

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(10) ES (11) NÚMERO 485.441 (12) FECHA DE PRESENTACION 26-10-1979	(10) A1
---	---------

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO 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 501/50; A61K 31/545	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
(24) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA"			
(71) SOLICITANTE (ES) GLAXO GROUP LIMITED (3.131-194 CE 264-D2)			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Clarges House, 6-12 Clarges Street, Londres W1Y 8DH, Inglaterra			
(72) INVENTOR (ES) Cynthia Hilda O'Callaghan, Barry Edward Ayres, David George Hubert Livermore, Christopher Earle Newall, Derek Ronald Sutherland y Niall Galbraith Weir			
(73) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-73.139)			

Jga

1 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 "cefam", según J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, refiriéndose el término "cefem" a la estructura cefam básica con un doble enlace.

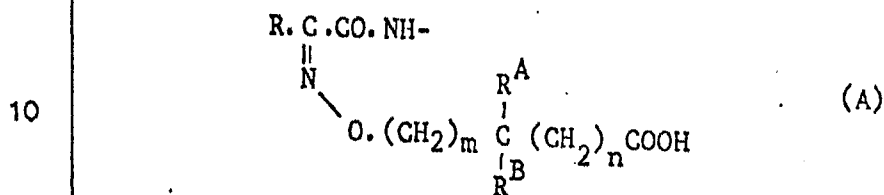
 Los antibióticos de la cefalosporina son ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias patógenas en los seres humanos y en los animales, y son especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos, 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 esfuerzos 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 7β -(α -oxiimino eterificado)-acilamido, teniendo el grupo oximino 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 β -lactamasas producidas por diversos organismos gram-negativos.

 El descubrimiento de esta clase de compuestos ha

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

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



(donde R es un grupo tienilo o furilo; R^{A} y R^{B} pueden va-
 riar ampliamente y pueden ser, por ejemplo, grupos alcohi-
 lo de 1 a 4 átomos de carbono o, junto con el átomo de car-
 bono al cual están unidos, pueden formar un grupo cicloal-
 cohilideno 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 substitu-
 yente de entre una amplia diversidad de substituyentes po-
 sibles. Se ha encontrado que estos compuestos tienen una
 actividad particularmente buena contra los organismos gram-
 -negativos.

15

20

25

Se han desarrollado a partir de estos compuestos
 otros compuestos de estructura similar, en un intento adi-
 cional de encontrar antibióticos que tengan una mejorada
 actividad antibiótica de amplio espectro y/o una alta acti-

30

1 - vidad frente a los organismos gram-negativos. Tales desarro
llos han implicado variaciones no solamente en el grupo
7 β -acilamido de la fórmula (A), sino también la introduc
ción de grupos particulares en la posición 3 de la molécula
5 de cefalosporina.

Así, por ejemplo, la memoria de patente sudafricana 78/1870 describe antibióticos de cefalosporina, en los que la cadena lateral 7 β -acilamido es, entre otros, un grupo 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(alcoxiimino opcionalmente
10 substituído)-acetamido, y la posición 3 puede estar substi
tuída, por ejemplo, con el grupo -CH₂Y, en el que Y repre
senta el resto de un nucleófilo, conteniendo la memoria
numerosos ejemplos de tales nucleófilos, incluidos los nu
cleófilos de nitrógeno. La memoria contiene, entre otros
15 numerosos ejemplos, referencias a compuestos, en los que
el grupo alcoxiimino opcionalmente substituído y anterior
mente mencionado es un grupo carboxialcoxiimino o carboxi
cicloalcoxiimino. La memoria de patente sudafricana 78/2168
describe, en términos generales, compuestos de sulfóxido
20 que corresponden a los sulfuros descritos en la memoria
últimamente mencionada.

