

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

10 ES	11 NUMERO	12 AT
21	485.434	
22	27	
	FECHA DE PRESENTACION	
	26-10-1979	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	CADUCADO	23 PAIS
21 NUMERO		Gran Bretaña Gran Bretaña
42162/78	22 FECHA	
42163/78	27-10-1978	
	27-10-1978	

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 501/46 A61K 31/545	

24 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA"

71 SOLICITANTE (S)

GLAXO GROUP LIMITED (3.131-174
CE 262-D2)

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.-73.181)

Jga.

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

5 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.

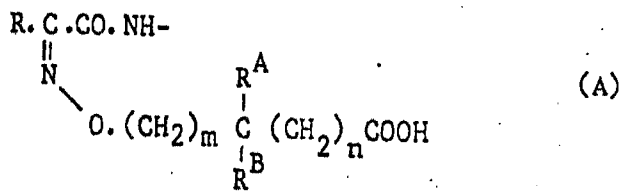
10 Los antibióticos de cefalosporina se utilizan ampliamente en el tratamiento de las enfermedades causadas por bacterias patógenas en seres humanos y animales, y son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos tales como los compuestos de penicilina, y en el tratamiento de pacientes alérgicos a la penicilina. En muchos
15 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
20 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 7β -(oxiimino eterificado en α)-acilamido, teniendo el grupo oxiimino 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
25 β -lactamasas producidas por diversos organismos gram-nega-

1 -tivos.

El descubrimiento de esta clase de compuestos ha
estimulado ulteriores investigaciones en la misma área con
la intención de encontrar compuestos que tengan propiedades
5 mejoradas, por ejemplo contra clases particulares de orga-
nismos, 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 con-
10 tienen un grupo 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 alcohili-
lo C_{1-4} o formar junto con el átomo de carbono al que están
unidos un grupo cicloalcoholideno C_{3-7} , y m y n son cada
20 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
posición 3 de la molécula de cefalosporina puede estar in-
sustituida o puede contener uno de entre una gran diversi-
25 dad de sustituyentes posibles. Se ha encontrado que estos
compuestos exhiben una actividad particularmente satisfac-
toria contra organismos gram-negativos.

30

Se han desarrollado otros compuestos de estructu-
ra similar a partir de estos compuestos en intentos poste-
riores de encontrar antibióticos que posean actividad anti-

1 biótica de espectro amplio mejorada y/o una gran actividad
contra organismos gram-negativos. Tales desarrollos han
implicado variaciones no sólo en el grupo 7β -acilamido de
la fórmula (A), sino también la introducción de grupos par-
5 ticulares en la posición 3 de la molécula de la cefalospo-
rina.

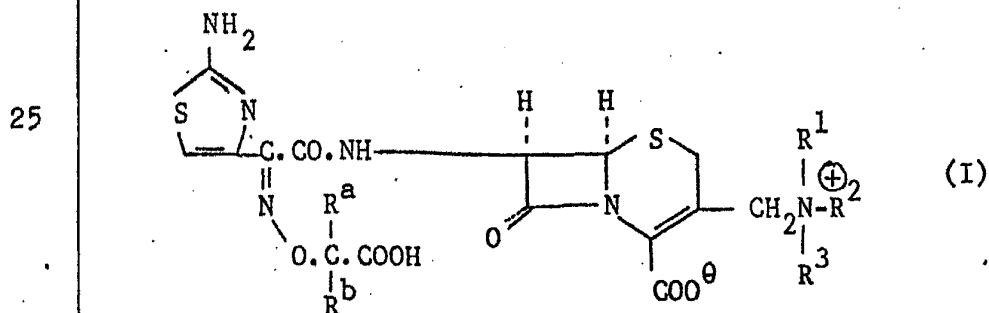
Así, por ejemplo, la Memoria Descriptiva de la
Patente de Africa del Sur 78/1870 describe antibióticos de
cefalosporina en los que la cadena lateral de 7β -acilami-
10 do es, entre otras cosas, un grupo 2-(2-aminotiazol-4-il)-
-2-(alcoximino opcionalmente sustituido)-acetamido y la
posición 3 puede estar sustituida, por ejemplo, por el gru-
po $-CH_2Y$ en el que Y representa el resto de un nucleófilo.
La Memoria Descriptiva contiene, entre numerosos otros
15 ejemplos, referencias a compuestos en los que el grupo al-
coximino opcionalmente sustituido arriba mencionado es un
grupo carboxialcoximino o carboxicicloalcoximino. Con
referencia a la posición 3, se hace referencia a sustitu-
yentes mono- y di-alcoholaminometilo, entre numerosas otras
20 posibilidades. La Memoria Descriptiva de la Patente de
Africa del Sur 78/2168 describe en términos amplios compues-
tos de tipo sulfóxido correspondientes a los sulfuros des-
critos en la Memoria Descriptiva mencionada en último lu-
gar.

