

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro el 6 NOV 1978 con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	10	A1
21	468.895		
23	FECHA DE PRESENTACION		
	18-4-1978		

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	16202/77		19-4-1977		Gran Bretaña

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			E07D; A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA"

71	SOLICITANTE (S)
	GLAXO LABORATORIES LIMITED (3.124-923)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Greenford, Middlesex, Inglaterra

72	INVENTOR (ES)
	Michael Gregson

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.724)

jga

1 Esta invención se refiere a mejoras en o relativas a
antibióticos de cefalosporina. Más particularmente, la
invención se refiere a ésteres de ácido (6R,7R)-3-carba--
moiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]
5 cef-3-em-4-carboxílico (esto es, el isómero sin), que tie
ne el nombre aprobado de "cefuroxima".

 La cefuroxima, como se describe en la Patente Britá-
nica Nº 1.453.049, es un valioso antibiótico de amplio es-
pectro caracterizado por una gran actividad contra una am-
10 plia gama de microorganismos gram-positivos y gram-negati-
vos, mejorándose esta propiedad por la estabilidad muy al-
ta del compuesto a las β -lactamasas producidas por una
gama de microorganismos gram-negativos. Adicionalmente,
el compuesto es estable en el cuerpo debido a su resiste-
15 ncia a la acción de las esterases de los mamíferos, y de-
altos niveles en suero como resultado de su administración
parenteral (p.ej. en forma de la sal de sodio) a pacientes
humanos y animales, al mismo tiempo que exhibe baja fija-
ción de suero.

 La cefuroxima y sus sales, por ejemplo las sales de
20 metal alcalino tales como las sales de sodio, son valiosas
principalmente como antibióticos inyectables, dado que las
mismas se absorben escasamente en el tracto gastrointesti-
nal y están presentes por tanto en los sueros y la orina
25 sólo en concentraciones bajas después de la administración
oral. De acuerdo con ello, los autores de la presente in-
vención han llevado a cabo extensos estudios acerca de --
los resultados de la administración de diversos derivados
de cefuroxima por la vía oral, dado que el desarrollo de
30 derivados que sean absorbidos en el tracto gastrointesti-

1 -nal y se conviertan en los sueros del cuerpo en el anti-
biótico originario como resultado de la administración --
oral extendería todavía más el valioso potencial terapéu-
tico de la cefuroxima.

5 Es sabido, por la bibliografía referente a los anti-
bióticos de β -lactamas, que la absorción en el tracto --
gastrointestinal después de la administración oral de --
ciertos antibióticos de penicilina y cefalosporina puede
mejorarse (en comparación con la del antibiótico origina-
10 rio) por conversión del grupo carboxi libre en la posición
3 en el caso de los compuestos de penicilina, o del grupo
carboxi libre en la posición 4 en el caso de los compues-
tos de cefalosporina, en grupos carboxi esterificados par-
ticulares. Así, por ejemplo, la Penicilina G puede con--
15 vertirse en su éster de acetoximetilo para proporcionar --
un compuesto que tiene absorción mejorada en el tracto --
gastrointestinal después de la administración oral, compa-
rado con la Penicilina G propiamente dicha.

20 Se cree que la presencia de un grupo esterificante --
apropiado exalta la absorción del antibiótico originario
en el tracto gastro-intestinal, hidrolizándose el grupo --
esterificante después de la absorción por las enzimas pre-
sentes en, por ejemplo, el suero y los tejidos corporales
para dar.. el ácido originario antibióticamente activo. Se
25 apreciará que la naturaleza exacta del grupo esterifican-
te es crítica, ya que es necesario que el éster sea sufi-
cientemente estable para permitir que el éster llegue al
lugar de absorción sin sufrir una degradación importante,
p.ej. en el estómago, mientras que, por otra parte, el és-
30 ter tiene que ser suficientemente susceptible de conver--

1 sión en el ácido originario antibióticamente activo en un
corto intervalo de tiempo a partir de la absorción de di-
cho éster.

5 Además, la extensión en que el grupo éster particu-
lar mejora la absorción oral del antibiótico de β -lac-
tama es estadística e impredecible, y depende de la natu-
raleza del ácido originario seleccionado. Por ejemplo, -
un grupo esterificante que se ha encontrado efectivo para
mejorar la utilidad de un antibiótico de penicilina no
10 confiere necesariamente ventajas similares a un antibióti-
co de la serie de la cefalosporina, y se observan incon-
sistencias dentro de cada una de estas series particulares
de antibióticos de β -lactama.

15 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que la cefu-
roxima puede esterificarse en el grupo carboxi de la posi-
ción 4 con ciertos grupos esterificantes (como se definen
a continuación) para proporcionar compuestos que tienen -
un alto nivel de absorción a partir del tracto gastroin-
testinal y que se disociarán fácilmente después de la ab-
20 sorción para dar el antibiótico originario.

