



401921



- 2 -

- en la que  $R_1$  significa un resto de aminopiridina y  $R_2$  es un resto heterocíclico, de carácter aromático, enlazado a través de un átomo de carbono con el azufre, conteniendo como mínimo 2 átomos de carbono y, además,
5. un heteroátomo del grupo nitrógeno, oxígeno y azufre, y sus ésteres y sales de éstos compuestos. El resto piridino contiene el grupo amino en la posición orto, meta o, preferentemente en la posición para. Puede llevar además ulteriores sustituyentes, ante todo grupos alquilo inferior, tales como, por ejemplo, restos metilo o etilo.
- 10.

- El resto heterocíclico  $R_2$  muestra 5 a 6, preferentemente 5 átomos de anillo, pero puede estar enlazado con un anillo bencénico unido por condensación. Ambos anillos pueden estar sustituidos por restos hidrocarburo alifáticos o aromáticos, especialmente restos de alquilo inferior con 1 a 5 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc.-butilo, restos de alcoxi inferior o alquiltio inferior con 1 - 5 átomos de carbono, especialmente
15. metiltio, restos cicloalquilo tales como cilopentilo, ciclohexilo o por restos arilo tales como fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo, por 1 ó varios grupos nitró o átomos de halógeno, o fenilo sustituido por alquilo inferior o grupos alcoxi inferior, o por tienilo
20. sin sustituir o sustituido, especialmente tienilo-(2),
- 25.

- 3 -  
401921



- 6 tienilo sustituido como indicado para el fenilo, 6 grupos amino, en caso dado mono- 6 disustituidos, por ejemplo, áctetilamino, terc.-butiloxicarbonilamino, terc.-amiloxicarbonilamino, sulfonilamino. Como ejemplos para el resto heterocíclico son de mencionar:
5. 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-triazol-2-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1-fenil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo,
10. 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-n-propil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-n-butil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-ciclopentil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo,
15. 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
20. 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-etil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-p-nitrofenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2[tienil-(2)]-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
25. tiatriazol-5-ilo, así como los restos correspondientes

401921

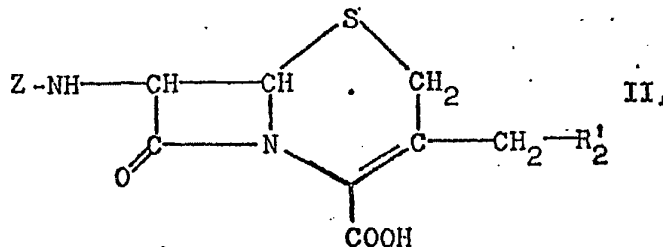


con 6 átomos de anillo.

Los nuevos compuestos muestran un efecto antibacterial especialmente bueno. Son activos tanto contra las bacterias gram-positivas como, ante todo, también contra las bacterias gram-negativas, por ejemplo,

5. contra *Staphylococcus aureus*, resistente a la penicilina, *Escherichia coli*, *Klesiella pneumoniae* y *Salmonella typhosa*, como se demuestra también en ensayos con animales, por ejemplo, con ratones. Se pueden emplear por lo tanto para combatir las infecciones que son provocadas por tales microorganismos, además como aditivos a los piensos, para la conservación de alimentos ó como medios de desinfección. Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula I, en los cuales  $R_1$  significa el resto para-aminopiridina y  $R_2$  un resto tetrazol-5-ilo ó 1,2,4- ó 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por metilo.

10. Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Así se obtienen, sí un compuesto de fórmula II

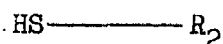


25.

401921



- en la que Z significa el resto acilo  $R_1\text{-CH}_2\text{-CO-}$ , en el cual  $R_1$  significa un resto aminopiridino en caso dado protegido por un grupo protector dissociable y donde  $R_2$  significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado,
5. especialmente esterificado, por ejemplo, un grupo hidroxil esterificado por un ácido mineral, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido yodhídrico ó fluorhídrico, especialmente ácido bromhídrico ó clorhídrico, ó por un ácido carboxílico, tal como un ácido alcanoinferior en caso dado sustituido, por ejemplo, por
10. halógeno, por ejemplo, ácido propiónico, ácido cloroacético, ante todo ácido acético, ó un ácido aril- ó arilalquilo inferior-carboxílico, por ejemplo, ácido benzóico, ácido fenilacético ó un éster ó una sal de éstos compuestos, se hace reaccionar con un tiol de fórmula Ib
- 15.



Ib,

- en la que  $R_2$  tiene el significado indicado para la
20. fórmula I, ó una sal metálica del mismo, ó un compuesto de fórmula II donde Z significa un grupo hidroxiacetilo esterificado, capaz de reacción y  $R_2$  significa  $S\text{-}R_2$ , ó una sal ó un éster de éstos compuestos, se hace reaccionar con una aminopiridina, en caso dado protegida
25. por un grupo protector dissociable, ó un compuesto de

401921



- fórmula II, donde Z significa hidrógeno y  $R_2'$  significa  $S-R_2$ , ó una sal ó un éster de éstos compuestos, se hace reaccionar con un agente acilante, que contiene el resto acilo Z, por ejemplo, con un compuesto de fórmula
5.  $R_1'-CH_2-COOH$ , en la que  $R_1'$  tiene el significado arriba indicado, ó un derivado de ácido reactivo del mismo; y en los compuestos obtenidos con grupo amino protegido se disocia el grupo protector; y, sí se desea, un grupo éster, en caso dado existente, se disocia y, sí se desea,
10. los compuestos obtenidos se transforman en sales de adición de ácido ó sales metálicas tales como las sales alcalinas ó alcalino-térreas, ó las sales con amoniaco ó bases orgánicas ó de las sales obtenidas se forman las sales internas.
15. Un grupo hidroxiacetilo esterificado, capaz de reacción, es ante todo un grupo hidroxiacetilo esterificado con ácidos inorgánicos fuertes, tales ácidos minerales, ó con ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, tales como ácido alquilo inferior- ó arilo-, por ejemplo,
20. ácidos toluenosulfónicos. Ante todo es un grupo hidroxiacetilo esterificado por hidrácidos halogenados, tales como ácido fluorhídrico, clorhídrico, yodhídrico ó, especialmente, bromhídrico.
25. Los compuestos empleados como productos de partida son conocidos y se pueden obtener según métodos

401921



- en sí conocidos. Los compuestos de fórmula II, donde  $R_2^1$  significa un grupo hidroxil esterificado, ante todo el grupo acetoxi, y Z significa un resto aminopiridinoacetilo, en caso dado protegido, y su obtención, están
5. descritos en la publicación de la solicitud de patente alemana DT 2 048 436 (Solicitud de patente suiza N<sup>o</sup> 15269/69, Case 4-6866). Sales del mismo son, por ejemplo, las sales con metales alcalinos o alcalino-térreos, o con cinc o con bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina,
10. diisopropilamina, etanolamina. Los compuestos de fórmula II, donde Z significa un grupo hidroxiacetilo esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, halogenoacetilo, especialmente bromoacetilo y  $R_2^1$  significa S- $R_2$ , se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido 7-amino-
15. cefaloesporánico (7-ACA), en igual forma que la indicada para el ácido 7-aminopiridinoacetil-aminocefaloesporánico, con un tiol o bien una sal del mismo, y el compuesto obtenido se sustituye entonces en el grupo 7-amino, por ejemplo, por un resto halogenoacetilo, especialmente bromoacetilo.
20. En lugar de 7-ACA se puede partir también de cefaloesporina C y después de la reacción con el tiol disociar el resto aminoadipóico, por ejemplo, por transformación en una halogenoimida, después iminoéter e hidrólisis del aminoéter, tal y
25. como se describe, por ejemplo, en las patentes francesas



401921

Nº 1 394 820 ó 95 581. Los compuestos de fórmula II, donde Z significa hidrógeno y  $R'_2$  significa S- $R_2$  se pueden obtener por las dos vías arriba indicadas.