25 Ulteriormente, la Memoria Descriptiva de la Pa-
tente de Bélgica Nº 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 oximino es un grupo hidroximino o hidro-
30 xiimino bloqueado, p.ej. un grupo metoximino. En tales

1 -compuestos, la posición 3 de la molécula de cefalosporina
 está sustituida por un grupo metilo que puede, a su vez,
 estar sustituido opcionalmente por cualquiera de un gran
 número de restos de compuestos nucleófilos que se descri-
 5 ben en dicha Memoria. Los grupos N-alcohilaminometilo se
 mencionan como posibles sustituyentes en la posición 3, pe-
 ro sólo se identifican específicamente los grupos mono- y
 di-alcohilaminometilo. En la Memoria Descriptiva arriba men-
 cionada, no se adscribe actividad antibiótica alguna a ta-
 10 les compuestos, los cuales se mencionan únicamente como
 compuestos intermedios para la preparación de los antibió-
 ticos descritos en dicha Memoria Descriptiva.

Se ha descubierto ahora que por una selección
 apropiada de un pequeño número de grupos particulares en
 15 la posición 7β en combinación con un grupo trialcohilamo-
 niometilo en la posición 3, pueden obtenerse compuestos de
 cefalosporina que tienen una actividad particularmente ven-
 tajosa (descrita con mayor detalle a continuación) contra
 una extensa gama de organismos patógenos encontrados común-
 20 mente.

La presente invención proporciona antibióticos
 de cefalosporina de la fórmula general:

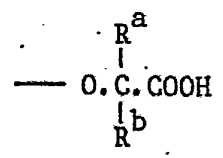


30 (en la que R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes,
 15119

1 representan cada uno un grupo alcoholo C₁₋₄ (preferiblemen-
 te un grupo alcoholo de cadena recta, esto es, un grupo me-
 tilo, etilo, n-propilo o n-butilo, y particularmente un
 grupo metilo o etilo), o bien R^a y R^b junto con el átomo
 5 de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalcohi-
 lideno C₃₋₇, preferiblemente un grupo cicloalcoholideno
 C₃₋₅; y R¹, R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes,
 representan cada uno un grupo alcoholo C₁₋₄, p.ej. un gru-
 po metilo) y sales no tóxicas y ésteres metabólicamente
 10 lábiles no tóxicos de aquéllos.

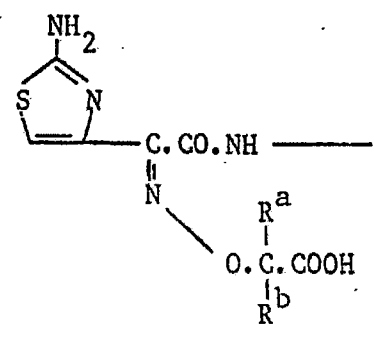
Los compuestos de acuerdo con la invención son
 isómeros sin. La forma isómera sin se define por la confi-
 guración del grupo

15



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

25



Se comprenderá que, dado que los compuestos de
 acuerdo con la invención son isómeros geométricos, puede
 30 existir alguna mezcla con el correspondiente isómero anti.

1 La invención incluye también dentro de su alcan-
ce los solvatos (especialmente los hidratos) de los compues-
tos de fórmula (I). La invención incluye también dentro de
su alcance sales de ésteres de compuestos de la fórmula
5 (I).

Los compuestos de acuerdo con la presente inven-
ción 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-iminotiazolinilo,
10 están incluidas dentro del alcance de la invención. Además,
los compuestos de fórmula (I) representados arriba pueden
existir también en formas de ión dipolar alternativas, por
ejemplo aquéllas en las que el grupo carboxilo de la posi-
ción 4 está protonizado y el grupo carboxilo de la cadena
15 lateral de la posición 7 está desprotonizado. Estas formas
alternativas, así como las mezclas de formas de ión dipo-
lar, están incluidas dentro del alcance de la presente in-
vención.

Se apreciará también que cuando R^a y R^b en la
20 fórmula anterior representan grupos alcoholilo C_{1-4} diferen-
tes, 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 diaste-
25 reoisómeros y la presente invención abarca los diastereoisó-
meros individuales de estos compuestos, así como las mez-
clas de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención exhi-
ben actividad antibiótica de espectro amplio. Contra los
30 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 typhi-
murium, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Serratia mar-
censcens, especies de Providencia, Proteus mirabilis, y espe-
cialmente organismos de Proteus indol-positivos tales como
15 Proteus vulgaris y Proteus morgani) y cepas de Haemophilus
influenzae.

