



ES	11 21	NUMERO 455.918	A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 15-2-1977	

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.130

3 121-040

30 PRIORIDADES:		32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO			
6010/76		16-2-76	Gran Bretaña
27300/76		30-6-76	" "

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

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFALOSPORINA"

71 SOLICITANTE (S)
CLAXO LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Greenford, Middlesex, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)
Michael Gregson y Richard Brook Sykes

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

EGG.

1 La presente invención se refiere a mejoras en o
en relación con antibióticos de cefalosporina. Más en par-
ticular, la invención se refiere a derivados de éster, bio-
lógicamente aceptables, de ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil
5 -7-[(Z)-2-fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carbo-
xilico (es decir, el isómero sin), que tiene el nombre apro-
bado de "cefuroxima".

La cefuroxima, según se expone en la patente bri-
tánica nº 1453049, es un valioso antibiótico de amplio es-
10 pectro caracterizado por gran actividad contra amplia gama
de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, estando
reforzada esta propiedad por la muy grande estabilidad del
compuesto a las β -lactamasas producidas por una gama de
microorganismos gram-negativos. Adicionalmente, el compues-
15 to es estable en el cuerpo debido a su resistencia a la ac-
ción de las esterases de los mamíferos, y da altos niveles
en suero después de administración parenteral (p.ej. en for-
ma de la sal sódica) a sujetos humanos y animales, mientras
que presenta baja unión al suero.

20 La cefuroxima y sus sales, por ejemplo sales de
metal alcalino tales como la sal sódica, tienen valor prin-
cipalmente como antibióticos inyectables, ya que se absor-
ben mal del conducto gastrointestinal, y por tanto solo es-
tán presentes en el suero y orina en bajas concentraciones
25 tras administración oral. Por tanto, se han efectuado exten-
sos estudios sobre la posible actividad, por administración
oral, de diversos derivados de cefuroxima, ya que el desarro-
llo de derivados que se absorban por el conducto gastroin-
testinal, y presenten buena actividad antibacteriana tras
30 administración oral, extendería aún más el valioso poten-

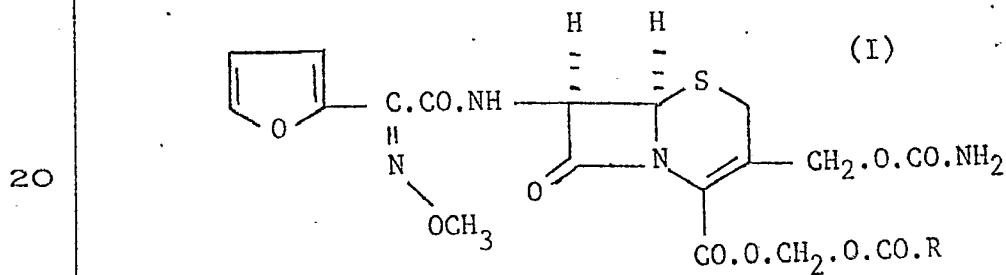
1 cial terapéutico de la cefuroxima.

Por la bibliografía que se refiere a los antibióti-
cos de β -lactama es sabido que el efecto, por administra-
ción oral, de antibióticos de penicilina tales como la ampi-
5 cilina se puede perfeccionar convirtiendo el grupo carboxi-
lo de la posición 3 del núcleo de penam en ciertos grupos
carboxilo esterificado; también ha habido algunas propues-
tas de que la actividad, por administración oral, de cier-
tos antibióticos de cefalosporina se puede reforzar por es-
10 terificación de manera similar. Se cree que la presencia de
un grupo esterificador apropiado refuerza la absorción del
compuesto del conducto gastrointestinal, tras lo cual el
grupo esterificador es hidrolizado por las enzimas presen-
tes, por ejemplo, en el suero y los tejidos del cuerpo, pro-
15 duciendo el ácido original activo como antibiótico. Se apre-
ciará que la naturaleza precisa del grupo esterificador es
crítica, ya que es necesario que el éster sea suficiente-
mente estable para permitir que el éster llegue al punto
de absorción sin experimentar ninguna degradación significa-
20 tiva, p.ej. en el estómago, mientras que, por otra parte,
el éster ha de ser suficientemente susceptible de hidrólisis
por esterasa, de manera que el ácido original activo
como antibiótico se libere dentro de un corto tiempo desde
la absorción del éster.

25 La selección de un grupo esterificador concreto
para reforzar el efecto, por administración oral, de un an-
biótico de β -lactama también estará influida por el com-
puesto específico de β -lactama elegido. Así, por ejemplo,
los grupos esterificadores que han resultado eficaces para
30 perfeccionar la actividad de los antibióticos de penicili-

1 na administrados oralmente no comunican necesariamente ven-
 2 tajas similares a los antibióticos de la serie de la cefalos-
 3 porina. Un ejemplo que se puede citar aquí es el caso de los
 4 ésteres de pivaloiloximetilo. Así, se sabe que el éster de
 5 pivaloiloximetilo de, por ejemplo, la ampicilina perfeccio-
 6 na la absorción oral de ampicilina. Por otra parte, el éster
 7 de pivaloiloximetilo de cefuroxima presenta poco efecto por
 8 administración oral, posiblemente debido a que el éster no
 9 se absorbe del conducto gastrointestinal o, alternativamen-
 10 te, es sustancialmente resistente a la hidrólisis por este-
 11 rase, de manera que el ácido activo como antibiótico no se
 12 libera en magnitud significativa tras la absorción.

