

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | |
|-----------------------|--------|
| 455377 | 10 A 1 |
| FECHA DE PRESENTACION | |
| 27 ENE. 1977 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| P 25 07 834.6 | 24 de febrero de 1.975 | ALEMANIA |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/AG1K | |
| 44 TITULO DE LA INVENCION | | |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE CEFEM | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| 61 Darmstadt 2, Republica Federal Alemana. | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Dr. Rolf Gericke; Dr. Werner Rogalski; Frau: Rosemarie Steinigeweg; Dr. Rolf Bergmann y Dr. Helmut Wahlig. | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET | | |

PATENTE DE INVENCION

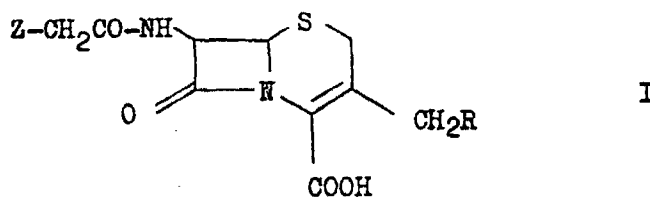
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
CEFEM.

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG, entidad alemana, residente en 61 Darmstadt 2,
República Federal Alemana.

La presente invención comprende el segundo procedi-
miento de preparación, detallado en la página 7 de esta misma
memoria, para la obtención de derivados de cefem, de fórmula
general I



donde Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo insus-
tituído o sustituído una o varias veces por alquilo con 1 a 4
átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, OH, F,
Cl, Br, I, NO₂, NH₂ y/o acilamino con 1 a 4 átomos de carbo-
5 no, R significa 1,3,4-tiadiazolil-2-tio y, cuando Z es un res-
to 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituído por acilamino con
1 a 4 átomos de carbono, también H, -OCOCH₃ o -S-Het y
Het significa 3-metil-1,2,4-tiadiazolilo-5, 5-metil-1,3,4-oxa-
diazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-metil-1,
10 3,4-tiadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolilo-2,
tetrazolilo-5, 1-metil-tetrazolilo-5, 1,2,3-triazolilo-4,
4-metil-oxazolilo-2 ó 1-oxidopiridinio-2, así como sus éste-
res fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente compa-
tibles.

15 La invención tenía por cometido hallar nuevos com-
puestos, que se pudiesen emplear para la obtención de medica-
mentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a dispo-
sición de los compuestos de fórmula I.

20 Se ha descubierto que estos compuestos tienen una
destacada eficacia antibacterial contra los gérmenes gram-ne-
gativos y contra los gérmenes gram-positivos. En comparación
con las cefaloesporinas obtenidas semisintéticamente, conoci-
das, presentan claras diferencias con respecto a la sensibi-
lidad de los distintos gérmenes. En numerosos casos se supera
25 ron las cefaloesporinas considerablemente por los nuevos pro-
ductos, por lo que para combatir determinadas infecciones bac-
teriales presentan decisivas ventajas terapéuticas. Así, la
concentración de inhibición mínima del ácido 3-(1,2,4-tiadia-
zolil-2-tiometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico y ácido 3-(1,2,4-tiadiazo-
30 lil-2-tiometil)-7-(3-amino-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piri-

dil-acetamido)-3-cefem-4-carboxíli. ~ bien de las sales de metal alcalino de estos ácidos es para una serie de gérmenes patógenos, entre ellos *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella Krusei* y *Klebsiella pneumoniae* por el factor de 2 a 8 inferior que la de la cefalotina y cefalexina. En vivo, muestran estos compuestos así como el ácido 7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, en comparación con la cefalotina, en los ratones una eficacia de 1 a 20 veces superior (medido como DC 50) con respecto a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae*, *Salmonella newport*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Además, después de la administración parenteral de estas sustancias a perros, se han hallado concentraciones de suero comparables con los determinados con el análogo para cefalotina; en la orina se demostraron, en el transcurso de 24 horas, un 80 - 100 % de la sustancia activa administrada.

Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos, especialmente para combatir infecciones bacteriales. Además se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

Objeto de la invención son, por lo tanto, los nuevos compuestos de fórmula I así como sus ésteres fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente compatibles.

