



ESPAÑA

10	ES	11	N.º DEP.	12	450276	13	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACIÓN	23	23 JULIO 1975	24	

PATENTE DE INVENCION

25	PRIORIDADES:	26	FECHA	27	PAIS
28	NUMERO	29		30	
	10001/75		31 julio 1975		Suiza
31	FECHA DE PUBLICIDAD	32	CLASIFICACION INTERNACIONAL	33	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		
34	TITULO DE LA INVENCION				
	Procedimiento para la obtención de ácidos 7/3 -/D-2-amino-2-(1,4-ciclohexa dienil)-acetilamino-7-3-Hal-3-cefem-4-carboxilicós				
35	SOLICITANTE (S)				
	CIBA-GEIGY AG.				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	Basilea, Suiza				
36	INVENTOR (ES)				
	Dr. Peter Schneider, Dr. Hans Bickel.				
37	TITULAR (ES)				
38	REPRESENTANTE				
	GOMEZ-ACEBO-				

La invención se refiere a ácidos  $\beta$ - $\bar{D}$ -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-Hal-3-cefem-4-carboxílicos (I), donde Hal significa halógeno con el número atómico hasta 35, o a las sales del mismo, así como a procedimientos para su obtención, además, a los preparados farmacéuticos de estos compuestos como sustancia activa y a su empleo, especialmente en forma de preparados farmacéuticos.

En los compuestos arriba mencionados Hal significa fluor o bromo, en primer lugar, sin embargo, cloro.

Las sales son especialmente las sales no tóxicas, farmacéuticamente utilizables, tales como las sales metálicas o amónicas, tales como las sales de metal alcalino y alcalino térreo, por ejemplo, las sales del sodio, potasio, magnesio y calcio, así como las sales amónicas con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, entrando en consideración para la formación de las sales en primer lugar las mono-, di- o poliaminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias o terciarias, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina ó tri-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres alifáticos básicos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-dietilamino-etilo, alquilo inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina, ó bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además, las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina o quinolina. Los nuevos compuestos pueden formar asimismo sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, ó con ácidos carboxílicos o sul-

fónicos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoracético ó ácido 4-metilfenilsulfónico. Preferentemente se presentan los nuevos compuestos en forma de sus sales internas, es decir, el forma zwitteriónica.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades antibióticas. Tienen eficacia, en su forma libre o en forma de sus sales in vitro contra los cocos, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Staphylococcus faecalis, Diplococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis y Neisseria gonorrhoeae en dosis de 0,1 hasta 100 mcg/cc y contra las enterobacterias, por ejemplo, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium y Proteus mirabilis en dosis de 0,4 hasta 50 mcg/cc.

10 En administración parenteral o especialmente oral son eficaces, con reducida toxicidad, contra microorganismos tales como bacterias gram-positivas, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Diplococcus pneumoniae, (por ejemplo, en ratones en dosis de unos 0,0025 hasta unos 0,04 g/kg p.o.) y bacterias gram-negativas, por ejemplo, Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri y Proteus mirabilis (por ejemplo, en ratones en dosis de unos 0,008 hasta unos 0,03 g/kg p.o.), especialmente también contra las bacterias resistentes a la penicilina. Estos nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto, por ejemplo, en forma de preparados antibióticamente eficaces, para el tratamiento de infecciones correspondientes.

25 La invención se refiere, en primer lugar, al ácido 7β-D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico y a sus sales, especialmente a sus

sales no tóxicas, farmacéuticamente utilizables y, en especial a su sal interna. En comparación con el ácido 7 $\beta$ -(D-2-amino-2-fenil-acetilamino)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico, conocido por la patente US 3.925.372, se caracteriza este compuesto por una mayor estabilidad con valor pH fisiológico.

Los nuevos compuestos se obtienen en forma en si conocida. Así se pueden obtener, por ejemplo, transformando en un ácido 7 $\beta$ -(D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino)-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico (II), donde el grupo carboxilo se encuentra en forma protegida y el grupo amino preferentemente en forma protegida, el grupo 3-hidroxi en un átomo de halógeno Hal y, si es necesario, en un compuesto obtenido, un grupo amino protegido, en caso de existir, se transforma en el grupo amino libre y/o el grupo carboxilo protegido en el grupo carboxilo libre, y, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal y/o un compuesto libre en una sal.

En el producto de partida de arriba se encuentra el grupo carboxilo en forma protegida y el grupo amino generalmente en forma protegida, entrando en consideración los grupos protectores empleandos en la química de las penicilinas y cefaloesporinas así como en la química de los péptidos.

El grupo carboxilo está generalmente protegido en forma esterificada, siendo una agrupación éster de estas fácilmente disociable bajo condiciones cuidadosas. Como grupos carboxilo protegidos adecuados entran especialmente en consideración el alcoxi inferior-carbonilo, especialmente el terc.alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilo, policicloalcoxicarbonilo, por ejemplo, adamantiloxicarbonilo, arilmetoxicarbonilo, donde arilo representa uno o dos

restos fenilo, en caso dado mono- o polisustituidos, por ejemplo por alquilo inferior, especialmente terc-alquilo inferior, por ejemplo, terc.butilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, hidrox*xi*, halógeno, por ejemplo, cloro, y/o nitro, tal como benciloxi carbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba mencionado, por ejemplo, 4-nitro-benciloxicarbonilo, ó difenilmetoxicarbonilo, por ejemplo, sustituido como mas arriba indicado, por ejemplo, benzhidriloxicarbonilo ó di-(4-metoxifenil)-metoxicarbonilo, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 2-bromo- ó 2-iodoetoxicarbonilo, ó acilmetoxicarbonilo, especialmente aroilmetoxicarbonilo, donde el grupo aroilo representa preferentemente bazoilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como bromo, por ejemplo, fenaciloxicarbonilo. Grupos carboxilo esterificados son asimismo los correspondientes grupos sililoxicarbonilo, especialmente los grupos sililoxicarbonilo orgánicos. En estos contiene el átomo de silicio preferentemente alquilo inferior, especialmente metilo, además, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi y/o halógeno, por ejemplo, cloro como sustituyentes. Grupos protectores sililo adecuados son, en primer lugar, trialquilo inferior-sililo, especialmente trimetilsililo, además, dimetil-terc-butil-sililo, alcoxi inferior-alquilo inferior-halógeno-sililo, por ejemplo, metoxi-metil-cloro-sililo, ó dialquilo inferior-halógeno-sililo, por ejemplo, dimetil-cloro-sililo. Aquí pueden proteger los grupos sililo protectores, especialmente aquellos que llevan un átomo de halógeno como sustituyente, simultaneamente los grupos carboxilo en dos moléculas distintas del producto de partida; es decir, en tales grupos está el átomo de halógeno intercambiado por el grupo carboxilo de otra molécula del producto de partida.

