

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos consignados en la presente declaración y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	485.440	20 A1
22		FECHA DE PRESENTACION	26-10-1979	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 42164/78 42165/78		32 FECHA 27-10-1978 27-10-1978	33 PAIS Gran Bretaña, Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 301/36 3615	52 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 (3.131-193 CE 264-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 OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-73.238)			

CADUCADO

jga

POOR QUALITY

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

Los compuestos de cefalosporina de esta memoria se denominan con referencia a "cefem", según J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, refiriéndose el término "cefem" a la estructura cefem básica con un doble enlace.

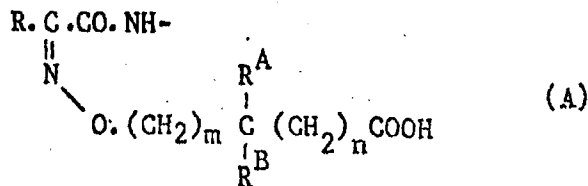
Los antibióticos de la cefalosporina son ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias patógenas en los seres humanos y en los animales, y son especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos, tales como compuestos de penicilina, y para el tratamiento de los pacientes sensibles a la penicilina. En muchos casos, es conveniente emplear un antibiótico de cefalosporina que muestra actividad contra microorganismos, tanto gram-positivos como gram-negativos, y se ha dedicado un significativo grado de esfuerzo de investigación al desarrollo de diversos tipos de antibióticos de cefalosporina de amplio espectro.

Así, por ejemplo, en nuestra memoria de patente británica número 1.399.086, describimos una nueva clase de antibióticos de cefalosporina que contienen un grupo  $\gamma$ -( $\alpha$ -oximinio-eterificado)-acilamido, teniendo el grupo oximinio la configuración sin. Esta clase de compuestos antibióticos se caracteriza por su alta actividad antibacteriana contra una gama de organismos gram-positivos y gram-negativos, unida a una estabilidad particularmente elevada frente a las  $\beta$ -lactamasas producidas por diversos organismos gram-negativos.

El descubrimiento de esta clase de compuestos ha

estimulado la investigación adicional en el mismo campo, en un intento de encontrar compuestos que tengan propiedades mejoradas, por ejemplo, contra clases particulares de organismos, especialmente, organismos gram-negativos.

En nuestra memoria de patente británica número 1.496.757, describimos antibióticos de cefalosporina que contienen un grupo  $\beta$ -acilamido de la fórmula



(donde R es un grupo tienilo o furilo;  $\text{R}^{\text{A}}$  y  $\text{R}^{\text{B}}$  pueden variar ampliamente y pueden ser, por ejemplo, grupos alcohol de 1 a 4 átomos de carbono o, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden formar un grupo cicloalcoholideno de 3 a 7 átomos de carbono, y m y n son cada uno de ellos 0 ó 1, de tal modo que la suma de m y n sea 0 ó 1), siendo los compuestos isómeros sin o mezclas de isómeros sin y anti, que contienen por lo menos un 90% del isómero sin. La posición 3 de la molécula de cefalosporina puede estar sin substituir o puede contener un substituyente de entre una amplia diversidad de substituyentes posibles. Se ha encontrado que estos compuestos tienen una actividad particularmente buena contra los organismos gram-negativos.

Se han desarrollado a partir de estos compuestos otros compuestos de estructura similar, en un intento adicional de encontrar antibióticos que tengan una mejorada actividad antibiótica de amplio espectro y/o una alta actividad frente a los organismos gram-negativos. Tales desarro

llos han implicado variaciones no solamente en el grupo  $7\beta$ -acilamido de la fórmula (A), sino también la introducción de grupos particulares en la posición 3 de la molécula de cefalosporina.

5                    Así, por ejemplo, la memoria de patente sudafricana 78/1870 describe antibióticos de cefalosporina, en los que la cadena lateral  $7\beta$ -acilamido es, entre otros, un grupo 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(alcoximino opcionalmente sustituido)-acetamido, y la posición 3 puede estar substituida, por ejemplo, con el grupo  $\text{CH}_2\text{Y}$ , en el que Y representa el resto de un nucleófilo, conteniendo la memoria numerosos ejemplos de tales nucleófilos, incluidos los nucleófilos de nitrógeno. La memoria contiene, entre otros numerosos ejemplos, referencias a compuestos, en los que el grupo alcoximino opcionalmente substituido y anteriormente mencionado es un grupo carboxialcoximino o carboxicicloalcoximino. La memoria de patente sudafricana 78/2168 describe, en términos generales, compuestos de sulfóxido que corresponden a los sulfuros descritos en la memoria últimamente mencionada.

10

15

20

Además, la memoria de patente belga número 836.813 describe compuestos de cefalosporina, en los que el grupo R de la fórmula (A) anterior puede estar reemplazado, por ejemplo, por 2-aminotiazol-4-ilo, y el grupo oximino es un grupo hidroximino o hidroximino bloqueado por ejemplo, un grupo metoximino. En tales compuestos, la posición 3 de la molécula de cefalosporina está substituida con un grupo metilo, el cual puede estar, a su vez, substituido opcionalmente con cualquiera de un gran número de restos de compuestos nucleófilos descritos en ella. En la memoria anteriormen

25

30

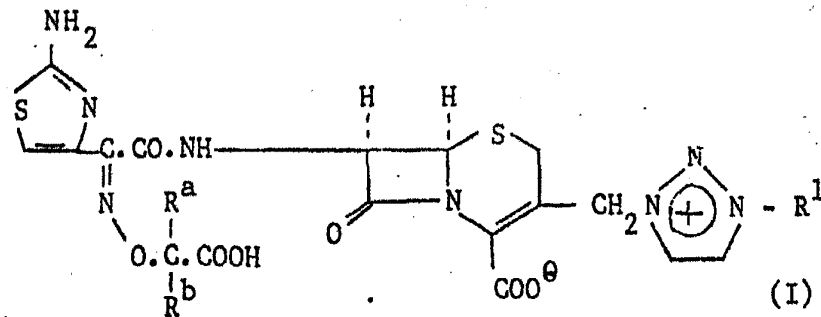
te mencionada no se atribuye actividad antibiótica a tales compuestos, los cuales se mencionan solamente como compuestos intermedios para la preparación de los antibióticos descritos en esa memoria.

5 La solicitante ha descubierto ahora que mediante una selección apropiada de un pequeño número de grupos particulares en la posición  $7\beta$ , en combinación con un grupo 3-alcohol-1,2,3-triazolio-1-ilmetilo en la posición 3, pueden obtenerse compuestos de cefalosporina que tienen una actividad particularmente ventajosa (descrita con más detalle en lo que sigue) frente a una amplia gama de organismos patógenos que se encuentran comunmente.

