

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

**PATENTE DE INVENCION**

10 ES	11 NUMERO 479.378	10 A1
22	23 FECHA DE PRESENTACION 6-4-1979	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13801/78	7-4-1978	Gran Bretaña

43 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/82; A61K 31/5	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA"

71 SOLICITANTE (S)

GLAXO GROUP LIMITED (3.130-524 CE 235)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Clarges House, 6-12 Clarges Street, Londres W1Y 8DH, Inglaterra

75 INVENTOR (ES)

Stuart Bruce Laing, Gordon Gad Weingarten

72 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-71.567)

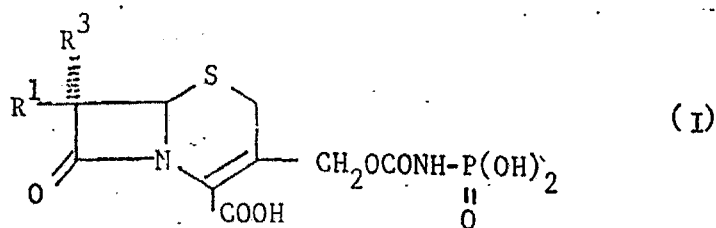
jga

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de cefalosporina.

Los compuestos de cefalosporina en esta memoria descriptiva se denominan sistemáticamente haciendo referencia a "cefam" según J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400; la expresión "cefam" se refiere a la estructura cefam básica con un enlace doble.

Se conocen en la técnica muchos compuestos de cefalosporina que tienen un grado de actividad antibacteriana. Estos compuestos contienen insaturación  $\Delta^3$  y ordinariamente están sustituidos en posición 3- por un grupo metilo o metilo sustituido, en la posición 4- por un grupo carboxilo, y en posición  $7\beta$  por un grupo acilamido. En algunos casos los compuestos pueden estar sustituidos además en otras posiciones, por ejemplo en posición 2 (por ej. por uno o dos grupos metilo o un grupo metileno) y/o en la posición  $7\alpha$  (por ej. por un grupo alcohol, alcoxi o alcoholitio inferior).

Así pues, según un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de 3-fosfonocarbamoiloximetilcefalosporina de fórmula



(donde  $R^1$  representa un grupo acilamido, convenientemente uno que contiene 1 a 40, por ej. 1 a 25 átomos de carbono, y  $R^3$  representa hidrógeno o un grupo alcohol, alcoholitio o alcoxi inferior (por ej. de  $C_{1-4}$  por ej. un gru

po metoxi) y sus derivados no tóxicos.

Se advertirá que la fórmula (I) es una fórmula esquelética, y se pretende que comprenda análogos estrechamente relacionados tales como 2-metil, 2-metilen- y 2,2-dimetilcefalosporinas.

La expresión "no tóxico" aplicada a los derivados de los compuestos de fórmula (I) de la invención significa los derivados que son fisiológicamente aceptables en las dosis a las que se administran. Tales derivados pueden incluir, por ejemplo, sales, ésteres fisiológicamente aceptables, l-óxidos y solvatos, por ej. hidratos, de los compuestos de fórmula (I), y, si es apropiado, sus combinaciones.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención, incluyendo sus derivados no tóxicos, se caracterizan in vitro por su actividad antibacteriana contra una gama de organismos gram-positivos y gram-negativos.

Las propiedades que poseen los compuestos de fórmula (I) según la invención los hacen útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades causadas por bacterias patógenas en seres humanos y en animales.

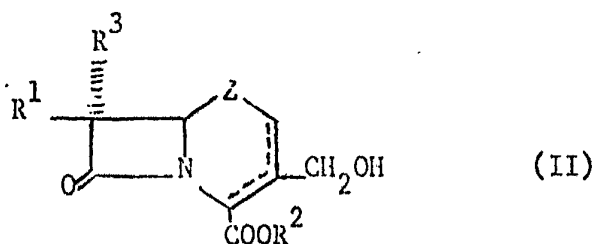
Los compuestos de fórmula (I) que forman sales que tienen buena solubilidad en agua se prefieren especialmente, ya que tales sales son particularmente valiosas en los casos en los que se desea administrar altas dosis en disolución de antibiótico, por ejemplo en pacientes que sufren una infección bacteriana grave.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores son capaces de formar sales con bases, tales como sales con metales alcalinos, por ej. sodio o potasio, metales alca-

linotérreos, por ej. calcio, y aminas orgánicas, por ej. procaína, l-aminoadamantano, fenilcetilbencilamina, dibenciletilendiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucosamina y aminoácidos (por ej sales de lisina, arginina, ornitina e histidina en las formas d-, l- y dl-).

Un compuesto particularmente preferido de fórmula (I) que contiene un grupo (oximino  $\Delta$ -eterificado)-acilamido en la posición 7 es el ácido (6R,7R)-3-fosfocarbamoiloximetil-7- $\overline{Z}$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoscetamido/cef-3-em-4-carboxílico y sus derivados no tóxicos. En ensayos in vitro e in vivo que se han efectuado en la invención, se encontró que este compuesto mostraba actividad antibacteriana que era sustancialmente la misma que la de su análogo de 3-carbamoiloximetilo, que tiene el nombre aprobado de cefuroxima y que se ha encontrado que tiene un amplio espectro antibiótico. Cuando se administra a ratones y ratas por inyección, se encontró que el compuesto antedicho era casi completamente metabolizado a cefuroxima. El compuesto posee por tanto sustancialmente la misma actividad antibacteriana que la cefuroxima in vivo y tiene la ventaja de que puede convertirse fácilmente en sales que tienen alta solubilidad en agua. A este respecto, la sal trisódica del compuesto antedicho se prefiere particularmente teniendo en cuenta su buena solubilidad en agua.

