MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

ESPAÑA

(19) ES (11) (21) NUMERO 482550 (13) A1

(22) FECHA DE PRESENTACION 17.7.79

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con la solicitud que figura en la presente solicitud y aprobado el contenido de la memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES:

(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
53/88994/~~1978~~	20.7.78	JAPON

CADUCADO

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 501/56 ; A61K 31/545	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE CEFALOSPORINA"

(71) SOLICITANTE (S)

YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome-Chuo-ku, Tokyo - JAPON

(72) INVENTOR (ES)

Akio Koda; Ichiro Isaka y Yukiyasu Murakami.

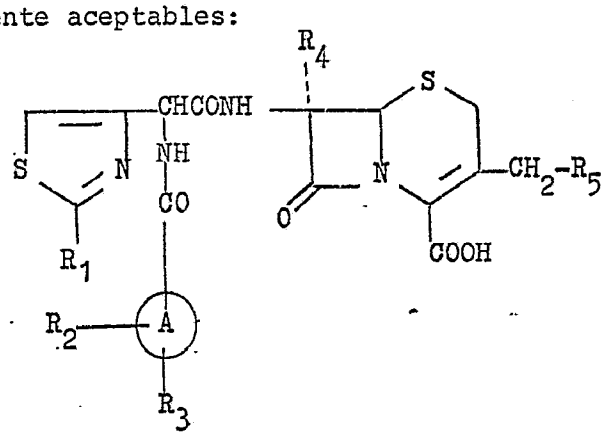
(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de cefalosporina representados por la siguiente fórmula general y sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables:



(I)

donde R_1 es un átomo de hidrógeno un grupo amino; R_2 y R_3, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo oxo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior; R_5 representa un grupo acetoxi o $-S-R_6$ (donde R_6 es un grupo heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 miembros que puede estar sustituído con un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior) y A es un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, que contiene uno o dos átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los compuestos de esta invención presentan una excelente actividad antimicrobiana contra diversos microorganismos que incluyen bacterias resistentes y son útiles para el tratamiento de las enfermedades infecciosas en los animales, incluído el hombre.

En el campo de los antibióticos, se ha sintetizado un gran número de compuestos antibióticos y muchos de ellos ya han sido utilizados en la práctica. La aplicación generali-

zada de antibióticos a diversas infecciones bacterianas ha hecho surgir un nuevo problema: la adquisición de resistencia por parte de las bacterias. Para resolver este problema, se han realizado y se están realizando investigaciones para obtener nuevos antibióticos. Además, la diversidad de las bacterias patógenas causantes de enfermedades infecciosas ha requerido poner a punto o descubrir nuevos antibióticos con la característica de que sólo son eficaces para una bacteria patógena determinada pero no actúan sobre otras bacterías ni causan nuevas resistencias en otras bacterias.

Entre estos antibióticos, el 7β-{(2-aminotiazol-4-il)-glicinamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico, etc, están descritos en la patente estadounidense nº 4.098.888 (patentes correspondientes en otros países: 2.556.736 y 2.559.942 en la República Federal Alemana y 2.294.690 y 2.357.552 en Francia).

Como resultado de nuevas investigaciones sobre compuestos con actividad antimicrobiana más específica, se ha preparado esta invención.

Esta invención proporciona nuevos derivados de cefalosporina representados por la fórmula general I antes descrita y sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

En la fórmula general I, el grupo alquilo inferior puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, hexilo, etc y el grupo alcoxi inferior puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, hexiloxi, etc. En la fórmula, A representa un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, que contiene uno o dos átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre como se ha descrito antes y están ilustrados por anillos heterocíclicos de 6 miembros como pi-

ridina, pirimidina, pirano, tiopirano, etc y anillos heterocíclicos formados por dos anillos de 6 miembros condensados como quinolina, isoquinolina, naftilidina, etc. Asimismo, como anillos heterocíclicos nitrogenados de 5 o 6 miembros representados por R_6 podemos citar, por ejemplo, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxadiazol, triazol, tetrazol, pirimidina, piridazina, pirazina, etc.

Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general I son, por ejemplo, las sales de metales alcalinos como sales sódicas, potásicas, etc; las sales amónicas y las sales con bases orgánicas como sales de ciclohexilamina, diciclohexilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, ornitina, lisina, etc.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales son todos compuestos nuevos, ejercen una excelente actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, en especial contra estas últimas y son útiles como medicamentos.

Son ejemplos típicos de los derivados de cefalosporina de fórmula general I los siguientes:

ácido 7-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(tiazol-4-il)-acetamido}cefalosporánico

ácido 7-{2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)-2-(tiazol-4-il)-acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)acetamido}cefalosporánico

ácido 7-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(tiazol-4-il)-acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico

ácido 7-{2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico

ácido 7-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico

ácido 7β-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico

ácido 7β-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{2-(4-hidroxi-6-metoxinicotinamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico

ácido 7β-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}-7α-metoxicefalosporánico

ácido 7-{2-(isoquinolin-3-carboxamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico

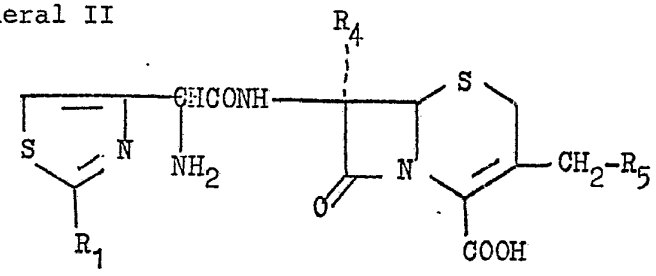
ácido 7-{2-(4-hidroxi-6-metoxinicotinamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico

ácido 7β-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(tiazol-4-il)-acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico y

ácido 7-{2-(isoquinolin-3-carboxamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-car-

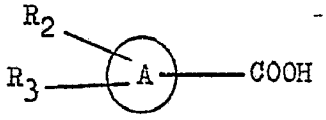
boxílico.

