



ESPAÑA

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

BOPI: 1-7-80

(10) ES	(11) NUMERO 485.435	(12) AI
(22)	FECHA DE PRESENTACION 26-10-1979	

PATENTE DE INVENCION

1 JUL. 1980

(30) PRIORIDADES:	MICROFILMADO (32) TIPO DE INVENCION 27-10 MICROFICHAS 27-10-1978		(33) PAIS
(31) NUMERO			Gran Bretaña Gran Bretaña
42162/78 42163/78			
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/46; A61K 31/545	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
(54) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA"			
(71) SOLICITANTE (S) GLAXO GROUP LIMITED (3.131-172 CE 262)			
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.-73.182)			

jga

POOR QUALITY

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 al término "cefem" a la estructura básica del cefam con un enlace doble.

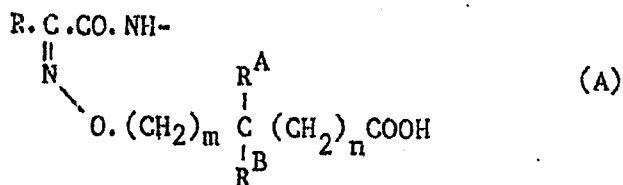
Los antibióticos de cefalosporina se utilizan ampliamente en el tratamiento de las enfermedades causadas por bacterias patógenas en seres humanos y animales, y son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos tales como los compuestos 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 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 particu-

partemente alta a las β -lactamasas producidas por diversos organismos 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 propiedades mejoradas, por ejemplo contra clases particulares de organismos, especialmente organismos gram-negativos.

En la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.496.757, de los mismos autores de la presente invención, se describen antibióticos de cefalosporina que contienen un grupo 7β -acilamido de la fórmula



(en la que R es un grupo tienilo o furilo; R^{A} y R^{B} pueden variar ampliamente y pueden ser, por ejemplo, grupos alcohilo 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 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 insustituida o puede contener uno de entre una gran diversidad de sustituyentes posibles. Se ha encontrado que estos compuestos exhiben una actividad particularmente satisfactoria contra organismos gram-negativos.

Se han desarrollado otros compuesto de es-

5 estructura similar a partir de estos compuestos en intentos posteriores de encontrar antibióticos que posean actividad antibiótica 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 particulares en la posición 3 de la molécula de la cefalosporina.

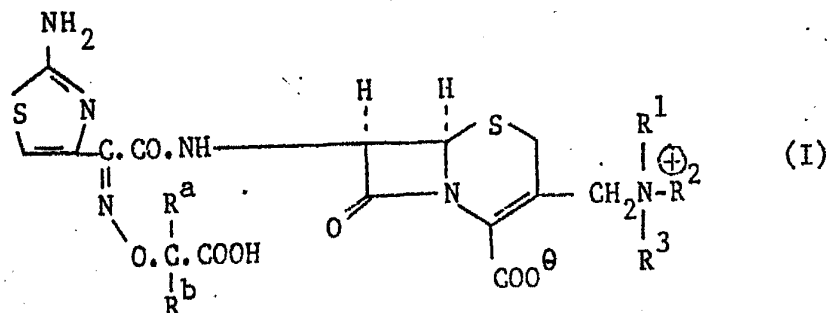
10 Así, por ejemplo, la Memoria Descriptiva de la Patente de Africa del Sur 78/ 1870 describe antibióticos de cefalosporina en los que la cadena lateral de 7β -acilamido es, entre otras cosas, un grupo 2-(2-amino-
15 tiazol-4-il)-2-(alcoxiimino opcionalmente sustituido)-acetamido y la posición 3 puede estar sustituida, por ejemplo, por el grupo $-CH_2Y$ en el que Y representa el resto de un nucleófilo. La Memoria Descriptiva contiene, entre numerosos otros ejemplos, referencias a compuestos en los que el grupo alcoxiimino opcionalmente sustituido arriba
20 mencionado es un grupo carboxialcoxiimino o carboxicicloalcoxiimino. Con referencia a la posición 3, se hace referencia a sustituyentes mono- y di-alcoholaminometilo, entre numerosas otras posibilidades. La Memoria Descriptiva de la Patente de Africa del Sur 78/2168 describe en términos
25 amplios compuestos de tipo sulfóxido correspondientes a los sulfuros descritos en la Memoria Descriptiva mencionada en último lugar.