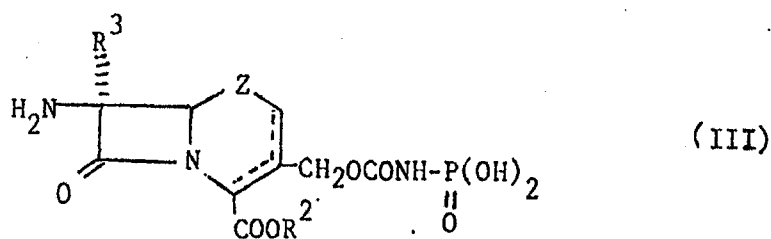
Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse por ejemplo, (A) sometiendo un compuesto de fórmula



5

donde  $R^1$  representa un grupo amino protegido (por ej. un grupo acilamido, que convenientemente contiene 1-40, por ej. 1-20, átomos de carbono),  $R^2$  representa hidrógeno o un grupo bloqueante de carboxilo, por ej. el radical de un alcohol, fenol, silanol o estenonol, siendo el radical preferiblemente uno que pueda separarse por escisión fácilmente en una etapa posterior,  $R^3$  es como se ha definido antes, Z es  $\text{S}$  ó  $\text{S} \rightarrow \text{O}$  ( $\alpha$ - o  $\beta$ -), la línea de trazos que une las posiciones 2-, 3- y 4- de la molécula indica que los compuestos son cef-2-em o cef-3-em a una reacción de carbamoylación con lo que se forma un grupo dihidroxifosforil-carbamoyloximetilo en la posición 3-; ó (B) condensando un compuesto de fórmula

15



20

(donde  $R^2$ ,  $R^3$ , Z y la línea de trazos son como se han definido antes) o un derivado del mismo (por ej. una sal de adición de ácido o un derivado de N-sililo o un derivado protegido por hidroxilo) con un ácido correspondiente al grupo acilo del grupo acilamido  $R^1$  o un derivado reactivo del mismo. En la preparación de los compuestos de fórmula (I) por cualquiera de los dos métodos anteriores,

25

30

puede efectuarse cualquiera de las reacciones que siguen en cualquier secuencia apropiada, si es necesario y/o se desea:

5 (i) conversión de un precursor del grupo acilamido deseado en dicho grupo, por ej. por separación de un grupo protector,

(ii) conversión de un isómero  $\Delta^2$  en el isómero  $\Delta^3$  deseado,

10 (iii) separación de cualquier grupo bloqueante de carboxilo o cualquier grupo protector de hidroxilo, y

(iv) reducción de un producto de sulfóxido de cefalosporina para producir el correspondiente sulfuro, y finalmente recuperación del compuesto deseado de fórmula (V), si es necesario después de la separación de cualquier isómero, y si se desea tras la conversión del compuesto de un derivado no tóxico del mismo.

15

Pueden formarse sales, particularmente sales no tóxicas, de los compuestos de fórmula (I) de cualquier modo conveniente, por ejemplo según los métodos conocidos en la técnica. La formación de sales puede tener lugar sin previo aislamiento del ácido correspondiente, por reacción con un reaccionante adecuado, por ej. un bicarbonato o 2-etilhexanoato de metal alcalino.

20

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el procedimiento (A) anterior, por ejemplo, haciendo reaccionar el anterior compuesto de fórmula (II) con un dihalofosfinil isocianato, e hidrolizando después el producto de reacción resultante. El dihalofosfinil isocianato empleado en este procedimiento es conveniente-

25

30

mente diclorofosfinil isocianato, dada su fácil disponibilidad.

Es conveniente emplear cantidades sustancialmente equimolares de la 3-dihidroximetilcefalosporina y el dihalofosfinilisocianato; sin embargo, el uso de un pequeño exceso (por ej. hasta 0,5 moles) de dihalofosfinil isocianato puede ser ventajoso para prever reacciones secundarias entre este reaccionante y las impurezas hidroxílicas (por ej. agua) en el sistema de reacción. Dada la susceptibilidad de los dihalofosfinilisocianatos a la reacción con agua, es deseable efectuar la reacción con la 3-hidroximetilcefalosporina en condiciones anhidras; así, por ejemplo, las reacciones pueden efectuarse bajo un desecante adecuado, o el sistema de reacción puede mantenerse seco por paso de una corriente de un gas inerte anhidro tal como nitrógeno.

La reacción del compuesto de 3-hidroximetilcefalosporina con el dihalofosfinilisocianato se efectúa convenientemente en disolución, por ejemplo en un disolvente orgánico sustancialmente inerte, ya que esto facilita el control de las condiciones de reacción tales como la temperatura. Los disolventes que pueden usarse incluyen los hidrocarburos clorados tales como el cloruro de metileno ó 1,2-dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano o éter dimetílico de dietilenglicol (diglima); ésteres tales como acetato de etilo; cetonas tales como acetona, e hidrocarburos tales como benceno o ciclohexano. Pueden usarse también mezclas de disolventes, que comprenden por ej. dos o más de los disolventes antes descritos. Como se ha indicado antes, es deseable

que el disolvente esté sustancialmente exento de impurezas hidroxílicas, para evitar reacciones secundarias no deseadas que impliquen al dihalofosfinilisocianato.