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

15

20



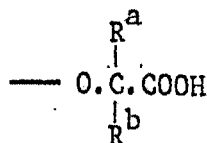
25

30  
31109

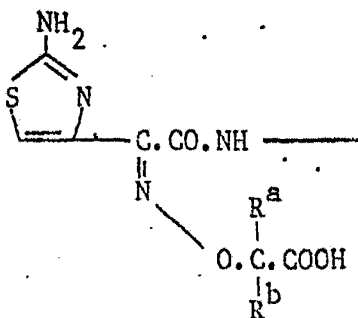
(donde  $R^a$  y  $R^b$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono (preferiblemente, un grupo alcoholo de cadena recta, es decir, un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo y, en particular, un grupo metilo o etilo) o  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalcoholideno de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente, un grupo cicloalcoholideno de 3 a 5 átomos de carbono; y  $R^1$  representa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono,

por ejemplo un grupo metilo) y sus sales no tóxicas y sus ésteres no tóxicos y metabólicamente lábiles.

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, la configuración sin se designa estructuralmente como



Se entenderá que puesto que los compuestos de acuerdo con la invención son isómeros geométricos, puede darse alguna mezcla con el correspondiente isómero anti.

La invención incluye también dentro de su alcance, los solvatos (especialmente los hidratos) de los compuestos de la fórmula (I). Incluye también dentro de su alcance, las 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 relación al grupo 2-aminotiazolilo) y se entenderá que tales formas tautómeras, por ejemplo la forma 2-iminotiazolilo, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Además, los compuestos de la fórmula (I) descritos arriba, pueden existir también en formas alternativas anfóteras, por ejemplo, en las que el grupo 4-carboxilo está protonizado, y el grupo carboxilo de la cadena lateral 7, está desprotonizado. Estas formas alternativas, así como mezclas de formas anfóteras, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se apreciará, también, que cuando  $R^a$  y  $R^b$  en la fórmula anterior representan diferentes grupos alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, el átomo de carbono al cual están unidos, consistirá en un centro de asimetría. Tales compuestos son diastereoisómeros y la presente invención abarca los diastereoisómeros individuales de estos compuestos, así como sus mezclas.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una actividad antibiótica de amplio espectro. Frente a los organismos gram-negativos, la actividad es desusadamente alta. Esta alta actividad se extiende a numerosas cepas gram-negativas productoras de  $\beta$ -lactamasa. Los compuestos poseen también una alta estabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas producidas por una gama de organismos gram-negativos y gram-positivos.

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención muestran una actividad desusadamente alta contra cepas de organismos pseudomonas, por ejemplo, cepas de pseudomonas aeruginosa, así como una alta actividad contra diversos miembros de las enterobacteriaceas (por ejemplo, cepas de Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium, Shigella Sonnei, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, especies de la Providence, Proteus mirabi-

lis y, especialmente, organismos de *Proteus* de índole positiva, tales como *Proteus vulgaris* y *Proteus morganii*) y cepas de *Haemophilus influenzae*.

5 Las propiedades antibióticas de los compuestos de acuerdo con la invención, son favorablemente comparables con las de los aminoglicósidos, tales como amicacina o gentamicina. En particular, esto es aplicable a su actividad frente a las cepas de diversos organismos *pseudomonas*, que no son susceptibles a la mayoría de los compuestos antibióticos existentes disponibles en el comercio. A diferencia de los 10 aminoglicósidos, los antibióticos de cefalosporina muestran normalmente una baja toxicidad para el hombre. El uso de aminoglicósidos en la terapia humana tiende a limitarse y a complicarse por la toxicidad relativamente alta de estos antibióticos. Los antibióticos de cefalosporina de la presente 15 invención poseen, por lo tanto, grandes ventajas potenciales con relación a los aminoglicósidos.

Los derivados salinos no tóxicos que pueden formarse por reacción de cualquiera de los grupos carboxilo, o de ambos, presentes en los compuestos de la fórmula general (I), incluyen sales de bases inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas y potásicas) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales cálcicas); sales de aminoácidos (por ejemplo, sales de lisina y de arginina); sales de bases orgánicas (por ejemplo, sales de procaína, feniletilbencilamina, dibenciletilenodiamina, etanolamina, dietanolamina y N-metilglicosamina). Otros 25 derivados salinos no tóxicos incluyen sales de adición de ácido, por ejemplo, las formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico y tri-

fluoracético. Las sales pueden estar también en forma de resيناتos formados, por ejemplo, con una resina de poliestireno o con una resina de copolímero de poliesterino-divinilbenceno reticulado, que contiene grupos amino o amino cuaternario o grupos de ácido sulfónico, o con una resina que contiene grupos carboxilo, por ejemplo, una resina de ácido poliacrílico. En las aplicaciones terapéuticas pueden utilizarse sales de bases solubles (por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como la sal sódica) de compuestos de la fórmula (I), debido a la rápida distribución de tales sales en el organismo, después de la administración. Sin embargo, cuando se desean sales insolubles de los compuestos (I) para una aplicación particular, por ejemplo, para ser utilizadas en preparaciones de acción retardada, tales sales pueden formarse de la manera convencional, por ejemplo, con aminas orgánicas apropiadas.

Estos y otros derivados salinos, tales como las sales con ácidos tolueno-para-sulfónicos y metanosulfónicos, pueden emplearse como compuestos intermedios para la preparación y/o purificación de los presentes compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, en los procedimientos descritos en lo que sigue.

Los derivados éster, metabólicamente lábiles y no tóxicos, que pueden formarse por esterificación de cualquiera de los grupos carboxilo, o de ambos, del compuesto de procedencia de la fórmula (I), incluyen esterés aciloxialcoólicos, por ejemplo, esterés alcanoiloxi inferior-metílicos o alcanoiloxi inferior-etílicos, tales como los esterés acetoxi-metílico o acetoxi-etílico o pivaloiloxi metílico. Además de los derivados éster anteriores, la pre-

sente invención incluye dentro de su alcance, compuestos de la fórmula (I) en forma de otros equivalentes fisiológicamente aceptables, es decir, compuestos fisiológicamente aceptables, los cuales, al igual que los esterés metabólicamente lábiles, se convierten in vivo en el compuesto antibiótico de procedencia de la fórmula (I).

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención, incluyen aquellos compuestos de la fórmula (I), en los que  $R^1$  representa un grupo metilo. Se indica 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 cual estén unidos, forman un grupo ciclobutilideno. Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención, incluyen los siguientes compuestos de la fórmula (I) y sus sales no tóxicas y sus esterés metabólicamente lábiles y no tóxicos: (6R,7R)-7- $\int$ (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oximinio)acetamido $\int$ -3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)-metil-cef-3-em-4-carboxilato; y (6R, 7R)-7- $\int$ (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-1-oximinio)acetamido $\int$ -3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)-metil-cef-3-em-4-carboxilato.

