

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedida el Registro de acuerdo con las leyes que figuran en la presente disposición y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

19 ES

11	NUMERO	486.026
21	FECHA DE PRESENTACION	16-11-1979

10 AI

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
31 NUMERO 44873/78	17-11-1978	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D501/36, 501/46; A61K 31/545	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS DE CEPALOSPORINA"

71 SOLICITANTE (ES)
GLAXO GROUP LIMITED (3.131-317 CE 272-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 y Niall Galbraith Weir

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-73.473)

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

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

10 Los antibióticos de cefalosporina se utilizan ampliamente para 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 pacientes sensibles a la penicilina. En muchos casos, es conveniente emplear un antibiótico de cefalosporina que muestra actividad contra ambos tipos de microorganismos, gram-positivos y gram-negativos, y se ha dirigido una importante cantidad de investigación al desarrollo de diversos tipos de antibióticos de cefalosporina de amplio espectro.

20 Así, por ejemplo, en la memoria de patente británica de la solicitante, nº 1.399.086, se describe una nueva clase de antibióticos de cefalosporina que contienen un grupo 7β -(oxiimino α -eterificado)-acilamido, teniendo el grupo oxiimino la configuración sin. Esta clase de compuestos antibióticos se caracteriza por una alta actividad antibacteriana contra una gama de organismos gram-positivos y gram-negativos, unida a una estabilidad particularmente elevada frente a las β -lactamasas producidas por diversos organismos gram-negativos.

30 El descubrimiento de esta clase de compuestos ha
27129

1 - 7 β -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, en la memoria de patente belga nº 852.427, se describen compuestos antibióticos de cefalosporina que caen dentro del alcance general de la memoria de patente británica nº 1.399.086 de la solicitante y en los que el grupo R de la fórmula (A) anterior puede estar reemplazado por una diversidad de grupos orgánicos diferentes, que incluyen 2-aminotiazol-4-ilo, y el átomo de oxígeno del grupo oximinino está unido a un grupo hidrocarbonado alifático, que puede, a su vez, estar sustituido, por ejemplo, por carboxi. En tales compuestos, el sustituyente en la posición 3 puede variar ampliamente y puede ser, entre otras cosas, un grupo tiometiló heterocíclico opcionalmente sustituido. Se dan en la memoria muchos ejemplos de tales grupos, que incluyen aquellos en los que la entidad heterocíclica del grupo es un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, un grupo piridilo, que puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo alcoholo inferior.

15 Además, la memoria de patente belga nº 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 oximinino es un grupo hidroximinino o hidroximinino bloqueado, por ejemplo, un grupo metoximinino. En tales compuestos, la posición 3 de la molécula de cefalosporina está sustituida con un grupo metilo, que puede, a su vez, estar sustituido opcionalmente con cualquiera de un gran número de residuos de compuestos

1 nucleófilos allí descritos. Ejemplos de tales residuos in-
cluyen el grupo mercapto, que puede estar unido a un anillo
heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede contener de 1 a
4 heteroátomos, seleccionados de entre oxígeno, azufre y ni-
5 trógeno, por ejemplo, un anillo de piridilo, el cual anillo
puede estar sustituido, si se desea, por ejemplo, por un
grupo alcoholo inferior. En la memoria arriba mencionada no
se adscribe ninguna actividad antibiótica a tales compues-
tos, los cuales se mencionan solamente como compuestos in-
10 termedios para la preparación de los antibióticos descritos
en aquella memoria.

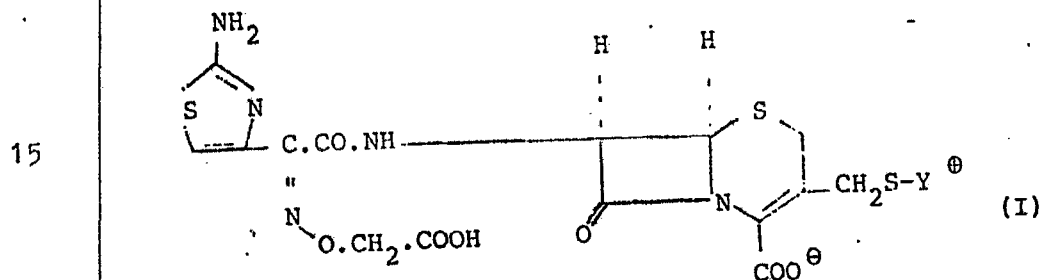
La memoria de patente sudafricana nº 78/1630 des-
cribe antibióticos de 3-acetoximetil cefalosporina, en los
que el grupo R de la fórmula (A) anterior puede estar reem-
15 plazado por un grupo 2-aminotiazol-4-ilo, y el átomo de oxí-
geno del grupo oximinino está unido a un grupo alcoholo sus-
tituido por un grupo carboxi (o una sal o éster alcoholo de
1 a 3 carbonos del mismo), por un grupo nitrilo o por un
grupo carbamoilo.