30 Ulteriormente, la Memoria Descriptiva de la Patente de Bélgica Nº 836.813 describe compuestos de cefalosporina en los que el grupo R en la fórmula (A) anterior puede estar reemplazado, por ejemplo, por 2-amino-

tiazol-4-ilo, y el grupo oximinino es un grupo hidroximi-
 no o hidroximinino bloqueado, p.ej. un grupo metoximinino.
 En tales compuestos, la posición 3 de la molécula de ce-
 falosporina 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 describen en dicha Memoria. Los grupos N-alcohilamino-
 metilo se mencionan como posibles sustituyentes en la po-
 sición 3, pero sólo se identifican específicamente los
 grupos mono- y di-alcohilaminometilo. En la Memoria Des-
 criptiva arriba mencionada, no se adscribe actividad anti-
 biótica alguna a tales compuestos, los cuales se mencio-
 nan únicamente como compuestos intermedios para la prepa-
 ración de los antibióticos descritos en dicha Memoria Des-
 criptiva.

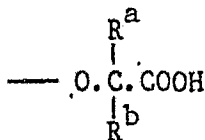
Se ha descubierto ahora que por una selec-
 ción apropiada de un pequeño número de grupos particulares
 en la posición 7β en combinación con un grupo trialcohi-
 lamoniometilo en la posición 3, pueden obtenerse compues-
 tos de cefalosporina que tienen una actividad particular-
 mente ventajosa (descrita con mayor detalle a continuación)
 contra una extensa gama de organismos patógenos encontra-
 dos comúnmente.

La presente invención proporciona antibió-
 ticos de cefalosporina de la fórmula general:

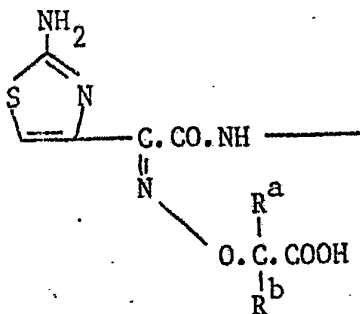


(en la que R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcoholo C_{1-4} (preferiblemente un grupo alcoholo de cadena recta, esto es, un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, y particularmente un grupo metilo o etilo), o bien R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalcoholideno C_{3-7} , preferiblemente un grupo cicloalcoholideno C_{3-5} ; y R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcoholo C_{1-4} , p.ej. un grupo metilo) y sales no tóxicas y ésteres metabólicamente lábiles no tóxicos de aquéllos.

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



con respecto al grupo carboxamido. En esta Memoria Descriptiva, la configuración sin se identifica estructuralmente como



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

5 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).

10 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-iminotiazolinilo, están incluidas dentro del alcance de la invención.

15 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

20 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 alcohilo 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 alcohilo diferentes. Tales compuestos son diastereoisómeros y la presente invención abarca los

30 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 alta. Esta elevada actividad se extiende a muchas cepas gram-negativas productoras de β -lactamasas. Los compuestos exhiben también una gran estabilidad a las β -lactamasas producidas por una gama de organismos gram-negativos y 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 diversos miembros de las Enterobacteriáceas (p.ej. cepas de Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, especies de Providencia, Proteus mirabilis, y especialmente organismos de Proteus indol-positivos tales como Proteus vulgaris y Proteus morganii) 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 la gentamicina. En particular, esto se aplica a su actividad contra cepas de diversos organismos de Pseudomonas que no son sensibles a la mayoría de los compuestos antibióticos existentes comercialmente asequibles. Al contrario que los aminoglicósidos, los antibióticos de cefalosporina exhiben normalmente una escasa toxicidad para el hombre. El uso de los aminoglicósidos en la terapia hu-

mana tiende a verse limitado o dificultado por la toxicidad relativamente alta de estos antibióticos. Los antibióticos de cefalosporina de la presente invención poseen, así pues, ventajas potencialmente grandes sobre los aminoglicósidos.

