



ESPAÑA

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

ES	NUMERO	A1
	485.433	
	FECHA DE PRESENTACION	
	26-10-1979	

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
42162/78 42163/78	27-10-1978 27-10-1978	Gran Bretaña Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 501/46; A61K 31/54	
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA"		
57 SOLICITANTE (S) GLAXO GROUP LIMITED (3.131.-173 CE 262-D1)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Clarges House, 6-12 Clarges Street, Londres W1Y 8DH, Inglaterra		
72 INVENTOR (ES) Cynthia Hilda O'Callaghan, Barry Edward Ayres, David George Hubert Livermore, Christopher Earle Newall, Derek Ronald Sutherland y Niall Galbraith Weir		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-73.180)		

jga

1 Esta invención se refiere a compuestos de cefalosporina que poseen propiedades antibióticas valiosas.

Los compuestos de cefalosporina de esta memoria descriptiva se nombran con referencia al "cefam" de acuerdo con J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, haciendo referencia el término "cefem" a la estructura básica del cefam con un enlace doble.

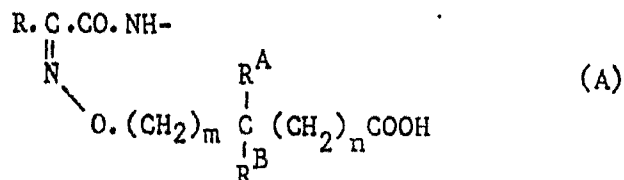
Los antibióticos de cefalosporina se utilizan ampliamente en el tratamiento de las enfermedades causadas por bacterias patógenas en seres humanos y animales, y son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos tales como los compuestos de penicilina, y en el tratamiento de pacientes alérgicos a la penicilina. En muchos casos es deseable emplear un antibiótico de cefalosporina que exhiba actividad tanto contra microorganismos gram-positivos como contra los gram-negativos, y se han orientado muchos trabajos de investigación hacia el desarrollo de diversos tipos de antibióticos de cefalosporina de espectro amplio.

Así, por ejemplo, en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.399.086, de los mismos autores de la presente invención, se describe una nueva clase de antibióticos de cefalosporina que contienen un grupo γ - β -(oximino eterificado en α')-acilamido, teniendo el grupo oximino la configuración sin. Esta clase de compuestos antibióticos se caracteriza por una alta actividad antibacteriana contra una gama de organismos gram-positivos y gram-negativos unida a una estabilidad particularmente alta a las β -lactamasas producidas por diversos organismos

1 gram-negativos.

El descubrimiento de esta clase de compuestos ha
estimulado ulteriores investigaciones en la misma área con
la intención de encontrar compuestos que tengan propieda-
des mejoradas, por ejemplo contra clases particulares de
5 organismos, especialmente organismos gram-negativos.

En la Memoria Descriptiva de la Patente Británi-
ca Nº 1.496.757, de los mismos autores de la presente in-
vención, se describen antibióticos de cefalosporina que
10 contienen un grupo 7 β -acilamido de la fórmula



15

(en la que R es un grupo tienilo o furilo; R^A y R^B pueden
variar ampliamente y pueden ser, por ejemplo, grupos alco-
hilo C₁₋₄ o formar junto con el átomo de carbono al que es-
tán unidos un grupo cicloalcoholideno C₃₋₇, y m y n son ca-
da uno de ellos 0 ó 1 tales que la suma de m y n es 0 ó 1),
siendo los compuestos isómeros sin o mezclas de isómeros
sin y anti que contienen al menos 90% del isómero sin. La
20 posición 3 de la molécula de cefalosporina puede estar in-
sustituida o puede contener uno de entre una gran diversi-
dad de sustituyentes posibles. Se ha encontrado que estos
compuestos exhiben una actividad particularmente satisfac-
toria contra organismos gram-negativos.

25

Se han desarrollado otros compuestos de estructu-
ra similar a partir de estos compuestos en intentos poste-
30

1 riores de encontrar antibióticos que posean actividad anti-
tibiótica de espectro amplio mejorada y/o una gran activi-
dad contra organismos gram-negativos. Tales desarrollos
han implicado variaciones no sólo en el grupo 7 β -acilami-
5 do de la fórmula (A), sino también la introducción de gru-
pos particulares en la posición 3 de la molécula de la ce-
falosporina.

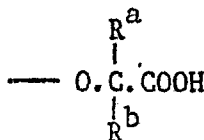
10 Así, por ejemplo, la Memoria Descriptiva de la
Patente de Africa del Sur 78/1870 describe antibióticos de
cefalosporina en los que la cadena lateral de 7 β -acilami-
do es, entre otras cosas, un grupo 2-(2-aminotiazol-4-il)-
-2-(alcoxiimino opcionalmente sustituido)-acetamido y la
posición 3 puede estar sustituida, por ejemplo, por el
grupo $-\text{CH}_2\text{Y}$ en el que Y representa el resto de un nucleófi-
15 lo. La Memoria Descriptiva contiene, entre numerosos otros
ejemplos, referencias a compuestos en los que el grupo al-
coxiimino opcionalmente sustituido arriba mencionado es un
grupo carboxialcoxiimino o carboxicicloalcoxiimino. Con re-
ferencia a la posición 3, se hace referencia a sustituyen-
20 tes mono- y di-alcoholaminometilo, entre numerosas otras
posibilidades. La Memoria Descriptiva de la Patente de Afri-
ca del Sur 78/2168 describe en términos amplios compuestos
de tipo sulfóxido correspondientes a los sulfuros descri-
tos en la Memoria Descriptiva mencionada en último lugar.

25 Ulteriormente, la Memoria Descriptiva de la Pa-
tente de Bélgica N.º 836.813 describe compuestos de cefalos-
porina en los que el grupo R en la fórmula (A) anterior
puede estar reemplazado, por ejemplo, por 2-aminotiazol-4-
-ilo, y el grupo oxiiimino es un grupo hidroxiiimino o hidro-
30 xiiimino bloqueado, p. ej. un grupo metoxiiimino. En tales

1 (en la que R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes,
representan cada uno un grupo alcoholo C_{1-4} (preferible-
mente un grupo alcoholo de cadena recta, esto es, un gru-
5 po metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, y particularmente
un grupo metilo o etilo), o bien R^a y R^b junto con el áto-
mo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloal-
coholideno C_{3-7} , preferiblemente un grupo cicloalcoholide-
no C_{3-5} ; y R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferen-
tes, representan cada uno un grupo alcoholo C_{1-4} , p. ej.
10 un grupo metilo) y sales no tóxicas y ésteres metabólica-
mente lábiles no tóxicos de aquellos.

