

438,748

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D // A61K

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de acilo, a un procedimiento para su preparación a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los derivados de acilo proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



en la que

- X representa un grupo de desacetoxi-cefalosporinilo e
10. Y representa un grupo heterocíclico hexagonal,

- opcionalmente substituído, que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno pero que no es aromático y no es enolizable para formar un grupo aromático; estando substituído uno, por lo menos, de dichos átomos de nitrógeno y formando uno, por lo menos, de dichos átomos de nitrógeno, un grupo amídico con un grupo carbonílico adyacente,

y sus sales y los hidratos de dichas sales.

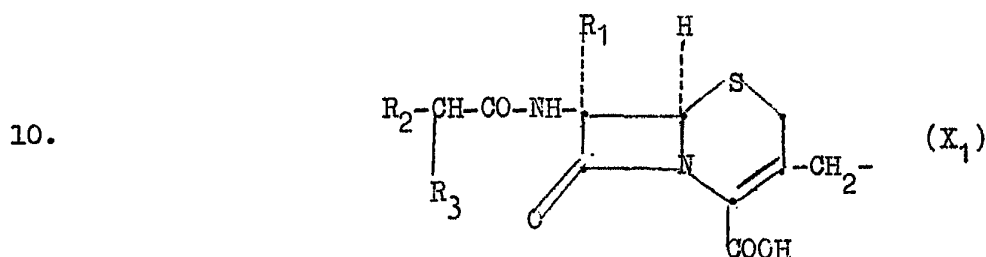
10. Ejemplos de sales de los compuestos de la fórmula I son las sales alcalinometálicas, como la sal sódica y la potásica, la sal amónica, las sales alcalinotérreas, como las sales cálcicas, las sales con bases orgánicas, como las aminas (por ejemplo, N-etil-piperidina, procaina, dibencilamina y N,N'-dibenciletíl-etilendiamina, las alquilaminas o las dialquilaminas) y las sales con aminoácidos (por ejemplo, la arginina o la lisina).

20. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico libre (por ejemplo, un grupo amínico) forman sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de tales sales son los halohidratos (por ejemplo, los clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos), otras sales de ácido mineral (por ejemplo sulfatos, nitratos, fosfatos y similares), sulfonatos de alquilo y de monocarilo (como etansulfonatos, toluensulfonados, bencensulfonatos y similares) y otras sales de ácido orgánico (por ejemplo acetatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos y similares).

Las sales de los compuestos de la fórmula I

pueden estar hidratadas. La hidratación puede producirse en el curso del proceso de preparación o aparecer gradualmente como consecuencia de propiedades higroscópicas de una sal inicialmente anhidra de un compuesto de la fórmula I.

5. Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en los que X representa un grupo de la fórmula general



en la que

15. R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo de metoxilo, ;
- R<sub>2</sub> significa un grupo de ciano, piridiltio o un grupo alifático, alicíclico, aromático o heteroaromático
- y
20. R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxilo, hidroximetilo, amino, azido, carboxilo o sulfo; estando opcionalmente substituido un grupo distinto de ciano, designado por R<sub>2</sub>, por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior y cuando R<sub>2</sub> representa un grupo de piridiltio R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno.

25.

El término "halógeno" tal como aquí se utiliza,

- denota cloro, fluor o bromo, prefiriéndose cloro. El término "grupo alifático", tal como aquí se utiliza, incluye grupos alquílicos y alquénílicos de cadena lineal y ramificada con 6 átomos de carbono a lo sumo, como, por ejemplo,
5. metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; prefiriéndose los grupos alquílicos con 4 átomos de carbono, particularmente n-butilo e isobutilo. El término "grupo alicíclico" denota
10. grupos no aromáticos saturados o insaturados conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares; prefiriéndose los grupos que contienen 6 átomos de carbono, particularmente ciclohexilo y
15. ciclohexadienilo. El término "grupo aromático", tal como aquí se utiliza, se refiere a fenilo, fenil-C<sub>1-3</sub>-alquilo y fenoxi-C<sub>1-3</sub>-alquilo, en donde la fracción fenílica y/o alquílica puede estar substituída por uno o más miembros de grupos constituido por hidroxilo, halógeno, alquilo
20. inferior o alcoxilo inferior; prefiriéndose fenilo y p-hidroxifenilo. El término "grupo heteroaromático" se refiere a grupos aromáticos pentagonales o hexagonales que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o de azufre, tal como, por ejemplo, sidonilo,
25. tetrazolilo, triazolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y similares, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo y similares; prefiriéndose los grupos pentagonales, particularmente tienilo, furilo, tetra

zolilo, triazolilo, pirazolilo y sidnonilo.

- Los compuestos más preferidos de la fórmula I son aquellos en los que  $R_2$  representa un grupo de 2-tienilo, 2-furilo, 1-tetrazolilo, 1-triazolilo, 1-pirazolilo, 3-sidnonilo, fenilo, ciclohexilo, 4-piridiltio o ciano, con la condición de que cuando  $R_2$  representa un grupo de 1-tetrazolilo, 1-triazolilo, 1-pirazolilo, 3-sidnonilo o 4-piridiltio,  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno.
- 5.

- Los compuestos preferidos de la fórmula I son, además, aquellos en donde Y representa un grupo piridonílico N-sustituído, no aromático, que está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono o representa un grupo pirimidonílico, pirazonílico, piridazonílico o triazonílico no aromático que está sustituido en, por lo menos, uno de los átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono.
- 10.
- 15.

Ejemplos de estos compuestos son aquellos en donde Y representa

- un grupo 2-oxopiridin-4-ílico;
20. un grupo 2-oxopirimidin-4-ílico como el grupo 1-amino, 1-etil- o 1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxopirimidin-4-ílico o el grupo 1-butoxi-1,2-dihidro-5-metil-2-oxopirimidin-4-ílico;
- un grupo 4-oxopirimidin-2-ílico como el grupo
25. 1-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-oxopirimidin-2-ílico o el grupo 1,4-dimetil-1,6-dihidro-6-oxopirimidin-2-ílico;
- un grupo 2,6-dioxopirimidin-4-ílico;
- un grupo 2-oxopirazin-3-ílico;
- un grupo 2,3,5-trioxopirazinil-6-ílico;

