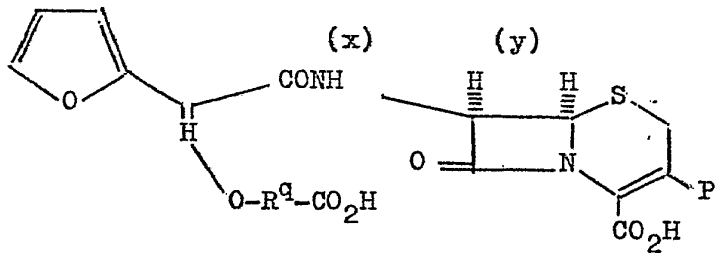
Una mezcla de yoduro de sodio (50,0 g), agua (15,5 ml) y piridina (14 ml) se calentó a 80º y agitó vigorosamente durante la adición de (6R,7R)-3-acetoximetil-7-/2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato (isómero sin) (14,4 g) durante un período de aproximadamente 10 minutos. La mezcla se agitó a 80º durante un total de 55 minutos y se enfrió y diluyó hasta aproximadamente 400 ml con agua. Se añadió hidróxido de sodio 0,1 N para ajustar el pH hasta aproximadamente 6,5 y la solución se concentró a presión reducida a <40º hasta un volumen de aproximadamente 100 ml. La solución resultante se diluyó a aproximadamente 400 ml con agua, se añadió metilisobutilcetona (0,3 ml) y la solución agitada se acidificó con ácido clorhídrico 2N (15 ml) hasta alcanzar un pH de 1-2. Se recogió el sólido, se lavó con agua y se deshechó. El filtrado y las aguas de lavado se trataron con más ácido clorhídrico 2N (aproximadamente 10 ml) y se extrajeron con acetato de etilo, volviéndose a extraer en la capa orgánica con un pequeño volumen de agua. La fase acuosa se ajustó a pH 6 con hidróxido de sodio 1N (aproximadamente 43 ml) y se evaporó bajo presión reducida a <40º hasta un volumen de aproximadamente 175 ml. Esta solución se aplicó a una columna de resina XAD-2 (700 g, 42 cm x 5,5 cm) que había sido lavada previamente con agua (2 li-

tros). La columna se eluyó con agua, recogiéndose las fracciones automáticamente y controlándose por espectroscopía U.V. Cuando las sales inorgánicas y algunas impurezas se separaron se transformó el eluyente en una mezcla de etanol y agua (1:4). Las fracciones que tenían la absorción U.V. características del producto se reunieron, concentraron a presión reducida a <40º y luego se liofilizaron. El producto se secó sobre pentóxido de fósforo a vacío dando la sal del epígrafe (4,10 g); $[\alpha]_D$ + 10,5º (c 1,00, H_2O); λ_{max} (tampón de pH 6) 261,5 y 278,5 nm (ε20.100; 19.200); ν_{max} (Nujol) 1770 cm^{-1} (β-lactama); τ (D_2O, 100 MHz) comprende los valores 1,03, 1,43, 1,91 (protones de piridinio), 4,12 (dd, 7-H) y 8,50 (s, C(CH_3)$_2$).

Ejemplos 4-8

De la misma forma que el Ejemplo 3 el grupo acetoxi de los ácidos (6R,7R)-3-acetoximetil-7-[2-(carboxi-R^a-oxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido]cef-3-em-4-carboxílicos (isómeros sin) se desplazó por tratamiento con piridina o una piridina sustituida en solución de yoduro de sodio acuosa a 80º durante 45-60 minutos. Los productos se purificaron como las sales de sodio por cromatografía XAD-2 y sus propiedades físicas están resumidas en la Tabla X

TABLA 1



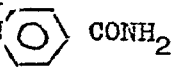
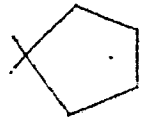
Ej. Nº	R^q	P	Sal	$[\alpha]_D$	λ_{max}, nm (tampón de pH 6)	ε	β-lactama ν_{max}, cm-1 (Nujol)
4	$-CH_2-$		monosódica	-	260,5 278	14.500 14.100	
5			monosódica	-	-	-	
6			disódica	-	270,5	19.100	
7			monosódica	-	260,5 280,5	19.100 19.100	

TABLA 1 (cont.)

