

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	(11) NUMERO	A1
	(21) 429.864	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	7.9.74.	

PATENTE DE INVENCION

(60) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 23 45 402	8.9.73	REP. FEDERAL ALEMANA
P 24 27 224	6.6.74	REP. FEDERAL ALEMANA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS CEFEM

(71) SOLICITANTE (ES)

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Darmstadt, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

**Dr. Rolf Gericke., Dr. Werner Rogalski., Dr. Rolf Bergmann.,
Dr. Walter Hameister., Dr. Helmut Wahlig**

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

PATENTE DE INVENCION.

sg - 23 45 402

=====

429864

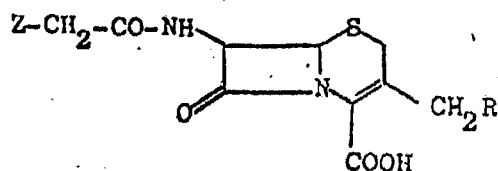
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS CEFEM

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana

La invención se refiere a nuevos derivados de
cefem de fórmula general 1



1

en la que Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo insustituido o sustituido una o varias veces por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, OH, F, Cl, Br, I, NO₂ y/o NH₂, R significa H, -OCOCH₃ ó S-Het y Het representa 3-metil-1,2,4-tiadiazolilo-5, 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolilo-2, tetrazolilo-5, 1-metiltetrazolilo-5, 1,2,3-triazolilo-4, 4-metil-oxazolilo-2 ó 1-oxido-piridinio-2, así como a sus ésteres fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente compatibles.

La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos que se pudieran emplear para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó poniendo a disposición los compuestos de fórmula 1.

Se ha descubierto que estos compuestos tienen una excelente eficacia antibacterial contra los gérmenes gram-negativos y contra los gérmenes gram-positivos. En comparación con las cefaloesporinas conocidas, obtenidas por vía semisintética, muestran claras diferencias con respecto a la sensibilidad de los distintos gérmenes. En numerosos casos, las cefaloesporinas conocidas son claramente superadas por los nuevos productos, de tal manera que para combatir determinadas infecciones por bacterias poseen ventajas terapéuticas decisivas. Así, la concentración inhibidora mínima de ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico y de ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, ó bien de las sales potásicas de estos ácidos,

es para una serie de agentes patógenos, entre estos Esche-
richia coli, Salmonella typhimurium, Shigella krusei y
Klebsiella pneumoniae en el factor 2 - 8 inferior a la de
la Cefalotina y cefalexina. En vivo muestran estos compues-
5 tos, así como el ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-
piridil-acetamido)-cefaloesporánico, en comparación con la
cefalotina, en los ratones una eficacia 1 a 20 veces superior
(medido como DC 50) contra Staphylococcus aureus, Strepto-
coccus pyogenes, Diplococcus pneumoniae, Salmonella newport,
10 Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli. Además, después
de la administración parenteral de estas sustancias a perros
se hallaron concentraciones de suero comparables con las
determinadas análogamente para la cefalotina; en la orina
se demostraron dentro del plazo de 24 horas un 80 - 100 %
15 de la sustancia activa administrada.

Los compuestos se pueden emplear en forma
correspondiente como medicamentos, especialmente para com-
batir las infecciones bacteriales. Además se pueden emplear
como productos intermedios para la obtención de ulteriores
20 medicamentos.

Objeto de la presente invención son, por lo
tanto, los nuevos compuestos de fórmula 1, así como sus éste-
res fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente com-
patibles.

25 El resto Z significa preferentemente un resto
1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituido una, dos o cuatro
veces, preferentemente sustituido dos veces, pero también
insustituido o sustituido tres veces. Los sustituyentes en
el resto Z se encuentran, en la sustitución sencilla, prefe-
30 rentemente en la posición 3, en la sustitución doble, en la

posición 3 y 5 ó en la posición 2 y 6, en la sustitución triple en la posición 2, 3 y 5. Sustituyentes preferentes son Cl, Br, además, OH, F, I, NO₂ y NH₂. Alquilo representa principalmente metilo, pero también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo ó terc.butilo. Alcoxi representa especialmente metoxi, pero también etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi ó terc.butoxi.

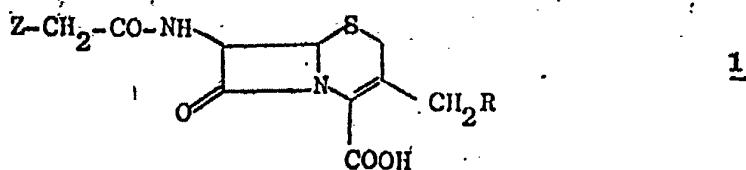
Como restos Z preferentes sean mencionados, además de 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo:insustituído: 3,5-dicloro-, 3,5-dibromo-, además, 3,5-difluor-, 3,5-diiodo-, 3,5-dinitro-, 3,5-dihidroxi-, 3,5-dimetoxi-, 3,5-diamino-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-nitro-, 3-amino-, 3-hidroxi-, 3-metoxi-, 2,6-dimetil-, 2,6-dimetil-3,5-dicloro-, 2,6-dimetil-3,5-dibromo-, 2,6-dimetil-3,5-diiodo-, 3-cloro-5-nitro-, 3-bromo-5-nitro-, 3-cloro-5-amino-, 3-bromo-5-amino-, 3-cloro-5-hidroxi- y 3-bromo-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo. El grupo Z representa además, por ejemplo, los restos siguientes: 3-fluor-, 3-iodo-, 3-etoxi-, 3-n-butoxi-, 3-metilo-, 3-etilo-, 3-n-butilo-, 2,6-dimetil-3-fluor-, 2,6-dimetil-3-cloro-, 2,6-dimetil-3-bromo-, 2,6-dimetil-3-iodo-, 2,6-dimetil-3-hidroxi-, 2,6-dimetil-3-nitro-, 2,6-dimetil-3-amino-, 2,6-dimetil-3-metoxi-, 2,6-dimetil-3,5-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo.