El derivado de cefalosporina representado por la fórmula general I se prepara por reacción del compuesto de fórmula general II



(II)

donde R_1, R_4 y R_5 tienen el mismo significado que en la fórmula general I y el compuesto de fórmula general III



(III)

donde R_2, R_3 y A tienen el mismo significado que en la fórmula general I, o un derivado reactivo del mismo.

Es preferible hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con una cantidad equimolecular o en exceso del compuesto de fórmula III en un disolvente, enfriando o a la temperatura ambiente y, preferiblemente, en presencia de una base.

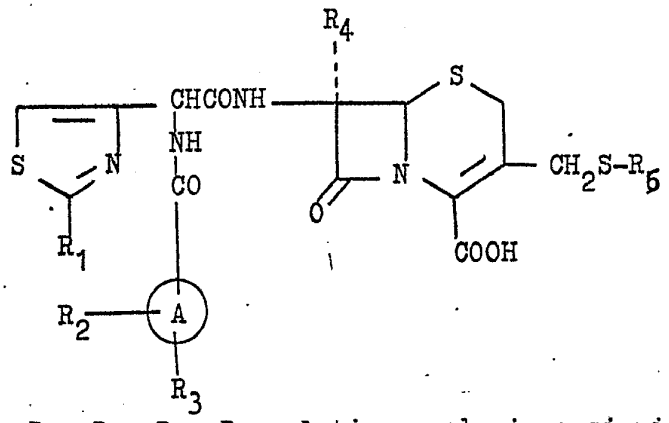
El disolvente empleado en este caso puede ser un disolvente orgánico que no afecte a la reacción como metanol, etanol, acetona, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, formiato de etilo, dimetilformamida, etc y mezclas de los mismos. Asimismo, como base utilizada en la reacción anterior, podemos citar las bases orgánicas, los carbonatos alcalinos, los hidrógeno-carbonatos alcalinos, etc pero son preferibles las aminas terciarias como trietilamina, piridina, dimetilanilina, etc.

El compuesto de fórmula I así preparado puede ser aislado y purificado por métodos convencionales.

Son ejemplos preferidos de los derivados reactivos de los compuestos de fórmula III los haluros de ácido, los anhídridos mixtos, los ésteres activos, las amidas activas, los anhídridos, las azidas, etc.

Cuando el compuesto de fórmula III se hace reaccionar en forma libre, es preferible utilizar un agente condensante como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, etc.

Además, el derivado de cefalosporina de fórmula I donde R_5 es un grupo acetoxi puede convertirse en el compuesto de fórmula general I' incluído dentro de la fórmula general I:



(I')

donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y A tienen el mismo significado que en la fórmula general I, por reacción con un compuesto tiólico de fórmula general IV

$$HS - R_6 \qquad IV$$

donde R_6 tiene el mismo significado que en la fórmula general I, o una sal de un metal alcalino del mismo.

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente, a la temperatura ambiente o calentando. El disolvente empleado en la reacción es un disolvente orgánico que no tome parte en la reacción como acetona, dimetilformamida,

metanol, etanol, etc así como agua, un tampón de fosfato o una mezcla de los mismos. Es preferible efectuar la reacción en condiciones aproximadamente neutras. Cuando se utiliza el compuesto de fórmula IV en forma libre, es preferible efectuar la reacción en presencia de una base como un hidróxido alcalino, un carbonato alcalino, un hidrógeno-carbonato alcalino, una trialquilamina, piridina, dimetilanilina, etc.

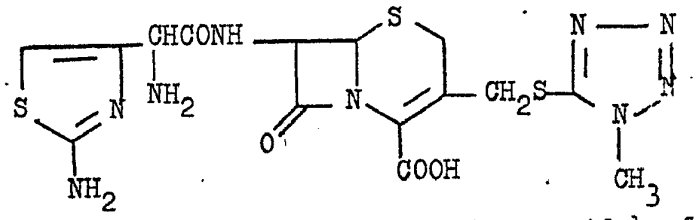
Una vez terminada la reacción, la mezcla se acidula y el producto así precipitado se recupera por filtración o bien se recupera el producto de la mezcla de reacción por extracción con un disolvente adecuado. El compuesto de fórmula I así obtenido puede convertirse en una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable por métodos convencionales. Por ejemplo, las sales de metales alcalinos del compuesto de fórmula I se obtienen por adición de una solución n-butanólica de un 2-etilhexanoato alcalino al compuesto de fórmula I y posterior adición de un disolvente orgánico de poder solubilizante diferente, como éter, acetato de etilo, etc. Las sales de bases orgánicas del compuesto de fórmula I se obtienen por adición de una cantidad equivalente o ligeramente en exceso de una base orgánica como diciclohexilamina, trietilamina, ciclohexilamina, trimetilamina, etc, al compuesto de fórmula I, seguido de reacción. También se obtiene la sal amónica del compuesto de fórmula I por adición de amoniaco acuoso.

Los compuestos de fórmula I o sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables se administran por vía oral o parenteral como agentes antibacterianos. Las dosis del medicamento dependen de los síntomas, el peso, etc de los

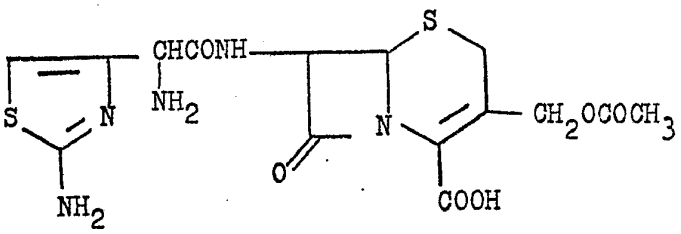
pacientes pero habitualmente se administran de 250 a 3000 mg/día a un adulto, tres o cuatro veces al día.