5. Como sales metálicas de los tioles se emplean especialmente las sales de metal alcalino, tales como la sal sódica ó potásica. Las sales se obtienen, por ejemplo, por reacción del tiol, con carbonatos, bicarbonatos ó hidróxidos de los metales alcalinos.

10. Los grupos protectores para el grupo amino son aquellos que se pueden disociar fácilmente, por ejemplo, por solvólisis, tal como disociación con agua ó alcoholes, en caso dado en un medio debilmente básico (hasta un pH de 10) ó preferentemente ácido, ó por fotólisis.

15. El grupo amino se puede proteger, por ejemplo, por grupos acilo fácilmente dissociables, especialmente por los grupos acilo que se derivan del ácido carbónico. Restos de ésta clase dissociables bajo condiciones ácidas, por ejemplo, al tratar con un ácido carboxílico orgánico fuerte, tal como un ácido halogeno-alcano inferior carboxílico, en primer lugar ácido trifluoracético, son, por ejemplo, los restos carbo-alcoxi inferior, en caso dado sustituidos ante todo los grupos carbo-alcoxi inferior poliramificados en la posición  $\alpha$  ó los grupos carbo-alcoxi inferior que en la posición  $\alpha$  llevan sustituyentes cíclicos de caracter aromático, tales como

20.

25.

401921



- 9 -

- grupos aromáticos, por ejemplo, restos fenilo, así como restos bifenililo, por ejemplo, 4-bifenililo o grupos heterocíclicos de carácter aromáticos, por ejemplo, 2-furilo, especialmente el resto carbo-terc.-
5. butiloxi, así como el resto carbo-terc.-pentiloxi, el resto carbo-difenilmetoxi, el resto carbo-2-(4-bifenilil)-2-propiloxi, el resto carbo-1,1-difeniletoxi o el resto carbo-2-furfuriloxi, así como los restos carbo-cicloalcoxi, en los cuales cicloalquilo significa preferentemente un grupo cicloalquilo policíclico, especialmente el
10. resto carboadamantiloxi.

- Los grupos carbo-alcoxi inferior, en los cuales el resto alquilo inferior, especialmente el resto metilo, en la posición  $\alpha$  contiene 1 ó 2 grupos fenilo sustituidos por alcoxi inferior, ante todo metoxi y/o nitro,
15. por ejemplo, m-metoxibencilo, 3,5-dimetoxi-bencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitro-bencilo, di-(para-metoxifenil)-metilo,  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -(3,4-dimetoxi-6-nitrofenil)-metilo,  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -(3,4-dimetoxi-6-nitrofenil)-metilo se pueden
20. disociar también fotolíticamente, por ejemplo, al irradiar con luz ultravioleta, preferentemente mediante una lámpara de vapor de mercurio de alta presión, en forma en sí conocida.

- Ulteriores grupos protectores del amino son,
25. por ejemplo, los grupos poliarilmetilo, donde arilo sig-

401921



nifica preferentemente un grupo fenilo, en caso dado sustituido, especialmente el grupo tritilo. Tales grupos se pueden disociar en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con medios ácidos adecuados, tales como un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo, ácido clorhídrico, ó con un ácido orgánico, por ejemplo, ácido fórmico ó ácido acético.

Los ésteres de compuestos de fórmula II son aquellos en los cuales está esterificado el grupo carboxilo en la posición 4 del anillo dihidrotiacínico. Como el grupo éster se ha de disociar sí es necesario ó deseado, entran además de los ésteres de aplicación terapéutica directa en primer lugar en consideración los ésteres que se pueden disociar fácilmente al grupo carboxílico libre, por ejemplo, solvolíticamente, hidrogenolíticamente, por intercambio nucleófilo ó fotolíticamente.

Así se puede transformar en el grupo carboxilo libre un grupo carbo-alcoxi inferior en el cual el alquilo inferior en la posición  $\alpha$  está poliramificado y/ó contiene en la posición  $\alpha$  restos de carácter aromático, tales como grupos hidrocarburo aromático, en caso dado sustituidos, por ejemplo, restos fenilo, ó grupos heterocíclicos de carácter aromático, tales como el grupo 2-furilo, por ejemplo, el grupo carbo-terc.-butiloxi, así como el grupo carbo-terc.-pentiloxi, ó el grupo carbo-



401921

- difenil-metoxi ó carbo-2-furfuriloxi, así como un grupo carbocicloalcoxi, donde cicloalquilo representa un resto policíclico, tal como el grupo carbo-adamantiloxi, mediante tratamiento con agentes ácidos adecuados, tales
5. como un ácido carboxílico orgánico fuerte, preferentemente un ácido alcano inferior-carboxílico halogenado, en primer lugar ácido trifluoracético.
- Grupos carboxilo esterificados, asimismo fácilmente transformables bajo condiciones benignas en el
10. grupo carboxilo libre, son los grupos carboxilo sililizados ó estanilizados. Estos son grupos que se pueden formar al tratar compuestos con grupos carboxilo libre, así como sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas del mismo, con un agente
15. de sililización adecuado, tal como un haluro de tri-alquilo inferior-sililo, por ejemplo, el cloruro de trimetil-sililo, ó una N-(tri-alquilo inferior-silil)-N-R<sub>a</sub>-N-R<sub>b</sub>-amina, donde R<sub>a</sub> significa un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo inferior y R<sub>b</sub> significa un átomo
20. de hidrógeno, un grupo alquilo inferior ó un grupo tri-alquilo inferior-sililo (vease, por ejemplo, la patente británica Nº 1.073.530) ó con un agente de estanilización adecuado, tal como un óxido bis-(tri-alquilo inferior-estannoso), por ejemplo, óxido bis-(tri-n-
25. butil-estannoso), un hidróxido tri-alquilo inferior-estan-

401921



- noso, por ejemplo, hidróxido tri-etil-estannoso, un compuesto tri-alquilo inferior-alcoxi inferior-estannoso, tetra-alcoxi inferior-estannoso ó tetra-alquilo inferior-estannoso, así como un haluro tri-alquilo inferior-estannoso, por ejemplo, cloruro tri-n-butil-estannoso (vease, por ejemplo, publicación de solicitud de patente holandesa 67/1/107). Los productos de partida arriba mencionados con grupos carboxilo sililizados ó estannilizados se pueden transformar en los compuestos deseados con grupo carboxilo libre, por ejemplo, mediante tratamiento con un medio cededor de hidrógeno, preferentemente neutro, especialmente agua, ó un alcohol, tal como alcohol inferior, por ejemplo etanol.

- Los ésteres de directa aplicación terapéutica son, por ejemplo, los ésteres que se describen en la patente británica 1 229 453 y en la solicitud de patente alemana DT 1 951 012. Estos ésteres se destacan por una buena resorción en el organismo. Los ésteres se derivan de alcoholes de fórmula  $\text{HO-CH}_2\text{OCO-R}$ , en la que R significa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, un resto cicloalquilo, un resto cicloalquilalquilo, un resto arilo, un resto aralquilo ó un resto heterocíclico. R puede significar especialmente un resto alquilo inferior con máximo 5 átomos de carbono, tal como etilo, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ante



- 401921

- todo terc.-butilo, además un resto cicloalquilo monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono; un resto cicloalquilo bicíclico, tal como un resto 1-biciclo-(2,2,2)-octilo o adamantilo; un resto arilo monocíclico, por ejemplo, un resto fenilo, en caso dado sustituido; un resto arilo bicíclico, tal como un resto 1-naftilo, un resto 2-naftilo o un resto naftilo sustituido; un resto aralquilo mono- o bicíclico, por ejemplo, un resto bencil- o feniletilo, o un resto naftil-alquilo inferior, tal como naftil-metilo. R puede significar también un resto heterocíclico con 5 - 6 átomos de anillo y como mínimo un átomo de nitrógeno, azufre ú oxígeno, por ejemplo, tienilo, furilo pirrilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo.
- 5.
- 10.