El grupo carboxilo protegido preferente es especialmente el benciloxicarbonilo en caso dado sustituido, por ejemplo, como se ha mencionado, por ejemplo, 4-nitrotenciloxicarbonilo, ó difenilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benzhidriloxicarbonilo.

Un grupo amino protegido se puede presentar, por ejemplo, en forma de un grupo acilamino facilmente disociable, triarilmetilamino, mercaptoamino eterado, 1-acil-2-alquilideno inferior-amino ó sililamino.

En un grupo acilamino correspondiente el acilo es preferentemente el resto acilo de un semiéster de ácido carbónico, tal como alcoxi inferior-carbonilo, especialmente terc.alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, etc.butiloxicarbonilo, policicloalcoxycarbonilo, por ejemplo, adamantiloxicarbonilo, arilmetoxicarbonilo, donde arilo representa preferentemente uno o dos restos fenilo mono- ó polisustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, especialmente terc.alquilo inferior, por ejemplo, terc.butilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, hidroxil, halógeno, por ejemplo, cloro, y/o nitro, tal como benciloxicarbonilo en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado, por ejemplo, 4-nitro-benciloxicarbonilo, ó difenilmetoxicarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado, por ejemplo, benzhidriloxicarbonilo ó di-(4-metoxifenil)-metoxicarbonilo, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 2-iodoetoxicarbonilo, ó acilmetoxicarbonilo, especialmente aroilmetoxicarbonilo, donde el grupo aroilo representa preferentemente benzoilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como bromo, por ejemplo, fenaciloxicarbonilo. El acilo en un grupo acilamino puede representar también el resto

5 correspondiente de un ácido sulfónico orgánico; un resto de estos es especialmente arilsulfonilo, donde arilo significa un resto fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo, ó nitro, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo.

En un grupo triarilmetilamino son los restos arilo especialmente restos fenilo, en caso dado sustituidos; un grupo correspondiente es, en primer lugar, tritilo.

10 Un grupo mercapto eterado en un grupo amino protegido por un resto de estos es, en primer lugar, ariltio ó arilalquiltio inferior, donde el arilo es especialmente fenilo, en caso dado sustituido por ejemplo por alquilo inferior, tal como metilo o terc.butilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, y/o nitro. Un grupo protector amino  
15 correspondiente es, por ejemplo, 4-nitrofeniltio.

En un resto 1-acil-2-alquilideno inferior utilizable como grupo protector amino es el acilo preferentemente en correspondiente resto de un ácido alcano inferior-carboxílico, de un ácido benzoico en caso dado sustituido, por  
20 ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó terc.butilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro y/o nitro, ó de un semi-éster del ácido carbónico, tal como de un semiéster de alquilo inferior de ácido carbónico. Grupos protectores correspondientes son, en primer lugar, 1-alcancilo inferior-2-propilideno, por ejemplo, 1-acetil-2-propilideno ó 1-  
25 alcoxi inferior-carbonil-2-propilideno, por ejemplo, 1-etoxi-carbonil-2-propilideno.

30 Un grupo sililamino es, en primer lugar, un grupo sililamino orgánico donde el átomo de silicio contiene preferentemente alquilo inferior, especialmente metilo, además,

alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, y/o halógeno, por ejemplo, cloro, como sustituyente. Grupos sililo correspondientes son en primer lugar trialquilo inferior-sililo, especialmente trimetilsililo, además, dimetil-terc.butil-sililo, alcoxi inferior alquilo inferior-halógeno-sililo, por ejemplo, metoxi-metil-cloro-sililo, ó dialquilo inferior-halógeno-sililo, por ejemplo, dimetil-cloro-sililo. Aquí pueden proteger los grupos protectores sililo, especialmente aquellos que llevan un átomo de halógeno como sustituyente, simultáneamente el grupo amino en dos moléculas distintas del producto de partida, es decir, en tales grupos está el átomo de halógeno intercambiado por el grupo amino de una ulterior molécula de material de partida.

El grupo amino en el producto de partida II se puede proteger también en forma protonizada; como aniones entran en consideración, en primer lugar, aquellos de ácidos inorgánicos fuertes, tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, el anión cloro o bromo.

Como grupos protectores amino tienen preferencia los restos acilo de los semiésteres de ácido carbónico, especialmente terc.alcoxi inferior-carbonilo, benciloxicarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, como indicado, ó difenilmetoxicarbonilo, ó 2-halogeno-alcoxi inferior-carbonilo.

El producto de partida II se presenta preferentemente en la forma 3-hidroxi-3-cefem indicada, pero también se puede emplear en la correspondiente forma cefam-3-ona tautómera.

El intercambio del grupo hidroxil por halógeno se puede realizar de distintas formas, generalmente por tratamiento con un agente halogenante, es decir, fluorante, clorante o bromizante.

Los compuestos I, donde Hal significa fluor, cloro o bromo, se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento de un producto de partida II con un reactivo sustituidor de grupos enolhidroxilo por halógeno y ulterior disociación de los grupos protectores existentes.

Tales reactivos de fósforo son, por ejemplo, los dialógeno-triorganil-fosforanos, trihalógeno-diorganil-fosforanos ó una mezcla compuesta de una triorganilfosfina y un tetrahalogenometano.

En estos reactivos el halógeno es fluor, cloro o bromo. En el tetrahalógenometano es el halógeno preferentemente cloro o bromo. Los restos organilo en los fosforanos y fosfinas representan restos orgánicos con hasta 18 átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes.

Los restos organilo son especialmente los restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por grupos amino terciarios o polímeros, con hasta 18 átomos, especialmente hasta 12 y preferentemente hasta 6 átomos de carbono, tales como restos de alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo ó propilo, restos dialquilo inferior-alquilo inferior-amino, por ejemplo, 3-dimetilaminopropilo, restos carbocíclicos, tales como fenilo, en caso dado sustituido como indicado, además, también fenilo sustituido por polímeros, por ejemplo, por poliestireno reticulado con divinilbenceno, ó fenilo sustituido por dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, por ejemplo, dimetilaminometilo. Del fenilo sustituido por polímeros está generalmente solo un resto en el mismo átomo de fósforo.

Otros restos organilo son los restos amino secundarios, tales como dialquilo inferior-amino, ante todo,

dimetilamino.

Representantes representativos de los fosforanos mencionados son difluor-trifenil-, trifluor-difenil-, dicloro-trifenil-, tricloro-difenil-, dibromo-trifenil- y tri-  
5 bromo-difenil-fosforano, donde uno de los grupos fenilo puede estar sustituido por un polímero, tal como un poliestireno reticulado con divinilbenceno, ó por dimetilaminometilo.

Representantes representativos de las fosfinas mencionadas son trietil-, metil-propil-fenil-, bis-(3-dimetilamino-propil)-fenil-, tris-(dimetilamino)-, bis-(dimetil-  
10 amino)-fenil- y especialmente trifenilfosfina, donde uno de los grupos fenilo puede estar sustituido por un poliestireno reticulado con divinilbenceno.