Las formas de presentación del medicamento de esta invención adecuadas para su administración son inyecciones, tabletas, cápsulas, jarabes, etc y el medicamento se prepara agregando a los excipientes, preservativos, estabilizantes, etc convencionales y tratando la mezcla en la forma habitual.

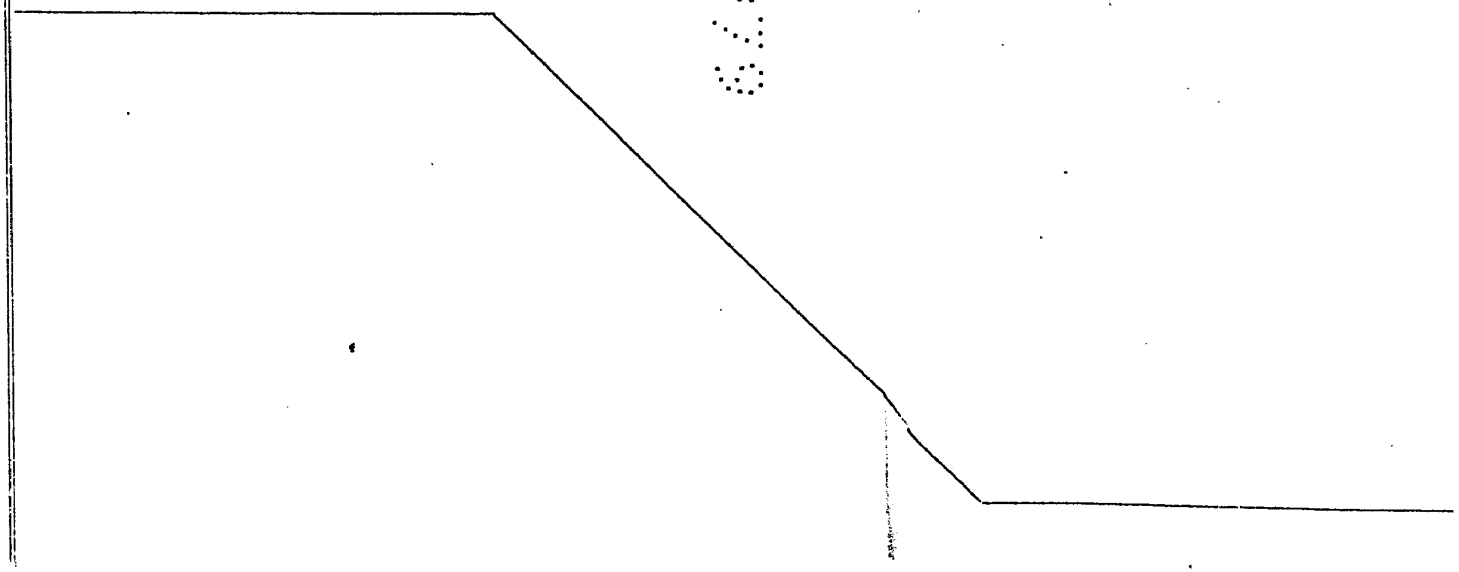
La actividad antibacteriana (medida por la concentración mínima de inhibición) de los compuestos de esta invención de fórmula I está indicada en la siguiente tabla, comparada con la de los compuestos conocidos de estructuras similares, ácido 7-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico (Compuesto A) de fórmula



y ácido 7-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico (Compuesto B) de fórmula:



Compuestos / Bacterias	Concentración mínima de inhibición (Y/ml)									
	Ejemplo número								Compuesto	
	1	2	3	4	5	6	7	8	A	B
Bacillus subtilis ATCC 6633	3,3	6,25	3,13	1,56	3,13	1,56	3,13	3,13	12,5	1,56
Staphylococcus aureus ATCC 6538P	3,13	6,25	3,13	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	25	3,13
Staphylococcus aureus Oonuma (resistente a la penicilina y a la estreptomicina)	6,26	12,5	6,25	6,25	6,25	3,13	6,25	6,25	100	12,5
Staphylococcus aureus 209P	1,56	3,13	1,56	1,56	0,78	0,78	1,56	1,56	12,5	3,13
Corynebacterium xerosis	3,13	6,25	3,13	1,56	3,13	1,56	6,25	3,13	25	3,13
Vibrio Hy 133	0,78	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78	6,25	1,56
Proteus vulgaris OXK US	1,56	0,78	1,56	3,13	1,56	0,19	0,19	1,56	6,25	3,13
Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490	1,56	1,56	25	6,25	1,56	0,78	0,39	0,78	100	>100
Salmonella enteritidis 1891	3,13	0,78	0,39	6,25	0,78	0,19	0,09	0,78	0,78	0,78
Proteus mirabilis IFM OM-9	3,13	0,39	0,78	6,25	1,56	0,09	0,09	1,56	1,56	1,56
Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689	25	50	100	100	50	50	25	25	>100	>100
Pseudomonas aeruginosa 99 (resistente a la gentamicina)	25	25	100	100	50	50	12,5	12,5	>100	>100