Los nuevos ésteres de cefuroxima de la presente in-
vención pueden representarse por la fórmula :

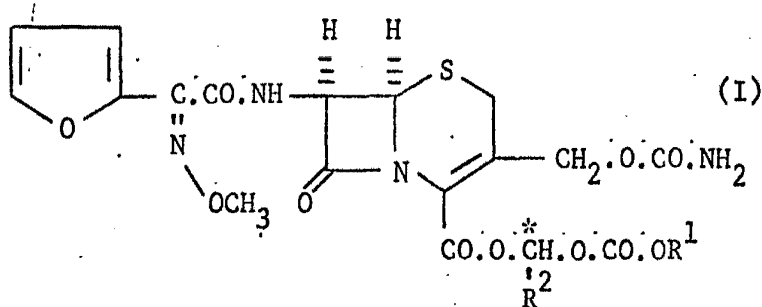
25

30

22048

1

5



10

15

(donde R^1 es un grupo alcohilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, R^2 es hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, y el asterisco denota un átomo de carbono asimétrico cuando R^2 es distinto de hidrógeno). Estos ésteres poseen propiedades que hacen a los compuestos de valor potencial importante como antibióticos administrables por vía oral. Los diastereoisómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, están abarcados por la invención.

20

25

Los ésteres (I) poseen una estabilidad razonable como se evidencia por el hecho de que los mismos exhiben una baja actividad antibacteriana in vitro comparados con la cefuroxima (esto indica que una alta proporción de éster permanece inalterable a lo largo de los ensayos in vitro y confirma así la estabilidad de los ésteres). Los ésteres son, por otra parte, extremadamente susceptibles a la hidrólisis por las esterases que conduce a la formación de cefuroxima, como se evidencia por ejemplo por ensayos in vitro empleando esterases derivadas de hígado de rata, hígado humano o suero humano.

30

1 Los ensayos in vivo realizados sobre ratas confirman
que la administración oral de los ésteres (I) conduce a -
una absorción notablemente mayor de cefuroxima, como se -
evidencia por niveles más altos en suero y una recupera-
5 ción aumentada en la orina, que la que corresponde a la -
administración oral de cefuroxima propiamente dicha.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹ represen
ta un grupo alcoholo C₁₋₃ y R² representa un átomo de hi-
drógeno o un grupo metilo, se ha demostrado que proporció-
nan una absorción particularmente satisfactoria de cefuro-
10 xima, como se evidencia por ensayos con animales, inclu-
yendo los ejemplos de tales compuestos:

(6R,7R)-3-carbamoiioximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-me-
toxiiminoacetamido] cef-3-em-4-carboxilato de metoxicarbo-
15 niloximetilo;

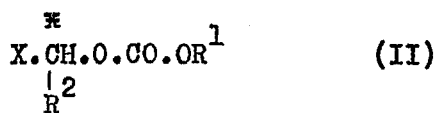
(6R,7R)-3-carbamoiioximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-me-
toxiiminoacetamido] cef-3-em-4-carboxilato de 1-(etoxicar-
boniloxi)-etilo; y

(6R,7R)-3-carbamoiioximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-me-
20 toxiiminoacetamido] cef-3-em-4-carboxilato de 1-(metoxicar-
boniloxi)-etilo.

Los ésteres de la fórmula (I) pueden utilizarse para
el tratamiento de una diversidad de enfermedades causadas
por bacterias patógenas en seres humanos y en animales, -
25 tales como infecciones del tracto respiratorio y del trac-
to urinario.

Los compuesto (I) pueden prepararse de manera conven-
cional, por ejemplo por reacción de cefuroxima, una sal -
de la misma (p.ej. una sal de metal alcalino tal como la
30 sal de sodio o de potasio o una sal de onio, p.ej. una --

1 sal de amonio tal como una sal de amonio cuaternario) o un l-óxido correspondiente, con un haloéster de fórmula

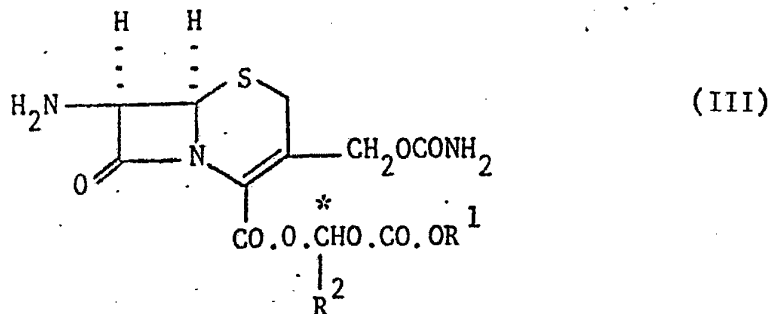


5 (donde R¹, R² y el asterisco tienen los significados arriba definidos y X es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo), y, en el caso de la formación de un l-óxido, reducción del producto resultante, p.ej. por tratamiento con cloruro de acetoilo y yoduro de potasio, para producir el compuesto deseado de fórmula I. La reacción se efectúa convenientemente en solución en un disolvente orgánico inerte (p.ej. una amida disustituida en N tal como N,N-dimetilformamida ó N,N-dimetilacetamida, una cetona tal como acetona, un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, ó triamida hexametilfosfórica) a una temperatura comprendida en el intervalo de -50° a +150°C, p.ej. -10° a +50°C, convenientemente entre 10 20 0°C y la temperatura ambiente. Cuando se emplea una sal de cefuroxima, por ejemplo, la sal de potasio, como material de partida y la reacción se efectúa en un disolvente de tipo nitrilo, puede emplearse, si se desea, un éter corona tal como 18-corona-6. Cuando se emplea ácido de cefuroxima como material de partida, puede ser ventajoso 25 30 efectuar la reacción en presencia de una base, p.ej. una base inorgánica débil tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio; es conveniente añadir la base al sistema de reacción que contiene la cefuroxima antes de la adición del haloéster (II). El uso de carbonato de potasio como