Las propiedades antibióticas de los compuestos 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
30 potencialmente grandes sobre los aminoglicósidos.

1 Los derivados salinos no tóxicos que pueden for-
marse por reacción de uno cualquiera o de ambos grupos car-
boxilo presentes en los compuestos de la fórmula general
(I) incluyen sales de bases inorgánicas tales como sales de
5 metales alcalinos (p.ej. sales de sodio y de potasio) y sa-
les de metales alcalinotérreos (p.ej. sales de calcio); sa-
les de aminoácidos (p.ej. sales de lisina y de arginina);
sales de bases orgánicas (p.ej. sales de procaína, de fenil-
etilbencilamina, de dibenciletilendiamina, de etanolamina,
10 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 resina-
15 tos formados con, por ejemplo, una resina de poliestireno
o una resina de copolímero poliestireno-divinilbenceno re-
ticulado que contiene grupos amino o amino cuaternario o
grupos de ácido sulfónico, o con una resina que contiene
grupos carboxilo, p.ej. una resina de poli(ácido acrílico).
20 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. Sin embargo, en los casos en que se de-
25 sean sales insolubles de los compuestos (I) en una aplica-
ción particular, p.ej. para uso en preparaciones de efecto
prolongado, tales sales pueden formarse de modo convencio-
nal, por ejemplo con aminas orgánicas apropiadas.

30 Estos y otros derivados salinos tales como las
sales con los ácidos toluen-p-sulfónico y metanosulfónico

1 pueden emplearse como compuestos intermedios en la prepara-
ción y/o purificación de los presentes compuestos de fórmu-
la (I), por ejemplo en los procedimientos descritos arriba.

Los derivados de ésteres metabólicamente lábiles
5 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-
teres de alcanóilo inferior-oximetilo u -oxietilo tales
como ésteres de acetoxi-metilo o acetoxi-etilo ó de piva-
10 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 equivalentes
fisiológicamente aceptables, esto es, compuestos fisiológi-
camente aceptables que, al igual que los ésteres metabóli-
camente lábiles, se convierten in vivo en el compuesto an-
15 tibiótico originario de fórmula (I).

Los compuestos preferidos de acuerdo con la pre-
sente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula
(I) en la que R^1 , R^2 y R^3 representan todos ellos grupos
20 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
un grupo ciclobutilideno. El (6R,7R)-7-[\int (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-1-oxiimino)acetamido]-3-tri-
25 metilamonioetil-cef-3-em-4-carboxilato y sus sales no tó-
xicas y ésteres metabólicamente lábiles no tóxicos son
compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la
presente invención. Otros compuestos preferidos incluyen el
ácido (6R,7R)-7-[\int (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxi-
30 prop-2-oxiimino)acetamido]-3-trimetilamonioetil-cef-3-em-

1 -4-carboxilato y sus sales no tóxicas y ésteres metabólicamente lábiles no tóxicos.

Otros compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, aquéllos 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 ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	-CH ₃	-CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
	-CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
15	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
	-CH ₃	-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	-CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	-CH ₃	-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
20	-CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

25

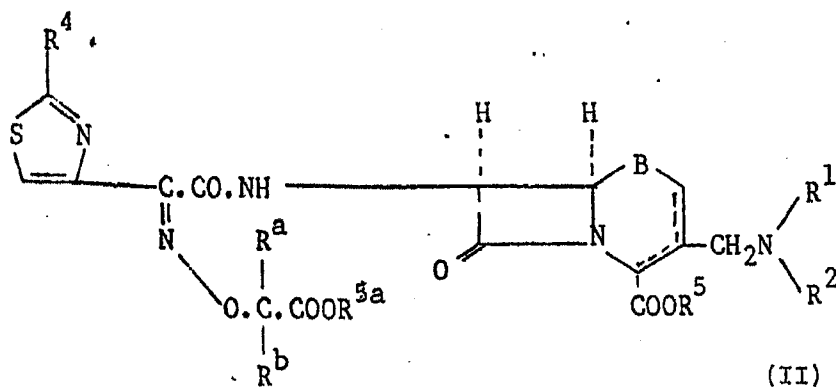
30

15119

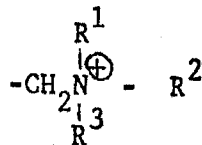
	R^a — $\overset{ }{\underset{ }{C}}$ — R^b	R^1	R^2	R^3
	b) Grupos cicloalcoholilideno			
5	ciclopropilideno	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopentilideno	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopropilideno	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
	ciclobutilideno	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopentilideno	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
10	ciclopropilideno	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃
	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
15	ciclopentilideno	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅

20 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.