Otros compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyen aquellos en los que, por ejemplo, los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^1$  son los siguientes:

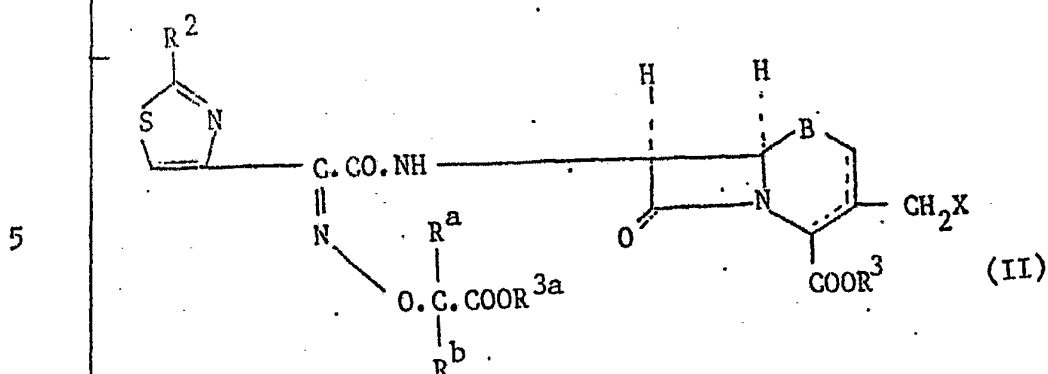
	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>1</sup>
	a) <u>grupos alcoholilo</u>		
5	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
10	b) <u>grupos cicloalcoholilideno</u>		
	(R <sup>a</sup> - $\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}$ - R <sup>b</sup> )		
	ciclopropilideno		-CH <sub>3</sub>
	ciclopentilideno		-CH <sub>3</sub>
	ciclopropilideno		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
15	ciclobutilideno		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	ciclopentilideno		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

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

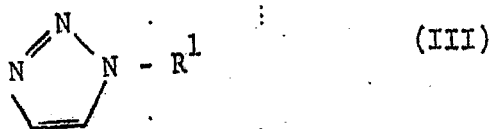
De acuerdo con otra realización de la invención, la solicitante suministra un procedimiento para la preparación de un compuesto antibiótico de la fórmula general (I) tal como se ha definido en lo que antecede, o de una sal no tóxica o un éster no tóxico y metabólicamente lábil del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

30

31109



(donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se han definido en lo que antecede;  $R^2$  es un grupo amino o amino protegido; B es  $> S$  o  $> S \rightarrow$  10  $O$  ( $\alpha$ - o  $\beta$ -); la línea de puntos que puentea las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto es un compuesto cef-2-em o cef-3-em;  $R^3$  y  $R^{3a}$  pueden representar independientemente hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo, por ejemplo, el resto de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o de un fenol, silanol o estannanol formadores de éster 15 (conteniendo dicho alcohol, fenol, silanol o estannanol preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono); y X es un resto reemplazable de un nucleófilo, por ejemplo, un grupo acetoxi o dicloroacetoxi o un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo) o una sal del mismo, con un compuesto de la 20 fórmula



(donde  $R^1$  es como se ha definido arriba), después de lo cual, si es necesario y/o se desea en algún caso, se realizan cualesquiera de las siguientes reacciones, en cualquier secuencia apropiada:

30 i) conversión de un isómero  $\Delta^2$  en el deseado isómero  $\Delta^3$ ,

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

El compuesto de la fórmula (III) puede actuar como nucleófilo para desplazar a una amplia diversidad de substituyentes X de la cefalosporina de la fórmula (II). Hasta

10 cierto punto, la facilidad del desplazamiento está relacionada con el  $pK_a$  del ácido HX del que deriva el substituyente. Así, los átomos o grupos X derivados de ácidos fuertes tienden, en general, a ser más fácilmente desplazados que

los átomos o grupos derivados de ácidos más débiles. La facilidad del desplazamiento está relacionada también, hasta

15 cierto punto, con la precisa identidad del grupo alcohol en el compuesto de la fórmula (III).

El desplazamiento de X por el compuesto de la fórmula (III) puede efectuarse, convenientemente, manteniendo a

20 los reaccionantes en solución o suspensión. La reacción se lleva a efecto ventajosamente, utilizando de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 4, moles del compuesto (III).

Las reacciones de desplazamiento nucleófilico pueden realizarse, convenientemente, sobre aquellos compuestos de la fórmula (II) en los que el substituyente X es un átomo de halógeno o un grupo aciloxi, por ejemplo, como se expone en lo que sigue.

25

#### Grupos aciloxi

Los compuestos de la fórmula (II) donde X es un grupo acetoxi son materiales de partida convenientes para

30

ser utilizados en la reacción de desplazamiento nucleofílico con el compuesto de la fórmula (III). Los materiales de partida alternativos de esta clase incluyen compuestos de la fórmula (II), en los que X es el resto de un ácido acético substituído, por ejemplo, ácido cloroacético, ácido dicloroacético y ácido trifluoroacético.

Las reacciones de desplazamiento sobre compuestos (II) que poseen substituyentes X de esta clase, en particular, en el caso en que X es un grupo acetoxi, pueden facilitarse por la presencia en el medio de reacción de iones yoduro o tiocianato.

El substituyente X puede derivarse también del ácido fórmico, de un ácido halógenofórmico, tal como ácido clorofórmico, o de un ácido carbámico.

Cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (II), en el que X representa un grupo acetoxi o acetoxi substituído, es deseable, generalmente, que el grupo R<sup>3</sup> de la fórmula (II) sea un átomo de hidrógeno, y que B represente >S. En este caso, la reacción se lleva a efecto ventajosamente en un medio acuoso, preferiblemente, a un pH de 5 a 8, particularmente de 5,5 a 7.

El procedimiento arriba descrito, que emplea compuestos de la fórmula (II), en la que X es el resto de un ácido acético substituído, puede realizarse como se describe en la memoria de patente británica número 1.241.657.

Cuando se utilizan compuestos de la fórmula (II), en la que X es un grupo acetoxi, la reacción se lleva a efecto, convenientemente, a una temperatura de 30 a 110°C, preferiblemente, de 50 a 80°C.

Halógenos

Los compuestos de la fórmula (II) en la que X es un átomo de cloro, bromo o yodo, pueden ser utilizados también, convenientemente, como materiales de partida en la reacción de desplazamiento nucleofílico con el compuesto de la fórmula (II). Cuando se utilizan compuestos de la fórmula (II) de esta clase, B puede representar  $> S \longrightarrow O$ , y  $R^3$  puede representar un grupo de bloqueo del carboxilo. La reacción se lleva a efecto, convenientemente, en un medio acuoso, que comprende preferiblemente uno o más disolventes orgánicos, ventajosamente de naturaleza polar, tales como éteres, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano, ésteres, por ejemplo acetato de etilo, amidas, por ejemplo formamidas y N,N-dimetilformamida, y cetonas, por ejemplo, acetona.

Otros disolventes orgánicos adecuados se describen con más detalle en la memoria de patente británica número 1.326.531. El medio de reacción no debe ser ni extremadamente ácido ni extremadamente básico. En el caso de reacciones realizadas con compuestos de la fórmula (II) en los que  $R^3$  y  $R^{3a}$  son grupos de bloqueo del carboxilo, el producto 3-(3-alcohol-1,2,3-triazolio)-metilo se formará como la sal halogenuro correspondiente, la cual, si se desea, puede ser sometida a una o más reacciones de intercambio de iones para obtener una sal que tenga el anión deseado.