De entre los restos heterocíclicos Het tienen preferencia el resto 1-metil-tetrazolilo-5 y el resto 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo-2.

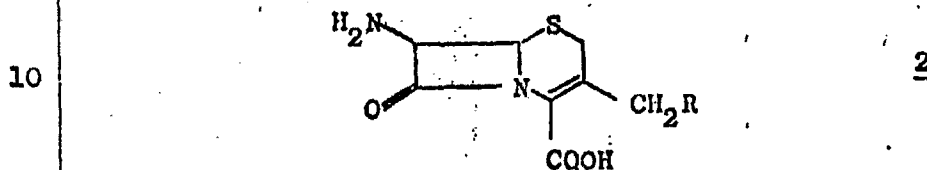
Como ésteres fácilmente dissociables de los compuestos de fórmula 1 sean mencionados en primer lugar los ésteres de terc.butilo, además, por ejemplo, los ésteres de

trimetilsililo, bencilo, benzhidrilo, tricloroetilo, benzpilo-
metilo, p-metoxibencilo ó metoximetilo, además, los ésteres
de pivaloiloximetilo.

Objeto de la invención es, además, un proce-
5 dimiento para la obtención de los compuestos de fórmula 1



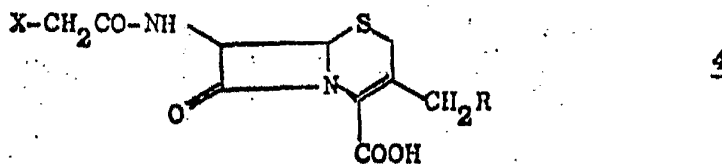
asi como de sus ésteres facilmente dissociables y de sus sales
fisiológicamente compatibles, que se caracteriza porque un
ácido 3-CH₂R-7-amino-3-cefem-4-carboxílico de fórmuls 2



donde R tiene el significado ya indicado, ó uno de sus deri-
vados funcionales, se hace reaccionar con un ácido piridón
acético de fórmula general 3



15 donde Z tiene el significado ya indicado, ó con uno de sus
derivados funcionales, ó porque un ácido 3-CH₂R-7-(X-aceta-
mido)-3-cefem-4-carboxílico de fórmula general 4



en la que X significa Cl, Br ó un grupo OH esterificado, ca-

paz de reacción, ó uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con una piridona de fórmula general 5

Z-H

5

5 o uno de sus derivados funcionales, ó porque en un compuesto correspondiente por lo demás a la fórmula 1, los grupos OH, NH₂ u oxo funcionalmente modificados contenidos, mediante tratamiento con medios solvolizantes o hidrogenolizantes son liberados y porque, en caso dado, en el producto obtenido uno o ambos sustituyentes R y/o Z se intercambian por
10 otros sustituyentes R y/o Z alquilando un grupo hidrox mediante tratamiento con un medio de alquilación y/o reduciendo un grupo nitro, ó bien un grupo acetoximetilo, mediante tratamiento con un medio de reducción a un grupo amino o bien a un grupo metilo y/o transformando un grupo acetoxi por trata-
15 tamiento con un tiól de fórmula Het-SH ó en un mercáptido correspondiente en el resto -S-Het y/o un grupo carboxi se transforma por tratamiento con un medio de esterización en un grupo éster del ácido carboxílico fácilmente dissociable y/o de una sal ó éster obtenido se libera el ácido y/o un
20 compuesto ácido ó básico obtenido de fórmula 1 mediante tratamiento con una base o ácido se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatibles.

Todas estas reacciones transcurren según métodos tal y como se conocen en la química de las cefaloesporinas y se describen detalladamente en la literatura.
25

Los productos de partida para el procedimiento de la invención o bien ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos, análogo a los compuestos conocidos. Por ejemplo, los ácidos 2 (R = -S-Het) se obtienen de

ácido 7-aminocefaloespóránico (7-ACS; 2; R = -OCOCH₃) por
reacción con los tioles heterocíclicos, en su mayor parte
conocidos, de fórmula Het-SH, ó los correspondientes mercapti-
dos de metal, por ejemplo, por reacción de las sales de metal
5 alcalino correspondiente en acetona acuosa caliente. Los áci-
dos piridinoacéticos 3 se obtienen de las piridonas 5 con á-
cido cloroacético o ácido bromoacético. Los ácidos 4 se ob-
tienen según métodos en si conocidos, por ejemplo, de los
ácidos 2 con un ácido acético sustituido de fórmula
10 X-CH₂COOH o de un derivado funcional de un ácido de estos,
por ejemplo, cloruro cloroacetílico o bromuro bromoacetílico.
El resto X significa preferentemente bromo, pero también
puede significar Cl ó un grupo OH esterificado, capaz de
reacción, especialmente alquilsulfoniloxi con 1 - 6 átomos
15 de carbono ó arilsulfoniloxi con 6 - 10 átomos de carbono,
tal como p-toluenosulfoniloxi. Las piridonas 5 sustituidas
se obtienen, por regla general, por sustitución de 4-pirido-
na.

