

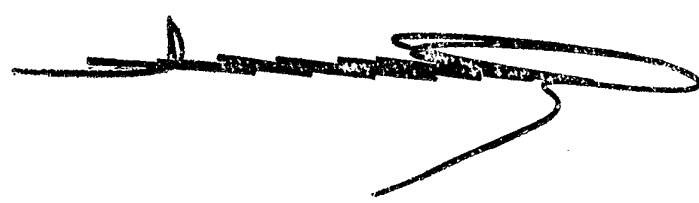
~~_____~~

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Friedhelm Adam, Dr. Walter Dürckheimer, Dr. Gerd Fischer, Dr. Burfhard Mencke, Hubert Seliger, Dr. Dieter Isert, Dr. Norbert Klesel e Prof. Dr. Gerhard Seibert residentes na Alemanha Ocidental) para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA CEFALOSPORINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a novos derivados de cefalosporina que são especialmente apropriados para a administração por via oral, a um processo para a sua preparação e às composições farmacêuticas que contêm esses compostos.

Não obstante se terem desenvolvido muitas cefalosporinas clinicamente relevantes com um largo espectro antibacteriano, elas em si, na maior parte das vezes, só são apropriadas para administração por via parentérica, porque por administração por via oral, se for a mais importante, apenas são resorvidas de maneira muito insuficiente. Em muitos ca-



sos, no entanto, é desejável administrar aos pacientes anti-
bióticos fortemente activos sob a forma oral.

Os antibióticos da cefalosporina até agora conhecidos não satisfazem todos os requisitos que são impostos a um tal medicamento, nomeadamente uma elevada actividade antibacteriana contra microorganismos gram-positivos (em especial estafilacocos) e gram-negativos e, simultaneamente, uma boa ressonção no canal estômago/intestinos.

Em alguns casos, consegue-se aumentar a ressonção de uma cefalosporina no canal gastrintestinal por esterificação de um grupo carboxilo na posição 4. Como os ésteres de cefalosporina, em geral, per se, não possuem actividade antibiótica, o componente de éster deve escolher-se de tal maneira que o éster, depois da ressonção, seja de composto pelas enzimas corporais, como esterases, de maneira rápida e completa, com obtenção de cefalosporina com grupos carboxilo livres.

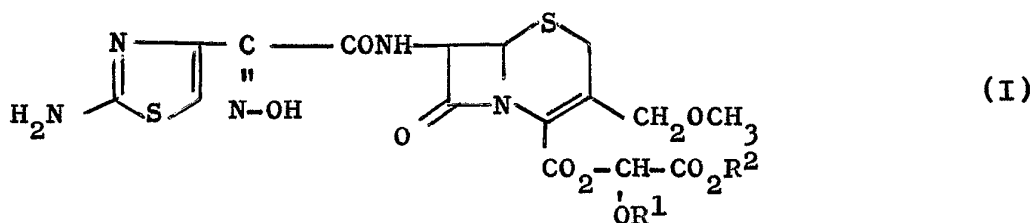
A extensão da ressonção entérica das cefalosporinas é dependente em larga escala da estrutura química da cefalosporina e dos respectivos componentes de éster. Apenas pequenas variações estruturais na cadeia de base da cefalosporina ou do componente de éster podem influenciar a ressonção. A descoberta de componentes apropriados é completamente empírica.

Assim, por exemplo, a introdução de um substituinte ácido na cadeia lateral 7 beta de amino-tiazolil-cefalosporina, como por exemplo na cefixima, origina um composto entérico ressonável enquanto compostos com cadeias laterais neutras, como por exemplo na cefuroxima, apenas são ressonadas entericamente sob a forma de ésteres. A proporcionalidade dose/actividade não é muitas vezes linear e o teor terapêutico obtido no sangue não é suficiente. Outros ésteres da série das amino-tiazolil-cefalosporinas são mencionados, por exemplo na memória descritiva das patentes de invenção europeias

EP-PS 29 557, 34 536, 49 119 e 134 420.

A Requerente descobriu agora, por ensaios sistematicamente realizados in vivo, em diferentes espécies de animais, um grupo apertado de ésteres de ácidos cef-3-em-4-carboxílicos administrados por via oral que possuem uma estabilidade química suficiente e são ressorvidos por falta de solubilidade em lípidos e água rapidamente e são ressorvidos em medida terapêuticamente assinalável no canal intestinos/estômago.

São objecto da presente invenção ésteres de ácidos cefem-carboxílicos de fórmula geral I



na qual R^1 e R^2 têm as significações de alquilo em C_1-C_6 e o grupo HO está na posição sin, assim como os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis.

As significações preferidas para R^1 e R^2 são:

R^1 = alquilo em C_1-C_4 , como por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundário, de preferência metilo ou etilo e, em especial, etilo;

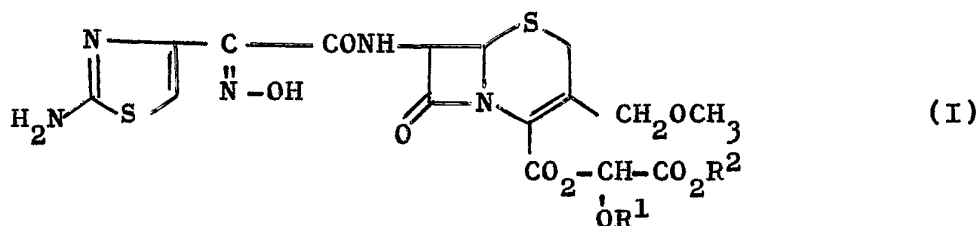
R^2 = alquilo em C_1-C_4 , como por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundário, de preferência metilo ou etilo e, em especial, etilo.

Como sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, interessam os sais conhecidos como anti-bióticos de cefalosporina, como por exemplo o cloridrato, sulfato, maleato, citrato, acetato ou formiato. A sua preparação realiza-se de acordo com uma maneira de proceder em si conhecida,

por reacção dos componentes no seio de um dissolvente aquoso ou orgânico ou de uma mistura de dissolventes apropriados.