Quando se utilizan compuestos de la fórmula (II), en los que X es un átomo de halógeno como se ha descrito arriba, la reacción se lleva a efecto, convenientemente, a una temperatura de  $-10$  a  $+50^{\circ}C$ , preferiblemente de  $+10$  a  $+30^{\circ}C$ .

El producto de reacción puede separarse desde la

mezcla de reacción, la cual puede contener, por ejemplo, ma-  
-terial de partida de cefalosporina inalterado y otras subs-  
tancias, mediante una diversidad de procedimientos, que in-  
cluyen la recristalización, la ionoforesis, la cromatogra-  
5 fía en columna y el uso de resinas cambiadores de iones (por  
ejemplo, por cromatografía con resinas cambiadoras de io-  
nes) o resinas macrorreticulares.

Los derivados de éster  $\Delta^2$ -cefalosporina obteni-  
dos de acuerdo con el procedimiento de la invención, pueden  
10 convertirse en el correspondiente derivado  $\Delta^3$ , por ejemplo,  
por tratamiento del éster  $\Delta^2$  con una base, tal como pi-  
ridina o trietilamina.

También puede oxidarse un producto de reacción  
cef-2-em, para dar el correspondiente 1-óxido de cef-3-em,  
15 por ejemplo, por reacción con un perácido, por ejemplo, áci-  
do peracético o ácido meta-cloroperbenzoico; si se desea, el  
sulfóxido resultante puede reducirse subsiguientemente, co-  
mo se describe en lo que sigue, para dar el correspondiente  
sulfuro de cef-3-em.

20 Cuando se obtiene un compuesto en el que B es  
 $\text{>S} \longrightarrow \text{O}$ , éste puede convertirse en el sulfuro correspon-  
diente, por ejemplo, por reducción de la correspondiente sal  
de aciloxisulfonio o de alcoxisulfonio, preparada in situ  
por reacción, por ejemplo, con cloruro de acetilo en el ca-  
25 so de una sal de acetoxisulfonio, efectuándose la reducción,  
por ejemplo, mediante ditionito sódico o mediante ión yodu-  
ro, como en una solución de yoduro potásico, en un disolven-  
te miscible con el agua, por ejemplo, ácido acético, aceto-  
na, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetil-  
30 acetamida. La reacción puede efectuarse a una temperatura

entre -20 y +50°C.

Los derivados éster metabólicamente lábiles, de los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal o derivado protegido del mismo, con un agente de esterificación apropiado, tal como un halogenuro de aciloxialcoholo (por ejemplo, yoduros), convenientemente, en un disolvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida o acetona, seguida, si es necesario, por la separación de cualesquiera grupos protectores.

Las sales de bases de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse por reacción de un ácido de la fórmula (I) con la base apropiada. Así, por ejemplo, las sales sódicas o potásicas pueden prepararse utilizando la respectiva sal 2-etilhexanoato o bicarbonato. Las sales de adición de ácido pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (I) o de un derivado éster metabólicamente lábil del mismo, con el ácido apropiado.

Cuando se obtiene un compuesto de la fórmula (I) como una mezcla de isómeros, el isómero sin puede obtenerse, por ejemplo, por métodos convencionales, tales como cristalización o cromatografía.

Cuando X es un átomo de halógeno (es decir, cloro, bromo o yodo) en la fórmula (II), los compuestos de partida cef-3-em pueden prepararse de la manera convencional, por ejemplo, por halogenación de un 1 $\beta$ -óxido de éster del ácido 7 $\beta$ -amino protegido-3-cef-3-em-4-carboxílico, separación del grupo protector 7 $\beta$ , acilación del compuesto 7 $\beta$ -amino resultante de la manera convencional, para formar el grupo descado 7 $\beta$ -acilamido, seguida por reducción del gru-

po 1 $\beta$ -óxido posteriormente en la secuencia. Esto se describe en la patente británica número 1.326.531. Los correspondientes compuestos cef-2-em pueden prepararse por el método de la solicitud de patente holandesa publicada número 6.902.013, por reacción de un compuesto 3-metil-cef-2-em con N-bromosuccinimida, para dar el correspondiente compuesto 3-bromometil-cef-2-em.

Cuando X en la fórmula (II) es un grupo acetoxi, tales materiales de partida pueden prepararse, por ejemplo, por acilación de una manera convencional, del ácido 7-aminocefalosporánico. Los compuestos de la fórmula (II), en los que X representa otros grupos aciloxi pueden prepararse por acilación de los correspondientes compuestos 3-hidroximetílicos, que pueden prepararse, por ejemplo, por hidrólisis de los apropiados compuestos 3-acetoximetílicos, por ejemplo, como se describe en las memorias de patente británicas números 1.474.519 y 1.531.212.

Se apreciará que en algunas de las transformaciones anteriores, puede ser necesario proteger cualesquiera grupos sensibles de la molécula del compuesto en cuestión, con el fin de evitar reacciones secundarias indeseables. Por ejemplo, durante cualesquiera de las secuencias de reacción a que se hace referencia arriba, puede ser necesario proteger el grupo NH<sub>2</sub> de la entidad aminotiazolilo, por ejemplo, por tritilación, acilación (por ejemplo, cloroacetilación), protonización u otro método convencional. El grupo protector puede separarse, después, de cualquier manera conveniente que no provoque la destrucción del compuesto deseado, por ejemplo, en el caso de un grupo tritilo, utilizando un ácido carboxílico opcionalmente halogenado, por ejemplo, ácido

acético, ácido fórmico, ácido cloroacético o ácido trifluoroacético, o utilizando un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico o mezclas de tales ácidos, preferiblemente, en presencia de un disolvente prótico, tal como agua o, en el caso de un grupo cloroacetilo, por tratamiento con tiourea.

Los grupos de bloqueo del carboxilo utilizados en la preparación de compuestos de la fórmula (I) o en la preparación de los materiales de partida necesarios, son, deseablemente, grupos que puedan ser fácilmente separados en una etapa adecuada de la secuencia de reacción, convenientemente, en la última etapa. Sin embargo, puede ser conveniente, en algunos casos, emplear grupos de bloqueo del carboxilo, metabólicamente lábiles y no tóxicos, tales como grupos aciloxi-metilo o aciloxi-etilo (por ejemplo, acetoximetilo o acetoxi etilo o pivaloiloximetilo) y conservar éstos en el producto final, para obtener un derivado éster apropiado de un compuesto de la fórmula (I).

Los grupos de bloqueo del carboxilo adecuados son muy conocidos en la técnica, incluyéndose una lista de grupos carboxilo bloqueados representativos, en la patente británica número 1.399.086. Los grupos carboxilo bloqueados preferidos incluyen grupos ariloalcoxi inferior-carbonilo, tales como para-metoxibenciloxicarbonilo, para-nitrobenciloxicarbonilo y difenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxi inferior-carbonilo, tales como ter-butoxicarbonilo; y grupos halógeno alcoxi inferior-carbonilo, tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El grupo o grupos de bloqueo del carboxilo pueden separarse, subsiguientemente, mediante cualquiera de los métodos apropiados descritos en la bibliografía

fía; así, por ejemplo, en muchos casos es aplicable la hidrólisis catalizada por ácido o por base, así como las hidrólisis catalizadas enzimáticamente.