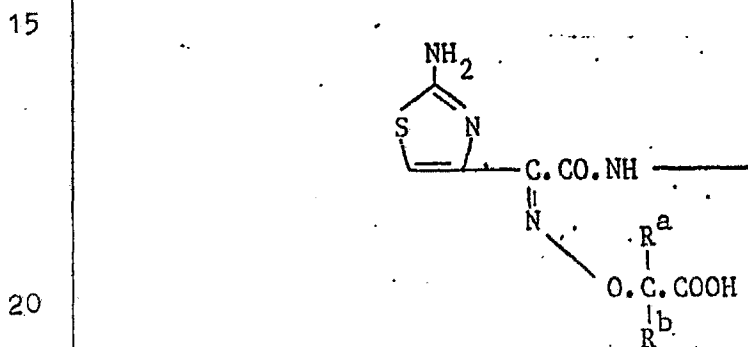
Además, la memoria de patente belga número 836.813 describe compuestos de cefalosporina, en los que el grupo R de la fórmula (A) anterior puede estar reempla
25 zado, por ejemplo, por 2-aminotiazol-4-ilo, y el grupo
oxiimino es un grupo hidroxilimino o hidroxiiimino bloqueado
por ejemplo, un grupo metoxiiimino. En tales compuestos, la
posición 3 de la molécula de cefalosporina está substituí
da con un grupo metilo, el cual puede estar, a su vez,
30 substituído opcionalmente con cualquiera de un gran número

1 -feriblemente, un grupo cicloalcoholideno de 3 a 5 átomos
 de carbono; y R¹ representa un grupo alcoholo de 1 a 4 áto-
 mos de carbono, por ejemplo un grupo metilo) y sus sales
 no tóxicas y sus ésteres no tóxicos y metabólicamente lábi-
 5 les.

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



con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria, la con-
 figuración 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.

25 La invención incluye también dentro de su alcan-
 ce, los solvatos (especialmente los hidratos) de los compues-
 tos de la fórmula (I). Incluye también dentro de su alcan-
 ce, las sales de ésteres de compuestos de la fórmula (I).

30 Los compuestos de acuerdo con la presente inven-
 ción pueden existir en formas tautómeras (por ejemplo, con

1 relación al grupo 2-aminotiazolilo) y se entenderá que ta-
les formas tautómeras, por ejemplo la forma 2-iminotiazoli-
nilo, están incluidas dentro del alcance de la invención.
Además, los compuestos de la fórmula (I) descritos arriba,
5 pueden existir también en formas alternativas anfóteras,
por ejemplo, en las que el grupo 4-carboxilo está protoni-
zado, 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
10 la presente invención.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención mues-
tran una actividad antibiótica de amplio espectro. Frente
20 a los organismos gram-negativos, la actividad es desusada-
mente alta. Esta alta actividad se extiende a numerosas ca-
pas gram-negativas productoras de β -lactamasa. Los compues-
tos poseen también una alta estabilidad frente a las β -lac-
tamasas producidas por una gama de organismos gram-negati-
25 vos 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
30 contra diversos miembros de las enterobacteriaceas (por

1 - ejemplo, cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,
2 *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*,
3 *Serratia marcescens*, especies de la *Providencia*, *Proteus*
4 *mirabilis* y, especialmente, organismos de *Proteus* de
5 índole positiva, tales como *Proteus vulgaris* y *Proteus mor-*
6 *ganii*) y cepas de *Haemophilus influenzae*.

Las propiedades antibióticas de los compuestos
de acuerdo con la invención, son favorablemente comparables
con las de los aminoglicósidos, tales como ampicilina o gentamicina.
10 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 aminoglicósidos, los antibióticos de
cefalosporina muestran normalmente una baja toxicidad para el hombre.
15 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 invención poseen,
por lo tanto, grandes ventajas potenciales con relación a los
aminoglicósidos.
20

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
25 (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, feniletibencilamina, dibencil-
30 etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina y N-metilglicosa

1 mina). Otros derivados salinos no tóxicos incluyen sales
de adición de ácido, por ejemplo, las formadas con ácidos
clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico,
fórmico y trifluoroacético. Las sales pueden estar también
5 en forma de resينات formados, por ejemplo, con una resi-
na de poliestireno o con una resina de copolímero de po-
liestireno-divinilbenceno reticulado, que contiene grupos
amino o amino cuaternario o grupos de ácido sulfónico, o
con una resina que contiene grupos carboxilo, por ejemplo,
10 una resina de ácido poliacrílico. En las aplicaciones te-
rapéuticas pueden utilizarse sales de bases solubles (por
ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como la sal só-
dica) de compuestos de la fórmula (I), debido a la rápida
distribución de tales sales en el organismo, después de la
15 administración. Sin embargo, cuando se desean sales insolu-
bles 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 conven-
cional, por ejemplo, con aminas orgánicas apropiadas.