Ejemplo Nº	Valores τ para D_2O a 100 MHz		
	x	y	R^q
4	-	4,16	5,45
5	-	4,11	8,48
6	-	4,11	8,48
7	-	4,16	7,92; 8,30

TABLA 1 (Cont.)

Ejemplo Nº	Valores ζ para D_2O a 100 MHz		
	x	y	R^q
8	-	4,11	7,58; 8,03

TABLA 1 (cont.)

Ej. Nº	R^c	P	Sal	$[\alpha]_D$	λ_{max}, nm (tampón de pH 6)	ε	β-lactama ν_{max}, cm^{-1} (Nujol)
8			monosódica	+14º (H_2O)	260 280,5	19.400 18.550	1770

Ejemplo 9. Trifluoroacetato del ácido (6R,7R)-7-/2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)-acetamido/-3-piridazinio-metilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

(a) Una suspensión de (1S, 6R,7R)-3-bromo-metil-7-/2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de difenilmetilo (isómero sin) (1,51 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con piridazina (400 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas a 25º para dar una solución transparente, que se diluyó entonces con éter (50 ml, añadido lentamente con agitación). El precipitado resultante se separó por filtración, lavó con éter y secó para dar (1S, 6R,7R)-7-/2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/-3-piridaziniometilcef-3-em-4-carboxilato-1-óxido-bromuro de difenilmetilo (isómero sin) como un polvo rosa (1,59 g, 94%); $[\alpha]_D$ + 13º (c 1,07, DMSO); λ_{max} (EtOH) 277 nm (ε21.200); ν_{max} (Nujol) 1790 cm^{-1} (β-lactama); δ(d_6-DMSO) comprenden los valores 1,21 (d, J 8Hz, NH), 3,76 (dd, J 4 y 8Hz, 7-H), 8,51 (s, $C(CH_3)_2$) y 8,61 (s, $C(CH_3)_3$).

(b) El producto de (a) anterior (1,49 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a -10º se trató con yoduro de potasio (1,33 g) y luego con cloruro de acetilo (0,28 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura alcanzaba lentamente 0º, y luego se añadio gota a gota a una solución agitada de metabisulfito de sodio (1 g) en agua (50 ml). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y el material sólido se separó luego por filtración, lavó con agua y secó sobre pentóxido de fósforo para dar un polvo pardo claro (1,28 g). Este material, en acetona:etanol = 9:1 (20 ml), se pasó a través de una columna de resina Deacidite FF (en forma de trifluoroacetato, 15 cm x 2,5 cm i.d.)que se

eluyó con la misma mezcla disolvente. Las fracciones de eluyente que contenían material que absorbe la luz ultravioleta se reunieron y evaporaron, y el residuo se trituró con éter para dar (6R,7R)-7-[2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido]-3-piridazinio-metil-cef-3-em-4-carboxilato-trifluoroacetato de difenilmetilo (isómero sin), (1,24 g, 82%) $[\alpha]_D$ -20º (c 0,76, DMSO); λ_{max}(EtOH) 278 nm (ε 18.300); ν_{max} (Nujol) 1780 cm^{-1}; τ(d_6-DMSO) comprende los valores 0,30 (d, J8Hz, NH), 3,95 (dd, J 5 y 8 Hz, 7-H), 8,55 (s, $C(CH_3)_2$) y 8,59 (s, $C(CH_3)_3$).

(c) El producto de (b) anterior (1,13 g) mezclado con anisol (1,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (6 ml) a 5º durante 5 minutos, y luego a 20º durante 55 minutos. La solución se evaporó a vacío, el residuo se agitó con acetato de etilo y se repitió la evaporación. La goma resultante se trituró con éter para dar el producto crudo como un sólido pardo claro, que se separó por filtración, se lavó con eter y se secó. Esto se extrajo con agua (3 x 150 ml); los extractos se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y luego con éter, y finalmente se liofilizaron. Los residuos combinados se trituraron con éter para dar la sal del epígrafe como un polvo blanco (586 mg, 72%); $[\alpha]_D$ + 48º (c 0,98, DMSO; λ_{max} (tampón de fosfato pH 6) 277 nm (ε 18.100); ν_{max} (Nujol) 1776 cm^{-1} (β-lactama); τ (d_6-DMSO) 0,37 (d J 8 HZ, NH), 4,09 (dd, J 5 y 8 Hz, 7-H) y 8,53 (s, $C(CH_3)_2$).

