

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Comprobar que el contenido de la Memoria adjunta, con los datos que en ella se expresan, concuerda con el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES

(11) NUMERO

NUMERO

478.967

(10) A1

(23) FECHA DE PRESENTACION

27-Marzo-1.979

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:	(22) FECHA	(23) PAIS
(21) NUMERO 15378/77 { cognada 2650/78	28-3-78 28-3-78	Gran Bretaña

Int. Cl. C07D 501/36 // A61K 31/545

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/58 // A61K 31/545	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDO 3-CEFEM-4-CARBOXILICO DISUSTITUIDO EN LAS POSICIONES 3 Y 7"

(71) SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD (File:1967)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No.3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japon

(72) INVENTOR (ES)

Takao Takaya y Masayoshi Murata

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-71.463)

MCS/.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en 3,7, y sales de los mismos aceptables en farmacia. Más en particular, se refiere a la preparación de nuevos compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en 3,7, y sales de los mismos aceptables en farmacia, que tienen actividades antibacterianas y que pueden usarse terapéuticamente en el tratamiento de enfermedades infecciosas en seres humanos y animales.

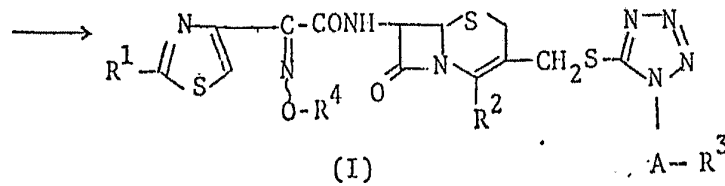
Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en 3,7, y sales de los mismos aceptables en farmacia, que son muy activos contra un cierto número de bacterias patógenas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para preparar compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en 3,7, y sus sales aceptables en farmacia.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos dichos compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en 3,7, y sus sales aceptables en farmacia.

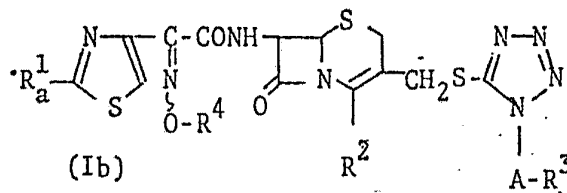
Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar enfermedades infecciosas causadas por bacterias patógenas, en seres humanos y animales.

Los compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en 3,7 en cuestión son nuevos, y pueden ser re-



5

o una sal del mismo

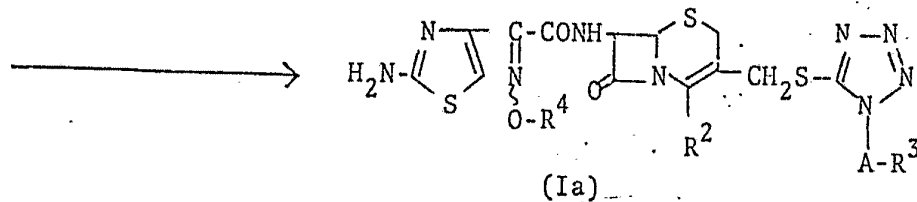
Procedimiento 2

10

o una sal del mismo

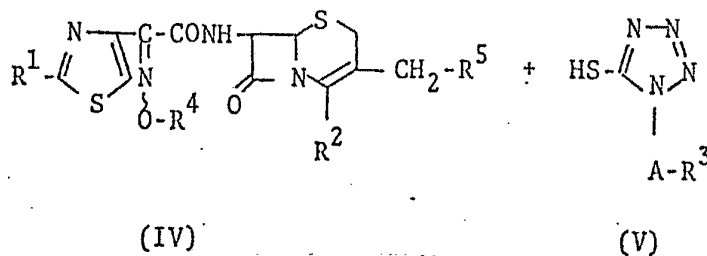
Eliminación del grupo
protector de amino

15



20

o una sal del mismo

Procedimiento 3

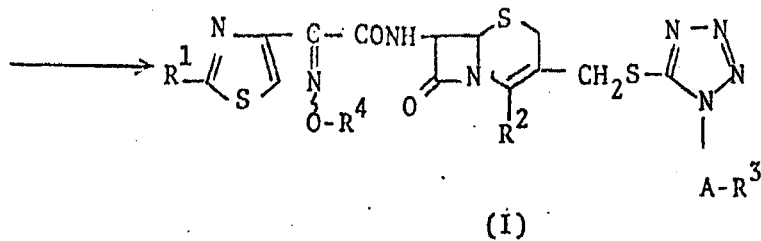
25

o una sal del mismo

o sus derivados reactivos en
el grupo mercapto

30

100479

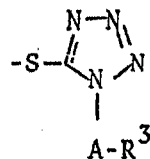


o una sal del mismo

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A son, cada uno, según se han definido antes,

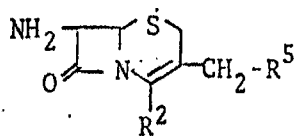
R_a^1 es un grupo amino protegido,

R^5 es un grupo que puede estar sustituido con un grupo de fórmula:

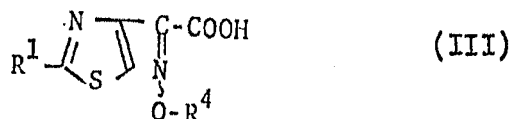


donde R^3 y A son, cada uno, según se han definido antes.