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

Los derivados éster, metabólicamente lábiles y no
tóxicos, que pueden formarse por esterificación de cualquier
ra de los grupos carboxilo, o de ambos, del compuesto de
procedencia de la fórmula (I), incluyen ésteres aciloxial-
cohólicos, por ejemplo, ésteres alcanciloxi inferior-metí-

1 licos o alcanoiloxi inferior-etílicos, tales como los és-
teres acetoxi-metílico o acetoxi-etílico o pivaloiloxi me-
tílico. Además de los derivados éster anteriores, la pre-
sente invención incluye dentro de su alcance, compuestos
5 de la fórmula (I) en forma de otros equivalentes fisiológi-
camente aceptables, es decir, compuestos fisiológicamente
aceptables, los cuales, al igual que los ésteres metabóli-
camente lábiles, se convierten in vivo en el compuesto an-
tibiótico de procedencia de la fórmula (I).

10 Los compuestos preferidos de acuerdo con la pre-
sente invención, incluyen aquellos compuestos de la fórmu-
la (I), en los que R^1 representa un grupo metilo. Se indi-
ca preferencia, también, por aquellos compuestos en los que
 R^a y R^b representan ambos grupos metilo o, junto con el át-
15 mo de carbono al cual están unidos, forman un grupo ciclo-
butilideno. Los compuestos particularmente preferidos de
acuerdo con la invención, incluyen los siguientes compues-
tos de la fórmula (I) y sus sales no tóxicas y sus ésteres
metabólicamente lábiles y no tóxicos : (6R,7R)-7-[Z]-2-
20 -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oximino)acetami-
do-7-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-car-
boxilato; y (6R, 7R)-7-[Z]-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1-
-carboxiciclobut-1-oxiimino)acetamido-7-3-(3-metil-1,2,3-
-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-carboxilato.

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

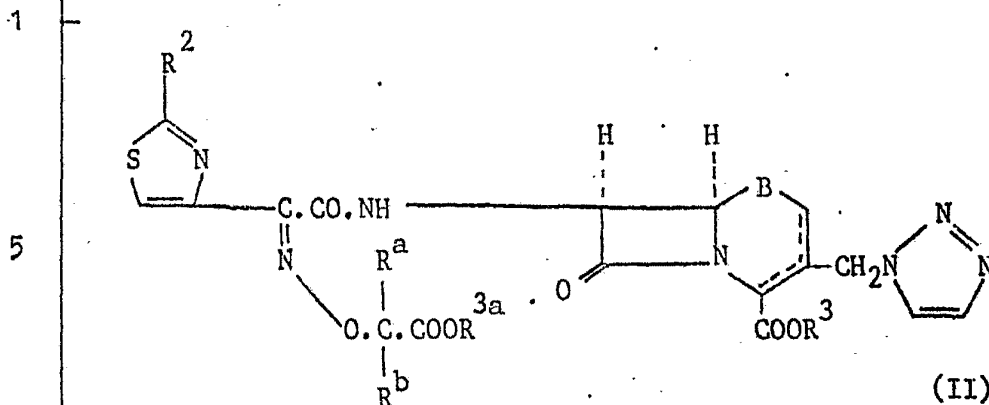
	R ^a	R ^b	R ¹
1			
	a) <u>grupos alcoholilo</u>		
5	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃
	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅
	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
10	b) <u>grupos cicloalcoholilideno</u>		
	$\cdot (R^a - \overset{\overset{ }{\text{C}}}{\text{C}} - R^b)$		
	ciclopropilideno	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

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser utilizados para el tratamiento de una diversidad de enfermedades provocadas por bacterias patógenas en los seres humanos y animales, tales como infecciones del tracto respiratorio e 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 una sal no tóxica o éster no tóxico y metabólicamente lábil del mismo, que comprende alcoholilar un compuesto de la fórmula