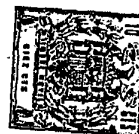
- Ejemplos de sustituyentes en los sistemas de anillo de arriba, que forman una parte de R, son entre otros, restos alquilo inferior, restos alcoxi inferior, restos alquilo-mercapto inferior, restos halogenoalquilo inferior, tales como restos mono-, di- o trihalogenoalquilo, en los cuales el halógeno puede ser fluor, cloro o bromo, así como grupos nitro. Los procedimientos para la obtención de los ésteres arriba mencionados están descritos en la mencionada patente británica y en la solicitud alemana.
- 15.
- 20.

- La reacción con el tiol se efectúa como se ha descrito en la patente belga 617 687 o en la solicitud
- 25.



401921

- holandesa 6 805 179 en un disolvente inerte, tal como en un alcohol, éter, cetona, amida N,N-disustituida, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, al emplear sales preferentemente en un disolvente inerte miscible con agua o en una mezcla de agua y uno de éstos disolventes, por ejemplo, en acetona, metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o sus soluciones acuosas, preferentemente en acetona acuosa. La temperatura de reacción asciende a + 15 - 70°C, preferentemente 40 - 60°. El pH de la solución se mantiene preferentemente entre 5,0 a 7,5. Si es necesario se adiciona un tampón, por ejemplo, acetato de sodio, o, cuando el compuesto se emplea en forma de una sal de metal alcalino, por ejemplo, ácido acético.
- 5.
- 10.
15. La reacción del compuesto II, donde  $R_1$  significa S- $R_2$  y Z significa un grupo hidroxiacetilo esterizado, capaz de reacción, con una aminopiridina, en caso dado protegida, se efectúa a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente aumentada o reducida, preferentemente a 20 - 40°C. Se realiza preferentemente en presencia de un agente aceptor de haluro de hidrógeno, por ejemplo, de una amina terciaria, especialmente de una tri-alquilo inferior-amina, preferentemente diisopropil-etil-amina (base de Hünig).
- 20.
25. La acilación del compuesto II, donde  $R_1$  sig-



401921

- nifica S-R<sub>2</sub> y Z significa hidrógeno se efectúa en forma en sí conocida, especialmente en la forma conocida para la acilación de grupos amino débilmente básicos, mediante aminoácidos. Aquí no es necesariamente obligatorio proteger el grupo amino en el resto acilo. Por ejemplo, se puede proceder haciendo reaccionar el compuesto II con una sal de adición de ácido, especialmente la sal de un hidrácido halogenado como arriba se ha mencionado, por ejemplo, ácido clorhídrico, del haluro de ácido tal como del fluoruro, bromuro, yoduro, en primer lugar del cloruro, de un ácido de fórmula R<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH. La acilación se puede efectuar también mediante tratamiento del compuesto II con un anhídrido N-carboxi (anhídrido de Leuch's) de un ácido de fórmula R<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH. Preferentemente se protege el grupo amino en el resto acilo como arriba se ha mencionado y la acilación se realiza en la forma conocida para la síntesis de los péptidos, por ejemplo, según el método carbodiimida o métodos análogos, bajo empleo de un agente de condensación o según el método azida, el método de los ésteres activados o el método de los anhídridos mixtos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida que conducen a los productos finales especialmente eficaces mencionados. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento

25.



401921

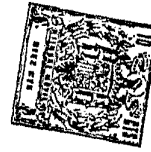
según las cuales se parte de un compuesto obtenible como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida

5. se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de reacción se presentan en caso dado en forma de sus sales.

10. Según el modo de trabajo se obtienen los nuevos compuestos en forma de bases o sus sales. De las sales se pueden obtener las bases en forma en sí conocida.

15. Estas últimas, a su vez, se pueden transformar en sales mediante reacción con ácido, que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica, tales como, por ejemplo, aquellas con ácidos inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico o ácido tiociánico, ácido sulfúrico o fosfórico,
20. o ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido hidroximaléico, ácido dihidroximaléico, ácido benzóico,
25. ácido fenilacético, ácido 4-aminobenzóico, ácido 4-

401921



hidroxibenzóico, ácido paratranílico, ácido cinamónico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 5. ácido hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalinsulfónico ó ácido sulfanílico.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los compuestos en mezcla con un excipiente farmacéutico, orgánico ó inorgánico, sólido ó líquido, adecuado para aplicación enteral, 10. topical ó parenteral. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellas sustancias que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por 15. ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicol, polialquilenglicol, vaselina, colestestina y otros excipientes 20. medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, ungüentos, cremas, cápsulas ó en forma líquida como soluciones, suspensiones ó emulsiones. En caso dado 25. estarán esterilizados y/ó contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación



401921

ó emulsión, facilitadores de la solución, sales para variar la presión osmótica ó tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según métodos usuales.

5. La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

En la cromatografía de capa delgada se emplearon los siguientes sistemas:

10. Sistema 52 A = n-butanol-ácido acético glacial-agua (67:10:23)
- Sistema 101 = n-butanol-piridina-ácido acético glacial-agua (38:24:8:30)
- Sistema 101 D = n-butanol-piridina-ácido acético glacial-agua (34:24:12:30)
15. Sistema 110 = n-butanol-éster acético-piridina-ácido acético glacial-agua (42:21:21:6:10)
- Sistema 69 = éster acético-ácido acético glacial-agua (60:20:20).

Ejemplo 1

20. 2,2 g de ácido 7-bromacetilamino-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metil-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven en 20 cc de metanol seco y se mezcla con 0,86 cc de N,N-diisopropiletilamina. Se agregan 465 g de 4-amino-piridina y se deja reposar durante 18 horas a tem-
- 25.

401921



- peratura ambiente. Mediante adición de 20 cc de éster acético se obtiene un precipitado en bruto. Este se frota, después de retirar el decantado con 20 cc de una mezcla de agua y metanol (1:1). Sedimenta así una resina en las paredes del recipiente. La solución sobre-nadante se separa, se mezcla con 200 cc de etanol absoluto y se deja reposar durante varias horas a  $-10^{\circ}$ . Se obtiene así el ácido 7-[(para-aminopiridino)-acetilamino]-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metil-cef-3-em-4-carboxílico como polvo incoloro. En el espectro ultravioleta (en agua) es  $\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$ .

10. En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es  $Rf_{52A} = 0,08$ ,  $Rf_{101} = 0,37$ ,  $Rf_{101D} = 0,48$  y  $Rf_{110} = 0,07$ . (Coloreamiento mediante pulverización de yodo).

15. El producto de partida se puede obtener como sigue:

- a) 50 g de ácido 7-aminocefaloespórénico y 25,75 g de 5-mercapto-1-metiltetrazol se suspenden en una mezcla de 300 cc de agua y 500 cc de acetona. Mediante lenta adición de 370 cc de solución saturada de bicarbonato sódico se disuelven las sustancias (pH = 6,8). Después se calienta la mezcla de reacción durante 5 1/2 horas bajo agitación y en una atmósfera de nitrógeno a  $60^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar se evapora la acetona en vacío

25.