13 Los autores de la presente invención han hallado
 14 ahora que los ésteres de cefuroxima, que se pueden represen-
 15 tar por la fórmula:



25 (donde R es un grupo alcohilo primario o secundario que con-
 26 tiene 1 a 4 átomos de carbono) poseen propiedades que hacen
 27 a estos compuestos de significativo valor potencial como an-
 28 tibióticos administrables oralmente. Cuando el grupo R po-
 29 see un átomo de carbono asimétrico están abarcados por la
 30 invención los diastereoisómeros individuales de fórmula I,

1 así como sus mezclas.

5 Así, los ésteres (I) poseen una estabilidad razonable, como se pone en evidencia por el hecho de que presentan baja actividad antibacteriana in vitro, en comparación con la cefuroxima (esto indica que una proporción grande de éster permanece sin cambiar durante todos los ensayos in vitro, y por tanto confirma la estabilidad de los ésteres).
10 Por otra parte, los ésteres son extremadamente susceptibles de hidrólisis por esterasa, conduciendo a la formación de cefuroxima, como se pone en evidencia por ensayos in vitro empleando esterases derivadas de hígado de rata, hígado humano y suero humano.

15 Los ensayos en vivo con ratones, ratas y perros confirman que la administración oral de ésteres de (I) conduce a una absorción de cefuroxima significativamente mayor, como se pone en evidencia por altos niveles en suero y una recuperación urinaria aumentada, que por administración oral de la propia cefuroxima.

20 De los compuestos de fórmula I, se ha mostrado que los siguientes proporcionan una absorción de cefuroxima particularmente buena:

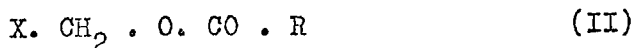
(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- \sphericalangle (Z)-2-(fur-2-il)-
-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de acetoxi
metilo;

25 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- \sphericalangle (Z)-2-(fur-2-il)-
-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de propio
niloximetilo;

30 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- \sphericalangle (Z)-2-(fur-2-il)-
-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de isobuti
riloximetilo; y

1 (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-
-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de isovale-
riloximetilo.

5 Los compuestos (I) se pueden preparar de manera
usual, por ejemplo haciendo reaccionar cefuroxima, o una sal
de ella (p.ej. una sal de metal alcalino, tal como la sal
sódica o potásica, o una sal de onio, p.ej. una sal de amo-
nio, por ejemplo de amonio cuaternario), con un haloéster
de fórmula:



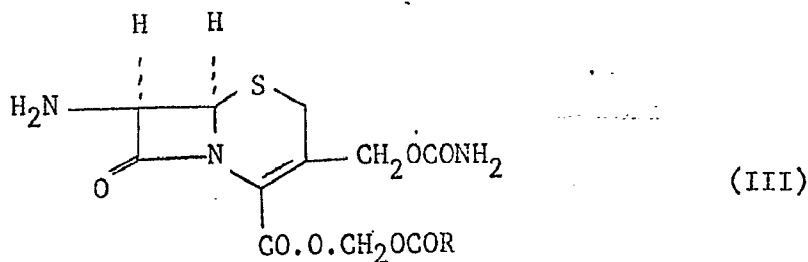
(donde R es como se ha definido antes, y X es halógeno tal
como cloro, bromo o yodo). La reacción se efectúa convenien-
15 temente en solución en un disolvente orgánico inerte (p.ej.
una amida disustituída en N,N, tal como N,N-dimetilformami-
da o N,N-dimetilacetamida, una cetona tal como acetona, un
sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo, un nitrilo tal co-
mo acetonitrilo, o triamida hexametil fosfórica), a una tem-
20 peratura comprendida entre -50 y +150°C, p.ej. -10 a +50°C,
convenientemente entre 0°C y la temperatura ambiente. Cuan-
do se emplea una sal de cefuroxima, por ejemplo la sal po-
tásica, como material de partida, y la reacción se efectúa
en un nitrilo disolvente, se puede emplear, si se desea,
25 un éter en corona tal como 18-corona-6. Cuando se emplea
ácido de cefuroxima como material de partida, puede ser ven-
tajoso efectuar la reacción en presencia de una base, p.ej.
una base inorgánica débil tal como carbonato sódico o car-
bonato potásico; es conveniente añadir la base al sistema
30 de reacción que contiene cefuroxima antes de la adición del

1 haloéster (II). El uso de carbonato potásico como base, jun-
to con un compuesto (II) en el que X es bromo o yodo, se ha
encontrado muy ventajoso, ya que bajo esas condiciones se
minimiza la formación de un producto de éster de cef-2-em.

5 Es conveniente emplear cantidades sustancialmente equivalen-
tes de cefuroxima y base, p.ej. aproximadamente 0,5 moles
de una base diácida, tal como carbonato potásico, por mol
de cefuroxima. El haloéster (II) se emplea convenientemente
en ligero exceso, p.ej. en cantidad de 1-1,5 moles por mol
10 de cefuroxima.