El compuesto (IV) de partida se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



donde R^2 y R^5 son, cada uno, según se han definido antes, con un compuesto de fórmula:



donde R^1 y R^4 son, cada uno, según se han definido antes, de manera similar a la del Procedimiento 1.

Las sales adecuadas aceptables en farmacia de

5 -los compuestos (I) en cuestión son sales no tóxicas usuales, y pueden comprender una sal inorgánica, por ejemplo una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (p.ej. sal sódica, sal potásica, etc) y una sal de metal alcalino térreo (p.ej. sal cálcica, sal de magnesio, etc), sal amónica, etc; una sal orgánica, por ejemplo una sal de amina orgánica (p.ej. sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-di-
10 benciletilendiamina, etc), etc, una sal de ácido orgánico (p.ej. acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, benzenosulfonato, toluenosulfonato, etc), una sal de ácido inorgánico (p.ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc), o una sal con un aminoácido (p.ej. arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc), y similares.

15 En las descripciones anteriores y subsiguientes de la presente memoria descriptiva, los ejemplos e ilustraciones adecuados de las diversas definiciones que se pretenden incluir en la presente invención como dentro del ám-
20 bito de la misma se explican en detalle como sigue.

Con el término "inferior" se pretende significar 1 a 6 átomo(s) de carbono, a no ser que se indique otra cosa.

25 Entre los amino protegidos adecuados se puede incluir un grupo acilamino y amino sustituido con un grupo protector usual distinto del grupo acilo, tal como aralcohilo inferior, por ejemplo mono(o di o tri)fenilalcohilo inferior (p.ej. bencilo, tritilo, etc), o similares.

Entre los grupos imino protegido adecuados se pueden incluir un grupo acilimino e imino sustituido con

un grupo protector usual distinto del grupo acilo, tal como el antes mencionado aralcohilo inferior o similares.

Entre los restos acilo adecuados de los términos "acilamino" y "acilimino", según se han mencionado antes, se

5 pueden incluir el carbamoilo, grupo acilo alifático y grupo acilo que contiene un anillo aromático o heterocíclico. Y pueden ser ejemplos adecuados de dicho acilo el alcanóilo inferior (p.ej. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, 10 pivaloilo, etc), preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomo(s) de carbono, más preferiblemente uno que tenga 1 a 2 átomo(s) de carbono;

alcoxicarbonilo inferior que tiene 2 a 7 átomos de carbono (p.ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 15 1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo, hexilosicarbonilo, etc), preferiblemente uno que tenga 3 a 6 átomos de carbono;

20 alcanosulfonilo inferior (p.ej. mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc);

arenosulfonilo (p.ej. bencenosulfonilo, tosilo, etc);

aróilo (p.ej. benzoilo, toluoilo, naftoilo, ftaloilo, indanocarbonilo, etc);

25 aralcanoilo inferior (p.ej. fenilacetilo, fenilpropionilo, etc);

aralcoxicarbonilo inferior (p.ej. benciloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, etc); y similares.

El resto ácido, como se ha dicho antes, puede tener 1 a 3 sustituyente(s) adecuado(s) tales como haló-

5 geno (p.ej. cloro, bromo, yodo o fluor), hidroxilo, ciano, nitro, alcoxilo inferior (p.ej. metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etc), alcoholo inferior (p.ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc), alquenilo inferior (p.ej. vinilo, alilo, etc), arilo (p.ej. fenilo, toli-
lo, etc), o similares. Ejemplos preferibles del acilo que tiene dicho(s) sustituyente(s) pueden ser mono(o di o tri) haloalcanoílo inferior (p.ej. trifluoroacetilo, tricloroacetilo, dicloroacetilo, etc), o similares.

10 Carboxilos protegidos pueden incluir el carboxi-
lo esterificado, donde dicho éster puede ser tal como éster de alcoholo inferior (p.ej. éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico, éster t-pentílico, éster hexílico, éster 1-ciclopropiletílico, etc), donde el resto alcoholo inferior puede ser preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomo(s) de carbono; éster de alquenilo inferior (p.ej. éster vinílico, éster alílico, etc); éster de alquinilo inferior (p.ej. éster de etinilo, éster de propinilo, etc); éster de mono(o di o tri)-
15 haloalcoholo inferior (p.ej. éster de 2-yodoetilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, etc);
20 éster de alcanilo(inferior)oxialcoholo(inferior)(p.ej. éster de acetoximetilo, éster de propioniloximetilo, éster de butiriloximetilo, éster de valeriloximetilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de hexanoiloximetilo, éster de 2-acetoxietilo, éster de 2-propioniloxietilo, etc);
25 éster de alcano(inferior)sulfonilalcoholo(inferior)(p.ej. éster de mesilmetilo, éster de 2-mesiletilo, etc);
30 éster de aralcoholo inferior, por ejemplo éster de fenil-