El siguiente ejemplo ilustra la invención. Todas las temperaturas están en grados centígrados. El éter de petróleo utilizado es de un punto de ebullición comprendido entre 40 y 60°C.

T.l.c. es cromatografía de capa delgada, utilizando placas recubiertas previamente (Merck F254, recubrimiento de 0,25 mm de espesor), que se examinaron a la luz ultravioleta a 254 nm y fueron reveladas con yodo.

Se incluyen espectros de resonancia magnética protónica (r. m. p.) cuando es apropiado y se determinaron a 100 megaherzios. Las integrales están de acuerdo con las asignaciones, las constantes de acoplamiento,  $J$ , están en herzios, no estando determinados los signos;  $s$  = singlete,  $d$  = doblete,  $dd$  = doble doblete,  $m$  = multiplete y  $AB_q$  = cuartete  $AB$ .

#### Preparación 1.

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

A una solución, enfriada con hielo y agitada, de 292 g de acetoacetato de etilo en 296 ml de ácido acético glacial, se añadió una solución de 180 g de nitrilo sódico en 400 ml de agua, a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de los 10°C. Se continuó la agitación y el enfriamiento durante unos 30 minutos, momento en el cual se añadió una solución de 160 g de cloruro potásico en 300 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante una hora. La fase oleosa inferior se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. El extracto se com-

binó con el aceite, se lavó sucesivamente con agua y con salmuera saturada, se secó y se evaporó. El aceite residual, que solidificó por reposo, se lavó con éter de petróleo y se secó a vacío sobre hidróxido potásico, para dar (Z)-2-(hidroxiimino)-3-oxobutirato de etilo (309 g).

Una solución, agitada y enfriada con hielo, de 150 g de (Z)-2-(hidroxiimino)-3-oxobutirato de etilo en 400 ml de diclorometano, se trató, gota a gota, con 140 g de cloruro de sulfurilo. La solución resultante se mantuvo a la temperatura ambiente durante 3 días y, después, se evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua hasta que las aguas de lavado fueron casi neutras, se secó y se evaporó. Los 177 g del aceite residual se disolvieron en 500 ml de etanol, 77 ml de dimetilanilina, y se añadieron, con agitación, 42 g de tiourea. Al cabo de 2 horas se filtró la mezcla y se lavó el residuo con etanol, y se secó para dar el compuesto del título (73 g); punto de fusión 188° (descomposición).

#### Preparación 2

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

Se añadieron, en porciones, a lo largo de 2 horas, 16,75 g de cloruro de tritilo a una solución agitada y enfriada (-30°C) de 12,91 g del producto de la preparación 1 y 8,4 ml de trietilamina en 28 ml de dimetilformamida. La mezcla se dejó calentar a 15°C durante una hora, se agitó durante 2 horas más y, después, se repartió entre 500 ml de agua y 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 500 ml) y, después, se agitó mediante sacudidas con 500 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se

recogió el precipitado, se lavó sucesivamente con 100 ml de agua, 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de éter, y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (16,4 g; punto de fusión 184 a 186° (descomposición).

5

#### Preparación 3

(Z)-2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-oximino)-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)acetato de etilo.

34,6 g de carbonato potásico y 24,5 g de 2-bromo-2-metilpropionato de ter-butilo se añadieron a una solución agitada, bajo nitrógeno, de 49,4 g del producto de la Preparación 2 en 200 ml de sulfóxido de dimetilo, y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente, durante 6 horas. La mezcla se vertió en 2 litros de agua, se agitó durante 10 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua y se disolvió en 600 ml de acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico 2 N, con agua y con salmuera saturada, se secó y se evaporó. El residuo se recristalizó en éter de petróleo para dar el compuesto del título (34 g, punto de fusión 123,5 a 125°).

10

15

20

#### Preparación 4

Acido (Z)-2-(2-ter-butoxicarbonilprop-2-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético

Los 2 g del producto de la preparación 3 se disolvieron en 20 ml de metanol y se añadieron 3,3 ml de hidróxido sódico 2 N. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas y, seguidamente, se concentró. El residuo se recogió en una mezcla de 50 ml de agua, 7 ml de ácido clorhídrico 2 N y 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo.

25

30

Las soluciones orgánicas se mezclaron, se lavaron sucesivamente con agua y con salmuera saturada, se secaron y se evaporaron. El residuo se recrystalizó en una mezcla de tetracloruro de carbono y éter de petróleo, para dar el compuesto del título (1 g), punto de fusión 152 a 156<sup>o</sup> (descomposición).

Preparación 5

(Z)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(1-ter-butoxicarbonil-ciclobut-1-oximino)acetato de etilo.

10 55,8 g del producto de la preparación 2 se agitaron, bajo nitrógeno, en 400 ml de sulfóxido de dimetilo con 31,2 g de carbonato potásico finamente molidos, a la temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, se añadieron 29,2 g de 1-bromociclobutano-carboxilato de ter-butilo. Al cabo de 15 8 horas se añadieron otros 31,2 g de carbonato potásico. Se añadió más carbonato potásico (6 porciones de 16 g) durante los 3 días siguientes y, después, se añadieron, al cabo de 3 días, 3,45 g de 1-bromociclobutanocarboxilato de ter-butilo. Al cabo de 4 días en total, la mezcla se vertió 20 en agua helada (aproximadamente 3 litros) y se recogió el sólido por filtración y se lavó a fondo con agua y éter de petróleo. El sólido se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con salmuera (2 veces), se secó con sulfato magnésico y se evaporó hasta dar una espuma. Esta espuma 25 se disolvió en acetato de etilo-éter de petróleo (1:2) y se filtró a través de 500 g de gel de sílice. La evaporación dió 60 g del compuesto del título, en forma de una espuma amarilla,  $\nu_{\max}(\text{CHBr}_3)$  3400 (NH) y 1730  $\text{cm}^{-1}$  (éster).

Preparación 6.

30 Acido (Z)-2-(1-ter-butoxicarbonilciclobut-1-oximino)-2-

31109

-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético.

Una mezcla de 3,2 g del producto de la preparación 5 y 1,65 g de carbonato potásico se sometió a reflujo en 180 ml de metanol y 20 ml de agua, durante 9 horas, y se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, a la que se habían añadido 12,2 ml de ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos mezclados se lavaron con salmuera saturada, se secaron y se evaporaron para dar 2,3 g del compuesto del título; max (etanol) 265 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  243).