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

3 y 5 ó en la posición 2 y 6, en sustitución triple en la posición 2, 3 y 5. Sustituyentes preferentes son Cl, Br y NH₂. Otros sustituyentes son OH, F, I, NO₂, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, pero también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metoxi, pero también etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi o terc.butoxi; acilamino con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente formilamino, pero también acetil-, propionil- o butirilamino. Acilamino puede significar también alquilsulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilsulfonil- o etilsulfonilamino, pero también propilsulfonil-, isopropilsulfonil-, butilsulfonil-, sec.butilsulfonil-, isobutilsulfonil- o terc.butilsulfonil-amino.

En detalle, sean mencionados como restos Z preferentes, además del 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo insustituído: 3,5-dicloro-, 3,5-dibromo-, 3-amino-5-cloro-, 3-amino-5-bromo-, 3-cloro-5-formilamino-, 3-bromo-5-formilamino-, 3-cloro-5-acetilamino-, 3-bromo-5-acetilamino-, 3-cloro-5-metilsulfonilamino-, 3-bromo-5-metilsulfonilamino-, además 3,5-difluor-, 3,5-diiodo-, 3,5-dinitro-, 3,5-dihidroxi-, 3,5-dimetoxi-, 3,5-diamino-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-nitro-, 3-amino-, 3-hidroxi-, 3-metoxi-, 2,6-dimetil-, 2,6-dimetil-3,5-dicloro-, 2,6-dimetil-3,5-dibromo-, 2,6-dimetil-3,5-diiodo-, 3-cloro-5-nitro-, 3-bromo-5-nitro-, 3-cloro-5-amino-, 3-bromo-5-amino-, 3-cloro-5-hidroxi- y 3-bromo-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo. El grupo Z significa, además, por ejemplo, los siguientes restos: 3-fluor-, 3-iodo-, 3-etoxi-,

3-n-butoxi-, 3-metil-, 3-etil-, 3-sil-, 2,6-dimetil-3-flúor-, 2,6-dimetil-3-cloro-, 2,6-dimetil-3-bromo-, 2,6-dimetil-3-yodo-, 2,6-dimetil-3-hidroxi-, 2,6-dimetil-3-nitro-, 2,6-dimetil-3-amino-, 2,6-dimetil-3-metoxi-, 2,6-dimetil-3,5-diflúor-, 3-cloro-5-butilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo.

R es preferentemente el resto 1,3,4-tiadiazolil-2-tio, y cuando Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituido por acilamino con 1 a 4 átomos de carbono, también H, OCOCH_3 y Het, donde de entre los restos heterocíclicos Het tienen preferencia el resto 1-metil-tetrazolilo-5, el resto 3-metil-1,2,4-tiadiazolilo-5 y el resto 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo-2.

Como ésteres fácilmente dissociables de los compuestos de fórmula I sean mencionados, en primer lugar, el éster terc.butílico, además, por ejemplo, el éster trimetilsilílico, bencílico, benzhidrílico, tricloroetílico, benzoilmetílico, p-metoxibencílico o metoximetílico, además los ésteres pivaloiloximetílicos.

Tienen preferencia aquellos compuestos de fórmula I, donde, como mínimo, uno de los símbolos R y Z tiene uno de los significados preferentes arriba indicados.

Algunos de estos grupos de compuestos preferentes se pueden representar mediante las siguientes fórmulas parciales Ia a Ij, que, por lo demás, corresponden a la fórmula I, y en las cuales los símbolos no designados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero donde

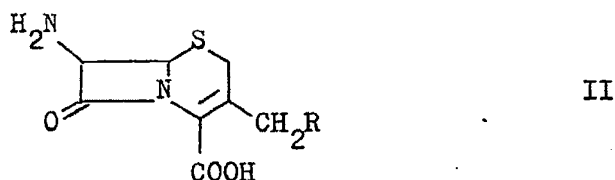
en Ia R significa 1,3,4-tiadiazolil-2-tio;
en Ib Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituido como mínimo por un resto acilamino con 1 a