5 La temperatura empleada en la reacción de la 3-hidroximetilcefalosporina y el dihalofosfinilisocianato puede variar dependiendo del disolvente usado, pero puede estar, por ejemplo, en el intervalo de  $-50^{\circ}$  a  $+105^{\circ}\text{C}$ , por ej.  $-20^{\circ}$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ . La reacción es exotérmica, de modo que puede ser deseable enfriar el sistema de reacción para  
10 mantener una temperatura constante.

La 3-hidroximetilcefalosporina y el dihalofosfinilisocianato pueden ponerse en contacto de cualquier modo adecuado. Preferiblemente, puede añadirse una disolución o suspensión de la 3-hidroximetilcefalosporina al dihalofosfinilisocianato o una disolución del mismo. El  
15 dihalofosfinilisocianato puede formarse convenientemente sin aislamiento, como se describe con mayor detalle más adelante.

La reacción puede controlarse, por ejemplo, por cromatografía, por ej. para determinar el grado de  
20 consunción de la 3-hidroximetilcefalosporina.

La conversión del compuesto intermedio de 3-dihalofosforilcarbamoiloximetilcefalosporina en la cefalosporina de fórmula (I) puede iniciarse por reacción  
25 con agua, por ej. por adición del sistema de reacción a agua.

La hidrólisis se realiza convenientemente a un pH de 10 o menos, deseablemente a un pH de 5 a 10, y preferiblemente de 7 a 9. Como la hidrólisis va acompañada de la formación de ácido hidrácido, puede ser deseable  
30

añadir una base que actúe como fijador del ácido. Este puede ser el caso particularmente si el compuesto de fórmula (I) producido es insoluble a un pH bajo o si la cefalosporina contiene algún grupo susceptible a los ácidos.

5 En la reacción de hidrólisis, puede ser deseable tamponar el sistema acuoso, por ej. con carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio, carbonato de calcio o hidróxido de calcio, o añadir un ácido o una base tal como hidróxido de sodio  
10 en el curso de la hidrólisis, para mantener el pH dentro de los límites deseados.

En general es importante no dejar descender el pH de la hidrólisis por debajo de valores de alrededor de 5. El uso de bicarbonato de sodio acuoso de este modo  
15 ha demostrado ser particularmente conveniente cuando se efectúa la hidrólisis.

La hidrólisis puede efectuarse, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de  $-5^{\circ}$  a  $+105^{\circ}\text{C}$ , por ej.  $+15^{\circ}\text{C}$  a  $+60^{\circ}\text{C}$ , y puede controlarse, cuando es necesario,  
20 por ejemplo por cromatografía.

Si los compuestos de fórmula general (I) se preparan a partir de un material de partida de fórmula (III), la condensación puede efectuarse, por ejemplo, de modo análogo al descrito en la Patente Británica nº  
25 1.453.049.

Los anteriores compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por ejemplo a partir de análogos de 7-acilamidocefalosporina que contienen un grupo fosfonocarbamoiloximetilo en posición 3, por ejemplo usando la  
30 técnica descrita en la Memoria descriptiva de la patente

Británica nº 1.041.985, preparándose dicho análogo a partir del correspondiente compuesto de 3-hidroximetilo, de modo similar a la preparación de compuestos de fórmula (I) descritos antes.

5 Los compuestos de fórmula (I) o una sal básica de los mismos formados en los procesos anteriores, por ejemplo, cuando se mezcla una base con el medio de reacción tras la operación inicial de fosforilación, pueden aislarse de la mezcla de reacción de modo convencional por ej. por cambio de iones, tratamiento con resinas de adsorción, filtración con gel, diálisis o precipitación en forma de sal insoluble. Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse también en forma de ácido libre por extracción con disolventes a partir de una disolución acuosa a bajo pH, por ej a un pH inferior a 2.

10 El dihalofosfinilisocianato empleado en el procedimiento (A) de la invención puede prepararse fácilmente, por ejemplo, por reacción del pentahalogenuro de fósforo apropiado, por ej. pentacloruro de fósforo, con un éster de ácido carbámico, por ejemplo un carbamato de alcohol inferior (si no se indica otra cosa, la denominación "inferior" se use en esta memoria para indicar el grupo que contiene hasta 8, por ej. de 1 a 6 átomos de carbono). El uso de carbamato de metilo es particularmente ventajoso, ya que es un reactivo barato disponible en el comercio. La reacción puede efectuarse convenientemente mezclando los reaccionantes en presencia de un diluyente, por ej. dioxano, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, y va acompañada de la formación de halogenuro de hidrógeno y halogenuro de alcohol. Cuando se emplea pentacloruro

de fósforo como penthalogenuro de fósforo, puede formarse in situ si se desea haciendo interactuar tricloruro de fósforo y cloro, si se desea en presencia de un diluyente.

5                   Convenientemente, los dihalofosfinilisocianatos brutos preparados por técnicas tales como las descritas anteriormente, pueden hacerse reaccionar directamente, sin destilación, con la 3-hidroximetilcefalosporina; en tales casos puede ser ventajoso asegurar una separación sustancialmente completa del halogenuro de hidrógeno  
10 del dihalofosfinilisocianato bruto, ya que la presencia de halogenuro de hidrógeno durante la carbamoilación puede favorecer reacciones secundarias indeseables tales como la lactonización de la 3-hidroximetilcefalosporina.

