442217

Int. Cl.²: C07D//A61K

PATENTE DE INVENCION

Ref: F 23 45 402/I.

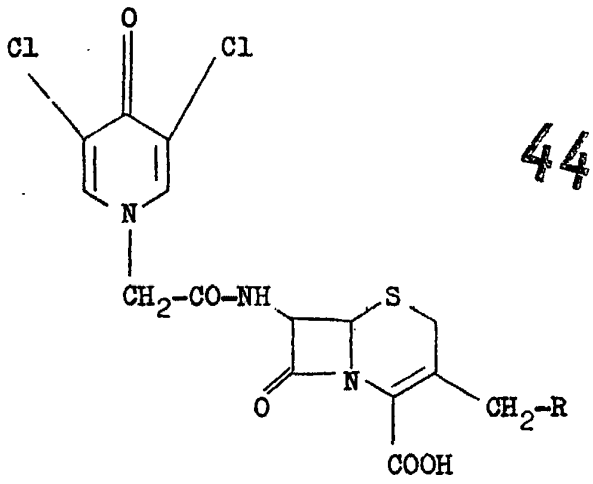
Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados cefem.

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

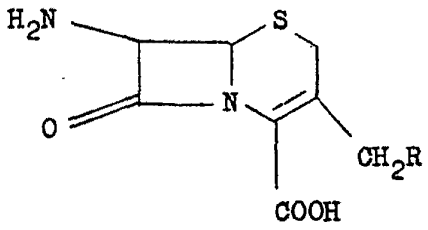
La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados cefem de fórmula general I,



442217

I

donde R significa $-OCOCH_3$ ó -S-Het significa 5-metil-1,3,4-tiadeazolilo 2- ó 1-metil-tetrazolito-5, así como a sus sales fisiológicamente compatibles, que se caracteriza porque un ácido 3-CH_2R-7-amino-3-cefem-4-carboxílico de fórmula general II,



II

donde R tiene el significado indicado, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con ácido 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético (III) o uno de sus derivados funcionales.

Como derivados funcionales de los ácidos de fórmula II son adecuados, en primer lugar, los ésteres fácilmente disociables, por ejemplo, los ésteres de terc.butilo, los ésteres de trimetilsililo (que se forman, por ejemplo, in situ de II y N-trimetilsilil-acetamida), los ésteres de bencilo, de benzhidrilo, de tricloroetilo, de benzoilmetilo, de p-metoxibencilo, de metoximetilo ó los ésteres de pivaloiloximetilo.

Además son adecuadas las sales, especialmente las sales neutras de estos ácidos. En especial son adecuadas las sales de metal alcalino (por ejemplo, de sodio, de potasio), de metal alcalino-térreo (por ejemplo, de magnesio, de calcio) y las sales amónicas. De entre las últimas tienen especial preferencia las sales derivadas de aminas, especialmente de aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, 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_2-HPO_4 ó trietilamina.

Como derivados funcionales de los ácidos III son especialmente adecuados los haluros, especialmente los cloruros y bromuros, además los anhídridos y los anhídridos mixtos asi 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 III son adecuados, por ejemplo, ácidos tricloroacético, ácido pivalínico ó ácido cianacético y, por otra parte, los anhídridos con semiésteres de ácido carbónico que se obtienen, por ejemplo, por reacción del ácido III con cloroformiato de bencilo, de p-nitrobencilo, de isobutilo, de etilo ó de alilo. Todos estos derivados funcionales de III se producen preferentemente in situ.

En general se realiza la reacción de los compuestos II y III (o bién de sus derivados funcionales) en presencia de un disolvente inerte. Como disolventes son adecuados, especialmente, los hidrocarburos clorados, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo; los éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, 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 I 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 II con III (o bién sus derivados funcionales) se efectúa por regla general a temperaturas entre -70 y +80°, preferentemente entre -40 y +30°, 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.

La reacción de II con derivados funcionales del ácido III se efectúa preferentemente en medio alcalino. Bien se emplea el compuesto II 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, etildiisopropilamina ó ter.butilato de potasio.