- un grupo 3-oxopiridazin-6-ílico;  
un grupo 3-oxopiridazin-4-ílico;  
un grupo 5,6-dioxo-as-triacin-3-ílico como el grupo 4-etil-, 4-metil-, 4-alil-, 4-butil-, 4-(2-metoxi-etil)-, 1,4-dimetil- o 1,4-dietil-1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-as-triazin-3-ílico o el grupo 1,2,5,6-tetrahidro-1-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-ílico;
5. un grupo 2-oxotriazin-4-ílico; o  
un grupo 2,4-dioxotriacin-6-ílico.
10. En calidad de sustituyentes en un átomo de ni -  
trógeno cíclico puede citarse  
alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, hidroxilo, alcóxido inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)-amino, formilo, alcanoilo inferior, alcanoilamino inferior, carbamoilo, mono(alquilo inferior)aminocarbonilo y di(alquilo inferior)aminocarbonilo,
15. y en calidad de sustituyentes en un átomo de carbono cíclico puede citarse
20. alquilo inferior, alcóxido inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alcanoilamino inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, carbamoilo, mono(alquilo inferior)aminocarbonilo, di(alquilo inferior)aminocarbonilo, ciano y halógeno; estando
25. a su vez un grupo de alquilo enlazado a un átomo de carbono o nitrógeno substituido opcionalmente por hidroxilo, alcóxido inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, formilo, alcanoilo inferior, alcanoilamino inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo infe -

rior, carbamoilo mono(alquilo inferior)aminocarbonilo, di(alquilo inferior)aminocarbonilo, ciano, halógeno o epoxilo.

- Los grupos de alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y alcoxilo inferior antes citados contienen hasta 6 átomos de carbono y los grupos de alcanilo inferior contienen hasta 7 átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos de alquilo inferior son metilo, etilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alqueno inferior son vinilo, alilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alquino inferior son etinilo, propinilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alcoxilo inferior son metoxilo, etoxilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alcanilo inferior son acetilo, propionilo y similares. El término "cicloalquilo" denota un grupo hidrocarbúrico cíclico que contiene de 3 a 7 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclohexilo y similares.
5. Los grupos de alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y alcoxilo inferior antes citados contienen hasta 6 átomos de carbono y los grupos de alcanilo inferior contienen hasta 7 átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos de alquilo inferior son metilo, etilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alqueno inferior son vinilo, alilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alquino inferior son etinilo, propinilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alcoxilo inferior son metoxilo, etoxilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alcanilo inferior son acetilo, propionilo y similares. El término "cicloalquilo" denota un grupo hidrocarbúrico cíclico que contiene de 3 a 7 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclohexilo y similares.
10. Los grupos de alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y alcoxilo inferior antes citados contienen hasta 6 átomos de carbono y los grupos de alcanilo inferior contienen hasta 7 átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos de alquilo inferior son metilo, etilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alqueno inferior son vinilo, alilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alquino inferior son etinilo, propinilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alcoxilo inferior son metoxilo, etoxilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alcanilo inferior son acetilo, propionilo y similares. El término "cicloalquilo" denota un grupo hidrocarbúrico cíclico que contiene de 3 a 7 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclohexilo y similares.
15. Los grupos de alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y alcoxilo inferior antes citados contienen hasta 6 átomos de carbono y los grupos de alcanilo inferior contienen hasta 7 átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos de alquilo inferior son metilo, etilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alqueno inferior son vinilo, alilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alquino inferior son etinilo, propinilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alcoxilo inferior son metoxilo, etoxilo y similares. Ejemplos de estos grupos de alcanilo inferior son acetilo, propionilo y similares. El término "cicloalquilo" denota un grupo hidrocarbúrico cíclico que contiene de 3 a 7 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclohexilo y similares.

- Los derivados acílicos especialmente preferidos proporcionados por este invento son los siguientes compuestos de la fórmula I y sus sales:
20. el ácido (7R)-3- $\int$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,
25. el ácido (7R)-3- $\int$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,
- el ácido (7R)-3- $\int$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-alil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,

- el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-butil-5,6-dioxo-  
-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\Delta$ -7-[2-(2-tienil)-  
-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,
5. el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-metoxi-  
-etil)-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\Delta$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxí-  
lico,
10. el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-1,4-dimetil-5,6-  
-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\Delta$ -7-[2-(2-  
-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,
- el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-1,4-dietil-5,6-  
-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\Delta$ -7-[2-(2-  
-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,
15. el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,2,5,6-tetrahidro-1-etil-5,6-  
-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\Delta$ -7-[2-  
-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxíli-  
co,
20. el ácido (7S)-7-metoxi-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-me-  
til-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\Delta$ -7-  
-[2(tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxí-  
lico,
25. el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimi-  
dinil)-tio]-metil $\Delta$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-  
-3-cefem-4-carboxílico,
- el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidi-  
nil)-tio]-metil $\Delta$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-  
-3-cefem-4-carboxílico,
- el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4-dimetil-1,6-dihidro-6-oxo-2-pirimi-  
dinil)-tio]-metil $\Delta$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-

- 3-cefem-4-carboxílico,  
el ácido (7R)-3- $\left[ \left( 1\text{-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-oxo-2-pi-} \right. \right.$   
 $\left. \left. \text{rimidinil} \right) \text{-tio} \right]$ -metil-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-  
-cefem-4-carboxílico,
5. el ácido (7R)-7-(2-cianoacetamido)-3- $\left[ \left( 1,4,5,6\text{-tetrahi-} \right. \right.$   
 $\left. \left. \text{dro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il} \right) \text{-tio} \right]$ -metil-7-3-  
-cefem-4-carboxílico,  
el ácido (7R)-3- $\left[ \left( 1,4,5,6\text{-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-} \right. \right.$   
 $\left. \left. \text{-triacin-3-il} \right) \text{-tio} \right]$ -metil-7-7-[(R)-mandelamido]-3-cefem-  
10. -4-carboxílico,  
el ácido (7R)-7-[(R)-2-amino-2-fenilacetamido]-3- $\left[ \left( 1,4,5, \right. \right.$   
 $\left. \left. 6\text{-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il-tio} \right) \right]$ -me-  
til-7-3-cefem-4-carboxílico,  
el ácido (7R)-3- $\left[ \left( 1,4,5,6\text{-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-} \right. \right.$   
15.  $\left. \left. \text{-triacin-3-il} \right) \text{-tio} \right]$ -metil-7-7-[2-(5-oxo-1,2,3-oxadiazol-  
lidin-3-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,  
el ácido (7R)-3- $\left[ \left( 1\text{-etil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil} \right) \text{-} \right.$   
 $\left. \text{tio} \right]$ -metil-7-7-[2-(5-oxo-1,2,3-oxadiazolidin-3-il)-ace-  
tamido]-3-cefem-4-carboxílico,
20. el ácido (7R)-3- $\left[ \left( 1\text{-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidi-} \right. \right.$   
 $\left. \left. \text{nil} \right) \text{-tio} \right]$ -metil-7-7-[2-(3-sidnonil)acetamido]-3-cefem-  
-4-carboxílico,  
el ácido (7R)-3- $\left[ \left( 1\text{-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil} \right) \right.$   
 $\left. \text{-tio} \right]$ -metil-7-7-[2-(1-tetrazolil)-acetamido]-3-cefem-  
25. -4-carboxílico,  
el ácido (7R)-3- $\left[ \left( 1,4,5,6\text{-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-} \right. \right.$   
 $\left. \left. \text{-triacin-3-il} \right) \text{-tio} \right]$ -metil-7-7-[2-(1-H-tetrazol-1-il)-  
-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,  
el ácido (7R)-3- $\left[ \left( 1,4,5,6\text{-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-} \right. \right.$