El curso de la reacción se puede seguir fácilmen-
te por cromatografía en capa delgada, ya que el procedimien-
to implica la conversión de un material de partida de ácido
o sal polares en un producto de éster neutro.

15 Los ésteres (I) se pueden preparar también por
acilación de un compuesto de fórmula:



(donde R es como se ha definido antes), o una sal de adi-
25 ción de ácido o derivado de N-sililo del mismo, usando áci-
do (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético o un derivado reac-
tivo del mismo, por ejemplo de la manera expuesta en la pa-
tente británica nº 1453049, antes mencionada.

30 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar
convenientemente acilando un compuesto de fórmula (III) con

1 un agente de acilación que comprende un haluro de ácido, par
ticularmente un cloruro o bromuro de ácido, de dicho ácido.
Tal acilación se puede efectuar a temperaturas de -50 a
+50°C, preferiblemente de -20 a +30°C. La acilación se pue-
5 de efectuar en medios acuosos o no acuosos.

La acilación con un haluro de ácido se puede efec-
tuar en presencia de un agente de fijación de ácido (p.ej.
una amina terciaria tal como trietilamina o dimetilaminilina,
una base inorgánica tal como carbonato cálcico o bicarbona-
10 to sódico, o un compuesto oxiránico, preferiblemente un óxi-
do de 1,2-alcoholeno inferior, tal como óxido de etileno u
óxido de propileno), que sirva para fijar el haluro de hi-
drógeno liberado en la reacción de acilación.

Se puede usar el propio ácido libre como agente
15 de acilación. Tales acilaciones se efectúan deseablemente
en presencia de, por ejemplo, una carbodiimida tal como
N,N'-diciclohexilcarbodiimida, un compuesto de carbonilo
tal como carbonildiimidazol, o una sal de isoxazolinio tal
como 3'-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolinio o perclora-
20 to de n-t-butil-5-metilisoxazolinio. La reacción de conden-
sación se efectúa deseablemente en un medio de reacción an-
hidro, p.ej. cloruro de metileno, dimetilformamida o aceto-
nitrilo.

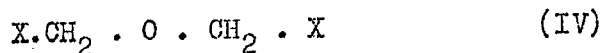
La acilación se puede efectuar también con otros
25 derivados formadores de amida del ácido libre, tales como,
por ejemplo, un anhídrido simétrico o un anhídrido mixto,
p.ej. con ácido pivalico, o formado con un haloformiato tal
como un haloformiato de alcoholeno inferior. Los anhídridos
mixtos o simétricos se pueden generar in situ. Así, por ejem-
30 plo, se puede generar un anhídrido mixto usando N-etoxicar

1 bonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina. También se pueden formar
anhidridos mixtos con ácidos de fósforo (por ejemplo
ácidos fosfóricos o fosforosos), ácido sulfúrico o ácidos
sulfónicos alifáticos o aromáticos (por ejemplo ácido p-to
5 luensulfónico).

Los materiales de partida de fórmula (III) antes
descritos se pueden preparar de manera usual, por ejemplo
usando las técnicas descritas en la memoria descriptiva de
la patente de los EE.UU. nº 3.905.963 y memorias descrip-
10 tivas de las patentes británicas nº 1.041.985 y 1.350.772.

Si el producto de éster deseado está contaminado
significativamente por el correspondiente isómero cef-2-em,
el producto se puede oxidar (p.ej. por tratamiento con un
perácido tal como ácido metaperyódico, ácido peracético,
15 ácido monoperftálico o ácido m-cloroperbenzoico, o con hi-
poclorito de t-butilo, en presencia de una base débil tal
como piridina), para dar el éster de 1-óxido de cef-3-em,
que luego se puede reducir (p.ej. por tratamiento con clo-
ruro de acetilo y yoduro potásico) para producir éster de
20 cef-2-em sustancialmente puro.

Puede ser deseable purificar el haloéster (II)
antes del uso, p.ej. por destilación o hidrólisis selecti-
va, para eliminar impurezas tales como compuestos de fór-
mula:



(donde X es como se ha definido antes).

Los ésteres de fórmula I se pueden formular como
30 composiciones para administración oral de manera usual, con

1 ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos
necesarios. Las composiciones se preparan convenientemente
como tabletas, cápsulas o bolsitas ventajosamente en forma
de dosis unitaria, y pueden contener excipientes usuales ta
5 les como agentes adhesivos, cargas, lubricantes, desintegra
dores y agentes humectantes. Las tabletas se pueden reves-
tir de manera usual. Los compuestos activos se pueden for-
mular además en composiciones rectales, tales como suposi-
torios o enemas de retención.