Como derivados funcionales de los ácidos 2 y
20 4 son adecuados, en primer lugar, los ésteres fácilmente di-
sociables, por ejemplo, los ésteres de terc.butilo, los és-
teres de trimetilsililo (que se forman, por ejemplo, in situ
de 2 o bien 4 y N-trimetilsilil-acetamida) y los demás és-
teres arriba indicados. Además son adecuadas las sales, espe-
25 cialmente las sales neutras de estos ácidos. En especial son
adecuadas las sales de metal alcalino (por ejemplo, de so-
dio, de potasio), de metal alcalino-térreo (por ejemplo, de
magnesio, de calcio) y las sales amónicas. De entre las úl-
timas tienen especial preferencia las sales derivadas de
30 aminas, especialmente de aminas terciarias, por ejemplo, tri-

etilamina, trietanolamina, piridina, colidina. Estas sales se pueden emplear como tales en la reacción; pero también se pueden producir in situ del ácido 2 ó bien 4 y de una base, por ejemplo, NaHCO_3 , Na_2HPO_4 ó trietilamina.

5 Como derivados funcionales de los ácidos 3 son especialmente adecuados los haluros, especialmente los cloruros y bromuros, además los anhídridos y los anhídridos mixtos así como los azidas y los ésteres activados, por ejemplo, con p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, p-nitrofenilmercaptano, metilencianhidrina ó N-hidroxisuccinimida. Como anhídridos mixtos de los ácidos 3 son adecuados, por ejemplo, aquellos con ácido de alcano inferiores, especialmente ácido acético y ácidos acéticos sustituidos, tales como, por ejemplo, ácido tricloroacético, ácido pivalínico ó ácido cianacético y, por otra parte, los anhídridos con semiésteres de ácido carbónico que se obtienen, por ejemplo, por reacción de los ácidos 3 con cloroformiato de bencilo, de p-nitrobencilo, de isobutilo, de etilo ó de alilo. Todos estos derivados funcionales de 3 se producen preferentemente in situ.

20 Los derivados funcionales de las piridonas 5 son, preferentemente, sus sales, por ejemplo, las sales sódicas y potásicas. Estas se pueden obtener de 5, por ejemplo, con Na o K metálicos en un disolvente inerte de alto punto de ebullición, tal como tolueno, o también en frío con NaH.

25 En general se realiza la reacción de los derivados de cefem 2 ó bien 4 (o bien de sus derivados funcionales) con los derivados de piridona 3 ó bien 5 (o bien con sus derivados funcionales) en presencia de un disolvente inerte. Como disolventes son adecuados, especialmente, los hidrocarburos clorados, por ejemplo, cloruro metilénico, clorofor-

30

mo; los éteres, tales como dietiléter, tetrahydrofurano, dioxano; las cetonas, tales como acetona, butanona; las amidas, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, hexametilfosforotriamida; los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico (DMSO); agua; además las bases orgánicas o inorgánicas acuosas. También se puede emplear una mezcla de los disolventes mencionados. Siempre que se haya de obtener una sal de un compuesto de fórmula 1 es adecuado como disolvente especialmente un exceso de la base que sirva para la formación de esta sal, por ejemplo, trietilamina o lejía sódica acuosa.

La reacción de 2 con 3 ó bien 4 con 5 (o bien sus derivados funcionales) se efectúa por regla general a temperaturas entre -70 y $+80^{\circ}$, preferentemente entre -40 y $+30^{\circ}$, especialmente entre 0° y la temperatura ambiente. La duración de la reacción depende de la clase de los productos de partida seleccionados y de la temperatura de reacción; se encuentra normalmente entre 5 minutos y 72 horas.

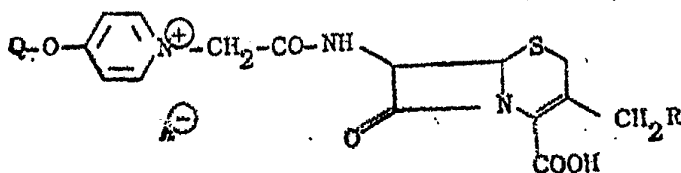
En detalle es especialmente conveniente reaccionar un éster, preferentemente un éster de terc.butilo del ácido 2 con el ácido piridinoacético libre 3, agregándose ventajosamente un agente ligador de agua. Como tales entran en consideración, por ejemplo, las carbodiimidas, especialmente la dicitclohexilcarbodiimida (DCC). Así se hacen reaccionar, por ejemplo, 7-ACS-terc.butilato, el ácido 3 y DCC en proporciones casi equimolares y bajo enfriamiento en un disolvente inerte, especialmente en cloruro metilénico, DMF, DMSO ó también en mezclas de disolventes.

La reacción de 2 con derivados funcionales de los ácidos 3, así como la reacción de 4 y 5 se efectúa prefe-

rentemente en medio alcalino. Bién se emplea la piridina 5 en forma de una sal, por ejemplo, de una sal de metal alcalino, o a la mezcla de reacción se agrega una base, especialmente NaHCO_3 , KHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH , piridina o una base de menor nucleofilia, por ejemplo, una amina terciaria, tal como trietilamina, N-metilmorfolina, etildisopropilamina ó terc.butilato de potasio.

Los derivados cefem de fórmula 1 se obtienen además liberando en un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula 1, los grupos OH, NH_2 u oxo funcionalmente modificados contenidos. Los productos de partida para esta variante del procedimiento se obtienen, por ejemplo, en forma análoga a los métodos arriba descritos, modificando sin embargo los grupos funcionales sensibles durante la síntesis mediante grupos protectores.