15                   Los grupos acilamido que puede haber presentes en la posición 7 de los materiales de partida y los productos de cefalosporina en el procedimiento de la invención [por ej. como grupo  $R^1$  en las fórmulas (I) y (II)],  
pueden seleccionarse, por ejemplo de una amplia variedad de grupos acilamido de cadena lateral conocidos en la técnica de antibióticos de  $\beta$ -lactams. Se advertirá que cuando el grupo acilamido lleva sustituyentes tales como grupos amino, hidroxilo o mercapto que son susceptibles de reaccionar con los dihalofosfinil isocianatos, estos sustituyentes han de protegerse por sustitución con un grupo adecuado, a no ser que tal reacción adicional se desee en un caso particular. Así, por ejemplo, pueden protegerse grupos amino por sustitución con un grupo bloqueante mono- o divalente, incluyendo los grupos adecuados los grupos acilo, por ejemplo alcenoilo inferior tal como acetilo, alcenoilo inferior sustituido tal como fenilaceti-

20

25

30

lo, y aroilo tal como benzoílo o ftaloílo; grupos alcoxi-  
carbonilo inferiores tales como etoxicarbonilo, isobuti-  
loxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo, y grupos alcoxica-  
bonilo inferior sustituidos, por ej. haloalcoxicarbonilo  
5 inferior, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupos  
aril-alcoxicarbonilo inferior tales como benciloxicarboni-  
lo; grupos sulfonilo, por ejemplo alcoholisulfonilo infe-  
rior tal como metanosulfonilo, y arilsulfonilo tal como  
bencenosulfonilo o p-toluensulfonilo; grupos ilideno for-  
10 mados por reacción con un aldehido o cetona que forma  
una base de Schiff, por ejemplo acetona, metiletacetona,  
benzaldehido, salicilaldehido o acetosacetato de etilo;  
y grupos divalentes tales que el átomo de nitrógeno for-  
me parte de un anillo de dihidropiridina (obteniéndose  
15 grupos protectores de esta última clase, por ejemplo,  
por reacción con formaldehido y un  $\beta$ -cetoéster, por ej.  
éster acetosacético, como se describe en la patente Belga  
nº 771.694, de los mismos autores que la presente. Los  
grupos hidroxilo y mercapto pueden protegerse, por ejem-  
20 plo, por sustitución con grupos acilo carboxílicos o sul-  
fónicos de modo similar a los grupos amino, o, cuando es  
adecuado, por eterificación o tioeterificación (por ej.  
para introducir un grupo alcoholo inferior ramificado tal  
como isopropilo o terc-butilo o un grupo aralcoholo tal  
25 como bencilo, bencilo sustituido por uno o más grupos  
metoxilo, difenilmetilo o trifenilmetilo). Los grupos pro-  
tectores pueden separarse después del producto de cefa-  
losporina por métodos muy conocidos en la técnica, por  
ejemplo por escisión hidrolítica, reductora o inducida  
por ácido, según sea adecuado.  
30

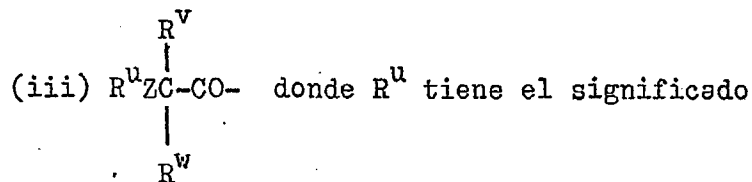
Si el grupo acilamido está sustituido por un grupo carboxilo, puede ser ventajoso también protegerlo en el curso de la reacción, por ejemplo por eterificación para introducir un grupo éster como se ha descrito aquí en relación con el grupo  $R^2$ .

Se ilustran grupos acilo que puede haber presentes en los grupos acilamido  $R^1$  en la lista siguiente, que no se pretende que sea exhaustiva:

(i)  $R^u C_n H_{2n} CO-$ , donde  $R^u$  es arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalcohilo, arilo sustituido, cicloalcohilo sustituido, cicloalcadienilo, o un grupo no aromático o mesiónico, y  $n$  es un número entero de 1 a 4. Los ejemplos de este grupo incluyen el fenilacetilo, en que el grupo fenilo puede estar sustituido, si se desea, y por ejemplo, por un grupo o más grupos fluoro, nitró, amino protegido, hidroxilo protegido (por ej. hidroxilo esterificado tal como acetoxi), metoxi, metiltio o metilo; N,N-bis-(2-cloroetil)aminofenilpropionilo; tien-2- y -3-ilacetilo; 3- y 4-isoxazolilacetilo, sustituido o no sustituido; piridilacetilo; tetrazolilacetilo; ciclohexadienilacetilo; o sidnonacetilo. Cuando  $n$  es distinto de 0, especialmente cuando  $n$  es 1, el átomo de carbono  $\alpha$  del grupo acilo puede estar sustituido por ejemplo por un grupo hidroxilo esterificado (por ej. aciloxi tal como formiloxi o alcanoiloxi inferior), hidroxilo esterificado (por ej. metoxi), amino protegido (por ej. como se ha descrito anteriormente), carboxilo, carboxilo esterificado, triazolilo, tetrazolilo o ciano, o un átomo de halógeno; los ejemplos de tales grupos acilo  $\alpha$ -sustituidos incluyen 2-hidroxi-2-fenilacetilo esterificado, 2-ami-

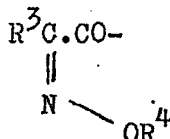
no-2-fenilacetilo, 2-carboxi-2-fenilacetilo N-bloqueados, y 2-carboxi-2-fenilacetilo esterificado.