-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-[(R)-2-hidroxi-hexanamido]-3-cefem-4-carboxílico,

5. el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-[(R)-2-hidroxi-4-metil-valeramido]-3-cefem-4-carboxílico

el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-[(R)-2-hidroxi-2-(ciclohexilacetamido)]-3-cefem-4-carboxílico,

10. el ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-[2-(2-furil-acetamido)]-3-cefem-4-carboxílico.

Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en forma de isómeros ópticamente puros y en forma de mezclas de isómeros.

15. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los compuestos de la fórmula I y sus sales se preparan

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

20. 
$$X'' - S - Y \quad (IV)$$

en la que

Y tiene el significado antes indicado y

X'' representa un grupo de desacetoxi-cefalosporanilo que corresponde al grupo X pero en éste el grupo carboxílico en la posición 4 se halla presente en forma protegida,

25. con un ácido de la fórmula general

$$Z - OH \quad (V)$$

en la que

- Z representa un grupo acílico que entra en consideración como un substituyente en el grupo amínico en la posición 7 de una cefalosporina, o con un derivado funcional reactivo respectivo y dissociando el grupo protector y, en cualquier caso, si se desea, convirtiendo el producto obtenido en una sal.

- El grupo carboxílico en el grupo X" de un compuesto de la fórmula IV puede protegerse, por ejemplo, mediante conversión en un éster fácilmente dissociable (por ejemplo el éster bencílico o un éster silílico tal como el éster trimetilsilílico) o mediante formación de sal con una base inorgánica u orgánica terciaria como trietilamina.

- En calidad de derivados funcionales reactivos de ácidos de la fórmula V puede citarse, por ejemplo, haluros (o sea, cloruros, bromuros y fluoruros), azidas, anhídridos, especialmente anhídridos mixtos con ácidos fuertes, ésteres reactivos (por ejemplo éster de N-hidroxisuccinimida) y amidas (por ejemplo imidazolidas).

- La reacción de un compuesto de la fórmula IV con un ácido de la fórmula V o un derivado funcional reactivo de éste puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. Así pues, por ejemplo, un ácido libre de la fórmula V puede hacerse reaccionar con uno de los ésteres antes citados de la fórmula IV en presencia de una carbodiimida tal como dicitolohexilcarbodiimida en un disolvente inerte como acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, benceno o dimetilformamida y dissociarse subsiguientemente el grupo estérico. En lugar de carbodiimidias

la reacción también puede llevarse a cabo en presencia de sales de oxazolío (por ejemplo N-etil-5-fenil-isoxazolío-3'-sulfonato).

5. En otra variante, puede hacerse reaccionar una sal de un ácido de la fórmula IV (por ejemplo una sal de trialquilamonio) con un derivado funcional reactivo de un ácido de la fórmula V en un disolvente inerte (por ejemplo uno de los disolventes antes citados).

10. La reacción de un compuesto de la fórmula IV con un ácido de la fórmula V o un derivado funcional reactivo de éste puede llevarse a cabo, convenientemente, a una temperatura comprendida entre unos +5°C y - 40°C, por ejemplo alrededor de 0°C.

15. Después que se ha efectuado la reacción de un compuesto de la fórmula IV con un ácido de la fórmula V o un derivado funcional reactivo de éste se disocia el grupo protector. Cuando el grupo protector es un grupo benéfico (éster benéfico), éste puede disociarse mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de metal noble tal como carbón paladiado. Cuando el grupo protector es un grupo silílico (éster silílico), este grupo puede disociarse de forma especialmente fácil mediante tratamiento del producto de la reacción con agua. Por último, cuando el grupo carboxílico de un ácido de la fórmula IV se protege mediante formación de sal (por ejemplo con trietilamina), la disociación de este grupo protector puede llevarse a cabo mediante tratamiento con ácido a una temperatura proporcionalmente inferior (por ejemplo comprendida entre unos 0°C y unos 10°C). Ejemplos de ácidos que pueden utili-

20.

25.

zarse son el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido cítrico.

Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

$X''$  tiene el significado antes indicado y

$W_1$  representa un átomo o grupo partiente,

con un compuesto de la fórmula general

10.

HSY

III

en la que

Y tiene el significado antes indicado.

15.

En calidad de átomo o grupo partiente designado con  $W_1$  puede citarse, por ejemplo, un átomo de halógeno, (por ejemplo, cloro, bromo o yodo), un grupo aciloxílico (por ejemplo un grupo de alcaniloxilo inferior como acetoxilo), un grupo de alquilo inferior-sulfoniloxilo como metiloxilo, un grupo de arilsulfoniloxilo como tosiloxilo y el grupo azido.

20.

La reacción de un compuesto de la fórmula  $X''-W_1$  con un compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, a una temperatura comprendida entre unos 40°C y 80°C, convenientemente alrededor de 60°C, en un disolvente polar, por ejemplo un alcohol como un alcohol inferior (por ejemplo etanol, propanol y similares), dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, de preferencia en agua o una solución tampón con un pH compren-

25.

didio entre alrededor de 6 y 7, de preferencia 6,5, durante un período de unas 3 a 8 horas, de preferencia 6 horas.

- Algunos de los compuestos de la fórmula III son nuevos y algunos son conocidos. Los nuevos compuestos de la fórmula III pueden prepararse de modo análogo a la preparación de los compuestos conocidos.
- 5.