- 4 átomos de carbono;
- en Ic Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituido, como mínimo, por un resto alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono;
- 5 en Id Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituido, como mínimo, por un resto formilamino;
- en Ie Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituido, como mínimo, por un resto acetilamino;
- en If Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituido, como mínimo, por un resto alquilsulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 en Ig Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo como mínimo sustituido por un resto metilsulfonilamino;
- 15 en Ih Z significa 3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo,
R significa 1,3,4-tiadiazolil-2-tio, H, OCOCH_3 o -S-Het y
Het significa 1-metiltetrazolilo-5, 3-metil-1,2,4-tiadiazolilo-5 ó 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo-2;
- 20 en Ii Z significa 3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo y
R significa 1,3,4-tiadiazolil-2-tio, H, OCOCH_3 o -S-Het, y
Het significa 1-metiltetrazolilo-5, 3-metil-1,2,4-tiadiazolilo-5 ó 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo-2;
- 25 en Ij Z significa 3-cloro-, 3-bromo-, 3-amino-, 3-formilamino-, 3,5-dicloro-, 3,5-dibromo-, 3-amino-5-cloro-, 3-amino-5-bromo-, 3-cloro-5-metil-, 3-bromo-5-metil-, 3-cloro-5-metoxi-, 3-bromo-5-metoxi-, 3-cloro-
- 30

ro-5-hidroxi-, 3-bromo-5-oxi-1,4-dihidro-5-oxo-1-piridilo y

R significa 1,3,4-tiadiazolil-2-tio.

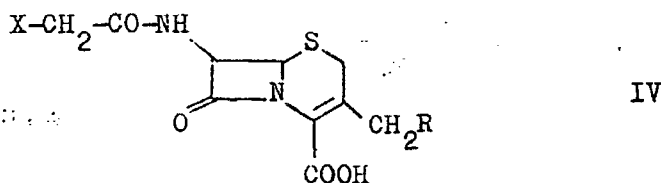
5 Objeto de la invención es además un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I así como de sus ésteres fácilmente dissociables y de sus sales fisiológicamente compatibles, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II



10 donde R tiene el significado indicado, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con un ácido piridonacético de fórmula general III



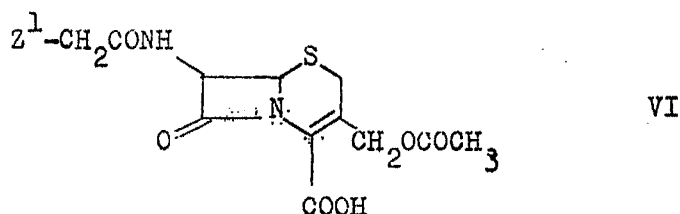
15 donde Z tiene el significado indicado, o uno de sus derivados funcionales, o porque un compuesto de fórmula general IV



donde X significa Cl, Br o un grupo OH esterificado reactivo, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con una piridona de fórmula general V



o uno de sus derivados funcional porque un compuesto de fórmula general VI



5 donde Z¹ significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo insu-
tituido o sustituido una o varias veces por alquilo con 1 a 4
átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, OH, F,
Cl, Br, I, NO₂ y/o NH₂, se hace reaccionar con 2-mercapto-1,
3,4-tiadiazol o una de sus sales de metal alcalino, o porque
10 en un compuesto correspondiente, por lo demás, a la fórmula
I, los grupos OH, NH₂ u oxo funcionalmente modificados conte-
nidos se liberan mediante tratamiento con medios solvalizan-
tes o hidrógenolizantes y porque, en caso dado, en el produc-
to obtenido uno o ambos sustituyentes R y/o Z se intercambian
por otros sustituyentes R y/o Z y/o porque un grupo carboxilo
15 se transforma por tratamiento con un medio de esterificación
en un grupo éster de ácido carboxílico fácilmente dissociable
y/o de una sal o éster obtenido se libera el ácido y/o un com-
puesto ácido o básico obtenido de la fórmula I se transforma
mediante tratamiento con una base o ácido en una de sus sales
20 fisiológicamente compatibles.

La transformación de uno o de ambos sustituyentes
R y/o Z por otros sustituyentes R y/o Z se efectúa, por ejem-
plo, alquilando un grupo hidroxilo por tratamiento con un agen-
te de alquilación y/o reduciendo un grupo nitro o bien un gru-
po acetoximetilo por tratamiento con un agente reductor a un
25 grupo amino o bien a un grupo metilo y/o transformando un gru-

po NH_2 por reacción con un medio ante en un grupo acilami-
no con 1 a 4 átomos de carbono y/o transformando un grupo ace-
toxi por tratamiento con un tiol de fórmula Het-SH o un mer-
cáptido correspondiente en el resto $-\text{S-Het}$.