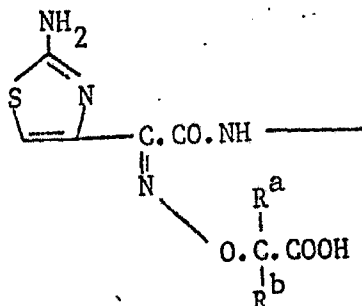
Los compuestos de acuerdo con la invención son
isómeros sin. La forma isómera sin se define por la confi-
guración del grupo

15



con respecto al grupo carboxamido. En esta Memoria Descrip-
20 tiva, la configuración sin se identifica estructuralmente
como

25



Se comprenderá que, dado que los compuestos de
acuerdo con la invención son isómeros geométricos, puede

1 - existir alguna mezcla con el correspondiente isómero anti.

La invención incluye también dentro de su alcance los solvatos (especialmente los hidratos) de los compuestos de fórmula (I). La invención incluye también dentro de su alcance sales de ésteres de compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en formas tautómeras (por ejemplo con respecto al grupo 2-aminotiazolilo) y se comprenderá que tales formas tautómeras, p. ej. la forma 2-iminotiazolilo, están incluidas dentro del alcance de la invención. Además, los compuestos de fórmula (I) representados arriba pueden existir también en forma de ion dipolar alternativas, por ejemplo aquéllas en las que el grupo carboxilo de la posición 4 está protonizado y el grupo carboxilo de la cadena lateral de la posición 7 está desprotonizado. Estas formas alternativas, así como las mezclas de formas de ion dipolar, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se apreciará también que cuando R^a y R^b en la fórmula anterior representan grupos alcoholilo C_{1-4} diferentes, el átomo de carbono al que están unidos comprenderá un centro de asimetría. Estará presente también un centro de asimetría cuando R^1 , R^2 y R^3 representan todos ellos grupos alcoholilo diferentes. Tales compuestos son diastereoisómeros y la presente invención abarca los diastereoisómeros individuales de estos compuestos, así como las mezclas de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención exhiben actividad antibiótica de espectro amplio. Contra los organismos gram-negativos, la actividad es especialmente

1 alta. Esta elevada actividad se extiende a muchas cepas
gram-negativas productoras de β -lactamasas. Los compues-
tos exhiben también una gran estabilidad a las β -lactama-
sas producidas por una gama de organismos gram-negativos y
5 gram-positivos.

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo
con la invención exhiben una actividad desusadamente alta
contra cepas de organismos de Pseudomonas, p.ej. cepas de
Pseudomonas aeruginosa, así como una gran actividad contra
10 diversos miembros de las Enterobacteriáceas (p.ej. cepas
de Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella
typhimurium, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Serra-
tia marcescens, especies de Providencia, Proteus mirabilis,
y especialmente organismos de Proteus indol-positivos ta-
les como Proteus vulgaris y Proteus morganii) y cepas de
15 Haemophilus influenzae.

Las propiedades antibióticas de los componentes
de acuerdo con la invención se comparan muy favorablemente
con las de los aminoglicósidos tales como la amikacina o
20 la gentamicina. En particular, esto se aplica a su activi-
dad contra cepas de diversos organismos de Pseudomonas que
no son sensibles a la mayoría de los compuestos antibióti-
cos existentes comercialmente asequibles. Al contrario que
los aminoglicósidos, los antibióticos de cefalosporina exhi-
ben normalmente una escasa toxicidad para el hombre. El
25 uso de los aminoglicósidos en la terapia humana tiende a
verse limitado o dificultado por la toxicidad relativamente
alta de estos antibióticos. Los antibióticos de cefalospo-
rina de la presente invención poseen, así pues, ventajas
potencialmente grandes sobre los aminoglicósidos.

1 Los derivados salinos no tóxicos que pueden formarse por reacción de uno cualquiera o de ambos grupos carboxilo presentes en los compuestos de la fórmula general (I) incluyen sales de bases inorgánicas tales como sales

5 de metales alcalinos (p. ej. sales de sodio y de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (p. ej. sales de calcio); sales de aminoácidos (p. ej. sales de lisina y de arginina); sales de bases orgánicas (p. ej. sales de procaína, de feniletilbencilamina, de dibenciletildiamina,

10 de etanolamina, de dietanolamina y de N-metilglicosamina). Otros derivados salinos no tóxicos incluyen sales de adición de ácido, p. ej. las formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico y trifluoroacético. Las sales pueden encontrarse también en la forma de resينات formados con, por ejemplo,

15 una resina de poliestireno o una resina de copolímero poliestireno-divinilbenceno reticulado que contiene grupos amino o amino cuaternario o grupos de ácido sulfónico, o con una resina que contiene grupos carboxilo, p. ej. una

20 resina de poli(ácido acrílico). Las sales de bases solubles (p. ej. sales de metal alcalino tales como la sal de sodio) de los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear en aplicaciones terapéuticas debido a la rápida distribución de tales sales en el cuerpo una vez administradas.

25 Sin embargo, en los casos en que se desean sales insolubles de los compuestos (I) en una aplicación particular, p. ej. para uso en preparaciones de efecto prolongado, tales sales pueden formarse de modo convencional, por ejemplo con aminas orgánicas apropiadas.

30

Estos y otros derivados salinos tales como las

1 sales con los ácidos toluen-p-sulfónico y metanosulfónico
pueden emplearse como compuestos intermedios en la prepa-
ración y/o purificación de los presentes compuestos de
fórmula (I), por ejemplo en los procedimientos descritos
5 arriba.

Los derivados de ésteres metabólicamente lábiles
no tóxicos que se pueden formar por esterificación de uno
o los dos grupos carboxilo en el compuesto originario de
fórmula (I) incluyen ésteres de aciloxialcoholo, p.ej. és-
10 teres de alcanóilo inferior-oximetilo u -oxietilo tales
como ésteres de acetoxi-metilo o acetoxi-etilo o de piva-
loiloximetilo. Además de los derivados de ésteres anterio-
res, la presente invención incluye dentro de su alcance
compuestos de fórmula (I) en la forma de otros equivalen-
15 tes fisiológicamente aceptables, esto es, compuestos fi-
siológicamente aceptables que, al igual que los ésteres
metabólicamente lábiles, se convierten in vivo en el com-
puesto antibiótico originario de fórmula (I).