10 Las composiciones pueden contener de 0,1% en ade
lante, p.ej. 0,1-99%, convenientemente de 10-60%, del in-
grediente (I) activo, dependiendo del método de administra
ción. Las composiciones en forma de unidad de dosificación
contienen convenientemente 50-500 mg del ingrediente acti-
15 vo (calculado como cefuroxima). Las dosis empleadas para
tratamiento de humanos adultos estarán típicamente compren
didas entre 500-5000 mg por día, p.ej. 1500 mg por día (cal
culados como cefuroxima), aunque la dosis precisa depende-
rá, entre otras cosas, de la frecuencia de administración.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.
Todas las temperaturas están en °C. El carbonato potásico
empleado se secó a 120°C bajo vacío y se molió finamente.
La N,N-dimetilformamida empleada se secó por paso a través
de alúmina ácida. En los Ejemplos 4 y 5 los puntos de fu-
25 sión se determinaron por el método capilar, y están sin co
rregir.

Ejemplo 1

30 (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxi-
iminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo

Una solución de ácido (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-
-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-en-4-carbo
xilico (12,00 g) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se agitó du
rante 10 minutos con carbonato potásico (1,95 g), durante el
5 cual tiempo la mezcla se hizo más oscura y el sólido se di-
solvió casi completamente. Luego se añadió una solución de
bromuro de acetoximetilo (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (15
ml), con lo que la precipitación de bromuro potásico tuvo lu
gar casi inmediatamente. La mezcla de reacción se agitó a
10 21°C durante 30 minutos, tras lo cual se mostró por c.c.d
(cromatografía en capa delgada) (revelando con cloroformo:
acetona = 2:1, y observando las manchas a la luz u.v. y pul
verizando con ninhidrina y calentando a 120°C) que no conte
nía material de partida de cefalosporina sin reaccionar. La
15 mezcla de reacción se vertió luego en una mezcla de ácido
clorhídrico 2N (350 ml) y acetato de etilo (350 ml), y la
fase acuosa se sometió a extracción con más acetato de eti
lo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se
lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (2 x 300 ml);
20 agua (2 x 300 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico
(3%, 300 ml), agua (3 x 300 ml) y solución saturada de clo
ruro sódico (2 x 300 ml), y se secaron (MgSO₄), y el disol
vente se eliminó bajo vacío, dando una espuma amarilla
(13,87 g). Este producto se absorbió en una columna de gel
25 de sílice (Hopkin and Williams, 149 a 74 micras, 330 g) que
se eluyó con cloroformo:acetona = 2:1; se recogieron fraccio
nes de 25 ml. La evaporación de las fracciones 11 a 32 dió
el éster del título, crudo, que cristalizó durante la evapo
ración. El sólido resultante (7,217 g) se trituró con éter,
30 dando el éster del título (6,58 g) como polvo blanco, p.f.

181 a 183°C (Kofler); $[\alpha]_D^{25} + 58^\circ$ (c 0,98, SODM), $[\alpha]_D^{25} + 72^\circ$ (c 1,32, dioxano); $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 276 nm (ϵ 19.750). Los datos de rnm e infrarrojo se muestran en la Tabla I, más adelante. La estructura del producto se confirmó también por microanálisis.

Ejemplo 2

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de propioniloximetilo

10 (a) Se agitó carbonato potásico (690 mg) durante 30 minutos con una solución de ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (4,24 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml). Se añadió a la solución resultante, parda oscura, una solución
15 de propionato de clorometilo (1,226 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas y se vertió en ácido clorhídrico 2N (200 ml), dando un sólido pardo que se disolvió por adición de acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se se-
20 có (MgSO_4) y se evaporó a una espuma parda, que por trituración con éter diisopropílico (75 ml) dió un sólido pardo que se separó por filtración, se lavó con más éter diisopropílico y se secó, dando el éster del título, contaminado
25 con aprox. 55% del correspondiente isómero cef-2-em (por estimación de r.m.n.), en forma de polvo pardo pálido (3,915 g).

(b) Una solución de ácido m-cloroperbenzoico (1,424 g) en diclorometano (20 ml) se añadió a una solución del anterior producto de (a) (3,82 g) en diclorometano
30

1 (100 ml), a aproximadamente 0°C, causando inmediatamente la
separación de un gel pardo. Tras 10 minutos se dejó calen-
tar la mezcla hasta temperatura ambiente, y tras 20 minutos
5 más la mezcla se evaporó bajo vacío. El sólido amarillo re-
sultante se trituroó con éter, se filtró y se lavó con éter,
dando 1-óxidos de (1R y 1S,6R,7R)-3-carbamiloioximetil-7-
[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxi-
lato de propioniloioximetilo, en forma de polvo claro, (3,696
g), p.f. 175-177°C (descomp.); $[\alpha]_D^{19} +80^\circ$ (c 0,5, SODM). La
10 estructura de este producto se confirmó por espectroscopia
i.r. y de r.m.n., y por microanálisis.