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 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 fenilctilbencilamina, de dibencil-etilendiamina, de etanolamina, de dietanolamina y de N-metilglucosamina). 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 resinatos formados con, por ejemplo, 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 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. Sin embargo, en los casos en que se descan sales insolubles

bles 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.

5 Estos y otros derivados salinos tales como las sales con los ácidos toluen-p-sulfónico y metanosulfónico pueden emplearse como compuestos intermedios en la preparación y/o purificación de los presentes compuestos de fórmula (I), por ejemplo en los procedimientos descritos arriba.

10 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. ésteres de alcanóilo inferior-oximetilo u -oxietilo tales como ésteres de acetoxi-metilo o acetoxi-etilo o de pivaloiloximetilo. Además de los derivados de ésteres anteriores, la presente invención incluye dentro de su alcance compuestos de fórmula (I) en la forma de otros equivalentes fisiológicamente aceptables, esto es, compuestos fisiológicamente aceptables que, al igual que los ésteres metabólicamente lábiles, se convierten in vivo en el compuesto antibiótico originario de fórmula (I).

15 Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente 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 compuestos 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-[(Z)-2-(2-aminotia-

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

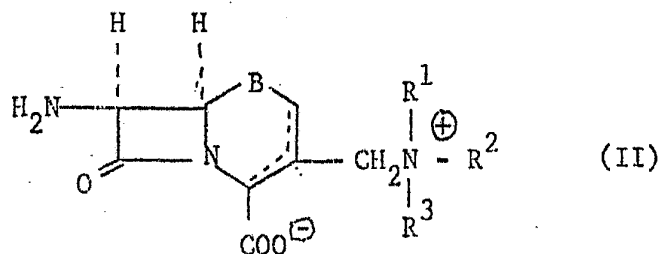
Otros compuestos de acuerdo con la presen-
 te invención incluyen, por ejemplo, aquéllos en los que los
 grupos R^a , R^b , R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (I) son como si-
 gue:

R^a	R^b	R^1	R^2	R^3
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
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
-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

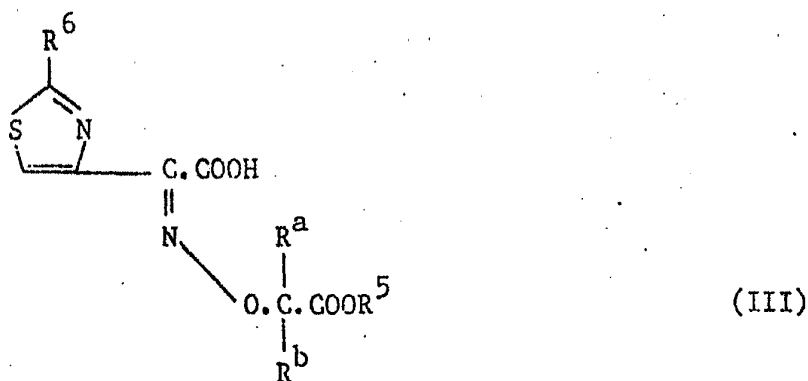
	R^a — $\overset{ }{\underset{ }{C}}$ — R^b	R^1	R^2	R^3
	b) Grupos cicloalcoholilideno			
5	ciclopropilideno	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopentilideno	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopropilideno	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
	ciclobutilideno	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
	ciclopentilideno	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
10	ciclopropilideno	-C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

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.

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 de aquél, que comprende acilar un compuesto de la fórmula:



En la que R^1 , R^2 y R^3 son como se define arriba; B es $>S$ ó $>S \rightarrow O$ (α - ó β -); y la línea de puntos que puentea las posiciones 2-, 3- y 4- indica que el compuesto es un compuesto de cef-2-em ó de cef-3-em) o una sal, p.ej. una sal de adición de ácido (formada con, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico o un ácido orgánico tal como los ácidos metanosulfónico o toluen-p-sulfónico) o un derivado de N-sililo de aquél, o un compuesto correspondiente que tiene un grupo de fórmula $-COOR^4$ en la posición 4 [donde R^4 es un átomo de 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 dichos alcohol, fenol, silanol o estannanol preferiblemente 1-20 átomos de carbono)] y que tiene un anión A^- asociado tal como un anión haluro, p.ej. cloruro o bromuro, o anión trifluoroacetato, con un ácido de fórmula