Los compuestos preferidos de acuerdo con la pre-
20 sente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula
(I) en la que R^1 , R^2 y R^3 representan todos ellos grupos
metilo. Se tiene preferencia también por aquellos compues-
tos en los que R^a y R^b representan ambos grupos metilo o
junto con el átomo de carbono al que están unidos forman
25 un grupo ciclobutilideno. El (6R,7R)-7- \int (Z)-2-(2-aminotia-
zol-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-1-oxiimino)acetamido \int -3-
-trimetilamonioetil-cef-3-em-4-carboxilato y sus sales no
tóxicas y ésteres metabólicamente lábiles no tóxicos son
compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la
30 presente invención. Otros compuestos preferidos incluyen

1 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxi-prop-2-oxiimino)acetamido]-3-trimetilamonioetil-cef-3-em-4-carboxilato y sus sales no tóxicas y ésteres metabólicamente lábiles no tóxicos.

5 Otros compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, aquellos en los que los grupos R^a , R^b , R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (I) son como sigue:

R^a	R^b	R^1	R^2	R^3	
10 (a)	<u>Grupos alcoholo</u>				
	$-CH_3$	$-C_2H_5$	CH_3	CH_3	CH_3
	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	CH_3	CH_3	CH_3
	$-CH_3$	$-CH_3$	C_2H_5	CH_3	CH_3
15	$-CH_3$	$-C_2H_5$	C_2H_5	CH_3	CH_3
	C_2H_5	$-C_2H_5$	C_2H_5	CH_3	CH_3
	$-CH_3$	$-CH_3$	C_2H_5	C_2H_5	CH_3
	$-CH_3$	$-C_2H_5$	C_2H_5	C_2H_5	CH_3
	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	C_2H_5	C_2H_5	CH_3
	$-CH_3$	$-CH_3$	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5
20	$-CH_3$	$-C_2H_5$	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5
	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5

1

R ^a	C	R ^b	R ¹	R ²	R ³
b) <u>Grupos cicloalcoholideno</u>					
	ciclopropilideno		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
5	ciclopentilideno		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopropilideno		-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
	ciclobutilideno		-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopentilideno		-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopropilideno		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃
10	ciclobutilideno		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃
	ciclopentilideno		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃
	ciclopropilideno		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	ciclobutilideno		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	ciclopentilideno		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅

15

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

20

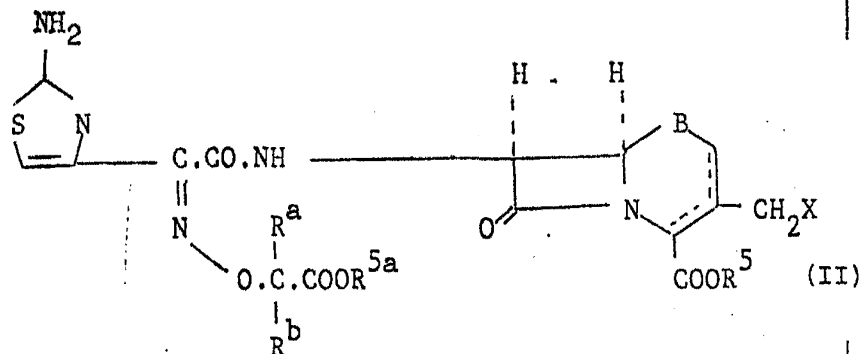
De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto antibiótico de la fórmula general (I) como se define anteriormente en esta memoria o una sal no tóxica o éster metabólicamente lábil no tóxico de aquél, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

25

30

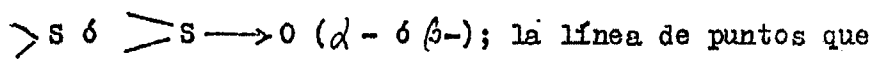
1

5



10

(en la que R^a y R^b son como se define anteriormente en esta memoria; R^4 es un grupo amino o amino protegido; B es



la línea de puntos que puentea las posiciones 2-, 3- y 4- indica que el compuesto es un compuesto de cef-2-em ó un compuesto de cef-3-em; R^5

15

y R^{5a} pueden representar independientemente hidrógeno o un grupo bloqueante del carboxilo, p.ej. el resto de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o un fenol, silanol o estannanol formador de éster (conteniendo preferiblemente dichos alcohol, fenol, silanol o estannanol

20

de 1 a 20 átomos de carbono; y X es un resto reemplazable de un nucleófilo, p.ej. un grupo aciloxi tal como un dicloroacetoxi o un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo) o una sal del mismo, con una amina terciaria de la fórmula

25



(en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se define arriba), después de lo cual, si es necesario y/o deseado en cada caso, se llevan a cabo cualesquiera de las reacciones siguien-

30

- 1 tes, en cualquier secuencia apropiada:
- i) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^3 deseado;
 - ii) reducción de un compuesto en el que B es $>S \rightarrow O$ para formar un compuesto en el que B es $>S$;
 - 5 iii) conversión de un grupo carboxilo en una sal no tóxica o una función éster metabólicamente lábil no tóxica, y
 - iv) separación de cualesquiera grupos bloqueantes del carboxilo y/o protectores en N.

10 El compuesto amínico de fórmula (III) puede actuar como un nucleófilo para desplazar una gran diversidad de sustituyentes X de la cefalosporina de fórmula (II). En cierta extensión, la facilidad del desplazamiento está relacionada con el pK_a del ácido HX del que se deriva el sustituyente. Así, los átomos o grupos X derivados de ácidos fuertes tienden, en general, a ser desplazados más fácilmente que los átomos o grupos derivados de ácidos más débiles. La facilidad del desplazamiento está relacionada también, en cierto grado, con las identidades exactas de los grupos alcoholilo en el compuesto de fórmula (III).

20 El desplazamiento de X por la amina de fórmula (III) puede efectuarse convenientemente manteniendo los reactivos en solución o suspensión. La reacción se efectúa ventajosamente utilizando de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 4, moles de la amina (II).

25 Las reacciones de desplazamiento nucleófilas pueden llevarse a cabo convenientemente sobre aquellos compuestos de fórmula (III) en los que el sustituyente X es un átomo de halógeno o un grupo aciloxi, por ejemplo, como se describe a continuación.

30

Grupos Aciloxi

1 Los materiales de partida convenientes para uso
en la reacción de desplazamiento nucleófila con la amina
de fórmula (III) incluyen compuestos de fórmula (II) en
la que X es el resto de un ácido acético sustituido, p.ej.
5 ácido cloroacético, ácido dicloroacético y ácido trifluoro-
acético.

El sustituyente X puede derivarse también de áci-
do fórmico, un ácido haloformico tal como ácido clorofórmi-
co, o un ácido carbámico.

10 Cuando se utiliza un compuesto de fórmula (II) en
la que X representa un grupo acetoxi sustituido, general-
mente es deseable que el grupo R⁵ de la fórmula (II) sea
un átomo de hidrógeno y que B represente >S . En este caso,
la reacción se efectúa ventajosamente en un medio acuoso,
15 preferiblemente a un pH de 5 a 8, particularmente de 5,5
a 7.