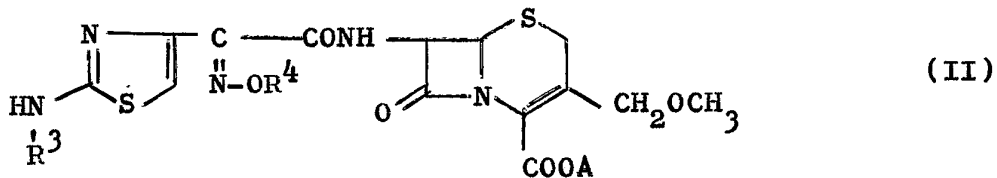
Os compostos de fórmula geral I possuem no agrupamento de éster um centro quiral. Mediante utilização de compostos racémicos de fórmula geral III, os ésteres de ácido cefem-carboxílico de fórmula geral I são obtidos sob a forma de uma mistura de dois diastereómeros que se podem separar depois de acordo com métodos conhecidos, nos dois componentes individuais.

É ainda objecto da presente invenção um processo para a preparação de ésteres de ácido cefem-carboxílico da fórmula geral I



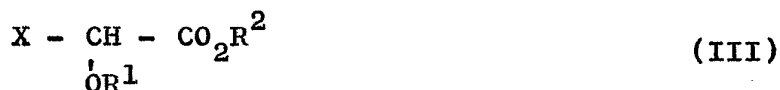
na qual R^1 e R^2 possuem as significações de alquilo em C_1-C_6 e o grupo HO está na posição sin, assim como dos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, caracterizado pelo facto de

a) se fazer reagir um composto de fórmula geral II

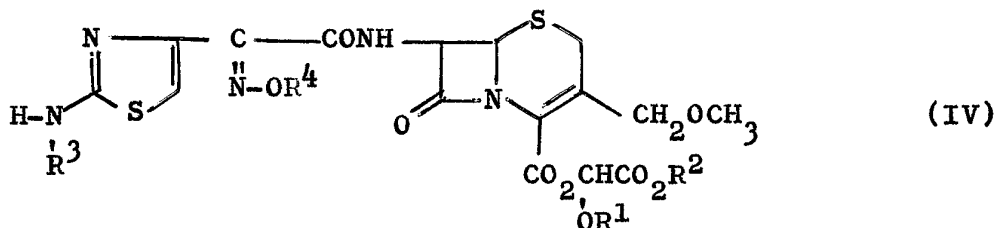


na qual R^3 significa um grupo de protecção do radical amino, R^4 significa um grupo facilmente eliminável e A significa um catião,

com um composto de fórmula geral III

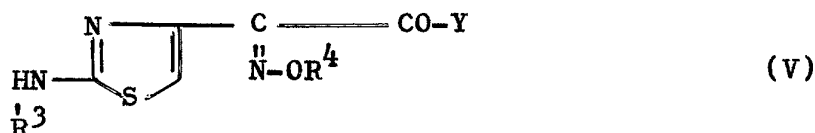


na qual R^1 e R^2 possuem as significações acima referidas e X significa um grupo de saída, de modo a obter-se um éster de fórmula geral IV

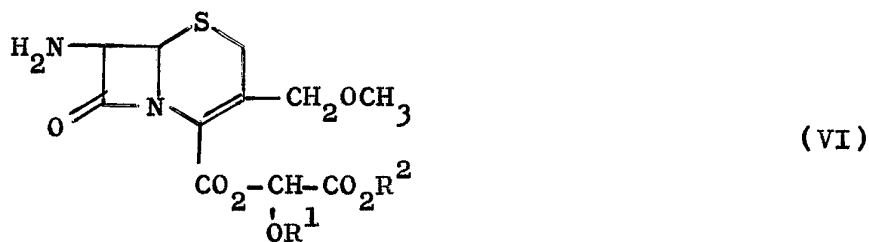


e se eliminarem os grupos R^3 e R^4 de acordo com uma maneira de proceder em si conhecida ou

b) se fazer reagir um composto de fórmula geral V

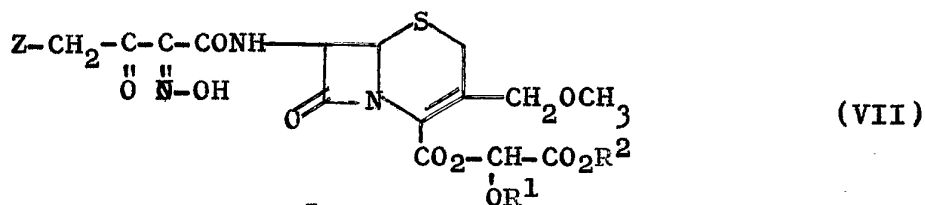


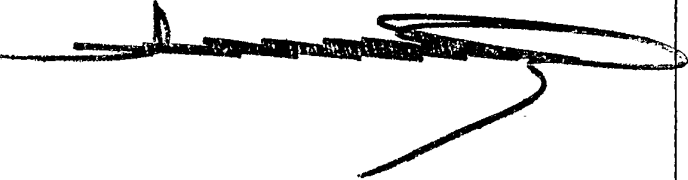
na qual R^3 e R^4 possuem as significações anteriormente mencionadas e Y significa um grupo de activação, com um composto de fórmula geral VI



na qual R^1 e R^2 possuem as significações acima referidas, ou com um sal deste composto, de modo a obter-se um composto de fórmula geral IV e os grupos R^3 e R^4 serem eliminados procedendo de acordo com uma maneira em si conhecida ou

c) fazer-se reagir um composto da fórmula geral VII





na qual Z significa halogênio e R^1 e R^2 possuem as significações anteriormente referidas, com tio-ureia, de maneira a obterem-se compostos da fórmula geral I e, caso assim se pretenda, se transformarem os compostos assim obtidos nos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis.

Nas fórmulas gerais II, IV e V, R^3 significa um grupo de proteção do radical amino conhecido na química dos peptídeos e das cefalosporinas, de preferência formilo, clo-ro-acetilo, bromo-acetilo, tricloro-acetilo, benziloxicarboni-lo, terc.-butoxi-carbonilo, tritilo ou metoxi-tritilo e R^4 si-gnifica igualmente um grupo facilmente eliminável conhecido da química dos peptídeos e das cefalosporinas, de preferência benzidrilo, tritilo, tetra-hidropirani-lo ou 1-metoxi-1-metil-etilo.