(en la que R^a y R^b son como se define anteriormente; R^5 presenta un grupo bloqueante del carboxilo, p.ej. como se describe para R^4 ; y R^6 es un grupo amino o amino protegido)

do) o con un agente de acilación correspondiente a aquél; después de lo cual, si es necesario y/o deseado en cada caso, se llevan a cabo cualesquiera de las reacciones siguientes, en cualquier secuencia apropiada:

- 5 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 una función éster metabólicamente lábil no tóxica, y
- 10 iv) separación de cualesquiera grupos bloqueantes del carboxilo y/o protectores de N.

En el procedimiento (A) arriba descrito, el material de partida de fórmula (II) es preferiblemente un compuesto en el que la línea de puntos representa un

15 compuesto de cef-3-en.

Los agentes de acilación que se pueden emplear en la preparación de los compuestos de fórmula (I) incluyen haluros de ácido, particularmente cloruros o bromuros de ácido. Tales agentes de acilación se pueden preparar por reacción de un ácido (III) o una sal del mismo con

20 un agente de halogenación, p.ej. pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

Las acilaciones en que se emplean haluros de ácido se pueden efectuar en medios de reacción acuosos y no acuosos, convenientemente a temperaturas comprendidas

25 entre -50 y $+50^{\circ}C$, preferiblemente entre -20 y $+30^{\circ}C$, si se desea en presencia de un agente de fijación de ácido. Medios de reacción adecuados incluyen cetonas acuosas tales como acetona acuosa, ésteres tales como acetato de etilo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metile

30 lo,

no, amidas tales como dimetilacetamida, nitrilos tales como acetonitrilo, o mezclas de dos o más de tales disolventes. Agentes de fijación de ácido adecuados incluyen aminas terciarias (p.ej. trietilamina o dimetilalanilina), bases inorgánicas (p.ej. carbonato de calcio o bicarbonato de sodio) y oxiranos tales como óxidos de 1,2-alcoholeno inferior (p.ej. óxido de etileno u óxido de propileno), los cuales fijan el haluro de hidrógeno liberado en la reacción de acilación.

Los ácidos de fórmula (III) pueden utilizarse en sí mismos como agentes de acilación en la preparación de compuestos de fórmula (I). Las acilaciones en que se emplean ácidos (III) se conducen deseablemente en presencia de un agente de condensación, por ejemplo una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o N- γ -etil-N'- γ -dimetilaminopropilcarbodiimida; un compuesto de carbonilo tal como carbonildiimidazol; o una sal de isoxazolio tal como perclorato de N-etil-5-fenilisoxazolio.

La acilación puede efectuarse también con otros derivados formadores de amida de ácidos de fórmula (III) tales como, por ejemplo, un éster activado, un anhídrido simétrico o un anhídrido mixto (p.ej. formado con ácido piválico o con un haloformiato, tal como un haloformiato de alcoholeno inferior). Los anhídridos mixtos pueden formarse también con ácidos del fósforo (por ejemplo con los ácidos fosfórico o fosforoso), con ácido sulfúrico o con ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos (por ejemplo el ácido toluen-p-sulfónico). Un éster activado se puede formar convenientemente in situ utilizando, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol en presencia de un agente de conden

sación como se ha indicado arriba. Alternativamente, el éster activado puede estar formado previamente.

Las reacciones de acilación en que intervienen los ácidos libres o sus derivados formadores de amidas arriba mencionados se efectúan deseablemente en un medio de reacción anhidro, p.ej. cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetonitrilo.

Si se desea, las reacciones de acilación pueden llevarse a cabo en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina.

Los ácidos de fórmula (III) y los agentes de acilación correspondientes a los mismos pueden, si se desea, prepararse y emplearse en la forma de sus sales de adición de ácido. Así, por ejemplo, los cloruros de ácido pueden emplearse convenientemente como sus sales de clorhidrato, y los bromuros de ácido como sus sales de bromhidrato.