- Así pues, una 2-oxo-4-mercaptopiridina 1-substituida puede prepararse a partir de una 4-cloro-2-oxo-piridina correspondientemente substituida [Chem. Ber. 99, 255 (1966)] mediante intercambio nucleofílico (por ejemplo con un sulfuro de hidrógeno alcalino).
- 10.

- De modo análogo, una 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-mercaptopirimidina-1,3-disubstituida puede prepararse a partir de una 4-cloro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina correspondiente.
- 15.

- Las 5,6-dioxo-3-mercapto-as-triacinas pueden prepararse a partir de las tiosemicarbazidas correspondientemente substituidas de modo análogo a la síntesis de 1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-3-mercapto-as-triacina véase la disertación de K. H. Ongania (Innsbruck 1972).
- 20.

Un tiol de la fórmula III que contiene un doble enlace entre el átomo de carbono substituido por el grupo mercapto y un átomo de nitrógeno adyacente puede hallarse presente en forma de una tiocetona tautomérica.

- Los ácidos de la fórmula V y sus derivados funcionales reactivos son conocidos y son análogos de compuestos conocidos y pueden prepararse en forma de por sí conocida.
- 25.

Los ácidos de la fórmula V que contienen un áto-

mo de carbono asimétrico se encuentran normalmente en forma de mezclas racémicas. La separación de estos racematos en los isómeros ópticamente activos puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos. Así pues, por ejemplo, pueden formarse diastereómeros a partir de una mezcla racémica utilizando un agente de resolución ópticamente activo tal como una base ópticamente activa, por ejemplo, alfa, alfa-(1-naftil)-etilamina o alfa-metilbencilamina, que puede reaccionar el grupo carboxílico. Los diastereómeros formados pueden separarse mediante cristalización selectiva y convertirse subsiguientemente en los isómeros ópticos correspondientes.

- 5.
- 10.

Un compuesto de la fórmula I en la forma D puede prepararse separando un compuesto de la fórmula I que esté presente en forma de una mezcla isomérica en forma de por sí conocida (por ejemplo mediante cristalización fraccionada de una sal tal como la sal cálcica) y aislando la forma D descada o haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un ácido D de la fórmula V o un derivado funcional reactivo de éste. Se prefiere este último método.

- 15.
- 20.
- 25.

Los compuestos de la fórmula I, sus sales y los hidratos de estas sales poseen actividad antibiótica, especialmente bactericida. Poseen un amplio espectro de actividad contra microorganismos grampositivos o gramnegativos, especialmente contra los estafilococos positivos a la penicilina, así como contra diversas bacterias gramnegativas positivas a la cefalosporinasa como, por ejemplo, las especies de *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Aerobacter* y *Serratia*.

Los compuestos de la fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables y los hidratos de dichas sales pueden utilizarse para el tratamiento y profilaxis de enfermedades infecciosas y como desinfectantes. Para los adultos entra en cuenta una dosis diaria de 1 g aproximadamente a 4 g aproximadamente. Se prefiere en especial la administración parenteral.

La actividad microbiocida de los dos derivados acídicos proporcionados por el presente invento, o sea,

10. la sal sódica del ácido (7R)-3- $\sphericalangle$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-[2-(5-oxo-1,2,3-oxadiazolidin-3-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (substancia A en la Tabla que sigue) y

la sal sódica del ácido (7R)-3- $\sphericalangle$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-[2-(1-H-tetrazol-1-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (substancia B en la tabla que sigue)

se apreciará a partir de los valores de  $DC_{50}$  siguientes (mg/kg por vía subcutánea en el ratón):

20.

T A B L A

25.

Substancia	Estafilococos sensibles a la penicilina	Estafilococos resistentes a la penicilina	Escherichia coli
A	0,25	5,5	0,38
B	0,60	3,2	0,90

La toxicidad aguda ( $DL_{50}$ ) de estas substancias administradas por vía intravenosa en el ratón es de 2000-4000 mg/kg para la substancia A y de 1000-2000 mg/kg para

la sustancia B.

Preparados farmacéuticos, preferentemente ampollas de sustancia seca, pueden contener los compuestos de

5.

EJEMPLO 1

Preparación de la sal sódica del ácido (7R)-3-[ (1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-7-[2-(1-H-tetrazol-1-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

10.

Se disuelven en una mezcla de 50 cc de tetrahidrofurano y 5 cc de dimetilformamida 1,28 g de ácido tetrazol-1-acético. Se trata esta solución, a -20°C, consecutivamente con 1,18 cc de N-metil-morfolina y 1,4 cc de éster isobutílico de ácido clorofórmico y a continuación se agita durante 20 minutos entre -10°C y -20°C. Luego se añade una

15.

solución enfriada por hielo en 50 cc de agua de la sal obtenida a partir de 3,85 g de ácido 7-amino-3-diacetoxi-3-[ (1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico y 1,4 cc de trietilamina. Se agita la mezcla durante 30 minutos a 0°C y durante una hora a 20°C

20.

y a continuación se la concentra en vacío y se acidifica la fase acuosa con 5 cc de ácido clorhídrico 2-N, con lo que el producto deseado se precipita en forma de ácido bruto. Este último se separa por filtración bajo succión, se lava con abundancia de acetato de etilo y luego se disuelve

25.

en dimetilformamida. Se trata esta solución con una solución 2 N de la sal sódica del ácido 2-etilcaprónico en acetato de etilo y a continuación se diluye con etanol y éter, lo que hace que se precipite la sal sódica bruta (3,3 g) deseada. Para la purificación, se disuelve en 20 cc de

agua la sal sódica bruta y se la trata con 60 cc de etanol, después de lo cual precipita una resina oscura, que se desecha. Se evapora en vacío el filtrado y se trata el residuo con etanol y éter, lo que da 2,3 g (44,5 %) de la sal sódica pura deseada en forma de polvo de color beige claro, con punto de fusión 210° C (deso.);  $[\alpha]_D^{20} = +23^{\circ}$  (c = 0,824 en agua).

5. El ácido 7-amino-3-desaoctoxi-3-[1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico empleado como material de partida se prepara de la manera siguiente:

10. Se suspenden en 100 cc de agua 2,72 g de ácido 7-amino-cefalosporánico junto con 1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-3-mercapto-as-triacina. Se trata esta suspensión con 1,85 g de bicarbonato sódico, lo que origina una solución con pH 6,4, y se agita ésta durante 3 horas a 60° C, mientras se gasifica con nitrógeno, luego se enfría hasta 20° C y, con adición de 1 g de carbón activo, se agita bajo nitrógeno durante una hora más. Después de la filtración se ajusta el filtrado a pH 3,8 con ácido clorhídrico 2-N, se enfría hasta 0° C y se agita durante una hora. Los cristales que se separan se filtran bajo succión, se lavan sucesivamente con una pequeña cantidad de agua helada, acetona, éter y éter de petróleo y se secan a 50° C en alto vacío. Rendimiento: 2,3 g (60 %) de polvo beige de punto de fusión 230°-235° C (deso).