20 La memoria de patente sudafricana 78/1870 descri-
be antibióticos de cefalosporina, en los que la cadena late-
ral 7β -acilamido es, entre otras cosas, un grupo 2-(2-ami-
notiazol-4-il)-2-(alcoxiimino opcionalmente sustituido)-ace-
tamido, y la posición 3 puede estar sustituida, por ejemplo,
25 por el grupo $-\text{CH}_2\text{Z}$, en el que Z representa el resto de un
nucleófilo, conteniendo la memoria numerosos ejemplos de ta-
les nucleófilos, que incluyen nucleófilos de azufre, por
ejemplo, grupos tiometilo heterocíclicos. La memoria contie-
ne, entre otros numerosos ejemplos, referencias a compues-
30 tos, en los que el grupo alcoxiimino opcionalmente sustitui

1 do, arriba mencionado, es un grupo carboxi-alcoxiimino, por
ejemplo, el grupo carboximetoxiimino.

La solicitante ha descubierto ahora que mediante
una apropiada selección del grupo (Z)-2-(2-aminotiazol-4-
5 -il)-2-(carboximetoxiimino)-acetamido en la posición 7 β ,
en combinación con un grupo 1-alcohol-piridinio-tiometilo
en la posición 3, pueden obtenerse compuestos de cefalospo-
rina que tengan una actividad particularmente ventajosa
(descrita con más detalle seguidamente) contra una amplia ga-
10 ma de organismos patógenos comúnmente encontrados.

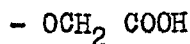
La presente invención suministra antibióticos de
cefalosporina de la fórmula general:



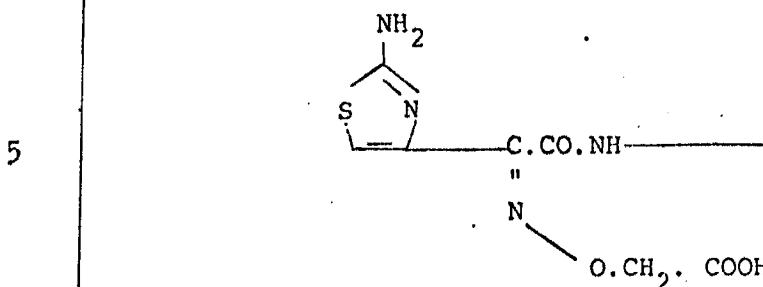
(donde Y[⊕] representa un grupo alcoholo de 1 a 4 carbonos-
-piridinio unido al carbono) y sales no tóxicas, ésteres no
20 tóxicos y metabólicamente lábiles, y 1-óxidos (preferible-
mente el 1S-óxido) de los mismos.

Se apreciará que el grupo Y[⊕] puede estar unido
al átomo de azufre en las posiciones 2, 3 ó 4 del anillo pi-
ridínico.

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



1 con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria, la configuración sin se indica estructuralmente como



10 Se entenderá que puesto que los compuestos de acuerdo con la invención son isómeros geométricos, puede ocurrir 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, sales de ésteres de compuestos de la fórmula (I).

15 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.

20 Además, los compuestos de la fórmula (I) descritos arriba, pueden existir también en formas de ion híbrido alternativas, 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
25 mezclas de tales formas de ion híbrido, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

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 ce-

1 pas gram-negativas productoras de β -lactamasa. Los compues-
tos poseen también una alta estabilidad frente a las β -lac-
tamadas producidas por una serie de organismos gram-negati-
vos y gram-positivos.

5 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 con-
tra diversos miembros de las enterobacteriáceas (por ejem-
10 plo, cepas de Escherichia coli, Klebsiella penumoniae, Sal-
monella typhimurium, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae,
Serratia marcescens, especies Providencia, Proteus mirabilis
y, especialmente, organismos Proteus indol-positivos, tales
como Proteus vulgaris y Proteus morganii) y cepas de Haemo-
15 philus influenzae.

Las propiedades antibióticas de los compuestos de
acuerdo con la invención, se comparan favorablemente con
las de los aminoglicósidos, tales como amikacina o gentami-
cina. En particular, esto se aplica a su actividad contra
20 cepas de diversos organismos Pseudomonas, que no son suscep-
tibles a muchos de los compuestos antibióticos que pueden
adquirirse comercialmente. A diferencia de los aminoglicósi-
dos, los antibióticos de cefalosporina muestran normalmente
una baja toxicidad para el hombre. El uso de aminoglicósi-
25 dos en la terapia humana tiende a limitarse o a complicarse
por la toxicidad relativamente alta de estos antibióticos.
Los antibióticos de cefalosporina de la presente invención
poseen potencialmente, por lo tanto, grandes ventajas con
relación a los aminoglicósidos.