401921

- y la solución acuosa se ajusta a un pH de 4 mediante adición de unos 60 cc de ácido clorhídrico 4-n. Se deja reposar durante la noche en el refrigerador, el precipitado se separa por filtración y se lava con poca agua fría y después con mucha acetona. Para su ulterior limpieza se vuelve a disolver el precipitado en bruto, así obtenido con bicarbonato sódico en agua (pH 7), se filtra a través de "Norti" y "Celite" y se precipita con ácido clorhídrico (pH 4). El producto se emplea directamente para la ulterior reacción.
5. b) 20 g de ácido 7-amino-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metil-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven en 460 cc de dimetilformamida y 15,7 cc de trietilamina. Esta solución se gotea en el transcurso de 25 minutos,
10. bajo fuerte agitación, en una solución previamente enfriada a  $-20^{\circ}$  de 14,1 g de bromuro bromoacético en 115 cc de cloruro de metileno. Durante la adición se mantiene baja la temperatura, después se calienta el preparado a temperatura ambiente y se agita finalmente durante 1
15. hora a temperatura ambiente. Se filtra entonces la mezcla de reacción a través de una capa de "Celite" y se concentra por evaporación en alto vacío contra un refrigerador de hielo seco/acetona hasta obtener la viscosidad de un jarabe. Este residuo se recoge en 160 cc de tampón de
20. fosfato al 10 % con un pH de 6,7 y 500 cc de éster acético.
- 25.



401921

- Bajo agitación y adición de un total de 37 cc de solución al 20 % de hidrogenofosfato dipotásico se ajusta un pH de 6,0. Después de la separación de fases se vuelve a extraer ulteriormente la fase acuosa con
5. 500 cc de éster acético. Las fases orgánicas se desechan. La fase acuosa se recubre entonces con 1,5 litros de éster acético y con ácido fuerte se ajusta a un pH de 2,8. Después de la separación de fases se extrae ulteriormente la fase acuosa con 1,2 y 1,0 litros de
10. éster acético. Las fases orgánicas se lavan sucesivamente con dos veces 100 cc de solución saturada de sal común, se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. La resina de color claro se disuelve en 60 cc de acetona. Mediante adición de 70 cc de éter
15. absoluto se precipitan las impurezas. El decantado se mezcla, bajo intensa agitación, con 600 cc de éter y 700 cc de pentano. Se obtiene el ácido 7-bromoacetilamino-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)metil-cef-3-em-4-carboxílico como precipitado casi incoloro, que se puede seguir
20. empleando directamente.

Ejemplo 2

25. 203 mg (0,5 mmoles) de ácido 7-[(para-aminopiridino)acetil-amino]7-cefaloesporánico se disuelven



401921

- en 10 cc de tampón de fosfato al 5 %, pH 6,7, mediante calentamiento a unos 30°C. Se agregan entonces 116 mg de 5-mercapto-1-metil-tetrazol sólido y el pH se ajusta a 6,5 mediante 2,0 cc de una solución al 10 % de hidrogenofosfato dipotásico con lo que se disuelve toda la sustancia. Bajo nitrógeno se agita entonces durante 6 horas a 60°. Después de enfriar a 0° se mezcla la solución bajo agitación intensa con 10 veces su volumen de metanol a 0° (120 cc). Se deja reposar durante 1
5. hora a 0° y se separa por filtración del fosfato cristalizado. El filtrado se mezcla para su deshidratación varias veces, cada vez con 100 cc de etanol absoluto y se concentra por evaporación en vacío. Finalmente se agrega algo de éster acético, se deja reposar durante 1 hora
10. 0°C, se filtra y se obtiene un precipitado en bruto que aún contiene fosfato. Frotando con metanol seco, separación por filtración y precipitación del filtrado mediante etanol y éster acético se puede obtener el
15. ácido 7-[(para-aminopiridino)acetilamino]-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)metil-cef-3-am-4-carboxílico como polvo incoloro. Se disuelve en 1 cc de agua y se filtra a través de una columna de 25 cc de Sephadex® G 10 (diámetro 1,4 cm). Los primeros 15 cc de eluato se desechan, los siguientes 6 cc de eluato contienen la sustancia pura.
20. El eluato se mezcla con 50 cc de etanol absoluto, se con-
- 25.



# 401921

centra por evaporación en vacío hasta un volumen de unos 2 cc y el producto se precipita mediante 10 cc de éster acético. El precipitado posee en el cromatograma de capa delgada los mismos valores Rf que el producto

5. descrito en el ejemplo 1. En el espectro ultravioleta (en agua) es  $\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 30'600$ ). El giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,9$  en agua).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

10. 3,9 g de ácido 7-bromoacetilaminocefaloespóranico se disuelven en 20 cc de metanol bajo adición de 1,7 cc de N,N-diisopropiletilamina. Se agregan 0,94 g de 4-aminopiridina y la solución se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente. Mediante lenta adición de éster acético se precipita el ácido 7-[(para-aminopiridino)-acetilamino]-cefaloespóranico como polvo amorfo. La sustancia se disuelve en metanol-agua (1:1) bajo calor y cristaliza al enfriar en hojitas incoloras que se descomponen a partir de  $120^\circ$  sin fundir.
15. Cromatografiado en capa delgada sobre gel de sílice se obtienen, después de teñir con vapor de yodo, los siguientes valores Rf:
20.  $Rf_{52A} = 0,10$   
 $Rf_{101} = 0,25$   
 $Rf_{101D} = 0,37$ .
- 25.



401921

Ejemplo 3

- 3,95 g de ácido 7-[(para-aminopiridino)-acetilamino]-cefaloesporánico se disuelven en 195 cc de tampón de fosfato al 5 %, pH 6,7, mediante calentamiento a unos 30°C. Se agregan entonces 2,56 g de 5-mercapto-2-metil-1,3,4-tiadiazol sólido y el pH se ajusta a 6,5 mediante adición de 20 cc de una solución al 10 % de hidrogenofosfato dipotásico, con lo que se disuelve toda la sustancia. Bajo nitrógeno se agita entonces durante 6 horas a 60°. Después de enfriar a 0° se mezcla la solución bajo intensa agitación con 2 litros de metanol de 0°. Se agita durante 1/2 hora a 0° y se separa por filtración del fosfato cristalizado. El filtrado se concentra primeramente por evaporación en vacío a unos 50 cc de volumen y después se mezcla, para su deshidratación, dos veces, cada una con 1,2 litros de etanol absoluto y en vacío se concentra a 200 cc de volumen. Finalmente se agregan 300 cc de éster acético, se deja reposar durante 1 hora a 0°C, se filtra, se lava con éster acético y se obtiene un precipitado en bruto que aún contiene fosfato (6,04 g). Este se disuelve en 40 cc de agua y se filtra a través de una columna de 1500 cc de Sephadex<sup>®</sup> G 10 (diámetro 4,7 cm). Los primeros 880 cc de eluato se desechan, los siguientes 330 cc de eluado,



401921

contienen el producto de reacción. Se concentran en vacío cuidadosamente a unos 100 cc de volumen, se mezclan con 100 cc de metanol, se trata con carbón activo y después se concentra por evaporación en vacío a unos 30 cc de volumen. Se obtiene el ácido 7-[(para-aminopiridino)-acetilamino]-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metil-cef-3-em-4-carboxílico como agujas cristalinas incoloras con el punto de descomposición 170° (fundidas en vacío).

5. En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el  $Rf_{52A} = 0,07$ ,  $Rf_{101} = 0,35$  y  $Rf_{110} = 0,05$  (coloreamiento con pulverización de yodo).

10. En el espectro ultravioleta (en agua-metanol 2:1) es  $\lambda_{max} 272 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 36'200$ ). El giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = + 3^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,2$  en agua-metanol 2:1).