Como grupos funcionales modificados entran por ejemplo en consideración: los grupos hidroxí eterados o esterificados, por ejemplo, benciloxi ó acetoxi; los grupos amino bencilados o acilados, por ejemplo, bencilamino, benciloxicarbamoilo, terc.butoxicarbamoilo, acetilamino, siendo de mencionar como grupos protectores especialmente los usuales en la química de los péptidos. El grupo oxo del anillo piridónico puede estar modificado en forma de un derivado de la forma enólica correspondiente, por ejemplo, en forma de sales cuaternarias de la fórmula general 6



5 donde Q significa un resto solvolítica, hidrogenolítica o catalíticamente dissociable, especialmente un grupo éter ó éster, fácilmente dissociable, y A es un anión arbitrario, preferentemente cloro o bromo y el resto piridínico puede estar sustituido en analogía al resto Z, así como de sus ésteres fácilmente dissociables. Son especialmente adecuados los correspondientes ésteres de bencilo y de terc.butilo. En lugar de 6 entra también en consideración un zwitterión correspondiente que se puede formar por disociación de HA de 6.

10 Los grupos funcionalmente modificados se pueden liberar también solvolíticamente, especialmente hidrolítica o hidrogenolíticamente según métodos en sí conocidos, descritos en la literatura. Una solvólisis, preferentemente hidrólisis, se efectúa, por ejemplo, con ácido trifluoroacético o con ácidos minerales acuosos, por ejemplo, ácido clorhídrico, a temperaturas entre -10° y 50° . Una hidrogenólisis de grupos funcionalmente modificados, especialmente una disociación de restos de bencilo y carbóbenzoxi se efectúa principalmente por hidrogenación en presencia de catalizadores
15 de metal noble, tal como paladio al 5 - 50 % sobre carbón, u óxido de paladio. Convenientemente se hidrogenoliza a temperaturas entre -10 y $+50^{\circ}$, especialmente a temperatura ambiente, así como a presiones entre 1 y 100 atmósferas, preferentemente a presión normal. Es posible y frecuentemente deseable, dirigir la hidrogenólisis de manera que simultáneamente se realicen ulteriores modificaciones reductivas en la molécula, por ejemplo, un grupo acetoximetilo que se encuentre en la posición 3 reducirle a un grupo metilo.

25
30 En caso deseado se puede intercambiar en el producto obtenido de fórmula 1, según métodos conocidos por

la literatura, un sustituyente R por otro sustituyente R y/o un sustituyente Z por otro sustituyente Z.

5 Por ejemplo, es posible alquilar un grupo hidroxilo mediante tratamiento con un medio de alquilación, por ejemplo, con diazometano, bromuro metílico, yoduro metílico, sulfato dimetílico o dietílico, cloruro etílico, n-propílico ó n-butílico, yoduro o bromuro etílico, n-propílico o n-butílico.

10 Además se logra, por ejemplo, reducir un grupo nitro en el anillo piridónico al grupo amino. En principio se pueden emplear para ello todos los métodos en si conocidos para la reducción de grupos nitro, siempre que sean adecuados y no provoquen variaciones indeseadas en la molécula. Es especialmente adecuada la hidrogenación catalítica
15 que se puede realizar, por ejemplo, con catalizadores de metal noble, tal como paladio, a temperatura ambiente y presión normal.

La transformación reductiva de un grupo acetoximetílico en un grupo metilo se puede efectuar asimismo
20 por hidrogenación con catalizadores de metal noble, tal como paladio, trabajándose convenientemente a temperaturas bajas, pero presiones algo más elevadas (entre 2 y 10 atmósferas).

Si se desea, también varias de las transformaciones reductivas descritas se pueden realizar en una sola
25 etapa. Así, por hidrogenación de un ácido cefaloesporánico 1 ($R = -OCOCH_3$), que en el resto Z está sustituido por un grupo nitro, se puede obtener el correspondiente ácido desacetoxicefaloesporánico 1 ($R = H$) que en el resto Z está sustituido por un grupo amino.

30 Asimismo es posible transformar un ácido cefa-

loesporánico de fórmula 1 ($R = -OCOCH_3$) obtenido, por reacción con un mercaptano de fórmula Het-SH en el correspondiente tioéter 1 ($R = -SHet$). Convénientemente se hace reaccionar una sal del ácido cefaloesporánico con una sal del tiol en acetona acuosa a temperaturas entre 20 y 100° y valores de pH entre 4 y 8. Como sales son especialmente adecuadas las sales de metal alcalino, ante todo las sales sódicas.

Un ácido carboxílico 1 libre se puede transformar también por esterificación en un éster de ácido carboxílico fácilmente dissociable. Por ejemplo, el éster de terc.butilo se obtiene por reacción de los ácidos con isobutileno.

A la inversa, de una sal ó éster obtenidos se puede liberar el ácido 1, por ejemplo, por solvólisis, especialmente por hidrólisis ácida. Los ésteres de terc.butilo obtenidos con especial ventaja en la síntesis se disocian, por ejemplo, con ácido trifluoracético a temperaturas entre 0 y 40°.

Los nuevos derivados de cefem son productos sólidos cristalinos o amorfos. Forman sales sales, frecuentemente cristalinas, sólidas, de metal alcalino, amonio y metal alcalino-térreo, así como sales con bases orgánicas, tales como dietilamina, trietilamina, dietanolamina, N-etil-dietanolamina, pirrolidina, piperidina, N-etilpiperidina, 1-(2-hidroxietyl)-piperidina, morfolina, procaina, bencilamina, dibencilamina, 1-fenil-2-propilamina y ulteriores aminas, tal y como se emplean generalmente para la obtención de sales de cefaloesporina.

De las sales de metal alcalino son de especial importancia las sales sódicas y potásicas. Se pueden obtener

mezclando una solución de un ácido 1 en un disolvente orgánico con una solución de la sal sódica o potásica de un ácido graso, por ejemplo, ácido dietilacético ó ácido 2-etilcaprónico, en un disolvente, por ejemplo, acetona o n-butanol, o también en una mezcla de disolventes. Las sales potásicas que se precipitan así, o bien al agregar éter, se pueden separar por filtración.