30 Los derivados salinos no tóxicos, que pueden for-
27129

1 marse por reacción de uno de los grupos carboxilo, o de am-
bos, presentes en los compuestos de la fórmula general (I),
incluyen sales de bases inorgánicas, tales como sales de me-
tales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas y potásicas) y
5 sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales cálc-
cas); sales de aminoácidos (por ejemplo, sales de lisina y
de arginina); sales de bases orgánicas (por ejemplo, sales
de procaína, de fenetilbencilamina, de dibenciletilendiami-
na, de etanolamina, de dietanolamina y de N-metilglucosami-
10 na). Otros derivados salinos no tóxicos incluyen sales de
adición de ácido, por ejemplo, formadas con ácidos clorni-
drico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico
y trifluoroacético. Las sales pueden estar también en forma
de resinatos, formados, por ejemplo, con una resina de po-
15 liestireno o resina de copolímero de poliestireno-divinil-
benceno reticulada, que contienen grupos amino o amino cua-
ternarios o grupos de ácido sulfónico, o con una resina que
contiene grupos carboxilo, por ejemplo, resinas de poliáci-
do acrílico. Las sales de bases solubles (por ejemplo, sa-
20 les de metales alcalinos, tales como la sal sódica) de los
compuestos de la fórmula (I) pueden ser utilizadas en apli-
caciones terapéuticas, a causa de la rápida distribución de
tales sales en el organismo, tras su administración. Sin em-
bargo, cuando se desean sales insolubles de compuestos (I)
25 para una aplicación particular, por ejemplo, para ser utili-
zadas en preparaciones de liberación retardada, tales sales
pueden formarse de una manera convencional, por ejemplo,
con aminas orgánicas apropiadas.

Estos y otros derivados salinos, tales como las
sales con ácidos para-toluensulfónico y metanosulfónico,

1 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 a continuación.

5 Los derivados de éster no tóxicos y metabólicamente lábiles que pueden formarse por esterificación de cualquiera de los grupos carboxilo, o de ambos, del compuesto de procedencia de la fórmula (I), incluyen ésteres aciloxi-alcohólicos, por ejemplo, ésteres alcanoi-loxi inferior-metílicos o alcanoi-loxi inferior-etílicos, tales como ésteres acetoxi-metílicos o acetoxi-etílicos ó pivaloi-loxi-metílicos. Además de los derivados de éster anteriores, la presente invención incluye dentro de su alcance, compuestos de la fórmula (I) en forma de otros equivalentes fisiológicamente aceptables, es decir, compuestos fisiológicamente aceptables, que, al igual que los ésteres metabólicamente lábiles, se convierten in vivo en el compuesto antibiótico de procedencia de la fórmula (I).

15 Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención, incluyen aquellos compuestos de la fórmula (I), en los que el sustituyente alcohílico de 1 a 4 carbonos del grupo Y \oplus es un grupo metilo. Se expresa también preferencia por aquellos compuestos, en los que el grupo Y \oplus está unido al átomo de azufre en la posición 2 ó 4 del anillo piridínico.

25 Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención incluyen, por lo tanto, los siguientes compuestos de la fórmula (I) y sus sales no tóxicas y ésteres no tóxicos y metabólicamente lábiles:

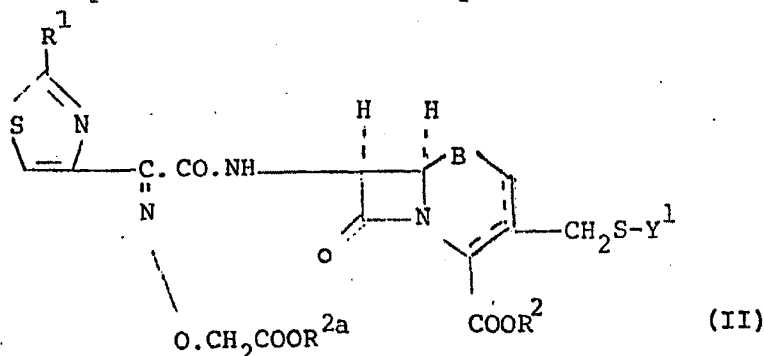
30 (6R, 7R)-7- $\overline{\text{Z}}$ -2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(carboximetoximi-

1 no)acetamido-7-3-(1-metilpiridinio-2-iltiometil)-cef-3-em-4-
 -carboxilato; y (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(car
 boximetoxiimino)acetamido-7-3-(1-metilpiridinio-4-iltiome-
 til)-cef-3-em-4-carboxilato y su 1S-óxido.