De maneira especialmente preferida, R^3 é triti-lo e 1-metoxi-1-metil-etilo.

Na fórmula III, X tem a significação de um gru-po de saída geralmente conhecido para a esterificação, como por exemplo cloro, bromo, iodo, fenil-sulfoniloxi, p-tolueno-sulfoniloxi ou metil-sulfoniloxi, de preferência cloro, bro-mo ou iodo, de maneira especial iodo.

Como bases, que servem para o fornecimento do catião A para ser inserido na fórmula geral II, podem mencio-nar-se, por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogeno-carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potás-sio, bases de aminas alquiladas eventualmente substituídas, como por exemplo trimetilamina, trietilamina, di-isopropilami-na, etil-di-isopropilamina, N-N-dimetil-anilina, N,N-dimetil-benzilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,8-dia-zabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), piridina, picolina ou 2,6-dimetil-piridina. As bases preferidas são hidrogenocarbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, carbonato de sô-dio ou carbonato de potássio, trietilamina, N,N-dimetil-anili-na, DBN ou DBU.

~~CONFIDENTIAL~~

Por reacção dos ácidos carboxílicos livres com estas bases, obtêm-se os sais da fórmula geral II, em que A significa um catião, como por exemplo sódio ou potássio, mas também magnésio ou cálcio ou um ião amónio alquilado eventualmente substituído, como por exemplo amónio, trietilamónio, trimetilamónio, tetrabutylamónio, di-isopropilamónio, etil-di-isopropilamónio, diazabicyclo [0,3,4]nonênio ou diazabicyclo [0,4,5]undecênio. As significações preferidas de A são sódio, potássio, trietilamónio, N,N-dimetil-anilínio, assim como o ião BDN e DBU.


Nos compostos de fórmula VII, Z significa um átomo de halogéneo, de preferência bromo ou cloro.

A reacção dos compostos de fórmula II com os compostos de fórmula III pode realizar-se no seio de um dissolvente orgânico, a cerca de -20 até cerca de +50°C, de preferência a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente.

Como dissolventes, podem servir por exemplo, cetonas, como por exemplo acetona ou metil-etil-cetona, N,N-dimetil-formamida (DMF), N,N-dimetil-acetamida (DMA), N-metil-pirrolidona ou sulfóxido de dimetilo (DMSO). São preferidas DMF, DMA, N-metil-pirrolidona e DMSO. É especialmente preferida a DMF.

A eliminação dos grupos R⁴ e R⁵ dos compostos da fórmula IV assim obtidos realiza-se de acordo com uma maneira de proceder em si conhecida da química dos péptidos e das cefalosporinas, por exemplo com ácido trifluor-acético, ácido clorídrico diluído, de preferência com ácido fórmico sob adição de uma pequena quantidade de água.

Se se fizer reagir um composto de fórmula V com um composto de fórmula VI, então Y significa um grupo que activa o grupo carboxilo, como se sabe das correspondentes reac



ções da química dos péptidos e da cefalosporina, por exemplo um halogeneto, de preferência cloreto, um grupo éster de acti-
vação, por exemplo com l-hidroxi-benzotriazol, N-hidroxi-suc-
cinimida ou um anidrido misto, por exemplo com ácido benzeno-
-sulfônico ou tolueno-sulfônico. A activação do grupo carboxi-
lo é também possível procedendo de acordo com a maneira de pro-
ceder conhecida da literatura, mediante a adição de um agente
de condensação, como por exemplo uma carbo-di-imida.

O composto da fórmula geral VI pode empregar-
-se tal e qual ou sob a forma de um sal, por exemplo dos tosi-
lato, cloridrato ou iodidrato, em que a utilização de sais
cristalinos pode ser vantajosa relativamente à pureza dos pro-
dutos finais.

A reacção de compostos de fórmula V com os com-
postos de fórmula VI pode realizar-se no seio de um dissolven-
te orgânico, como por exemplo cloreto de metileno, clorofór-
mio, acetona, metil-etil-cetona, dimetil-formamida, dimetil-
-acetamida ou água ou também em misturas destes dissolventes.

A reacção de acilação pode realizar-se, conve-
nientemente, a temperaturas compreendidas entre cerca de -50
e cerca de +50°C, de preferência entre -40 e +30°C, caso se
pretenda em presença de uma base, como por exemplo trietilami-
na ou piridina. A adição da base serve para ligar os componen-
tes ácidos que se libertam durante a condensação.

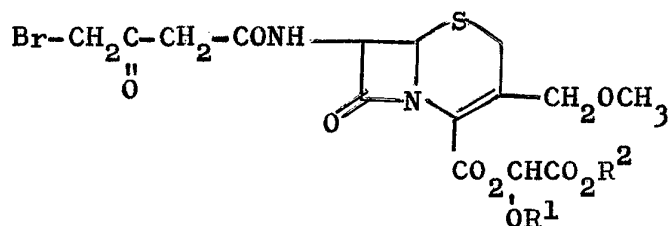
A reacção de fechamento do anel de compostos
de fórmula geral VII com tio-ureia pode realizar-se de acordo
com processos em si conhecidos, como por exemplo os descritos
na patente de invenção europeia EP-PS 134 420. No entanto, já
tem lugar a temperaturas de cerca de 0 a 30°C, de preferência
a 5°C, no seio de dissolventes orgânicos, de preferência no
seio de dissolventes apróticos polares, como por exemplo dime-
til-formamida, dimetil-acetamida, acetonitrilo ou acetona.

~~CONFIDENTIAL~~

A preparação dos compostos de partida de fórmula geral III realiza-se de acordo com a maneira de proceder conhecida da literatura ou análoga e é descrita em *Chemische Ber.*, 44, página 3211, a preparação dos compostos de partida de fórmula geral II na memória descritiva da patente de invenção europeia EP-PS 34 536.