Tetrahalógenometanos son, por ejemplo, tetrabromo- y en especial, tetraclorocarbono.  
15

La reacción con los reactivos de fósforo halogenados se efectúa en forma en si conocida en un disolvente inerte, aprótico, preferentemente polar, tal como un hidrocarburo clorado, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, un nitrilo, tal como acetonitrilo ó benzonitrilo, ó una carbonamida N,N-disustituida, tal como dimetilformamida ó N,N-dimetilacetamida, ó mezclas de los mismos, según la reactividad del reactante empleado, bajo enfriamiento o calentamiento, es decir, a temperaturas entre  
20 unos  $-60^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente empleado, en caso dado en una atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno. Al emplear trialquilo inferior- ó tris-(dialquilo inferior-amino)-fosfinas y tetraclorocarbono o tetrabromocarbono se precisa generalmente un enfriamiento, aproximadamente a  $-60^{\circ}$  hasta  $-20^{\circ}\text{C}$ .  
25  
30

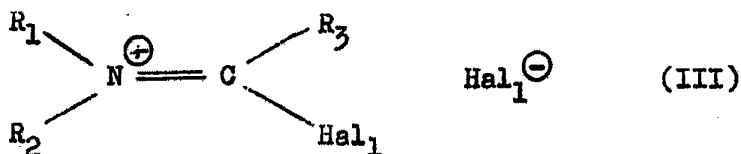
POOR  
QUALITY

Los fosforanos halogenados mencionados se pueden formar también in situ, por ejemplo, por reacción de las fosfinas mencionadas con el tetrahalógenometano deseado, formándose además del dihalógeno-triorganilfosforano también otros  
 5 compuestos de fósforo halogenados, o por tratamiento de las fosfinas con halógeno, por ejemplo, cloro, ó por reacción de óxidos de triorganilfosfina con dihalógenocarbonilo, tal como fosgeno, o trihalógenosilano, tal como triclorosilato.

Al halogenar con los fosforanos mencionados se le puede agregar al medio de reacción, para recoger el hidrógeno clorado que se forma, una base débil, tal como piridina, ó una N,N-dialquilo inferior-anilina, tal como N,N-dimetilanilina.  
 10 na.

En una forma de ejecución preferente se mezcla un producto de partida II en uno de los disolventes apróticos inertes mencionados, tal como cloruro metilénico, a temperatura ambiente, esto es a unos 20 -25°C, con tetrahalógenometano, preferentemente en exceso, y a continuación con triorganilfosfina, en cantidades de unos 1,2 hasta 2 equivalentes del  
 15 producto de partida y se deja reposar o se agita a la misma temperatura hasta terminar la halogenación.  
 20

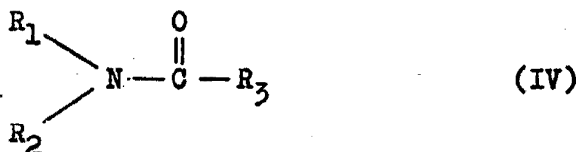
Los compuestos I, donde Hal significa cloro ó bromo, se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento del producto de partida II con un compuesto halógeno-iminio-haluro N,N-disustituido correspondiente, especialmente de fórmula  
 25



y ulterior disociación de los grupos protectores existentes.

En la fórmula III representan  $R_1$  y  $R_2$  restos orgánicos, por ejemplo, alifáticos, en primer lugar alquilo inferior, especialmente metilo, y  $R_3$  significa especialmente hidrógeno, pero también puede ser un resto orgánico, por ejemplo, alifático, tal como alquilo inferior, especialmente metilo, mientras  $Hal_1$  es cloro o bromo.

El reactivo de arriba se prepara generalmente in situ tratando una amida N,N-disustituida adecuada, de fórmula



donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados de arriba, especialmente una formamida N,N-disustituida correspondiente y, en primer lugar, dimetilformamida, con un agente de cloración o bien de bromación de empleo usual. Son estos haluros de ácido carbónico adecuados, por ejemplo, fosgeno, ó dibromuro de carbonilo, haluros de ácido carboxílico, por ejemplo, cloruro oxalílico, ó bromuro oxalílico, haluros de ácido sulfúrico, por ejemplo, cloruro tionílico ó bromuro tiolílico, ó cloruros del ácido fosfórico, por ejemplo, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, tribromuro de fósforo ú oxibromuro de fósforo, además, también pentacloruro de fósforo. Agentes de cloración y de bromación especiales son tricloruro de fósforo y tribromuro de fósforo.

La reacción de arriba se efectua generalmente en presencia de un disolvente o diluyente, pudiéndose emplear generalmente también una amida de fórmula IV adecuada como disolvente, especialmente dimetilformamida, que preferente-

mente se presenta en forma anhidro, como tal. Además de la amida generalmente presente en exceso y que sirve como disolvente, generalmente dimetilformamida, además, también dimetilacetamida, se pueden emplear en forma correspondiente también disolventes etéricos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro metilénico, ó sulfóxidos, por ejemplo, sulfóxido dimetílico.

Los agentes de cloración y bromación arriba mencionados se emplean generalmente en cantidades que corresponden a dos equivalentes del producto de partida 3-hidroxi-3-cefem. La reacción se puede realizar, por ejemplo, agregando el agente de cloración o de bromación a una solución del producto de partida 3-hidroxi-3-cefem en la amida de fórmula IV, especialmente en dimetilformamida. Aquí se mantiene esta solución a una temperatura de unos 0°C hasta unos 15°C, después de lo cual se deja reposar la mezcla de reacción durante algunas horas a temperatura ambiente. La reacción es inicialmente exotérmica; el recipiente de reacción debera, por esta razón, ser enfriado de manera que la temperatura, en esta fase de reacción se pueda mantener por debajo de los 25°C. A continuación se deja reposar la mezcla de reacción durante la restante duración de la reacción aproximadamente a temperatura ambiente, pudiéndose seguir el desarrollo de la reacción mediante cromatografía de capa delgada.

La cloración o bromación se puede realizar también mezclando primeramente el agente de cloración o bien de bromación con la amida de fórmula IV, especialmente la dimetilformamida y formado así el haluro de halogenoiminio de fórmula III, después de lo cual se hace reaccionar con una solución del producto de partida 3-hidroxi-3-cefem II en la amida, espe-

cialmente en dimetilformamida, a la que se le puede agregar adicionalmente disolvente, o en otro disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano. Si es necesario se efectúan las reacciones en una atmósfera de gas inerte.