(ii)  $C_nH_{2n+1}CO-$ , donde  $n$  es 0 o un número entero de 1 a 7. El grupo alcoholilo puede ser recto o ramificado, y si se desea puede interrumpirse por un átomo de oxígeno o azufre, y/o puede estar sustituido, por ejemplo, por un grupo ciano, un grupo carboxilo o carboxilo esterificado (por ej. un grupo alcoxycarbonilo), un grupo hidroxilo esterificado, un grupo amino bloqueado o un grupo carboxycarbonilo ( $-CO.COOH$ ) o carboxycarbonilo esterificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen formilo, cianoacetilo, butiltioacetilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, glutaroílo, glutaroílo esterificado, y R-5-amino-5-carboxipentanoílo N-bloqueado (por ej. N-etoxicarbonilo o N-benzoílo) y opcionalmente esterificado (por ej. R-5-benzamido-5-difenilmetoxicarbonilpentanoílo ó R-5-difenilmetoxicarbonil-5-isobutoxicarbonilaminopentanoílo).



definido en (i) y además puede ser bencilo,  $R^v$  y  $R^w$  (que pueden ser iguales o diferentes) representan individualmente hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo o alcoholilo inferior, y Z es un átomo de oxígeno o azufre. Ejemplos de tales grupos incluyen fenoxiacetilo, 2-fenoxi-2-fenilacetilo, fenoxipropionilo, 2-fenoxibutirilo, benciloxicarbonilo, 2-fenoxipropionilo, 2-fenoxibutirilo, metiltiofenoxiacetilo, feniltioacetilo, cloro- y fluoro-feniltioacetilo, piridiltioacetilo y benciltioacetilo.

(iv) Grupos glioxililo sustituidos de fórmula  $R^Y.CO.CO-$ , donde  $R^Y$  es un grupo alifático, aralifático o aromático, por ejemplo fenilo, tienilo, furilo, o un anillo de benceno condensado. También se encuentran en esta clase los derivados de  $\alpha$ -carbonilo de los grupos glioxililo sustituidos anteriores, por ej. los derivados de  $\alpha$ -alcoxiimino,  $\alpha$ -ariloxiimino y  $\alpha$ -aciloxiimino, especialmente los que tienen configuración sin con respecto al grupo 7-carboxamido. En las patentes Belgas Nos. 778.630, 783.449, 801.997, 806.450, 823.651 y 843.152 se describen con más detalle grupos de este tipo, de los que un ejemplo es el grupo Z-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoscetilo, y que pueden representarse por la fórmula



donde  $R^3$  representa hidrógeno o un grupo orgánico (especialmente un grupo aromático carbocíclico o heterocíclico tal como fenilo, naftilo, tienilo, tiazolilo, por ej. aminotiazolilo o furilo) y  $R^4$  representa hidrógeno, un grupo acilo (por ej. un grupo alcanóilo inferior, alquenoílo, alquinoílo, haloalcanoílo, alcoxicarbonilo, haloalcoxycarbonilo, alcohiltiocarbonilo o aralcoholoxycarbonilo, o un grupo aroílo o carbamoílo), o un grupo eterificante (por ej. un grupo alcoholilo, alquenoílo, alquinilo, cicloalcoholilo, cicloalquenoílo o aralcoholilo inferior o un grupo aroílo carbocíclico o heterocíclico, o cualquiera de estos grupos sustituido por un grupo carboxilo, carboxilo esterificado, aminocarbonilo, o aminocarbonilo N-sustituido).

Si  $R^2$  en la fórmula (II) representa un grupo esterificante, éste puede estar seleccionado, por ejemplo, de la amplia gama de grupos esterificantes conocidos en la técnica de cefalosporinas. Se describe una gama de grupos de este tipo, junto con métodos para su introducción y posterior separación, en la Patente Británica nº 1.342.241. Así pues, los grupos esterificantes representativos incluyen los grupos aril-alcoholo inferior tales como p-metoxibencilo, p-nitrobencilo y difenilmetilo; grupos alcoholo inferior, tal como terc-butilo; y grupos haloalcoholo inferior, tales como 2,2,2-tricloroetilo. Se advertirá naturalmente que  $R^2$  puede representar un grupo éster en un compuesto que ha de usarse en medicina, en cuyo caso este grupo ha de ser fisiológicamente aceptable. Cuando se emplea tal grupo éster, puede no ser necesario ni deseable efectuar la desprotección del grupo carboxilo.

Si al final de una secuencia preparatoria dada se obtiene el análogo de sulfóxido del compuesto deseado, la conversión en el correspondiente sulfuro puede efectuarse, por ejemplo, por reducción de la correspondiente sal de aciloxisulfonio o alcoholoxisulfonio preparada in situ por un método conocido, tal como se describe en la Memoria descriptiva de la patente Británica nº 1453049.

Como también se describe en la Memoria descriptiva de la patente Británica nº 1453049, un éster cef-2-em-4-carboxílico puede convertirse en un compuesto de cef-3-em deseado por tratamiento del primero con una base.