(c) Una solución del anterior producto de (b)
(3,592 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se trató con yodu-
ro potásico (4,53 g), y la mezcla se enfrió hasta -10°C,
15 tras lo cual se añadió cloruro de acetilo (1,02 ml). La con-
siguiente reacción pareció completarse tras 30 minutos (por
c.c.d.), y luego se añadió la mezcla de reacción gota a go-
ta a una solución acuosa de metabisulfito sódico (3% en pe-
so/vol., 300 ml), produciendo un precipitado que se separó
20 por filtración y se disolvió en acetato de etilo (100 ml).
La solución orgánica se lavó sucesivamente con ácido clor-
hídrico 2N (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado
(100 ml), y luego se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo vacío,
dando un sólido crema. Este producto se sometió a cromato-
25 grafía en columna sobre sílice Kieselgel 60 (100 g), efec-
tuándose la elución con cloroformo:acetona (12:1). Las frac-
ciones apropiadas se reunieron y evaporaron bajo vacío, pro-
porcionando una espuma de color amarillo pálido (2,226 g)
que se trituroó con éter diisopropílico, se filtró y se se-
30 có, dando el compuesto del título (2,108 g) en forma de

1 polvo amarillo muy pálido, p.f. 94-103°C; $[\alpha]_D^{20} +36^\circ$ (c 1, SODM); $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 277 nm (ϵ 17.660). Los datos de r.m.n. e infrarrojo se muestran en la Tabla 1 más adelante, El espectro de r.m.n. indicó que había aún presente algo de isó-

5 mero cef-2-em. La estructura del producto se confirmó también por microanálisis.

Ejemplo 3

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- α -(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido / cef-2-em-4-carboxilato de propioniloximetilo

10

Una solución de propionato de clorometilo (4,88 g 40 mmoles) en acetona (10 ml) se añadió a una solución de yoduro sódico (18 g, 120 mmoles) en acetona (70 ml); resultó inmediatamente una turbidez. La mezcla de reacción se

15 trató a reflujo (30 minutos) y luego se evaporó bajo vacío, dando un sólido oscuro.

Este sólido se disolvió parcialmente en N,N-dimetilformamida purificada (50 ml), y la mezcla resultante se trató con una solución de (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-

20 α -(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido / cef-3-em-4-carboxilato potásico (9,24 g, 20 mmoles) en N,N-dimetilformamida purificada (50 ml).

La c.c.d. tras aprox. 10 minutos indicó la ausencia de material de partida de cefalosporina, de manera que

25 al cabo de 20 minutos la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2N (1 litro), dando un precipitado pardo que se disolvió por adición de acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica oscura se separó y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y solución de metanисульфито sódico (500 ml) (esto dió una

30

1 capa orgánica amarilla pálida,) y se evaporó bajo vacío, dan-
do un aceite pardo viscoso que cristalizó a sólido amarillo
pálido. La trituración de este sólido con éter diisopropíli-
co (150 ml) dió un sólido pálido que se separó por filtra-
5 ción y se lavó con éter diisopropílico nuevo y se secó bajo
vacío, dando el éster del título (7,00 g) como polvo blanco,
p.f. 170 a 174°C (desc.); $n_D^{20} +49^\circ$ (c 1,0, SODM), $\lambda_{\text{máx}}$
(EtOH) 276 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 378, ϵ 19.300). (Hallado: C, 47,4; H,
4,5; N, 10,7; S, 6,4. $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ (510,48) requiere C,
10 47,05; H, 4,3; N, 11,0; S, 6,3%).

Los datos de r.m.n. e infrarrojo se muestran en
la Tabla 1 más adelante.

Preparación de materiales de partida:

Preparación 1

Isobutirato de clorometilo

15 Se añadió cloruro de 2-metilpropanoilo (10,2 g) a
paraformaldehído (1,86 g, 56 mmoles) que contenía un poco
de cloruro de cinc, y la mezcla se calentó a reflujo duran-
te 40 minutos. Durante este tiempo se disolvió el parafor-
maldehído y la mezcla se volvió parda. El líquido que sobre
20 nadaba se decantó del cloruro de cinc, y la destilación pro-
porcionó el éster del título (3,45 g), p.eb. 45 a 56°C/40
mm, que se caracterizó por sus espectros de rnm ($CDCl_3$) e
infrarrojo ($CHBr_3$).

Preparación 2

3-metilbutanoato de bromometilo

25 Se añadió bromuro de 3-metilbutanoilo (3,48 g,
21 mmoles) a paraformaldehído (630 mg) 21 mmoles), y la mez-
cla se trató a reflujo durante 15 minutos, durante el cual
30 tiempo se disolvió el paraformaldehído. El líquido pardo

1 pálido resultante se destiló bajo presión reducida; dando
el éster del título (1,89 g) como líquido incoloro, p. eb.
80 a 82°C/37 mm, que se caracterizó por sus espectros de rnm
(CDCl₃) e infrarrojo (CHBr₃).

5 Ejemplo 4

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiimi-
noacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de isobutiriloximetilo

Se mezcló isobutirato de clorometilo (2,04 g, 15
10 mmoles) en acetona (45 ml) con yoduro sódico (6,75 g, 45
mmoles), y la mezcla se trató a reflujo durante 30 minutos.
La evaporación bajo vacío dió el éster de yodometilo (3,95
g) como aceite rojo oscuro. Se añadió sal potásica del áci-
do (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxi-
15 iminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (5,52 g, 12 mmoles) a
una solución del anterior éster de yodometilo (3,9 g) en
N,N-dimetilformamida pura (35 ml), produciendo una solución
oscura. Tras 20 minutos la mezcla de reacción se vertió en
20 ácido clorhídrico 2N (350 ml), dando un sólido amarillo que
se disolvió por adición de acetato de etilo (350 ml). La
fase orgánica se separó y lavó con solución saturada de bi-
carbonato sódico (350 ml), solución de metabisulfito sódico
(350 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de mag-
nesio y se evaporó bajo vacío, dando una espuma amarilla.
25 La espuma se trituroó con éter diisopropílico (50 ml), se
filtró y se lavó con éter diisopropílico nuevo, y se secó,
dando el compuesto del título (5,344 g) como polvo amarillo.
p.f. 67 a 74°C; $[\alpha]_D^{22} +37^\circ$ (c 1,0, SODM); $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 277
nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 362; ϵ 18.985). (Hallado: C, 47,9; H, 4,9; N, 10,15
30 S, 6,0. C₂₁H₂₄N₄O₁₀S (524,5) requiere: C, 48,1; H, 4,6; N,