5 La transformación del grupo 3-h droxi en fluor se puede efectuar, por ejemplo, mediante tratamiento del producto de partida II con un reactivo de la fórmula  $F_3S-Am$ , donde Am representa un grupo amino disustituido; tales reactivos se han descrito, entre otros, por Markovskij et al., Synthesis, Tomo 1973, pág. 787. El grupo amino contiene como sustituyentes preferentemente dos restos hidrocarburo monovalentes, en caso dado sustituidos, preferentemente alifáticos, además también aromáticos, ó un resto hidrocarburo divalente, en caso dado sustituido, preferentemente alifático. Restos hidrocarburo alifáticos monovalentes son, en primer lugar, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ó butilo recto o ramificado, mientras los correspondientes hidrocarburos aromáticos son preferentemente restos fenilo, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, y/o halógeno, por ejemplo, cloro. En un resto hidrocarburo alifático divalente pueden los átomos de carbono estar en caso dado sustituidos por heteroátomos, tal como un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, en caso dado sustituido; tales restos divalentes son alquileno inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno, oxa-alquileno inferior, por ejemplo, 3-oxa-1,5-pentileno, ó aza-alquileno inferior, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior, por ejemplo, 3-metil-3-aza-1,5-pentileno. El grupo Am está por esta razón en primer lugar por dialquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etil-metil-amino,

10

15

20

25

30

metil-propil-amino, di-n-propil-amino o diisopropilamino, alqui-  
lo inferior-fenilamino, por ejemplo, metil-fenilamino ó etil-  
fenilamino, alquileo inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino  
ó piperidino, oxaalquileo inferior-amino, por ejemplo, morfo-  
lino, ó amino, en caso dado sustituido por aza-alquileo inferior,  
5 por ejemplo, 4-metil-piperazino.

La reacción de arriba se efectua preferente-  
mente en presencia de un disolvente inerte adecuado, empleándo-  
se, por ejemplo, hidrocarburos carbocíclicos, en caso dado sus-  
10 tituidos, por ejemplo, hidrocarburos alicíclicos, tales como  
ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano ó decahidronaftalina,  
o hidrocarburos carbocíclicos aromáticos, tales como benceno,  
tolueno o xilenos, que también pueden estar halógenados en el  
núcleo, tales como clorobenceno, diclorobencenos o bromo-bence-  
15 no, y, en especial, hidrocarburos alifáticos saturados, tales  
como pentanos, hexanos, heptanos, octanos, ó correspondientes  
hidrocarburos halogenados, especialmente clorados, tales como  
cloroformo, 1,1- ó 1,2-dicloroetano, 1,1-, 1,2- ó 1,3-dicloro-  
propano, y, ante todo, cloruro metilénico. Como disolventes  
20 entran también en consideración los éteres alifáticos y en es-  
pecial cíclicos, tales como dietiléter, diisopropiléter, eti-  
lenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano y, ante todo, dioxano,  
asi como compuestos heterocíclicos aromáticos nitrogenosos, ta-  
les como piridina y sus homólogos o quinolina. En caso dado  
25 se puede emplear como disolvente un exceso del agente de fluo-  
ración, y/o combinar entre si varios de los disolventes mencio-  
nados.

La reacción se efectua, si es necesario, bajo  
enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, dentro del margen  
30 de temperaturas desde unos  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta unos  $80^{\circ}\text{C}$ , preferente-

mente desde unos 0°C hasta unos 30°C, y/o bajo una atmósfera de gas inerte.

Un átomo de fluor se puede introducir también si se parte de un compuesto de partida II, donde el grupo hidroxilo está presente en forma de un grupo sulfonyloxi orgánico, es decir, cuando un ácido 7β-D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-sulfonyloxi-3-cefem-4-carboxílico (IIa), donde el grupo carboxilo está presente en forma protegida y el grupo amino está preferentemente presente en forma protegida, y el grupo sulfonyloxi representa un grupo sulfonyloxi orgánico, se hace reaccionar con un fluoruro inorgánico en presencia de un éter de corona y, en caso necesario y deseado, se realizan las etapas adicionales del procedimiento.

Un grupo sulfonyloxi orgánico es, en primer lugar, alquilo inferior-sulfonyloxi, especialmente metilsulfonyloxi, pero también puede ser arilsulfonyloxi, donde el arilo es fenilo preferentemente, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, por ejemplo, bromo ó nitro, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonyloxi.

Un fluoruro orgánico es, en primer lugar, un fluoruro metálico, empleándose especialmente un fluoruro de metal alcalino, por ejemplo, fluoruro de sodio, o un fluoruro de metal pesado, por ejemplo, fluoruro de plata.

Los éteres de corona empleados junto con el fluoruro inorgánico son 18-corona-6-éteres, en caso dado sustituidos, tales como el dicitclohexil-18-corona-6-éter.

La reacción se efectúa en presencia de un disolvente inerte, especialmente de un nitrilo, por ejemplo, acetnitrilo ó propionitrilo, ó de un nitroalcano inferior, por ejemplo, nitrometano o nitroetano, bajo condiciones esencialmen

te anhidro y, si es necesario, bajo enfriamiento, por ejemplo, a una temperatura entre unos  $-20^{\circ}\text{C}$  y unos  $25^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a temperatura ambiente y, en caso dado, en una atmósfera de gas inerte.

5                   Aquí se puede formar el producto de partida 3-sulfoniloxi-3-cefem (IIa) también in situ, ya que el ácido  $7\beta$ -D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-sulfoniloxi-2-cefem-4- $\xi$ -carboxílico (IIb) en caso dado existente junto con el producto de partida IIa, donde el grupo carboxilo está presente en forma protegida y el grupo amino está preferente-  
10                   mente presente en forma protegida, y el grupo sulfoniloxi re- presenta un grupo sulfoniloxi orgánico, bajo las condiciones de reacción se transforma en el correspondiente producto de parti- da 3-sulfoniloxi-3-cefem IIa y como tal entre en reacción con  
15                   el agente de fluoración.

                  El producto de partida II es conocido y se puede obtener, por ejemplo, por acilación del grupo amino en un ácido  $7\beta$ -amino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico (V) donde el grupo carboxilo está presente en forma conocida, especialmente  
20                   en forma esterificada, con el resto D-2-amino-2-(1,4-ciclohexa- dienil)-acetílico. La acilación se puede efectuar, por ejemplo, según el método descrito mas abajo, presentándose el grupo ami- no del agente de acilación preferentemente en forma protegida. El grupo hidroxilo de la agrupación enólica se puede transformar  
25                   en el grupo sulfoniloxi, por ejemplo, por tratamiento con un haluro de ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, el cloruro, en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, ó de dimetilformamida u óxido propilénico.

                  Los nuevos compuestos se pueden obtener asi-  
30                   mismo si en un ácido  $7\beta$ -amino-3-Hal-3-cefem-4-carboxílico (VI)

donde el grupo carboxilo se encuentra preferentemente en forma protegida y el grupo amino en caso dado en forma protegida, reactiva, el grupo amino se acila con el resto D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetílico, donde el grupo amino se encuentra en caso dado en forma protegida, y a continuación se disocian los grupos protectores en caso dado existentes.