Ejemplo 1

a) 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-bromometil-7-[(Z)-2-(2-ter-butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Una solución de 0,526 g del producto de la preparación 4 en 6 ml de tetrahidrofurano anhidro se trató sucesivamente con 0,141 g de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato y 0,198 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 4 ml de tetrahidrofurano. La suspensión en desarrollo se agitó durante 30 minutos a 23° y, seguidamente, se filtró. Una solución de 0,427 g de 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-amino-3-bromometil-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 260 ml de diclorometano se trató a 23° con el filtrado anterior. La solución se agitó durante 18 horas a 20-25°, se evaporó hasta sequedad y, seguidamente, se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, con agua, con salmuera, a continuación se secó y se evaporó a vacío para dar 1,01 g de una es-

puma.

Esta espuma se purificó por cromatografía sobre placas de sílice para preparación, utilizando tolueno: acetato de etilo: ácido acético = 190:50:2,5, como eluyente.

5 El producto purificado se aisló en forma de espuma, la cual se disolvió en 5 ml de acetato de etilo y se precipitó en 200 ml de éter de petróleo para dar 0,69 g del compuesto del título, en forma de un polvo incoloro;  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 268 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  182) con una inflexión a 242 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  230),  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 3375 (NH), 1805 ( $\beta$ -lactama), 1730 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ) y 1688 y 1515  $\text{cm}^{-1}$  (CONH).

10

b) Sal bromuro de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-(3-metil-1,2,3-triazolium-1-il)metil-7-[(Z)-2-(2-ter-butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]cef-3-em-4-carboxilato.

15

Una mezcla de 1,05 g de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-bromometil-7-[(Z)-2-(2-ter-butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]cef-3-em-4-carboxilato y 1,19 g de 1-metil-1,2,3-triazol en 15 ml de tetrahidrofurano, se agitó a 22-30°C, durante 4,7 días, en ausencia de la luz. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con éter y acetato de etilo para dar 1 g del compuesto del título, en forma de un sólido;  $\lambda_{\text{inflexión}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 267 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  155  $\epsilon$  17,300) y  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 3600 a 2500 (NH y agua), 1798 ( $\beta$ -lactama, 1725 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ) y 1678 y 1515  $\text{cm}^{-1}$  (CONH).

20

25

c) Salas bromuro y yoduro de (6R,7R)-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)-metil-7-[(Z)-2-(2-ter-butoxicarbonilo-2-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

30

31109

C,8 g del producto de la etapa b) en 5 ml de acetona a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se trataron con 0,427 g de yoduro potásico y se agitaron durante 10 minutos.

5 Se añadió una porción adicional de 0,427 g de yoduro potásico y 0,11 ml de cloruro de acetilo y se agitó la mezcla vigorosamente a  $-10-0^{\circ}\text{C}$ , a lo largo de 30 minutos. La mezcla se añadió, gota a gota, a una solución de 0,35 g de metabisulfito sódico en 20 ml de agua, para dar un sólido gomoso. La mezcla se extrajo con diclorometano y salmuera y la fase orgánica se lavó con salmuera y, seguidamente, se secó y se evaporó para dar una espuma (la cromatografía de capa delgada indicó algo de material de partida inalterado).

15 Se repitió la secuencia de reducción anterior, utilizando yoduro potásico y cloruro de acetilo, exactamente como se ha descrito arriba, para dar 0,6 g del compuesto del título, principalmente en forma de sal yoduro, cromatografía de capa delgada,  $R_f$  0,7 (cloroformo : metanol : ácido acético = 90:16:20),  $\tau$  (DMSO- $d^6$ ) 1,08 y 1,15 (2s, triazol 4 y 5-H), 3,22 (s, protón triazol-5-il), 4,03 (dd, J 9 y 5Hz, 7-H), 5,70 (s, Me), y 8,60 (s ancho,  $\text{CMe}_2$  y t-butilo).  
20 d) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oxiimino)acetamido]-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)-metilcef-3-en-4-carboxilato.

25 1,72 g del producto de la etapa c) se suspendieron en una mezcla de 1,7 ml de anisol y 7 ml de ácido trifluoroacético, a  $22^{\circ}\text{C}$ , durante 1 minuto. La mezcla se evaporó a vacío hasta dar un aceite que, seguidamente, se mezcló azeotrópicamente con tolueno. El tolueno se separó a vacío y el aceite resultante se trituró con éter para dar 1,3 g

de un sólido.

Se agitó, durante 15 minutos, una suspensión del sólido anterior en 1,3 ml de anisol y 15 ml de ácido trifluoroacético. El líquido sobrenadante se separó por decantación y el sólido se lavó con 10 ml de ácido trifluoroacético. Las soluciones en ácido trifluoroacético mezcladas se concentraron a vacío para dar un aceite, el cual, por trituración con éter, dió 0,9 g de un sólido.

Una porción de 0,85 g de este sólido se agitó durante 10 minutos con una mezcla de 4 ml de ácido trifluoroacético y 150 ml de agua, y la mezcla se extrajo sucesivamente con acetato de etilo y éter. La capa acuosa se secó por congelación para dar 0,75 g del compuesto del título en forma de un sólido, asociado con 1,3 moles de ácido trifluoroacético.  $n_D^{28} = 1,3728$  ( $c$  0,56, DMSO),  $\lambda_{inf}$  (pH 6 fosfato) 235 nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  224) con inflexiones adicionales a 255 nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  207) y 300 nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  82).

#### Ejemplo 2

a) 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-bromometil-7-(Z)-2-(1-ter-butoxicarbonilciclobut-1-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

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

La filtración proporcionó una solución del éster activado, que se añadió a una solución de 0,95 g de 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-amino-3-bromometil-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 550 ml de diclorometano. La solución

se agitó durante 16 horas y, seguidamente, se evaporó a sequedad. Una solución del residuo en diclorometano se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso y con salmuera y, seguidamente, se secó y se evaporó para dar 2,2 g de una espuma, la cual se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (utilizando tolueno : acetato de etilo : ácido acético = 40:10:1 para el revelado) para dar 1,4 g del compuesto del título con  $\lambda_{\max}$  (EtOH) 265 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  192) y una inflexión a 242,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  224),  $\nu_{\max}$  (Nujol) 3360 (NH), 1805 ( $\beta$ -lactama), 1730 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ) y 1689 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (CONH).

b) Sal bromuro de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-7-/(Z)-2-(1-ter-butoxicarbonilciclobut-1-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Una mezcla de 1,04 g de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-bromo metil-7-/(Z)-2-(1-ter-butoxicarbonilciclobut-1-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo y 1,240 g de 1-metil-1,2,3-triazol en 8 ml de tetrahidrofurano, se agitó a unos 21°C, durante 50 horas.

La solución se evaporó hasta dar un aceite que, por lixiviación varias veces con éter, proporcionó el compuesto del título (0,910 g), en forma de un sólido amorfo.

$n_D^{25}$  1,25 (c 0,9, DMSO),  $\lambda_{\text{infl}}$  (EtOH) 243 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  207,  $\epsilon$  23,270) con inflexiones adicionales 265 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  170 19,110), y 310 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  50,  $\epsilon$  5,620) y  $\lambda_{\max}$  390 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  31,  $\epsilon$  3,485).

c) Sal yoduro de (6R,7R)-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-7-/(Z)-2-(1-ter-butoxicarbonilciclobut-1-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido/3-em-4-carboxilato de

difenilmetilo.