30

31109



10

15

20

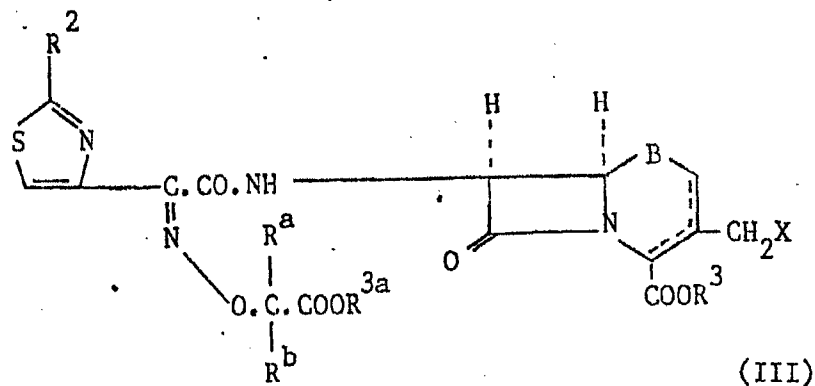
donde R^a y R^b son como se han definido en lo que antecede; B es $>S$ ó $>S \rightarrow O$ (α - ó β -); la línea de puntos que puentea las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto es un compuesto cef-2-em o cef-3-em; R^2 es un grupo amino o un grupo amino protegido; y R^3 y R^{3a} representan ambos grupos de bloqueo del carboxilo, por ejemplo, el resto de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o un fenol, silanol o estannanol formadores de éster (conteniendo preferiblemente dichos alcohol, fenol, silanol o estannanol de 1 a 20 átomos de carbono); con un agente de alcoholación que sirve para introducir el sustituyente R^1 en el anillo de triazol anterior de la fórmula (II); 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:

- 25
- i) conversión de un isómero Δ^2 en el deseado isómero Δ^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
- 30

1 iv) separación de cualesquiera grupos de bloqueo del carboxilo y/o protectores del N.

El procedimiento anterior, el compuesto de triazolilmetilo de la fórmula (II) se hace reaccionar, ventajosamente, con un agente de alcoholación de 1 a 4 átomos de carbono de la fórmula R^1Y , donde R^1 es como se ha definido arriba, e Y es un grupo separable, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, yodo, cloro o bromo) o un grupo hidrocarbilsulfonato (por ejemplo, mesilato o tosilato), o R^1Y representa sulfato de dimetilo. La reacción de alcoholación se realiza preferiblemente a una temperatura en el margen de 0 a 60°C, ventajosamente, de 20 a 30°C. La reacción puede efectuarse, convenientemente, en un disolvente inerte, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, una amida, por ejemplo, dimetilformamida, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano. Alternativamente, cuando el agente de alcoholación es líquido en las condiciones de reacción, este agente puede servir a su vez como disolvente.

20 El compuesto de la fórmula (II) utilizado como material de partida en el procedimiento anterior, puede prepararse, por ejemplo, por reacción de un compuesto de la fórmula



1 (donde R^a , R^b , R^2 , R^3 , R^{3a} , B y la línea de puntos son como se ha definido en lo que antecede; y X es un resto reemplazable de un nucleófilo, por ejemplo, un grupo aciloxi, tal como un grupo dicloroacetoxi, o un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo), con un triazol de la fórmula



(IV)

10 de una manera convencional, por ejemplo, de una manera análoga a la reacción de desplazamiento nucleofílico descrita en nuestra solicitud de patente española divisional (CE 264 - D1). Esta reacción se realiza preferiblemente, en presencia de un agente de barrido de ácido. El propio triazol puede actuar como agente de barrido de ácido.

15 El producto de reacción puede separarse desde la mezcla de reacción, la cual puede contener, por ejemplo, material de partida de cefalosporina inalterado y otras sustancias, mediante una diversidad de procedimientos, que incluyen la recristalización, la ionoforesis, la cromatografía en columna y el uso de resinas cambiadoras de iones (por ejemplo, por cromatografía con resinas cambiadoras de iones) o resinas macrorreticulares.

20 Los derivados de éster 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.

25 También puede oxidarse un producto de reacción cef-2-em, para dar el correspondiente 1-óxido de cef-3-em, por ejemplo, por reacción con un perácido, por ejemplo, ácido

1 do peracético o ácido meta-cloroperbenzoico; si se desea,
el sulfóxido resultante puede reducirse subsiguientemente,
como se describe en lo que sigue, para dar el correspondien
te sulfuro de cef-3-em.