1 base en asociación con un compuesto (II) en el que X es -
 2 bromo o yodo se ha encontrado ventajoso en el sentido de
 3 que, en estas condiciones, la formación de un producto és
 4 ter de cef-2-em se mantiene en un valor mínimo. Es conve
 5 niente emplear cantidades sustancialmente equivalentes de
 6 cefuroxima y base, p.ej. aproximadamente 0,5 moles de una
 7 base diácida tal como carbonato de potasio por mol de ce-
 8 furoxima. El haloéster (II) se emplea convenientemente
 9 en un ligero exceso, p.ej. en una cantidad de 1-1,5 moles
 10 por mol de cefuroxima.

11 El curso de la reacción puede seguirse fácilmente por
 12 cromatografía en capa delgada, dado que el procedimiento
 13 implica la conversión de un material de partida consisten
 14 te en un ácido polar o una sal en un producto éster neu-
 15 tro.

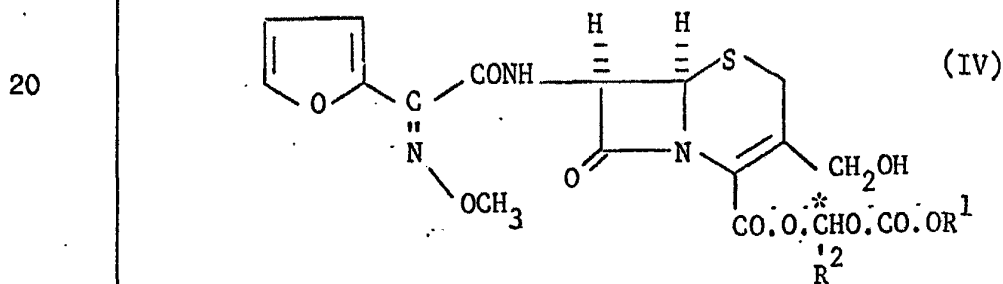
16 Los ésteres (I) pueden prepararse también por acila-
 17 ción de un compuesto de la fórmula:



1 (donde R^1 y R^2 son como se define anteriormente en esta -
 memoria) o una sal de adición de ácido o derivado de N-si-
 lilo de aquél, utilizando un agente de acilación corres-
 pondiente a ácido (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético,
 5 por ejemplo, un haluro de ácido, anhídrido de ácido o car-
 bodiimida, por ejemplo, del modo descrito en la Patente -
 Británica N.º 1.453.049.

Los materiales de partida arriba descritos de fórmu-
 la (III) se pueden preparar de manera convencional, por -
 ejemplo, utilizando las técnicas descritas en la Memoria
 10 Descriptiva de la Patente de los EE.UU. N.º 3.905.963 y en
 las Memorias Descriptivas de las Patentes Británicas Nos.
 1.041.985 y 1.350.772.

Alternativamente, los ésteres de fórmula (I) pueden
 15 prepararse por carbamoilación in situ de un compuesto de
 fórmula:



25

(donde R^1 y R^2 son como se define anteriormente en esta -
 memoria), por medios convencionales, por ejemplo, de la -
 30 manera descrita en la Patente Británica N.º 1.453.049. La

1 carbamoilación puede efectuarse, por ejemplo, utilizando un isocianato apropiado o ácido ciánico.

5 Los materiales de partida arriba descritos de fórmula (IV) pueden prepararse in situ por la esterificación del correspondiente ácido 4-carboxílico, o una sal del mismo (p.ej. una sal de metal alcalino tal como la sal de sodio o de potasio) con un haloéster de fórmula II, como se describe arriba excepto que preferiblemente se emplea una temperatura comprendida en el intervalo de -100°C a $+150^{\circ}\text{C}$,
10 convenientemente entre -70°C y 0°C .

Si el producto éster deseado está apreciablemente -- contaminado por el correspondiente isómero cef-2-em, el producto puede oxidarse (p.ej. por tratamiento con un perácido tal como ácido metaperyódico, ácido peracético, --
15 ácido monoperftálico o ácido m-cloroperbenzoico o con hipoclorito de terc.butilo en presencia de una base débil -- tal como piridina) para dar el éster de cef-3-em 1-óxido, el cual puede reducirse luego (p.ej. por tratamiento con cloruro de acetilo y yoduro de potasio) para dar el éster
20 cef-3-em sustancialmente puro.

Los diastereoisómeros individuales pueden aislarse a partir de la mezcla de isómeros por cristalización.