5 Otros compuestos de acuerdo con la invención in-
 cluyen el análogo de 3-(1-metilpiridinio-3-iltiometilo) de
 los dos compuestos anteriores, así como los tres compuestos
 correspondientes, en los que el sustituyente del átomo de
 nitrógeno del anillo piridinio es un grupo etilo.

10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser utili-
 zados para el tratamiento de una diversidad de enfermedades
 provocadas por bacterias patógenas en los seres humanos y
 en los animales, tales como infecciones del tracto respira-
 torio e infecciones del tracto urinario.

15 De acuerdo con otra realización de la invención,
 la solicitante proporciona un procedimiento para la prepara-
 ción de un compuesto antibiótico de la fórmula general (I)
 como se ha definido en lo que antecede, o una sal no tóxi-
 ca, éster no tóxico metabólicamente lábil o 1-óxido del mis-
 20 mo, que comprende alcoholar un compuesto de la fórmula



25 en la que B es $>S$ o $>S \longrightarrow O$ (α - o β -); la línea de
 puntos que puentea las posiciones 2, 3 ó 4 indica que el
 compuesto es un compuesto cef-2-em o cef-3-em; R^1 es un
 grupo amino o amino protegido; Y^1 es un grupo piridilo uni-
 30

1 do al carbono; y R^2 y R^{2a} son ambos, en este caso, grupos
de bloqueo de carboxilo, por ejemplo, los restos de un alco
hol alifático o aralifático formadores de éster, o de un fe
nol, silanol o estannanol formadores de éster (conteniendo
5 dichos alcohol, fenol, silanol o estanol, preferiblemen
te, de 1 a 20 átomos de carbono) con un agente de alcoholila
ción de 1 a 4 carbonos, que sirve para introducir un grupo
alcohilo de 1 a 4 carbonos como sustituyente en el átomo de
nitrógeno del anillo piridina; después de lo cual, si es ne
cesario y/o se desea en cada caso, se realizan cualesquiera
10 de las siguientes reacciones, en un orden de sucesión apro
piado:

- 1) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^3 desea
do,
- 15 ii) reducción de un compuesto en el que B es $>S \rightarrow O$ para
formar un compuesto en el que B es $>S$,
- iii) conversión de un grupo carboxilo en una sal no tóxica
o en una función éster metabólicamente lábil y no tóxica,
- iv) oxidación de un compuesto, en el que B es $>S$, para
20 formar un compuesto en el que B es $>S \rightarrow O$, y
- v) separación de cualesquiera grupos de bloqueo del carbo
xilo y/o protectores del nitrógeno.

En los procedimientos arriba descritos, el mate
rial de partida de cefalosporina es preferiblemente un com
puesto en el que la línea de puntos representa compuestos
25 cef-3-em.

En el procedimiento anterior, el compuesto de fórm
mula (II) se hace reaccionar, ventajosamente, con un agente
de alcoholilación de 1 a 4 carbonos de la fórmula $R^C Z'$, don
de R^C es un grupo alcohilo de 1 a 4 carbonos y Z' es un gru
30

po separable, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, yodo, cloro o bromo) o un grupo hidro-carbilsulfonato (por ejemplo, mesilato o tosilato). Alternativamente, se puede emplear como agente de alcoholación, un sulfato de dialcoholo de 1 a 4 carbonos, por ejemplo, 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 por sí mismo como disolvente. El yodometano es un agente de alcoholación preferido.

El compuesto de la fórmula (II) utilizado como material de partida, puede prepararse, por ejemplo, por reacción de un compuesto correspondiente, que contiene un grupo $-CH_2X$ en la posición 3 (donde X representa un resto desplazable de un nucleófilo, por ejemplo, un grupo acetoxi, un grupo dicloroacetoxi o un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo) con un nucleófilo de azufre apropiado, de una manera convencional. Esta reacción se realiza, generalmente, en presencia de un agente de eliminación de ácido, por ejemplo, una base, seleccionada del grupo que comprende aminas terciarias (por ej. trietilamina o dimetilanelina), bases inorgánicas (por ejemplo, carbonato de calcio o bicarbonato de sodio), y oxiranos tales como óxidos de 1,2-alcoholeno inferior (por ejemplo, óxido de etileno u óxido de propileno).

El producto de reacción puede separarse de 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 recristalización,

ionoforesis, cromatografía en columna y empleo de resinas cambiadores de iones (por ejemplo, por cromatografía sobre resinas cambiadoras de iones) o resinas macrorreticulares.

5 Un derivado éster de Δ^2 -cefalosporina obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención, puede convertirse en el correspondiente derivado Δ^3 , mediante, por ejemplo, tratamiento del éster Δ^2 con una base, tal como piridina o trietilamina.

