



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11	NUMERO	468738	10 A 1
	21	FECHA DE PRESENTACION	12 Abril 1.978	

PATENTE DE INVENCION 20 DIC. 1978

DIVISIONAL DE LA PATENTE N° 456.083 DE 18 DE FEBRERO DE 1.977.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
660.197	20-2-76	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7D	456.083

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206, ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)
David Kent Herron, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

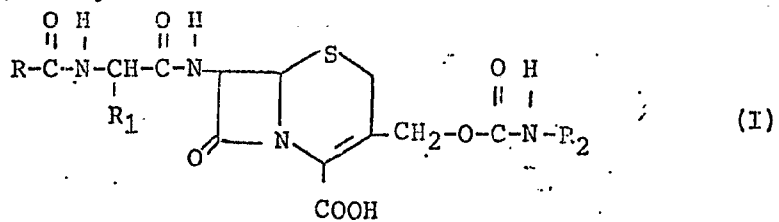
POOR
QUALITY

1 Se han descrito algunos compuestos de cefalosporina
que contienen un sustituyente ureido o ureido sustituido en
la posición alfa de la cadena lateral 7-acilamido. Por ejem-
5 plo, en la patente estadounidense 3.673.183, patente belga
835.238 y patente británica 1.337.000, se describen ácidos
 α -ureidocefalosporánicos. Los ésteres aciloximetílicos de
las α -ureidociclohexadienilacetamidocefalosporinas han sido
descritos en la patente estadounidense 3.708.479 y estos
ésteres de la α -aminobencilpenicilina están descritos en la
10 patente estadounidense 3.697.507. Análogamente, las penici-
linas y cefalosporinas con una cadena lateral α -(3-imidoil-
ureido)arilacetamido están descritas en las patentes estado-
unidenses 3.634.405 y 3.646.024, respectivamente. Los ácidos
15 7-(α -3-acilureidofenil) o tienil(acetamido)cefalosporánicos
están descritos en la patente estadounidense 3.637.949. Asi-
mismo, en la solicitud de patente holandesa publicada número
74/07815 se describen ciertos compuestos de 7- α -acilureido-
fenilacetamidocefalosporina con un grupo acetoximetilo, un
grupo 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiométilo, un grupo 2-metil-
20 1,3,4-tiadiazol-5-iltiométilo y algunos otros grupos en la
posición 3.

 La clase de antibióticos denominada cefalosporinas
ha conseguido una gran aceptación en el tratamiento de las
25 enfermedades infecciosas. Aunque se reconoce que los antibió-
ticos cefalosporánicos presentan un amplio espectro de acti-
vidad, ciertos microorganismos del tipo Gram-negativos son
difíciles de controlar. Por consiguiente, se continúan los
trabajos de investigación para poner a punto antibióticos
cefalosporánicos útiles en el control de organismos Gram-
30 negativos como Pseudomonas, Serratia y Klebsiella.

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevos antibióticos del tipo de cefalospo-
rina, con una mayor actividad contra los microorganismos
Gram-negativos. En especial, esta invención se refiere a un
5 procedimiento para la preparación de nuevas cefalosporinas
sustituídas en la posición 7 con un grupo arilacetamido que
contiene un sustituyente α -ureido sustituido y en la posi-
ción 3 con un sustituyente carbamoiloximetilo.

10 El procedimiento de preparación de los nuevos com-
puestos antibióticos cefalosporínicos de la siguiente fórmu-
la estructural:



donde

R es un grupo ureido sustituido de fórmula

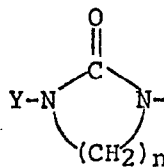


donde

R'' es hidrógeno o metilo y.

R''' es alquilo C₁-C₃, alilo, fenilo, bencilo o furfuri-
25 lo o.

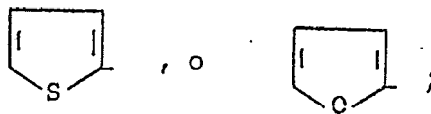
R es un grupo ureido cíclico de fórmula:



1 donde

Y es alcanoilo C₂-C₄ o alquilsulfonilo C₁-C₃ y n es 2 o 3;

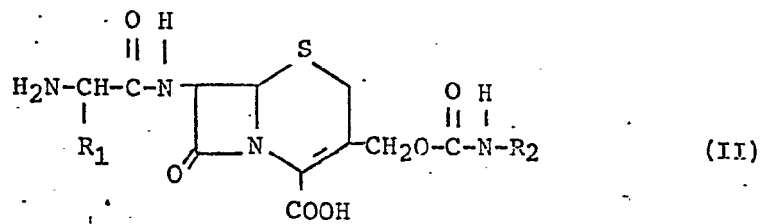
5 R₁ es fenilo, fenilo sustituido con alquilo inferior (C₁-C₄); alcoxi inferior (C₁-C₄), halógeno, hidroxilo o nitro;



10 R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

con la condición de que R₂ solamente puede ser hidrógeno cuando R'' es hidrógeno y R puede ser un grupo ureido cíclico solamente cuando R₂ es alquilo C₁-C₃; y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; se caracteriza por la acilación del grupo α-amino de la cadena lateral de la posición 7 de un compuesto de fórmula general:

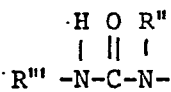
15



20

donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, con uno de los siguientes compuestos:

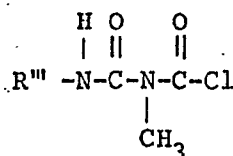
25 (A) cuando R es un grupo ureido sustituido de fórmula:



donde R'' y R''' son los definidos anteriormente, por reacción con un cloruro de N-metilcarbamoilo de fórmula:

30

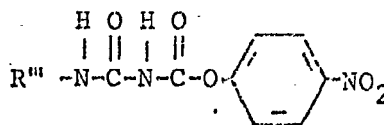
1



5

donde R''' es el definido anteriormente, para formar los compuestos de fórmula I donde R es un grupo ureido sustituido, R'' es metilo y R₂ es alquilo C₁-C₃; o por reacción con un p-nitrofenilcarbamato de fórmula:

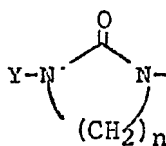
10



donde R''' es el definido anteriormente, para dar los compuestos de fórmula I donde R es un grupo ureido sustituido y R'' es hidrógeno; o

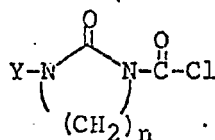
15

(B) cuando R es un grupo ureido cíclico de fórmula:



20

donde Y y n son los definidos anteriormente, por reacción con un cloruro de ureido (cíclico) carbamóilo de fórmula:



25

donde Y y n son los definidos anteriormente, para dar los compuestos de fórmula I donde R es un grupo ureido cíclico y R₂ es alquilo C₁-C₃.

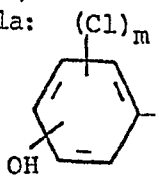
30

En la descripción anterior de los compuestos de fórmula I, el término "alquilo C₁-C₄" se refiere a grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo; "alcoxi inferior (C₁-C₄)" se refiere a grupos como metoxi, etoxi, isopropoxi y n-butoxi y "halógeno" se refiere

1 a. flúor, cloro o bromo. Entre los grupos fenilo sustituidos
ilustrativos de los definidos anteriormente se encuentran, por
ejemplo, los grupos fenilo sustituidos con alquilo inferior
(C₁-C₄), tales como 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfeni-
5 lo, 4-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-n-butilfenilo, 3,4-dimetil-
fenilo, mesitilo y 3-metil-4-etilfenilo; los grupos fenilo
sustituidos con alcoxi inferior, tales como 4-metoxifenilo, 2-
metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3,4-dime-
10 toxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-metoxi-4-etoxife-
nilo y 4-n-butoxifenilo; entre los grupos halofenilos se en-
cuentran, por ejemplo, los grupos 2-clorofenilo, 3-clorofe-
nilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-fluorfenilo, 3,4-diclo-
rofenilo y 2,4-diclorofenilo; los grupos nitrofenilo son los
15 grupos o, m y p-nitrofenilo; el término hidroxifenilo se re-
fiere a grupos como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidro-
xifenilo y 3,4-dihidroxifenilo; y los grupos fenilo susti-
tuidos donde hay presentes diferentes sustituyentes tales
como 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-metoxi-
3-hidroxifenilo y 4-cloro-3-metoxifenilo.

20 El término "alquilsulfonilo C₁-C₃" se refiere a metil-
sulfonilo, etilsulfonilo y n-propilsulfonilo.

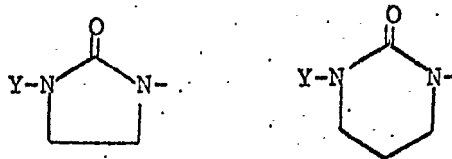
Los grupos fenilo sustituidos representados por R₁ en
la fórmula anterior, preferidos, son los grupos hidroxifenilo
25 y clorohidroxifenilo. Son ilustrativos de los grupos fenilo sus-
tituidos preferidos de fórmula:



30 los grupos o-, m- y p-hidroxifenilo; donde m es 0, 1 ó 2, los
grupos monocloro-monohidroxi-fenilo como 2-cloro-4-hidroxife-

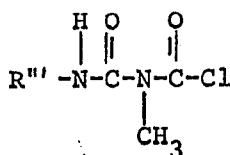
1 nilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-cloro-3-hidroxifenilo, 4-cloro-2-hidroxifenilo y los grupos dicloro-monohidroxi-fenilo tal como 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo.

5 El grupo ureido cíclico representado por R en la fórmula anterior es el grupo de cinco miembros imidazolidin-2-on-1-ilo (n = 2) del grupo de seis miembros hexahidropirimidin-2-on-1-ilo, que son representados respectivamente por las siguientes fórmulas



donde Y es H, alquilsulfonilo C₁-C₃ y alcanóilo C₂-C₄.

15 Los cloruros de carbamoilo se preparan por reacción de la urea 1,3-disustituída con fosgeno, en un disolvente inerte y seco, por ejemplo dicloroetano, diclorometano o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en frío, a una temperatura de unos 0°C. Cuando la urea de partida es asimétrica, por ejemplo cuando R''' es un grupo distinto de metilo, la urea asimétrica es capaz de formar dos cloruros de carbamoilo por reacción con fosgeno. El cloruro de N-metil carbamoilo deseado de fórmula:



25 puede ser separado del isómero indeseado por cristalización fraccionada a partir de mezclas de disolventes polares y no polares, tales como mezclas de éter dietílico y éter de petróleo o acetona y acetato de etilo y hexano o éter de petróleo.

30 Como ejemplos de los cloruros de carbamoilo antes

1 definidos citaremos el cloruro de N-metilaminocarbonil-N-metil
carbamóilo, cloruro de N-fenilaminocarbonil-N-metilcarbamóilo,
cloruro de N-furfurilaminocarbonil-N-metilcarbamóilo, cloruro
5 de N-bencilaminocarbonil-N-metilcarbamóilo, cloruro de N-alil-
aminocarbonil-N-metilcarbamóilo y cloruro de N-etilaminocarbo-
nil-N-metilcarbamóilo.