Ejemplos 10-15.

Las sales de trifluoroacetato recogidas en la Tabla 2 se prepararon por reacción del éster de 3-bromometilo (véase más adelante) con la base terciaria apropiada (o mercaptano cuaternario para el Ejemplo 12), reducción del sul-

fóxido y separación de ambos grupos de protección de forma similar al descrito en el Ejemplo 9. El material de partida se preparó como sigue:

Una solución de pentacloruro de fósforo (5,20 g) en diclorometano anhidro (60 ml) a -10º se trato con N,N--dimetilacetamida (12 ml), y luego con ácido 2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)-acético (isómero sin) (6,43 g) añadido en porciones. La solución se agitó a -10º durante 15 minutos y luego se añadió lentamente hielo (14 g) y se dejó que la temperatura alcanzara 0º durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se añadió gota a gota a una suspensión de (1S, 6R,7R)-7-amino-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato-1-óxido-bromhidrato de difenilmetilo (10,62 g) en diclorometano (80 ml) que contenía óxido de propileno (15 ml) a 0º. La mezcla se agitó durante 1 hora alcanzando la temperatura durante dicho tiempo 20º y se aclaró la suspensión. La solución amarilla resultante se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 2,5% (50 ml) y luego con ácido clorhídrico 2N (50 ml), después de lo cual la solución se secó y se evaporó hasta un aceite amarillo. Este material, en acetato de etilo (20 ml), se añadió gota a gota a gasolina agitada (P. de Eb. 40-60º) para dar un precipitado gomoso. El líquido sobrenadante se separó por decantación y la goma se cromatografió en una columna de Kieselgel, que se eluyó con diclorometano que contenía de 0 a 10% de acetona. Las fracciones de eluyente que contenían el producto principal se reunieron y evaporaron hasta una espuma. La trituración con ciclohexano dio (1S, 6R,7R)-3-bromometil-7-/2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)-acetamido/cef-3-em--4-carboxilato-1-óxido de difenilmetilo (isómero sin) como un

polvo microcristalino amarillo pálido (13,61 g, 90%); $[\alpha]_D$ - 22º (c 1,0, DMSO); λ_{max} (EtOH) 281 nm (ε 22.200); ν_{max} ($CHBr_3$) 1800 cm^{-1} (β-lactama); δ (d_6 DMSO) comprende los valores 1,26 (d, J 8 Hz, NH), 3,86 (dd, J 4 y 8 Hz, 7-H), 8,51 (s, $C(CH_3)_2$) y 8,61 (s, $C(CH_3)_3$).