El procedimiento arriba descrito en que se em-
plean compuestos de fórmula (II) en la que X es el resto
de un ácido acético sustituido puede llevarse a cabo como
se describe en la Memoria Descriptiva de la Patente Britá-
nica N.º 1.241.657.

20 Cuando se utilizan compuestos de fórmula (II)
en la que X es un grupo aciloxi, la reacción se efectúa
convenientemente a una temperatura de -20° a +80°C, prefe-
25 riblemente de 0° a +50°C.

Halógenos

Los compuestos de fórmula (III) en la que X es un
átomo de cloro, bromo o yodo pueden utilizarse ventajosa-
mente como materiales de partida en la reacción de despla-
zamiento nucleófila con la amina de fórmula 4 (III). Cuando
30

1 se utilizan compuestos de fórmula (II) de esta clase, B
puede representar $\text{>S} \rightarrow \text{O}$ y R^5 puede representar un grupo
bloqueante del carboxilo. La reacción se efectúa convenientemente en un medio no acuoso que preferiblemente comprende
5 uno o más disolventes orgánicos, ventajosamente éteres, p.ej. dioxano o tetrahidrofurano, ésteres, p.ej. acetato de etilo, amidas, p.ej. formamida y N,N-dimetilformamida, y cetonas, p.ej. acetona. Otros disolventes orgánicos adecuados se describen con mayor detalle en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.326.531. El medio de
10 reacción no debe ser ni extremadamente ácido ni extremadamente básico. En el caso de las reacciones llevadas a cabo sobre compuestos de fórmula (II) en la que R^5 y R^{5a} son grupos bloqueantes del carboxilo, el producto de 3-trialcetilamonio metilo se formará como la sal de haluro correspondiente, la cual puede, si se desea, someterse a una o
15 más reacciones de intercambio de ion para obtener una sal que tiene el anión deseado.

20 Cuando se utilizan compuestos de fórmula (II) en la que X es un átomo de halógeno como se describe arriba, la reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de -10° a $+50^\circ\text{C}$, preferiblemente entre $+10^\circ$ y $+30^\circ\text{C}$.

25 El producto de reacción se puede separar de la mezcla de reacción, la cual puede contener, por ejemplo, material de partida de cefalosporina inalterado y otras sustancias, por una diversidad de procedimientos que incluyen recristalización, ionoforesis, cromatografía en columna y el uso de cambiadores de ion (por ejemplo por cromatografía sobre resinas cambiadoras de ion) o resinas macrorreticulares.
30

1 Los derivados de ésteres de Δ^2 -cefalosporina
obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la invención
pueden convertirse en el correspondiente derivado Δ^3 , por
ejemplo, por tratamiento del éster Δ^2 con una base tal
5 como piridina o trietilamina.

Un producto de reacción del tipo cef-2-em se pue-
de oxidar también para dar el correspondiente l-óxido de
cef-3-em, por ejemplo por reacción con un perácido, p.ej.
ácido peracético o m-cloroperbenzoico; el sulfóxido resul-
tante puede, si se desea, reducirse subsiguientemente como
10 se describe más adelante en esta memoria para dar el corres-
pondiente sulfuro de cef-3-em.

Si se obtiene un compuesto en el que B es
 $\text{>S} \rightarrow \text{O}$, éste puede convertirse en el sulfuro correspondien-
15 te mediante, por ejemplo, reducción de la correspondiente
sal de aciloxisulfonio o alcoxisulfonio preparada in situ
por reacción con, por ejemplo, cloruro de acetilo en el
caso de una sal de acetoxisulfonio, efectuándose la reduc-
ción mediante, por ejemplo, ditionito de sodio o por medio
20 del ion yoduro como en una solución de yoduro de potasio
en un disolvente miscible con el agua p.ej. ácido acético,
acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o di-
metilacetamida. La reacción puede efectuarse a una tempera-
tura comprendida entre -20° y $+50^\circ\text{C}$.

25 Pueden prepararse derivados de ésteres metabóli-
camente lábiles de los compuestos de fórmula (I) por reac-
ción de un compuesto de fórmula (I) o una sal o derivado
protegido del mismo con un agente esterificante adecuado
tal como un haluro de aciloxialcoholo (p.ej. yoduro) con-
30 venientemente en un disolvente orgánico inerte tal como

1 dimetilformamida o acetona, seguido, en caso necesario,
por la separación de cualesquiera grupos protectores.

5 Pueden formarse sales de bases de los compuestos
de fórmula (I) por reacción de un ácido de fórmula (I)
con la base apropiada. Así, por ejemplo, se pueden prepara-
rar sales de sodio o de potasio utilizando la respectiva
sal de 2-etilhexanoato o hidrogenocarbonato. Se pueden pre-
parar sales de adición de ácido por reacción de un compues-
to de fórmula (I) o un derivado de éster metabólicamente
10 lábil del mismo con el ácido apropiado.

Si se obtiene un compuesto de fórmula (I) como
una mezcla de isómeros, el isómero sin puede obtenerse me-
diante, por ejemplo, métodos convencionales tales como cris-
talización o cromatografía.

15 Si X es un átomo de halógeno (esto es, cloro,
bromo o yodo) en la fórmula (II), los compuestos de parti-
da de cef-3-em pueden prepararse de manera convencional,
p.ej. por halogenación de un 1β -óxido de éster de ácido
 7β -amino protegido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico, separa-
ción del grupo protector en 7β , acilación del compuesto
20 7β -amino resultante de manera convencional para formar
el grupo 7β -acilamido deseado, seguido por reducción del
grupo 1β -óxido en una etapa posterior de la secuencia. Es-
ta se describe en la Patente Británica Nº 1.326.531.

25 Los correspondientes compuestos de cef-2-em pue-
den prepararse por el método de la Solicitud de Patente Ho-
landesa publicada Nº 6.902.013, por reacción de un compues-
to de 3-metilcef-2-em con N-bromosuccinimida para dar el
correspondiente compuesto de 2-bromometilcef-2-em.

30 Si X en la fórmula (II) es un grupo acetoxi, tal

1 material de partida se puede preparar, por ejemplo, por
2 acilación de manera convencional del ácido 7-amino-cefa-
3 losporánico. Los compuestos de la fórmula (II) en la que
4 X representa otros grupos aciloxi se pueden preparar por
5 acilación de los correspondientes compuestos de 3-hidro-
6 ximetilo, los cuales pueden prepararse por ejemplo por hi-
7 drólisis de los compuestos de 3-acetoximetilo apropiados,
8 p.ej. como se describe en las Memorias Descriptivas de las
9 Patentes Británicas Nos. 1.474.519 y 1.531.212.