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



[en la que R^a , R^b , R^1 y R^2 son como se define arriba; B es $>S$ ó $>S \rightarrow O$ (α - ó β -); 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^4 es un grupo amino o amino protegido; y R^5 y R^{5a} representan ambos grupos bloqueantes 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 los citados alcohol, fenol, silanol o estannanol preferiblemente 1-20 átomos de carbono)] con un agente de alquilación que sirve para formar un grupo de la fórmula



en la posición 3;

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:

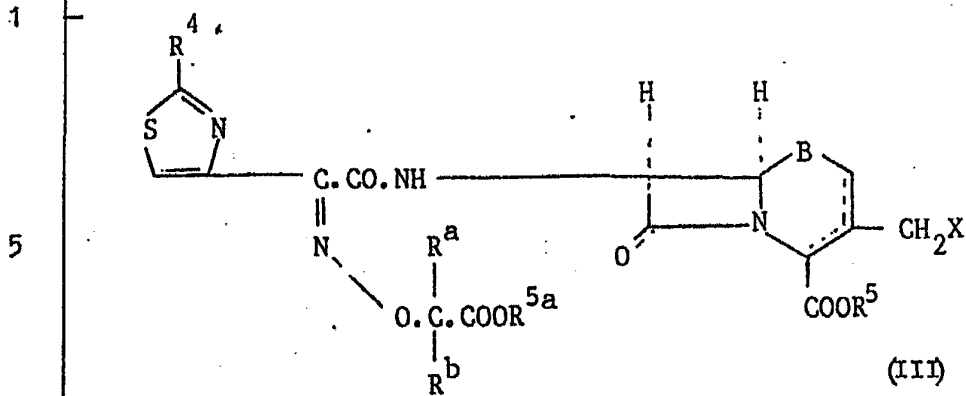
i) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^3 deseado;

ii) reducción de un compuesto en el que B es

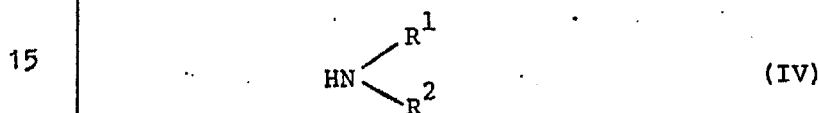
- 1 $>S \rightarrow O$ para formar un compuesto en el que
 B es $>S$;
- 5 iii) conversión de un grupo carboxilo en una sal
 no tóxica o una función éster metabólicamente
 lábil no tóxica, y
- iv) separación de cualesquiera grupos bloqueantes
 del carboxilo y/o protectores en N.

 En el procedimiento arriba indicado, el compues-
to de 3-di-alcoholo C_{1-4} -aminometilo de la fórmula (II) se
10 hace reaccionar ventajosamente con un agente de alcoholación
 C_{1-4} de la fórmula R^3Y en la que R^3 es como se define arri-
ba e Y es un grupo eliminable tal como un átomo de halóge-
no (p.ej. yodo, cloro o bromo) o un grupo hidrocarbilsulfo-
nato (p.ej. mesilato o tosilato), o bien R^3Y representa
15 sulfato de dimetilo. La reacción de alcoholación se lleva
a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida en el
intervalo de 0 a 60°C, ventajosamente de 20 a 30°C. La reac-
ción puede efectuarse convenientemente en un disolvente
inerte tal como un éter, p.ej. tetrahidrofurano, una amida,
20 p.ej. dimetilformamida, o un hidrocarburo halogenado, p.ej.
diclorometano. Alternativamente, en los casos en que el
agente de alcoholación es líquido en las condiciones de
reacción, este agente puede servir por sí mismo como disol-
vente.

25 El compuesto de fórmula (II) utilizado como mate-
rial de partida en el procedimiento arriba indicado se pue-
de preparar por ejemplo por reacción de un compuesto de fór-
mula



10 (en la que R^a , R^b , R^4 , R^5 , R^{5a} , B y la línea de puntos son como se define arriba; y X es un resto reemplazable de un nucleófilo, p.ej. un grupo aciloxi tal como un grupo dicloroacetoxi o un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo) con una amina secundaria de fórmula



20 (en la que R^1 y R^2 son como se define arriba) de manera convencional, p.ej. de manera análoga a la reacción de desplazamiento nucleófilo descrita en la Solicitud de Patente Española 485.433. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente de eliminación de ácido. La amina propiamente dicha puede actuar como un agente de eliminación de ácido.

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 ión (por ejemplo por cromatografía sobre resinas cambiadoras de ión) o resinas macrorreti-

30

1 -culares.

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 como piridina o trietilamina.