alcoholo inferior que puede tener uno o más sustituyentes adecuados (p.ej. éster de bencilo, éster de 4-metoxibencilo, éster de 4-nitrobencilo, éster de fenetilo, éster de tritilo, éster de difenilmetilo, éster de bis(metoxifenil) metilo, éster de 3,4-dimetoxibencilo, éster de 4-hidroxi-
5 -3,5-di-terc-butilbencilo, etc); éster de arilo, que puede tener uno o más sustituyentes adecuados (p.ej. éster de fenilo, éster de toliilo, éster de terc-butilfenilo, éster de xililo, éster de mesitilo, éster de cumenilo, etc); y similares. Ejemplo preferible de carboxilo protegido puede ser alcoxycarbonilo inferior (p.ej. metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, t-pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, etc) que tiene
10 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente uno que tiene 2 a 5 átomos de carbono.

Alcoholenos inferiores adecuados pueden incluir restos hidrocarburo alifáticos bivalentes, rectos o ramificados, que tienen 1 a 6 átomo(s) de carbono, tales como metileno, etileno, metiletileno, propileno, trimetileno,
20 2-metiltrimetileno o similares, y preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomo(s) de carbono, más preferiblemente uno que tenga 1 a 2 átomo(s) de carbono, y siendo el más preferible uno que tenga 1 átomo de carbono.

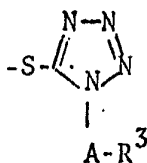
Alqueniilos inferiores adecuados pueden incluir los rectilíneos o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono, tales como vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 3-pentenilo o similares, y preferiblemente uno que tenga 2 a 4 átomos de carbono.

Alquiniilos inferiores adecuados pueden incluir los rectos o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono.

no, tales como etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-pentini-
lo, 3-hexinilo o similares, y preferiblemente uno que ten-
ga 2 a 4 átomos de carbono.

5 Aralcohilos inferiores adecuados pueden incluir
los que tienen 7 a 19 átomos de carbono, tales como mono(o
di o tri)fenilalcochilo inferior (p.ej. bencilo, fonetilo,
tritulo, etc) o similares, y preferiblemente los que tienen
17 a 19 átomos de carbono.

10 Grupos adecuados que pueden estar sustituidos con
un grupo:



15 pueden incluir restos ácidos tales como halógeno (p.ej. clu-
ro, bromo, fluor y yodo), azido, aciloxi o similares, donde
el resto de acilo en "aciloxi" se puede referir a los ejem-
plificados en la presente memoria.

20 Los procedimientos para preparar los compuestos
objeto de la presente invención se explican en detalle en
lo que sigue.

Procedimiento 1

25 El compuesto (I) en cuestión, o una sal del mis-
mo, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (II),
o su derivado reactivo en el grupo amino, o una sal del -
mismo, con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el
grupo carboxilo, o una sal del mismo.

30 Derivados adecuados, reactivos en el grupo amino,
del compuesto (II) pueden incluir los derivados reactivos

usuales utilizados en amidación, por ejemplo imino del tipo base de Schiff, o su isómero tipo enamina tautómera, formado por reacción del compuesto (II) con un compuesto de carbonilo; un derivado de sililo formado por reacción del compuesto (II) con un compuesto de sililo tal como -
5 bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsililacetamida o similares; un derivado formado por reacción del compuesto (II) con tricloruro de fósforo o fosgeno, y similares.

10 Sales adecuadas del compuesto (II) pueden incluir una sal de adición de ácido, tal como una sal de ácido orgánico (p.ej. acetato, maleato, tartrato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, etc) o una sal de ácido inorgánico (p.ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc);
15 una sal metálica (p.ej. sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal de magnesio, etc); sal amónica; una sal de amina orgánica (p.ej. sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, etc), y similares.

20 Derivados adecuados reactivos en el grupo carboxilo, del compuesto (III), pueden incluir un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y similares. El ejemplo adecuado puede ser un cloruro de ácido; una azida de ácido; un anhídrido mixto de ácido con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (p.ej. ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico,
25 ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc), ácido dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcohilcarbónico, ácido carboxílico alifático (p.ej. ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacético, etc) o ácido car-

boxílico aromático (p.ej. ácido benzoico, etc); un anhídri
do simétrico de ácido; una amida activada con imidazol, di
metilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado (p.
ej. éster de cianometilo, éster de metoximetilo, éster de
5 dimetiliminometilo ($(\text{CH}_3)_2\overset{\dagger}{\text{N}} = \text{CH}-$), éster de vinilo, éster
de propargilo, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dini-
trofenilo, éster de triclorofenilo, éster de pentaclorofe
nilo, éster de mesilfenilo, éster de fenilazofenilo, tio-
éster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cre-
sílico, tioéster carboximetílico, éster de piranilo, éster
10 de piridilo, éster de piperidilo, tioéster de 8-quinolilo,
o un éster con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-
-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida o 1-
-hidroxi-6-cloro-1H-benzotriazol, y similares. Estos deri
vados reactivos se pueden elegir opcionalmente entre ellos,
15 según la clase de compuesto (III) a usar.