15. El ácido 7-amino-3-desaoctoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico puede prepararse también como sigue:

- Se agitan durante 6 horas a 60° C, al tiempo que se gasifica con nitrógeno, 5,1 g de ácido 7-amino-3-azido-3-desacetoxi-cefalosporánico junto con 5,16 g de 1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-3-mercapto-as-triacina y 4,2 g de bicarbonato sódico en 200 cc de un tampón de pH 7,0.
5. Se enfría la solución hasta 25° C y se ajusta a pH 3,5 con ácido clorhídrico 2-N. Los cristales que se separan se filtran bajo succión (2,2 g). La concentración de las aguas madres da 1,7 g más; rendimiento total 3,9 g (50 %).

10.

EJEMPLO 2

Preparación de la sal sódica del ácido (7R)-3-[[1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-[(R)-2-hidroxi-hexanamido]-3-cefem-4-carboxílico.

- Agitando y a 0° C, se disuelven en una mezcla de 44 g de agua y 44 cc de acetona, por adición de 2,5 g de bicarbonato potásico, 4,4 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[[1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefaloesporánico. Luego se instila, agitando y a 0° C, una solución de 3 g de cloruro de ácido (R)-2-dicloroacetoxi-n-caprónico (punto de ebullición<sub>0,5</sub> = 75-76° C) en 30 cc de acetona. Luego se agita la mezcla durante 2 horas a 0° C y durante 1 hora a 20° C. De la solución filtrada se separa la acetona por destilación a 30° C, bajo presión reducida. Se agita la solución acuosa durante 45 minutos con pH de 9,5 por adición de carbonato potásico, se extrae dos veces con acetato de etilo y se ajusta a un pH de 1,5-2,0 con ácido sulfúrico 3-N. Se extrae con acetato de etilo, con adición de dimetilformamida, se lava varias veces con solución de cloruro sódico al 10% la solución de acetato de
- 15.
- 20.
- 25.

- etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida a 25° C. Se disuelve el residuo en 100 cc de isopropanol y se trata la solución con 12 cc de una solución 2-N de la sal sódica del ácido 2-etil-caprónico en isopropanol.
5. Se separa por filtración bajo succión la sal sódica bruta deseada, se reprecipita de agua isopropanol y se seca bajo presión reducida. La sal sódica pura se obtiene como un polvo beige; rendimiento: 56 %; punto de fusión a partir de 183° C (desc.);  $[\alpha]_D^{25} = +8,2^{\circ}$  (c = 1,00 en H<sub>2</sub>O).
- 10.

EJEMPLO 3

Preparación de la sal sódica del ácido (7R)-3- $\left[ \begin{array}{l} (1,4,5,6- \\ \text{tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il})- \\ \text{tio} \end{array} \right]$ -metil]-7-[(R)-2-hidroxi-4-metilvaleramido]-3-cefem-4-carboxílico.

15. Esta sal se prepara de manera análoga a la del Ejemplo 2 a partir de 3,5 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico y 2,4 g de cloruro de ácido (R)-2-dicloroacetoxi-isocaprónico (de punto de ebullición<sub>0,2</sub> = 63-64° C); rendimiento: 51 %; punto de fusión a partir de 180° C (desc.);  $[\alpha]_D^{25} = +6,0^{\circ}$  (c = 1,00 en agua).
- 20.

EJEMPLO 4

- Preparación de la sal sódica del ácido (7R)-3- $\left[ \begin{array}{l} (1,4,5,6- \\ \text{tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il})- \\ \text{tio} \end{array} \right]$ -metil]-7-[(R)-2-hidroxi-2-ciclohexil-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.
- 25.

Esta sal se prepara de manera análoga a la del Ejemplo 2 a partir de 3,9 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-

tio]-cefalosporánico y 2,9 g de cloruro de (R)-2-dicloro-acetoxi-2-ciclohexil-acetilo (de punto de ebullición<sub>0,5</sub> = 105-107° C); rendimiento: 37 %, punto de fusión a partir de 190° C (desc.);  $[\alpha]_D^{25} = +2,8^{\circ}$  (c = 0,50 en agua).

5.

EJEMPLO 5

Preparación de la sal sódica del ácido (7R)-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-[2-(2-furil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

10. Agitando y a 0° C se disuelven en una mezcla de 40 cc de agua y 40 cc de acetona, por adición de 2,4 g de bicarbonato potásico, 3,85 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico. Se instila en esta solución, a -5° C, una solución de 1,45 g de cloruro de 2-(2-furil)-acetilo
15. en 15 cc de acetona, y se agita la mezcla durante 3 horas a -5° C y durante 1 1/2 horas a 20° C. Se extrae la solución dos veces con acetato de etilo y se acidifica la fase acuosa, a 0° C, con ácido sulfúrico 3-N, hasta pH 2. Después de la extracción con acetato de etilo mediante adición de
20. dimetilformamida, se lava por tres veces la solución de acetato de etilo con solución de cloruro sódico al 10%, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida a 25° C. Se disuelve el residuo en metanol y se trata con 8 cc de una solución 2-N de la sal sódica del
25. ácido 2-etil-caprónico en isopropanol. Se precipita con éter dietílico la sal sódica bruta deseada, se separa por filtración bajo succión, se lava con éter dietílico y luego se reocrystaliza en agua con adición de acetona. Se obtiene un polvo beige; rendimiento: 43 %; punto de fusión a par-

tir de 180° C (desol);  $[\alpha]_D^{25} = +18,4^{\circ}$  (c = 1,0 en agua).

EJEMPLO 6

Preparación de la sal, sódica del ácido (7R)-3- $\int$ [(1-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(3-sidnonil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

Esta sal se prepara de manera análoga a la del ejemplo 1 a partir de 9,5 g de ácido sidnono-3-acético y 21,4 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1-amino-1,2-dihidro-2-oxo-pirimidin-4-il)-tio]-cefalosporánico; rendimiento : 9,7 g (32 %); punto de fusión a partir de 200° C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -61,3^{\circ}$  (c = 0,5 en agua).