Los compuestos antibióticos de fórmula (I) según la invención pueden formularse para su administra-

ción de cualquier modo conveniente, por analogía con otros antibióticos, y la invención incluye por lo tanto en su objeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un derivado no tóxico del mismo, adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones pueden presentarse para uso del modo convencional con ayuda de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico necesario.

Los compuestos antibióticos de fórmula (I) según la invención pueden formularse de modo particularmente ventajoso para inyección, y pueden presentarse en formas de dosificación unitaria en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples con agente de conservación adicional. El ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ej. agua estéril, exenta de pirógenos, antes de su uso. Alternativamente, las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones y emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Para medicina veterinaria, las composiciones pueden formularse, por ejemplo, en forma de preparaciones intramamarias, bien en bases de largo efecto o de desprendimiento rápido.

En general, las composiciones pueden contener de 0,1% en adelante, por ej. 0,1-99% y preferiblemente de 10-60%, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferi-

blemente 50-1500 mg del ingrediente activo. La dosificación empleada para tratamiento de personas adultas estará comprendida preferiblemente entre 100 y 4000 mg por día, por ejemplo 1500 mg por día, dependiendo de la vía y frecuencia de la administración.

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

Los Ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención. Todas las temperaturas son en °C.

La cromatografía de capa delgada (CCD) usando placas Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, se hizo en los sistemas disolventes indicados; la detección de manchas se hizo por pulverización con ninhidrina en n-butanol y calentando, o por exposición a vapores de yodo, o por irradiación con luz ultravioleta a 254 nm. Se usaron disolventes secos, y usualmente contenían menos de 0,1% (peso/vol.) de agua; las cefalosporinas de partida se secaron, si fué necesario, en vacío a 40-50°C y usualmente contenían menos de 1% de agua. Los espectros ultravioletas se hicieron en tampón de fosfato de pH 6, sino se especifica otra cosa.

En los Ejemplos se han empleado las abreviaturas siguientes:

El bicarbonato de sodio se representa por NaHCO<sub>3</sub>; el sulfato de magnesio por MgSO<sub>4</sub>; el pentacloruro de fósforo por PCl<sub>5</sub>; tetrahidrofurano por THF; y el sulfóxido de dimetilo por DMSO.

La resina Amberlite XAD-2 consta de un políme

ro de poliestireno reticulado sintético sin grupos iónicos  
unidos . Se suministra en un estado completamente hidra-  
tado en forma de perlas de 0,3 a 0,5 mm de diámetro.

Ejemplo 1

Sal trisódica de ácido (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-  
-7- $\sqrt{2}$ -2-(fur-2-il)-2-metoxi-iminoacetamido/cef-3-em-4-car-  
boxílico.

Se añadió diclorofosfinilisocianato (1,76 g)  
a una disolución de ácido (6R,7R)-3-hidroximetil-7- $\sqrt{2}$ -2-  
(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico  
(3,81 g) en dioxano (50 ml) a 23°C. Al cabo de 5 minutos  
se añadió disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 3% (135 ml) para  
ajustar el pH a 5,0. Al cabo de 20 minutos, la disolución  
se concentró a presión reducida, y después se lavó con  
acetato de etilo (4 x 100 ml). El secado por congelación  
dió un sólido blanco (5,91 g), del que una parte (3,50 g)  
se disolvió en agua (50 ml) y se cromatografió sobre re-  
sina Amberlite XAD-2  $\sqrt{500}$  g, previamente lavados por sus-  
pensión con metanol (2,5 l) y agua (10 l.)]. La columna  
se eluyó con agua, y se recogieron 75 fracciones, cada una  
de 25 a 30 ml. Las fracciones 20 a 29 se combinaron y se  
liofilizaron dando un sólido blanco que se trituró con  
éter (50 ml) dando el compuesto nominal buscado (0,74 g);  
 $\alpha_D^{23} + 41,5^\circ$  (c 1,03 en agua);  $\lambda_{\max}$  273 nm ( $\epsilon$  17 050)  
y  $\lambda_{\text{inf}}$  238 nm ( $\epsilon$  10 400).

Ejemplo 2

Acido (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -2-(fur-2-il)-  
2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico.

Se añadió diclorofosfínil isocianato (5,28 g) en dioxano (20 ml) a una suspensión agitada de ácido (6R,7R)-3-hidroximetil-7- $\alpha$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico (11,44 g) en dioxano (80 ml) a 16°C en un baño de agua; tras la adición inicial del isocianato, la temperatura se elevó a 24°C y finalmente descendió a 17°C. Al cabo de 10 minutos, la disolución se filtró bajo nitrógeno y se añadió disolución acuosa 1 molar de  $\text{NaHCO}_3$  (192 ml) para dar un pH de 7,1. La disolución se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml) para separar la impureza de lactona. Se añadió después acetato de etilo (150 ml) a la fase acuosa (pH 8,2) y el pH se ajustó a 0,5 por adición de ácido clorhídrico concentrado. Se separó la suspensión en dos fases resultante y la suspensión acuosa se extrajo con n-butanol (3x250 ml). Se añadió agua (30 ml) al extracto de butanol, y la capa acuosa se hizo rebosar. La fase orgánica se separó en vacío hasta formar una suspensión espesa. La filtración de esta suspensión dió un sólido que se lavó con éter (3x50 ml) y se secó en vacío durante 20 horas, dando el compuesto nominal buscado solvatado con alrededor de 1 mol de n-butanol (5,54 g);  $\alpha_D^{20} + 45^\circ$  (c 0,93, tampón de fosfato de pH 7);  $\lambda_{\text{máx}}^{273 \text{ nm}} (E_1^{1\%})^{298}$ .