15. El producto de partida se puede obtener como se ha descrito en el ejemplo 2.

#### Ejemplo 4

20. 8,13 g de ácido 7-[(para-aminopiridino)-cefa-loesporánico] se disuelven en 350 cc de tampón de fosfato al 5,7 %, pH 6,7 mediante calentamiento a unos 30°C. Después se agregan 4,73 g de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol sólido, el pH se ajusta así a 6,5 mediante 100 cc de una solución al 10 % de hidrogenofosfato dipotásico con lo

25.



401921

- que se disuelven todas las sustancias. Bajo nitrógeno se agita entonces durante 6 horas a 60°. Después de enfriar a 0° se vierte la solución, bajo intensa agitación, en 4 litros de metanol de 0°. Se sigue durante 1/2
5. hora a 0° y se separa por filtración del fosfato cristalizado. El filtrado se concentra entonces en vacío a un volumen de unos 800 cc y para la deshidratación se concentra, bajo adición continua de un total de 3 litros de etanol absoluto (a través de capilares) en vacío a un
10. volumen de 400 cc. Finalmente se agregan 600 cc de éster acético, se deja reposar durante 1 hora a 0°, se filtra, se lava con éster acético y se obtiene un precipitado en bruto que aún contiene fosfato (11,39 g). 3,0 g de éste producto se disuelven en 20 cc de agua y se filtra
15. a través de una columna de 350 cc de Sephadex® G 10 (diámetro 3,5 cm). Los primeros 210 cc de eluato se desechan, los siguientes 90 cc de eluato contienen el producto de reacción. Estos se concentran cuidadosamente en vacío a un volumen de unos 25 cc, se mezcla con 25 cc
20. de metanol, se trata con carbón activo y después se concentra en vacío a un volumen de aproximadamente 10 cc. A ésta solución se agrega, bajo buena agitación, primeramente 20 cc de etanol y después aún 60 cc de éster.
- Se obtiene un precipitado casi incoloro del
25. ácido 7-[(para-aminopiridino)-acetilamino]-3-(1,3,4-



401921

tiadiazol-2-iltio)-metil-cef-3-em-4-carboxílico que des-  
compone a unos 180° coloreándose de marrón.

En el cromatograma de capa delgada en gel de  
sílice es el  $Rf_{52A} = 0,11$ ,  $Rf_{101} = 0,31$  y  $Rf_{110} = 0,06$   
5. (coloreamiento por pulverización de yodo).

En el espectro ultravioleta (en agua-metanol  
2:1) es  $\lambda_{max} 269 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 34'200$ ). El giro óptico  $[\alpha]_D^{20} =$   
+ 26° ± 1° (c = 0,89 en agua-metanol 2:1).

10. Ejemplo 5

8,13 g de ácido 7-[(para-aminopiridino)-  
acetilamino]-cefaloesporánico se disuelven en 350 cc de  
tampón de fosfato al 5,7 %, pH 6,7 mediante calentamiento  
15. a unos 30°C. Se agregan entonces 4,65 g de 5-mercapto-  
2-metil-1,3,4-oxadiazol sólido y el pH se ajusta a 6,5  
mediante adición de 110 cc de una solución al 10 % de  
hidrogenofosfato dipotásico, con lo que se disuelven  
todas las sustancias. Bajo nitrógeno se agita entonces  
20. durante 6 horas a 60°. Después de enfriar a 0° se vierte  
la solución, bajo intensa agitación, en 4 litros de  
metanol de 0°. Se agita durante 1/2 hora a 0° y se  
separa por filtración del fosfato cristalizado.

El filtrado se concentra entonces en vacío  
25. a un volumen de unos 800 cc y para deshidratar se concen-



401921

- tra, bajo succión continua de un total de 3 litros de etanol absoluto (a través de capilares) en vacío a 400 cc de volumen. Finalmente se agregan 600 cc de éster acético, se deja reposar durante 1 hora a 0°C, se filtra, se lava con éster acético y se obtiene un precipitado en bruto que aún contiene fosfato (5,19 g). Este se disuelve en 25 cc de agua y se filtra a través de una columna de 750 cc de Sephadex® G 10 (diámetro 4,5 cm). Los primeros 350 cc de eluato se desechan, los siguientes 110 cc de eluado contienen el producto de reacción. Se concentran en vacío cuidadosamente a un volumen de unos 30 cc, se trata con carbón activo y después se concentra en vacío a un volumen de unos 10 cc. Se obtiene así el ácido 7-[(para-aminopiridino)-acetilamino]-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico como cristales incoloros con el punto de descomposición 183° (fundido en vacío).

- En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el  $Rf_{52A} = 0,10$ ,  $Rf_{101} = 0,36$  y  $Rf_{110} = 0,05$  (coloreación por pulverización de yodo).

En el espectro ultravioleta (en agua) es  $\lambda_{max} 270 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 34'200$ ). El giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = + 3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,54$  en  $0,1 \text{ mol NaHCO}_3$ ).



# 401921

## Ejemplo 6

- 8,13 g de ácido 7-[(para-aminopiridina)-acetilamino]-cefaloespóranico se disuelven en 350 cc de tampón de fosfato al 5,7 %, pH 6,7, mediante calentamiento a unos 30°C. Se agregan 4,61 g de 5-mercapto-3-metil-1,2,4-triazol sólido y el pH se ajusta a 6,5 mediante 3 cc de ácido fosfórico al 20 %, con lo que se disuelven todas las sustancias. Bajo nitrógeno se agita entonces durante 6 horas a 60°. Después de enfriar a 0° se vierte la solución, bajo intensa agitación, en 4 litros de metanol de 0°. Se sigue agitando durante 1/2 hora a 0° y se separa por filtración del fosfato cristalizado. El filtrado se concentra primeramente por evaporación en vacío a un volumen de unos 800 cc y para deshidratar se concentra, bajo adición continua de un total de 3 litros de etanol absoluto (a través de capilares) en vacío a un volumen de 400 cc. Finalmente se agregan 800 cc de éster acético, se deja reposar durante 1 hora a 0°, se filtra, se lava con éster acético y se obtiene un precipitado en bruto que aún contiene fosfato (10,37 g). Este se disuelve en 25 cc de agua y se filtra a través de una columna de 750 cc de Sephadex<sup>®</sup> G 10 (diámetro 4,5 cm). Los primeros 360 cc de eluato se desechan, los siguientes 250 cc de
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

401921



- eluató contienen el producto de reacción. Se concentran cuidadosamente en vacío a un volumen de 300 cc con lo que el producto de reacción se precipita en forma cristalina, casi pura. Los cristales se suspenden en 100 veces su cantidad de agua, el pH se ajusta a 2,0 mediante adición de ácido clorhídrico normal, con lo que se disuelven, y se tratan con poco carbón activo. La solución incolora así obtenida del hidrocioruro se concentra en vacío a un volumen pequeño y el hidrocioruro se precipita mediante adición sucesiva de etanol y éter. El hidrocioruro es un polvo incoloro, hidrosoluble.
5. 10.

- Para obtener la base se ajusta la solución acuosa del hidrocioruro mediante solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  normal a un pH de 7,5 y se concentra en vacío a un volumen pequeño. Se obtiene así el ácido 7-[(para-amino-piridino)-acetilamino]-3-(3-metil-1,2,4-triazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico como agujas cristalinas incoloras con el punto de descomposición  $210^\circ$  (fundidas en vacío).
- 15.

- En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el  $R_{f_{52A}} = 0,15$ ,  $R_{f_{101}} = 0,36$  y  $R_{f_{110}} = 0,06$  (coloreación por pulverización de yodo).
- 20.