Las sales del compuesto (III) pueden ser sales
con una base inorgánica, tal como una sal de metal alcali
no (p.ej. sal sódica o potásica) o una sal de metal alcali-
20 notérreo (p.ej. sal cálcica o de magnesio), una sal con
una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina,
piridina, una sal con un ácido (p.ej. ácido clorhídrico o
ácido bromhídrico), o similares.

La reacción se efectúa usualmente en un disol-
25 vente usual, tal como agua, acetona, dioxano, acetonitri-
lo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno,
tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida,
piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no in-
fluya adversamente sobre la reacción. Entre estos disol-
30 ventes, los disolventes hidrófilos se pueden usar en mez-

cla con agua.

5 Cuando el compuesto (III) se usa en la reacción en forma de ácido libre o su forma de sal, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un agente usual de condensación, tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)-carbodiimida, N,N-dietilcarbodiimida, N,N-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, N,N-carbonil-bis(2-metilimidazol),
10 pentametilenceten-N-ciclohexilimina, difenilceten-N-ciclohexilimina, etoxiacetileno, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, fosforocloridito de dietilo, oxiclora-
15 ro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, fluoborato de N-etil-7-hidroxibenzisoxazolio, 3'-sulfonato de N-etil-5-feniliso-
xazolio, 1-(p-clorobencenosulfonilo)-6-cloro-1H-benzotriazol, el llamado reactivo de Vilsmeier, por ejemplo cloruro de (clorometilen)-dimetilamonio producido por la reacción de dimetilformamida con cloruro de tionilo o fosgeno, un
20 compuesto producido por la reacción de dimetilformamida con oxicloruro de fósforo, etc; o similares.

La reacción se puede efectuar también en presencia de una base inorgánica u orgánica, tal como un hidróxi-
do de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, -
25 carbonato de metal alcalino, acetato de metal alcalino, -
trialcchilo(inferior)amina, piridina, N-alcchilo(inferior) morfolina, N,N-dialcchilo(inferior)encilamina, N,N-dialcchilo(inferior)anilina según se ha ejemplificado antes, o similares. Cuando la base o el agente de condensación está
30 en forma líquida, también se puede usar como disolvente.

La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente bajo enfriamiento o a temperatura ambiente.

5 En la presente reacción se puede obtener un isómero sin del compuesto (I) en cuestión, selectivamente y en gran rendimiento, efectuando la reacción del compuesto (II) con un isómero sin del compuesto (III) de partida, por ejemplo, en presencia de un reactivo de Vilsmeier como se ha mencionado antes, etc, y bajo condiciones aproximadamente neutras.

10

Procedimiento 2

El compuesto (Ia) en cuestión, o una sal del mismo, se puede preparar sometiendo el compuesto (Ib), o una sal del mismo, a reacción de eliminación del grupo protector del amino.

15

Salas adecuadas del compuesto (Ib) pueden incluir una sal metálica, sal amónica, sal de amina orgánica y similares, como se ha mencionado antes.

20 La presente reacción de eliminación se efectúa según un método usual tal como hidrólisis; reducción; un método que haga reaccionar al compuesto (Ib) en el que el grupo protector es acilo con un agente de iminohalogenación, y luego con agente de iminoeterificación, y si es necesario sometiendo el compuesto resultante a hidrólisis; o similares. La hidrólisis puede comprender un método que use un ácido o base o hidrazina o similares. Estos métodos se pueden elegir dependiendo de la clase de grupos protectores a eliminar.

25

30 Entre estos métodos, la hidrólisis usando un áci-

do es uno de los métodos comunes y preferibles para eliminar el grupo protector tal como alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido (p.ej. t-pentiloxicarbonilo, etc), alcanóilo (p.ej. formilo, etc), cicloalcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo sustituido o no sustituido (p.ej. benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, etc), feniltio sustituido, aralcoholideno sustituido, alcoholideno sustituido, cicloalcoholideno sustituido, aralcoholo inferior (p.ej. bencilo, tritilo, etc), o similares.

5
10
15
20
25
30

Acidos adecuados pueden incluir un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y similares, y el ácido preferible es un ácido que se pueda eliminar fácilmente de la mezcla de reacción de una manera usual, tal como destilación bajo presión reducida, por ejemplo ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, etc. El ácido adecuado para la reacción se puede elegir según la clase de grupo protector a eliminar. Cuando la reacción de eliminación se efectúa con el ácido, se puede efectuar en presencia o ausencia de disolvente. Disolventes adecuados pueden incluir un disolvente orgánico usual, agua, o una mezcla de ellos. Cuando se usa ácido trifluoroacético, la reacción de eliminación se puede efectuar preferiblemente en presencia de anisol.

La hidrólisis usando hidrazina se aplica comúnmente para eliminar el grupo protector, por ejemplo succinilo o ftaloilo.