Un producto de reacción del tipo cef-2-em se puede oxidar también para dar el correspondiente 1-óxido de cef-3-em, por ejemplo por reacción con un perácido, p.ej. ácido peracético o m-cloroperbenzoico; el sulfóxido resultante puede, si se desea, reducirse subsiguientemente como se describe más adelante en esta memoria para dar el correspondiente sulfuro de cef-3-em.

Si se obtiene un compuesto en el que B es $>S \rightarrow O$, éste puede convertirse en el sulfuro correspondiente 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 reducción mediante, por ejemplo, ditionito de sodio o por medio del ión 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 dimetilacetamida. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre -20° y $+50^\circ C$.

Pueden prepararse derivados de ésteres metabólicamente lábiles de los compuestos de fórmula (I) por reacción 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) conve-

1 nientemente en un disolvente orgánico inerte tal como dime-
tilformamida 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 preparar sa-
les de sodio o de potasio utilizando la respectiva sal de
2-etilhexanoato o hidrogenocarbonato. Se pueden preparar
10 sales de adición de ácido por reacción de un compuesto de
fórmula (I) o un derivado de éster metabólicamente 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-
15 talización o cromatografía.

Si X es un átomo de halógeno (esto es, cloro, bro-
mo o yodo) en la fórmula (III), los compuestos de partida
de cef-3-em pueden prepararse de manera convencional, p.ej.
por halogenación de un 1β -óxido de éster de un ácido 7β -ami-
20 no protegido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico, separación del
grupo protector en 7β , acilación de modo convencional del
compuesto 7β -amino resultante para formar el grupo 7β -aci-
amido deseado, seguido por reducción del grupo 1β -óxido
en una etapa posterior de la secuencia. Esto se describe
25 en la Patente Británica Nº 1.326.531. Los compuestos de
cef-2-em correspondientes se pueden preparar por el método
de la Solicitud de Patente Holandesa publicada Nº 6.902.013
por reacción de un compuesto de 3-metilcef-2-em con N-bro-
mosuccinimida para dar el correspondiente compuesto de
30 3-bromometilcef-2-em.

1 Si X en la fórmula (III) es un grupo acetoxi,
tales materiales de partida se pueden preparar por ejemplo
por acilación de modo convencional del ácido 7-aminocefa-
losporénico. Los compuestos de fórmula (III) en la que X
5 representa otros grupos aciloxi pueden prepararse por acila-
ción de los correspondientes compuestos de 3-hidroximetilo,
los cuales pueden prepararse por ejemplo por hidrólisis de
los compuestos de 3-acetoximetilo apropiados, p.ej. como
se describe en las Memorias Descriptivas de las Patentes
10 Británicas Nos. 1.474.519 y 1.531.212.

Debe apreciarse que en algunas de las anteriores
transformaciones puede ser necesario proteger cualesquiera
grupos sensibles en la molécula del compuesto en cuestión
para evitar reacciones secundarias indeseables. Por ejemplo,
15 durante cualquiera de las secuencias de reacción a que se
hace referencia arriba puede ser necesario proteger el gru-
po NH_2 del resto de aminotiazolilo, por ejemplo por triti-
lación, acilación (p.ej. cloroacetilación), protonación u
otro método convencional. El grupo protector puede separar-
20 se después de cualquier manera conveniente que no cause
descomposición del compuesto deseado, p.ej. en el caso de
un grupo tritilo por empleo de un ácido carboxílico opcio-
nalmente halogenado, p.ej. ácido acético, ácido fórmico,
ácido cloroacético o ácido trifluoroacético o mediante uti-
25 lización de un ácido mineral, p.ej. ácido clorhídrico o
mezclas de tales ácidos, preferiblemente en presencia de
un disolvente pródigo tal como agua o, en el caso de un
grupo cloroacetilo, por tratamiento con tiourea.

Los grupos bloqueantes del carboxilo utilizados
30 en la preparación de los compuestos de fórmula (I) o en la

1 -preparación de los materiales de partida necesarios son de-
seablemente 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
5 en algunos casos emplear grupos bloqueantes del carboxilo
no tóxicos metabólicamente lábiles tales como grupos acilo-
xi-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-
10 mula (I).

Los grupos bloqueantes de carboxilo adecuados son
bien conocidos en la técnica, incluyéndose una lista de
grupos carboxilo bloqueados representativos en la Patente
Británica N° 1.399.086. Grupos carboxilo bloqueados prefe-
15 ridos incluyen grupos aril-alcoxicarbonilo inferior tales
como p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo
y difenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxicarbonilo inferior
tales como terc.-butoxicarbonilo; y grupos haloalcoxicarbo-
nilo inferior tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El
20 o los grupos bloqueantes del carboxilo pueden separarse
subsiguientemente por cualquiera de los métodos apropiados
descritos en la bibliografía; así, por ejemplo, la hidrólisis
catalizada por ácidos o bases es aplicable en muchos
casos, como lo son las hidrólisis catalizadas enzimática-
25 mente.