Los ésteres de fórmula I pueden formularse como composiciones para administración oral de modo convencional,
25 con ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos que puedan ser necesarios. Las composiciones se preparan convenientemente en forma de tabletas, cápsulas o saquitos, ventajosamente en forma de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agen
30 tes aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes y -

1 agentes humectantes. Las tabletas pueden recubrirse de -
manera convencional. . Alternativamente, las composiciones
pueden formularse como preparaciones líquidas, p.ej. sus-
pensiones o emulsiones; que pueden contener aceites comes-
5 tibles, p.ej. aceite de cacahuete. Los compuestos acti--
vos pueden formularse también en composiciones para uso -
rectal tales como supositorios o enemas de retención.

Las composiciones pueden contener de 0,1% en adelan-
te, p.ej. 0,1-99%, convenientemente de 10 a 60% del ingre-
10 diente activo (I), dependiendo del método de administra--
ción. Las composiciones en forma de dosis unitarias con-
tienen convenientemente 50-500 mg del ingrediente activo
(calculado como cefuroxima). Las dosis empleadas para --
tratamiento de seres humanos adultos estarán comprendidas
15 típicamente en el intervalo de 500 a 5000 mg por día, p.
ej. 1500 mg por día (calculados como cefuroxima), aunque
la dosis exacta dependerá, entre otras cosas, de la fre--
cuencia de administración.

Los Ejemplos que siguen ilustran la invención. To--
20 das las temperaturas están en °C. Los puntos de fusión -
se determinaron en un aparato de Mettler y toman la for-
ma (M_y^x) donde x es la velocidad de calentamiento (en °C -
por minuto) e y es la temperatura de inserción.

La N,N-dimetilformamida empleada se secó por paso a
25 través de alúmina ácida.

Las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de
magnesio anhidro. Las placas de cromatografía en capa del
gada se revelaron en cloroformo:metanol:ácido fórmico - -
(45:8:1) y los compuestos se identificaron bajo luz ultra
30 violeta a 254 nm y por exposición a vapor de yodo, o por

1 -pulverización con ninhidrina y calentamiento a 120°.

Preparación 1.- Carbonato de yodometil-metilo

5 Una solución de carbonato de clorometil-metilo (7,07 g, 56,75 milimoles) en acetona (5 ml) se trató con una solución de yoduro de sodio (8,51 g, 56,75 milimoles) en acetona). La suspensión resultante se agitó a 22° durante 2 horas y cuarto, después de lo cual se evaporó a vacío para dar un sólido. Este sólido se repartió entre éter (75 ml) y agua (75 ml). La fase acuosa se extrajo con más éter (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua (3 x 75 ml), metabisulfito de sodio acuoso (50 ml) y salmuera saturada (100 ml). La solución se secó y se evaporó a vacío para dar el éster del título (6,45 g).

15 Preparación 2.- Cloroformiato de (R,S)-1-cloroetilo

Se trató cloroformiato de etilo (100 ml) con cloro a la temperatura ambiente durante 5 horas y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 5 días. La destilación de la mezcla a la presión atmosférica proporcionó el éster del título (71,8 g), p.eb. 120 a 130°.

20 Preparación 3.- Carbonato de (R,S)-1-cloroetil-metilo

25 Se agitaron juntos cloroformiato de (R,S)-1-cloroetilo (10,0 g, 70 milimoles) y metanol (25 ml) durante 1 hora inicialmente la reacción era exotérmica, pero la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20°. El exceso de metanol se separó a vacío para dar el compuesto del título (11,37 g).

Preparación 4.- Carbonato de (R,S)-1-cloroetil-isopropilo

30 Se calentó a reflujo cloroformiato de (R,S)-1-cloroetilo (10,14 g, 71 milimoles) con propan-2-ol (35 ml) duran

1 te 30 minutos y se añadió trietilamina (8 gotas), conti--
nuándose luego el calentamiento a reflujo durante 20 minu-
tos. La solución se oscureció rápidamente, y se destiló
para dar dos fracciones:

- 5 (i) Fracción 1; p.eb. 80 a 90°, a 760 mm (30 ml);
(ii) Fracción 2; p.eb. 60 a 70°, a 15 mm (5,93 g), la
cual era el éster del título.

Ejemplo 1

10 (6R,7R)-3-Carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxii-
minoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de metoxicarboniloxi-
metilo

15 Se añadió carbonato de yodometil-metilo (0,93 g, 4,3
milimoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a una solución
de (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-meto-
xiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de potasio (1,00
g, 2,2 milimoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la so-
lución se agitó a 22° durante 45 minutos (la cromatogra-
fia en capa delgada indicaba una reacción esencialmente -
completa al cabo de 30 minutos).

20 La solución anterior se repartió entre acetato de --
etilo (80 ml) y ácido clorhídrico 2N (80 ml) y la fase acu-
sa se reextrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los -
extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con
25 agua (100 ml), con solución acuosa de bicarbonato de sodio
al 3% (2 x 75 ml), con agua (75 ml), con metabisulfito de
sodio acuoso (50 ml), con agua (50 ml), con ácido clorhí-
drico 2N (4 x 50 ml), con agua (50 ml) y con salmuera sa-
turada (50 ml). La solución se secó y se evaporó a vacío
para dar una espuma (1,19 g). Esta espuma se trituró con
30 éter anhidro (50 ml); el sólido obtenido se separó por --

1 filtración y se lavó con éter anhidro (2 x 20 ml) y se se
 có a vacío para dar el éster del título (0,93 g), p.f. -
 (M₈₀²) 100g, $[\alpha]_D^{20} +41g$ (c 0,71, SODM).