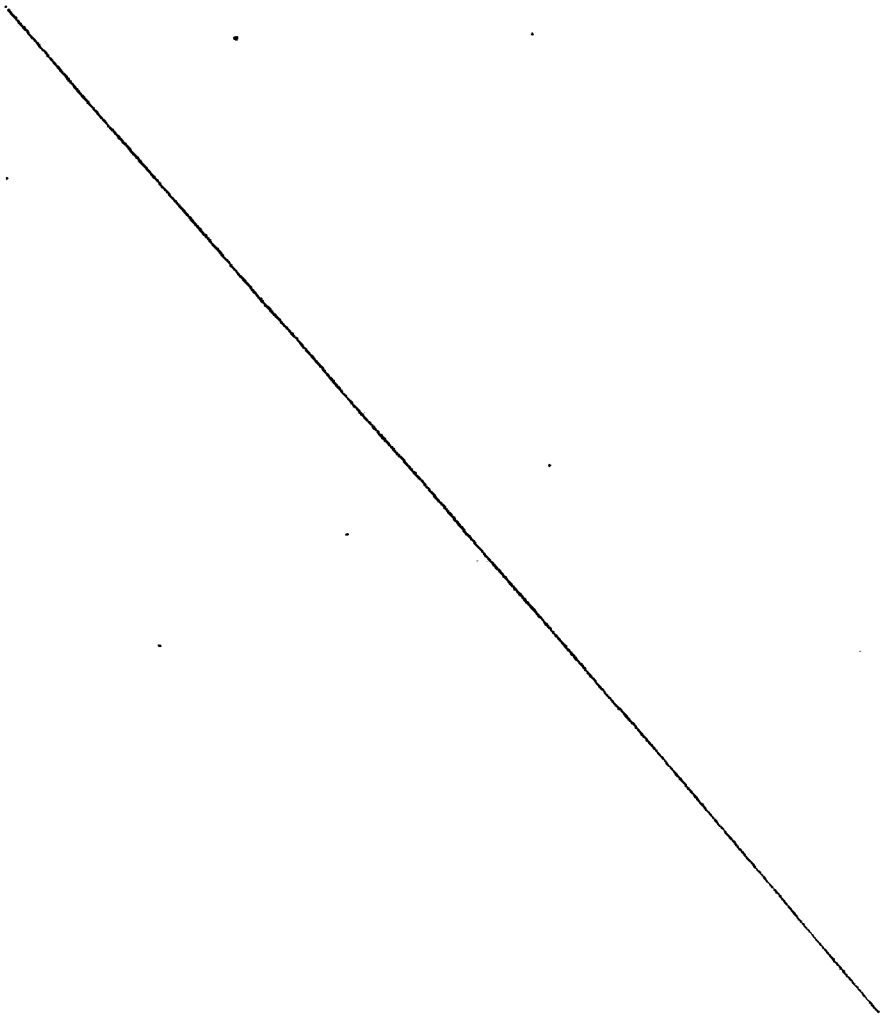
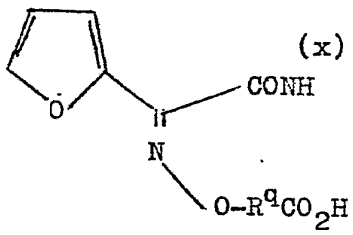
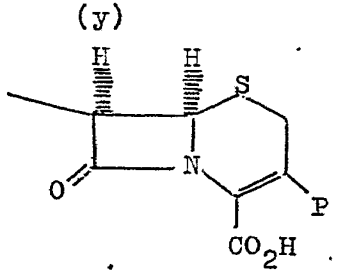
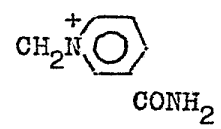
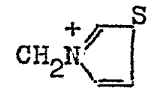
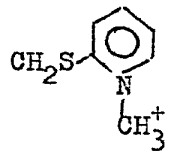
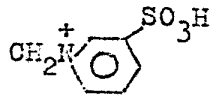


TABLA 2





Ej. Nº	R^q	P	Sal	$[\alpha]_D$ (DMSO)	λ_{max}, nm (tampón de pH 6)	ε	β-lactama ν_{max}, cm^{-1} (Nujol)
10	$>C(CH_3)_2$		trifluoro-acetato	-57,5º	267	21.600	1775
11	$>C(CH_3)_2$		trifluoro-acetato	-43,5º	244 277	14.800 18.200	1784
12	$>C(CH_3)_2$		trifluoro-acetato	-14º	277	21.500	1782
13	$>C(CH_3)_2$		trifluoro-acetato	-58º	267	22.200	1780

Hoja núm. 45

04106

TABLA 2 (cont.)

Ejemplo Nº	Valores de $\mathcal{C}^{\oplus}$ para d_6-DMSO a 100 MHz		
	x	y	R^q
10	0,38	4,11	8,55
11	0,40	4,14	8,54
12	0,40	4,14	8,53
13	0,29	4,05	8,55

⊕ Valores para la sal trifluoroacetato.

TABLA 2 (cont.)