La hidrólisis con una base se aplica preferiblemente para eliminar un grupo acilo, por ejemplo haloalcanóilo (p.ej. trifluoroacetilo, etc), etc. Bases adecuadas

pueden incluir, por ejemplo, una base orgánica tal como hidróxido de metal alcalino (p.ej. hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc), hidróxido de metal alcalinotérreo (p.ej. hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, etc), carbonato de metal alcalino (p.ej. carbonato sódico, carbonato potásico, etc), carbonato de metal alcalinotérreo (p.ej. carbonato de magnesio, carbonato cálcico, etc), bicarbonato de metal alcalino (p.ej. bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, etc), acetato de metal alcalino (p.ej. acetato sódico, acetato potásico, etc), fosfato de metal alcalinotérreo (p.ej. fosfato de magnesio, fosfato cálcico, etc), hidrogenofosfato de metal alcalino (p.ej. hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico, etc), o similares, y una base orgánica tal como trialcohilamina (p.ej. trimetilamina, trietilamina, etc), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno, 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano, 1,5-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-5 o similares. La hidrólisis usando una base se efectúa a menudo en agua, un disolvente orgánico usual o una mezcla de ellos.

Entre los grupos protectores, el grupo acilo se puede eliminar generalmente por hidrólisis como se ha mencionado antes, o por la otra hidrólisis usual. En el caso de que el grupo acilo sea alcóxicarbonilo sustituido con halógeno, u 8-quinoliloxycarbonilo, se eliminan por tratamiento con un metal pesado tal como cobre, cinc o similares.

La eliminación con reducción se aplica generalmente para eliminar el grupo protector, por ejemplo haloalcóxicarbonilo (p.ej. tricloroetoxycarbonilo, etc), aral-

coxicarbonilo sustituido o no sustituido (p.ej. benciloxi-carbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, etc), 2-piridil-metoxicarbonilo, etc. Reducciones adecuadas pueden incluir, por ejemplo, la reducci3n con un borohidruro de metal alcalino (p.ej. borohidruro s3dico, etc), y similares.

La temperatura de reacci3n no es cr3tica, y se puede elegir adecuadamente seg3n la clase de grupo protector del grupo amino y el m3todo de eliminaci3n, seg3n se ha mencionado antes, y la presente reacci3n se efect3a preferiblemente bajo condiciones suaves, tal como bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o temperatura ligeramente elevada.

En la presente invenci3n se incluyen, dentro de su 3mbito, los casos en que el grupo carboxilo protegido para R^2 y/o R^3 se transforma en el grupo carboxilo libre, y/o el aralcoxiimino inferior para $=NOR^4$ se transforma en hidroxilimino en el curso de la reacci3n de eliminaci3n, seg3n se ha mencionado antes, o en el tratamiento posterior de la mezcla de reacci3n o producto de reacci3n.

Procedimiento 3

El compuesto (I) en cuesti3n, o una sal del mismo, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (IV), o una sal del mismo, con el compuesto (V) o su derivado reactivo en el grupo mercapto.

Las sales adecuadas del compuesto (IV) se pueden referir a las ejemplificadas para el compuesto (II).

Derivados adecuados reactivos en el grupo mercapto, del compuesto (V), pueden incluir una sal met3lica tal como una sal de metal alcalino (p.ej. sal s3dica, sal pot3

sica, etc), o similares.

La presente reacción se puede efectuar en un disolvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitrobenzeno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, dimetilformamida, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte adversamente a la reacción, preferiblemente en uno que tenga fuerte polaridad. Entre los disolventes, los disolventes hidrófilos se pueden usar en mezcla con agua. La reacción se efectúa preferiblemente en medio aproximadamente neutro. Cuando el compuesto (IV) o el compuesto (V) se usa en forma libre, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, base orgánica tal como trietilamina, y similares. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

El producto de reacción de los antes mencionados Procedimientos 1 a 3 se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos usuales.

En el caso de que el compuesto (I) en cuestión se obtenga en forma del ácido libre en la posición 4 y/o en la posición terminal del resto de alcoholeno inferior unido al grupo tetrazoliltionetilo en posición 3, y/o en caso de que el compuesto (I) en cuestión tenga grupo amino libre, se puede transformar opcionalmente en su sal aceptable en farmacia, como se ha mencionado antes, por un método usual.

El compuesto (I) en cuestión y sus sales acepta-

bles en farmacia, de la presente invención, son, todos, compuestos nuevos que presentan gran actividad antibacteriana, inhibiendo el crecimiento de amplia variedad de microorganismos patógenos, incluyendo bacterias gram-positivas y gram-negativas, y son útiles como agentes antibacterianos. Particularmente, el compuesto (I) en cuestión y sus sales aceptables en farmacia, de la presente invención, se caracterizan por mostrar niveles superiores en sangre y una duración mucho más larga de los niveles en sangre.

Además, se ha de observar que un isómero sin del compuesto (I) en cuestión tiene actividades antibacterianas mucho más altas que el correspondiente isómero anti, y, por tanto, el isómero sin del compuesto (I) en cuestión se caracteriza por tener mucha superioridad respecto al correspondiente isómero anti, en valor terapéutico.