Ejemplo 2

5 (R y S)-1-(Etoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-3-carbamoi-
metil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-
-4-carboxilato

(a) Carbonato de (R,S)-1-yodoetil-etilo

Una solución de carbonato de (R,S)-1-cloroetil-etilo
 10 (13,14 g, 86,4 milimoles) y yoduro de sodio (14,8 g, 99 -
 milimoles) en acetona (100 ml) se calentó a reflujo duran
 te 35 minutos. La acetona se separó a vacío y el residuo
 se repartió entre éter (150 ml) y agua (150 ml). La fase
 orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, solu
 15 ción acuosa de metabisulfito de sodio, agua (3 veces) y -
 salmuera saturada, y se secó. Se separó el éter a vacío
 para dar el éster del título.

(b) (R y S)-1-(Etoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-3-carbamo-
loximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]
 20 -cef-3-em-4-carboxilato y su isómero Δ^2

El producto de (a) se disolvió inmediatamente en N,N-
 -dimetilformamida (20 ml) y se añadió después a una solu
 ción de (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-
 -2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de potasio
 25 (8,58 g, 18,5 milimoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml).
 La mezcla de reacción se agitó a 25º durante 1 hora y se
 repartió luego entre acetato de etilo (150 ml) y ácido --
 clorhídrico 2N (200 ml). La capa acuosa se extrajo con -
 acetato de etilo adicional (3 x 100 ml) y los extractos -
 30 orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua - -

1 (2 x 200 ml), solución acuosa al 3% de bicarbonato de so-
dio (200 ml), agua (3 x 200 ml) y salmuera saturada (200
ml) y se secaron, y el disolvente se separó a vacío para
5 dar un vidrio (5,64 g). La trituración de este vidrio --
con éter dió el compuesto del título (5,51 g) como un gel
[éste contenía aproximadamente 20% de isómero Δ^2].

(c) 1-Oxido de (R y S)-1-(etoxicarboniloxi)-etil-(1S,6R,
7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxii-
minoacetamido] cef-3-em-4-carboxilato.

10 Una solución del producto de (b) (1,985 g, 3,65 mili-
moles) en diclorometano seco (40 ml) se trató con una so-
lución de ácido m-clóroperbenzoico (0,8 g, 465 milimoles)
en diclorometano (40 ml) para dar un precipitado gelatino-
so inmediato. La mezcla de reacción se agitó a 21° duran-
15 te 45 minutos, y el disolvente se separó a vacío para dar
un sólido. La trituración de este sólido con éter (2 x 100
ml) dió el éster-sulfóxido del título (1,47 g) que se des-
componía sin fundir a aproximadamente 200°; $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH)
275,5 nm; ($E_1^{1\%}$ cm 356).

20 (d) (R y S)-1-(Etoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-3-carbamoi-
loximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]
cef-3-em-4-carboxilato

Una solución del producto de (c) (1,18 g, 2,12 mili-
moles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se enfrió a -10° y
25 se trató con yoduro de potasio (1,38 g, 8,3 milimoles) se-
guido por cloruro de acetilo (0,31 ml, 0,34 g, 4,35 mili-
moles). La mezcla de reacción se agitó a -10° durante 30
minutos y se dejó luego que se calentara moderadamente du-
rante los 45 minutos siguientes, llegado cuyo tiempo la -
30 cromatografía en capa delgada indicó la desaparición del

1 -material de partida de sulfóxido.

La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y ácido clorhídrico 2N (80 ml) y la solución acuosa se extrajo con una cantidad adicional de acetato de etilo (80 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con solución de metabisulfito de sodio, con agua y con salmuera saturada, y luego se secaron y el disolvente se separó a vacío para dar una espuma (1,35 g) que, por trituración con éter (30 ml) proporcionó el éster del título (1,00 g), p.f. (M_{80}^2) 103°, $[\alpha]_D^{25} +12,8^\circ$ (c 1,09, SODM).

Ejemplo 3

(R y S)-1-(Metoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-carbamoiloximetil-7- $\left[\begin{array}{c} \text{(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido} \\ \text{cef-3-em-4-carboxilato} \end{array} \right]$

(A) 1-Oxido de (R y S)-1-(metoxicarboniloxi)-etil-(1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\left[\begin{array}{c} \text{(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido} \\ \text{cef-3-em-4-carboxilato} \end{array} \right]$

Método (i)

(a) (R y S)-1-(Metoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\left[\begin{array}{c} \text{(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido} \\ \text{cef-3-em-4-carboxilato y su isómero } \Delta^2 \end{array} \right]$

Una solución de carbonato de (R,S)-1-cloroetil-metilo (11,37 g) en acetona (10 ml) se trató con una solución de yoduro de sodio (17,0 g, 113 milimoles) en acetona (50 ml). Se formó inmediatamente un precipitado, y después de agitar durante 5 minutos la mezcla se evaporó a vacío a sequedad. El residuo se repartió entre éter (150 ml) y agua (100 ml) y la fase acuosa se reextrajo con éter (3 x 50 ml).