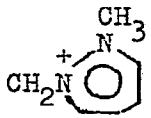
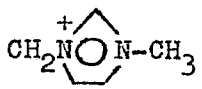
Ej. Nº	R^q	P	Sal	$[\alpha]_D$ (DMSO)	λ_{max}, nm (tampón de pH 6)	ε	β-lactama ν_{max}, cm^{-1} (Nujol)
14	$C(CH_3)_2$		trifluoro-acetato	-79º	225,5 271	16.100 18.400	1778
15	$C(CH_3)_2$		trifluoro-acetato	-32º	274	18.100	1775

TABLA 2 (cont.)

Ejemplo Nº	Valores de τ ⊕ para d_6-DMSO a 100 MHz		
	x	y	R^9
14	0,38	4,12	8,50
15	0,40	4,11	8,53

⊕ Valores para la sal trifluoroacetato.

Ejemplo 16. Acido (6R,7R)-3-(benzotriazol-1-ilmetil)-7-/2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

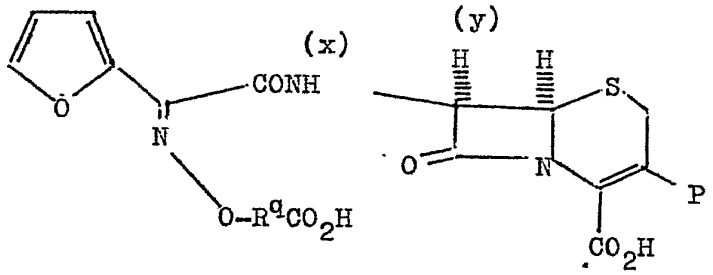
(1S, 6R,7R)-3-bromometil-7-/2-(2-t-butoxicarbonil-prop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/-cef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de difenilmetilo (isómero sin) (1,51 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó con benzotriazol (480 mg) durante 4 días. La solución se diluyó con diclorometano y luego se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2N; entonces la solución se secó y evaporó, y el producto principal se aisló a partir del residuo por cromatografía en columna en Kieselgel, con cloroformo que contenía 0 a 10% V/V de acetona para la elución. Este material (700 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) con yoduro de potasio (665 mg) a -10º se trató con cloruro de acetilo (0, 14 ml). La suspensión se agitó durante 1,25 horas y se dejó calentar lentamente a 0º, y luego se añadió gota a gota a agua (40 ml) que contenía metabisulfito de sodio (0,5 g). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en Kieselgel, eluyendo con diclorometano que contenía de 0 a 3% v/v de acetona.

El diéster así obtenido (520 mg), junto con anisol (0,5 ml), se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) a 25º durante 1 hora. La solución se añadió luego gota a gota con agitación a bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) e hielo (25 g). La mezcla se agitó, después de lo cual se añadió acetato de etilo. La capa acuosa se separó y acidificó bajo acetato de etilo a pH 2. Se separó la capa orgánica, y se extrajo la capa acuosa con más acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron y concentraron hasta un aceite,

que se añadió gota a gota a gasolina agitada (P. de Eb. 40-60º). El precipitado blanco se separó por filtración, se lavó con gasolina y secó para dar el ácido dicarboxílico del epígrafe como un polvo blanco (350 mg, 31%); $[\alpha]_D$ + 37º (c 1,02, DMSO); λ_{max} (tampón de fosfato de pH 6) 269 nm (ε 23.600); ν_{max} (Nujol) 1780 cm^{-1} (β-lactama); δ(d_6-DMSO) comprende los valores 0,40 (d, J 8 Hz, NH), 4,11 (dd, J 5 y 8 Hz, 7-H) y 8,53 (s, $C(CH_3)_2$).

El compuesto recogido en la Tabla 3 se preparó a partir del nucleófilo apropiado empleando el método del Ejemplo 16.