Los p-nitrofenilcarbamatos de la parte (B) se pre-
paran por reacción de la urea 3-disustituída de fórmula:

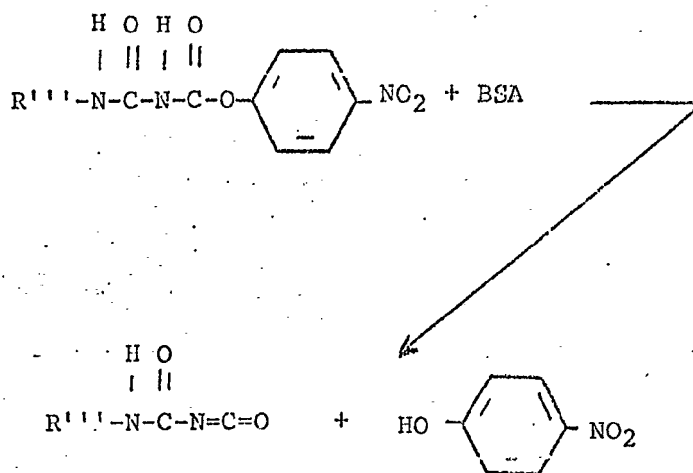


con cloroformiato de p-nitrofenilo. La reacción de la urea
con el cloroformiato se lleva a cabo en un disolvente inerte
por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura de unos 0°C.

15 La urea monosustituída representada puede reaccio-
nar con el cloroformiato para formar p-nitrofenilcarbamatos
isoméricos, ya que ambos nitrógenos de la urea están disponi-
bles para reaccionar con el cloroformiato. El carbamato de-
seado se forma por acilación del nitrógeno N₁ (no sustituido)
20 de la urea, mientras que el carbamato indeseado se forma por
acilación del nitrógeno N₃ (sustituido) de la urea. Comúnmen-
te, los dos productos se forman en cantidades aproximadamente
iguales.

25 El carbamato de p-nitrofenilo deseado puede ser con-
vertido en el correspondiente isocianato por tratamiento con
un agente sililante tal como bis(trimetilsilil)acetamida o
una mono(trimetilsilil)acetamida. El isómero indeseado, es
decir, el formado por reacción sobre el nitrógeno que lleva
el grupo sustituyente, es incapaz de formar un isocianato con
30 un agente sililante. Por consiguiente, se aprovecha esta for-

1 mación selectiva de un isocianato a partir del éster carbámi-
co para obtener el producto de acilación deseado por reacción
con el material de partida de fórmula II. La reacción de los
ésteres p-nitrofenilcarbámicos con agentes sililantes ha sido
5 anteriormente descrita en Angew.Chem.Int.Ed., XVII (1968), 941
y está ilustrada en el siguiente esquema de reacción:



20 Como ya se ha indicado anteriormente, el isómero
indeseado, es decir, el carbamato preparado por reacción del
cloroformiato con el nitrógeno que lleva el sustituyente
R''' es incapaz de formar un isocianato con un agente sili-
lante. Por consiguiente, en la preparación de un compuesto
de fórmula I, la mezcla de carbamatos de p-nitrofenilo puede
25 hacerse reaccionar in situ con un agente sililante, convir-
tiendo así el isómero deseado en el isocianato. Después el
isocianato reacciona con el grupo α-amino del material de
partida de fórmula II para dar el producto deseado. Por con-
siguiente, en la acilación de una 7-glicilamidocefalosporina
30 de fórmula II, se utiliza convenientemente la mezcla de los

1 dos carbamatos obtenidos en la forma antes descrita. La reac-
ción de acilación se lleva a cabo en un disolvente inerte,
en condiciones esencialmente anhidras, en presencia de un ex-
ceso de un agente sililante tal como BSA o MSA.

5 Para ilustrar la preparación de un compuesto de fór-
mula I donde R es un grupo ureido sustituido donde R" es hidró-
geno y R'" es metilo, se suspende el ácido 7-(D- α -amino- α -fe-
nilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico en
10 acetonitrilo seco y se añade un exceso de BSA. A la solu-
ción que contiene exceso de BSA se agrega una mezcla de los
carbamatos de p-nitrofenilo isoméricos, obtenida por reac-
ción de la N-metilurea con el cloroformiato de p-nitrofe-
nilo. Después la mezcla de reacción se agita entre 1 y 3 ho-
ras, a continuación se diluye con un alcohol, como alcohol
15 metílico o etílico, para efectuar la descomposición de cual-
quier exceso de isocianato y después se evapora a sequedad
a vacío. La mezcla producto de reacción residual se recoge
en un disolvente orgánico como acetato de etilo y se filtra
para separar los subproductos insolubles. El filtrado se
20 evapora para dar el producto ácido 7-(D- α -(3-metilcarbamoil-
1-ureido)- α -fenilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-
carboxílico como residuo sólido. El producto puede ser puri-
ficado por recristalización o trituración con un disolvente
orgánico.

25 Son ejemplos de los carbamatos de p-nitrofenilo
útiles en la preparación de los compuestos de fórmula I don-
de R" es hidrógeno, los siguientes: N-(metilcarbamoil)carba-
mato de p-nitrofenilo, N-(etilcarbamoil)carbamato de p-ni-
trofenilo, N-(alilcarbamoil)carbamato de p-nitrofenilo, N-
30

1 (fenilcarbamoil)carbamato de p-nitrofenilo, N-(bencilcar-
bamoil)carbamato de p-nitrofenilo y N-(furfurilcarbamoil)car-
bamoil)carbamato de p-nitrofenilo.

5 Los compuestos de fórmula I donde R es un grupo
ureido cíclico se preparan por acilación del material de
partida de fórmula II con un cloruro de ureido(cíclico)car-
bamoilo de la parte (C) anterior. La acilación se realiza si-
guiendo los procedimientos y empleando las condiciones antes
10 descritos para la acilación con los cloruros de carbamoilo
acíclicos.