5 Cuando se obtiene un compuesto en el que B es $>S \rightarrow O$,
éste puede convertirse en el sulfuro correspondiente, por ejem
plo, por reducción de la correspondiente sal de aciloxisul-
fonio o de alcoxisulfonio, preparada in situ por reacción, por
ejemplo, con cloruro de acetilo en el caso de una sal de ace
10 toxisulfonio, efectuándose la reducción, por ejemplo, median
te ditionito sódico o mediante ión yoduro, como en una solu
ción de yoduro potásico, en un disolvente miscible con el
agua, por ejemplo, ácido acético, acetona, tetrahidrofuran,
dioxano, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción
puede efectuarse a una temperatura entre -20 y $+50^{\circ}C$.

15 Los derivados éster metabólicamente lábiles, de
los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por reac
ción de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal o deri
vado protegido del mismo, con un agente de esterificación
apropiado, tal como un halógeno de aciloxialcoholo (por
20 ejemplo, yoduros), convenientemente, en un disolvente orgá
nico inerte, tal como dimetilformamida o acetona, seguida,
si es necesario, por la separación de cualesquiera grupos
protectores.

25 Las sales de bases de los compuestos de la fórmu
la (I) pueden formarse por reacción de un ácido de la fór
mula (I) con la base apropiada. Así, por ejemplo, las sales
sódicas o potásicas pueden prepararse utilizando la respec
tiva sal 2-etilhexanoato o bicarbonato. Las sales de adi
ción de ácido pueden prepararse por reacción de un compues
30 to de la fórmula (I) o de un derivado éster metabólicamente

1 -lábil del mismo, con el ácido apropiado.

5 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.

10 Cuando X es un átomo de halógeno (es decir, cloro, bromo o yodo) en la fórmula (III), los compuestos de partida cef-3-em pueden prepararse de la manera convencional, por ejemplo, por halogenación de un 1β -óxido de éster del ácido 7β -amino protegido-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, separación del grupo protector 7β , acilación de la manera convencional, del compuesto 7β resultante, para formar el grupo 7β -acilamido deseado, seguido por reducción del grupo 1β -óxido, más tarde 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-metilcef-2-em con N-bromosuccinimida, para dar el correspondiente compuesto 3-bromometilcef-2-em.

20 Cuando X en la fórmula (III) 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 (III), 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 compuestos 3-acetoximetílicos apropiados, por ejemplo, como se describe en las memorias de patente
30 británicas números 1.474.519 y 1.531.212.

1 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.

5 Por ejemplo, durante cualesquiera de las secuencias de reacción a que se hace referencia arriba, puede ser necesario proteger el grupo NH_2 de la entidad aminotiazolilo, por ejemplo, por tritilación, acilación (por ejemplo, cloracetilación), 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
10 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.

20 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
25 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 deriva-

30

31109

1 do 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 arilo alcoxi 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 prepararse, subsiguientemente, mediante cualquiera de los métodos apropiados descritos en la bibliografía; 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 previamente recubiertas (Merck F₂₅₄, recubrimiento de 0,25 mm de espesor), que se examinaron bajo la luz ultravioleta, a 254 nm, y fueron reveladas con yodo.

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

1 = cuartete AB.

Preparación 1

5 (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(hidroxiimino)aceta-
to de etilo

10 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 nitrito 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 combinó 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-
15
20 -(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 ho-
25
30

31109

1 -ras 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).

5 Preparación 2

Clorhidrato de (Z)-2-hidroxiimino-2-(2-tritilamino-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).

Preparación 3

25 (Z)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(1-ter-butoxicarbonilciclobut-1-oxiimino) acetato de etilo.

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 molido, a la temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, se añadieron 29,2 g de 1-bromociclobutanocarboxilato de ter-butilo. Al

1 -cabo de 8 horas se añadieron otros 31,2 g adicionales de
carbonato potásico. Durante los tres días siguientes se añ-
dió más carbonato potásico (6 porciones de 16 g), y después,
al cabo de 3 días, se añadieron 3,45 g de 1-bromociclobuta-
5 -nocarboxilato de ter-butilo. Al cabo de 4 días en total,
se vertió la mezcla en agua helada (unos 3 litros) y se re-
cogió el sólido por filtración, y se lavó a fondo con agua
y éter de petróleo. El sólido se disolvió en acetato de
10 etilo y la solución se lavó con salmuera (2 veces), se se-
có con sulfato magnésico y se evaporó hasta dar una espuma.
Esta espuma se disolvió en acetato de etilo-éter de petró-
leo (1:2) y se filtró a través de 500 g de gel de sílice.
La evaporación dió el compuesto del título (60 g) en forma
de una espuma amarilla, ν_{\max} (CHBr₃) 3400 (NH) y 1730
15 cm^{-1} (éster).