Ahora, para mostrar la utilidad del compuesto (E) en cuestión, respecto a algunos compuestos representativos de la presente invención, se muestran en lo que sigue los datos de ensayo de la actividad antibacteriana in vitro.

Compuestos de ensayo

- (1) Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-propinil)oxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido $\sqrt{3}$ -(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- (2) Acido 7- $\sqrt{2}$ -aliloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{3}$ -(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Método de ensayo

La actividad antibacteriana in vitro se determinó por el método de dilución doble en placa de agar, según se describe a continuación.

5 Un bucle lleno de un cultivo, realizado durante la noche, de cada cepa de ensayo en caldo de tripticasa-soja (10^8 células viables por ml) se aplicó por rascado en agar de infusión de corazón (agar IC) que contenía con-
10 centraciones graduadas de compuestos de ensayo, y la concentración inhibitoria mínima (CIM) se expresó en términos de $\mu\text{g/ml}$, tras incubación a 37°C durante 20 horas.

Resultados de ensayo

15

Bacterias de ensayo	CIM. ($\mu\text{g/ml}$)	
	(1)	(2)
Staphylococcus aureus 209P JG-1	12,5	12,5
20 Proteus vulgaris 2	0,025	0,78

25

Para administración terapéutica, el compuesto (I) objeto de la presente invención se usa en forma de preparación farmacéutica usual, que contiene dichos compuestos, como ingrediente activo, en mezcla con vehículos aceptables en farmacia tales como un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, que sea adecuado para administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida, tal como cápsula,

30

100479

5 tableta, gragea, unguento o supositorio, o en forma líquida tal como solución, suspensión o emulsión. Si se necesita, se pueden incluir en las anteriores preparaciones sustancias auxiliares, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, tampones, y los otros aditivos comúnmente usados.

10 Aunque la dosificación de los compuestos puede variar con y también depende de la edad, estado del paciente, clase de enfermedad, clase de compuesto (I) a aplicar, etc, una dosis única media de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg del compuesto (I) objeto de la presente invención ha resultado ser eficaz para tratar enfermedades de infección por bacterias patógenas.

15 En general, se pueden administrar a un paciente dosis diarias entre 5 mg y aproximadamente 3.000 mg, o incluso más.

 Los siguientes ejemplos se dan con el fin de ilustrar la presente invención.

20 Ejemplo 1

25 El reactivo de Vilsmeier se preparó a partir de dimetilformamida seca (0,26 ml), oxiclóruo de fósforo (0,31 ml) y acetato de etilo seco (1 ml), según un método usual. Se le añadió cloruro de metileno seco (40 ml) y ácido 2-tritiloximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético (isómero sin) (2,1 g), a -3°C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La solución resultante se añadió a -10°C a una suspensión que se preparó agitando y calentando a 40°C una mezcla de ácido 7-amino-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-

cefem-4-carboxílico (1,0 g), acetato de etilo seco (40 ml),
trimetilsililacetamida (2,9 g) y bis(trimetilsilil)acetami-
da (1,7 g), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas
a -10 a -5°C. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reac-
5 ción, y se filtró la mezcla. Se añadió al filtrado cloruro
de metileno (20 ml), y la capa orgánica se separó. Se aña-
dió a la capa orgánica agua (30 ml), y la mezcla se ajustó
a pH 7,0 con bicarbonato sódico. La capa acuosa se separó,
se lavó con acetato de etilo y, tras adición de acetato de
10 etilo (100 ml), se ajustó a pH 3,0 bajo agitación, con áci-
do clorhídrico conc. La capa de acetato de etilo se separó,
se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se
concentró a sequedad, dando ácido 7- $\sqrt{2}$ -tritiloxiimino-2-
(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamido-3-(1-carboximetil-1H-
15 -tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
(0,48 g).

Ejemplo 2

El reactivo de Vilsmeier se preparó con dimetil-
20 formamida seca (0,5 g), acetato de etilo seco (2,0 ml) y
oxicloruro de fósforo (1,0 g), según un método usual. Se
le añadieron acetato de etilo seco (14,0 ml), ácido 2-(2-
-propinil)-oxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acético
(isómero sin) (1,4 g) y tetrahidrofurano seco (14,0 ml),
25 y se agitó la solución resultante. Por otra parte, se aña-
dió acetona (12,0 ml) a una solución de ácido 7-amino-3-
(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico (2,0 g) y bicarbonato sódico (1,36 g) en agua
(12,0 ml), y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se aña-
30 dió a la mezcla, gota a gota, la solución obtenida antes,

manteniendo la temperatura a -3 a 3°C , y el pH a 7,5 a 8,0,
 con trietilamina. La mezcla resultante se agitó durante 30
 minutos a temperatura y pH similares. Se añadió a la mezcla
 de reacción una mezcla de acetato de etilo y agua. La capa
 acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (X3) y lue-
 go se separó por destilación el acetato de etilo restante.
 La capa acuosa residual se ajustó a pH 2,0 con ácido clor-
 hídrico al 10%, y el precipitado se recogió por filtración,
 se lavó con agua y luego se secó sobre pentóxido de fósfo-
 ro, bajo presión reducida, dando ácido 7- $\left[2-(2\text{-propinil})\text{-}\right.$
 $\left.\text{-oxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido}\right]$ -3-(1-carbo-
 ximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico
 (isómero sin) (2,07 g).