En el producto de partida VI se puede encontrar el grupo carboxilo preferentemente en forma esterificada, por ejemplo, como mas arriba descrito. El producto de partida ácido carboxílico VI se puede emplear sin embargo también en forma de sal, por ejemplo, en una forma de sal amónica, tal como con trietilamina, ó en forma de un compuesto con un grupo carboxilo protegido por reacción con un compuesto de haluro de fósforo orgánico adecuado, tal como con un dihaluro de alquilo inferior- ó alcoxi inferior-fósforo, tal como dicloruro de metilfósforo, dibromuro de etilfósforo ó dicloruro de metoxifósforo. Un grupo amino en forma protegida, reactivo es, por ejemplo, un grupo amino protegido con un resto sililo, tal como uno de los restos correspondiente a los arriba mencionados.

La acilación del grupo amino libre o protegido, reactivo, en el producto de partida VI se efectua en forma en si conocida. Como agente de acilación entran aquí en consideración el ácido D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético (VII) ó un derivado reactivo del mismo, pudiendo estar el grupo amino generalmente presente en forma protegida, entre otros también en forma protonizada.

En caso de que se emplee el ácido libre (VII) con grupo amino protegido para la acilación, se utilizarán generalmente agentes de condensación adecuados, tales como carbodiimidas, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-di-

isopropil-, N,N'-diciclohexil- ó N-etil-N'-3-dimetilaminopropil-carbodiimida, compuestos carbonilo adecuados, por ejemplo, carbonildiimidazol, ó sales isoxazolinicas, por ejemplo, N-etil-5-fenil-isoxazolinio-3'-sulfonato y N-terc.butil-5-metil-isoxazolinio-perclorato, o un compuesto acilamino adecuado, por ejemplo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. La reacción de condensación se efectua preferentemente en un medio de reacción anhidro, por ejemplo, en cloruro metilénico, dimetilformamida o acetonitrilo.

Un derivado funcional del ácido VII mencionado, generalmente con grupo amino protegido, es, en primer lugar, un anhídrido del mismo, inclusive y preferentemente un anhídrido mixto. Anhídridos mixtos son, por ejemplo, aquellos con ácidos inorgánicos, especialmente con hidrácidos halogenados, es decir, los correspondientes haluros de ácido, por ejemplo, el cloruro o bromuro del ácido, además, el anhídrido con el hidrácido nitrogenado, es decir, el correspondiente azida de ácido, con un ácido fosforoso, por ejemplo, ácido fosfórico ó ácido fosforoso, con un ácido sulfuroso, por ejemplo, ácido sulfúrico ó con ácido cianhídrico. Otros anhídridos mixtos son, por ejemplo, aquellos con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanoinferior-carboxílicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno, tal como fluor o cloro, por ejemplo, ácido pivalínico o ácido tricloroacético, ó con semiésteres, especialmente semiésteres de alquilo inferior, del ácido carbónico, tal como el semiéster de etilo o de isobutilo del ácido carbónico, ó con ácidos sulfónicos orgánicos, especialmente alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

Otros derivados de ácido adecuados para la

la reacción con el grupo amino libre son los ésteres activados del ácido VII mencionado, generalmente con grupo amino protegido, tales como los ésteres con alcoholes vinilógenos (es decir, enoles), tales como alcoholes inferiores, ó arilésteres, tales como preferentemente fenilésteres sustituidos, por ejemplo, por nitro o halógeno, tal como cloro, por ejemplo, éster de penta-clorofenilo, 4-nitrofenilo ó 2,4-dinitrofenilo, ésteres aromá-ticos, tales como ésteres de benzotriazol, ó ésteres de diacil-imino. tales como los ésteres de succinilimino o ftalilimino.

La acilación con un derivado de ácido, tal como un anhídrido y especialmente con un haluro de ácido, se puede realizar en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo, de una base orgánica, tal como de una amina orgánica, por ejem-plo, de una amina terciaria, tal como trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, N,N-dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetil-anilina, ó de una base del tipo piridina, por ejemplo, piridina, de una base inorgánica, por ejemplo, de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o metal alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido, carbonato o bi-carbonato de sodio, potasio o calcio, o de un oxirano, por ejemplo, de un óxido de 1,2-alquileno, tal como óxido etilénico ú óxido propilénico.

La acilación de arriba se puede realizar en un disolvente acuoso o, preferentemente, no acuoso, o bien mez-clas de disolventes, por ejemplo, en una amida de ácido carbo-xílico, tal como N,N-dialquilo inferior-amida, por ejemplo, di-metilformamida, en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, clo-ruro metilénico, tetraclorocarbono ó clorobenceno, en una ceto-na, por ejemplo, acetona, en un éster, por ejemplo, acetato de etilo, ó en un nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo, o en mezclas

de los mismos y, si es necesario, a temperatura mas baja o más elevada y, en caso dado, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Los productos de partida son conocidos (VI) y se pueden obtener, por ejemplo, por disociación de la agrupación acilamino en los compuestos ácido  $7\beta$ -acilamino-3-Hal-3-cefem-4-carboxílico, donde acilo significa un resto distinto al resto D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilo, por ejemplo, fenilacetilo ó feniloxiacetilo, en forma en si conocida, por ejemplo, por tratamiento con pentacloruro de fósforo en presencia de piridina, seguido de metanol y después, en caso dado, de agua.

En los compuestos obtenibles según la presente invención se liberan los grupos carboxilo y/o amino protegidos en forma en si conocida, tal como mediante solvólisis, inclusive hidrólisis, alcoholólisis o acidólisis, ó mediante reducción, inclusive hidrogenólisis o reducción química, en caso dado conjuntamente.

Así se puede transformar, por ejemplo, un grupo terc.alcoxi inferior-carbonilo, policicloalcoxicarbonilo ó difenilmetoxycarbonilo, mediante tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como ácido fórmico o ácido trifluoracético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleofilo, tal como fenol o anisol, en el compuesto carboxilo libre. Un grupo benciloxycarbonilo, en caso dado sustituido, se puede liberar, por ejemplo, mediante hidrogenólisis por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación, tal como un catalizador de paladio. Además, determinados grupos de benciloxycarbonilo sustituidos, tales como 4-nitrobenciloxycarbonilo, se pueden transformar en el grupo carboxilo libre mediante re-

ducción química, por ejemplo, por tratamiento con un agente de  
reducción químico, tal como un metal, por ejemplo, zinc, o una  
sal metálica reductora, tal como una sal del cromo-II, por ejem-  
plo, cloruro de cromo-II, generalmente en presencia de un me-  
5 dio cededor de hidrógeno que junto con el metal sea capaz de ge-  
nerar hidrógeno nascente, tal como un ácido, en primer lugar  
ácido acético, así como ácido fórmico, o de un alcohol, agregán-  
dose preferentemente agua. En igual forma se puede transformar  
también un grupo 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo (en caso  
10 dado después de la transformación de un grupo 2-bromo-alcoxi  
inferior-carbonilo en un grupo 2-iodo-alcoxi inferior-carbonilo)  
o un grupo acilmetoxicarbonilo, en el grupo carboxilo libre,  
pudiéndose transformar un grupo acilmetoxicarbonilo asimismo  
por tratamiento con un reactivo nucleofilo, preferentemente  
15 formador de sal, tal como tiofenolato sódico ó yoduro sódico.  
Un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por sililización,  
se puede liberar en la forma usual, por ejemplo, mediante tra-  
tamiento con agua o un alcohol. En forma análoga se puede libe-  
rar también por hidrólisis o alcoholisis un grupo carboxilo pro-  
20 tegido por reacción con un compuesto orgánico de haluro de fós-  
foro.