- En el espectro ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,01-n) es  $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 30.700$ ). El giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = + 70^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,98$  en 0,05-n - ácido clorhídrico).
- 25.



401921

Ejemplo 7.

- 8,13 g de ácido 7-[(para-aminopiridina)-acetilamino]-cefaloesporánico se disuelven en 350 cc de
5. tampón de fosfato al 5,7 %, pH 6,7 mediante calentamiento a unos 30°C. Después se agregan 5,28 g de 5-mercapto-3-metil-1,2,4-tiadiazol sólido, el pH se ajusta a 6,5 mediante adición de solución al 10 % de hidrogenofosfato dipotásico y se calienta ligeramente con lo que se
10. disuelven todas las sustancias. Bajo nitrógeno entonces durante 4 horas a 60°. Después de enfriar a 0° se vierte la solución, bajo intensa agitación, en 4 litros de metanol de 0°. Se agita durante 1/2 hora a 0° y se separa por filtración del fosfato cristalizado. El filtrado se
15. concentra primeramente en vacío a un volumen de unos 800 cc y para deshidratar se concentra bajo adición continua de un total de 3 litros de etanol absoluto (a través de capilares) en vacío a 400 cc de volumen. Finalmente se agregan 800 cc de éster acético, se deja reposar du-
20. rante 1 hora a 0°C, se filtra, se lava con éster acético y se obtiene un precipitado en bruto que aún contiene fosfato, (9,86 g). Este se disuelve en 25 cc de agua y después de adicionar 50 cc de cloroformo se agita intensamente. Se inicia así rápidamente la cristalización.
25. El cristalizado en bruto se disuelve en 100 cc de una



401921

- mezcla de 2 partes en volumen de metanol y 1 parte en volumen de agua, se agita con Norit, se filtra a través de una capa de Hyflo y el filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta que comience la precipitación de partículas amorfas. Se calienta entonces a 25°C y después de adicionar 50 cc de cloroformo, se agita fuertemente con lo que se precipitan inmediatamente unos cristales. Se concentra en vacío a un volumen total de unos 50 cc y se deja reposar durante 2 horas a 0°. Después se separa por filtración, la torta de cristal se lava con poco etanol al 80 % y después con etanol absoluto y se seca en alto vacío.
- 5.
- 10.

- Se obtiene así el ácido 7-[(para-aminopiridino)-acetilamino]-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio)-metil-cef-3-em-4-carboxílico como agujas cristalinas incoloras con un punto de descomposición de 172° (fundidas en vacío). Los cristales contienen 0,5 moles de cloroformo muy fuertemente ligados.
- 15.

- En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el  $Rf_{52A} = 0,14$ ,  $Rf_{69}$  (éster acético-ácido acético-agua 60:20:20)  $Rf_{52A} = 0,21$ ,  $Rf_{101} = 0,41$  y  $Rf_{110} = 0,10$  (coloreación mediante pulverización de yodo).
- 20.

- En el espectro ultravioleta (en metanol-agua 2:1) es  $\lambda_{max} 273 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 34'500$ ). El giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = + 26^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,14$  en metanol-agua 2:1).
- 25.



401921

Ejemplo 8

- 0,9 g de ácido 7-bromoacetilamino-3-(1-metil-tetrazol-5-il-tio)-metilcef-3-em-4-carboxílico se disuelven en 5 cc de metanol bajo adición 0,35 cc de N,N-diisopropil-etilamina. Se agregan 0,42 g de 4-terc.-amiloxicarbonilaminopiridina, disueltas en 1,4 cc de metanol y la solución se deja reposar durante 14 horas a temperatura ambiente. Después se filtra la mezcla de reacción y se evapora en vacío hasta obtener una espuma.
5. Esta se disuelve en 10 cc de etanol y mediante rápida adición de 150 cc de éter absoluto, se precipita como precipitado incoloro, coposo. Se deja reposar durante 1/2 hora a temperatura ambiente, se separa por succión,
10. se lava con éter y se seca en alto vacío. El residuo se disuelve en 10 veces su cantidad de una mezcla de 19 partes en volumen de cloroformo y 1 parte en volumen de etanol, se filtra y mediante rápida adición de 50 partes en volumen de éter se obtiene el ácido 7-(4-terc.-amiloxicarbonil-aminopiridino)-acetilamino/3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico, como precipitado incoloro.
15. 20.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el  $Rf_{52A} = 0,26$ ,  $Rf_{101} = 0,53$ ;  $Rf_{69} = 0,39$  (con pulverización de yodo).

25.

401921



- Para la disociación del grupo protector se disuelve éste producto en cinco veces su cantidad de ácido trifluoracético, se deja reposar durante breve tiempo y después se precipita mediante inyección de la solución en éter. Después de lavar varias veces con éter se obtiene el trifluoracetato como precipitado casi incoloro. Este se disuelve en agua, mediante adición de solución acuosa diluida de amoníaco a un pH de 5, se concentra por evaporación a un pequeño volumen y se precipita con etanol. El precipitado se disuelve en poca mezcla de agua y metanol 1:1, se filtra y el etanol en exceso se vuelve a precipitar. Se obtiene así el ácido 7-[(4-aminopiridino)-acetilamino]-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico que es idéntico a la sustancia descrita en el ejemplo 1.
- 5.
- 10.
- 15.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

- 50 g de 4-aminopiridina se disuelven en un matraz de sulfitación de 2,5 litros de capacidad en una mezcla de 160 cc de dioxano y 160 cc de agua y se enfría a 0°C. Después se vierte, bajo buena agitación y continuando el enfriamiento en el plazo de unos 5 minutos 480 cc de una solución de tolueno, que contiene 95 g de cloruro de terc.-amiloxicarbonilo. Después de calentar lentamente a temperatura ambiente y adición conti-
- 20.
- 25.

401921



nua de lejía sódica 2-n (total 390 cc), bajo mantenimiento de un pH de 10, se realiza la reacción en el plazo de 24 horas.

5. Se separan las dos fases, la fase toluénica se lava ulteriormente varias veces con solución concentrada de sal común, se seca con sulfato sódico, se evapora en vacío hasta sequedad y se obtiene un cristalizado en bruto del producto de reacción. La fase acuosa se extrae ulteriormente con cloroformo y dá un poco de material adicional. Los extractos reunidos se disuelven en 100 cc de etanol, se filtra, se concentra en vacío a un volumen de unos 25 cc y lentamente se mezcla bajo agitación e inyección con 60 cc de agua con lo que cristaliza la 4-terc.-amiloxicarbonil-aminopiridina en agujas incoloras.
- 10.
- 15.

Punto de fusión : 107 - 108°.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el  $Rf_{52A} = 0,48$ ;  $Rf_{110} = 0,86$ ,  $Rf_{101} = 0,69$  (con pulverización de yodo).