10 Un producto de reacción cef-2-em puede ser oxidado, también, para dar el correspondiente 1-óxido de cef-3-em, por ejemplo, por reacción con un perácido, por ejemplo ácido peracético o ácido meta-cloroperbenzoico; el sulfóxido resultante puede ser reducido subsiguientemente, si se desea, como se describe en lo que sigue, para dar el correspondiente sulfuro de cef-3-em.

15 Cuando se obtiene un compuesto en el que B es $\text{>S} \rightarrow \text{O}$, éste puede convertirse en el sulfuro correspondiente, por ejemplo, por reducción de la correspondiente sal de aciloxisulfonio o de alcoxisulfonio, preparada in situ por reacción con cloruro de acetilo, por ejemplo, en el caso de una sal de acetoxisulfonio, efectuándose la reducción, por ejemplo, mediante ditionito sódico o mediante ión yoduro, como en una solución de yoduro potásico en un disolvente miscible con agua, por ejemplo, ácido acético, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre -20 y $+50^\circ\text{C}$.

25 Los derivados de éster metabólicamente lábiles, 30 de los compuestos de la fórmula (I), pueden prepararse por

1 reacción de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal o
derivado protegido del mismo, con un agente de esterifica-
ción apropiado, tal como un halogenuro de aciloxialcoholo
(por ejemplo, yoduro), convenientemente en un disolvente or-
5 gánico inerte, tal como dimetilformamida o acetona, segui-
do, cuando es necesario, por separación de cualesquiera gru-
pos protectores.

Las sales de bases de los compuestos de la fórmu-
la (I) pueden formarse por reacción de un ácido de la fórmu-
10 la (I) con la base apropiada. Así, por ejemplo, las sales
sódicas o potásicas pueden prepararse utilizando la respec-
tiva sal 2-etilhexanoato o hidrógeno-carbonato. Las sales de
adición de ácido pueden prepararse por reacción de un com-
puesto de la fórmula (I) o de un derivado éster metabólica-
15 mente lábil del mismo, con el ácido apropiado.

Los 1-óxidos pueden prepararse por oxidación del
correspondiente 1-sulfuro, por ejemplo, con un perácido.

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

Debe apreciarse que, en algunas de las transforma-
ciones anteriores, puede ser necesario proteger cualesquiera
grupos sensibles existentes en la molécula del compuesto
25 en cuestión, con el fin de evitar indeseables reacciones se-
cundarias. Por ejemplo, durante cualquiera de las secuen-
cias de reacción antes mencionadas, puede ser necesario pro-
teger el grupo NH_2 de la entidad aminotiazolilo, por ejem-
plo, mediante tritilación, acilación (por ejemplo, cloroace-
30 tilación), protonación u otro método convencional. El grupo

1 protector puede separarse, después, de cualquier manera con
veniente que no provoque la descomposición del compuesto de
seado, por ejemplo, en el caso de un grupo tritilo, utili-
zando un ácido carboxílico opcionalmente halogenado, por
5 ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido cloroacético o
ácido trifluoroacético, o utilizando un ácido mineral, por
ejemplo, ácido clorhídrico o mezclas de tales ácidos, prefe-
riblemente en presencia de un disolvente prótico, tal como
agua o, en el caso de un grupo cloroacetilo, por tratamien-
10 to con tiourea.

Los grupos de bloqueo del carboxilo utilizados en
la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o en la
preparación de los materiales de partida necesarios, son de
seablemente grupos que puedan ser fácilmente separados, en
15 una etapa adecuada de la secuencia de reacción, convenientemente
en la última etapa. Sin embargo, puede ser convenientemente,
en algunos casos, emplear grupos de bloqueo del carboxi-
lo, metabólicamente lábiles y no tóxicos, tales como grupos
aciloximetilo o aciloxietilo (por ejemplo, acetoximetilo o
20 acetoxietilo o pivaloiloximetilo) y conservar éstos en el
producto final, para dar 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 gru-
25 pos carboxilo bloqueados, representativos, en la patente
británica nº 1.399.086. Los grupos carboxilo bloqueados pre-
feridos incluyen: grupos aril-alcoxi inferior-carbonilo, ta-
les como para-metoxibenciloxicarbonilo, para-nitrobenciloxi-
carbonilo y difenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxi inferior-
30 -carbonilo, tales como ter-butoxicarbonilo; y grupos halóge-

1 noalcoxi inferior-carbonilo, tales como 2,2,2-tricloroaceto
xicarbonilo. El grupo o grupos de bloqueo del carboxilo pue
den separarse, subsiguientemente, mediante cualquiera de
los métodos apropiados descritos en la bibliografía; así,
5 por ejemplo, en muchos casos es aplicable la hidrólisis ca-
talizada por ácidos o por bases, así como las hidrólisis ca-
talizadas enzimáticamente.