A preparação dos compostos de partida de fórmula geral V com o grupo carboxilo activado realiza-se de acordo com uma maneira de proceder conhecida da literatura, a mesma maneira de proceder de esterificação que origina os compostos da fórmula VI como se descreveu para a preparação dos ésteres da fórmula geral IV.

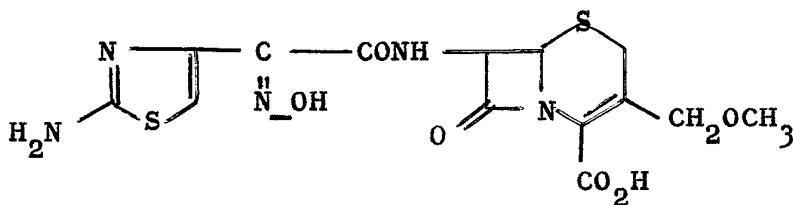
Os compostos da fórmula geral VII podem preparar-se de acordo com maneiras de proceder em si conhecidas. Por exemplo, pode fazer-se reagir (veja-se memória descritiva da patente de invenção europeia número EP-PS 134 420) diceteno com bromo e o produto intermediário assim obtido faz-se reagir em seguida com um composto de fórmula geral VI, obtendo-se um pré-produto da fórmula



que, em seguida, é transformado por nitroação (veja-se igualmente a patente de invenção europeia EP-PS 134 420) num composto da fórmula geral VII.

Os ésteres de ácido cef-3-em-4-carboxílico de fórmula geral I possuem uma série de propriedades físico-químicas e biológicas que os torna antibióticos de cefalosporina valiosos para administração por via oral. Eles são compostos estáveis, incolores e solúveis em dissolventes orgânicos correntes, que são ressorvidos nos intestinos e depois da ressor

ção nos intestinos se decompõem rapidamente com obtenção do derivado da cefalosporina antibioticamente activo de fórmula



e é extraordinariamente interessante para o tratamento de doenças provocadas por infecções bacterianas, como por exemplo a infecção das vias respiratórias ou do canal urogenital.

Os compostos de acordo com a presente invenção são administrados por via oral, sob a forma de composições farmacêuticas correntes, como por exemplo, cápsulas, comprimidos, pós, xaropes ou suspensões. A dose depende da idade, dos sintomas e do peso corporal dos pacientes, assim como também da duração do tratamento. Em geral, no entanto, fica compreendida entre cerca de 0,2 gramas e cerca de 5 gramas diariamente, de preferência entre cerca de 0,5 gramas e cerca de 3 gramas diariamente. Os compostos são administrados, de preferência, em doses subdivididas, por exemplo por duas a quatro vezes por dia, em que a dose individual pode conter, por exemplo, entre 50 e 1000 miligramas de substância activa.

As composições para administração por via oral podem conter as substâncias veiculares e/ou diluentes usuais. Assim, por exemplo, para cápsulas ou comprimidos, interessam agentes ligantes, como por exemplo gelatina, sorbitol, polivinil-pirrolidona ou carboximetil-celulose, agentes diluentes, como por exemplo lactose, açúcar, amido, fosfato de cálcio ou polietilenoglicol, substâncias lubrificantes como talco ou estearato de magnésio; para as composições líquidas interessam, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, xaropes ou outras formas de administração conhecidas.

Os seguintes Exemplos servem para melhor escla

recimento da presente invenção sem, no entanto, a limitarem. Nos exemplos, em conformidade com a literatura, a indicação "Z" é idêntica à posição "sin".

A. Preparação de Substâncias de Partida

Exemplo de Preparação 1

Cloro-metoxi-acetato de metilo

Despejaram-se 21 gramas de pentacloreto de fósforo (100 milimoles) em 13,4 gramas (100 milimoles) de dimetoxi-acetato de metilo e agitou-se. Depois de quatro horas, o pentacloreto de fósforo está completamente solubilizado mediante ligeiro aquecimento. Em seguida aqueceu-se lentamente até 140°C e manteve-se a solução ainda a esta temperatura durante uma hora. Em seguida destilou-se fraccionadamente o resíduo em vácuo.

Ponto de ebulição (22): 75-77°C; rendimento: 9,5 gramas.

Exemplo de Preparação 2

Cloro-etoxi-acetato de etilo

Despejaram-se 21 gramas de pentacloreto de fósforo (100 mM) sobre 18 gramas (100 mM) do dietoxi-acetato de etilo. Depois de quatro horas, o pentacloreto de fósforo está completamente solubilizado sob ligeiro aquecimento. Em seguida aqueceu-se pouco a pouco até 140°C e manteve-se a solução a esta temperatura até terminar a libertação de gases (Cloro de etilo). Em seguida destilou-se fraccionadamente o resíduo em vácuo.

Ponto de ebulição (12): 80-81°C; rendimento 11,5 gramas.

Exemplo de Preparação 3

Cloro-n-propoxi-acetato de n-propilo

Operação 1

Di-n-propoxi-acetato de n-propilo

Aqueceu-se a refluxo durante trinta minutos uma solução de 52,5 gramas (0,57 moles) de ácido glioxílico hidratado e 338 gramas (1,78 moles) de ortoformiato de tri-n-propilo a que se adicionaram 1,7 gramas de ácido p-tolueno-sulfônico e, em seguida, destilou-se 197 gramas de uma mistura constituída por n-propanol e formiato de n-propilo. Destilou-se o resíduo através de uma coluna.

Rendimento: 76 gramas (61%); ponto de ebulição 21 = 126-128°C.

Operação 2

Cloro-n-propoxi-acetato de n-propilo

Adicionaram-se 76 gramas (0,35 moles) de di-n-propoxi-acetato de n-propilo a 72,5 gramas (0,35 moles) de pentacloreto de fósforo e aqueceu-se lentamente até 60°C. A mistura solubiliza-se. Depois de se aquecer durante trinta minutos a refluxo, destilou-se fraccionadamente em vácuo.

Rendimento: 59,4 gramas (88%) ; ponto de ebulição 23 = 115 - 117°C.