I.R. (Nujol) 3250, 1770, 1670 cm^{-1}

R.M.N. (SODM- d_6 , δ)

3,49 (1H, m), 3,70 (2H, m), 4,37 (2H, m),

4,82 (2H, m), 5,18 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$),

5,23 (2H, s), 5,86 (1H, d, d, $J=5,0$ y

8,0Hz), 7,53 (1H, s), 8,65 (1H, s),

9,90 (1H, s, $J=8,0\text{Hz}$)

Ejemplo 3

Una solución de ácido 2-isopropoxiimino-2-(2-ami-
 notiazol-4-il)-acético (isómero sin) (2,0 g), en una mez-
 cla de tetrahidrofurano seco (20,0 ml) y agua (0,058 g),
 se agitó durante 30 minutos a 0 a 3°C , y se le añadió oxi-
 cloruro de fósforo (1,7 g). La mezcla se agitó durante 15
 minutos, y se le añadió N-trimetilsililacetamida (1,2 g) y
 luego se continuó la agitación durante otros 15 minutos.

Tras la adición de oxiclорuro de fósforo (1,7 g) la mezcla

se agitó durante 15 minutos, y se le añadió dimetilformami-
da seca (0,9 G) y luego se continuó la agitación durante
30 minutos. Por otra parte, a una solución de ácido 7-ami-
no-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-
5 -carboxílico (3,2 g) y bicarbonato sódico (2,2 g) en agua
(19,0 ml). se añadió acetona (19,0 ml), y luego la mezcla
se enfrió a 0°C. A la mezcla resultante se añadió gota a
gota la solución obtenida antes, manteniendo la temperatu-
ra a -3 a 3°C y el pH a 7,5 a 8,5, y luego se agitó la mez-
10 cla durante 30 minutos a temperatura y pH similares. Se
añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua.
La capa acuosa se separó y lavó con acetato de etilo, y
luego se le añadió acetato de etilo. La mezcla se ajustó
a pH 2,7 con ácido clorhídrico al 10%, y el precipitado se
15 recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó
sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida, dando
ácido 7- $\sqrt{2}$ -isopropoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetami-
do-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-
4-carboxílico (isómero sin) (2,81 g).

20 I.R. (Nujol) 3300, 1760, 1700, 1650 cm⁻¹

R.M.N. (SODM-d₆, δ)

1,25 (6H, d, J=6,0Hz), 3,69 (2H, q,
J=18,0Hz), 3,86-4,69 (3H, m), 5,13 (1H,
d, J=5,0Hz), 5,31 (2H, s), 5,81 (1H, dd
25 J=5,0 y 8,0Hz), 6,75 (1H, s), 9,56
(1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 4

Los siguientes compuestos se obtuvieron según
30 maneras similares a las de los Ejemplos 1-3.

100479

- 1) Acido 7- $\sqrt{2}$ -hidroxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) 1760, 1655, 1620 cm^{-1}

- 5 2) Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-propinil)-oxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) 3280, 1770, 1660, 1635 cm^{-1}

- 10 3) Acido 7- $\sqrt{2}$ -aliloxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

I.R. (Nujol)

3210, 1775, 1676 cm^{-1}

R.M.N. (SODM-d₆,)

15 9,72 (1H, d, J=8Hz), 8,51 (1H, s),

7,42 (1H, s), 5,75-6,25 (1H, m),

5,83 (1H, d, d, J=5, 8Hz),

5,0-5,48 (2H, m), 5,29 (2H, s),

5,15 (1H, d, J=5Hz), 4,65 (2H, d,

20 J=6Hz), 4,35 (2H, AB_q, J=1,4Hz),

3,68 (2H, AB_q, J=18,5Hz)

- 25 4) Clorhidrato del ácido 7- $\sqrt{2}$ -aliloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

I.R. (Nujol) 3300, 3200, 1770, 1730, 1660, 1640 cm^{-1}

- 30 5) Acido 7- $\sqrt{2}$ -hexiloxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

- 6) Acido 7- $\sqrt{2}$ -hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5 Ejemplo 5

Se suspendió ácido 7- $\sqrt{2}$ -tritoloxiimino-2-(2-tritolaminotiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) - (0,48 g) en tetrahidrofurano (10 ml), y se le añadió solución acuosa de ácido fórmico al 50% (3,8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 55°C. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad dando ácido 7- $\sqrt{2}$ -hidroximiino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-
15 -4-carboxílico (isómero sin) (0,13 g).