El siguiente ejemplo ilustra la invención. Todas
las temperaturas están en °C.

10 Los espectros de resonancia magnética protónica
(r.m.p.) se indican cuando es apropiado y se determinaron a
100 megaherzios. Las integrales están de acuerdo con las
asignaciones, y los signos de las constantes de acoplamien-
to, no fueron determinados; s. = singulete, d = doblete y
15 m = multiplete.

Ejemplo 1

a) (6R,7R)-3-bromometil-7-[(Z)-2-(ter-butoxicarbonil
metoxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]cef-3-
-em-4-carboxilato de difenilmetilo

20 Se añadió ácido (Z)-2-(ter-butoxicarbonilmetoxi-
imino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético (1,1 g) (descri-
to en el ejemplo 3 de la memoria de patente sudafricana nº
78/1630) a una solución agitada de pentacloruro de fósforo
(0,46 g) en diclorometano (20 ml) a -20°. La solución se
25 mantuvo a -15 ± 5°, durante 40 minutos. Al cabo de 30 minu-
tos, se añadió más pentacloruro de fósforo (0,05 g). La so-
lución se enfrió a -20°C y se añadieron 0,6 ml de trietil-
amina. La solución se agitó a -20°C durante 5 minutos y, se-
guidamente; se añadió a una solución agitada de (6R,7R)-7-
30 -amino-3-(bromometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

1 sal clorhidrato (1 g) en 20 ml de diclorometano, que conte-
nían 0,3 ml de trietilamina a -20°C . La temperatura no exce-
dió de -20°C durante la adición. La mezcla se agitó a -20°C
5 durante 10 minutos y, seguidamente, se calentó a 22°C , du-
rante 45 minutos. La mezcla se diluyó con 25 ml de agua y
20 ml de diclorometano, y se sometió a agitación por sacudi-
das. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó en
contracorriente, una vez, con diclorometano. La fase orgáni-
ca se lavó con solución diluida de bicarbonato sódico y la
10 fase acuosa se lavó en contracorriente. Las soluciones orgá-
nicas combinadas se lavaron con salmuera diluida, se seca-
ron sobre sulfato sódico, y se evaporaron hasta dar una es-
puma. Esta se trituroó con éter diisopropílico, se filtró y
se secó a vacío a 60°C , durante 2 horas, seguido por una no-
15 che a la temperatura ambiente, para dar el compuesto del
epígrafe (1,7 g), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -28^{\circ}$ (c 1,0 CHCl_3); λ_{inf} . (eta-
nol) 239 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 252; 260 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 196; 265,5 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$
193; 273 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 181.

20 b) 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-bromometil-7- $\left[\begin{array}{c} \text{Z} \\ \text{Z} \end{array} \right]$ -2-(ter-
-butoxicarbonilmetoxiimino)-2-(2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-
acetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

25 Una solución de 0,23 g de ácido metacloroperben-
zoico al 85% en 20 ml de 1,2-dicloroetano, se añadió a una
solución agitada de 0,99 g del producto de la etapa (a) en
30 ml de 1,2-dicloroetano, mantenidos a -10°C . La solución
se calentó a 20°C durante una hora. Se añadieron 0,02 g
más de ácido metacloroperbenzoico y se agitó la solución a
 20°C , durante media hora. La solución se lavó una vez con
solución acuosa de metabisulfito sódico, y se evaporó. El

1 residuo se combinó con un extracto en acetato de etilo de
la fase acuosa, se lavó con solución de metabisulfito sódico,
de nueva aportación, con solución de bicarbonato sódico
y con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La solución
5 se evaporó y el residuo se eluyó a través de una columna de
gel de sílice, sílice 60 (unos 60 gramos) en acetato de etilo :
éter de petróleo (60-80°) (1:1). Se recogieron las fracciones
apropiadas, se combinaron y se evaporaron para dar una espuma,
la cual se trituró con éter diisopropílico.
10 El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío a
50°C, para dar el compuesto del epígrafe (0,5 g), $[\alpha]_D^{21}$
-2,2° (c 0,9, CHCl₃); λ_{max} . (etanol) 267,5 nm, $E_1^{1\%}$ cm 169;
 λ_{inf} . 238 nm, $E_1^{1\%}$ cm 221; λ_{inf} . 272,5 nm, $E_1^{1\%}$ cm 166.
c) 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(ter-butoxicarbonil
15 metoxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-(pirid-
rid-4-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Una mezcla de 0,36 g del producto de la etapa b),
0,12 g de carbonato cálcico finamente dividido (Calofort U),
y 0,06 g de 4-mercaptopiridina en 12 ml de acetona, se agi-
20 tó y se sometió a reflujo durante 90 minutos. La mezcla se
recogió y se filtró. El residuo se lavó con un poco de acetona.
El filtrado y las aguas de lavado se evaporaron para dar una
espuma, que se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase
acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los
25 extractos combinados se lavaron con agua y con salmuera, se
secaron y se evaporaron hasta dar una espuma. Este material
se cromatografió sobre gel de sílice, utilizando cloroformo
que contenía un 2% de etanol y se añadió de 0 a 5% de metanol,
como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron
y se evaporaron para dar el compuesto del epígrafe (0,12 g)