$C_8H_{15}ClO_3$ (194,7)

Valores calculados : C 49,35% H 7,8%; Cl 18,25%

Valores determinados : C 49,6%; H 7,9%; Cl 17,8%

Exemplo de Preparação 4

Cloro-n-butoxi-acetato de n-butilo

Operação 1

Di-butoxi-acetato de n-butilo

Dissolveram-se 61 gramas (0,66 moles) de ácido

glio-xílico hidratado em 480 gramas (1,07 moles) de ortoformiato de tri-n-butilo, adicionam-se 2 gramas de ácido p-tolueno-sulfônico e aquece-se a mistura a refluxo durante trinta minutos. Uma destilação fraccionada subsequente originou o composto indicado em título pretendido.

Rendimento: 70,3 gramas (41%) (ponto de ebulição 0,09 = 90 - 92°C).

Operação 2

Cloro-n-butoxi-acetato de n-butilo

Adicionaram-se gota a gota 70,3 gramas (0,27 moles) de di-n-butoxi-acetato de n-butilo a 56,1 gramas (0,27 moles) de pentacloreto de fósforo e aquece-se lentamente sob agitação. Depois de trinta minutos de aquecimento a refluxo, destilou-se fraccionadamente em vácuo. Obtém-se o composto pretendido indicado em título.

Rendimento: 46,2 gramas (77%) (ponto de ebulição 24 = 145 - 147°C).

$C_{10}H_{19}ClO_3$ (222,7)

Valores calculados : C 53,9%; H 8,6%; Cl 15,95%

Valores determinados: C 54,2%; H 8,7%; Cl 15,3 %.

Exemplo de Preparação 5

Ácido 7- γ -(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritil-oximino-acetamido-7-3-(metoximetil)-3-cefem-4-carboxílico

Operação 1

Cloridrato do ácido 2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloximino-acético

Dissolvem-se 46,5 gramas (60 milimoles) de sal de trietilamônio do ácido 2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-

~~SECRET~~

-tritoloximino-acético em 400 ml de cloreto de metileno isento de água e arrefece-se a -70° C. Adiciona-se uma solução de 12,3 gramas (60 milimoles) de pentacloreto de fósforo no seio de 200 ml de cloreto de metileno isento de água de maneira que a temperatura não suba acima de -60° C. Em seguida, agitou-se durante mais uma hora a esta temperatura e concentrou-se a solução em vácuo. Adicionaram-se ainda por duas vezes 100 ml de cloreto de metileno de cada vez e evaporou-se até à secura. O composto indicado em título foi empregado na segunda fase do processo preparativo sem sofrer qualquer purificação.

Operação 2

Ácido 7- $\frac{1}{2}$ -(2-tritolamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritol-oximino-acetamido-7-3-(metoximetil)-3-cefem-4-carboxílico

Adicionou-se gota a gota uma solução do produto da Operação 1 no seio de 50 ml de cloreto de metileno e 400 ml de acetona a uma solução arrefecida a 0° C de 18 gramas de ácido 7-amino-3-metoximetil-cef-3-em-4-carboxílico em 400 ml de acetona/água (1:1) a que se adicionaram previamente 5,6 gramas (66 milimoles) de hidrogenocarbonato de sódio e 18 ml (132 milimoles) de trietilamina. Depois de se agitar a 0° C durante duas horas, regulou-se a pH 4 com ácido clorídrico 1N e extraiu-se com uma quantidade dupla de acetato de etilo. Em seguida separaram-se as fases e extraiu-se a solução orgânica com solução de hidrogeno-sulfato de potássio a 5%. Depois de se secar sobre sulfato de magnésio, concentrou-se até à secura, dissolveu-se o resíduo em 150 ml de cloreto de metileno e, sob intensa agitação, introduziu-se gota a gota em 1,8 litros de éter di-isopropílico. Depois de se separar por filtração sob sucção, obtiveram-se 45,7 gramas (85%) do composto indicado em título.

B. Exemplos de Realização

Exemplo 1

~~SECRET~~

Éster de metoxi-metoxi-carbonil-metilo do ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroximino-acetamido7-3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico

A uma solução de 6 gramas (6,7 milimoles) de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritil-oxima-acetamido7-3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico em 150 ml de dimetil-formamida isenta de água, adicionaram-se 460 mg (3,3 milimoles) de carbonato de potássio e agitou-se durante uma hora à temperatura ambiente. Em seguida arrefeceu-se a 0°C e misturou-se com 1 grama (7,5 milimoles) de cloro-metoxi-acetato de metilo e agitou-se em seguida durante três horas. Depois eliminou-se dissolvente em vácuo e distribuiu-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio. Obtiveram-se 7 gramas de produto bruto que se purificou por cromatografia rápida SiO₂; tolueno/acetato de etilo: 4 + 1). Obtiveram-se 3,1 gramas de uma mistura dos dois diastereómeros.

Dissolveram-se 3 gramas da mistura dos diastereómeros em 50 ml de ácido fórmico e misturou-se com 10 ml de água. Depois de uma hora, separou-se por filtração sob sucção o trifenil-carbinol que precipitou, concentrou-se o filtrado até à secura, retomou-se o resíduo com tolueno e eliminou-se de novo o dissolvente. O produto foi seguidamente agitado com éter di-isopropílico.

Rendimento: 1,15 gramas do composto indicado em título, sob a forma de mistura dos dois diastereómeros.

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (270 MHz, DMSO-d₆):

δ 3,23 (3H, s, OCH₃); 3,57 (2H, m, SCH₂); 3,52 e 3,55 (3H, 2 x s, CHOCH₃); 4,18 e 4,22 (2H, 2 x s, CH₂OCH₃); 5,23 (1H, dd, 6-H); 5,85 (1H, m, 7-H); 6,05 e 6,13 (1H, 2 x s, CH-OCH₃); 6,65 (1H, s, tiazol-H); 7,1 (2H, largo s, NH₂); 9,45 (1H, d, NH); 11,3 (1H, s, oxima-H).