0,481 g de yoduro potásico se añadieron a una mezcla enfriada a  $-10^{\circ}\text{C}$ , de 0,816 g del producto de la etapa b) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una porción adicional de 0,481 g de yoduro potásico, seguida por 0,12 ml de cloruro de acetilo, y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a  $-10$  a  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se vertió en una solución agitada de 0,36 g de metabisulfito sódico en 20 ml de agua, y el sólido gomoso se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó hasta dar una espuma (la cromatografía de capa delgada indicó algo de material de partida).

El producto anterior se sometió a una secuencia de reducción similar (utilizando yoduro potásico y cloruro de acetilo como se describe arriba) para dar 0,713 g del compuesto del título en forma de una espuma, cromatografía de capa delgada  $R_f$  0,45 (cloroformo : metanol : ácido acético = 90:16:20), y  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) 1,06 y 1,12 (2s, triazol 4 y 5-H), 3,22 (s, protón triazol-5-il), 4,05 (dd, J 9 y 5 Hz, 7-H), 5,70 (s,  $\text{NMe}^{\oplus}$ ), 7,2 a 7,8 (m, protones ciclobut-2-ilo) y 7,8 a 8,4 (m, protones ciclobut-3-ilo).

d) (6R,7R)-7- $\beta$ -(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-1-oxiimino)acetamido-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metilcef-3-om-4-carboxilato.

0,65 g del producto de la etapa c) en 0,6 ml de anisol y 2,4 ml de ácido trifluoroacético, se agitaron a  $20^{\circ}\text{C}$ , durante 1 minuto, y se concentraron a vacío, para dar un aceite.

La trituración de este aceite con éter proporcionó

un polvo que se trató con 0,6 ml de anisol y 12 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 15 minutos, se decantó la solución para dejar una pasta amorfa negra, que se lixivió con ácido trifluoroacético.

5 Las soluciones en ácido acético mezcladas se concentraron a vacío para dar un aceite, que, por tratamiento con éter, proporcionó 0,35 g de sólido incoloro. Una porción de 0,32 g de este sólido se trató con una mezcla de 0,6 ml de anisol, 10 ml de ácido trifluoroacético y 10 gotas de agua, a 22°C, durante 15 minutos.

10 La mezcla se concentró hasta unos 3 ml, y, seguidamente, se vertió en 100 ml de benceno. Se añadieron acetato de etilo y tetrahidrofurano para dar una solución. Esta solución se concentró a vacío hasta dar un aceite, el cual se agitó con éter para dar 0,31 g de un polvo.

15 Una porción de 0,1 g de este polvo se agitó con 50 ml de agua y 1 ml de ácido trifluoroacético, durante 10 minutos. La mezcla se lavó con acetato de etilo y éter, y la fase acuosa se secó por congelación, para dar 0,09 g del compuesto del título asociado con 1,2 moles de ácido trifluoroacético;  $[\alpha]_D^{28} -13,2^\circ$  (c 0,49 DMSO),  $\lambda_{max}$  (fosfato pH6) 248,5 nm ( $E_{1cm}^{1\%} 221$ ,  $\epsilon$  16.050) con inflexiones a 243 nm ( $E_{1cm}^{1\%} 221$ ,  $\epsilon$  16.000) y 296 nm ( $E_{1cm}^{1\%} 98$ ,  $\epsilon$  6.860).

### Ejemplo 3

25 a) (6R,7R)-3-acetoximetil-7-[(2)-2-(2-ter-butoxicarbonil-prop-2-oximino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]cef-3-em-4-carboxilato de terbutilo.

Una solución agitada de 572 mg del producto de la preparación 4 y 328 mg de (6R,7R)-3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo en 10 ml de dimetil-

formamida, se enfrió a 0°C y se añadieron 150 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido por 225 mg de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente, se agitó durante 5 horas y se dejó en reposo durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido blanco se lavó con un poco de éter. El filtrado y las aguas de lavado se diluyeron con 50 ml de agua y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se mezclaron, se lavaron sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico 2 N, con agua, con solución de bicarbonato sódico y con salmuera saturada, se secaron y se evaporaron. El residuo se eluyó a través de una columna de gel de sílice, con éter. El eluato que contenía el producto se recogió y se concentró para dar 533 mg del compuesto del título. Una porción se recristalizó en éter diisopropílico, punto de fusión 103 a 113°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} + 8,5^\circ$  (c, 1,0, DMSO).

b) Clorhidrato del ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oximino)-acetamido-7-cef-3-am-4-carboxílico.

200 g del producto de la etapa a) se disolvieron en 800 ml de ácido fórmico enfriados previamente a + 10°C y se añadieron 60 ml de ácido clorhídrico concentrado, a lo largo de 5 minutos, a la mezcla agitada. Se continuó la agitación a 20-22°C, durante hora y cuarto, antes de enfriar hasta +10°C y de filtrar. El lecho se lavó con 30 ml de ácido fórmico. El filtrado y las aguas de lavado mezcladas se concentraron por evaporación a 20°C, para dar una espuma amarilla que se trituró con 800 ml de acetato de etilo. El sólido que se depositó se recogió por filtración, se lavó con 200 ml de acetato de etilo y se secó a vacío a la

temperatura ambiente, durante la noche, para dar 124,6 g del compuesto del título  $\lambda_{\max}(\text{etanol})$  234,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  311).

c) Sal sódica de (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oximinio)acetamido]-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-carboxilato.

5                   0,564 g de sal clorhidrato del ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oximinio)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, 0,27 g de bicarbonato sódico, 1,8 g de yoduro sódico, 0,30 ml de agua y 0,25 ml de 1-metil-1,2,3-triazol, se calentaron a 80°C,

10                   durante hora y cuarto, y se dejó enfriar la solución. El sólido resultante se trituró con 10 ml de acetona y el producto se separó por filtración, se lavó con acetona y con éter, y se secó rápidamente a vacío para dar 0,66 g de un sólido. Este producto se purificó en una columna de resina Amberlite XAD-2 (100 g) que se eluyó sucesivamente con agua y, después,

15                   con agua:etanol (4:1). Las fracciones apropiadas se mezclaron, se evaporaron hasta unos 150 ml y, seguidamente, se secaron por congelación para dar 0,203 g del compuesto del título en forma de espuma; con:  $\lambda_{\max}(\text{tampón pH6})$  238

20                   nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  295) con inflexiones a 256 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  270) y 295 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  141) y  $Z(D_2O)$  1,39 y 1,49 (2 s ancho, protones de triazol), 3,00 (s ancho, triazol 5-H), 5,69 (s,  $NCH_3$ ), 6,29 y 6,62 ( $AB_q$ , J aprox. 18 Hz, 2-H<sub>2</sub>) y 8,52 (s,  $OMe_2$ ).

25                   Los compuestos antibióticos de la invención pueden ser formulados para su administración de cualquier manera conveniente, por analogía con otros antibióticos, por lo que la invención incluye dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antibiótico de acuerdo con la invención, destinado al uso en medicina humana y veterinaria. Tales composiciones pueden presen-

tarse para el uso de una manera convencional, con ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios.