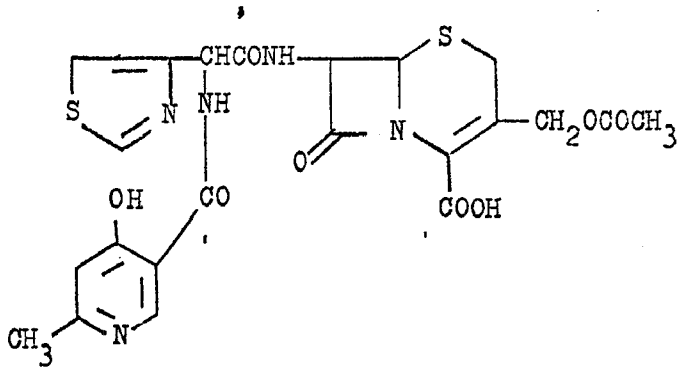


Compuestos / Bacterias	Concentración mínima — Ejemplo número 1	2	3	4	5	6
Bacillus subtilis ATCC 6633	3,3	6,25	3,13	1,56	3,13	1,56
Staphylococcus aureus ATCC 6538P	3,13	6,25	3,13	1,56	1,56	1,56
Staphylococcus aureus Oonuma (resistente a la penicilina y a la estreptomicina)	6,26	12,5	6,25	6,25	6,25	3,13
Staphylococcus aureus 209P	1,56	3,13	1,56	1,56	0,78	0,78
Corynebacterium xerosis	3,13	6,25	3,13	1,56	3,13	1,56
Vibrio Hy 133	0,78	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78
Proteus vulgaris OXK US	1,56	0,78	1,56	3,13	1,56	0,19
Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490	1,56	1,56	25	6,25	1,56	0,78
Salmonella enteritidis 1891	3,13	0,78	0,39	6,25	0,78	0,19
Proteus mirabilis IFM OM-9	3,13	0,39	0,78	6,25	1,56	0,09
Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689	25	50	100	100	50	50
Pseudomonas aeruginosa 99 (resistente a la gentamicina)	25	25	100	100	50	50

Concentración mínima de inhibición (Y/ml)

	Ejemplo número								Compuesto	
	1	2	3	4	5	6	7	8	A.	B
	3,3	6,25	3,13	1,56	3,13	1,56	3,13	3,13	12,5	1,56
P	3,13	6,25	3,13	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	25	3,13
e-a	6,26	12,5	6,25	6,25	6,25	3,13	6,25	6,25	100	12,5
	1,56	3,13	1,56	1,56	0,78	0,78	1,56	1,56	12,5	3,13
	3,13	6,25	3,13	1,56	3,13	1,56	6,25	3,13	25	3,13
	0,78	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78	6,25	1,56
	1,56	0,78	1,56	3,13	1,56	0,19	0,19	1,56	6,25	3,13
90	1,56	1,56	25	6,25	1,56	0,78	0,39	0,78	100	>100
	3,13	0,78	0,39	6,25	0,78	0,19	0,09	0,78	0,78	0,78
	3,13	0,39	0,78	6,25	1,56	0,09	0,09	1,56	1,56	1,56
9	25	50	100	100	50	50	25	25	>100	>100
sten	25	25	100	100	50	50	12,5	12,5	>100	>100

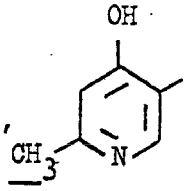
EJEMPLO 1

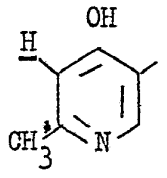


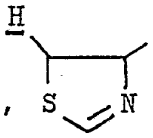
En 15 ml de metanol se suspenden 1,03 g de ácido 7-{2-amino-2-(tiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico y, después de enfriar la suspensión a -5°C, se añaden 0,7 ml de trietilamina y después 15 ml de cloruro de metileno. Se agregan a la mezcla 850 mg del aducto de piridina y éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico y la mezcla resultante se agita durante 4 horas entre -5° y 5°C. El disolvente se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida, se agregan 10 ml de agua y después 10 ml de acetato de etilo al residuo y la mezcla se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 6N. El polvo cristalino formado se recupera por filtración, se lava con agua y acetato de etilo y se seca sobre pentóxido de fósforo a presión reducida para dar 850 mg de ácido DL-7-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico.

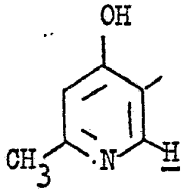
Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6):

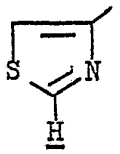
δ (ppm): 2,01 (3H, s, metilo en la posición 3)

2,25 (3H, s, )

6,25 (1H, s, )

7,12 } (1H, ss, )
7,16 }

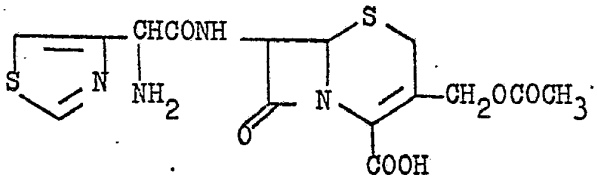
8,28 (1H, s, )

8,44 (1H, s, )

Espectro infrarrojo (ν_{max}^{KBr} cm^{-1}):

3350, 2950, 1770, 1735, 1660, 1520.