EJEMPLO 7

Preparación de la sal sódica del ácido (7R)-3- $\int$ [(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(1-H-tetrazol-1-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

Esta sal se prepara de modo análogo al descrito en el ejemplo 1 a partir de 2,95 g de ácido tetrazol-1-acético y 8,55 g de ácido 7-amino-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico; rendimiento, 4,65 g (40%); punto de fusión 220°-230° C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = 53,6^{\circ}$  (c = 0,321 en agua).

EJEMPLO 8

Preparación de la sal sódica del ácido (7R)-7-(R)-mandelamido-3- $\int$ [(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\int$ -3-cefem-4-carboxílico.

Esta sal se prepara de modo análogo al descrito en el ejemplo 2 a partir de 9,25 g de cloruro de ácido D-O-dicloroacetil-mandélico y 11,1 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-

-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico; rendimiento 4,3 g (27%); punto de fusión 200<sup>o</sup>-210<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = 66,8^{\circ}$  (c = 0,296 en agua).

EJEMPLO 9

5. Preparación de la sal sódica de ácido (7R)-7-[2-(3-sidnonil)-acetamido]-3- $\bar{\Delta}$ [(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\bar{\Delta}$ -3-cefem-4-carboxílico.

Esta sal se prepara de modo análogo al descrito en el ejemplo 1 a partir de 5,76 g de ácido sidnono-3-acético y 14,95 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,2,5,6-

10. tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico; rendimiento, 7,0 g (33 %); punto de fusión a partir de 200<sup>o</sup> C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -25,5^{\circ}$  (c = 0,227%).

EJEMPLO 10

15.

Preparación de la sal disódica de ácido (7R)-7- $\bar{\Delta}$ (RS)-2-sulfo-2-fenilacetamido $\bar{\Delta}$ -3- $\bar{\Delta}$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio $\bar{\Delta}$ -metil $\bar{\Delta}$ -3-cefem-4-carboxílico.

20. Se disuelven 9,07 g de sal sódica de ácido (7R)-7-[2-(RS)-2-bromo-2-fenilacetamido]-3- $\bar{\Delta}$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\bar{\Delta}$ -3-cefem-4-carboxílico en 100 cc de agua y se trata con 2,8 g de sulfito sódico. Se agita la solución a 25<sup>o</sup> C durante 4 horas y media y luego se acidifica hasta pH 2 con ácido clorhídrico 2-N. Se separa por filtración la sustancia precipitada y se rechaza. A continuación se extrae dos veces el filtrado con 100 cc de acetato de etilo cada vez. Asimismo se rechazan los extractos de acetato de etilo. Luego se concentra en vacío a 40<sup>o</sup> C la fase acuosa, que contiene el
- 25.

producto desecado, hasta un volumen de unos 30 cc y se cromatografía sobre una columna de 400 g de Amberlite XAD-2- (tamaño de partícula: 300-1000 micras); rendimiento 1,0 g (10,6%); punto de fusión a partir de 230°C (descomposición):

5.  $[\alpha]_D^{20} = 5,0^{\circ}$  (c = 0,1 en agua):

La sal sódica de ácido (7R)-7-[(RS)-2-bromo-2-fenilacetamido]-3- $\sphericalangle$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-3-cefem-4-carboxílico utilizada como material de partida se prepara de modo análogo al

10. descrito en el ejemplo 2 a partir de 23,1 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico y 14,0 g de cloruro de ácido DL-alfa-bromofenilacético; rendimiento: 10 g (28%); punto de fusión a partir de 190°C (descomposición).

15.

#### EJEMPLO 11

Preparación de la sal sódica del ácido (7R)-3- $\sphericalangle$ [(1-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil]-7-7-[2-(1-tetrazolil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

20. Esta sal se prepara de modo análogo al descrito en el ejemplo 1 a partir de 6,4 g de ácido (1-tetrazolil)-acético y 17,75 g de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1-amino-1,2-dihidro-2-oxopirimidin-4-il)-tio]-cefalosporánico; rendimiento: 8,0 g (33%), punto de fusión a partir de 190°C (descomposición).

25.

#### EJEMPLO 12

De modo análogo al descrito en los ejemplos precedentes pueden prepararse los compuestos siguientes:

Sal sódica de ácido (7R)-3- $\sphericalangle$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil]-7-7-[2-(2-tienil)-

- acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 170°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +13,1^{\circ}$  (c = 0,800 en agua).  
Sal sódica de ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-[2-(2-tienil)-
5. -acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 200°C - 205°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -2,7^{\circ}$  (c = 0,592 en agua);  
Sal sódica de ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-alil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-[2-(2-tienil)-
10. -acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 180°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +19,7^{\circ}$  (c = 0,376 en agua).  
Sal sódica de ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-butil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-[2-(2-tienil)-
15. -acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 160°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +17,6^{\circ}$  (c = 0,640 en agua).  
Sal sódica de ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-metoxietil)-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico;  $[\alpha]_D^{20} = +10^{\circ}$  (c = 0,280 en agua).
20. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-1,4-dimetil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico;  $[\alpha]_D^{20} = -9,55^{\circ}$  (c = 0,461 en agua).  
Sal sódica de ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,4,5,6-tetrahidro-1,4-dietil-5,6-dioxo-as-triacin-2-il)-tio]-metil-7-[2-(2-tienil)-
25. -acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 175°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +10,2^{\circ}$  (c = 0,547 en agua).  
Sal sódica de ácido (7R)-3- $\Delta$ [(1,2,3,5,6-tetrahidro-1-otil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-[2-(2-tienil)-

- acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 210<sup>o</sup>-215<sup>o</sup> C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +8,85^{\circ}$  (c = 0,181 en agua).  
Sal sódica de ácido (7S)-7-metoxi-3- $\sphericalangle$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico;  $[\alpha]_D^{20} = +54,6^{\circ}$  (c = 0,308 en agua).
- 5.
- Sal sódica de ácido (7R)-3- $\sphericalangle$ [(1-otil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil-7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 190<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = 58^{\circ}$  (c = 0,570 en agua).
- 10.
- Sal sódica de ácido (7R)-2- $\sphericalangle$ [(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil-7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico;  $[\alpha]_D^{20} = -83,6^{\circ}$  (c = 0,850 en agua).  
Sal sódica de ácido (7R)-3- $\sphericalangle$ [(1-butoxi-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil-7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 170<sup>o</sup>C (descomposición).
- 15.
- Sal sódica de ácido (7R)-3- $\sphericalangle$ [(1,4-dimetil-1,6-dihidro-6-oxo-2-pirimidinil)-tio]-metil-7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 200<sup>o</sup>-210<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +9,5^{\circ}$  (c = 0,384 en agua).
- 20.
- Sal sódica de ácido (7R)-3- $\sphericalangle$ [(1-etil-1,4-dihidro-6-metil-4-oxo-2-pirimidinil)-tio]-metil-7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 170<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -14,4^{\circ}$  (c = 0,333 en metinol).
- 25.
- Sal sódica de ácido (7R)-7-(2-cianacetamido)-3- $\sphericalangle$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil-7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico;  $[\alpha]_D^{20} = +7,85^{\circ}$  (c = 0,1785 en agua).