20. En el espectro ultravioleta (en etanol) es  $\lambda_{max} 242/\epsilon = 19'800$ .



401921

Ejemplo 9

- 50,8 g de ácido 7-[(para-aminopiridino)-acetil-amino]-cefaloesporánico y 29,0 g de 5-mercapto-1-metil-tetrazol se suspenden en 300 cc de agua y mediante adición de 800 cc de solución al 10 % de dihidrogenofosfato dipotásico se disuelve y se ajusta a un pH de 6,5. Bajo nitrógeno se agita entonces durante 6 horas a 60°. Después de enfriar a 0° se vierte la solución bajo intensa
5. agitación en 11 litros de metanol de -5° y el pH se
10. ajusta a 7,7 mediante adición de 50 cc de ácido fosfórico al 20 %. Se agita durante 1/2 hora a 0° y se separa por filtración del fosfato cristalizado. El filtrado se concentra por evaporación en vacío primeramente a unos 2
15. litros de volumen y para deshidratar se concentra bajo adición continua de un total de 3 litros de etanol absoluto (a través de capilares) en vacío a unos 1,6 litros de volumen. Después se separa por decantación la resina marrón clara precipitada en la pared del matraz.
20. El decantado se mezcla bajo agitación con 1,8 litros de etanol y a continuación con 3,6 litros de éster acético. Se deja reposar durante 1 hora a 0°C, se filtra, se lava con éster acético y se obtiene un precipitado ya muy puro. Este se disuelve en 40 cc de agua, el pH se ajusta
25. a 6,2 mediante 1,1 cc de ácido clorhídrico normal y



401921

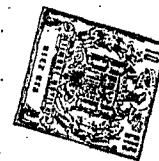
- después de agregar 55 cc de cloroformo y 20 cc de etanol se agita fuertemente durante aproximadamente 1/2 hora. Rápidamente se inicia la cristalización. El cristalizado se disuelve en 15 veces su volumen de una mezcla de 1 parte en volumen de etanol y 9 partes en volumen de agua,
5. se filtra y el filtrado se reduce a aproximadamente 1 volumen de 40 - 50 cc mediante cuidadosa evaporación en vacío ó mediante liofilización. Después de agregar 50 cc de cloroformo y 20 cc de etanol se agita fuertemente
10. con lo que inmediatamente se separan cristales. Esto se deja reposar durante 2 horas a 0°. Después se separa por filtración, la torta de cristales se lava con poco etanol al 80 % y después con etanol absoluto, y se seca en vacío.
15. Se obtiene el ácido 7-[(para -aminopiridino)-acetilamino]-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico como agujas cristalinas incoloras con un punto de descomposición de 171° (fundidas en vacío).
- Los valores obtenidos en el cromatograma de
20. capa delgada en gel de sílice, en el espectro ultravioleta y en el giro óptico concuerdan con los indicados en el ejemplo 1 y 2.



401921

Ejemplo 10

- 1,01 g de ácido 4-terc.-amiloxicarbonil-amino-  
piridinoacético se disuelven en 6 cc de dimetilformamida,  
5. la solución se diluye en 6 cc de tetrahydrofurano, se  
mezcla con 0,435 cc de trietilamina, se enfría a  $-10^{\circ}$   
y bajo buena agitación se mezcla gota a gota con 0,42 cc  
de cloroforniato de isobutilo. Después de 15 minutos  
se agrega una solución enfriada a  $0^{\circ}\text{C}$  de 1,23 g de  
10. ácido 7-amino-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metilcef-  
3-em-4-carboxílico y 0,488 cc de trietilamina en una  
mezcla de 5 cc de tetrahydrofurano y 5 cc de agua. La  
mezcla de reacción se sigue agitando aún durante 1  
hora a  $0^{\circ}$  y 1 1/2 horas a temperatura ambiente, el pH se  
15. ajusta a 6,5 y el tetrahydrofurano se separa por des-  
tilación en vacío. La solución restante se extrae pre-  
viamente con 80 cc de éster acético y el extracto se  
cesecha, después se extrae tres veces, cada una con  
100 cc de una mezcla de éster acético y etanol (4:1)  
20. y la fase orgánica se seca con sulfato sódico y se eva-  
pora en vacío hasta sequedad. El residuo se extrae  
con cloroformo y la solución del extracto descoloreada  
con un poco de "Norit" se filtra a través de una colum-  
na corta "Hyflo Supercel". El filtrado se concentra a  
25. un pequeño volumen y mediante adición de éster en exceso



se obtiene el ácido 7-[4-terc.-amiloxicarbonil-aminopiridino]-acetilamino-7-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-en-4-carboxílico como precipitado ligeramente coloreado que en el cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice se comporta como la sustancia descrita en el ejemplo 8:

5.

$Rf_{52A} = 0,26$ ,  $Rf_{69} = 0,39$ ,  $Rf_{101} = 0,53$  (con pulverización de yodo).

10.

Para la disociación del grupo protector se emplea el procedimiento utilizado en el ejemplo 8.

El ácido 4-terc.-amiloxicarbonil-aminopiridinoacético se puede obtener como sigue:

15.

A una solución de 2,18 g de bromoacetato en 2 cc de metanol absoluto se agrega una solución de 2,47 g de 4-terc.-amiloxicarbonil-aminopiridina (obtención véase el ejemplo 8) en 3,5 cc de metanol absoluto y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente.

20.

Después se evapora el disolvente en vacío y se obtiene un residuo semi-sólido, amarillo claro. Este se disuelve en 20 cc de etanol absoluto y se enfría en el baño de acetona-hielo seco. Mediante lenta adición de un total de 200 cc de éter absoluto, bajo intensa agitación, se puede cristalizar el producto

25.

de reacción como agujas incoloras. Se separa por succión



401921

se lava con etanol-éter (1:9) y éter absoluto e inmediatamente se seca en el secador de vacío. El bromuro puro del 4-terc.-amiloxicarbonil-aminopiridino-acetato de etilo funde en el capilar evacuado bajo descomposición a 94° y se vuelve marrón a 210°.

5.

En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el  $Rf_{52A} = 0,49$ ;  $Rf_{110} = 0,52$ ;  $Rf_{101} = 0,6$  (mediante pulverización de yodo).

10.

3,39 g de bromuro del 4-terc.-amiloxicarbonil-aminopiridino-acetato de etilo se disuelven en 15 cc de etanol y 5 cc de agua y se gotea tanta lejía sódica 2-n hasta que se haya alcanzado un pH de 10. Se deja reposar durante la noche y mediante ácido clorhídrico 2-n se ajusta a un pH de 6. Después se concentra por evaporación en vacío a un pequeño volumen y mediante adición de etanol se precipita la sal común formada. Esta operación se repite con lo que finalmente, al evaporar el filtrado en vacío, se obtiene el ácido 4-terc.-amiloxicarbonil-aminopiridinoacético.

15.

20.

Cromatograma de capa delgada en gel de sílice:  $Rf_{52} = 0,39$ ;  $Rf_{110} = 0,33$ ;  $Rf_{101} = 0,51$  (pulverización de yodo).

25.

El ácido 7-amino-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:



401921

- 490 mg de sal sódica anhidro de ácido 7-(D-5-amino-adipinamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico (obtenido según la patente holandesa 6 805 179) se suspenden en 30 cc de cloruro metilénico absoluto y se mezcla con 0,4 cc de piridina absoluta y 0,92 cc de trimetilclorosilano. La suspensión se agita intensamente bajo nitrógeno durante 2 horas a 30°. Después de agregar 1,0 cc de piridina se enfría la solución de reacción a -15° y en porciones se mezcla con 6,55 cc de una solución al 10 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico (temperatura interior no superior a -10°). La solución lechosa se sigue agitando durante otros 40 minutos a unos -12°C. Después de enfriar nuevamente a -15° se vierten, en porciones, 12,0 cc de metanol absoluto con lo que la temperatura interior aumenta a -10°. Se deja terminar de reaccionar durante 30 minutos a ésta temperatura y durante otros 30 minutos a +25°.

- Para la hidrólisis se agregan 1,5 cc de ácido fórmico acuoso al 50 % y el pH se ajusta a 2,0 mediante adición de poco trietilamina (unos 0,9 cc). Se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente con lo que se forma un precipitado fino. Mediante adición de más trietilamina se ajusta el pH a 4,0 y la mezcla de reacción se deja reposar durante unas 2 horas en el baño



401921

- de hielo. Se separa por succión el precipitado, se lava con poca agua, después con metanol y finalmente con éter. Se obtiene así el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)-metil-cef-3-em-4-carboxílico del punto de fusión 175°C (descomposición).
- 5.