Producción de la materia prima:

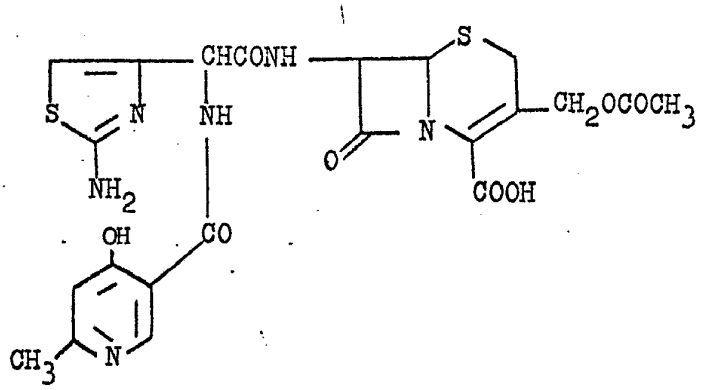


En una mezcla de 30 ml de N,N-dimetilformamida y 40 ml de cloruro de metileno se disuelven 5,16 g de ácido 2-terbutoxicarbonilamido-2-(tiazol-4-il)acético, se agregan 8,0 g de éster benzhidrílico del ácido 7-aminocefalosporánico y 3,76 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida a esta solución y la mezcla resultante se agita durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. El cloruro de metileno se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y al re-

siduo se agregan 300 ml de agua y después 300 ml de acetato de etilo.

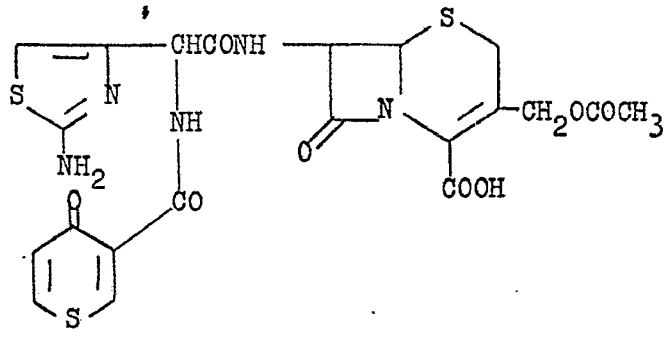
Se separa la capa orgánica, se lava con una solución acuosa al 5 % de hidrógeno-carbonato sódico y después con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se trata con 6 ml de anisol y 50 ml de ácido trifluoracético durante una hora a la temperatura ambiente y después se agrega sobre 250 ml de éter para dar 7,95 g de la sal de ácido trifluoracético del producto deseado. Este producto se disuelve en 40 ml de metanol, se ajusta la solución a pH 5 con trietilamina y se agregan 40 ml de alcohol isopropílico. El polvo así formado se recupera por filtración, se lava con alcohol isopropílico y se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío para dar 5,0 g de ácido 2-amino-2-(tiazol-4-il)acetamidocefalosporánico.

EJEMPLO 2



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, empleando 1,07 g de ácido 2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamidocefalosporánico y 850 mg del aducto de piridina y éster de N-hidroxisuccinimida y ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico, se obtienen 850 mg de ácido DL-7-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico.

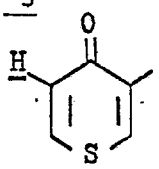
EJEMPLO 3

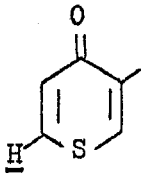


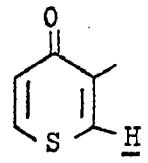
En una mezcla de 15 ml de metanol y 15 ml de cloruro de metileno se suspenden 1,07 g de ácido 7-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico. Se agregan a la suspensión 0,9 ml de trietilamina, con agitación. A la solución resultante se añaden 460 mg de cloruro de 4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilo a -15°C y la mezcla se agita durante 3 horas a la misma temperatura. El disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida, se agregan 60 ml de agua fría y después 50 ml de acetato de etilo al residuo y la mezcla se ajusta a pH 3,5 con ácido clorhídrico 6N. El polvo cristalino formado se recupera por filtración y se lava con agua para dar 800 mg de ácido DL-7-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido) acetamido}cefalosporánico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6):

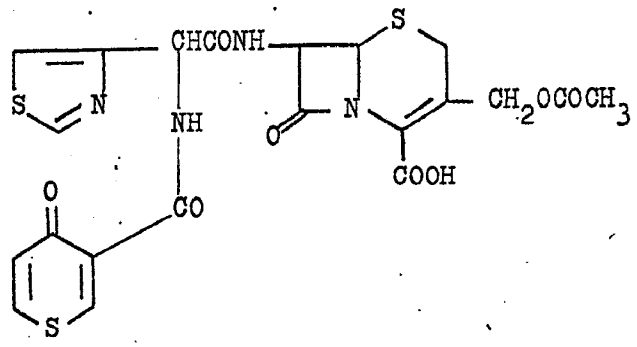
δ(ppm): 2,01 ($-OCOCH_3$)

7,20 (d, J = 10 Hz, )

8,36 (dd, J = 4, 10 Hz, )

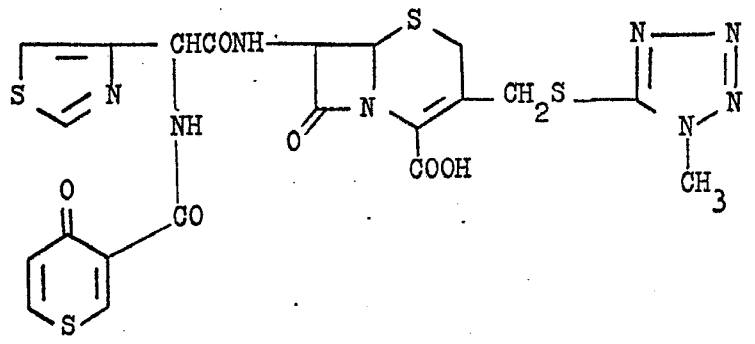
9,30 (d, J = 4 Hz, )

EJEMPLO 4



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y empleando 1,03 g de ácido 7-{2-amino-2-(tiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico y 450 mg de cloruro de 4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilo, se obtienen 700 mg de ácido DL-7-{2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}cefalosporánico.