5 Todas estas reacciones se desarrollan según méto-
dos, tal y como se conocen en la química de las cefaloespori-
nas y se describen detalladamente en la literatura.

Los productos de partida para el procedimiento de
la presente invención o bien son conocidos o se pueden obte-
10 ner según procedimientos conocidos análogo a los compuestos
conocidos. Por ejemplo, los ácidos II ($\text{R} = -\text{S-Het}$ ó 1,3,4-tia-
diazolil-2-tio) obtenible del ácido 7-aminocefaloespóránico
(7-ACS; II; $\text{R} = -\text{OCOCH}_3$) por reacción con los tioles heterocí-
clicos, en su mayor parte conocidos, de fórmula Het-SH o con
15 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol o los correspondientes mercáptidos
de metal, por ejemplo, por reacción de las correspondientes
sales de metal alcalino en acetona acuosa caliente. Los áci-
dos piridinoacéticos III se obtienen de las piridonas V y áci-
do cloroacético o ácido bromoacético. Los ácidos IV se obtie-
20 nen según métodos en sí conocidos, por ejemplo, de los ácidos
II con un ácido acético sustituido de fórmula $\text{X-CH}_2\text{COOH}$ o con
un derivado funcional de un ácido de éstos, por ejemplo, clo-
ruro cloroacetílico o bromuro bromoacetílico. El resto X sig-
nifica preferentemente bromo, pero también puede estar por
25 Cl o un grupo OH esterificado reactivo, especialmente por al-
quilsulfoniloxi con 1 a 6 átomos de carbono o arilsulfoniloxi
con 6 a 10 átomos de carbono, tal como p-toluenosulfoniloxi.
Las piridonas V sustituidas se obtienen, por regla general,
por sustitución de 4-piridona.

30 Como derivados funcionales de los ácidos II y IV

son adecuados, en primer lugar, los ésteres fácilmente dissociables, por ejemplo, los ésteres de terc.butilo, los ésteres de trimetilsililo (que se forman, por ejemplo, in situ de II o bien IV y N-trimetilsilil-acetamida) y los otros ésteres arriba indicados. Además son adecuadas las sales, especialmente las sales neutras de estos ácidos. En especial son adecuadas las sales de metal alcalino (por ejemplo, las sales alólicas, potásicas), las sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo; las sales de magnesio y de calcio) y las sales amónicas. De entre éstas últimas tienen 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 formar in situ del ácido II o bien IV y de una base, por ejemplo, NaHCO_3 , Na_2HPO_4 o trietilamina.

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

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

Por lo general, se efectúa la reacción de los derivados de cefem II o bien IV (o de sus derivados funcionales) con los derivados de piridona III o V (o con 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, hexametilfósforotriamida; los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico (DMSO); agua; además, las bases orgánicas o inorgánicas acuosas. También se pueden emplear mezclas de los disolventes mencionados. Siempre que se haya de obtener una sal de un compuesto de fórmula I, es adecuado como disolvente en especial un exceso de la base que sirve para la formación de esta sal, por ejemplo, trietilamina o lejía sódica acuosa.

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

En detalle, es especialmente conveniente reaccionar un éster, preferentemente un éster de terc.butilo del ácido

II con el ácido piridonacético II. Se agrega, agregándose ventajosamente un agente ligador de agua. Como tales entran en consideración, por ejemplo, las carbodiimidias, en especial la diciclohexilcarbodiimida (DCC). Así, se puede reaccionar, por ejemplo, 7-ACS-terc.butiléter, el ácido III y DCC en proporciones aproximadamente equimolares y bajo enfriamiento en un disolvente inerte, especialmente en cloruro metilénico, DMF, DMSO o también mezclas de disolventes.

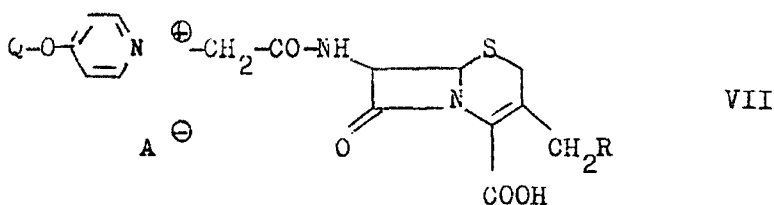
La reacción de II con derivados funcionales de los ácidos III así como la reacción de IV y V se efectúa preferentemente en medio alcalino. O bien se emplea la piridona V en forma de una sal, por ejemplo, de una sal de metal alcalino, o bien se le agrega una base a la mezcla de reacción, especialmente NaHCO_3 , KHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH , KOH , piridina o una base de reducida nucleofilidad, por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina, N-metilmorfolina, etildiisopropilamina o terc.butilato potásico.