1 $[\alpha]_D^{21} -2^{\circ}$ (c 0,76, cloroformo); $\lambda_{\max.}$ (etanol) 255 nm,
5 $E_1^{1\%}$ cm 251; $\lambda_{\text{inf.}}$ 265 nm, $E_1^{1\%}$ cm 245; $\lambda_{\text{inf.}}$ 272,5 nm, $E_1^{1\%}$ cm
232.

d) 1-óxido de yoduro de (1S,6R,7R)-7- $[(Z)$ -2-(ter-bu-
5 toxicarbonilmetoxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)aceta-
mido]-3-(1-metilpiridinio-4-il-tiometil)cef-3-em-4-carboxi-
lato de difenilmetilo.

Una solución de 55 mg del producto de la etapa c)
10 en 0,5 ml de yodometano se dejó en reposo a 21°C, durante 2
horas. La solución se evaporó y el residuo se trituró con
éter. El sólido se recogió por filtración, se lavó con un
poco de éter y se secó a vacío, a 50°C, durante una hora,
para dar 43 mg del compuesto del epígrafe, cuyas propieda-
des espectroscópicas y cromatográficas se parecían a las
15 del producto del ejemplo 4(b) de la solicitud de patente es-
pañola nº 486.023. El compuesto del apígrafe puede desprote-
gerse como se describe en el ejemplo 2 (c) de la mencionada
solicitud de patente española para dar sal bis-clorhidrato
de (6R,7R)-7- $[(Z)$ -2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(carboximetoxiimi-
20 no)-acetamido]-3-(1-metilpiridinio-4-iltiometil)cef-3-em-4-
-carboxilato.

FORMULACIONES FARMACEUTICAS

Los compuestos antibióticos de la invención pue-
den formularse para su administración de cualquier manera
25 conveniente, por analogía con otros antibióticos, por lo
que la invención incluye dentro de su alcance, las composi-
ciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antibióti-
co de acuerdo con la invención, destinado para el uso en me-
dicina humana o en medicina veterinaria. Tales composicio-
nes pueden presentarse para el uso de una manera convencio-

1 nal, con la ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes
farmacéuticos necesarios.

5 Los compuestos antibióticos de acuerdo con la in-
vención, pueden formularse para inyección, y pueden presen-
tarse en forma de dosis unitaria en ampollas o en recipien-
tes de dosis múltiples, si es necesario con un agente de con-
servación añadido. Las composiciones pueden también adop-
tar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones
10 de formulación, tales como agentes de suspensión, de estabi-
lización y/o de dispersión. Alternativamente, el ingredien-
te activo puede estar en forma de polvo para su reconstitu-
ción con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril y
exenta de pirógenos, antes del uso.

15 Si se desea, tales formulaciones en polvo pueden
contener una base no tóxica apropiada, con el fin de meje-
rar la solubilidad en agua del ingrediente activo y/o de ga-
rantizar que cuando el polvo se reconstituye con agua, el pH
de la formulación acuosa resultante sea fisiológicamente
20 aceptable. Alternativamente, la base puede estar presente
en el agua con la que se reconstituye el polvo. La base pue-
de ser, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbona-
to sódico, bicarbonato sódico o acetato sódico, o una base
orgánica, tal como lisina o acetato de lisina.

25 Los compuestos antibióticos pueden ser formulados,
también, como supositorios, por ejemplo, conteniendo bases
convencionales para supositorios, tales como manteca de ca-
cao u otros glicéridos.

30 Para medicar los ojos u oídos, las preparaciones
pueden formularse en forma de cápsulas individuales, en for-

1 ma líquida o semisólida, o pueden ser utilizadas como gotas.

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

5 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 dosis, cada unidad debe contener, preferiblemente, de 50 a 1.500 mg del ingrediente activo. La dosis, tal como se emplea para el tratamiento de seres humanos adultos, oscilará preferiblemente entre 500 y 6.000 mg diarios, dependiendo de la vía y frecuencia de administración. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, debe bastar, normalmente, 1.000 a 3.000 mg diarios, administrados por vía intravenosa o intramuscular. En 15 el tratamiento de infecciones por Pseudomonas, pueden ser necesarias dosis diarias más altas.