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.

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-oxido 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 $\text{>S} \rightarrow \text{O}$, 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 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 dimetilacetamida. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre -20° y $+50^{\circ}\text{C}$.

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) convenientemente en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida o acetona, seguido, en caso necesario, por la separación de cualesquiera grupos protectores.

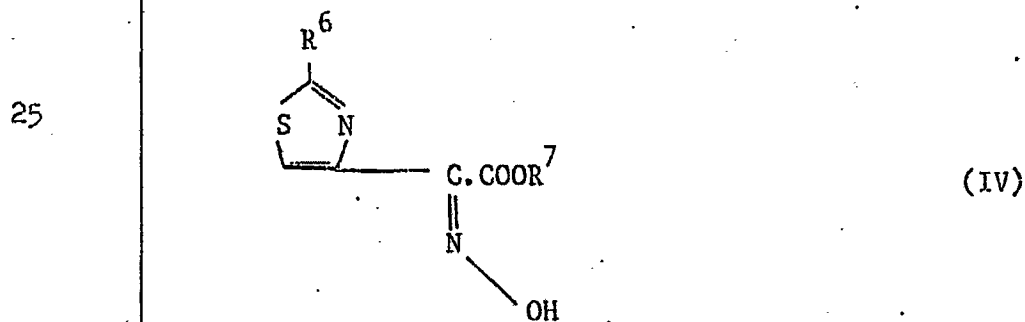
Pueden formarse sales de bases de los compuestos de fórmula (I) por reacción de un ácido de fórmula

(I) con la base apropiada. Así, por ejemplo, se pueden preparar sales de sodio o de potasio utilizando la respectiva sal de 2-etilhexanoato o hidrogenocarbonato. Se pueden preparar 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 mediante, por ejemplo, métodos convencionales tales como cristalización o cromatografía.

Para uso como materiales de partida para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención, se utilizan preferiblemente compuestos de la fórmula general (III) y haluros y anhídridos de ácido correspondientes a ellos en su forma isómera sin o en la forma de mezclas de los isómeros sin y los isómeros anti correspondientes que contienen al menos 90% del isómero sin.

Los ácidos de fórmula (III) (con la condición de que R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos no formen un grupo ciclopropilideno) pueden prepararse por eterificación de un compuesto de fórmula



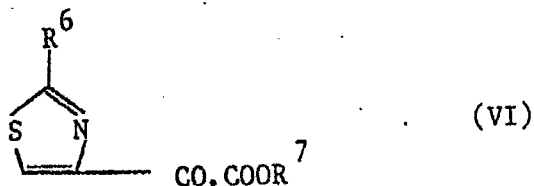
30 (donde R⁶ es como se ha definido anteriormente en esta me-
15119

memoria y R^7 representa un grupo bloqueante del carboxilo), por reacción con un compuesto de la fórmula general

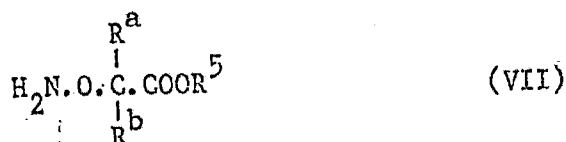


(donde R^a , R^b y R^5 son como se define anteriormente en esta memoria y T es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo; sulfato; o sulfonato tal como tosilato), seguido por la separación del grupo bloqueante del carboxilo R^7 . La separación de isómeros puede efectuarse antes o después de tal eterificación. La reacción de eterificación se lleva a cabo generalmente en presencia de una base, p.ej. carbonato de potasio o hidruro de sodio, y se conduce preferiblemente en un disolvente orgánico, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano o dioxano, o una amida disustituida en N,N- tal como dimetilformamida. En estas condiciones, la configuración del grupo oxiimino queda sustancialmente inalterada por la reacción de eterificación. La reacción debe efectuarse en presencia de una base si se utiliza una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (IV). La base debe utilizarse en cantidad suficiente para neutralizar rápidamente el ácido en cuestión.