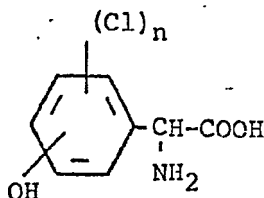
Los cloruros de ureido(cíclico)carbamoilo de la
fórmula anterior, donde X y n son los definidos anterior-
mente, se preparan por reacción de la imidazolidin-2-ona
15 (n = 2) o de la hexahidropirimidin-2-ona (n = 3), sustituí-
das (Y = alcanóilo C₂-C₄ o alquilsulfonilo C₁-C₃) o no sus-
tituídas (Y = H), con fosgeno en un disolvente inerte, en
condiciones esencialmente anhidras, a una temperatura de
unos 0 a 10°C.

20 Preparación de los materiales de partida

Los ácidos 7-(α-amino-α-arilacetamido)-3-carbamoil-
oximetil-3-cefem-4-carboxílicos, representados por la fór-
mula II donde R₂ es hidrógeno, pueden ser preparados por el
método descrito por Webber en la patente estadounidense
25 n° 3.905.963. Alternativamente, pueden ser preparados por
acilación del ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-
carboxílico obtenido como sigue. El ácido 7-aminocefalospo-
ránico (7-ACA) se hace reaccionar primero con el anhídrido
mixto de ácido acético y ácido fórmico para formar el deri-
30 vado 7-β-formamido (N-formilo). El derivado 7-β-formamido

1 es después desacilado, por ejemplo con la desacilasa produ-
cida por el Bacillus subtilis o por hidrólisis química, para
formar el ácido 7-β-formamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-car-
boxílico. El producto desacetil-7-β-formamido es después
5 O-acilado con isocianato de tricloroacetilo para formar el
intermediario, ácido 7-β-formamido-3-(N-tricloroacetilcarba-
moiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico. Este intermediario se
hidroliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico pa-
ra efectuar la hidrólisis del grupo N-tricloroacetilo de la
10 posición 3' y formar el ácido 7-β-formamido-3-carbamoi-
loximetil-3-cefem-4-carboxílico. El grupo N-formilo es después
hidrolizado con ácido clorhídrico en metanol, para dar el
ácido 7-amino-3-carbamoi-
loximetil-3-cefem-4-carboxílico.

15 La acilación del grupo 7-amino del compuesto de
núcleo 3-carbamoi-
loximetilo anterior para obtener un com-
puesto de fórmula II se realiza por procesos convencionales
de N-acilación con una arilglicina protegida en el grupo
amino. Por ejemplo, el grupo amino de la fenilglicina o de
20 una fenilglicina sustituida representada por la fórmula:

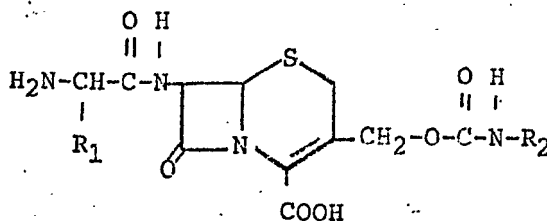


25 se protege primero con uno de los grupos protectores del
amino comúnmente utilizado, como los que forman uretanos,
por ejemplo los grupos t-butiloxicarbonilo, p-nitrobencil-
oxicarbonilo, y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, o por forma-
30 ción de una enamina, por ejemplo con acetoacetato de etilo,

1 acetoacetato de metilo o acetilacetona o, alternativamente,
el grupo amino puede ser protegido mediante la formación de
sal, por ejemplo formando el hidrocloruro de la fenil-, fe-
5 nil sustituido-, tienil- o furil-glicina. La arilglicina
protegida en el grupo amino se convierte después en un deri-
vado reactivo de ácido carboxílico para ser utilizado en la
acilación del compuesto de núcleo 7-amino. Pueden utilizarse
10 los derivados reactivos de ácido carboxílico como el cloru-
ro de ácido, la azida, un anhídrido o un éster activo, por
ejemplo el éster activo formado por cloroformiato de etilo,
para acilar el núcleo del ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil
(o alquil (C₁-C₃)carbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.
Después de la acilación, se separa el grupo protector del
15 amino para formar el material de partida de fórmula II.

Las arilglicilamido-cefalosporinas representativas
de fórmula II que son materiales de partida útiles para la
preparación de los compuestos de esta invención se encuentran
20 en la siguiente Tabla I.

TABLA I



20

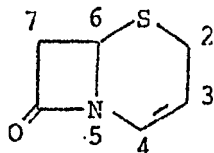
25

30

	R_1	R_2
1	fenilo	H
	4-hidroxifenilo	H
	idem	CH ₃
5	3-hidroxifenilo	H
	idem	CH ₃
	4-cloro-3-hidroxifenilo	H
	idem	C ₂ H ₅
	3,5-dicloro-4-hidroxifenilo	H
10	idem	CH ₃
	3-clorofenilo	H
	idem	n-C ₃ H ₇
	4-clorofenilo	CH ₃
	idem	H
15	fenilo	CH ₃
	idem	n-C ₃ H ₇
	fenilo	iso-C ₃ H ₇
	2-hidroxifenilo	H
20	2-clorofenilo	H
	3,4-diclorofenilo	H
	3-hidroxi-4-clorofenilo	CH ₃
	2-tienilo	H
	idem	CH ₃
25	2-furilo	H
	idem	CH ₃
	idem	C ₂ H ₅

Los compuestos de cefalosporina aquí descritos se denominan de acuerdo con el sistema de nomenclatura de las cefamas que emplea el sistema cíclico básico de cefema

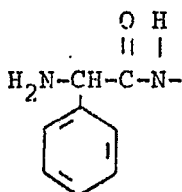
1
constituído por un anillo de β-lactama fusionado a un anillo de dihidrotiazina de 6 miembros.