Los compuestos básicos de los compuestos de fórmula 1 se pueden transformar con ácidos en la forma usual en las correspondientes sales de adición de ácido; por ejemplo, en los hidroccluros o citratos.

Como los compuestos 1 no tienen puntos de fusión exactos se caracterizan convenientemente mediante otras características físicas, especialmente ventajoso por sus espectros infrarrojo. En el espectro infrarrojo muestran la banda de absorción del anillo β -lactama que se encuentra en 1760 - 1800. Se pueden caracterizar además por sus espectros de resonancia nuclear y por el cromatograma de capa delgada. Para éste se pueden emplear convenientemente las placas DC terminadas de Merck Kieselgel F₂₅₄ (eluyente, por ejemplo, dioxano/agua 85:15).

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos en mezcla con excipientes sólidos, líquidos y/o semilíquidos, en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración aquellos productos orgánicos o inorgánicos que son adecuados para aplicación enteral, por ejemplo, oral, preferentemente, sin embargo, para la aplicación parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa,

féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestерina. Para la aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, las tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical las cremas, ungüentos o polvos. Estos preparados pueden estar esterilizados o mezclados con adyuvantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes. Asimismo pueden contener ulteriores sustancias activas.

Las sustancias se administran preferentemente en dosificaciones entre 1 y 5000, especialmente entre 200 y 2000 mg por unidad de dosificación. Se da preferencia a la aplicación parenteral (por ejemplo, intravenosa o intramuscular).

Cada uno de los compuestos de fórmula 1 mencionado en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

Los espectros infrarrojos se han registrado en KBr. DMF = dimetilformamida, 7-ACS = ácido 7-aminocefaloesporánico, DCC = dicitclohexilcarbodiimida.

Ejemplo 1

a) Una solución de 12,5 g de éster terc.butílico de 7-ACS y 8,9 g de DCC en 100 cc de cloruro metilénico/DMF 1:1 se enfría a 0°. Se mezcla con 12,8 g de ácido 3,5-dibromo-4-piridon-1-acético, después de 5 minutos se retira el baño de hielo y se sigue agitando ulteriormente durante 30 minutos a 25°. La úrea formada se separa por filtración y el

filtrado se filtra a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/1% de metanol). El disolvente se evapora y el éster de terc.butilo del ácido 7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico se cristaliza en éter.

b) 22 g del éster de terc.butilo se disuelven en 30 cc de ácido trifluoracético. Después de 30 minutos se evapora y el ácido 7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico se cristaliza en éter.

IR: 1780, 1680, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} .

En forma análoga se obtiene de 7-ACS con

ácido 4-piridon-1-acético,

ácido 2,6-dimetil-4-piridon-1-acético,

ácido 3-metoxi-4-piridon-1-acético,

15 ácido 3-n-butoxi-4-piridon-1-acético,

ácido 3-hidroxil-4-piridon-1-acético,

ácido 3-fluor-4-piridon-1-acético,

ácido 3-cloro-4-piridon-1-acético,

ácido 3-bromo-4-piridon-1-acético,

20 ácido 3-iodo-4-piridon-1-acético,

ácido 3,5-difluor-4-piridon-1-acético,

ácido 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético,

ácido 3,5-diiodo-4-piridon-1-acético,

ácido 2,6-dimetil-3,5-dicloro-4-piridon-1-acético,

25 ácido 2,6-dimetil-3,5-dibromo-4-piridon-1-acético,

ácido 2,6-dimetil-3,5-diiodo-4-piridon-1-acético,

ácido 3-nitro-4-piridon-1-acético,

ácido 3,5-dinitro-4-piridon-1-acético,

ácido 3-cloro-5-nitro-4-piridon-1-acético,

30 ácido 3-bromo-5-nitro-4-piridon-1-acético,

- ácido 3-cloro-5-amino-4-piridon-1-acético,
ácido 3-bromo-5-amino-4-piridon-1-acético,
ácido 3-metil-5-cloro-4-piridon-1-acético,
ácido 3-metil-5-bromo-4-piridon-1-acético,
5 ácido 3-cloro-5-hidroxi-4-piridon-1-acético,
ácido 3-bromo-5-hidroxi-4-piridon-1-acético,
ácido 3-bromo-5-cloro-4-piridon-1-acético,
ácido 3-bromo-5-fluor-4-piridon-1-acético,
ácido 3-cloro-5-fluor-4-piridon-1-acético
10 a través de los correspondientes ésteres de terc.butilo:
ácido 7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespo-
ránico,
ácido 7-(2,6-dimetil-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil -acetamido)-
cefaloesperánico,
15 ácido 7-(3-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefalosporánico,
ácido 7-(3-n-butoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesperánico,
ácido 7-(3-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
20 cefaloesperánico,
ácido 7-(3-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesperánico,
ácido 7-(3-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesperánico,
25 ácido 7-(3-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefa-
loesperánico,
ácido 7-(3-iodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefa-
loesperánico,
ácido 7-(3,5-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
30 cefaloesperánico,

- ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico,
IR: 1760, 1730, 1700, 1670, 1600, 1390, 1220 cm^{-1} ;
- 5 ácido 7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico,
sal potásica, IR: 1770, 1620, 1580, 1290, 1240 cm^{-1} ;
- ácido 7-(2,6-dimetil-3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-
acetamido)-cefaloesporánico,
10 ácido 7-(2,6-dimetil-3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-
acetamido)-cefaloesporánico,
ácido 7-(2,6-dimetil-3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-
acetamido)-cefaloesporánico,
ácido 7-(3-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-ce-
faloesporánico,
- 15 ácido 7-(3,5-dinitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico,
sal potásica, IR: 1780, 1730, 1680, 1620, 1520, 1330, 1230 cm^{-1} ;
- ácido 7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-aceta-
mido)-cefaloesporánico,
- 20 ácido 7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-aceta-
mido)-cefaloesporánico,
ácido 7-(3-cloro-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-aceta-
mido)-cefaloesporánico,
- 25 ácido 7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-aceta-
mido)-cefaloesporánico,
ácido 7-(3-metil-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-aceta-
mido)-cefaloesporánico,
ácido 7-(3-metil-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-aceta-
mido)-cefaloesporánico,
- 30 ácido 7-(3-cloro-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-ace-

tamido)-cefaloesporánico,

ácido 7-(3-bromo-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico,

5 ácido 7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico,

ácido 7-(3-bromo-5-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico,

ácido 7-(3-cloro-5-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

10 c) 6,78 g del ácido 7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico obtenido se disuelven en 60 cc de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico a un pH inferior a 7 y se mezcla con 1,2 g

15 de 1-metiltetrazol-5-tiol en 20 cc de acetona. La solución de reacción se agita durante 2 horas a 80° y un pH de 6,3 bajo nitrógeno. Después se retira la acetona, la solución se lava con éter, se acidifica a un pH de 2, el ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico se separa
20 por filtración y se seca. Sal potásica, IR: 1765, 1630, 1600, 1390, 1360, 1220 cm⁻¹.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes ácidos cefaloesporánicos:

25 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(2,6-dimetil-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-n-butoxi-

- 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-hidroxi-
1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-fluor-1,4-
5 dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-1,4-
dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-1,4-
dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
10 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-iodo-1,4-
dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-difluor-
1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-
15 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
sal potásica, IR: 1770, 1690, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-
1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
sal potásica, IR: 1760, 1600, 1610, 1570, 1390, 1360, 1210 cm^{-1} ;
20 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(2,6-dimetil-
3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-
4-carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(2,6-dimetil-
3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-
25 4-carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(2,6-dimetil-
3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-
carboxílico,
ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-nitro-1,4-
30 dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

- ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dinitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

En forma análoga se obtiene con:

- 25 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tiol,
- 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol,
- 5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol,
- 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol,
- 5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol,
- 30 tetrazol-5-tiol,

1,2,3-triazol-4-tiol,

4-metil-oxazol-2-tiol,

N-óxido de 2-mercaptopiridina

de los correspondientes ácidos cefaloesporánicos:

5 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica,

10 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica,

ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercapto-metil)-7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1770, 1700, 1650, 1620, 1530, 1370, 1335, 1300, 1235 cm^{-1} ;

20 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1765, 1655, 1615, 1365, 1330, 1290, 1230 cm^{-1} ;

ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercapto-metil)-7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

30 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercapto-metil)-7-(3-bromo-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

5 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1755, 1675, 1580, 1470, 1380, 1345, 1210 cm^{-1} ;

ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1680, 1620, 1590, 1380, 1350, 1210 cm^{-1} ;

15 ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 176P, 1675, 1605, 1345, 1200 cm^{-1} ;

20 ácido 3-(5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 3-(5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 3-(5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1770, 1690, 1640, 1590, 1380, 1220 cm^{-1} ;

30 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-

- dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1690, 1620, 1590, 1390, 1360, 1220 cm^{-1} ;
- 5 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-diodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1770, 1695, 1650, 1620, 10 1375, 1330, 1230 cm^{-1} ;
- ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1765, 1660, 1620, 1385, 1330, 1235 cm^{-1} ;
- 15 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-20 4-carboxílico,
- ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercapto-metil)-7-(3-bromo-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercapto-metil)-7-(3-cloro-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, 25
- ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 30 ácido 3-(5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-

- 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 3-(5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-
7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
5 ácido 3-(5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-
7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 3-(tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal
10 potásica, IR: 1760, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;
ácido 3-(tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal
potásica, IR: 1760, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;
15 ácido 3-(tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal
potásica;
ácido 3-(1,2,3-triazolil-4-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
20 sal potásica; IR: 1760, 1680, 1630, 1590, 1360, 1220 cm^{-1} ;
ácido 3-(1,2,3-triazolil-4-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
sal potásica, IR: 1760, 1620, 1590, 1390, 1360, 1220 cm^{-1} ;
ácido 3-(1,2,3-triazolil-4-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
25 sal potásica, IR: 1760, 1670, 1620, 1360, 1220 cm^{-1} ;
ácido 3-(4-metiloxazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
sal potásica;
30 ácido 3-(4-metiloxazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-

1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica,

ácido 3-(4-metiloxazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

5 ácido 3-(1-óxido-piridinio-2-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 3-(1-óxido-piridinio-2-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

sal potásica, IR: 1760, 1680, 1620, 1580, 1470, 1350, 1220 cm^{-1}

10 ácido 3-(1-óxido-piridinio-2-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo 2

28 mg de éster de terc.butilo de ácido 7-amino-desacetoxicefaloesporánico (obtenible del ácido e isobutileno en dioxano/ H_2SO_4 a 25°), 59 mg de ácido 3,5-diiodo-4-piridon-1-acético y 38 mg de DCC se disuelven bajo enfriamiento con hielo en 2 cc de cloruro metilénico absoluto y se agita aún durante 2 horas a 25° . La mezcla de reacción se purifica a través de gel de sílice con acetato de etilo/metanol, el eluado se evapora y se cristaliza con éter. Se obtiene el éster de terc.butilo del ácido 7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxicefaloesporánico. Acido libre, sal potásica, IR: 1760, 1670, 1600, 1400, 1360, 1210 cm^{-1} .