TABLA 3



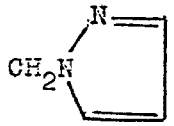
Ej. Nº	R^2	P	Sal	$[\alpha]_D$ (DMSO)	λ_{max}, nm (tampón de pH 6)	ε	β-lactama ν max, cm^{-1} (Nujol)
17	$C(CH_3)_2$		-	+2º	272	18.100	1780

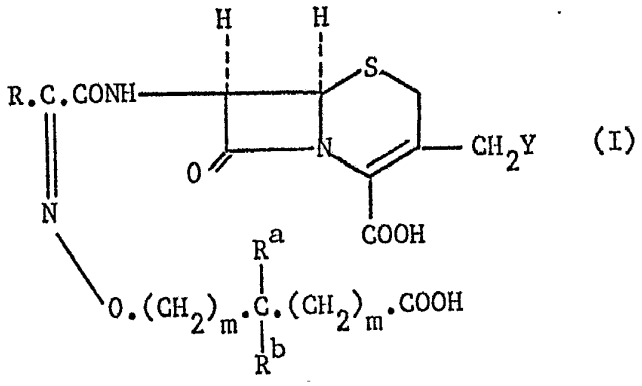
TABLA 3 (cont.)

Ejemplo Nº	Valores de $\overline{\nu}$ para d_6-DMSO a 100 MHz		
	x	y	R^q
17	0,41	4,11	8,52

REIVINDICACIONES

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

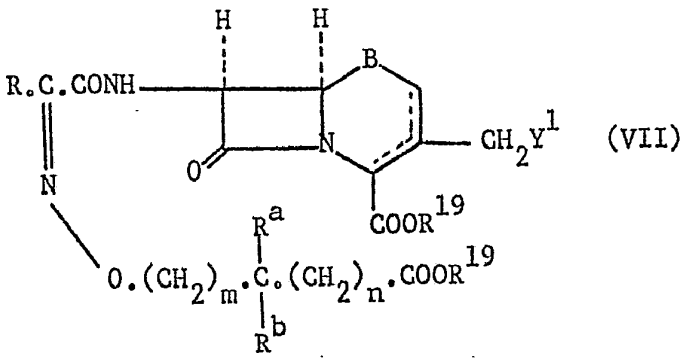
1ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos antibióticos de cefalosporina de la fórmula general:



(I)

(en donde R es tienilo o furilo; R^a y R^b, que pueden ser iguales o diferentes, están seleccionados cada uno de hidrógeno, alcohilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, cicloalcohilo de C_{3-7}, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, carboxi, alcoxicarbonilo de C_2-5 y ciano; o R^a y R^b junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalcohilideno o cicloalquenilideno de C_{3-7}; m y n son cada uno 0 ó 1 de tal

forma que la suma de m y n es 0 ó 1; e Y es el residuo de un nucleófilo o un derivado del residuo de un nucleófilo o sus derivados no tóxicos, siendo dichos compuestos un isómero sin o presentándose como una mezcla de los isómeros sin y anti que contiene al menos 90% del isómero sin, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



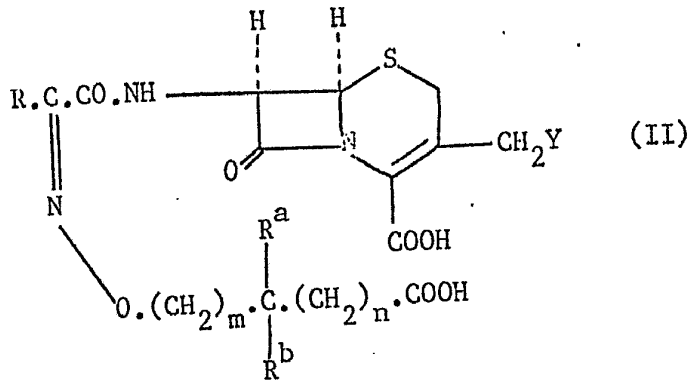
(VII)

(en donde B, R, R^a, R^b, m y n son como se han definido antes; cada R^{19} puede representar independientemente hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo; Y^1 es un residuo sustituible de un nucleófilo; y la línea de puntos que une las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto es un compuesto cef-2-em o cef-3-em) con un nucleófilo; después de lo cual, si es necesario y/o si se desea en cada caso, se llevan a cabo algunas de las reacciones siguientes en cualquier secuencia apropiada: i) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^3 deseado, ii) reducción de un compuesto en donde B es $>S\longrightarrow O$ para formar un compuesto en donde 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 de 3-aciloximetilo, viii) carbamoilación de un compuesto de 3-hidroximetilo para formar un compuesto de 3-carbamoiloximetilo no sustituido o sustituido, y ix) separación de los grupos de bloqueo de carboxilo; y finalmente recuperar el compuesto deseado de fórmula I o su derivado no tóxico, si es necesario después de la separación de los isómeros.