EJEMPLO 5

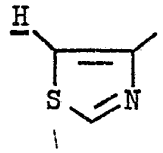


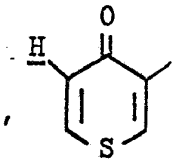
En una mezcla de 15 ml de metanol y 15 ml de cloruro de metileno se suspenden 1,14 g de ácido 7-{2-amino-2-(tiazol-

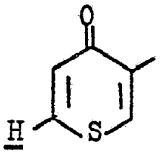
4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico. Se agregan a la suspensión agitada 0,7 ml de trietilamina. A la solución resultante se añaden 650 mg del éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxílico a 0°C y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a la misma temperatura. Después de realizar el mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, se obtienen 1,14 g de ácido DL-7-{2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)-2-(tiazol-4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

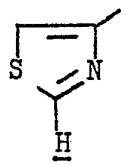
Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6):

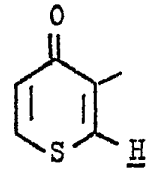
δ (ppm): 3,94 (3H, s,)

7,19 / 7,23 (1H, )

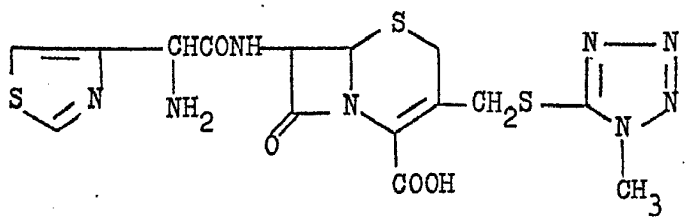
7,20 (1H, d, J = 10 Hz, )

8,34 (1H, dd, J = 4, 10 Hz, )

8,43 (1H, s, )

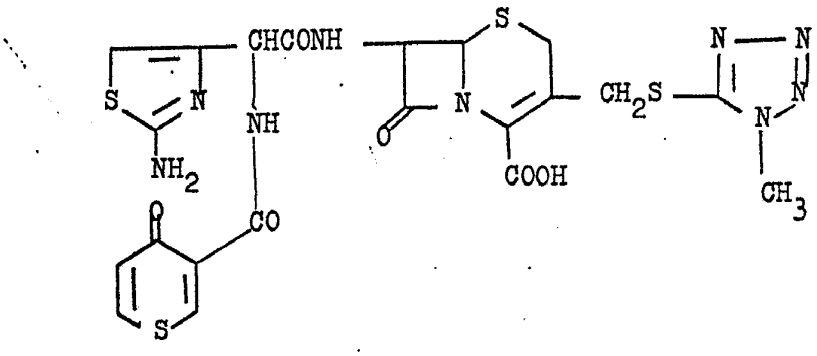
9,32 (1H, d, J = 4 Hz, )

Producción de la materia prima:



Siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la producción de la materia prima del Ejemplo 1, empleando 2,68 g de ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-2-(tiazol-4-il)-acético y 4,94 g del éster benzhidrílico del ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico, condensándolos con N,N'-diciclohexilcarbodiimida, separando ambos grupos protectores con ácido trifluoracético y 5 ml de anisol y neutralizando con la amina, se obtienen 2,7 g de ácido 7-{2-amino-2-(tiazol-4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

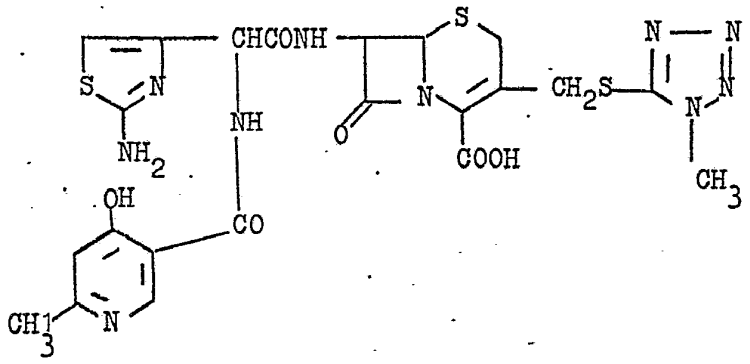
EJEMPLO 6



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y empleando 1,18 g de ácido 7-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxíli-

co y 650 mg del éster de succinimida del ácido 4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxílico, se obtienen 1,10 g de ácido DL-7-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

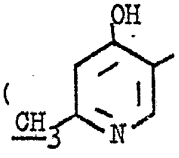
EJEMPLO 7

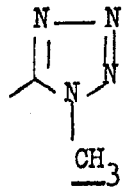


En una mezcla de 15 ml de metanol y 15 ml de cloruro de metileno se suspenden 1,18 g de ácido 7-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico y 0,7 ml de trietilamina y se agita la mezcla. A la solución resultante se agregan 850 mg del aducto de piridina y éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico a 0°C y la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a la misma temperatura.