25 En forma análoga se obtiene, con los ácidos piridon-acéticos correspondientes:

ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico,

ácido 7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-

desacetoxi-cefaloesporánico.

Ejemplo 3

- 5 a) 297 mg de ácido 3-nitro-4-piridon-1-acético, 328 mg de éster de terc.butilo de 7-ACS y 312 mg de DCC se disuelven en 3 cc de sulfóxido dimetílico y se agita durante 7 minutos a 25°. La mezcla de reacción se vierte en 100 cc de agua, el precipitado obtenido se separa por succión, se recoge en todo lo posible en cloruro metilénico y se filtra a través de gel de sílice. Después de evaporar se obtiene
- 10 el éster de terc.butilo del ácido 7-(3-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico; IR: 1790, 1730, 1710, 1660, 1610, 1520, 1380, 1330, 1240, 1160 cm^{-1} . Acido libre, IR: 3300, 1770, 1710, 1680, 1660, 1590, 1560, 1330, 1250, 1230 cm^{-1} .
- 15 b) 200 mg del éster de terc.butilo se recogen en 60 cc de metanol y bajo adición de 200 mg de Pd-carbón al 5 % se hidrogena durante 15 minutos a 25° y presión normal. El catalizador se separa por filtración, la solución se evapora y el residuo se cristaliza con éter. Se obtiene el éster
- 20 de terc.butilo del ácido 7-(3-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico. Acido libre, IR: 3350, 1780, 1670, 1540, 1390, 1240, 1080, 1040 cm^{-1} .

Ejemplo 4

- 25 A 443 mg de ácido 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético en 10 cc de DMF absoluto se agregan, bajo enfriamiento con hielo, 0,224 cc de cloruro tricloroacetílico. Después de agitar durante 30 minutos se agrega una solución de 554 mg de 7-ACS y 1 g de N-trimetilsililacetamida en 5 cc de DMF.

Después se agita aún durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, se vierte en agua y se ajusta a un pH de 5. Se lava con éter, se ajusta a un pH de 2, se extrae con acetato de etilo, se seca, se evapora, se cristaliza con éter y se obtiene el ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 5

A 443 mg de ácido 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético en 5 cc de DMF absoluto se agregan 0,224 cc de cloruro tricloroacetílico. Después de agitar durante 30 minutos se agrega una solución de 554 mg de 7-ACS y 0,84 cc de trietilamina en 20 cc de cloruro metilénico. Se agita aún durante 30 minutos, después se vierte en agua y se ajusta a un pH de 6. Se lava con cloruro metilénico, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 6

Una solución de 272 mg de 7-ACS y 1 cc de trietilamina en 10 cc de cloruro metilénico se mezcla a 0° en porciones, bajo agitación, con 336 mg de 3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilacetazida. Se agita aún durante 1 hora, se separa por succión y se obtiene el ácido 7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 7

10 g de 7-ACS se suspenden en 95 cc de cloruro metilénico absoluto, se enfría a -10°, bajo agitación se

disuelve en 12,9 cc de trietilamina y se sigue agitando durante 45 minutos a -30° . A continuación se gotean a una temperatura por debajo de -20° una solución recién preparada de cloruro 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético (obtenida por goteado de 2,68 cc de cloruro tionílico a una solución de 8,12 g de ácido 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético en 40 cc de DMF a -40°), se agita aún durante 45 minutos a -20° , se deja calentar a 0° y se extrae varias veces con solución de bicarbonato sódico. Las fases acuosas separadas se acidifican con ácido clorhídrico y se extrae con tetrahidrofurano/acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico, se evapora y se obtiene el ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico,

Ejemplo 8

- 15 a) Una solución de 95 mg de 4-piridona en 3 cc de DMF absoluto se mezcla con 24 mg de NaH. Se enfría con hielo, se agregan 495 mg de éster de terc.butilo de ácido 7-bromoacetamido-cefaloesporánico, se deja llegar a la temperatura ambiente y se vierte en 60 cc de agua. La solución
- 20 se lava con éter y se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca. Con éter se precipita el éster de terc.butilo del ácido 7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico. IR: 1780, 1730, 1640, 1560, 1260, 1240, 1160 cm^{-1} .
- 25 b) 200 mg de éster de terc.butilo se disuelven en 3 cc de ácido trifluoroacético. Después de reposar durante media hora se evapora, se disuelve en poco metanol y se precipita con éter. Se obtiene el ácido 7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

En forma análoga se obtienen de 2,6-dimetil-4-piridona, 3-metoxi-4-piridona, 3-n-butoxi-4-piridona, 3-hidroxi-4-piridona, 3-fluor-4-piridona, 3-cloro-4-piridona, 3-bromo-4-piridona, 3-yodo-4-piridona, 3,5-difluor-4-piridona (obtenible de 4-piridona y CF_3OF), 3,5-dicloro-4-piridona, 3,5-dibromo-4-piridona, 3,5-diiodo-4-piridona, 2,6-dimetil-3,5-dicloro-4-piridona, 2,6-dimetil-3,5-dibromo-4-piridona, 2,6-dimetil-3,5-diiodo-4-piridona, 3-nitro-4-piridona, 3,5-dinitro-4-piridona, 3-cloro-5-nitro-4-piridona, 3-bromo-5-nitro-4-piridona, a través de los correspondientes ésteres de terc.butilo los ácidos cefaloesporánicos correspondientes.

c) 150 mg del ácido se disuelven en poco metanol, se mezcla con solución metanólica de ácido dietilacético-sal potásica y se precipita con éter. Se obtiene la correspondiente sal potásica.

d) Una solución de 407 mg de ácido 7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico y 500 mg de hidrogenocarbonato amónico en 5 cc de agua se hidrogena en 30 mg de hidrato de óxido de paladio a 0° y 3,5 atmósferas. Después de la elaboración usual se obtiene el ácido 7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico.