5
3-cefem o cef-3-em

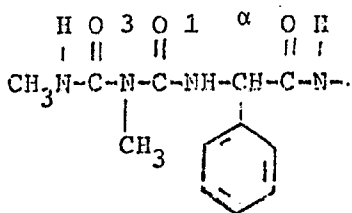
El grupo 7-acilamido unido al anillo de β-lactama se denomina aquí de la siguiente forma, ilustrada con R₁ = fenilo en la cadena lateral:

10



"fenilglicilamido" o α-amino-α-fenilacetamido

15

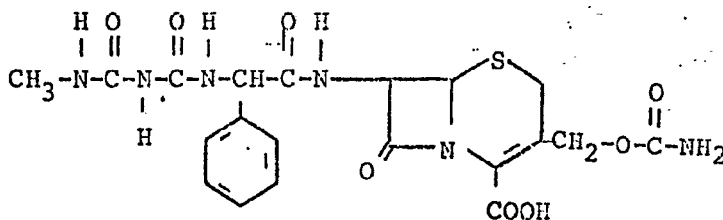


20

"7-[α-(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)-α-fenilacetamido]-"

La letra "α" se refiere al átomo de carbono del grupo acetamido al que está unido el grupo fenilo, mientras que los números se refieren a los átomos de nitrógeno en el radical urea indicado. Por consiguiente, la siguiente fórmula estructural que representa un compuesto de la invención:

25



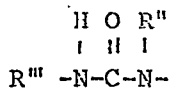
30

1 se denomina ácido 7-{ α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

Alternativamente, el compuesto anterior puede ser nombrado formalmente como un éster de ácido carbámico, como sigue: carbamato (éster) de ácido 3-(hidroximetil)-7-{2-{(3-metilcarbamoil)ureido}-2-fenilacetamido}-3-cefem-4-carboxílico.

El átomo de carbono de la cadena lateral 7-amilglicilamido es asimétrico y conserva su configuración inicial cuando es acilado para formar los compuestos ureido sustituido de fórmula I. Los compuestos preferidos de fórmula I se preparan con la D-amilglicilamidocefalosporina.

Son ejemplos de compuestos de fórmula I, representados por la fórmula I donde R es un grupo ureido sustituido



los siguientes:

20 ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

25 ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(3-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

30 ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(3,5-di-

- 1 cloro-4-hidroxifenil)acetamido} -3- (N-metilcarbamoiloxi-
metil)-3-cefem-4-carboxílico
- ácido 7-{D- α - (3-metilcarbamoil-1-ureido)- α - (2-tienil)acetami-
do} -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico
- 5 ácido 7-{D- α - (3-metilcarbamoil-1-ureido)- α - (2-furil)acetami-
do} -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-{D- α - (3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-
3- (N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico
- 10 ácido 7-{D- α - (3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilace-
tamido} -3- (N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico
- ácido 7-{D- α - (3-etilcarbamoil-1-ureido)- α - (4-clorofenil)ace-
tamido} -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico
- 15 ácido 7-{D- α - (3-metilcarbamoil-1-ureido)- α - (2-tienil)aceta-
mido} -3- (N-n-propilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carbo-
xílico
- ácido 7-{D- α - (3-n-propilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetami-
do} -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico
- 20 ácido 7-{D- α - (3-metilcarbamoil-1-ureido)- α - (4-hidroxifenil)
acetamido} -3- (N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-car-
boxílico
- ácido 7-{D- α - (3-metilcarbamoil-1-ureido)- α - (2-furil)aceta-
mido} -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y
- 25 ácido 7-{D- α - (3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α - (3,4-
diclorofenil)acetamido} -3- (N-metilcarbamoiloximetil)-3-
cefem-4-carboxílico.

Otros ejemplos de compuestos de fórmula I donde R es un grupo ureido sustituido son los siguientes:

- 30 ácido 7-{D- α - (3-alilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-
3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

1 ácido 7-{D- α -(3-fenilcarbamoil-1-ureido)- α -(3-cloro-4-hidro-
xifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carbo-
xílico

5 ácido 7-{D- α -(3-bencilcarbamoil-1-ureido)- α -(2-furil)aceta-
mido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y

ácido 7-{D- α -(3-furfurilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenil-
acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carbo-
xílico.

10 Son ejemplos de compuestos de fórmula I donde R es un
grupo ureido cíclico los siguientes:

ácido 7-{D- α -(imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)- α -fenil
acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-car-
boxílico

15 ácido 7-{D- α -(3-acetil)imidazolidin-2-on-1-il-carbonilami-
no}- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloxi-
metil)-3-cefem-4-carboxílico

20 ácido 7-{D- α -(3-(metilsulfonil)imidazolidin-2-on-1-il-carbo-
nilamino)- α -(2-tienil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloxi-
metil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(hexahidropirimidin-2-on-1-il-carbonilamino)-
 α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-
carboxílico

25 ácido 7-{D- α -(imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)- α -(3-
cloro-4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloxi-
metil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-(propionil)imidazolidin-2-on-1-il-carbonil-
amino)- α -(3-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoil-
oximetil)-3-cefem-4-carboxílico

30 ácido 7-{D- α -(3-(metilsulfonil)hexahidropirimidin-2-on-1-il-

1 carbonilamino} - α -fenilacetamido} -3-(N-metilcarbamoiloxi-
metil)-3-cefem-4-carboxílico

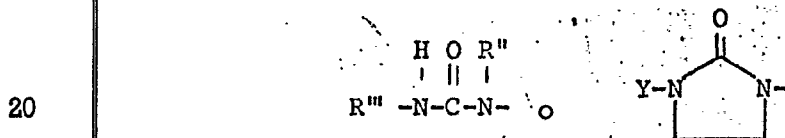
5 ácido 7-{D- α -(imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)- α -(3,4-
diclorofenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-
cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -hexahidropirimidin-2-on-1-il-carbonilamino}- α -
fenilacetamido}-3-(N-propilcarbamoiloximetil)-3-cefem-
4-carboxílico

10 ácido 7-{D- α -{3-(acetil) hexahidropirimidin-2-on-1-ilcarbani-
lamino}- α -(2-tienil)-acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloxi-
metil)-3-cefem-4-carboxílico y

ácido 7-{D- α -imidazolidin-2-on-1-ilcarbonilamino)- α -(2-furil)
acetamido -3-(N-etilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carbo-
xílico.