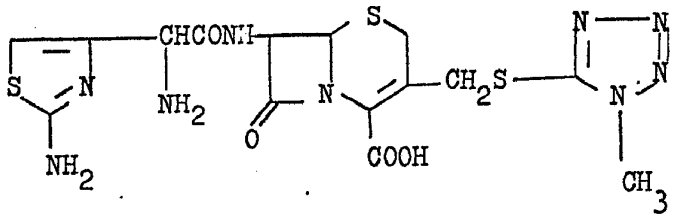
Tratando la mezcla de reacción como en el Ejemplo 1, se obtienen 1,05 g de ácido DL-7-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6):

δ (ppm): 2,27 ()

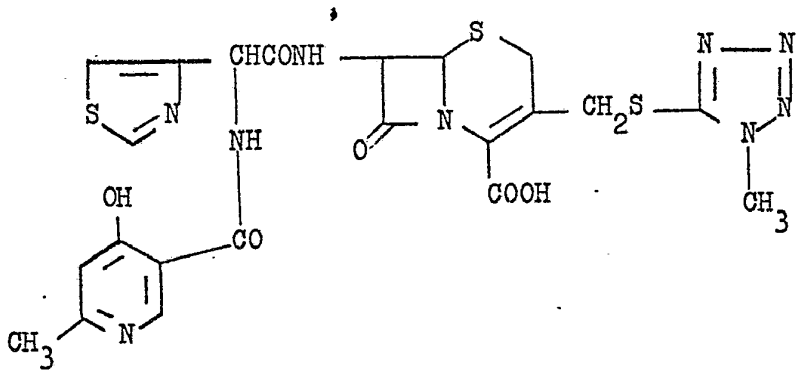
3,94 ()

Producción de la materia prima:



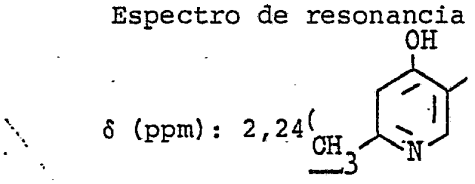
En una mezcla de 20 ml de N,N-dimetilformamida y 100 ml de cloruro de metileno se disuelven 2,87 g de ácido 2-(ter-butoxicarbonilamido)-2-(2-aminotiazol-4-il)acético y 4,94 g del éste benzhidrílico del ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico y después 2,06 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente. Después de separar por filtración la N,N'-diciclohexilurea precipitada, el cloruro de metileno se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y después se agregan al residuo obtenido 200 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se trata con 50 ml de ácido trifluoracético y 5 ml de anisol y después se neutraliza con trietilamina para dar 3,08 g de ácido 7-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 8

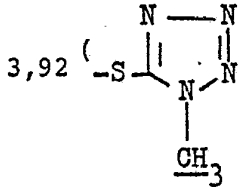


En 30 ml de agua se disuelven 1,1 g de ácido 7-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(tiazol-4-il)}acetamidocefalosporánico y 3,4 g de hidrógeno-carbonato sódico. A esta solución se agregan 232 mg de 5-mercapto-1-metiltetrazol y la mezcla se agita durante 8 horas a 60°C. Se enfría la mezcla de reacción, se ajusta la solución a pH 2 con ácido clorhídrico 6N y el polvo cristalino formado se recupera por filtración y se lava con agua para dar 1,11 g de ácido DL-7-{2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)-2-(tiazol-4-il)-acetamido}-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6):

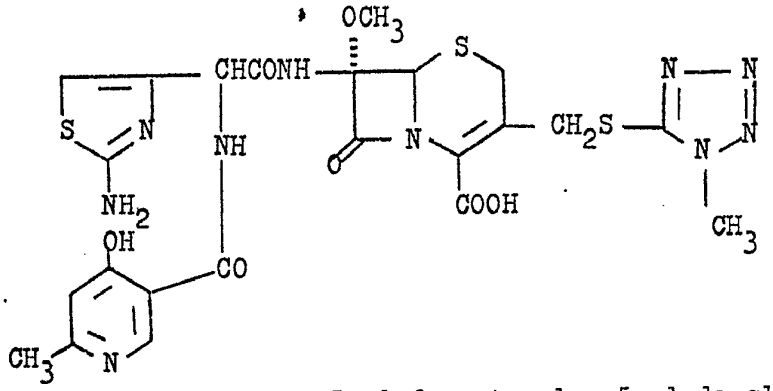


δ (ppm): 2,24 ( )



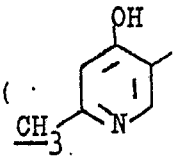
3,92 ( )

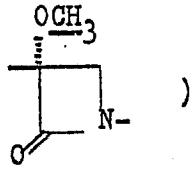
EJEMPLO 9



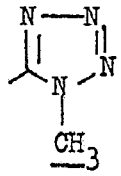
En una mezcla de 5 ml de metanol y 5 ml de cloruro de metileno se suspenden 257 mg de ácido 7β-DL-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico y se añaden a la suspensión 0,14 ml de trietilamina. A la solución resultante a 0°C se agregan 170 mg del aducto de piridina y éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico y la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a la misma temperatura. Tratando la mezcla de reacción como en el Ejemplo 1, se obtienen 105 mg de ácido 7β-DL-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-hidroxi-6-metilnicotinamido)acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6):

δ (ppm): 2,32 ()



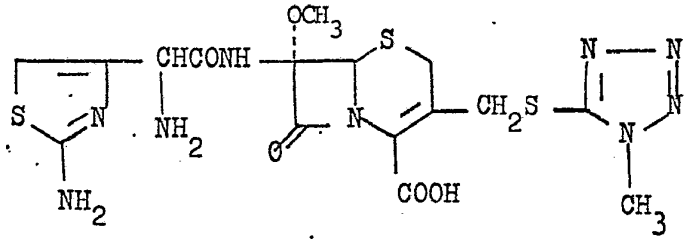
3,40 ( )

3,92 ()

Espectro infrarrojo (ν_{max}^{KBr} cm^{-1}):

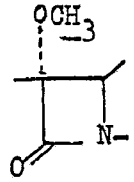
1760, 1660, 1620.