Preparación 4

Acido (Z)-2-(1-ter-butoxicarbonilciclobut-1-oxi- imino)-2-(2-tritileminotiazol-4-il)acético

20 Una mezcla de 3,2 g del producto de la preparación
3 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 eti-
25 lo y agua, a la que se habían añadido 12,2 ml de ácido clor
hídrico 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 el compuesto del título (2,3 g);
30 λ_{\max} (etanol) 265 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 243).

1

Ejemplo

5

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

10

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°.

15

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-bromometilcef-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, después, se secó y se evaporó para dar 2,2 g de una espuma, la cual se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (utilizando tolueno : acetato de etilo : ácido acético = 40:10:1 para el revelado) para dar 1,4 g del compuesto del título, con λ_{\max} (EtOH) 266 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 192) y una inflexión a 242,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 224), ν_{\max} (Nujol) 3360 (NH), 1805 (β -lactama), 1730 (CO₂R) y 1689 y 1520 cm⁻¹ (CONH).

25

30

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

1 Una solución de 1 g del producto de la etapa a)
en 3 ml de N,N-dimetilformamida se trató con 0,113 g de
1,2,3-triazol. La mezcla de reacción se agitó a unos 20°C,
durante 24 horas y, seguidamente, se añadieron 0,113 g más
5 de triazol y la mezcla se agitó durante unas 2 horas a unos
20°C y, seguidamente, se refrigeró durante unas 60 horas.
La mezcla se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y la so-
lución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 N (2 x 50
ml) y con 50 ml de salmuera y, seguidamente, se secó sobre
10 sulfato magnésico y se evaporó a vacío para dar 0,88 g de
una espuma. La cromatografía de esta espuma sobre placas
de capa delgada preparativa, utilizando como eluyente to-
lueno: acetona : ácido acético = 20:40:1, proporcionó 0,1
g del compuesto del título, en forma de un sólido, con
15 λ_{inf} (EtOH) 260 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 199) y 300,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 61) y τ
(DMSO- d_6), 2,03 y 2,26 (2s, protones de triazolio), 3,19
(s, triazol 5-H), 3,8 a 4,1 (m, 7-H), 4,92 (d, J 5Hz, 6-H),
7,4 a 7,8 (m, protones de ciclobut-2- y 4-ilo), 7,8 a 8,2
(m, protones de ciclobut-3-ilo) y 8,62 (s, t-butilo).

20 c) Sal yoduro de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-(3-metil-
-1,2,3-triazolio-1-il)metil-7- \sphericalangle (Z)-2-(1-ter-butoxicarbonil
ciclobut-1-oximino)-2-(2-tritileminotiazol-4-il)-acetamido-7-
cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

25 Una solución de 0,08 g del producto de la etapa
(b) en 2 ml de yodometano se agitó a 22°C durante 66 horas.
El exceso de yodometano se evaporó a vacío, para dar un só-
lido. Este producto se trituroó con éter y el sólido se re-
cogió por filtración y se secó a vacío sobre pentóxido de
30 fósforo, para dar 0,067 g del compuesto del título, en for-

1 ma de un sólido, $[\alpha]_D^{22} -16,2^\circ$ (c 0,5; DMSO), λ_{inf}
(EtOH) 260 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 160) y 305 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 58).

5 Los compuestos antibióticos de la invención pueden formularse para su administración de cualquiera manera conveniente, por analogía con otros antibióticos, por lo que la invención incluye dentro de su alcance a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antibiótico de acuerdo con la invención, destinado para ser utilizado en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones
10 pueden presentarse para ser utilizadas de una manera convencional, con la ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios.

15 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 agente de conservación añadido. Las composiciones pueden adoptar también formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos ó acuosos, y pueden contener
20 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 estéril y exenta de pirógenos, antes de su uso.

25 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 garantizar que cuando el polvo se reconstituye con agua, el pH de la formulación acuosa resultante es fisiológicamente
30 aceptable. Alternativamente, la base puede estar presente

1 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 orgánica, tal como lisina o acetato de lisina.