También se puede transformar un derivado cefem VI por reacción con 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol en el correspondiente tioéter ($\text{R} = 1,3,4\text{-tiadiazolil-2-tio}$). Las condiciones de reacción corresponden a las indicadas más abajo para la reacción de un ácido cefalosporánico de fórmula I ($\text{R} = \text{-OCO-CH}_3$) obtenido con un tiol Het-SH .

Los derivados cefem de fórmula I se obtienen además liberando los grupos OH , NH_2 u oxo funcionalmente modificados contenidos en un compuesto, por lo demás correspondiente a la fórmula I, según métodos en sí conocidos. Los productos de partida para esta variante del procedimiento se obtienen, por ejemplo, análogo a los métodos arriba descritos, modificándose, sin embargo, funcionalmente los grupos funcionalmente sen

sibles durante la síntesis por grupos protectores.

Como grupos funcionalmente modificados entran, por ejemplo, en consideración: los grupos hidróxi eterados o este-
 5 rificados, por ejemplo, benciloxi, trimetilsililoxi o acetoxi;
 los grupos amino bencilados o acilados, por ejemplo, bencil-
 amino, benciloxicarbamoilo, terc.butoxicarbamoilo, acetilami-
 no, siendo de mencionar como grupos protectores especialmente
 los usuales en la química de los péptidos. El grupo oxo del
 10 anillo piridónico puede estar funcionalmente transformado
 en forma de un derivado de la correspondiente forma enólica,
 por ejemplo, en forma de sales cuaternarias de fórmula gene-
 ral VII



donde Q significa un resto solvolítica, hidrogenolítica o ca-
 15 talíticamente eliminable, especialmente un grupo éter o éster
 fácilmente dissociable y A[⊖] un anión arbitrario, preferente-
 mente cloruro o bromuro, pudiendo el anillo piridínico estar
 sustituido en analogía al resto Z, así como sus ésteres fácil-
 20 mente dissociables, especialmente de los correspondientes éste-
 res de bencilo y de terc.butilo. En lugar de VII también entra
 en consideración un zwitterion correspondiente, que se puede
 formar por disociación de HA de VII.

Los grupos funcionalmente modificados se pueden li-
 25 berar solvolítica, especialmente hidrolítica o hidrogenolíti-
 camente según métodos en sí conocidos y descritos en la lite-
 ratura. Una solvólisis, preferentemente hidrólisis, se efec-

túa, por ejemplo, con ácido trifluoroacético o con ácidos minerales acuosos, por ejemplo, ácido clorhídrico, a temperaturas entre -10° y 50° . Una hidrogenólisis de grupos funcionalmente modificados, especialmente una disociación de restos bencilo y carbobenzoxi, se efectúa preferentemente por hidrogenación en presencia de catalizadores de metal noble, tal como paladio al 5 - 50 % sobre carbón, u óxido de paladio. Convenientemente se hidrogenoliza a temperaturas entre -10 y $+50^{\circ}$, especialmente a temperatura ambiente, así como a presiones entre 1 y 100 atmósferas, preferentemente a presión normal. También es posible y frecuentemente deseado dirigir la hidrogenólisis, de manera que, simultáneamente, se realicen ulteriores variaciones reductivas en la molécula; por ejemplo, un grupo acetoximetilo que se encuentre en la posición 3 se puede reducir a un grupo metilo.

En caso deseado, se puede intercambiar en el producto obtenido de fórmula I, según métodos en sí conocidos por la literatura, un sustituyente R por otro sustituyente R y/o un sustituyente Z por otro sustituyente Z.

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

Se logra, por ejemplo, además reducir un grupo nitrato en el anillo piridona al grupo amino. Fundamentalmente se pueden emplear aquí todos los métodos adecuados en sí conocidos para la reducción de grupos nitro, siempre que no provoquen variaciones indeseadas en la molécula. Especialmente adecuada es la hidrogenación catalítica, que se puede realizar,

por ejemplo, con catalizadores de metal noble, tal como paladio, a temperatura ambiente y presión normal.