15 Un grupo preferido de compuestos son los representados
por la fórmula I cuando R es un grupo "ureido sustituido" o
el grupo "ureido cíclico"



donde R''' es metilo o fenilo; R'' es metilo o hidrógeno; R₁ es
fenilo, tienilo o el grupo fenilo sustituido preferido



R₂ es metilo e y es hidrógeno o metilsulfonilo. Son ejemplos
de este grupo preferido los siguientes:

30 ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenil-
acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carbo-

1 xílico
ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(2-tienil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

5 ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-fenilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

10 ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

15 ácido 7-{D- α -(3-(metilsulfonyl)imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- α -(3-(metilsulfonyl)imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

20 ácido 7-{D- α -(3-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

25 ácido 7-{D- α -(3-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)- α -(2-tienil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico y

ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

30 Los compuestos antibióticos de cefalosporina de fórmula I forman sales con las bases farmacéuticamente aceptables, tales como los carbonatos y bicarbonatos de metales

1 alcalinos, por ejemplo carbonato sódico, bicarbonato sódico,
co, carbonato potásico y carbonato de litio. Las sales amíni-
cas de los antibióticos se forman con las aminas orgánicas
5 como bencilamina, dibencilamina, ciclohexilamina, di-n-bu-
tilamina, di-(2-hidroxietil)amina, procaína, abietilamina y
di-(3-hidroxipropil)amina.

Los compuestos de cefalosporina representados por la
fórmula I inhiben el crecimiento de los microorganismos
patógenos para el hombre y los animales. En especial, son
10 eficaces en el control del crecimiento de las bacterias
Gram-negativas y de las cepas resistentes a la penicilina
de Staphylococcus.

La actividad antibiótica de estos compuestos es ilus-
trada por los datos sobre la actividad incluidos en la si-
15 guiente Tabla II. En la tabla, los compuestos designados
por los grupos R, R₁ y R₂ hacen referencia a la fórmula I
anterior y la actividad in vitro fué determinada por el mé-
todo de placa gradiente.

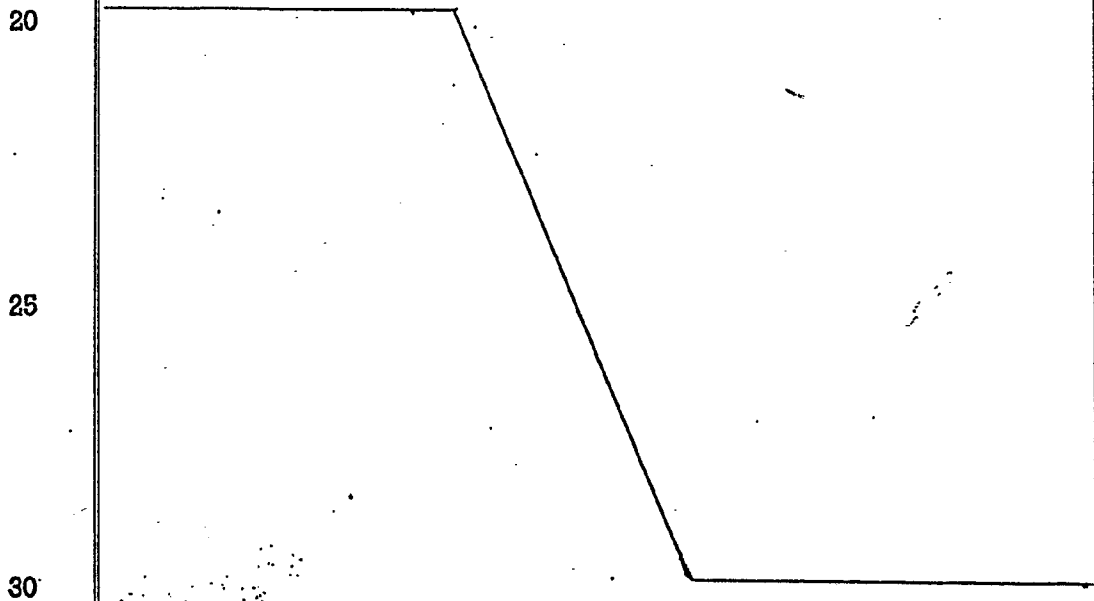


TABLA II

Actividad antibiótica in vitro de las 7-ureido sustituido-3-carbamoiloximetil-cefalosporinas frente a las bacterias Gram-negativas

R	Compuestos de ensayo		Concentración mínima de inhibición (mcg/ml) frente a						
	R ₁	R ₂	Shigella sp.	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Enterobacter aerogenes	Salmonella heidelberg	Pseudomonas aeruginosa	Ferratia marcescens
$\begin{array}{c} \text{H O H} \\ \\ \text{CH}_3\text{-N-C-N-} \end{array}$	4-hidroxifenilo	H	17,3	27,2	1,00	18,5	12,5	33,3	>200
$\begin{array}{c} \text{H O CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{-N-C-N-} \end{array}$	fenilo	CH ₃	5,5	15,5	7,0	19,5	8,5	30	32,5
$\begin{array}{c} \text{H O H} \\ \\ \text{CH}_3\text{-N-C-N-} \end{array}$	fenilo	H	21,5	51,3	35	65	30	22,8	>200