I.R. (Nujol)

1760, 1655, 1620 cm^{-1}

R.M.N. (SODM- d_6 , δ)

9,48 (1H, d, J=8Hz), 6,66 (1H, s), 5,80 (1H, dd, J=5, 8Hz), 5,15 (2H, s), 5,00 (1H, d, J=5Hz), 4,32 (2H, m), 3,65 (2H, m)

20

Ejemplo 6

Una solución de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-propinil)-oxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,0 g) y ácido clorhídrico conc. (0,5 g) en metanol (14,0 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, y se añadieron al residuo acetato de etilo y agua. La solución se ajustó a pH 7,0

25

30

100479

con bicarbonato sódico, y la capa acuosa se separó y luego se lavó con acetato de etilo. Tras haber separado por destilación el acetato de etilo restante, la solución residual se ajustó a pH 2,7 con ácido clorhídrico al 10%.
 5 El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida, dando ácido 7- $\overline{2}$ -(2-propinil)-oxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\overline{7}$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,41 g).

I.R. (Nujol)

3280, 1770, 1660, 1635 cm^{-1}

R.M.N. (SODM- d_6 , δ)

3,41 (1H, m), 3,64 (2H, m), 4,32 (2H, q,

15 J=12,0Hz), 4,67 (2H, m), 5,08 (1H, d,

J=4,0Hz), 5,26 (2H, s), 5,74 (1H, d,d,

J=4,0 y 8,0Hz), 6,75 (1H, s), 7,20 (2H, s ancho),

9,64 (1H, d, J=8,0Hz)

20 Ejemplo 7

Los siguientes compuestos se obtuvieron según maneras similares a las de los Ejemplos 5-6.

1) Acido 7- $\overline{2}$ -isopropoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\overline{7}$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

25

I.R. (Nujol) 3300, 1760, 1700, 1650 cm^{-1}

2) Clorhidrato del ácido 7- $\overline{2}$ -aliloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\overline{7}$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

30

100479

I.R. (Nujol)

3300, 3200, 1770, 1730, 1660, 1640 cm^{-1}

R.M.N. (SOIM- d_6 ,)

5 9,90 (1H, d, J=8Hz), 6,99 (1H, s), 5,70-6,30
(1H, m), 5,80 (1H, d, d, J=5, 8Hz), 5,31 (2H, s),
5,00-5,58 (3H, m), 4,71 (2H, d, J=4Hz), 4,38
(2H, AB_q, J=15Hz), 3,73 (2H, AB_q, J=18Hz)

10 3) Acido 7- β -hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-aceta-
mido-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

20

25

30

210180

REIVINDICACIONES

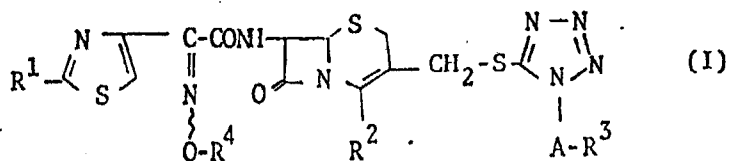
5

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:

10

1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7, de la fórmula:

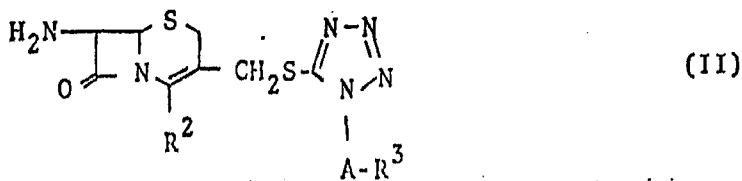
15



20

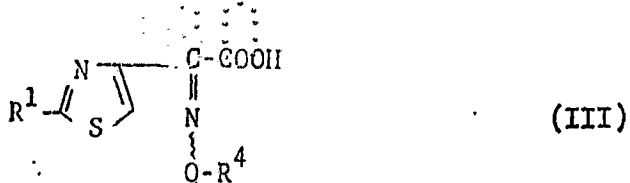
donde R¹ es amino o un grupo amino protegido; R² y R³ son, cada uno, carboxilo o un grupo carboxilo protegido; A es alcoholeno inferior; y R⁴ es hidrógeno, isopropilo, hexilo, alqueno inferior, alquino inferior o alcoholo inferior; o una sal de los mismos; procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25



donde R², R³ y A son, cada uno, según se han definido antes, o sus derivados reactivos en el grupo amino, o una sal de

los mismos, con un compuesto de fórmula:



5
10
donde R^1 y R^4 son, cada uno, según se han definido antes, o sus derivados reactivos en el grupo carboxilo, o una sal de los mismos; y, si es necesario, someter el compuesto resultante en que R^1 es un grupo amino protegido a una reacción de eliminación del grupo protector de amino para dar un compuesto en que R^1 es amino.

15
20
2a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDO 3-CEFEM-4-CARBOXILICO DISUSTITUIDO EN LAS POSICIONES 3 Y 7".

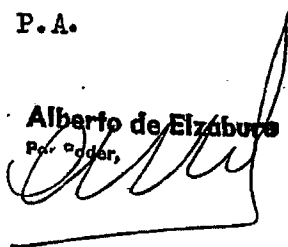
15
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 23. EN E 1980

P.A.

Alberto de Elizaburo
Por poder,



25

30
210180
VAL