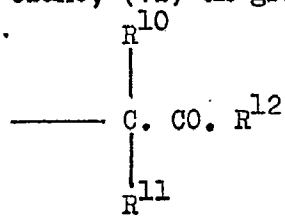
2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula I o su derivado no tóxico se recupera como el isómero sin esencialmente libre del isómero anti.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque se recupera un compuesto de fórmula



(II)

/en donde R, R^a, R^b, m y n son como se han definido en la reivindicación 1ª e Y se selecciona de: (i) el residuo de un nucleófilo con nitrógeno que es una tri(alcohilo C_{1-6}) amina o una amina terciaria heterocíclica, (ii) azido, (iii) amino, (iv) acilamido, (v) un derivado obtenido por reacción de un compuesto en el cual Y es azido con un dipolarófilo acetilénico, etilénico o ciano, (vi) un grupo de fórmula



en donde R^{10} y R^{11}, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno de hidrógeno; ciano; alcohilo inferior; fenilo; fenilo sustituido por uno o más de halógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcohilamino inferior; carboxi; alcoxicarbonilo inferior; monoarilo-alcoxicarbonil inferior o diarilo-alcoxicarbonilo; alcohilcarbonilo inferior; aril-alcohilo inferior; y cicloalcohilo de C_5 y C_6; y R^{12} se selecciona de hidrógeno; alcohilo inferior; fenilo; fenilo sustituido por uno o más de halógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcohilamino inferior; aril-alcohilo inferior, y cicloalcohilo de C_5 y C_6; (vii) el residuo de un nucleófilo con azufre que es una tiourea, ditiocarbamato, tioamida, tiosulfato, tioácido o ditioácido, (viii) un grupo de fórmula $-S(O)_nR^{13}$ en donde R^{13} es un alcohilo inferior, cicloalcohilo inferior, fenil-alcohilo inferior, arilo carbocíclico mono o bicíclico de C_{6-12} o un grupo heterocíclico y n es 0, 1 ó 2, (ix) un grupo de fór-

mula $-OR^{15}$ en donde R^{15} es hidrógeno, alcohilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalcohilo inferior, cicloalcohilo inferior-alcohilo inferior, arilo, arilo-alcohilo inferior, heterocíclico, heterocíclico-alcohilo inferior, o cualquiera de los grupos anteriores sustituidos por uno o más de alcoxi inferior, alcohiltio inferior, halógeno, alcohilo inferior, nitro, hidroxi, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, alcohilcarbonilo inferior, alcohilsulfonilo inferior, alcoxisulfonilo inferior, amino, alcohilamino inferior y acilamino, (x) un grupo de fórmula $-O.CO.R^{16}$ en donde R^{16} se selecciona de alcohilo de C_{1-7}, que puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o axufre o por un grupo imino o sustituido por ciano, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, hidroxi, carboxicarbonilo, halógeno o amino; alquenilo de C_{2-7}, que puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo imino; cicloalcohilo inferior; arilo carbocíclico o heterocíclico, que puede estar sustituido por hidroxi, halógeno, nitro, amino, alcohilo inferior o alcohiltio inferior; ciclo-alcohilo inferior-alcohilo de C_{1-4}; y arilo carbocíclico o heterecíclico-alcohilo de C_{1-4}, y (xi) un grupo de fórmula $-O.CO.AR^{17}$ en donde R^{17} es hidrógeno o un grupo como se ha definido antes para R^{16} y A es $>O$, $>S$ o $>NH$ o un derivado no tóxico del mismo.