Ejemplo 9

Una solución de 535 mg de éster de terc.butilo de ácido 7-(3-bencilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico (obtenible de ácido 3-bencilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acético y éster de terc.butilo de 7-ACS) en 100 cc de metanol se hidrogena en 300 mg de

Pd-carbón al 5 % y 25° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra, se evapora y se obtiene el éster de terc.butilo del ácido 7-(3-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

5 Las sustancias activas de fórmula 1 se pueden elaborar según métodos conocidos, tal y como se conocen por la literatura, a preparados farmacéuticos, tal y como muestra el ejemplo a continuación:

Ejemplo A: Ampollas

10 1 kg de sal potásica del ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico se disuelve en 3 litros de agua dos veces destilada, se filtra en forma esteril, se llena en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra en forma esteril. Cada ampolla contiene 1 g de sustancia activa.

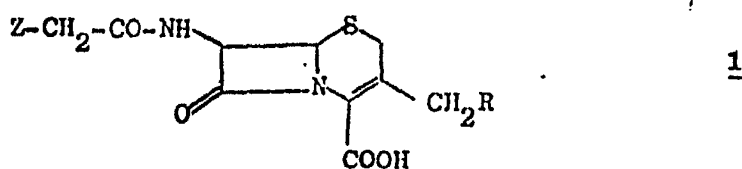
15 Las ampollas de solución se obtienen disolviendo 50 g de hidrocioruro de lidocaina en 3 litros de agua dos veces destilada y llenado después de filtrar en forma esteril en ampollas que se dejan esterilizar durante 20 minutos a 120°. La ampolla de solución contiene 50 mg de hidrocioruro de lidocaina en 3 cc de agua.

NOTA

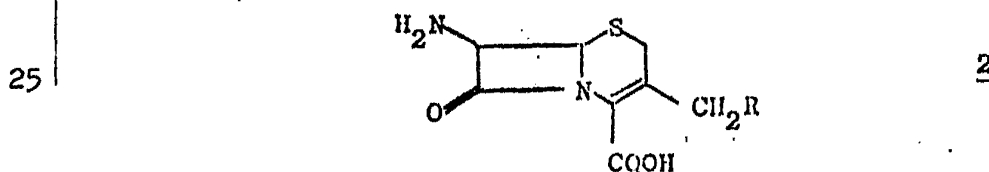
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la forma de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar

que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en la República Federal Alemana con fecha 8 de septiembre 1973, nº P 23 45 402 y 6 de junio de 1974 P 24 27 224 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: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS CEFEM, caracterizándose por lo siguiente:

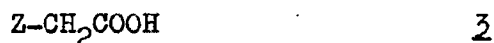
1. Procedimiento para la obtención de derivados cefem de fórmula general 1



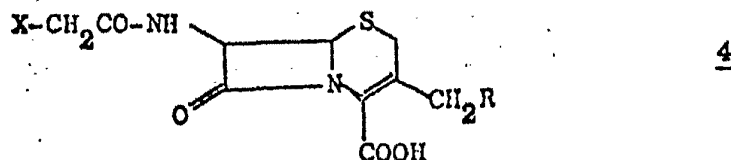
en la que Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo insustituido o sustituido una o varias veces por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, OH, F, Cl, Br, I, NO₂ y/o NH₂, R significa H, -OCOCH₃ 6 S-Het y Het representa 3-metil-1,2,4-tiadiazolilo-5, 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolilo-2, tetrazolilo-5, 1-metiltetrazolilo-5, 1,2,3-triazolilo-4, 4-metil-oxazolilo-2 6 1-oxidopiridinio-2, así como sus ésteres fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un ácido 3-CH₂R-7-amino-3-cefem-4-carboxílico de fórmula 2



donde R tiene el significado ya indicado, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con un ácido piridón acético de fórmula general 3



5 donde Z tiene el significado ya indicado, o con uno de sus derivadas funcionales, ó porque un ácido 3-CH₂R-7-(X-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico de fórmula general 4



10 en la que X significa Cl, Br ó un grupo OH esterificado, capaz de reacción, ó uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con una piridona de fórmula general 5



15 o uno de sus derivados funcionales, ó porque en un compuesto, correspondiente por lo demás a la fórmula 1, los grupos OH, NH₂ u oxo funcionalmente modificados contenidos, mediante tratamiento con medios solvolizantes o hidrogenolizantes son liberados y porque, en caso dado, en el producto obtenido uno o ambos sustituyentes R y/o Z se intercambian por
20 otros sustituyentes R y/o Z alquilando un grupo hidroxil mediante tratamiento con un medio de alquilación y/o reduciendo un grupo nitro, o bien un grupo acetoximetilo, mediante tratamiento con un medio de reducción, a un grupo amino o bien a un grupo metilo y/o transformando un grupo acetoxi por tratamiento con un tiol de fórmula Het-SH o en un mercáptido
25 correspondiente en el resto -S-Het y/o un grupo carboxi se

transforma por tratamiento con un medio de esterización en un grupo éster del ácido carboxílico fácilmente dissociable y/o de una sal ó éster obtenido se libera el ácido y/o un compuesto ácido o básico obtenido de fórmula 1 mediante tratamiento con una base ó ácido se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatible.

2. Procedimiento para la obtención de derivados cefem, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 7 JUN. 1976

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
Kaiserstraße 7, D-6000 Frankfurt
p. Firmados L. Gorta Forastades