Los compuestos antibióticos de acuerdo con la indicación pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antibióticos, por ejemplo, penicilina u otras cefalosporinas. 20

25

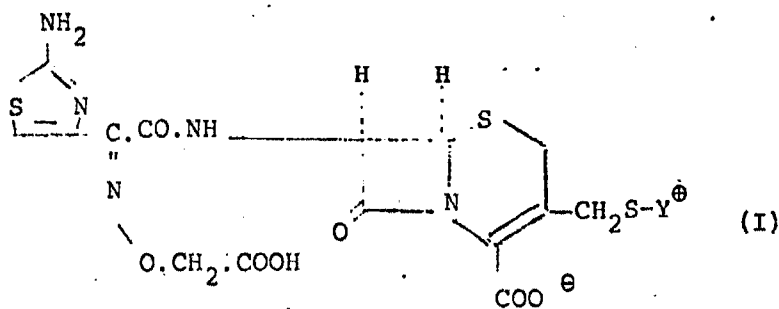
30

27129

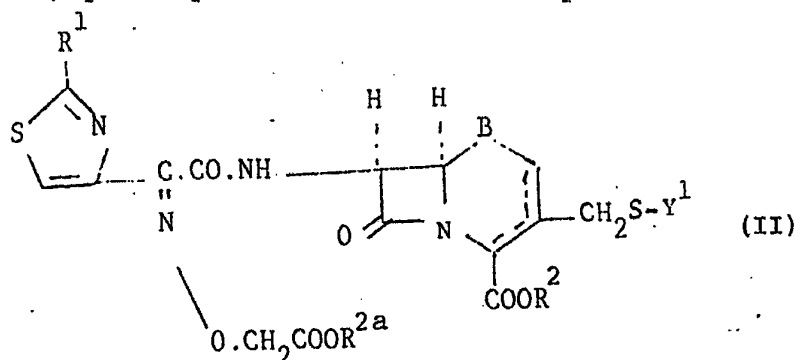
REIVINDICACIONES

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 Y[⊕] representa un grupo 1-alcilo de 1 a 4 carbonos-piridinio, unido al carbono, y sales no tóxicas, ésteres metabólicamente lábiles y no tóxicos, y 1-óxidos de los mismos, que comprende alcoholar un compuesto de la fórmula



(donde B es >S o >S → 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 R¹ es un grupo amino o amino protegido; R² y R²ᵃ representan ambos grupos de bloqueo del carboxilo; e Y¹ es un grupo piridilo unido al carbono),

1 con un agente de alcoholación de 1 a 4 carbonos, que sirve
para introducir un grupo alcohilo de 1 a 4 carbonos, como
sustituyente en el átomo de nitrógeno del anillo piridíni-
co; después de lo cual, si es necesario y/o se desea en ca-
5 da caso, se realizan cualesquiera de las siguientes reaccio-
nes, en cualquier orden de sucesión apropiado: i) conver-
sión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^3 deseado, ii) reduc-
ción de un compuesto, en el que B es $>S \rightarrow O$ para formar
un compuesto en el que B es $>S$, iii) conversión de un gru-
10 po carboxilo en una sal no tóxica o en una función éster me-
tabólicamente lábil y no tóxica, iv) oxidación de un com-
puesto, en el que B es $>S$ para formar un compuesto, en el
que B es $>S \rightarrow O$; y v) separación de cualesquiera grupos
de bloqueo del carboxilo y/o protectores del N.

15 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, caracterizado porque se recupera un compuesto de
la fórmula (I), en el que Y[⊕] representa un grupo 1-metilpi-
ridinio unido al carbono.

20 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, caracterizado porque se recupera un compuesto de
la fórmula (I), en el que Y[⊕] representa un grupo 1-alcohi-
lo de 1 a 4 carbonos-piridinio unido al átomo de azufre ad-
yacente en la posición 2 ó 4 del anillo piridínico.

25 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, caracterizado porque se recupera (6R,7R)-7-
-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-carboximetoxiimino]acetami-
do]-3-(1-metilpiridinio-2-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxila-
to o una sal no tóxica del mismo.

30 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, caracterizado porque se recupera (6R,7R)-7-

1 -[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(carboximetoxiimino)acetamido]-3-(1-metilpiridinio-4-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxilato o una sal no tóxica del mismo.

5 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se recupera 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(carboximetoxiimino)acetamido]-3-(1-metilpiridinio-4-il-tiometil)cef-3-em-4-carboxilato.

10 7ª.- Un procedimiento para la preparación de antibióticos de cefalosporina.

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

Esta memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 13. FEB. 1980

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.



20

25

27129

F C M