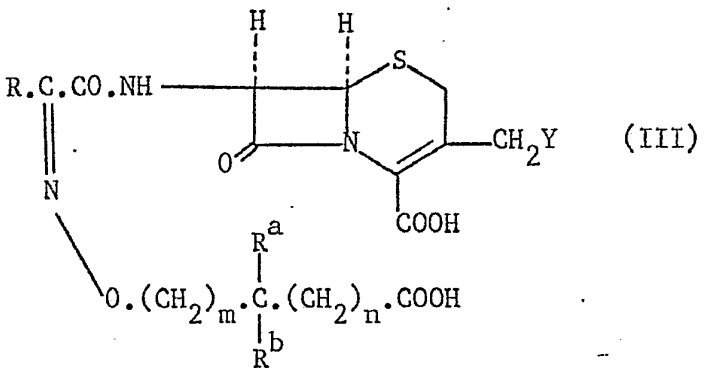
4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque Y es el residuo de un nucleófilo con nitrógeno que comprende un grupo piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, purina, benzotriazol o cualquiera de estos compuestos sustituidos por uno o más grupos alcohilo inferior, arilo carbocíclico mono o bicíclico de C_{6-12}, fenil-alcohilo inferior, alco-

ximetilo inferior, aciloximetilo, formilo aciloxi, carboxi, carboxi esterificado, carboxi-alcohilo inferior, sulfo, alcoxi inferior, fenoxi, fenil-alcoxi inferior, alcohiltio inferior, feniltio, fenil-alcohiltio inferior, ciano, hidroxi, carbamoilo, N-mono (alcohilo inferior) carbamoilo, N,N-di(alcohilo inferior)carbamoilo, N-(hidroxi-alcohilo inferior)carbamoilo o carbamoil-alcohilo inferior.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque Y es un grupo $-SR^{14}$ en donde R^{14} es un grupo diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, triazolopiridilo o purinilo.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque Y es un grupo acetoxi o carbamoiloxi.

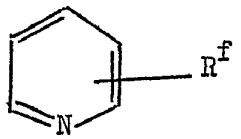
7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque se recupera un compuesto de fórmula general



(III)

en donde R es como se ha definido en la reivindicación 1ª;

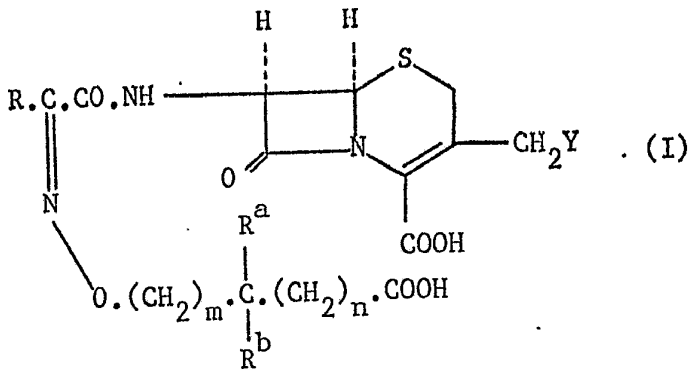
R^a representa metilo, etilo, propilo, alilo o fenilo y R^b representa hidrógeno, carboxi o un grupo como se ha definido para R^a, o R^b y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno; m y n son ambos cero; e Y se selecciona de: i) acetoxi, ii) benzoiloxi, iii) carbamoiloxi, iv) N-metilcarbamoiloxi, v) el residuo de un nucleófilo con nitrógeno seleccionado de los compuestos de fórmula



(en donde R^f es hidrógeno, carbamoilo, carboximetilo o sulfo), y piridazina, vi) azido, y vii) un grupo de la fórmula $-SR^W$ en donde R^W es un grupo piridilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo o un derivado análogo sustituido por alcohilo inferior o fenilo de dicho grupo/ o un derivado no tóxico del mismo.

8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque Y es un grupo de fórmula $-SR^W$ en donde R^W es N-metilpirid-2-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo o 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque se recupera un compuesto de la fórmula general



. (I)

/en donde R, m y n son como se han definido en la reivindicación 1ª, Y es como se ha definido en la reivindicación 7ª; y R^a y R^b representan ambos átomos de hidrógeno/ o un derivado no tóxico del mismo.

10ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos antibióticos de cefalosporina.

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

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

Madrid, 15.OCT.1976

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,

VAL.-