Sal sódica de ácido (7R)-3- $\left[ \left[ (1,4,5,6\text{-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il})\text{-tio} \right]\text{-metil} \right]$ -7-[(R)-mandelamido]-3-cefem-4-carboxílico;  $[\alpha]_D^{20} = -19,6^\circ$  (c = 0,500 en agua).

5. Acido (7R)-7-[(R)-2-amino-2-fenilacetamido]-3- $\left[ \left[ (1,4,5,6\text{-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il})\text{-tio} \right]\text{-metil} \right]$ -3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 180°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -86,3^\circ$  (c = 0,276 en dimetilformamida).

10. Sal, sódica de ácido (7R)-3- $\left[ \left[ (1,4,5,6\text{-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il})\text{-tio} \right]\text{-metil} \right]$ -7-[2-(5-oxo-1,2,3-oxadiazolidin-3-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 210°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +17,9^\circ$  (c = 0,380 en agua).

15. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\left[ \left[ (1\text{-etil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil})\text{-tio} \right]\text{-metil} \right]$ -7-[2-(5-oxo-1,2,3-oxadiazolidin-3-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico;  $[\alpha]_D^{20} = -43,7^\circ$  (c = 0,600 en agua).

20. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\left[ \left[ (1\text{-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil})\text{-tio} \right]\text{-metil} \right]$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 185°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -78,5^\circ$  (c = 0,439 en agua).

25. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\left[ \left[ (1,2,5,6\text{-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il})\text{-tio} \right]\text{-metil} \right]$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 185°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -49,3^\circ$  (c = 0,450 en agua).

Sal sódica de ácido (7R)-3- $\left[ \left[ (1,2\text{-dihidro-1-metil-2-oxo-4-pirimidinil})\text{-tio} \right]\text{-metil} \right]$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 180°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -67,7^\circ$  (c = 0,604 en agua).

- Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(1,2-dihidro-1-metoxi-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-  
-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 175<sup>o</sup>-180<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -90,6^{\circ}$  (c = 0,338 en agua).
5. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(1-etoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-  
-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 180<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -74,2^{\circ}$  (c = 0,525 en agua).
10. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridazinil)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(2-tienil)-acetamido]-  
-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 215<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -49,7^{\circ}$  (c = 0,332 en agua).
15. Acido (7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hidroxifenil)-acetamido]-  
-3- $\int$ [(4-etil-1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-  
-tio]-metil $\int$ -3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión a partir  
de 200<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -79,8^{\circ}$  (c = 0,3 en  
dimetilformamida).
20. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(4-etil-1,4,5,6-tetrahidro-  
-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(4-piridil-  
-tio)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión  
205<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +36,2^{\circ}$  (c = 0,5 en agua).
25. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(4-etil-1,4,5,6-tetrahidro-  
-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\int$ -7-(2-pirazol-1-  
-il-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión a  
partir de 190<sup>o</sup>C (descomposición).
- Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(1,2,3,6-tetrahidro-2,6-  
-dioxo-1-metil-s-triacin-3-il)-tio]-metil $\int$ -7-[2-(2-tienil)-  
-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión a par-  
tir de 200<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -43^{\circ}$  (c = 0,1

en agua).

5. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(1-etil-5-cloro-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión a partir de 185°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -95,2^\circ$  (c = 0,394 en agua).
- Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(1-dimetil-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-tio]-metil7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión a partir de 165°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -65,2^\circ$  (c = 0,557 en agua).
10. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(3-cloro-1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-4-piridazinil)-tio]-metil7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 225°C-230°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +5,35^\circ$  (c = 0,522 en agua).
- Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(1,2-dihidro-1,6-dimetil-2-oxo-4-piridil)-tio]-metil7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 178°C-185°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +46,2^\circ$  (c = 0,353 en agua).
15. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(4-etil-1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil7-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 190°C-200°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +19,8^\circ$  (c = 0,339 en agua).
20. Sal sódica de ácido (7R)-3- $\int$ [(1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-3-piracilinil)-tio]-metil7-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico; punto de fusión 175°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +12,2^\circ$  (c = 0,5 en agua).
- 25.

EJEMPLO 13

Preparación de ampollas de producto seco para administración intramuscular:

Se prepara, de forma normal, un liofilizado de

- 1 g de la sal sódica de ácido (7R)-3- $\gamma$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\gamma$ -7-[2-(1-H-tetrazol-1-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico y se envasa en ampollas. Este último se trata con 2,5 cc
5. una solución de clorhidrato de lidocaina al 2% antes de la administración.

EJEMPLO 14

Preparación de ampollas de producto seco para administración intramuscular:

10. Se prepara, de modo análogo al descrito en el ejemplo 13, un liofilizado de 1 g de la sal sódica de ácido (7R)-3- $\gamma$ [(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-metil $\gamma$ -7-[2-(5-oxo-1,2,3-oxadiazolidin-3-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico y se envasa en una ampolla.
- 15.

= . =

REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 438.748 del 20 de Junio 1975, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 8537/74 del 21 de Junio de 1974 y 5743/75 del 5 de Mayo de 1975, y 6915/75 del 29 de Mayo de 1975.

25. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido 3-cefem-4-carboxílico de la fórmula general

X - S - Y

(I)

en la que

- X representa un grupo de desacetoxi-cefalosporinilo e
- Y representa un grupo heterocíclico hexagonal, opcionalmente substituído, que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno pero que no es aromático y no es enolizable para formar un grupo aromático; estando substituído uno, por lo menos, de dichos átomos de nitrógeno y formando uno, por lo menos, de dichos átomos de nitrógeno un grupo amídico con un grupo carbonílico adyacente,
- 5.
- 10.

y sus sales y los hidratos de dichas sales, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

- Y tiene el significado antes indicado y
- X'' representa un grupo de desacetoxi-cefalosporinilo que corresponde al grupo X de la fórmula I pero en éste el grupo carboxílico en la posición 4 se halla presente en forma protegida, como un ácido de la fórmula general
- 20.