Exemplo 2

Êster de etoxi-etoxi-carbonil-metilo do ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-
-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroximino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(metoxi-metil)-
-3-cefem-4-carboxílico

A uma solução de 6 gramas (6,7 milimoles) de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritil-oximino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico em 150 ml de dimetil-formamida isenta de água, adicionaram-se 536 mg (3,9 milimoles) de carbonato de potássio e agitou-se à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida, arrefeceu-se a 0° C e misturou-se com 1,3 gramas (8 milimoles) de cloro-etoxi-acetato de etilo e, em seguida, agitou-se durante quatro horas. Depois de se eliminar o dissolvente em vácuo, distribuíram-se entre ácido acético e água e secaram-se as fases orgânicas sobre sulfato de magnésio. Obtiveram-se 8,2 gramas de produto bruto que se purificaram por cromatografia rápida (SiO₂; tolueno/acetato de etilo; 4 + 1). Dissolveram-se 3,75 gramas de mistura de diastereômeros assim obtidos em 50 ml de ácido fórmico e misturou-se com 14 ml de água. Separou-se por filtração sob sucção depois de quarenta e cinco minutos o trifenil-carbinol que precipitou ao fim de curto intervalo de tempo, concentrou-se o filtrado até à secura, retomou-se o resíduo com tolueno e eliminou-se de novo o dissolvente.

Rendimento: 1,4 gramas do composto indicado em título, sob a forma da mistura dos dois diastereômeros.

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (270MHz, DMSO-d₆):

δ 1,12 - 1,28 (6H, m, 2 x CH₃);
3,23 (3H, s, OCH₃); 3,47 (2H, m, SCH₂); 3,65 - 3,92
(2H, m, CO₂CH₂CH₃); 4,2 (4H, m, CH₂OCH₃ e OCH₂CH₃);
5,23 (1H, dd, 6-H); 5,85 (1H, m, 7-H); 6,03 e 6,17
(1H, s, CH-OEt); 6,65 (1H, s, tiazol-H); 7,1 (2H,
largo s, NH₂); 9,47 (1H, d, NH); 11,3 (1H, s, ôxima-H).

Exemplo 3

Êster de propoxi-propoxi-carbonil-metilo do ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroximino-acetamido-7-3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico

A uma solução de 12 gramas (13,4 milimoles) de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritil-oximino-acetamido-7-3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico no seio de 300 ml de dimetil-formamida isenta de água, adicionaram-se 920 mg (6,6 milimoles) de carbonato de potássio e agitou-se à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida arrefeceu-se até 0°C, misturou-se com 3,1 gramas (16 milimoles) de clo-ro-n-propoxi-acetato de n-propilo e agitou-se depois durante três horas. Depois de se eliminar o dissolvente em vácuo, distribuiu-se entre acetato de etilo e água e secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio. Obtiveram-se 14,8 gramas de produto bruto que após cromatografia rápida (SiO₂; tolueno/acetato de etilo: 4 + 1) originou 5,6 gramas de éter sob a forma de uma mistura de diastereómeros. Mediante nova cromatografia (tolueno/acetato de etilo: 3 + 1), obtiveram-se 3,8 gramas de uma mistura dos dois diastereómeros. Dissolve-se o produto em 50 ml de ácido fórmico, mistura-se com 12,5 ml de água e agita-se à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida separou-se por filtração sob sucção o trifenil-carbinol formado, retomou-se o resíduo em tolueno, destilou-se de novo o dissolvente e triturou-se com éter di-isopropílico. Obtiveram-se 1,5 gramas do composto indicado em título pretendido sob a forma de uma mistura dos dois diastereómeros.

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (270 MHz, DMSO-d₆):

δ = 0,87 (6H, t, 2 x CH₃); 1,6 (4H, m, OCH₂CH₃); 3,22 (3H, s, OCH₃); 3,48 - 3,82 (4H, m, CO₂CH₂- e SCH₂); 4,15 (4H, m, CH₂OCH₃ e CHOCH₂-); 5,25 (1H, d, 6-H); 5,85 (1H, dd, 7-H); 6,05 (1H, s, CH-O prop.); 6,65 (1H, largo s, tiazol-H); 7,1 (2H, largo s, NH₂); 9,45 (1H, d, NH); 11,25 (1H, largo s, óxima-H).

Exemplo 4

Éster de butoxi-butoxi-carbonil-metilo do ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-ami-
notiazol-4-il)-2-(Z)-hidroximino-acetamido7-3-(metoxi-metil)-
-3-cefem-4-carboxílico

A uma solução de 6 gramas (6,7 milimoles) de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritil- δ xima-acetamido7-3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico em 150 ml de dimetil-formamida isenta se água adicionam-se 460 mg (3,3 milimoles) de carbonato de potássio e agita-se à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida arrefeceu-se em banho de gelo e adicionaram-se 1,8 gramas (8 milimoles) de cloro-n-butoxi-acetato de n-butilo. Depois de 3,5 horas a 90° C, eliminou-se o dissolvente em vácuo e retomou-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com água. Depois da secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio e da concentração até à secura, obtêm-se 10,1 gramas de um resíduo oleoso que se separou por cromatografia rápida (SiO₂; tolueno/acetato de etilo: 8 + 1). Obtiveram-se 3,2 gramas de um produto amorfo que se dissolveu em 50 ml de ácido fórmico e se misturou imediatamente com 12,5 ml de água. Depois de duas horas, filtrou-se sob sucção, concentrou-se até à secura e retomou-se duas vezes em tolueno e destilou-se de novo. Triturou-se o resíduo com éter di-isopropílico e separou-se por filtração sob sucção. Obtiveram-se 1,3 gramas do composto indicado em título sob a forma de pó amorfo e de mistura dos dois diastereómeros.

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (270 MHz, DMSO-d₆):

δ = 0,9 (6H, m, 2 x CH₃); 1,32 (4H, m, CH₂CH₃); 1,55 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₃); 3,2 (3H, s, OCH₃); 3,45 - 3,85 (4H, m, SCH₂ e CO₂CH₂-); 4,17 (4H, m, CH₂OCH₃ e CH-O-CH₂-); 5,25 (1H, dd, 6-H); 5,75 (1H, m, 7-H); 6,03 e 6,15 (1H, 2 x s, CH-OCH₂); 6,15 (1H, s, tiazol-H); 7,1 (2H, largo s, NH₂); 9,55 (1H, d, NH); 11,25 (1H, largo s, δ xima-H).