Un grupo amino protegido se libera en forma  
en sí conocida y, según la clase del grupo protector, en las  
más distintas formas, por ejemplo, mediante solvólisis o re-  
25 ducción. Un grupo 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino  
(en caso dado después de la transformación de un grupo 2-bro-  
mo-alcoxi inferior-carbonilo en un grupo 2-iodo-alcoxi inferior-  
-carbonilo), un grupo acilmetoxicarbonilamino ó, por ejemplo,  
un grupo 4-nitrobenzoxicarbonilamino, se puede liberar, por  
30 ejemplo, por tratamiento con un agente de reducción químico

5 adecuado, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, ó bajo condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de hidróxidos de metal alcalino ó aminas secundarias o terciarias con 1 a 6 equivalentes de ditionita de metal alcalino, por ejemplo, ditionita sódica, un grupo difenilmetoxicarbonilamino, terc.bu-  
10 tilalcoxi inferior-carbonilamino o policicloalcoxicarbonilamino por tratamiento, por ejemplo, con ácido fórmico o ácido trifluoracético, un grupo benciloxicarbonilamino, por ejemplo, mediante hidrogenólisis por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como de un catalizador de paladio, un grupo aril- ó arilalquilo inferior-tioamino, por ejemplo, por tratamiento con un reactivo nucleófilo, tal como ácido sulfuroso, un grupo arilsulfonilamino, por ejemplo, por reducción electrolítica, un grupo 1-acil-2-alquilideno inferior-amino ó un grupo triarilmetilo, por ejemplo, por  
15 tratamiento con ácido mineral acuoso y un grupo amino protegido por un grupo sililo orgánico por ejemplo, mediante hidrólisis o alcoholisis.

20 Las sales de los nuevos compuestos se pueden obtener en forma en si conocida. Así se pueden formar las sales, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, por ejemplo, la sal sódica del ácido  $\alpha$ -etil-caprónico, ó con amoníaco ó una amina orgánica adecuada, empleándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del  
25 medio formador de sal. Las sales de adición de ácido se obtienen en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un ácido ó un reactivo intercambiador de aniones adecuado. Las sales internas se pueden formar, por ejemplo, por neutralización, por ejemplo, de sales, tales como sales de adición de ácido,  
30 al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, ó por

tratamiento con intercambiadores de iones líquidos.

Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un medio básico adecuado.

El procedimiento comprende también aquellas formas de realización en las cuales los compuestos que se obtienen como productos intermedios se emplean como productos de partida y las restantes etapas del procedimiento se realizan con éstos, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además se pueden emplear productos de partida en forma de derivados o ser formados durante la reacción.

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables y que sean adecuados para la administración enteral o parenteral. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; tabletas conteniendo asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-alumi-

5 nio, féculas, tales como fécula de maiz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa de carboximetilo sódico y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico ó una  
10 sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Además, los nuevos compuestos de eficacia farmacológica se pueden emplear en forma de preparados inyectables, por ejemplo, en forma intravenosa, ó de solución de infusión. Tales soluciones son, preferentemente, soluciones o suspensiones aciosas, preferentemente isotónicas, pudiéndose preparar antes de su uso por ejemplo, de preparados liofilizados que contienen la sustancia activa sola o junto con material excipiente, por ejemplo, manita. Los preparados farmacéuticos pueden estar  
15 esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosos, se obtienen en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageación, solución o liofilización y contienen desde  
20 aproximadamente un 0,1 % hasta un 100 %, especialmente desde aproximadamente un 1 % hasta un 50 %, los liofilizados hasta un  
25 100 % de la sustancia activa. La dosis individual para un ser de sangre caliente de unos 70 kg de peso asciende entre 0,1 y 0,75 g, la dosis diaria entre 0,2 y 1,0 g.

En relación con la presente descripción los restos orgánicos designados con "inferior" contienen, siempre  
30 que no se indique otra cosa expresamente, hasta 7, preferente-

mente hasta 4 átomos de carbono.

Los ejemplos a continuación sirven para la ilustración de la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

5 Ejemplo 1

a) 100 cc de dimetilformamida se enfrían a 0°C y lentamente se mezclan con 4,9 cc (66,6 mmoles) de cloruro tionílico. A esta solución se agregan 9,75 g (16,7 mmoles) de 7β-D-2-(terc.butiloxycarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadienil)-  
10 acetilamino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, en porciones bajo N<sub>2</sub>, y la temperatura se sube lentamente a 25° C. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> se agregan otros 2,5 cc de cloruro tionílico. Después de una duración de la reacción de unas 4 1/2 horas se vierte el  
15 producto en bruto en unos 500 cc de hielo y 400 cc de éster acético, se diluye con 500 cc de agua y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava cinco veces, cada una con 700 cc de agua y poca solución saturada de NaCl. Las fases acuosas se extraen ulteriormente dos veces con éster acético, las soluciones  
20 de éster acético reunidas se secan sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El producto en bruto se cromatografía en columna (20 veces su cantidad de gel de sílice, sistema tolueno/éster acético 4:1). Las fracciones correspondientes con el 7β-D-2-(terc.butiloxycarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (Rf = 0,4, gel de sílice, tolueno/éster acético 3:1) se  
25 reúnen y se emplean en la siguiente etapa de reacción.

Para su ulterior purificación se puede hacer recristalizar el producto en bruto en cloruro metilénico-dietil

éster obteniéndose cristales del punto de fusión 158 - 160°C; espectro ultravioleta (etanol):  $\lambda_{\text{max}} = 268 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 7400$ ); Espectro infrarrojo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): bandas en 2,95, 5,57, 5,8, 5,9, 6,70  $\mu$ .

- 5 a i) En lugar de 66,6 moles de cloruro tionílico se pueden emplear también 35 mmoles de tricloruro de fósforo.
- b) 1,57 g (2,6 mmoles) de 7 $\beta$ - $\overline{\text{D}}$ -2-(terc.butil-oxycarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino/3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo se suspenden en 2 cc de anisol a 0°C y se mezcla con 10 cc de ácido trifluoracético. La solución se diluye después de agitar durante 15 minutos a 0°C con tolueno y a continuación se concentra por evaporación en vacío a unos 5 g. Se reparte entonces entre agua y éster acético y la fase orgánica se lava una vez con agua. El pH de las fases acuosas reunidas se ajusta con trietilamina a un pH de 4,8, con lo que cristaliza la sal interna del ácido 7 $\beta$ - $\overline{\text{D}}$ -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino/3-cloro-3-cefem-4-carboxílico como dihidrato; punto de fusión 160°C (descomposición); espectro UV (0,1-n HCl):  $\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 7700$ ); Espectro IR (Nujol): bandas en 2,98, 5,6, 5,76, 6,2, 6,64  $\mu$ .