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

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

15 Las composiciones para medicina veterinaria pueden ser formuladas, por ejemplo, como preparaciones intramamarias, en bases de acción prolongada o de liberación rápida.

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

25
30

1

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.

5

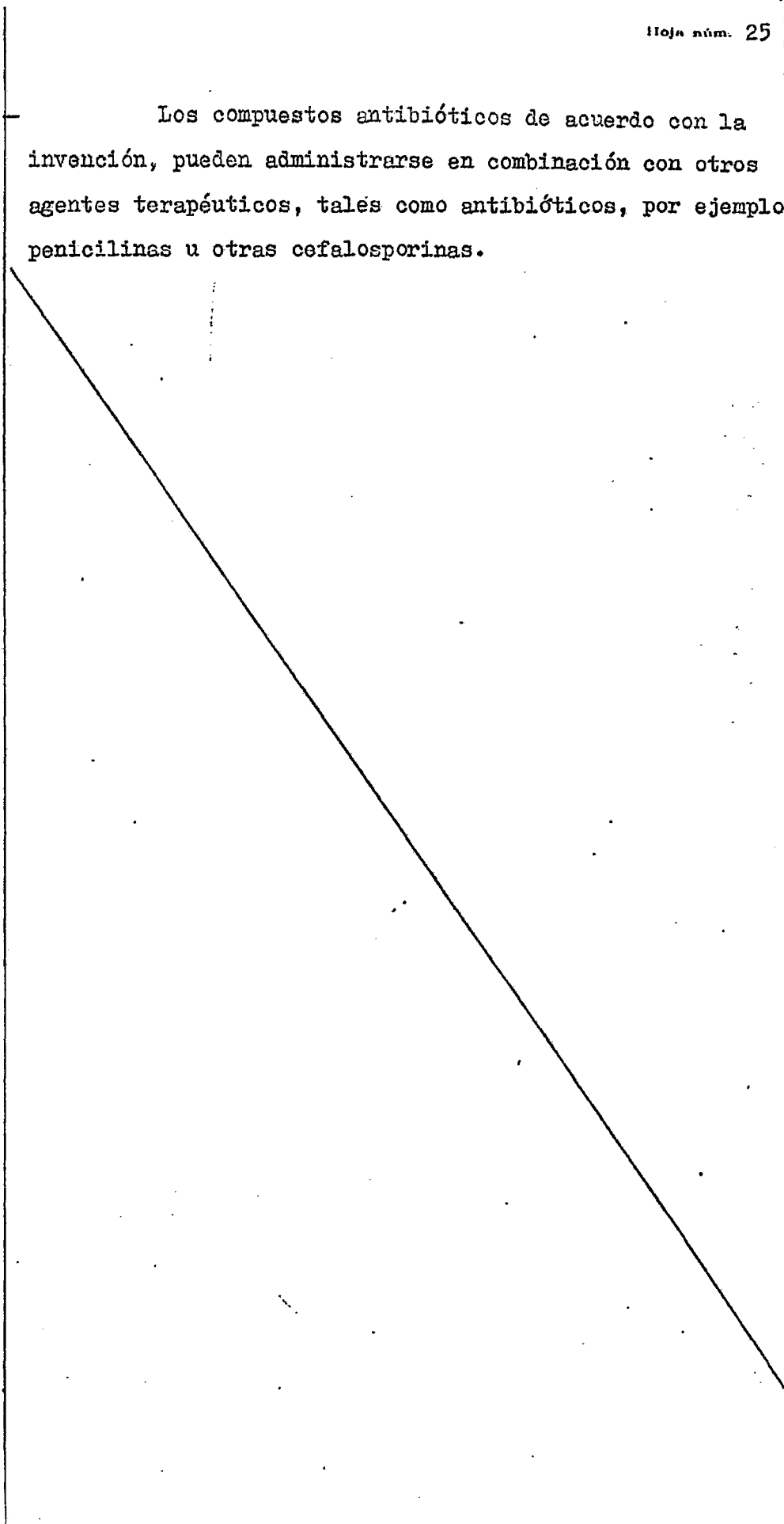
10

15

20

25

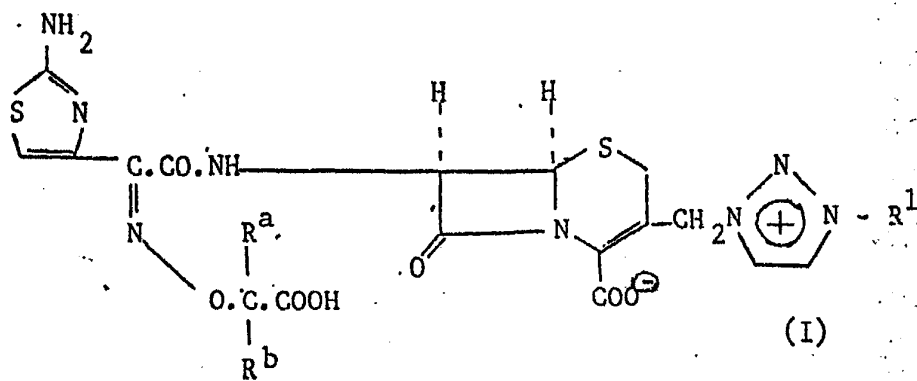
30



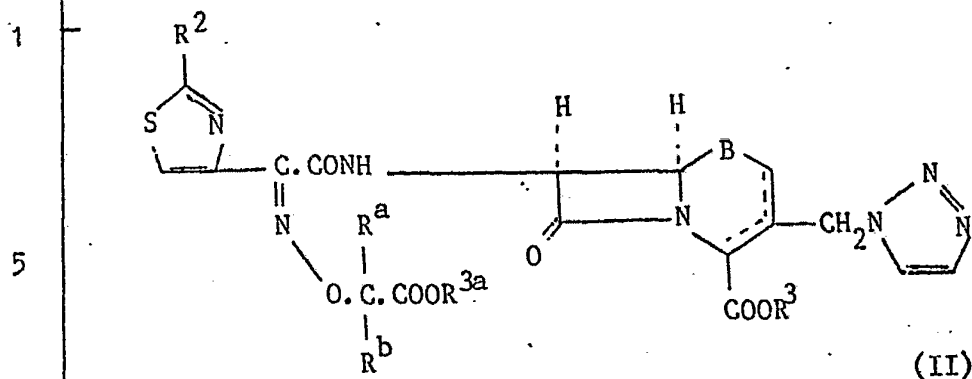
- REIVINDICACIONES -

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

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



(donde R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada una de ellas un grupo alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalcoholilideno de 3 a 7 átomos de carbono; y R^1 representa un grupo alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono) y sales no tóxicas y ésteres no tóxicos y metabólicamente lábiles de los mismos, que comprende alcoholilar un compuesto de la fórmula



10 donde R^a y R^b son como se han definido en lo que antecede; 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; y R^3 y R^{3a} representan ambos grupos de bloqueo del carboxilo) con un agente de alcoholación que sirve para introducir el sustituyente R^1 en el anillo de triazol de la fórmula (VII); 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 Δ^2 en el deseado isómero Δ^3 , ii) reducción de un compuesto en el que B es $>S \rightarrow O$, para formar un compuesto donde B es $>S$, iii)

15

20 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 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^a y R^b representa un grupo metilo o etilo.

30 3ª.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1ª para la preparación de compuestos de la fórmula (I), donde R^a y R^b , junto con el átomo de carbono

1 - al cual están unidos, forman un grupo cicloalcoholideno de
3 a 5 átomos de carbono.

4^a.- Un procedimiento como se reivindica en la
reivindicación 1^a para la preparación de compuestos de la
5 fórmula (I), donde R¹ representa un grupo metilo.

5^a.- Un procedimiento como se reivindica en la
reivindicación 1^a para la preparación de (6R, 7R)-7- $\left[\begin{array}{l} \text{(Z)} \\ \text{-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oxiimino)-aceta-} \\ \text{mido} \end{array} \right]$ -3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-car
10 boxilato.

6^a.- Un procedimiento como se reivindica en la
reivindicación 1^a para la preparación de (6R, 7R)-7- $\left[\begin{array}{l} \text{(Z)} \\ \text{-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-1-oxiimino)-} \\ \text{-acetamido} \end{array} \right]$ -3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-
15 -em-4-carboxilato.

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

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

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

Madrid, 15. NOV. 1979

P.A.

25

Oscar de Elizaburu
Per Fodas

DNM30

31109