Exemplo 5

Êster de metoxi-metoxi-carbonil-metilo do ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroximino-acetamido-7-3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico

Produto Prévio

Anidrido do ácido p-tolueno-sulfônico e do ácido 2-(2-tritilamina-tiazol-4-il)-2-(Z)-(1-metil-1-metoxi)-etoxi-imino-acético

A uma suspensão de 6 gramas (10 milimoles) de sal de trietilamônio do ácido 2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-(1-metil-1-metoxi)-etoxi-imino-acético em 30 ml de acetona, adicionaram-se 2,1 gramas (11 milimoles) de cloreto de ácido p-tolueno-sulfônico e agitou-se à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Em seguida misturou-se com 40 ml de éter dietílico, arrefeceu-se a -10°C e, em seguida, separou-se por filtração sob sucção. Lavou-se o produto ainda por três vezes com 20 ml de éter de cada vez e secou-se. Obtiveram-se 10 gramas de produto que consistia numa mistura do composto indicado em título com cloridrato de trietilamina.

Fase 1

Êster de metoxi-metoxi-carbonil-metilo do ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-(1-metil-1-metoxi)-etoxi-imino-acetamido-7-3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico

Suspendeu-se 0,73 gramas (3 milimoles) de ácido 7-amino-3-metoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico em 30 ml de cloreto de metileno e misturou-se com 0,37 ml (2,4 milimoles) de 1,8-diaza-biciclo-(5,4,0)-undec-7-eno (DBU) a 0°C . Atitou-se a solução assim obtida durante mais 30 minutos, em seguida adicionou-se gota a gota 0,4 gramas (3, milimoles) de clo-ro-metoxi-acetato de metilo (Exemplo de Preparação 1) e depois agitou-se a esta temperatura durante 30 minutos. Depois adi-

~~CONFIDENTIAL~~

cionaram-se 2,8 gramas (3 milimoles) da mistura de anidridos obtidos na fase prévia e manteve-se a solução a 0°C durante trinta minutos.

Depois de a reacção terminar, eliminou-se o dissolvente em vácuo e cromatografou-se o resíduo (SiO₂; tolueno/acetato de etilo: 1 + 1). Obtiveram-se 1,6 gramas (64%) do composto pretendido sob a forma de uma mistura dos dois diastereómeros.

Espectro de infravermelho (KBr): 3060 e 3020 (w, aromático), 1790 (s, beta-lactama), 1745 (s, carbonilo do grupo éster), 1590 (s, aromático), 700 (s, aromático) cm⁻¹.

Fase 2

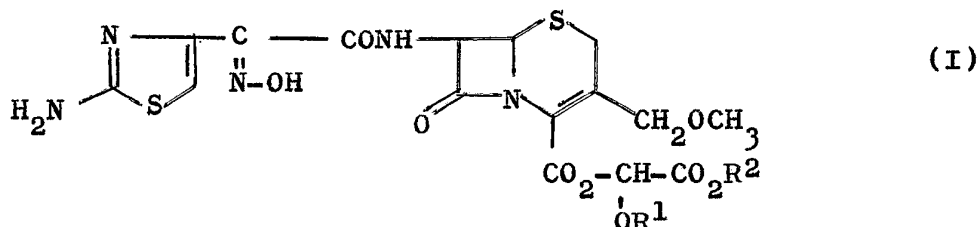
Éster de metoxi-metoxi-carbonil-metilo do ácido 7-√2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroximino-acetamido7-3-(metoxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico

Dissolveram-se 1,5 gramas (1,8 milimoles) do composto obtido na fase 1 em 25 ml de ácido fórmico e, em seguida, misturou-se com 5 ml de água. Depois de uma hora a 0°C, separou-se o trifenil-carbinol por filtração sob sucção e concentrou-se o filtrado em vácuo. Retomou-se o resíduo em 100 ml de tolueno e eliminou-se o dissolvente de novo em vácuo. Triturou-se o resíduo com éter diisopropílico e obtiveram-se 700 mg (77%) do composto indicado em título sob a forma de uma mistura dos dois diastereómeros que, em todas as suas propriedades, era idêntico ao produto preparado de acordo com o Exemplo 1.

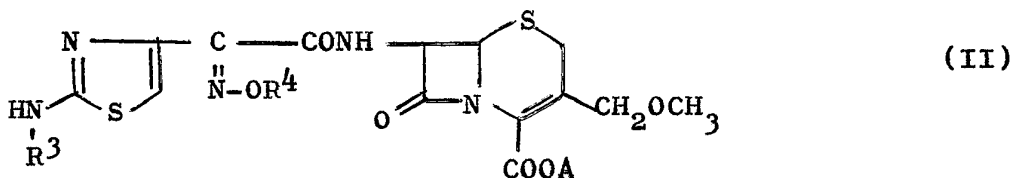
REIVINDICAÇÕES

- 1a -

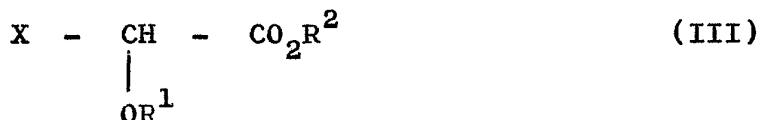
Processo para a preparação de derivados da cefalosporina, nomeadamente de ésteres de ácidos cefem-carboxílicos da fórmula geral I e dos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis



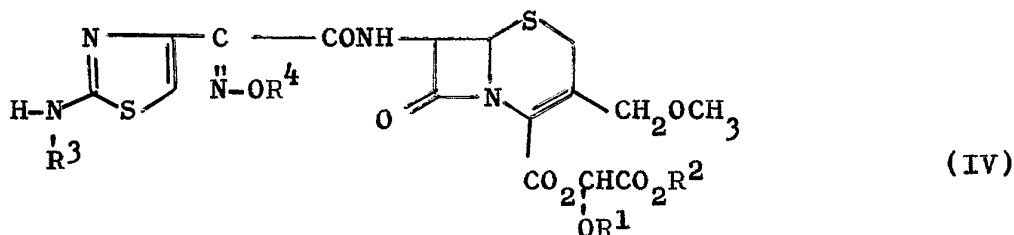
na qual R^1 e R^2 representam alquilo em C_1-C_4 e o grupo OH se encontra na posição *sin*, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula II