Los ácidos de la fórmula general (III) pueden prepararse también por reacción de un compuesto de fórmula



(en la que R⁶ y R⁷ son como se define anteriormente en esta memoria) con un compuesto de fórmula



5

(en la que R^a, R^b y R⁵ son como se define arriba), seguida por la separación del grupo bloqueante de carboxilo R⁷, y en caso necesario por la separación de los isómeros sin y anti.

10

La última reacción mencionada es particularmente aplicable a la preparación de ácidos de fórmula (III) en la que R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilideno. En este caso, los compuestos correspondientes de fórmula (VII) pueden prepararse de manera convencional, p.ej. por medio de la síntesis descrita en la Memoria Descriptiva de la Patente Belga Nº 866.422 para la preparación de 1-amino-oxiclopropano-carboxilato de terc.butilo.

15

Los ácidos de fórmula (III) se pueden convertir en los correspondientes haluros y anhídridos de ácido y las correspondientes sales de adición de ácido por métodos convencionales, por ejemplo como se describe anteriormente en esta memoria.

20

Los materiales de partida de fórmula (II) son compuestos nuevos. Estos compuestos se pueden preparar de manera convencional, por ejemplo, por desprotección de un compuesto correspondiente protegido en 7^β-amino de manera convencional, p.ej. utilizando PCl₅.

25

Debe apreciarse que en algunas de las an-

30

Teriores transformaciones puede ser necesario proteger cualesquiera grupos sensibles en la molécula del compuesto en cuestión para evitar reacciones secundarias indeseables. Por ejemplo, durante cualquiera de las secuencias de reacción a que se hace referencia arriba puede ser necesario proteger el grupo NH_2 del resto de aminotiazolilo, por ejemplo por tritilación, acilación (p.ej. cloroacetilación), protonación u otro método convencional. El grupo protector puede separarse 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 opcionalmente halogenado, p.ej. ácido acético, ácido fórmico, ácido cloroacético o ácido trifluoroacético o mediante utilización de un ácido mineral, p.ej. ácido clorhídrico o mezclas de tales ácidos, preferiblemente en presencia de un disolvente prótido tal como agua o, en el caso de un grupo cloroacetilo, por tratamiento con tiourea.

Los grupos bloqueantes del carboxilo utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) o en la preparación de los materiales de partida necesarios son deseablemente grupos que pueden escindirse fácilmente en una etapa adecuada de la secuencia de reacción, convenientemente en la última etapa. Sin embargo, puede ser conveniente en algunos casos emplear grupos bloqueantes del carboxilo no tóxicos metabólicamente lábiles tales como grupos aciloxi-metilo o -etilo (p.ej. acetoxi-metilo o -etilo o pivaloilloximetilo) y retener éstos en el producto final para dar un derivado de éster apropiado de un compuesto de fórmula (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 Nº 1.399.086. Grupos carboxilo bloqueados preferidos incluyen grupos aril-alcoxicarbonilo inferior tales como p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y difenilmetoxicarbonilo; 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 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 enzimáticamente.

El Ejemplo siguiente ilustra la invención. Todas 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) 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).

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 dimetilaminilina (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).

Preparación 2

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

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 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 agi-

tó 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 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

(Z)-2-(2-terc.butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-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 solución agitada bajo nitrógeno del producto de la Preparación 2 (49,4 g) en sulfóxido de dimetilo (200 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. Se vertió la mezcla en agua (2 litros), se agitó durante 10 minutos, y se filtró. El sólido se lavó con agua y se disolvió en acetato de etilo (600 ml). Se lavó la solución sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 2N, agua, y salmuera saturada, se secó, y se evaporó. El residuo se re-cristalizó en petróleo para dar el compuesto del título (34 g), p.f. 123,5 a 125°.

Preparación 4

Acido (Z)-2-(2-terc.butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-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 recrystalizó 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).