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA II

Actividad antibiótica in vitro de las 7-ureido sustituido-3-carboxiloxi-
rias Gram-negativas

5

<u>Compuestos de ensayo</u>			<u>Concentración mínima de inh</u>		
<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Shige- lla sp.</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Klebsie lla pneu moniae</u>
$\begin{array}{c} \text{H O H} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{-N-C-N-} \end{array}$	4-hidroxifenilo	H	17,3	27,2	100
$\begin{array}{c} \text{H O CH}_3 \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{-N-C-N-} \end{array}$	fenilo	CH ₃	5,5	15,5	7,0
$\begin{array}{c} \text{H O H} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{-N-C-N-} \end{array}$	fenilo	H	21,5	51,3	35

10

15

20

25

30

TABLA II

7-ureido sustituido-3-carboxiloximetil-cefalosporinas frente a las bacterias Gram-negativas

Concentración mínima de inhibición (mcg/ml) frente a

<u>Shige- lla sp.</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Klebsie lla pneu moniae</u>	<u>Enterobac ter aero- genes</u>	<u>Salmon- ella hei- delberg</u>	<u>Pseudomo nas aeru ginosa</u>	<u>Ferratia marces- cens</u>
17,3	27,2	100	18,5	12,5	33,3	> >200
5,5	15,5	7,0	19,5	8,5	30	32,5
21,5	51,3	35	65	30	22,8	>>200

1 Los antibióticos de cefalosporina de fórmula I y sus
sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, se adminis-
tran parenteralmente para el tratamiento y control de las
enfermedades infecciosas. Por ejemplo, se administran por
5 vía intramuscular o intravenosa en formulaciones adecuadas,
como soluciones estériles en agua o en solución salina iso-
tónica o como soluciones en dextrosa u otro líquido intrave-
noso comúnmente utilizado.

Esta invención es ilustrada además mediante los si-
10 guientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Acido 7-(α -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- α -fenilaceta-
mido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

15 A 12 ml de acetonitrilo seco se añaden 225 mg de
cloruro de N-metilaminocarbonil-N-metilcarbamoilo, 3 ml de
óxido de propileno y 1,5 ml de BSA. La solución se enfría a
0°C y se añaden con agitación 630 g de ácido 7-(D- α -amino- α -
fenilacetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-car-
boxílico. La solución se agita durante 2 horas con refrigera-
20 ción externa para permitir que la temperatura de la mezcla
de reacción aumente gradualmente hasta alrededor de la tempe-
ratura ambiente. A medida que transcurre la reacción, se for-
ma una solución transparente. La mezcla de reacción se vierte
en una mezcla de agua y acetato de etilo y el pH se ajusta a
25 8,5 con bicarbonato sódico. La capa de acetato de etilo se
separa y se tira. La fase acuosa se cubre de nuevo con ace-
tato de etilo limpio y se ajusta el pH a 2,5 con ácido sul-
fúrico. Debido a la formación de una emulsión, se separa la
capa de acetato de etilo y la emulsión se vuelve a cubrir con
30 acetato de etilo limpio. El pH se ajusta inicialmente a 8 con

1 bicarbonato sódico y finalmente de nuevo a 2,5 mediante lenta
adición de ácido clorhídrico. Se separa la capa de acetato
de etilo y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato
5 de etilo. Los extractos se combinan con las capas de acetato de etilo anteriormente separadas y la mezcla se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación de la solución seca del producto en acetato de etilo a vacío, se obtiene el producto en forma de residuo sólido
blanco. El producto se disuelve en tetrahidrofurano y la solución
10 se diluye con éter dietílico y se introduce en un frigorífico para su cristalización. Cristaliza el producto que se filtra y se seca al aire. Rendimiento: 168 mg, p.f. 180-183°C.

15 Análisis elemental para $C_{22}H_{26}N_6O_8S$:
Teórico: C, 49,43; H, 4,90; N, 15,72
Encontrado: C, 49,76; H, 5,26; N, 15,41

EJEMPLO 2

Acido 7-{ α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

20 A una suspensión de 1,04 g de la sal trifluoracetato del ácido 7-(D- α -amino- α -fenilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico en 16 ml de acetonitrilo seco, a la temperatura ambiente, se añaden 2 ml de BSA y 1,8 g de metilcarbamoilcarbamato de p-nitrofenilo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora y después se vierte en
25 acetato de etilo/agua. El pH de la capa acuosa se ajusta a 6 y se separa la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se cubre de nuevo con acetato de etilo limpio y se ajusta el pH a
30 2,5. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca y se evapora para dar 144 mg del producto como sólido blan-

1 co residual,

Análisis elemental para $C_{20}H_{22}N_6O_8S$:

Teórico: C, 47,43; H, 4,38; N, 16,59

Encontrado: C, 47,25; H, 4,72; N, 16,38.

5

EJEMPLO 3

Acido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

10 Se disuelven 2 milimoles (1,02 g) de ácido 7-{D- α -amino- α -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico en 16 ml de acetonitrilo seco y se añaden 2 ml de BSA. Se agita la solución y se añaden 1,8 g de metilcarbamoilcarbamato de p-nitrofenilo. Después de la reacción, la mezcla se seca a la temperatura ambiente durante una hora, se añaden 5 ml de alcohol metílico y se evapora la mezcla a vacío. El residuo sólido se disuelve en acetato de etilo, se filtra la solución y después se evapora a vacío. El producto, en forma de residuo sólido, se tritura bien con éter di-
15 etílico y se filtra para dar 880 mg.