10,7; S, 6,1%).

Los datos de rnm e infrarrojo se muestran en la Tabla 1 más adelante.

5 Ejemplo 5

(6R,7R)-3-carbamiloioximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de isovaleriloximetilo

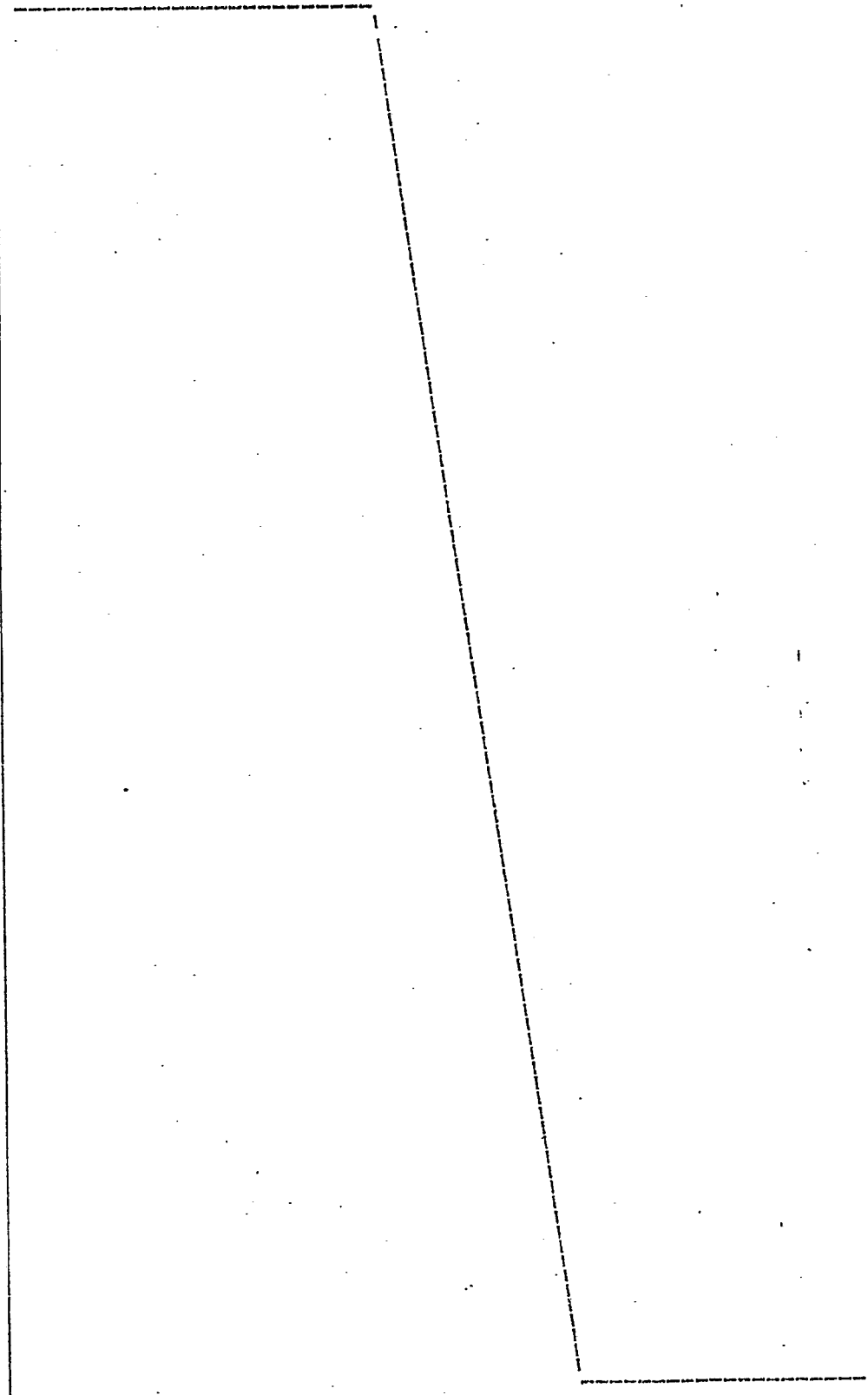
Se añadió 3-metilbutanoato de bromometilo (1,328 g, 6,7 mmoles) a una solución de sal potásica de ácido (6R, 7R)-3-carbamiloioximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (2,772 g, 6 mmoles) en N,N-dimetilformamida purificada (18 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 15 minutos, y luego se trabajó como se ha descrito en el Ejemplo 4, dando el compuesto del título (2,809 g) ligeramente impuro.