Ejemplo

a) Sal de bromuro de 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-formamido-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Una solución de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-bromometil-7-formamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1,01 g) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml) se trató con una solución (0,8 ml) de trimetilamina anhidra en tetrahidrofurano (0,155 g de trimetilamina por ml de solución) y la solución se agitó a 21° durante 15 minutos. Se añadió éter (10 ml) y se desechó la solución sobrenadante. La trituración del residuo aceitoso con éter (aproximadamente 15 ml) dió un precipitado que se separó por filtración, se lavó con éter y se secó rápidamente a vacío para dar el compuesto del título (1,002 g) como un sólido, p.f. 140° a 150° (con descomposición), $\nu_{\text{máx}}$ (Nújol) aproximadamente 3400 (NH), 1798 (β -lactama), 1680 (C=O de HCONH), 1732 (CO₂R), y 1035 cm⁻¹ (sulfóxido).

b) Sal de clorhidrato y bromuro de 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-amino-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Una mezcla del producto de la etapa (a) (0,562 g) en metanol (5 ml) se agitó a 0° y se trató, gota a gota, con cloruro de fosforilo (0,28 ml) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 0° durante 2 horas para precipi-

dar un sólido de color ante. Se añadió éter (15 ml) a la mezcla agitada, después de lo cual se separó el precipitado por filtración y se lavó sucesivamente con éter y acetato de etilo y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,479 g) en forma de un sólido, $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 280 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 117), $\nu_{\text{máx}}$ (Nújol) 3700 a 2200 (NH_3), 1807 (β -lactama) y 1734 cm^{-1} (CO_2R).

5

10

c) Sal de bromuro de 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-terc.butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-en-4-carboxilato de difenilmetilo

15

20

Se trató pentacloruro de fósforo (0,11 g), en diclorometano seco (10 ml) a 0° con el producto de la Preparación 4 y la solución se agitó a 0° durante 35 minutos. Se añadió trietilamina (0,16 ml) y se continuó la agitación a 0° durante 5 minutos. Se añadió luego la solución gota a gota, durante 5 minutos, a una suspensión enérgicamente agitada del producto de la etapa (b) (0,286 g) en diclorometano (15 ml) a 0° . La suspensión se agitó a 0° durante 15 minutos, 20° durante 2 horas y se dejó luego en reposo a 4° durante una noche.

25

30

La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y la emulsión se clarificó por filtración. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó después sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar una espuma. Se añadió gota a gota una solución de esta espuma en acetato de etilo (4 ml) a petróleo agitado (120 ml). Se separó el precipitado por filtración, se lavó con petróleo y se secó a vacío para dar el producto bruto (0,363 g) como un sólido. Quedó algo del sólido sobre el filtro sin-

Terizado; se disolvió éste en acetato de etilo y la solución se evaporó para dar una goma (0,019 g). Los productos anteriores combinados (0,33 g) se agitaron con acetato de etilo (20 ml) durante 15 minutos con trituración del precipitado. La mezcla agitada se diluyó lentamente con éter (20 ml) y, después de 10 minutos más, se separó el sólido por filtración y se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,211 g) como un sólido

5

10 λ_{inf} (EtOH) 240 nm ($E_1^{1\%}$ cm 214), 260 nm ($E_1^{1\%}$ cm 159), 266 nm ($E_1^{1\%}$ cm 150), 272,5 nm ($E_1^{1\%}$ cm 140) y 305 nm ($E_1^{1\%}$ cm 68) con $\lambda_{\text{máx}}$ a 385 nm ($E_1^{1\%}$ cm 32), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3670 (agua), 3600 a 2500 (NH), 1804 (β -lactama), 1730 (CO₂R), 1680 y 1513 cm⁻¹ (CONH).

El compuesto del título puede convertirse en (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oxiimino)acetamido]-3-trimetilamonioetilcef-3-em-4-carboxilato de manera convencional, p. ej. como se describe en el Ejemplo 1 de la Solicitud de Patente Española Nº - 485.433 de la firma solicitante.

15

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.

20

25

Los compuestos antibióticos de acuerdo con

30

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.

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

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

Para 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 veterina-

ria pueden, por ejemplo, formularse como preparaciones intramamarias en bases de acción prolongada o de liberación rápida.

5 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 10 500 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. En el tratamiento de infecciones por Pseudomonas 15 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 20 penicilinas u otras cefalosporinas.