15

EJEMPLO 4

20 Acido 7-{ α -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- α -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

25 Se suspenden 0,150 g (0,36 milimoles) de ácido 7-(D- α -amino- α -fenilacetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml de acetonitrilo seco, bajo nitrógeno. A la solución se añaden 0,36 ml de BSA y se continúa agitando hasta que la solución se vuelve homogénea. Se agita la solución, se añaden 0,239 g (1 milimol) de metilcarbamoilcarbamato de p-nitrofenilo y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se
30 vierte en acetato de etilo y se extrae tres veces con agua y

25

30

1 se ajusta el pH 7,3 con bicarbonato sódico. Se combinan los
extractos acuosos, se cubren de nuevo con acetato de etilo
limpio y se ajusta el pH a 2,0 con ácido clorhídrico. Se se-
para la capa de acetato de etilo y la capa acuosa se extrae
5 tres veces con acetato de etilo. Se combinan los extractos
con las capas de acetato de etilo anteriormente separadas y
la mezcla se lava con solución saturada de cloruro sódico y
se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación de la solución
seca del producto en acetato de etilo a vacío, se obtiene el
10 producto en forma de residuo sólido blanquecino. El producto
se tritura con éter dietílico y se seca para dar 0,11 g.
El producto es homogéneo por cromatografía en capa fina.

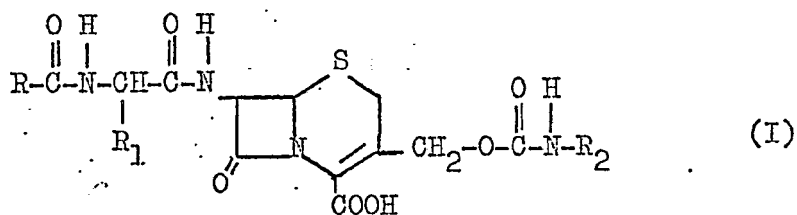
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

15

REIVINDICACIONES

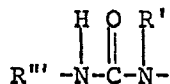
1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas
cefalosporinas de fórmula:

20



donde R es un grupo ureido sustituido de fórmula:

25

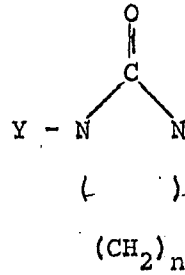


donde R'' es hidrógeno o metilo, y R''' es hidrógeno, alquilo
C₁-C₃, alilo, fenilo, bencilo o furfurilo;

O R es un grupo ureido cíclico de fórmula:

30

1



5

donde Y es hidrógeno, alcanoilo C₂-C₄ o alquilo sulfonilo C₁-C₃ y, n es 1 ó 2;

10

R₁ es fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo o nitro,

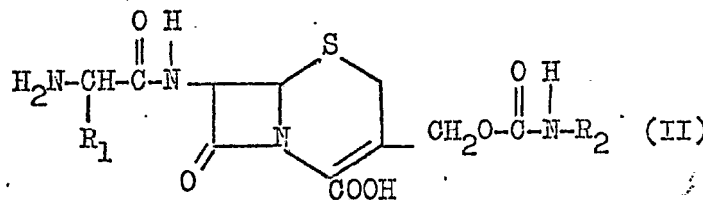


15

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

con la condición de que R₂ solamente puede ser hidrógeno cuando R'' es hidrógeno y R puede ser un grupo ureido cíclico solamente cuando R₂ es alquilo C₁-C₃; y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

20



25

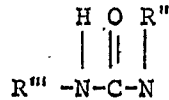
donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, con

A) donde R es un grupo ureido sustituido de fórmula:

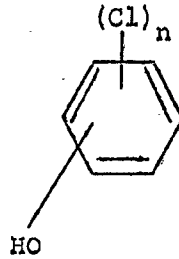
30

1 donde Y y n son como se definen anteriormente, para proporcionar los compuestos de fórmula I donde R es un grupo ureido cíclico y R₂ es alquilo C₁-C₃.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es un grupo ureido sustituido de fórmula:



10 donde R''' es metilo o fenilo; R'' es metilo o hidrógeno; R₁ es tienilo, fenilo o



y R₂ es metilo o hidrógeno, con la condición de que R₂ puede ser solamente hidrógeno cuando R'' es hidrógeno.

20 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R''' es metilo y R₂ es metilo.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, para la preparación de ácido 7-{α-(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)-α-fenilacetamido} -3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico que se caracteriza por hacer reaccionar
25 ácido 7-(D-α-amino-α-fenilacetamido)-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico con cloruro de N-metilaminocarbonil-N-metilcarbamoilo.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 3, para la preparación de ácido 7-{α-(3-metilcarbamoil-1-ureido)-α-fenilacetamido} -3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico
30

1 carboxílico con p-nitrofenil metilcarbamoilcarbamato.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación 2, para la preparación de ácido 7-[α -(3-metilcarbamoil-1-ureido) α -(fenilacetamido)] -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico caracterizado por hacer reaccionar una sal trifluoracetato de ácido 7-(D- α -amino- α -fenilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico con p-nitrofenil metilcarbamoilcarbamato.

10 7.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de ácido 7-{D- α -(3-metilcarbamoil-1-ureido) α -(4-hidroxifenil) acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico caracterizado por hacer reaccionar ácido 7-{D- α -amino- α -(4-hidroxifenil) acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico con p-nitrofenil metilcarbamoilcarbamato.

15 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es un grupo ureido de fórmula:



donde R₁ es tienilo, fenilo o



30 R₂ es metilo e Y es hidrógeno o metilsulfonilo.

1

9.- Un procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque Y es metilsulfonilo.

5

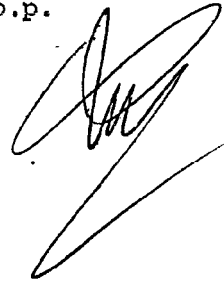
10.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de treinta y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de Abril de 1.978

BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

30