Una porción (2,75 g) del compuesto del título se sometió a cromatografía en columna (sobre Kieselgel 60, 60 g); la elución fué con cloroformo: acetona (7:1). Las fracciones deseadas se combinaron y evaporaron bajo vacío, produciendo una espuma amarilla pálida que, por trituración con éter diisopropílico, proporcionó un sólido blanco que se filtró y lavó con éter diisopropílico, proporcionó un sólido blanco que se filtró y lavó con éter diisopropílico de nueva aportación y se secó bajo vacío, dando el compuesto del título (2,095 g) puro, como polvo blanco, p.f. 66 a 73°C; $[\alpha]_D^{21} +74,5^{\circ}$ (c 1,0, SODM); $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 277,5 nm ($\epsilon_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 348; ϵ 18.740); (Hallado: C, 47,7; H, 4,9; N, 10,0; S, 5,8. $C_{22}H_{26}N_4O_{10}S$ (538,5) requiere C, 49,05; H, 4,9; N, 10,4; S, 5,95%).

Los datos de rnm e infrarrojo se muestran en la

1 siguiente Tabla 1.

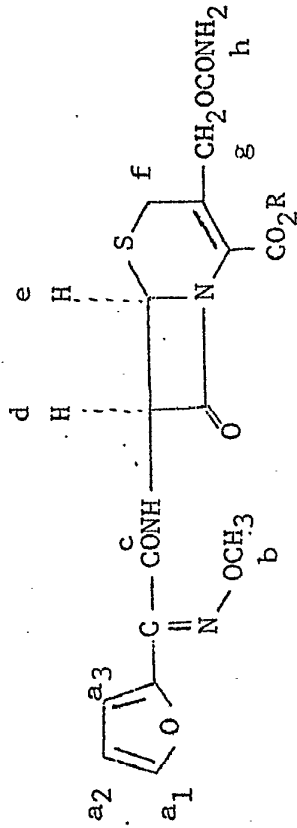
5
10
15
20
25
30



30 25 20 15 10 5

TABLA 1

Propiedades físicas de los productos de los Ejemplos 1-5



Ejemplo nº.	Disolvente	τ (100 MHz; JHz)								R	Asignaciones a R τ
		a ₁ , 2, 3	b	c	d	e	f	g	h		
1	SODM-d ₆	2, 16 (m) 3, 29 (m)	6, 09	0, 20 (dd) (d9)	4, 16 (dd) 9, 5	4, 74 d(5)	6, 27 6, 48 (J 18)	5, 10 5, 39 (J 13)	3, 36	-CH ₂ OC(=O)CH ₃	i 4, 11 j 4, 19 (m) j 7, 90 (s)
2	SODM-d ₆	2, 18 (s) 3, 2 a. 3, 5 (m)	6, 10	0, 24 (dd) (d8)	4, 08 (dd)	4, 75 (dd) (d5)	6, 40	5, 12 5, 40 (J 14)	oscurecido por a ₂ y a ₃	-CH ₂ OC(=O)CH ₂ CH ₃	i 4, 08 j 7, 54 (q7) k 8, 92 (t7)

TABLA I (continuación)

Ejempl no.	Disol- vente	τ (100 MHz; JHz)										R	Asignaciones a R τ
		a ₁ , 2, 3	b	c	d	e	f	g	h				
3	SODM-d ₆	2, 20 (m) 3, 35 (m)	6, 12	0, 24 (d8)	4, 15 (m)	4, 77 (d5)	6, 28 6, 48 (J18)	5, 15 5, 44 (J13)	3, 40		0 " -CH ₂ OCCH ₂ CH ₃ i j k	i 4, 15 (m) j 7, 60 (q8) k 8, 96 (t8)	
4	SODM-d ₆	2, 16 (m) 3, 2 a 3, 4 (m)	6, 10	0, 21 (d9)	4, 13 (dd 9, 5)	4, 74 (d5)	6, 38 (s)	5, 11 5, 39 (J12)	3, 38		0 " -CH ₂ OCCH ₂ CH ₃ i j k	i 4, 07 4, 17 J=6 j 7, 38 (m) k 8, 87 (d7)	
5	SODM-d ₆ CDCl ₃	2, 10 3, 2 a 3, 4 (m)	6, 07	0, 16 (d9)	4, 08 (dd 9, 5)	4, 70 (d5)	6, 24 6, 46 (J18)	5, 07 5, 35 (J12)	3, 36		0 " -CH ₂ OCCH ₂ CH ₃ i j k	i 4, 05 4, 13 J=6 j 7, 70 (d7) k 7, 96 (m) l 9, 05 (d7)	

60 25 20 5 10 5 1

TABLA I (continuación)

Ejemplio nº.	Disolvente	ν_{\max} (cm ⁻¹)				
		NH ₂ y NH	β -lactama	CO ₂ R	COONH ₂	CONH
1	Kujol	3452 3420	1780	1730	1708	1660 1528
2	CHBr ₃	3565 3440	1786	1756 1740	oscurecida	1692 1520
3	CHBr ₃	3500 3390	1785	1745 1730	oscurecida	1680 1530
4	CHBr ₃	3510 3390	1778	1740 1730	1720 1576	1680 1512
5	CHBr ₃	3530 3400	1784	1754 1730	1730 1582	1684 1520