5 Los compuestos antibióticos de acuerdo con la invención pueden formularse para inyección y pueden presentarse en forma de dosis unitaria, en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples, si es necesario, con un agente de conservación añadido. Las composiciones pueden adoptar también formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener 10 agentes de formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua 15 estéril y exenta de pirógenos, antes de su uso.

Si se desea, tales formulaciones en polvo pueden contener una base apropiada y no tóxica, con el fin de mejorar la solubilidad en agua del ingrediente activo y/o de 20 garantizar 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 sódico, bicarbonato sódico o acetato sódico, o una base 25 orgánica, tal como lisina o acetato de lisina.

Los compuestos antibióticos pueden formularse también en forma de supositorios, por ejemplo, conteniendo las bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

30 Para la medicación de los ojos u oídos, las pre-  
31109

paraciones pueden formularse en forma de cápsulas individuales, en forma líquida o semisólida, o bien pueden utilizarse como gotas.

5 Las composiciones para medicina veterinaria pueden formularse, por ejemplo, como preparaciones intramamarias en bases bien sea de acción prolongada o deliberación rápida.

10 Las composiciones pueden contener de 0,1% en adelante, por ejemplo, de 0,1 a 99%, de material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosis, cada unidad debe contener, preferiblemente, de 50 a 1500 mg del ingrediente activo. La dosis tal como se emplea para el tratamiento de seres humanos adultos, oscilará preferiblemente entre 500 y 6000 mg  
15 diarios, dependiendo de la vía y de la frecuencia de administración. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, bastará normalmente con entre 1.000 y 3.000 mg diarios administrados por vía intravenosa o intramuscular. En el tratamiento de las infecciones por Pseudomonas, pueden  
20 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.

25

30

31109

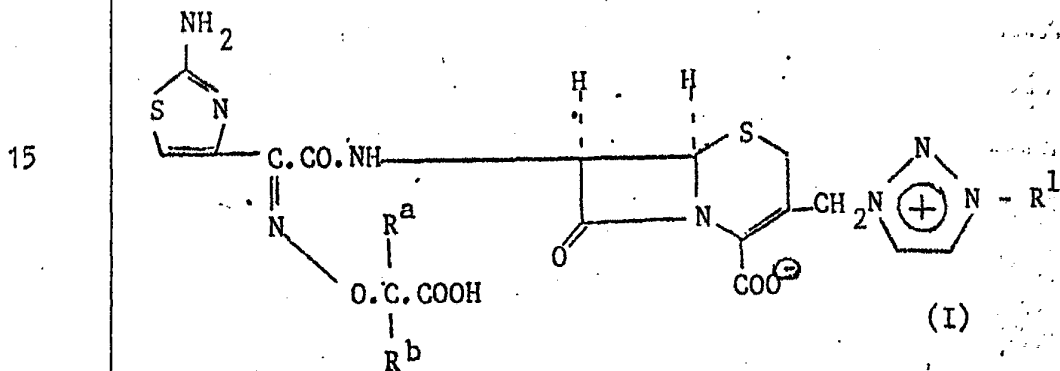
REIVINDICACIONES

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



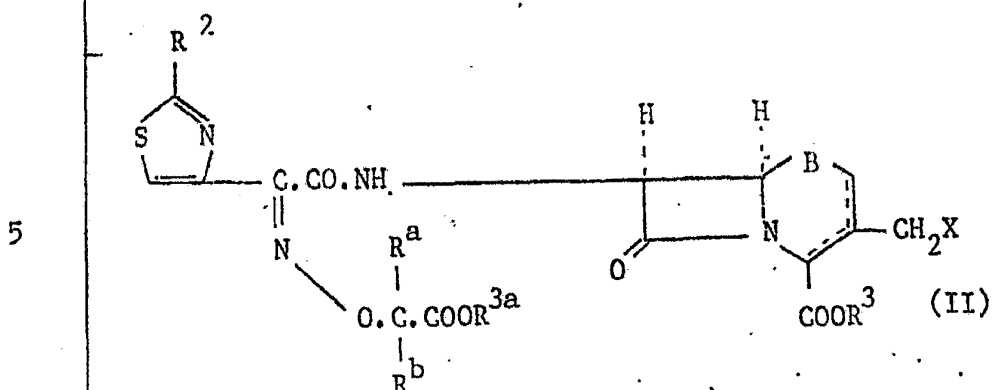
20

(donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bien R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalcoholideno de 3 a 7 átomos de carbono; y R<sup>1</sup> representa un grupo alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono) y las sales no tóxicas y los esteres no tóxicos y metabólicamente lábiles de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25

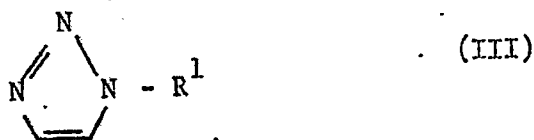
30

31109



10 (donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se han definido en lo que antecede;  $R^2$  es un grupo amino o amino protegido; B es  $>S$  o  $>S \rightarrow O$ ; la línea de puntos que puentea las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto es un compuesto cef-2-em o cef-3-em;  $R^3$  y  $R^{3a}$  pueden representar independientemente, hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo; y X es un resto reemplazable de un nucleófilo) o una sal del mismo, con un alcoholtriazol de la fórmula

15



20 (donde  $R^1$  es como se ha definido arriba); después de lo cual, si es necesario y/o se desea en cualquier caso, se realizan cualesquiera de las siguientes reacciones, en cualquier secuencia apropiada: i) conversión de un isómero  $\Delta^2$  en el deseado isómero  $\Delta^3$ , ii) reducción de un compuesto donde B es  $>S \rightarrow O$ , para formar un compuesto donde B es  $>S$ , iii) conversión de un grupo carboxilo en una sal no tóxica o en una función éster no tóxica y metabólicamente lábil, y iv) separación de cualesquiera grupos de bloqueo del carboxilo y/o protectores del N.

25

30

2ª.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1ª, para la preparación de compuestos de la fórmula (I), donde por lo menos uno de los R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representa un grupo metilo o etilo.

5 3ª.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1ª, para la preparación de compuestos de la fórmula (I), donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalcohilideno de 3 a 5 átomos de carbono.

10 4ª.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1ª para la preparación de compuestos de la fórmula (I), donde R<sup>1</sup> representa un grupo metilo.

15 5ª.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1ª, para la preparación de (6R,7R)-7- $\overline{Z}$ -2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxi-prop-2-oxiimino)-acetamido-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-carboxilato.

20 6ª.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1ª, para la preparación de (6R,7R)-7- $\overline{Z}$ -2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1-carboxi-ciclobut-1-oxiimino)-acetamido-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-carboxilato.

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

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

P-

Hoja n.º 37

Esta Memoria consta de TREINTA Y SIETE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 06.NOV.1979

P.A.

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.

5

10

15

20

25

30

31109

VAL