10 Debe apreciarse que en algunas de las anteriores
11 transformaciones puede ser necesario proteger cualesquiera
12 grupos sensibles en la molécula del compuesto en cuestión
13 para evitar reacciones secundarias indeseables. Por ejemplo,
14 durante cualquiera de las secuencias de reacción a que se
15 hace referencia arriba puede ser necesario proteger el gru-
16 po NH_2 del resto de aminotiazolilo, por ejemplo por tritila-
17 ción, acilación (p.ej. cloroacetilación), protonación u
18 otro método convencional. El grupo protector puede separar-
19 se después de cualquier manera conveniente que no cause des-
20 composición del compuesto deseado, p.ej. en el caso de un
21 grupo tritilo por empleo de un ácido carboxílico opcional-
22 mente halogenado, p.ej. ácido acético, ácido fórmico, ácido
23 cloroacético o ácido trifluoroacético o mediante utilización
24 de un ácido mineral, p.ej. ácido clorhídrico o mezclas de
25 tales ácidos, preferiblemente en presencia de un disolvente
26 prótido tal como agua o, en el caso de un grupo cloroacetilo,
27 por tratamiento con tiourea.

28 Los grupos bloqueantes del carboxilo utilizados en
29 la preparación de los compuestos de fórmula (I) o en la pre-
30 paración de los materiales de partida necesarios son desea-

1 blemente grupos que pueden escindirse fácilmente en una
etapa adecuada de la secuencia de reacción, convenientemen-
te en la última etapa. Sin embargo, puede ser conveniente
en algunos casos emplear grupos bloqueantes del carboxilo
5 no tóxicos metabólicamente lábiles tales como grupos aci-
loxi-metilo o -etilo (p.ej. acetoxi-metilo o -etilo o piva-
loiloximetilo) y retener éstos en el producto final para
dar un derivado de éster apropiado de un compuesto de fór-
mula (I).

10 Los grupos bloqueantes de carboxilo adecuados son
bien conocidos en la técnica, incluyéndose una lista de gru-
pos carboxilo bloqueados representativos en la Patente Bri-
tánica Nº 1.399.086. Grupos carboxilo bloqueados preferidos
incluyen grupos aril-alcoxicarbonilo inferior tales como
15 p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y di-
fenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxicarbonilo inferior tales
como terc.-butoxicarbonilo; y grupos haloalcoxicarbonilo
inferior tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El o los
grupos bloqueantes del carboxilo pueden separarse subsiguien-
20 temente por cualquiera de los métodos apropiados descritos
en la bibliografía; así, por ejemplo, la hidrólisis catali-
zada por ácidos o bases es aplicable en muchos casos, como
lo son las hidrólisis catalizadas enzimáticamente.

25 Los Ejemplos siguientes ilustran la invención. To-
das las temperaturas están en °C. "Petróleo" significa éter
de petróleo (p.eb. 40-60°C).

Preparación 1

(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo

A una solución agitada y enfriada con hielo de
acetoacetato de etilo (292 g) en ácido acético glacial (296 ml)

1 se añadió una solución de nitrito de sodio (180 g) en agua
(400 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reac-
ción se mantuvo por debajo de 10°C. Se continuaron la agi-
tación y el enfriamiento durante aproximadamente 30 minu-
5 tos, después de lo cual se añadió una solución de cloruro
de potasio (160 g) en agua (800 ml). La mezcla resultante
se agitó durante 1 hora. Se separó la fase aceitosa infe-
rior y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico. El
extracto se combinó con el aceite, se lavó sucesivamente
10 con agua y con salmuera saturada, se secó, y se evaporó.
El aceite residual, que solidificó al dejarlo en reposo,
se lavó con petróleo y se secó a vacío sobre hidróxido de
potasio, dando (Z)-2-(hidroxiimino)-3-oxobutirato de etilo
(309 g).

15 Una solución agitada y enfriada con hielo de (Z)-
-2-(hidroxiimino)-3-oxobutirato de etilo (150 g) en diclo-
rometano (400 ml) se trató gota a gota con cloruro de sul-
furilo (140 g). La solución resultante se mantuvo en repo-
so a la temperatura ambiente durante 3 días, y luego se
20 evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó
con agua hasta que los lavados fueron casi neutros, se se-
có, y se evaporó. El aceite residual (177 g) se disolvió
en etanol (500 ml) y se añadieron dimetilanilina (77 ml) y
tiourea (42 g) con agitación. Al cabo de 2 horas, se fil-
25 tró la mezcla y el residuo se lavó con etanol y se secó
para dar el compuesto del título (73 g); p.f. 188° (descom-
posición).

Preparación 2

Clorhidrato de (Z)-2-hidroxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-
30 -il)acetato de etilo

1 Se añadió cloruro de tritilo (16,75 g) por por-
ciones durante 2 horas a una solución agitada y enfriada
(-30°) del producto de la Preparación 1 (12,91 g) y tri-
etilamina (8,4 ml) en dimetilformamida (28 ml). Se dejó
5 que la mezcla se calentara a 15° en el transcurso de 1 ho-
ra, se agitó durante 2 horas más y luego se repartió en-
tre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). Se separó
la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 500 ml) y luego
se agitó con HCl 1N (500 ml). Se recogió el precipitado,
10 se lavó sucesivamente con agua (100 ml), acetato de etilo
(200 ml) y éter (200 ml) y se secó a vacío para proporcio-
nar el compuesto del título en forma de un sólido blanco
(16,4 g); p.f. 184 a 186° (descomposición).

Preparación 3:-

15 (Z)-2-(2-terc.-butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritil-
aminotiazol-4-il)acetato de etilo

 Se añadieron carbonato de potasio (34,6 g) y 2-
-bromo-2-metilpropionato de terc.butilo (24,5 g) a una so-
lución agitada en atmósfera de nitrógeno del producto de
20 la Preparación 2 (49,4 g) en sulfóxido de dimetilo (200
ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente duran-
te 6 horas. La mezcla se vertió en agua (2 litros), se agi-
tó durante 10 minutos, y se filtró. Se lavó el sólido con
agua y se disolvió en acetato de etilo (600 ml). La solu-
25 ción se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 2N,
agua, y salmuera saturada, se secó, y se evaporó. El resi-
duo se recristalizó en petróleo para dar el compuesto del
título (34 g), p.f. 123,5 a 125°.