25. en la que

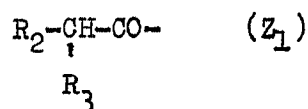
- Z representa un grupo acílico que entra con consideración como un substituyente en el radical amínico en la posición 7 de una cefalosporina,

o con un derivado funcional reactivo respectivo y disociar el grupo protector y, en cualquier caso, si se desea, convertir el producto obtenido en una sal.

- 2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV, en donde el grupo X<sup>n</sup> tiene la fórmula general



10. con un ácido de la fórmula V, expuesta en la reivindicación 1, en donde el grupo Z tiene la fórmula general



15. en donde

R representa un grupo carboxílico protegido,

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxílico,

20. R<sub>2</sub> representa un grupo de ciano o piridiltio o un grupo alifático, aliofólico, aromático o heteroaromático y

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, hidroximetílico, amínico, azido, carboxílico o sulfo;

25. estando opcionalmente substituído un grupo distinto de ciano, designado con R<sub>2</sub>, por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior o alcoxi-  
lo inferior y  
cuando R<sub>2</sub> representa un grupo de piridiltio,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno.

- 3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula V en donde el grupo Z tiene la fórmula  $Z_1$  respectivamente, en donde  $R_2$  representa un grupo de 2-tienilo, 2-furilo, 1-tetrazolilo, 1-triazolilo, 1-pirazolilo, 3-sidnonilo, fenilo, ciclohexilo, 4-piridiltio o ciano y  $R_3$  tiene el significado expuesto en la reivindicación 2, con la condición de que cuando  $R_2$  representa un grupo 1-tetrazolilo, 1-triazolilo, 1-pirazolilo, 3-sidnonilo o 4-piridiltio,  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno.
5. 10.

- 4.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula IV en donde Y representa un radical piridonílico N-sustituído no aromático que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o representa un grupo de pirimidonilo, pirazonilo, piridazonilo o triazolilo no aromático que está sustituido en uno o más átomos de carbono.
- 15.

- 5.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula IV en donde Y representa un grupo 2-oxopiridin-4-ílico N-sustituído no aromático que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, o representa un grupo de 2-oxopirimidin-4-ilo, 4-oxopirimidin-2-ilo, 2,6-dioxopirimidin-4-ilo, 2-oxopirazin-3-ilo, 2,3,5-trioxopirazin-6-ilo, 3-oxopiridacin-6-ilo, 3-oxopiridacin-4-ilo, 5,6-dioxo-as-triacin-3-ilo, 2-oxotriazin-4-ilo o 2,4-dioxo-triacin-6-ilo no aromático
20. 25.

- que está substituído en por lo menos, un átomo de nitrógeno y opcionalmente substituído en uno o más átomos de carbono; siendo el substituyente en un átomo de nitrógeno cíclico alquilo inferior, alquonilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, hidroxilo, alcóxilo inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, formilo, alcanóilo inferior, alcanóilamino inferior, carbamóilo, mono(alquilo inferior)-aminocarbonilo o di(alquilo inferior)aminocarbonilo y siendo el substituyente en un átomo de carbono cíclico alquilo inferior, alcóxilo inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alcanóilamino inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, carbamóilo, mono(alquilo inferior)aminocarbonilo, di(alquilo inferior)aminocarbonilo, ciano o halógeno; y estando opcionalmente substituído un grupo de alquilo inferior enlazado a un átomo de nitrógeno cíclico o de carbono cíclico por hidroxilo, alcóxilo inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, formilo, alcanóilo inferior, alcanóilamino inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, carbamóilo mono(alquilo inferior)amino-carbonilo, di(alquilo inferior)aminocarbonilo, ciano, halógeno o epoxi.

6.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se utiliza como material de partida de la fórmula IV un compuesto derivado de cefalotina, 7-alfa-metoxi-cefalotina, cefacetilo, ácido (7R)-mandelamido-cefalosporánico, cefaloglicina o ácido 7-(3-sidnonacetamido)-cefalosporánico.

7.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque como mate-

rial de partida de la fórmula IV se utiliza un compuesto derivado de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico.

- 8.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera
5. de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque como material de partida de la fórmula IV se utiliza un compuesto derivado de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1-amino-1,2-dihidro-2-oxopirimidin-4-il)-tio]-cefalosporánico.
- 9.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera
10. de las reivindicaciones 1 a 5, 7 y 8, caracterizado porque como material de partida de la fórmula V se utiliza ácido tetrazol-1-acético, ácido alfa-hidroxi-caproico, ácido alfa-hidroxisocaproico, ácido ciclohexil-alfa-hidroxiacético, ácido sidnonil-3-acético o ácido furil-2-acético o un derivado funcional reactivo de éstos.
15. 10.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 y 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV derivado de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico con ácido tetrazol 1-acético o un derivado funcional reactivo de éste.
20. 11.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 y 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV derivado de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico con ácido alfa-hidroxicaproico o un derivado funcional reactivo de éste.
25. 12.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera

- de las reivindicaciones 1 a 5, 7 y 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV derivado de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico con ácido
5. alfa-hidroxiisocaproico, o un derivado funcional reactivo de éste.
- 13.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 y 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV derivado de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico con ácido
10. ciclohexil-alfa-hidroxiacético o un derivado funcional reactivo de éste.
- 14.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 y 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV derivado de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-etil-5,6-dioxo-as-triacin-3-il)-tio]-cefalosporánico con ácido fumil-2-acético o un derivado funcional reactivo de éste.
- 15.
- 15.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 8 y 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV derivado de 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1-amino-1,2-dihidro-2-oxopirimidin-4-il)-tio]-cefalosporánico con ácido sidnonil-3-acético o un derivado funcional reactivo de éste.
- 20.
- 16.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 8 y 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV derivado de ácido 7-amino-3-desacetoxi-3-[(1-amino-1,2-dihidro-2-oxo-
- 25.

pirimidin-4-il)-tio]-cefalosporánico con ácido tetrazolil-3-  
-acético.

17.- Procedimiento para la preparación de deriva-  
dos del ácido 3-cefem-4-carboxílico.

5. Según se describe y reivindica en la presente me-  
moria descriptiva que consta de 37 páginas foliadas y escri-  
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 JUN. 1975

P.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSÉ L. MORA