Los nuevos derivados de cefem son productos sólidos cristalinos o amorfos. Forman sales, frecuentemente cristalinas, sólidas, de metal alcalino, amonio y metal alcalino-térreo, asi como sales con bases orgánicas, tales como dietilamina, trietilamina, dietanolamina, N-etildietanolamina, pirrolidina, piperidina, N-etilpiperidina, 1-(2-hidroxietil)-pi

peridina, morfolina, procaina, bencilamina, dibencilamina, 1--fenil-2-propilamina y ulteriores aminas, tal y como se emplea 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 de fórmula I 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 ó n--butanol ó también en una mezcla de disolventes. Las sales potásicas que se precipitan así, o bién al agregar éter, se pueden separar por filtración.

Como los compuestos de fórmula I 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 F_{254} (eluyente, por ejemplo, dioxano/agua 85:15).

Los nuevos compuestos muestran eficacia antibacterial y se pueden emplear como medicamentos, en mezcla con excipientes sólidos, líquidos y/o semilíquidos, en la medicina humana o veterinaria.

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

EJEMPLO 1

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-piridilacetamido)-cefaloesporánico. IR 1760, 1730, 1700, 1670, 1600, 1390, 1220 cm^{-1}.

EJEMPLO 2

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 3

Una solución de 272 mg de 7-ACS y 1 cc de trietilamina en 10 cc de cloruro metilénico se mezcla a 0° eb porciones, bajo agitación, con 247 mg de 3,5-dicloro-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-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

EJEMPLO 4

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 recien preparada de cloruro 3,5-dicloro-4-piridon-1-acetílico (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.

En forma análoga se obtienen con cloruro 3,5-dicloro-4-piridon-1-acetílico: del ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico (II, R = 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercapto):

El 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};

Del ácido 7-amino-3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico (II, R = 1-metil-tetrazolil-5-mercaptometilo):

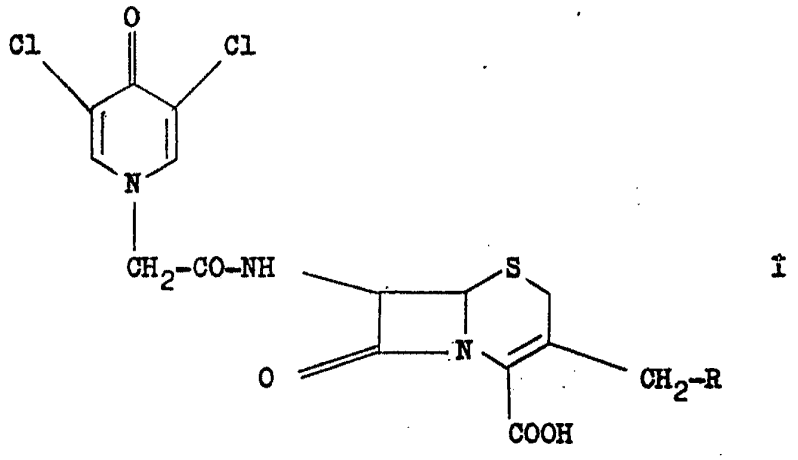
El ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1770, 1690, 1630, 1590, 1220 cm^{-1}.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,

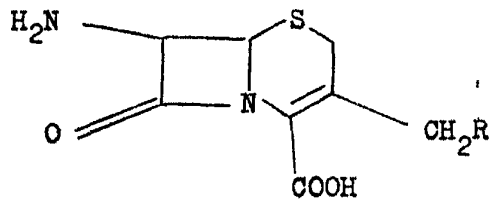
asi como la manera de realizarla en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Alemania, con fechas y números siguientes: 8 de septiembre de 1.973, nº P 23 45 402 y 6 de junio de 1.974, nº 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, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS CEFEM; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados cefem, de fórmula general I



I

donde R significa $-OCOCH_3$ ó -S-Het significa 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2 ó 1-metiltetrazolilo-5, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un ácido 3-CH_2R-7-amino-3-cefem-4-carboxílico de fórmula general II



II

donde R tiene el significado indicado, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con ácido 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético (III), o uno de sus derivados funcionales.

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

Esta Memoria consta de 9 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 15 MAR. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

GOMEZ ACEBO Y MODET
P. Firmado: L. Gasta Fernández