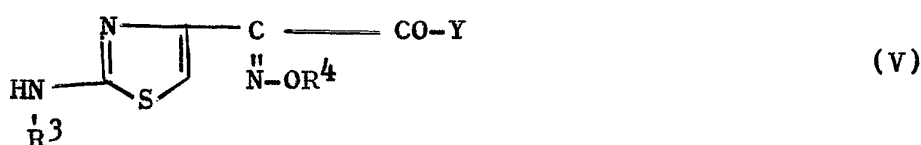
na qual R^3 significa um grupo de protecção do amino, R^4 representa um número facilmente eliminável e A significa um catião, com um composto da fórmula geral III



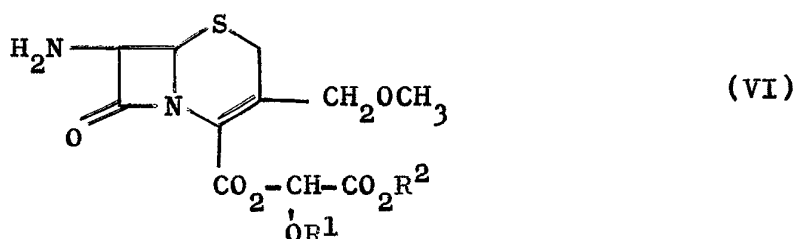
na qual R^1 e R^2 possuem as significações acima referidas e X significa um grupo facilmente eliminável, de maneira a obter-se o éster da fórmula geral IV



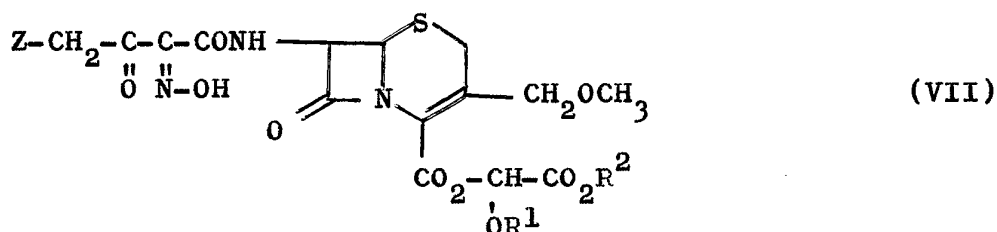
e se eliminarem os grupos R^3 e R^4 , ou se fazer reagir um composto da fórmula geral V



na qual R^3 e R^4 possuem as significações acima mencionadas e Y representa um grupo activante, com um composto da fórmula geral VI



na qual R^1 e R^2 possuem as significações acima citadas, ou com um sal deste composto, de maneira a obter-se um composto da fórmula geral IV e se eliminarem os grupos R^3 e R^4 , ou se fazer um composto da fórmula geral VII



na qual Z significa halogênio e R^1 e R^2 possuem as significações acima referidas, com tio-ureia de maneira a obter-se um composto da fórmula I e, caso assim se pretenda, se transformar o composto assim

obtido num seu sal de adiçãõ de ácido fisiologicamente aceitá
vel.

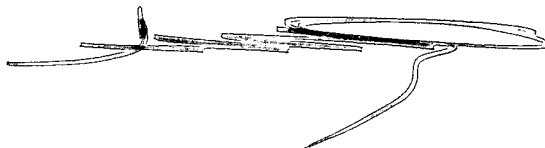
- 2ª -

Processo para a preparação de composições far-
macêuticas activas contra as infecções provocadas por bactê-
rias, caracterizado pelo facto de se incorporar um éster de
ácido cefem-carboxílico de fórmula geral I, quando preparado
de acordo com a reivindicaçãõ anterior, com as substâncias
veiculares ou os diluentes farmacêuticamente usuais e se con-
ferir à mistura uma forma de apresentaçãõ farmacêuticamente
apropriada.

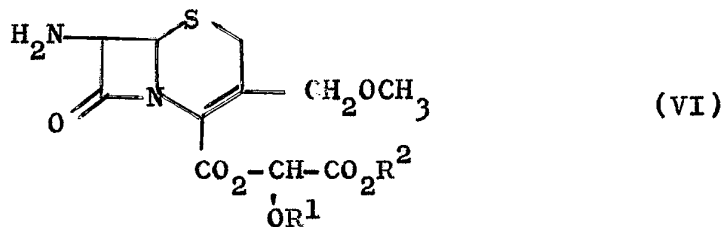
A requerente declara que o primeiro pedido
desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em
22 de Março de 1988, sob o nº P 38 09 561.0.

Lisboa, 21 de Março de 1989

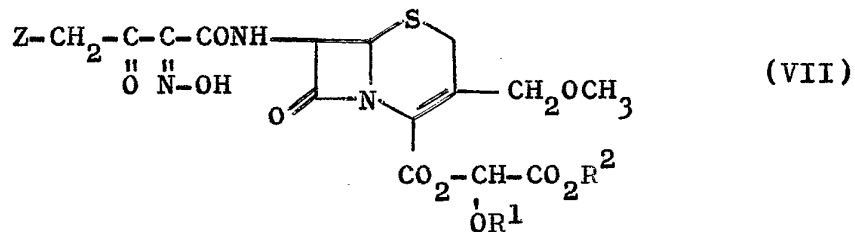
SECRETARIA DE ESTADO DE ECONOMIA E INDÚSTRIA



com um composto da fórmula geral VI



e se eliminarem os grupos de protecção,
ou por se fazer reagir um composto da fórmula geral VII



com tio-ureia

e, caso assim se pretenda, se transformar o composto de fórmula geral I assim obtido num seu sal de adição de ácido fisiologicamente aceitável.

Os compostos de fórmula I são apropriados para o tratamento de infecções provocadas por bactérias.