El Ejemplo siguiente ilustra la invención. Todas
las temperaturas están en °C. "Petróleo" significa éter de
petróleo (p.eb. 40-60°C).

Preparación 1

30 (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(hidroxiimino)aceta-

1 to de etilo

5 A una solución agitada y enfriada con hielo de acetoacetato de etilo (292 g) en ácido acético glacial (296 ml) se añadió una solución de nitrito de sodio (180 g) en agua (400 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 10°C. Se continuaron la agitación y el enfriamiento durante aproximadamente 30 minutos, 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 inferior y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico. El extracto se combinó con el aceite, se lavó sucesivamente 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).

20 Una solución agitada y enfriada con hielo de (Z)-2-(hidroxiimino)-3-oxobutirato de etilo (150 g) en diclorometano (400 ml) se trató gota a gota con cloruro de sulfurilo (140 g). La solución resultante se mantuvo en reposo a la temperatura ambiente durante 3 días, y luego se evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua hasta que los lavados fueron casi neutros, se secó, 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 filtró la mezcla y el residuo se lavó con etanol y se secó para dar el compuesto del título (73 g); p.f. 188° (descomposición).

1 Preparación 2

Clorhidrato de (Z)-2-hidroxiimino-2-(2-tritilamino-
notiazol-4-il)acetato de etilo

5 Se añadió cloruro de tritilo (16,75 g) por porciones durante 2 horas a una solución agitada y enfriada (-30°) del producto de la Preparación 1 (12,91 g) y trietilamina (8,4 ml) en dimetilformamida (28 ml). Se dejó que la mezcla se calentara a 15° en el transcurso de 1 hora, se agitó
10 durante 2 horas más y luego se repartió entre 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, se lavó sucesivamente con agua (100 ml), acetato de etilo (200 ml) y éter (200 ml) y
15 se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,4 g); p.f. 184 a 186° (descomposición).

Preparación 3

20 (Z)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(1-terc.-butoxicarbonilciclobut-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
25 la temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, se añadió 1-bromociclobutanocarboxilato de terc.butilo (29,2 g). Pasadas 8 horas, se añadió una cantidad adicional de carbonato de potasio (31,2 g). Se añadió más carbonato de potasio
30 (6 porciones de 16 g) durante los tres días siguientes, y

1 se añadió más 1-bromociclobutanocarboxilato de terc.butilo
 (3,45 g) al cabo de 3 días. Pasados 4 días en total, la
 mezcla se vertió en agua de hielo (aproximadamente 3 li-
 tros) y el sólido se recogió por filtración y se lavó bien
 5 con agua y petróleo. Se disolvió el sólido en acetato de
 etilo y la solución se lavó con salmuera (dos veces), se
 secó con sulfato de magnesio y se evaporó para dar una es-
 puma. Esta espuma se disolvió en acetato de etilo-petróleo
 (1:2) y se filtró a través de gel de sílice (500 g). La
 10 evaporación dió el compuesto del título (60 g) en forma de
 una espuma amarilla, $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3400 (NH) y 1730 cm⁻¹
 (éster).

Preparación 4

15 Acido (Z)-2-(1-terc.butoxicarbonilciclobut-1-oxi-
imino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético

Una mezcla del producto de la Preparación 3 (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 mezcla
 20 se enfrió a la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla
 y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua, a
 la que se añadió HCl 2N (12,2 ml). Se separó la fase orgá-
 nica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se
 lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera sa-
 25 turada, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del
título (2,3 g); $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 265 nm ($E_1^{1\%}$ cm 243).

Ejemplo.-

30 a) 1-Oxido de (1S,6R,7R)-3-bromometil-7-[(Z)-2-
-(1-terc.butoxicarbonilciclobut-1-oxiimino)-2-(2-tritilami-

1 notiazol-4-il)acetamido 7-cef-3-em-4-carboxilato de difenil-
metilo

5 Una solución agitada del producto de la Preparación 6 (1,167 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató sucesivamente con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,337 g) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,495 g) durante 30 minutos a 22°.

10 La filtración proporcionó una solución del éster activado que se añadió a una solución de 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-amino-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (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 sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso, y con salmuera, y se secó luego y evaporó para dar una espuma (2,2 g) que se purificó por cromatografía en capa delgada (utilizando tolueno: acetato de etilo:ácido acético = 40:10:1 para el revelado) para dar el compuesto del título (1,4 g) con λ máx (EtOH) 266 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 192) y una inflexión a 242,5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 224), ν máx (Nujol) 3360 (NH), 1805 (β -lactama), 1730 (CO_2R) y 1689 y 1520 cm^{-1} (CONH).