Producción de la materia prima:

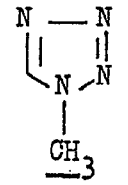


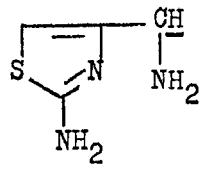
En 18 ml de ácido fórmico al 80 % se disuelven 1,8 g de ácido 7β-{2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico (isómero anti) y a la solución enfriada en un baño de agua se agregan 2,7 g de cinc en polvo. Al cabo de 20 minutos, se separa por filtración la materia insoluble y el disolvente se separa por destilación del filtrado a una temperatura inferior a la ambiente. Se agrega agua al residuo y la mezcla se neutraliza con hidrógeno-carbonato sódico para dar ácido 7β-DL-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6):

δ (ppm): 3,34 ()

3,40

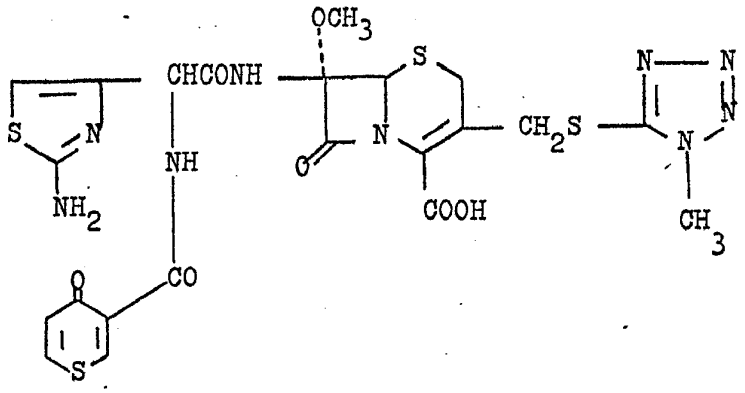
3,70 ()

6,60 ()

Espectro infrarrojo (ν_{max}^{KBr} cm^{-1}):

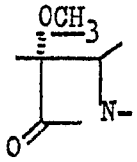
1760, 1600-1680.

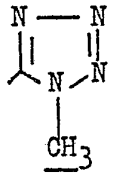
EJEMPLO 10

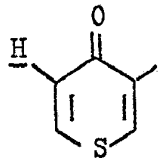


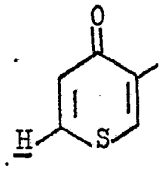
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y empleando ácido 7β-DL-{2-amino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico y el éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxílico, se obtiene ácido 7β-DL-{2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)acetamido}-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ^3-cefem-4-carboxílico.

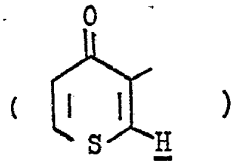
Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6):

δ (ppm): 3,40 ()

3,90 

7,20 

8,34 

9,30 

Espectro infrarrojo (ν_{max}^{KBr} cm^{-1}):

1765, 1670, 1620.

EJEMPLO 11

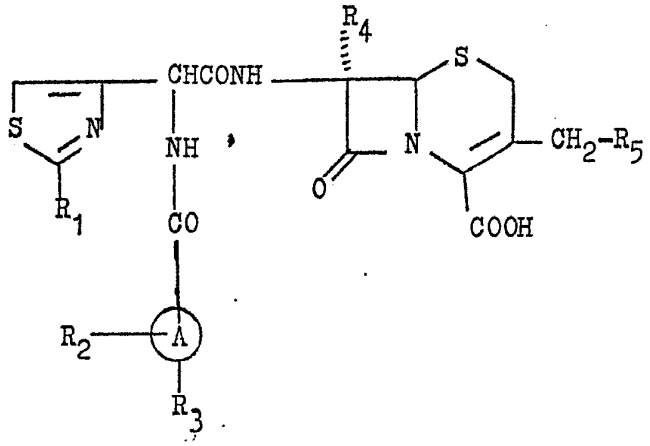
Producto del Ejemplo 7	250 g
Almidón de maíz	50 g
Talco	5 g
Anhídrido silícico	1,5 g

La mezcla anterior se pulveriza finamente y se introduce en 1000 cápsulas.

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

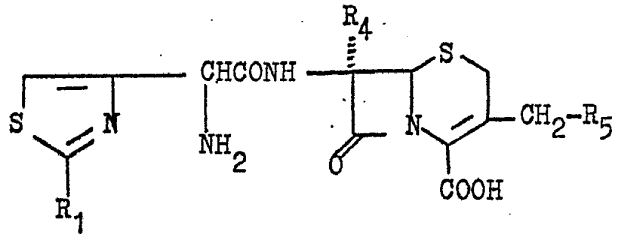
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de derivados de cefalosporina representados por la fórmula general I:



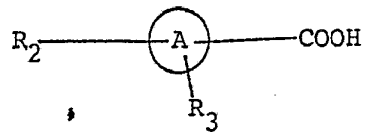
(I)

donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo amino; R_2 y R_3, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo oxo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior; R_5 es un grupo acetoxi o $-S-R_6$ (donde R_6 es un grupo heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 miembros que puede estar sustituído con un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior) y A es un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, que contiene 1 o 2 átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un derivado de cefalosporina representado por la fórmula general II



(II)

donde R_1, R_4 y R_5 tienen el mismo significado que en la fórmula general I y un ácido carboxílico heterocíclico representado por la fórmula general III



III

donde R_2, R_3 y A tienen el mismo significado que en la fórmula general I, o con un derivado reactivo del mismo y, si se desea, cuando el producto de fórmula general I así obtenido contiene un grupo acetoxi en la posición de R_5, hacer reaccionar el producto y el tiol heterocíclico nitrogenado representado por la fórmula general IV:

$$HS - R_6 \qquad IV$$

donde R_6 tiene el mismo significado que en la fórmula general I y, si es necesario, convertir el derivado de cefalosporina de fórmula general I así obtenido en una sal del mismo.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE DEFALOSPORINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintisiete páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de julio de 1979
BERNARDO UNGRIA
p.p.