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

- 25 c) 2,17 g (4,16 mmoles) de 7 $\beta$ -amino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo se disuelven en 32 cc de cloruro metilénico (anhidro) y a continuación se agita con 1,53 cc (6,3 mmoles) de bis-trimetilsilil-acetamida a temperatura

ambiente durante 40 minutos bajo  $N_2$  (Solución I). Otra solución (II) de 1,77 g (7 mmoles) de ácido D-2-terc.butiloxicarbonil-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético en 75 cc de cloruro metilénico se agita durante 30 minutos a  $0^\circ C$  con 0,78 cc (7 mmoles) de N-metilmorfolina y 0,91 cc (7,0 mmoles) de cloroformiato de isobutilo bajo nitrógeno. La solución (I) se enfría a  $-10^\circ C$  y se mezcla lentamente con la solución (II). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a  $-10^\circ C$  y durante 30 minutos a  $0^\circ C$ , se mezcla con 100 cc de agua y las fases se separan. La solución orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo se purifica mediante cromatografía de capa preparativa (gel de sílice, sistema tolueno/éster acético 3:1,  $R_f$  unos 0,15). Se obtiene el 7 $\beta$ - $\bar{D}$ -2-(terc.butiloxicarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido unitario según el cromatograma de capa delgada como producto amorfo.

### Ejemplo 2

Una solución de 617 mg (1 mmoles) de 7 $\beta$ - $\bar{D}$ -2-(terc.butiloxicarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido en una mezcla de 1 cc de tetraclorocarbono y 20 cc de cloruro metilénico se mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno con 420 mg (1,6 mmoles) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente y después se lava con agua y solución acuosa saturada de sal común. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno/éster acético 3:1. Las fracciones que contienen

el 7 $\beta$ -[D-2-terc.butiloxicarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadienil)-  
 acetilamino]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo se  
 reunen y se hace recristalizar en cloruro metilénico/dietiléter.  
 Los cristales obtenidos tienen el punto de fusión 158 -  
 160°C.

#### Ejemplo 3

Una solución de 617 mg (1 mmol) de 7 $\beta$ -[D-2-  
 (terc.butiloxicarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilami-  
 no]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo en 10 cc de  
 cloruro metilénico se mezcla a temperatura ambiente bajo una  
 atmósfera de nitrógeno con 460 mg (1,3 mmoles) de dicloro-tri-  
 fenilfosforano y 0,08 cc (1 mmol) de piridina. La mezcla de  
 reacción se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambien-  
 te y después se lava con agua y solución acuosa saturada de bi-  
 carbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico  
 y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de  
 sílice con tolueno/éster acético 3:1. Las fracciones que contie-  
 nen el 7 $\beta$ -[D-2-(terc.butiloxicarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexa-  
 dienil)-acetilamino]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de benzhidri-  
 lo se reunen y se hace cristalizar en cloruro metilénico/dietil-  
 éter. Los cristales obtenidos tienen el punto de fusión 158 -  
 160°C.

#### Ejemplo 4

Una solución enfriada a 0°C de 0,253 g (1  
 mmol) de ácido D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(1,4-ciclo-  
 hexadienil)-acético en 75 cc de cloruro metilénico se agita  
 durante 30 minutos con 0,097 cc de N-metil-morfolina y 0,129 cc  
 de cloroformiato de isobutilo bajo una atmósfera de nitrógeno,

después se enfría a  $-10^{\circ}$  y consecutivamente se mezcla con 0,33 g de  $7\beta$ -amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo y 0,085 cc de N-metil-morfolina. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$  y durante 30 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ , se mezcla con 30 cc de agua y el pH se ajusta mediante adición de solución acuosa al 40 % de hidrogenofosfato dipotásico a 7,9. Las fases se separan, la solución acuosa se extrae con cloruro metilénico y las soluciones orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión más reducida. El residuo se purifica por cromatografía de capa preparativa (gel de sílice, sistema: tolueno/éster acético 3:1, Rf aprox. 0,4). Se obtiene el  $7\beta$ - $\overline{D}$ -2-(terc.butiloxicarbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo unitario según el cromatograma de capa delgada como producto amorfo que se puede seguir empleando análogo al ejemplo 1.

#### Ejemplo 5

Una suspensión de 323 mg (1,38 mmóles) de ácido  $7\beta$ -amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico en 10 cc de cloruro metilénico se mezcla con 0,4 cc de bis-(trimetilsilil)-acetamida y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución, entonces clara, se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se mezcla con 0,315 g (1,52 mmóles) de hidrocioruro de cloruro 2-(1,4-ciclohexadienil)-glicidílico. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a la misma temperatura, después se mezcla con 20 cc de agua. La fase acuosa se lava con unos 20 cc de cloruro metilénico y el pH se aumenta, mediante adición de lejía sódica l-n a 5,5. Después de concentrar por evaporación la fase acuosa cristaliza la sal interna del ácido  $7\beta$ - $\overline{D}$ -2-amino-2-(1,4-ci-

clohexadienil)-acetilamino]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico como dihidrato. El punto de fusión, el espectro UV y el espectro IR corresponden a los valores indicados en el ejemplo 1b).

#### Ejemplo 6

5 En la forma arriba descrita e ilustrada se pueden obtener el ácido 7 $\beta$ -[D]-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-fluor-3-cefem-4-carboxílico y el ácido 7 $\beta$ -[D]-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-bromo-3-cefem-4-carboxílico  
10 o sus sales, especialmente las sales internas.

#### Ejemplo 7

Ampollas secas o viales, conteniendo 0,5 g de la sal interna del ácido 7 $\beta$ -[D]-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico se preparan de la  
15 manera siguiente:

#### Composición (para 1 ampolla o vial)

20	Sal interna del ácido 7 $\beta$ -[D]-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico	0,5 g
	Manita	0,05 g

Una solución esteril acuosa de la sal interna del ácido 7 $\beta$ -[D]-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico y de la manita se somete bajo  
25 condiciones asépticas en ampollas de 5 cc ó viales de 5 cc a un secado por congelación y las ampollas o bien viales se cierran y se comprueban.

Ejemplo 8

Cápsulas, conteniendo 0,25 g de la sal interna del ácido  $7\beta$ - $\bar{D}$ -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico se preparan como sigue:

5 Composición (para 4.000 cápsulas)

Sal interna del ácido $7\beta$ - $\bar{D}$ -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico	250.000 g
Fécula de maiz	50.000 g
10 Polivinilpirrolidona	15.000 g
Estearato de magnesio	5.000 g
Etanol	q.s.