La suspensión acuosa se filtró dando un sólido que se lavó con n-butanol (30 ml) y éter (100 ml) y se secó en vacío dando el compuesto nominal buscado (4,37 g);  $\alpha_D^{21} + 44^\circ$  (c 0,96, tampón de fosfato de pH 7);  $\lambda_{\text{máx}}^{273 \text{ nm}} (E_1^{1\%})^{317}$ .

### Ejemplo 3

Sal trisódica de ácido (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil

7- $\overline{Z}$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico.

Unas porciones (5,04 g y 5,73 g) del primer producto obtenido en el Ejemplo 2 se disolvieron en disoluciones de  $\text{NaHCO}_3$  (2,52 y 2,86 g) en agua (35 ml). Las disoluciones (pH 6,7) se aplicaron a columnas que contenían resins Amberlite XAD-2 [1 kg previamente lavado con metanol (5 litros) y agua (20 listros)]<sup>7</sup>. Las columnas se eluyeron con agua y se recogieron fracciones (unos 50 ml) y se examinaron por TLC. Las fracciones 15 a 20 de cada producto se combinaron (pH 8,3 y 7,5) y se secaron por congelación dando un material sólido (3,15 g y 2,80 g).

Los dos sólidos se combinaron, se disolvieron en agua (50 ml) y se cromatografiaron de nuevo sobre la misma columna (después de lavarla bien con agua (2 litros))<sup>7</sup>. Se recogieron fracciones (unos 50 ml) y se examinaron por CCD. Las fracciones 22 a 30 se combinaron y se liofilizaron dando el compuesto nominal buscado (1,02 g).  $\alpha_{\text{D}}^{21} + 41,8^\circ$  (c 1,037,  $\text{H}_2\text{O}$ );  $\lambda_{\text{max}} 275 \text{ nm}$  ( $E_1^{1\%} \text{ cm}$  297).

Ejemplo de farmacia

Polvo seco para inyección

Se introduce sal trisódica estéril de ácido (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $\overline{Z}$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico en viales de vidrio en una cantidad equivalente a 500 mg del ácido correspondiente. El llenado se efectúa asépticamente bajo una atmósfera de nitrógeno estéril. Los viales se cierran usando discos o tapones de caucho fijados por medio de anillos obturadores de aluminio, impidiendo así el intercambio gaseoso o la entrada de microorganismos. El pro-

ducto puede reconstituirse disolviéndolo en agua u otro disolvente adecuado poco antes de su administración por inyección.