Preparación 4

30 Acido (Z)-2-(2-terc.butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-

1 -tritolaminotiazol-4-il)acético

El producto de la Preparación 3 (2 g) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió hidróxido de sodio 2N (3,3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas y luego se concentró. El residuo se tomó en una mezcla de agua (50 ml), ácido clorhídrico 2N (7 ml), y acetato de etilo (50 ml). Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reunieron las soluciones orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secaron y se evaporaron. Se recristalizó el residuo en una mezcla de tetracloruro de carbono y petróleo para dar el compuesto del título (1 g), p.f. 152 a 156° (descomposición).

15 Preparación 5

(Z)-2-(2-tritolaminotiazol-4-il)-2-(1-terc.butoxicarbonil ciclobut-1-oximino)acetato de etilo

El producto de la Preparación 2 (55,8 g) se agitó en atmósfera de nitrógeno en sulfóxido de dimetilo (400 ml) con carbonato de potasio (finamente molido, 31,2 g) a la temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, se añadió 1-bromociclobutanocarboxilato de terc.butilo (29,2 g). Después de 8 horas, se añadió más carbonato de potasio (31,2 g). Se añadió más carbonato de potasio (6 porciones de 16 g) durante los 3 días inmediatamente siguientes, y se añadió más cantidad de 1-bromociclobutanocarboxilato de terc.butilo (3,45 g) al cabo de 3 días. Después de 4 días en total, la mezcla se vertió en agua-hielo (aproximadamente 3 litros) y se recogió el sólido por filtración, lavándose éste bien con agua y petróleo. Se disolvió el sólido en acetato de etilo y se lavó la solución con salmuera (dos

1 veces), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para
 dar una espuma. Se disolvió esta espuma en mezcla acetato
 de etilo-petróleo (1:2) y se filtró por gel de sílice (500
 5 g). La evaporación dió el compuesto del título (60 g) en
 forma de una espuma amarilla, $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHBr}_3}$ 3400 (NH) y
 1730 cm^{-1} (éster).

Preparación 6

Acido (Z)-2-(1-terc.butoxicarbonilciclobut-1-oximino)-2-
-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético

10 Una mezcla del producto de la Preparación 5 (3,2
 g) y carbonato de potasio (1,65 g) se calentó a reflujo en
 metanol (180 ml) y agua (20 ml) durante 9 horas, y la mez-
 15 cla se enfrió a la temperatura ambiente. Se concentró la
 mezcla y el residuo se repartió entre acetato de etilo y
 agua, a la que se añadió HCl 2N (12,2 ml). Se separó la
 fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con acetato de
 etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con sal-
 muera saturada, se secaron y se evaporaron para dar el
 20 compuesto del título (2,3 g); $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 265 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$
 243).

Ejemplo 1

a) 1-Oxido de (1S,6R,7R)-3-bromometil-7-(Z)-2-(2-terc.bu-
toxicarbonilprop-2-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)
acetamido/cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

25 Una solución del producto de la Preparación 4
 (0,526 g) en tetrahidrofurano seco (6 ml) se trató sucesi-
 vamente con monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,141 g)
 y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,198 g) en tetrahidrofu-
 rano (4 ml). La suspensión producida se agitó durante 30
 30 minutos a 23° y se filtró luego. Una solución de 1-óxido

1 de (1S,6R,7R)-7-amino-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato
 de difenilmetilo (0,427 g) en diclorometano (260 ml) se
 trató a 23° con el filtrado anterior. La solución se agi-
 5 tó durante 18 horas a 20°-25°, se evaporó a sequedad, se
 disolvió después el residuo en diclorometano y se lavó su-
 cesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua
 y salmuera, se secó luego y se evaporó a vacío para dar
 una espuma (1,01 g).

10 Esta espuma se purificó por cromatografía sobre
 placas de sílice preparativas, utilizando tolueno:acetato
 de etilo:ácido acético = 190:50:2,5 como eluyente. El pro-
 ducto purificado se aisló como una espuma que se disolvió
 en acetato de etilo (5 ml) y se precipitó en petróleo (200
 ml) para dar el compuesto del título (0,69 g) como un pol-
 15 vo incoloro; $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 268 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 182) con una in-
 flexión a 242 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 230), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 3375 (NH),
 1805 (β -lactama), 1730 (CO_2R) y 1688 y 1515 cm^{-1} (CONH).

b) Sal de bromuro del 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-
 20 -terc.butoxicarbonilprop-2-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol
 -4-il)-acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxi-
 lato de difenilmetilo

El producto de la etapa a) (0,154 g), tetrahidro-
 furano secado con alúmina (0,3 ml) y trimetilamina anhidra
 en tetrahidrofurano seco (0,155 g de trimetilamina en 1 ml
 25 de solución) (0,065 ml) se agitaron a 24° durante 1 hora.
 La mezcla de reacción se añadió gota a gota a éter perfec-
 tamente agitado (220 ml) y la suspensión resultante se agi-
 tó enérgicamente durante 10 minutos. Se separó el sólido
 por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar
 el compuesto del título (0,131 g), p. f. 158° a 178° (des-

30

16119

1

composición); $[\alpha]_D^{21} +11^\circ$ (c 0,53, CHCl_3).

c) Sal de yoduro de (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-terc.butoxicarbonilprop-2-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

5

El producto de la etapa b) (1,87 g) y acetona (4,7 ml) se agitaron a -10° en forma de solución. Se añadió yoduro de potasio seco y pulverizado (1,14 g) y la mezcla se agitó a -10° durante 2 minutos. Se añadió más yoduro de potasio seco y pulverizado (1,14 g) seguido por cloruro de acetilo (0,25 ml), y se dejó que la mezcla agitada enérgicamente se calentara a 0° durante 20 minutos. La mezcla se agitó entre 0° y $+2^\circ$ durante 1 hora. Se añadió la mezcla gota a gota a una solución agitada de metabisulfito de sodio (0,850 g) en agua (47 ml). Se separó el sólido resultante por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para dar un sólido (1,939 g). Se repitió el procedimiento anterior utilizando el sólido (1,87 g), acetona (4,7 ml), yoduro de potasio seco y pulverizado (1,14 g), cloruro de acetilo (0,25 ml) y un tiempo de reacción entre 0° y $+2^\circ$ de 25 minutos. Esto dio el compuesto del título (1,951 g) como un sólido, p.f. 142° a 176° ; $[\alpha]_D^{27} -16^\circ$ (c 0,38, CHCl_3).