15

20

25 b). 1-Oxido de (1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(1-terc.butoxicarbonilciclobut-1-oxilimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamido 7-3-dimetilaminometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

30 El producto de la etapa a) (0,52 g) en tetrahidrofurano seco (2 ml) se trató con una solución de dimetilamina en etanol (33% peso/peso; 0,20 ml). Al cabo de 15 minutos a 21°, la mezcla se repartió entre acetato de etilo

1 (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con más
 acetato de etilo (25 ml) y la solución orgánica total se
 lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó (Na_2SO_4) y se evaporó
 para dar una espuma (0,498 g). El producto bruto se purifi-
 5 có por cromatografía en capa delgada sobre placas de gel
 de sílice (de 2 mm de espesor), y se eluyó con acetato de
 etilo. La banda principal, R_f 0,4, produjo una espuma
 (0,331 g) que se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se
 añadió lentamente a petróleo agitado (50 ml). Se separó el
 10 precipitado por filtración y se lavó con petróleo y se se-
 có a vacío para dar el compuesto del título (0,224 g) como
 un sólido, $[\alpha]_D^{25} - 21^\circ$ (c 0,87%, CHCl_3), λ_{inf} (EtOH) 245
 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 225), 260 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 210) y 305 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 57).

15 c) Sal de yoduro del 1-óxido de (1S,6R,7R)-7- α -
2-(1-terc.butoxicarbonilciclobut-1-oximino)-2-(2-tritil-
aminotiazol-4-il)-acetamido 7-3-trimetilamonioetilcef-3-
-em-4-carboxilato de difenilmetilo

20 El producto de la etapa b) (0,201 g) se disolvió
 en yodometano (1 ml) y la solución se dejó en reposo a 21º
 durante 1,5 horas. Se añadió éter dietílico (20 ml), y el
 precipitado se trituró y luego se separó por filtración y
 se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto
del título (0,199 g) como un sólido, $[\alpha]_D^{25} + 10^\circ$ (c 0,87%,
 25 CHCl_3), λ_{inf} (EtOH) 260 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 160), 265 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 154)
 y 305 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 64) con un $\lambda_{\text{máx}}$ a 394 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 43).

30 Los compuestos antibióticos de la invención pue-
 den formularse para su administración de cualquier manera
 conveniente, por analogía con otros antibióticos y la in-
 vención incluye, por consiguiente, dentro de su alcance

1 composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto anti-
tibiótico de acuerdo con la invención adaptado para uso en
medicina humana o veterinaria. Tales composiciones pueden
5 presentarse para uso de manera convencional con ayuda de
cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos neces-
rios.

Los compuestos antibióticos de acuerdo con la in-
vención pueden formularse para inyección y pueden presen-
tarse en forma de dosis unitaria en ampollas, o en envases
10 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 emul-
siones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener
agentes de formulación tales como agentes suspendedores,
15 estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el in-
grediente activo puede encontrarse en forma de polvo para
su reconstitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua es-
térril, exenta de pirógenos, antes de su empleo.

Si se desea, tales formulaciones de polvo pueden
20 contener una base no tóxica apropiada con objeto de mejo-
rar la solubilidad en agua del ingrediente activo y/o ase-
gurar que cuando el polvo se reconstituye con agua, el pH
de la formulación acuosa resultante es fisiológicamente
aceptable. Alternativamente, la base puede estar presente
25 en el agua con la que se reconstituye el polvo. La base
puede ser, por ejemplo, una base inorgánica tal como car-
bonato de sodio, bicarbonato de sodio o acetato de sodio,
o una base orgánica tal como lisina o acetato de lisina.

Los compuestos antibióticos pueden formularse
30 también como supositorios, p.ej. conteniendo bases conven-

1 cionales para supositorios tales como manteca de cacao u
otros glicéridos.

Para medicación de los ojos u oídos, las prepara-
ciones pueden formularse como cápsulas individuales, en
5 forma líquida o semisólida, o pueden utilizarse en forma
de gotas.

Las composiciones para medicina veterinaria pue-
den, por ejemplo, formularse como preparaciones intramama-
rias en bases de acción prolongada o de liberación rápida.

10 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 con-
tener preferiblemente 50-1500 mg del ingrediente activo.
15 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
20 día administrados por vía intravenosa o intramuscular. En
el tratamiento de infecciones por Pseudomonas pueden requere-
rirse dosis diarias más altas.