NOTA

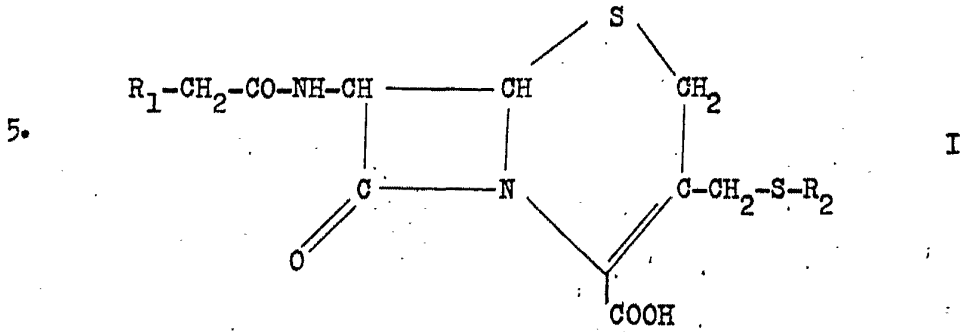
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, bajo los números y fechas que seguidamente se detallan: 5768/71 de 21 de abril de 1971, 8823/71 de 16 de junio de 1971, 14463/71 de 4 de octubre de 1971 y 2550/72 de 22 de febrero de 1972; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINO-CEFALOESPORANICO; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.

- 1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 7-amino-cefaloesporánico, de fórmula I
- 25.

ME

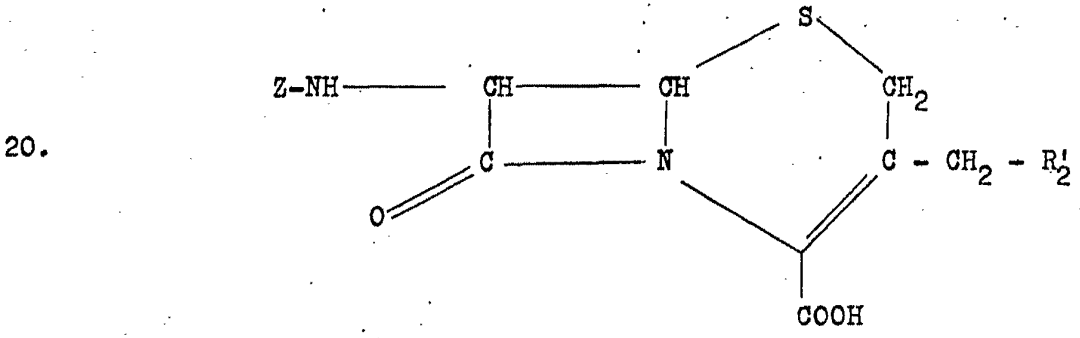


401921



10. en la que  $R_1$ , significa un resto aminopiridino y  $R_2$  significa un resto heterocíclico de carácter aromático, enlazado a través de un átomo de carbono al azufre, que como mínimo contiene 2 átomos de nitrógeno y además un ulterior heteroátomo del grupo nitrógeno, oxígeno y azufre, o los

15. ésteres o las sales de éstos compuestos; caracterizado porque a) un compuesto de fórmula II



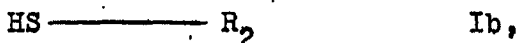
25. en la que Z significa el resto acilo  $R'_1 - CH_2 - CO -$ , en

M/E



401921

donde  $R_1$  significa un resto aminopiridino en caso dado protegido por un grupo protector dissociable y donde  $R_2$  significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado, especialmente esterificado, o un éster o una sal de éstos compuestos, se hacen reaccionar con un tiol de fórmula Ib



10. en la que  $R_2$  tiene el significado indicado en la fórmula I, o una sal metálica del mismo, o b) un compuesto de fórmula II, donde Z significa un grupo hidroxiacetilo esterificado, capaz de reacción y  $R_2$  significa  $S-R_2$  o una sal o un éster de estos compuestos, se hacen reaccionar con una aminopiridina, en caso dado protegida por un grupo protector dissociable, o c) un compuesto de fórmula II donde Z significa hidrógeno y  $R_2$  significa  $S-R_2$  o una sal o un éster de estos compuestos, se hacen reaccionar con agente acilador, que lleve el resto acilo Z; y en los compuestos obtenidos con grupo amino se disocia el grupo protector; y, si se desea, un grupo éster, en caso dado existente, se disocia y, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales o de las sales obtenidas se forman las sales internas.
- 15.
- 20.
- 25.

ME



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula I donde  $R_1$  es el resto para-aminopiridino.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 a) ó 2, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmula II donde Z significa un resto aminopiridinoacetilo y  $R_2$  significa un grupo alcanciloxi inferior sin sustituir o sustituido por halógeno.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación la) ó 2, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmula II, donde Z significa un resto aminopiridinoacetilo y  $R_2$  el grupo acetoxi.

15. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a) ó 2-4, caracterizado porque la reacción con el tiol se efectúa en un disolvente inerte, miscible con agua o una mezcla de agua y un disolvente de éstos.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones la) ó 2-5, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas de  $-15^{\circ}$  a  $70^{\circ}$ .

20 7.- Procedimiento según la reivindicación lb) ó 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, en la que  $R_2$  significa S- $R_2$  y Z significa un resto halogenoacetilo se hace reaccionar con una aminopiridina.

25 8.- Procedimiento según la reivindicación lb) ó 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde

m/c



401921

$R_2$  significa S- $R_2$  y Z el resto bromoacetilo, se hace reaccionar con una aminopiridina.

5. 9.- Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde  $R_2$  significa S- $R_2$  y Z significa hidrógeno, se acila en forma en sí conocida con un compuesto de fórmula  $R_1$ -CH<sub>2</sub>-COOH, en la que  $R_1$  significa un grupo aminopiridino protegido por un grupo protector dissociable o con un derivado de ácido reactivo del mismo.

10. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1a), 1b) ó 1c), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula I o sus sales donde  $R_2$  es un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, con 5 átomos de anillo.

15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 1a), 1b) ó 1c), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula Ib ó II o sus sales, donde  $R_2$  es un resto triazol en caso dado sustituido.

20. 12.- Procedimiento según la reivindicación 1a), 1b) ó 1c), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula Ib ó II o sus sales, donde  $R_2$  es un resto tetrazol en caso dado sustituido.

25. 13.- Procedimiento según la reivindicación 1a), 1b) ó 1c), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula Ib ó II o sus sales, donde  $R_2$  es un resto tiadiazol en caso dado sustituido.

ME



# 401921

14.- Procedimiento según la reivindicación la), lb) ó lc), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula Ib ó II ó sus sales, donde R<sub>2</sub> es un resto oxadiazol en caso dado sustituido.

5 15.- Procedimiento según la reivindicación la), lb) ó lc), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula Ib ó II ó sus sales, donde R<sub>2</sub> es un resto 1,3,4-tiadiazol ó un resto 1,2,4-tiadiazol en caso dado sustituido.

10 16.- Procedimiento según la reivindicación 10 - 15, caracterizado porque el resto heterocíclico está sustituido por alquilo inferior.

15 17.- Procedimiento según la reivindicación 10 - 15, caracterizado porque el resto heterocíclico está sustituido por alquiltio inferior.

18.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 7-amino-cefaloesporánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 47 hojas escritas a máquina por una sola cara.

16 MAYO 1975

Madrid

CIZA-GEIGY A.G.  
I. GOMEZ ACEBO Y MOUET  
p. p. firmados L. Garcia Fernández