1 Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesiva-
mente con agua (100 ml), solución de metabisulfito de so-
dio (75 ml), agua (75 ml), y salmuera saturada (70 ml) y
5 se secaron y evaporaron a vacío a sequedad para dar carbo-
nato de (R,S)-1-yodoetil-metilo (5,5 g) como un sólido.

Se añadió una solución de carbonato de (R,S)-1-yodoe-
til-metilo (5,50 g, 24 milimoles) en N,N-dimetilformamida
(5 ml) a una solución de (6R,7R)-3-carbamiloiloximetil-7-
10 - [(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-car-
boxilato de potasio (4,0 g, 8,6 milimoles) en N,N-dimetil-
formamida (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 22°
durante 4 horas y se dejó luego en reposo durante una no-
che.

15 La mezcla se repartió después entre acetato de etilo
(75 ml) y ácido clorhídrico 2N (75 ml).

La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo -
(3 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron
sucesivamente con agua (50 ml), solución acuosa de bicar-
bonato de sodio (3%, 2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y sal-
20 muera saturada (50 ml) y se secaron, evaporándose seguida-
mente a vacío a sequedad. La trituración del residuo - -
(3,8 g) con éter di-isopropílico (100 ml) proporcionó un
sólido que se separó por filtración y se secó a vacío pa-
ra dar el éster del título (2,7 g), p.f. (M_{60}^3) < 70° (des-
25 composición); $[\alpha]_D^{22} +183^\circ$ (c 0,84, SODM), $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH)
281 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 278) con una inflexión a 260 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 219).
(b) 1-Oxido de (R y S)-1-(metoxicarboniloxi)-etil-(1S,6R,
7R)-3-carbamiloiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxii-
minoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato.

30 Una solución del producto de (a) (2,59 g, 4,92 mili-

1 moles) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido m-clo-
 roperbenzoico (1,06 g, 6,14 milimoles). La mezcla de --
 reacción se agitó durante 1 hora a 21° y se diluyó después
 5 con éter anhidro (20 ml). El sólido resultante se separó
 por filtración y se lavó con éter, secándose a continua-
 ción a vacío para dar el sulfóxido del éster del título.

El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se --
 trituró con éter anhidro (100 ml) y el sólido resultante
 se trató de un modo similar al descrito arriba para dar --
 10 una cosecha adicional de sulfóxido del éster del título.
 Las dos cargas de éster-sulfóxido se reunieron para dar -
 2,26 g de producto, p.f. (M_{140}^3) 165°, $[\alpha]_D^{25} + 44,7^\circ$ (c 0,91,
 SODM).

Método (ii)

15 a) 1-Oxido de (1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-
-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato -
de potasio.

Una solución de acetato de potasio (0,216 g, 2,2 mili-
 moles) en etanol (15 ml) se añadió a una solución de 1-óxi-
 20 do de ácido (1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-
 -2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (0,88
 g, 2 milimoles) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) y se
 añadió más etanol (10 ml).

La suspensión resultante se enfrió y el sólido se se-
 25 paró por filtración y se secó para dar la sal del título
 como un solvato en DMF (0,946 g, 86%), $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de
 pH 6), 263 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 312) con una inflexión a 280 nm --
 ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 278).

30

22048

1 b) 1-Oxido de (R y S)-1-(metoxicarboniloxi)-etil(1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato

5 Se añadió carbonato de (R,S)-1-cloroetilmetilo (1,07 g, 7,7 milimoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a una -- suspensión caliente (40°) de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de potasio, solvato en N,N-dimetilformamida (2,76 g, 5 milimoles) en N,N-dimetilformamida --
10 seca (45 ml). Después de 2 horas y cuarto, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2N (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa y el sólido se ex-
15 trajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las soluciones orgánicas se reunieron y se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (3 x 100 ml), agua (100 ml), bicarbo-
nato de sodio acuoso saturado (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (2 x 100 ml). La solución se trató --
20 con carbón vegetal y se secó luego (sulfato de magnesio) y se evaporó para dar un sólido amarillo (0,64 g). La --
trituration de este material con éter dió el éster-sulfóxido del título (0,06 g), $[\alpha]_D^{21} +40^{\circ}$ (c 0,58 en SODM),
 $\lambda_{\text{máx}} (\text{CHCl}_3) 277,5 \text{ nm}$ ($E_1^{1\%} 289$).

25 (B) (R y S)-1-(Metoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato

Una solución enfriada de 1-óxido de (R y S)-1-(metoxi carboniloxi)-etil-(1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato (2,12 g, 3,9 milimoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se
30 trató sucesivamente con yoduro de potasio (2,59 g, 15,6 mi-

1 limoles) y cloruro de acetilo (0,55 ml) y la mezcla se agi-
 5 tó a aproximadamente 4º durante 1 hora y se repartió lue-
 go entre acetato de etilo (60 ml) y ácido clorhídrico 2N
 (60 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo
 (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron
 sucesivamente con agua (40 ml), solución acuosa de bicar-
 bonato de sodio (3%, 40 ml), agua (40 ml), metabisulfito
 de sodio acuoso (50 ml), agua (40 ml) y salmuera saturada
 (50 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó a se-
 10 quedad a vacío.