10

15

20

25

d) Sal de trifluoroacetato de (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-terc.butoxicarbonilprop-2-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Se disolvió el producto de la etapa c) (1,826 g) en acetona:etanol = 9:1 y se cromatografió sobre resina cambiadora de ion "Deacidite" FF SRA 62 (resina cambiadora

30

1 de aniones fuertes) en forma de trifluoroacetato. La columna se eluyó con la mezcla de disolventes arriba indicada. Se desechó una primera fracción de 20 ml, y los 250 ml siguientes se evaporaron a vacío inmediatamente para dar
5 el compuesto del título (1,595 g) como una espuma de color rojo-pardo.

e) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxi-prop-2-oximino)acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxilato

10 El producto de la etapa d) (1,37 g), anisol (1,37 ml) y ácido trifluoroacético (5,5 ml) se agitaron con turbulencia juntos a 25° durante 1,5 minutos, con lo que se formó una solución, y luego durante 1 minuto más. Se separó el material volátil por evaporación, y el residuo se
15 destiló azeotrópicamente con tolueno (dos veces). La goma se disolvió en acetona (10 ml) y se precipitó en petróleo (500 ml). Se separó el sólido pardo por filtración, se lavó con éter de petróleo y se disolvió en acetona. La solución se evaporó para dar una espuma (1,117 g).

20 La espuma (1,117 g), anisol (0,25 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitaron con turbulencia juntos a 28° durante 5 minutos. Se separó el material volátil, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (dos veces). El aceite pardo resultante se precipitó con acetona
25 (10 ml) y éter de petróleo de p.eb. 40° a 60° (500 ml) para dar un sólido (1,066 g).

El sólido (0,2 g) se disolvió en ácido trifluoroacético:agua = 1:1 (2 ml) y la solución se agitó a 28° durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, y la goma resultante se disolvió en agua (10 ml). La solución tur-

1 - bia se filtró, se lavó el residuo con agua (10 ml, 5 ml) y
 el filtrado se liofilizó para dar una espuma (0,17 g). La
 espuma se trituró con éter, se filtró rápidamente el sólido
 obtenido y se secó a vacío para dar el compuesto del
 5 título (0,148 g) como un sólido asociado con 1,8 moles de
 ácido trifluoroacético; $[\alpha]_D^{22} +120^\circ$ (c 0,3; EtOH:H₂O =
 1:1); λ_{inf} (tampón de pH 6) 230 nm (ϵ 17.000), λ_{inf}
 260 nm (ϵ 10.200).

Ejemplo 2

10 1-Oxido de (1S,6R,7R)-3-bromometil-7-(Z)-2-(1-terc.buto-
xicarbonilciclobut-1-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)
acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Una solución agitada del producto de la Prepara-
 ción 6 (1,167 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató su-
 15 cesivamente con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,337 g)
 y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,495 g) durante 30 minu-
 tos a 22°.

La filtración proporcionó una solución del éster
 activado que se añadió a una solución de 1-óxido de (1S,6R,
 20 7R)-7-amino-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato de difenil-
 metilo (0,95 g) en diclorometano (550 ml). La solución se
 agitó durante 16 horas y luego se evaporó a sequedad. Una
 solución del residuo en diclorometano se lavó sucesivamen-
 te con bicarbonato de sodio acuoso, y con salmuera, y se
 25 secó y evaporó después para dar una espuma (2,2 g) que se
 purificó por cromatografía en capa delgada (utilizando to-
 lueno:acetato de etilo:ácido acético = 40:10:1 para el re-
 velado) para dar el compuesto del título (1,4 g) con λ_{max}
 (EtOH) 266 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 192) y una inflexión a 242,5 nm
 ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 224), λ_{max} (Nújol) 3360 (NH), 1805 (β -lactama),

1 1730 (CO_2) y 1689 y 1520 cm^{-1} (CONH).

b) Sal de bromuro del 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(1-terc.butoxicarbonilciclobut-1-oximino)-2-(2-tritilamino)tiazol-4-il)acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

5

El producto de la etapa a) (1,2 g), tetrahidrofurano secado sobre alúmina (2,5 ml) y trimetilamina anhidra en tetrahidrofurano seco [0,49 ml de una solución de trimetilamina (0,155 g) en tetrahidrofurano (1 ml)] se agitaron a 24° durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a éter agitado (900 ml) y la suspensión resultante se agitó enérgicamente durante 10 minutos. Se separó el sólido por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto del título (1,16 g), p.f. 156° a 170° (descomposición); $[\alpha]_D^{22} +6°$ (c 0,48, CHCl_3).

10

15

c) Sal de yoduro de (6R,7R)-7-[(Z)-2-(1-terc.butoxicarbonilciclobut-1-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

20

El producto de la etapa b) (1,05 g) y acetona (2,6 ml) se agitaron en forma de solución a -10°. Se añadió yoduro de potasio seco y pulverizado (0,625 g) y la mezcla se agitó a -10° durante 2 minutos. Se añadió más yoduro de potasio seco y pulverizado (0,625 g) seguido por cloruro de acetilo (0,14 ml). Se dejó que la mezcla agitada se calentara a 0° y se agitó entre 0° y +2° durante media hora. Se añadió gota a gota la mezcla a una solución agitada de metabisulfito de sodio (0,465 g) en agua (26 ml).

25

30

16119

1 El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con
 agua y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para dar
 un sólido (1,072 g). Se repitió el procedimiento anterior
 utilizando el sólido (1,072 g), acetona (2,6 ml), yoduro
 5 de potasio pulverizado y seco (0,625 g), y cloruro de ace-
 tilo (0,14 ml) para dar el compuesto del título (1,131 g)
 como un sólido, p.f. 133 a 170° (descomposición), $[\alpha]_D^{22}$
 -33° (c 0,6, CHCl₃).

10 d) (6R,7R)-7-[(7)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1-carboxiciclo-
 but-1-oximino)acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-
 -carboxilato

El producto de la etapa c) (0,2 g) se mojó con
 anisol (0,2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml).
 Se formó un precipitado inmediatamente, y la suspensión se
 L) agitó con turbulencia durante 2 minutos a aproximadamente
 23°, con lo que el precipitado se volvió gomoso. La mezcla
 se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con éter para
 dar un sólido que se mojó con anisol (0,035 ml) y se añadió
 ácido trifluoroacético (4 ml). Se formó un precipitado muy
 20 fino y la suspensión se agitó con turbulencia a 23° durante
 15 minutos. La mezcla se evaporó para dar una goma que se
 trituró con éter para dar el compuesto del título (0,091 g)
 como un sólido, asociado con 1 mol de ácido trifluoroacético
 y 0,4 moles de yoduro de hidrógeno, $[\alpha]_D^{22}$ +45° (c 0,22,
 25 etanol:agua = 1:1), λ_{inf} (tampón de pH 6) 257,5 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$
 240), λ_{inf} 296 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 115).