15 La sal interna del ácido  $7\beta$ - $\bar{D}$ -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico y la fécula de maiz se mezclan y se humedece con una solución de la polivinilpirrolidona en 50 g de etanol. La masa húmeda se pasa a través de un tamiz con un ancho de malla de 3 mm y se seca a 45°. El granulado seco se pasa a través de un tamiz con un ancho de malla de 1 mm y se mezcla con 5 g de estearato de magnesio. La mezcla se llena en porciones de 0,320 g en cápsulas duras del tamaño 0.

20

NOTA

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

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de ácidos  $7\beta$ -D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-Hal-3-cefem-4-carboxílicos (I), donde Hal significa halógeno con el número atómico hasta 35, ó las sales de los mismos, caracterizado porque en un ácido  $7\beta$ -D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico (II), donde el grupo carboxilo está presente en forma protegida y el grupo amina está presente preferentemente en forma protegida, el grupo 3-hidroxi se transforma en un átomo de halógeno Hal, ó en un ácido  $7\beta$ -amino-3-Hal-3-cefem-4-carboxílico (VI) donde el grupo carboxilo está presente preferentemente en forma protegida y el grupo amino está presente preferentemente en forma protegida, en caso dado reactiva, el grupo amino se acila con el resto D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetílico, donde el grupo amino está en caso dado presente en forma protegida, y cuando es necesario, en un compuesto obtenido el grupo amino protegido se transforma en el grupo amino libre y/o el grupo carboxilo protegido en el grupo carboxilo libre y, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre ó en otra sal y/o un compuesto libre en una sal.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida II ó VI el grupo carboxilo está presente en forma protegida.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo carboxilo protegido está presente como alcoxi inferior-carbonilo, tal como terc.butilcarbonilo,

5 como policicloalcoxicarbonilo, tal como adamantiloxicarbonilo, como arilmetoxicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo, 4-nitro-benciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo ó di-(4-metoxifenil)-metoxicarbonilo, como 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, como acilmetoxicarbonilo, tal como fenaciloxicarbonilo, ó como sililoxicarbonilo orgánico, tal como trialquilo inferior- por ejemplo, trimetilsililoxi carbonilo.

10 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida II o en un resto D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetílico acilante el grupo amino está presente en forma protegida.

15 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el grupo amino protegido está presente en forma de un grupo acilamino, triarilmetilamino, mercaptoamino eterado, 1-acil-2-alquilideno inferior-amino o sililamino fácilmente dissociables, tal como un grupo terc.alcoxi inferior-carbonil-, benciloxicarbonilamino, difenilmetoxicarbonilamino, p-nitrobenciloxicarbonilamino ó 2,2,2-tricloroetoxicarbonil-  
20 amino.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el grupo  $\beta$ -hidroxi se transforma en un átomo de halógeno Hal mediante tratamiento con un agente de halogenación.

25 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como agente de halogenación se emplea un di-

117

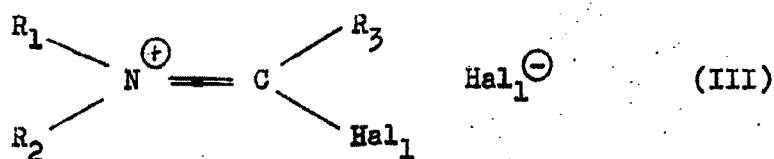
halógeno-triorganilfosforano ó un trihalógeno-diorganil-fosforano, donde halógeno es fluor, cloro o bromo y organilo es un resto orgánico con hasta 18 átomos de carbono, trabajandose en caso dado en presencia de una base débil.

5 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque como agente halogenizante se emplea dicloro-trifenilfosfina.

9. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como medio halogenizante se emplea una mezcla compuesta de una triorganilfosfina y un tetrahalógenometano, donde organilo significa un resto orgánico con hasta 18 átomos de carbono y halógeno significa cloro o bromo.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como medio halogenizante se emplea una mezcla compuesta de trifenilfosfina y tetraclorocarbono.

11. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como medio halogenizante se emplea un compuesto haluro de halógeno-iminio N,N-disustituido de fórmula



20 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan restos orgánicos y  $Hal_1$  significa cloro o bromo.

*pe*

12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque como medio halogenizante se emplea un compuesto de fórmula III donde  $R_1$  y  $R_2$ , en cada caso, significan metilo,  $R_3$  significa hidrógeno y  $Hal_1$  significa cloro.
- 5 13. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como medio halogenizante se emplea un reactivo de fórmula  $F_3S-Am$ , donde Am representa un grupo amino disustituido.
- 10 14. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida II, donde el grupo carboxilo está presente en forma protegida y el grupo amino está preferentemente presente en forma protegida, el grupo 3-hidroxilo se transforma primeramente en un grupo sulfoxilo y éste por tratamiento con un fluoruro inorgánico en presencia de éter de corona en un grupo fluor.
- 15 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque un ácido 7 $\beta$ -amino-3-hal-3-cefem-4-carboxílico (VI) se acila con el ácido D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético (VIII) en presencia de una carbodiimida, de un compuesto carbonilo adecuado, de una sal de isoxazolinio 6 de un compuesto acilamino adecuado.
- 20 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque un ácido 7 $\beta$ -amino-3-Hal-3-cefem-4-carboxílico (IV) se acila con un anhídrido mixto o un éster activado de un ácido VIII.
- 25

17. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque se acila con el anhídrido mixto del ácido D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadienil)-acético y el semi-éster de isobutilo del ácido carbónico 6 con el  
5 hidrocloruro del cloruro del ácido D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadienil)-acético en presencia de un aceptor de ácido.
18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6 y 11 - 17, caracterizado porque en un compuesto obtenido el grupo protector amino y/o carboxilo, en caso dado  
10 existente, se disocia.
19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 - 10, caracterizado porque en un compuesto obtenido el grupo protector amino y/o carboxilo, en caso dado existente, se disocia.
- 15 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6 y 11 - 17, caracterizado porque se prepara el ácido 7 $\beta$ - $\overline{D}$ -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico.
- 20 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 - 10, caracterizado porque se prepara el ácido 7 $\beta$ - $\overline{D}$ -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico.
- 25 22. Procedimiento para la obtención de ácidos 7 $\beta$ - $\overline{D}$ -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-3-Hal-3-cefem-4-carboxílicos tal y como queda sustancialmente des-

crito en la presente memoria.

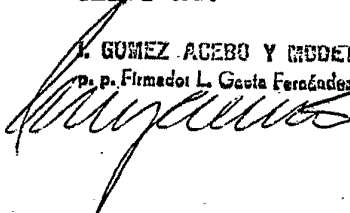
Esta memoria consta de 38 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

29 JUL. 1976

CIBA - GEIGY AG.

J. GOMEZ ACEBO Y RUDEZ  
p. p. Firmador L. Gasta Ferrocarriles



29