La trituración del residuo (2,1 g) con éter di-iso--
 propílico (50 ml) proporcionó un sólido que se separó por
 filtración, se lavó con éter di-isopropílico adicional y
 se secó a vacío.

15 Este sólido (1,99 g) se agitó con éter anhidro (20 -
 ml) durante 2 horas y sucesivamente se filtró, se lavó con
 más éter, se separó por filtración y se secó a vacío para
 dar el éster del título (1,6 g), p.f. (M_{90}^3) 121º (descom-
 posición), $[\alpha]_D + 11,8^\circ$ (c 0,91, SODM).

20 Ejemplo 4

(R y S)-1-(Isopropoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-3-carbamoi-
loximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-
-3-em-4-carboxilato

25 (a) (R y S)-1-(Isopropoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-3-car-
bamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoaceta-
mido]cef-3-em-4-carboxilato y su isómero A²

30 Una solución de carbonato de (R,S)-1-cloroetil-isopro-
 pilo (1,0 g, 6 milimoles) en acetona (5 ml) se agitó con
 una solución de yoduro de metilo (1,50 g, 10 milimoles) -
 en acetona (20 ml) durante 4 horas.

1 La mezcla se evaporó luego a sequedad a vacío y el -
residuo se añadió a una solución de (6R,7R)-3-carbamoi-
ximetil-7- $\left[\text{(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido} \right]$ -cef-
5 -3-em-4-carboxilato de potasio (2,50 g, 5,4 milimoles) en
N,N-dimetilformamida (20 ml) que se agitó durante 2 horas.
Se añadieron porciones adicionales de carbonato de (R,S)-
-1-cloroetil-isopropilo (1,0 g, 1,0 g y 1,5 g; 6, 6 y 9 -
milimoles) al cabo de 0, 16 y 22 horas, y la mezcla de --
reacción se agitó durante 16 horas más, pasado cuyo tiem-
10 po la reacción se había completado prácticamente (por cro-
matografía en capa delgada). La mezcla de reacción se re-
partió entre acetato de etilo (70 ml) y ácido clorhídrico
2N (80 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de eti-
lo (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lava-
15 ron sucesivamente con agua (2 x 50 ml), solución acuosa -
de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera
saturada (50 ml) y se secaron, evaporándose seguidamente
a vacío a sequedad. La trituración del residuo con éter
di-isopropílico (50 ml) proporcionó una mezcla de los dos
20 ésteres del título. Esta mezcla poseía las siguientes --
propiedades físicas: $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 277,5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 303).
(b) 1-Oxido de (R y S)-1-(isopropoxicarbonilo)-etil-
-((1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\left[\text{(Z)-2-(fur-2-il)-$
-2-metoxiiminoacetamido $\right]$ -cef-3-em-4-carboxilato

25 Una solución del producto de (a) (1,90 g, 3,43 mili-
moles) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido m-clo-
roperbenzoico (0,74 g, 4,3 milimoles).

La mezcla se agitó a 22° durante 1 hora y se evaporó
luego a vacío hasta sequedad. La trituración del residuo
30 con éter anhidro (80 ml) proporcionó un sólido que se se-

1 - paró por filtración, se lavó (con éter anhidro) y se secó a vacío para dar el sulfóxido-éster del título (1,50 g), p.f. (M_{140}^3) 176° (descomposición), $[\alpha]_D^{22}$ +55,4° (c 1,0, SODM).

5 (c) (R y S)-1-(Isopropoxicarboniloxi)-etil-(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato

10 Una solución fría (a aproximadamente 4°) del producto de (b) (1,37 g, 2,4 milimoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se trató con yoduro de potasio (1,60 g, 9,64 milimoles) y cloruro de acetilo (0,34 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 4° durante 1 hora.

Se repartió luego la mezcla entre acetato de etilo - (70 ml) y ácido clorhídrico 2N (80 ml).

15 La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua (2 x 50 ml), solución acuosa de metabisulfito de sodio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secaron y evaporaron a sequedad a vacío. El residuo resultante se trituró con éter anhidro (100 ml), se separó por filtración y se secó a vacío para dar el -- éster del título (0,86 g), p.f. (M_{90}^3) 109° (descomposición), $[\alpha]_D$ +18,2° (c 1,0, SODM).

Ejemplos Farmacéuticos

25 A. Polvo para Suspensión Oral (en saquitos)

Composición por saquito

(R y S)-1-(Metoxicarboniloxi)-etil
(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[(Z)-
-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato (molido)
(producto del Ejemplo 3)

equivalente a
250 mg de cefu-
roxima.