1

Los compuestos antibióticos de la invención pueden formularse para su administración de cualquier manera conveniente, por analogía con otros antibióticos y la invención incluye, por consiguiente, dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antibiótico de acuerdo con la invención adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones pueden presentarse para uso de manera convencional con ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios.

5

10

15

20

Los compuestos antibióticos de acuerdo con la invención pueden formularse para inyección y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, o en envases de dosis múltiples, si es necesario con la adición de un agente de conservación. Las composiciones pueden tomar también formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspendedores, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril, exenta de pirógenos, antes de su empleo.

25

Si se desea, tales formulaciones de polvo pueden contener una base no tóxica apropiada con objeto de mejorar la solubilidad en agua del ingrediente activo y/o asegurar que cuando el polvo se reconstituye con agua, el pH de la formulación acuosa resultante es fisiológicamente aceptable. Alternativamente, la base puede estar presente en el agua con la que se reconstituye el polvo. La base puede ser, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de so-

1 - dio, bicarbonato de sodio o acetato de sodio, o una base orgánica tal como lisina o acetato de lisina.

5 Los compuestos antibióticos pueden formularse también como supositorios, p.ej. conteniendo bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

10 Por medicación de los ojos u oídos, las preparaciones pueden formularse como cápsulas individuales, en forma líquida o semisólida, o pueden utilizarse en forma de gotas.

Las composiciones para medicina veterinaria pueden, por ejemplo, formularse como preparaciones intramamarias en base de acción prolongada o de liberación rápida.

15 Las composiciones pueden contener desde 0,1% en adelante, p.ej. 0,1-99%, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad debe contener preferiblemente 50-1500 mg del ingrediente activo. La dosificación, tal como se emplea para tratamiento de adultos humanos, comprenderá preferiblemente desde 500 a 6000 mg por día, dependiendo de la vía y la frecuencia de administración. Por ejemplo, en el tratamiento de adultos humanos, normalmente será suficiente con 1000 a 3000 mg por día administrados por vía intravenosa o intramuscular.

20

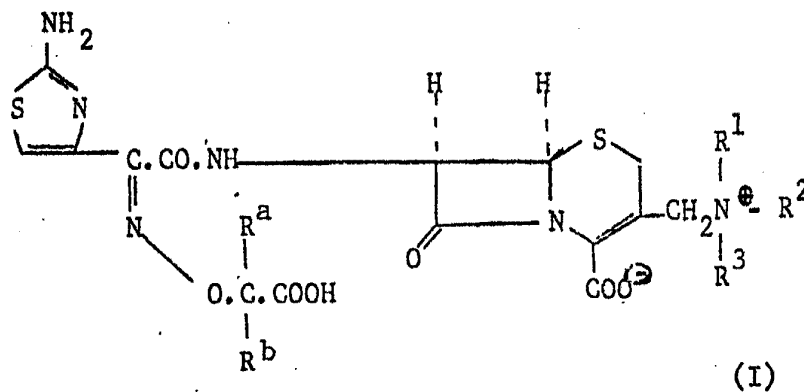
25 En el tratamiento de infecciones por Pseudomonas pueden requerirse dosis diarias más altas.

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

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

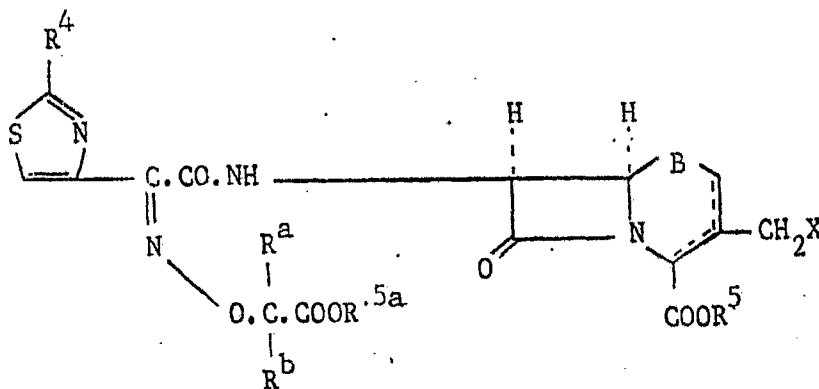
1ª.- Un procedimiento para la preparación de antibióticos de cefalosporina de fórmula general



(en la que R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcohilo C_{1-4} o bien R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalcoholideno C_{3-7} ; y R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcohilo C_{1-4}) y sales no tóxicas y ésteres metabólicamente lábiles no tóxicos de aquéllos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

1

5



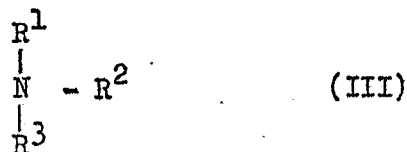
(II)

10

(en la que R^a y R^b son como se define anteriormente, R^4 es un grupo amino o amino protegido, B es >S ó $\text{>S} \rightarrow \text{O}$; la línea de puntos que puentea las posiciones 2-, 3- y 4- indica que el compuesto es un compuesto de cef-2-em ó cef-3-em; R^5 y R^{5a} pueden representar independientemente hidrógeno o un grupo bloqueante del carboxilo; y X es un resto reemplazable de un nucleófilo) o una sal del mismo con una amina terciaria de la fórmula

15

20



25

(en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se define arriba); después de lo cual, si es necesario y/o si se desea en cada caso, se llevan a cabo cualesquiera de las reacciones siguientes, en cualquier secuencia apropiada: i) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^3 deseado; ii) reducción de un compuesto en el que B es $\text{>S} \rightarrow \text{O}$ para formar un compuesto en el que B es >S ; iii) conversión de un grupo carboxilo en una sal no tóxica o una función éster metabólicamen-

30

1 - te lábil no tóxica, y iv) separación de cualesquiera grupos bloqueantes del carboxilo y/o protectores en N.

5 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª para la preparación de compuestos de la fórmula (I) en la que al menos uno de R^a y R^b representa un grupo metilo o etilo.

10 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalcoholideno C₃₋₅.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R¹, R² y R³ representan todos ellos grupos metilo.

15 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª para la preparación de (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-tiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oximino)-acetamido]-3-trimetilamonioetil-cef-3-em-4-carboxilato.

20 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª para la preparación de (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-tiazol-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-1-oximino)-acetamido]-3-trimetilamonioetil-cef-3-em-4-carboxilato.

7ª.- "Un procedimiento para la preparación de antibióticos de cefalosporina".

1

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

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 26. NOV. 1979

P.A.

10

Fernando de Elzaburu
Por Poder 