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

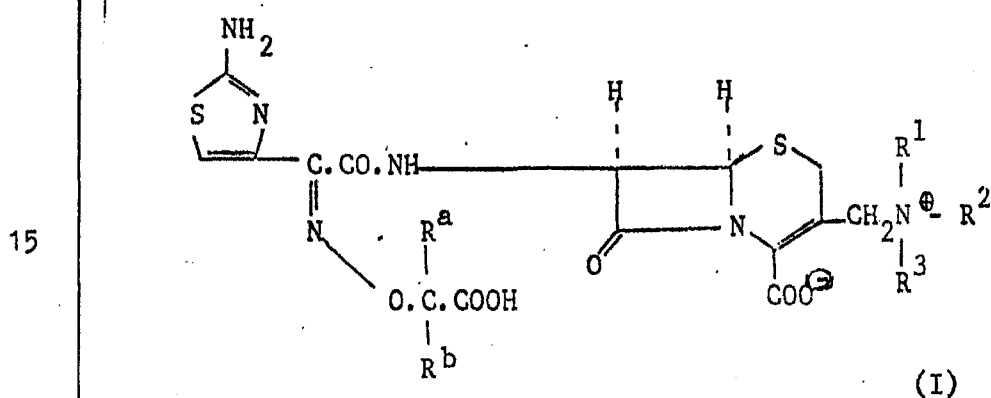
1

- REIVINDICACIONES -

5

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

10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de antibióticos de cefalosporina de la fórmula general

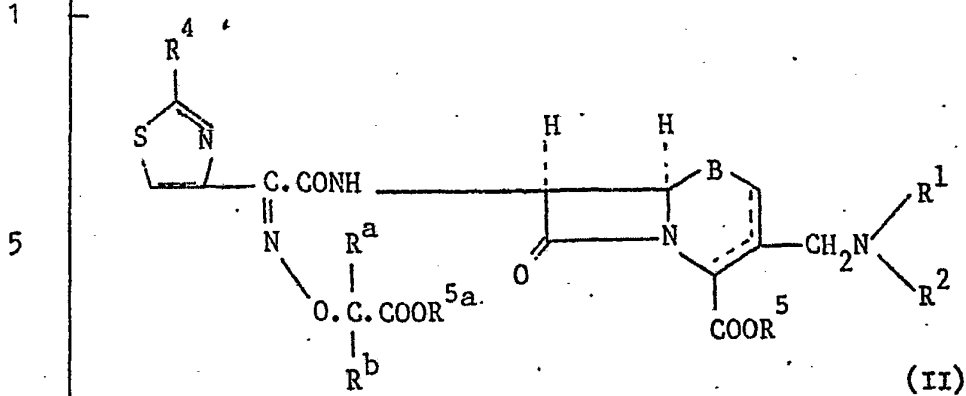


20 (en la que R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcoholo C_{1-4} o bien R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalcoholideno C_{3-7} ; y R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de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

25

30

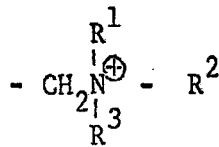
15119



10

15

[en la que R^a , R^b , R^1 y R^2 son como se define arriba; B es $>S$ ó $>S \rightarrow O$; la línea de puntos que puentea las posiciones 2-, 3- ó 4- indica que el compuesto es un compuesto de cef-2-em ó cef-3-em; R^4 es un grupo amino o amino protegido; y R^5 y R^{5a} representan ambos grupos bloqueantes del carboxilo] con un agente de alcoholación que sirve para formar un grupo de la fórmula



20

25

30

(en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se define arriba) en la posición 3; 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 $>S \rightarrow O$ para formar un compuesto en el que B es $>S$; iii) conversión de un grupo carboxilo en una sal no tóxica o función éster metabólicamente lábil no tóxica, y iv) separación de cualesquiera grupos bloqueantes del carboxilo y/o protectores en N.

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

5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1ª para la preparación de compuestos de la fórmu-
la (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.

10 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1ª para la preparación de compuestos de la fórmu-
la (I) en la que R¹, R² y R³ representan todos ellos grupos
metilo.

15 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª para la preparación de (6R,7R)-7- \sphericalangle (Z)-2-(2-ami-
notiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oximino)-acetamido-7-3-
-trimetilamonioetil-cef-3-em-4-carboxilato.

20 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1ª para la preparación de (6R,7R)-7- \sphericalangle (Z)-2-(2-
-aminotiazol-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-1-oximino)-aceta-
mido-7-3-trimetilamonioetil-cef-3-em-4-carboxilato.

25 7ª.- Un procedimiento para la preparación de an-
tibióticos de cefalosporina.

1

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

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

5

Madrid, 26. NOV. 1979

P.A.

10

Fernando de Elizaburu
Por Poder

15

20

25