30

1	Carboximetilcelulosa sódica (de viscosidad baja)	90 mg
	Amarillo Sunset FCF	5 mg
	Aromatizante de naranja secado por pulverización	150 mg
5	Azúcar de mesa	2,2 g

Se muele el producto del Ejemplo 3 (utilizando un molino de energía de fluido) y se mezcla íntimamente con la carboximetilcelulosa sódica y los agentes aromatizante y colorante. Esta mezcla se mezcla después a su vez con el azúcar de mesa, añadiendo éste último en dos etapas. El peso requerido se transfiere a un saquito de papel/aluminio/poliétileno y se cierra herméticamente por calentamiento. El contenido de cada saquito está destinado para su recomposición en aproximadamente 15 ml de agua, poco antes de su administración.

B. Producto del Ejemplo 3, micronizado

	(250 mg de ácido)	338,4 mg
	Glicolato de sodio-almidón	8,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg
20	Celulosa microcristalina	51,6 mg
	Peso total:	400,0 mg

Método

Se mezclan los ingredientes en orden creciente de pesos, y la mezcla se comprime en una máquina de un solo punzón F3 utilizando un punzón cóncavo normal de 10,3 mm para producir la tableta requerida.

REIVINDICACIONES

1

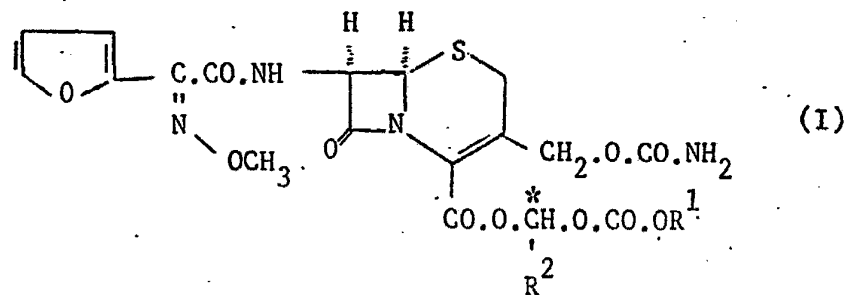
5

10

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 antibióticos de cefalosporina de la fórmula,

15



20

25

(donde R¹ es un grupo alcoholo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, R² es hidrógeno o un grupo alcoholo que contiene 1 a 6 átomos de carbono y el asterisco denota un átomo de carbono asimétrico cuando R² es distinto de hidrógeno),

30

que comprende o bien (A) hacer reaccionar ácido (6R,7R)-3-

22048

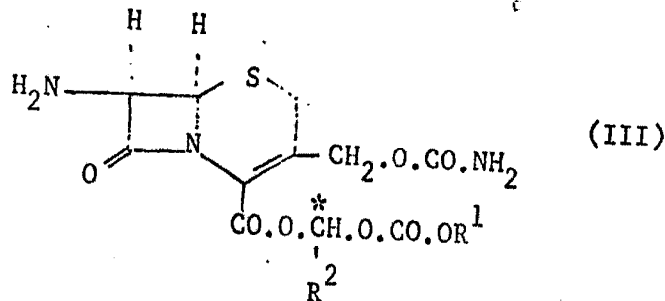
1 --carbamoiloximetil-7-[(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoaceta
 mido]cef-3-em-4-carboxílico (esto es, cefuroxima), una --
 sal del mismo o un l-óxido correspondiente, con un haloés
 5 ter de fórmula



10

(donde R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación --
 1ª y X es halógeno) y, si se forma un l-óxido, reducir el
 producto resultante para producir el compuesto deseado de
 fórmula I; (B) acilar un compuesto de fórmula

15



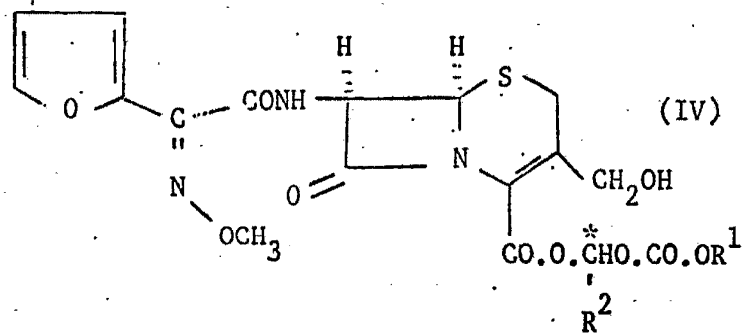
20

25

(donde R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación --
 1ª) o una sal de adición de ácido o derivado sililado en
 N de aquél, con un agente de acilación correspondiente al
 ácido (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético; o bien (C)
 someter a carbamoilación el grupo hidroximetilo en la po-
 30 sición 3 de un compuesto de fórmula:

1

5



10

(donde R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente).

15

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que cefuroxima o una sal de la misma se hace reaccionar con un haloéster de fórmula (II) en la que X es cloro, bromo o yodo.

20

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a o la reivindicación 2^a, en el que una sal de metal alcalino o sal de onio de cefuroxima se hace reaccionar con dicho haloéster de fórmula (II).

25

4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a o la reivindicación 2^a, en el que se hace reaccionar cefuroxima con dicho haloéster de fórmula (II) en presencia de una base.

5^a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTI-BIOTICOS DE GEFALOSPORINA".

30

22048

1

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

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

5

Madrid, 28.AER.1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Per Pedro



10

15

20

25

30

ARS/.

22048