1 Ejemplo ATabletaComposición:

5	(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-	
	-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato	
	de acetoximetilo (micronizado)	292,5 mg
	Almidón glicolato sódico (Primojel)	7,0 mg
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	48,75 mg
	Estearato de magnesio	1,75 mg
10	Peso total	350,0 mg

Método de preparación

15 El estearato de magnesio se mezcla con el ingrediente activo, y se preparan discos de tableta por compresión directa. Los discos se deshacen a través de mallas de 1,68 mm, 1,19 mm y 0,841 mm de abertura, consecutivamente, y los gránulos se mezclan con el almidón glicolato sódico y la celulosa microcristalina. La mezcla se comprime en pun-

20 zones cóncavas normales de 10,5 mm de diámetro, hasta un peso de tableta de 350 mg. Las tabletas se pueden revestir con película, por el método del disolvente acuoso u orgánico, usando derivados de celulosa con plastificante y materia colorante.

25 Como alternativa a la etapa preliminar de formación de discos, el ingrediente activo se puede hacer denso por compactación en rodillo.

Ejemplo B

30 Polvo para suspensión oral (en bolsita)

Composición (por bolsita)

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-
-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxila
to de acetoximetilo (molido) 292,5 mg

5 Carboximetilcelulosa sódica (baja viscosidad) 90 mg

Amarillo Sunset FCF 5 mg

Sabor de naranja secado por pulverización 150 mg

Azúcar de molde 2,2 g

Método de preparación

10 Los ingredientes activos se molieron (usando un
molino de energía por fluido) y se mezclaron íntimamente con
la carboximetilcelulosa sódica, el ingrediente de sabor y
el agente colorante. Esta mezcla se siguió mezclando luego
15 con el azúcar de molde, añadiendo esta última en dos etapas.
El peso requerido se transfirió a una bolsa de papel/alumi
nio/polietileno, y se soldó por calor. El contenido de ca-
da bolsa estaba destinado a ser constituido en aproximada-
mente 15 ml de agua poco antes de la administración.

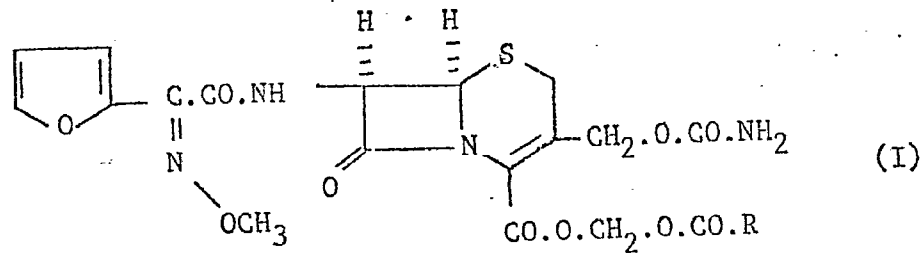
REIVINDICACIONES

25

30 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:

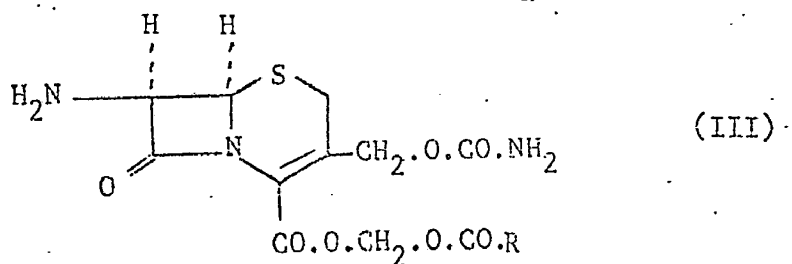
1ª.- Procedimiento para preparar derivados de cefalosporina de fórmula general:



(donde R es un grupo alcoholo primario o secundario que contiene 1 a 4 átomos de carbono), caracterizado porque (A) se hace reaccionar ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-
 -[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (es decir, cefuroxima), o una sal del mismo, con un haloéster de fórmula:



(donde R es como se ha definido antes, y X es halógeno), o (B) se acila un compuesto de fórmula:



1 (donde R es como se ha definido antes), o una sal de adición de ácido o un derivado de N-sililo del mismo, con ácido (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético o un derivado reactivo del mismo.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar cefuroxima, o una sal de la misma, con un haloéster de fórmula (II), donde X es cloro, bromo o yodo.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de metal alcalino o de onio de cefuroxima con dicho haloéster de fórmula (II).

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar cefuroxima con dicho haloéster de fórmula (II) en presencia de una base.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula (I) donde R es un grupo metilo o etilo.

20 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula (I) donde R es un grupo alcoholilo primario o secundario que contiene 3 ó 4 átomos de carbono.

7ª.- Procedimiento para preparar derivados de cefalosporina.

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

Esta Memoria consta de veintiséis hojas escri-

1 tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.MAR.1977

P.A. Oscar de Elizaburu
Por Poder



5

10

15

20

25

30
EBL