25

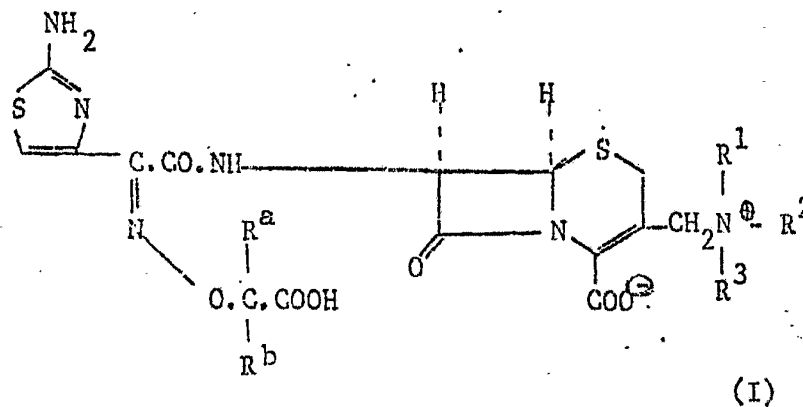
30

15119

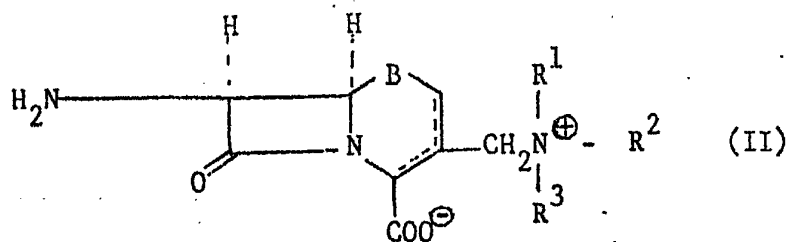
REIVINDICACIONES

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:

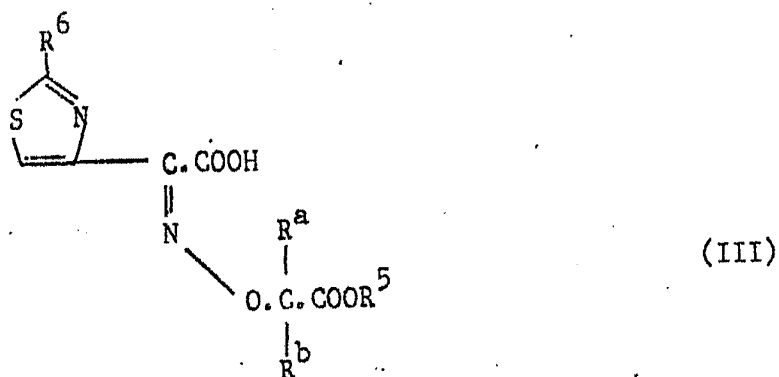
10 1ª.- Un procedimiento para la preparación
de antibióticos de cefalosporina de fórmula general



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 am-
bos forman un grupo cicloalcoholideno C_{3-7} ; y R^1 , R^2 y R^3 ,
que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno
25 un grupo alcoholo C_{1-4}) y sales no tóxicas y ésteres meta-
bólicamente lábiles no tóxicos de aquéllos, que comprende
acilar un compuesto de fórmula



10 (en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1ª; B es $>S$ ó $>S \rightarrow O$, y 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), o una sal o derivado de N-sililo del mismo o un compuesto correspondiente que tenga un grupo de fórmula $-COOR^4$ en la posición 4 (donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo bloqueante del carboxilo) y que tenga un anión asociado A^\ominus ,
 15 como un ácido de fórmula



25 (en la que R^a y R^b son como se define en la reivindicación 1ª; R^5 representa un grupo bloqueante del carboxilo; y R^6 es un grupo amino o amino protegido) o con un agente de acilación correspondiente al mismo; después de lo cual, si es necesario y/o deseado en cada caso, se llevan a cabo
 30 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 una función éster metabólicamente lábil no tóxica, y iv) separación de cualesquiera grupos bloqueantes del carboxilo y/o protectores en N.

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a 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.

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a para la preparación de compuestos de la 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.

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

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

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

7^a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA".

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 dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23.NOV.1979

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poderes

5

10

15

20

25

30

15119
GDP/.