5

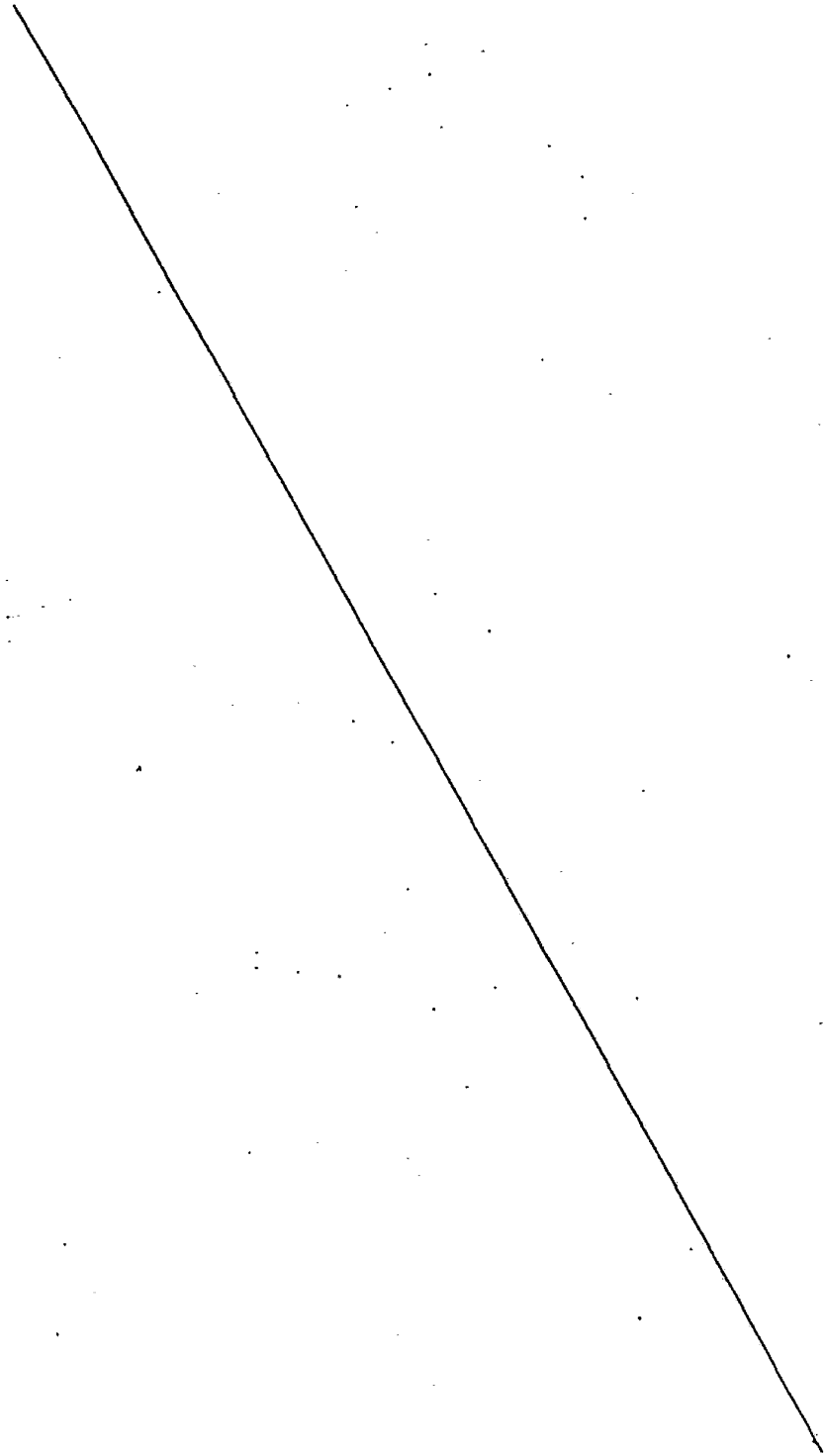
10

15

20

25

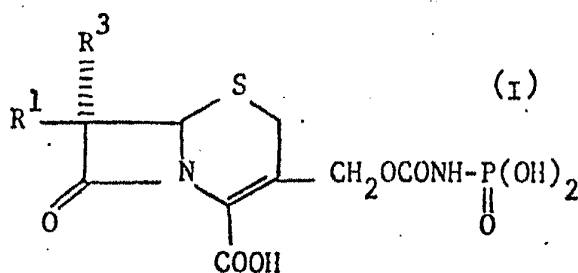
30



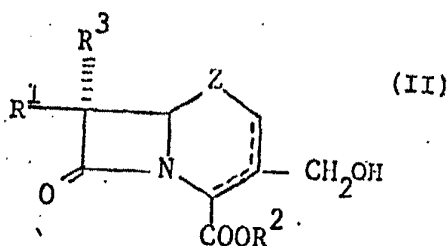
REIVINDICACIONES

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 la preparación de compuestos de cefalosporina de fórmula general



15 (donde R¹ representa un grupo acilamido y R³ representa hidrógeno o un grupo alcohilo, alcohilitio o alcoxi inferior) y derivados no tóxicos del mismo, que comprende someter un compuesto de fórmula



20 (donde R¹ representa un grupo amino protegido, R² representa hidrógeno o un grupo bloqueante de carboxilo, R³ es como se ha definido antes, Z es  $\begin{matrix} \diagup \\ S \\ \diagdown \end{matrix}$  ó  $\begin{matrix} \diagup \\ S \rightarrow O \\ \diagdown \end{matrix}$  ( $\alpha$ - ó  $\beta$ -) y la línea de trazos que une las posiciones 2-, 3-  
25 y 4- de la molécula indica que los compuestos son com-

30

1 puestas de cef-2-em ó cef-3-em), a una reacción de carba-  
moilación, con lo que se forma un grupo dihidroxifosforil-  
carbamoiloximetilo en la posición 3-, y después, si es ne-  
cesario y/o se desea, efectuar cualquiera de las siguien-  
5 tes reacciones en cualquier secuencia apropiada: (i) con-  
versión de un precursor del grupo acilamido deseado en di-  
cho grupo, (ii) conversión de un isómero  $\Delta^2$  es el isómero  
 $\Delta^3$  deseado, (iii) separación de cualquier grupo bloquean-  
te de carboxilo o cualquier grupo protector de hidroxilo,  
10 y (iv) reducción de un producto de sulfóxido de cefalospo-  
rina para producir el sulfuro correspondiente, y finalmente  
recuperar el compuesto deseado de fórmula (I), si es nece-  
sario tras la separación de cualquier isómero, y, si se de-  
sea, tras la conversión del compuesto en una sal no tóxica  
15 del mismo.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación  
1<sup>a</sup>, en el que el compuesto de fórmula II se hace reaccio-  
nar en una primera etapa con un dihalofosfinilisocianato  
y el producto de la primera etapa se somete en una segunda  
20 etapa a hidrólisis a un pH de 5 a 10.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación  
2<sup>a</sup>, en el que el dihalofosfinilisocianato es diclorofosfi-  
nilisocianato.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las  
reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, en el que se prepara el nuevo  
25 compuesto ácido (6R,7R)-3-fosfonocarbamoiloximetil-7- $\sqrt{Z}$ -2-  
-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico  
y sus derivados no tóxicos, y en el que el compuesto de  
fórmula II es ácido (6R,7R)-3-hidroximetil-7- $\sqrt{Z}$ -2-(fur-2-  
30 -il)-2-metoxiiminoacetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico o un de

1 rivado funcional del mismo.

5<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la preparación de  
compuestos de cefalosporina.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y con los fines que se han especificado.

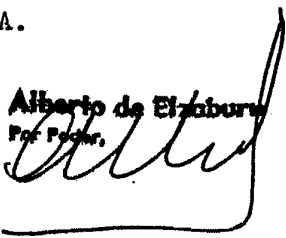
Esta Memoria consta de veinticuatro hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. OCT. 1979

10

P.A.

Alberto de Elizburu  
Por Poder.



15

20

25