5 La transformación reductiva de un grupo acetoximetilo a un grupo metilo se puede realizar asimismo por hidrogenación en catalizadores de metal noble, tal como paladio, trabajándose ventajosamente a temperaturas bajas, pero presiones algo elevadas (entre 2 y 10 atmósferas).

10 Si se desea, se pueden realizar también varias de las transformaciones reductivas descritas en una sola etapa. Así se puede obtener por hidrogenación de un ácido cefaloesporánico I ($R = -\text{OCOCH}_3$), que en el resto Z está sustituido por un grupo nitro, el correspondiente ácido desacetoxicefaloesporánico I ($R = \text{H}$), que en el resto Z está sustituido por un grupo amino.

15 También es posible acilar un grupo amino en el anillo piridónico mediante tratamiento con un medio acilante. Medios acilantes son los ácidos alcánicos con 1 a 4 átomos de carbono o los ácidos alquilsulfónicos con 1 a 4 átomos de carbono, o los derivados reactivos de estos ácidos, por ejemplo, sus haluros, preferentemente sus cloruros o bromuros, o sus anhídridos. Medios de acilación preferentes son ácido fórmico, ácido acético, anhídrido de ácido acético, cloruro acetílico, bromuro acetílico, bromuro metansulfonílico y cloruro metansulfonílico.

25 Especialmente ventajoso es transformar un ácido cefaloesporánico de fórmula I ($R = -\text{OCOCH}_3$) obtenido por reacción con un mercaptano de fórmula Het-SH en el correspondiente tioéter I ($R = -\text{S-Het}$). Convenientemente se hace reaccionar una sal del ácido cefaloesporánico con una sal del tiol en acetona acuosa a temperaturas entre 20 y 100° y valores pH

30

entre 4 y 8. Como sales son especialmente adecuadas las sales de metal alcalino, ante todo, las sales sódicas.

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

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

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

25 De las sales de metal alcalino son especialmente de importancia las sales sódicas y las sales potásicas. Se pueden obtener mezclando una solución de un ácido I en un disolvente orgánico con una solución de la sal sódica o sal potásica de un ácido graso, por ejemplo, ácido dietilacético o ácido 2-etilcaprónico, en un disolvente, por ejemplo, acetona o n-butanol, o también en una mezcla de disolventes. Las sales de metal alcalino que se precipitan aquí o al agregar éter se pueden separar por filtración. Las sales de metal alcalino
30 se pueden obtener, además, por liofilización o secado por pul

verización de sus soluciones acuosa. . . neutralizadas.

Los compuestos básicos de fórmula I se pueden transformar con ácidos, en la forma general, en las correspondientes sales de adición de ácido, tales como, por ejemplo, en los hidroccloruros o citratos.

Como los compuestos I no poseen ningunos puntos de fusión exactos, se caracterizan convenientemente por otras características físicas, con especial ventaja por sus espectros infrarrojo. En el espectro infrarrojo presentan la banda de absorción del anillo β -lactama que se encuentra en 1760-1800 cm^{-1} . Se pueden caracterizar, además, por sus espectros de resonancia nuclear y por el cromatograma de capa delgada. Para ésto se pueden emplear convenientemente las placas terminadas DC de la firma Merck Kieselgel F₂₅₄ (eluyente, por ejemplo, dioxano/agua 85:15).

Los nuevos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración aquellos productos orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para aplicación enteral, por ejemplo, oral, preferentemente, sin embargo, para la aplicación parenteral o topical, y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colest_{er}terina. Para la aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, las tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados, pa-

ra la aplicación topical los ungü , cremas o polvos. Estos preparados pueden estar esterilizados o mezclados con agentes auxiliares, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón y colorantes. Asimismo, pueden contener ulteriores sustancias activas. Los nuevos compuestos se pueden liofilizar también en forma en sí conocida y los liofilizados obtenidos se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables.

Las sustancias se administran preferentemente en dosificaciones entre 1 y 5000, especialmente entre 200 y 2000 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre 2 y 100 mg/kg, especialmente entre 8 y 40 mg/kg de peso corporal. Por lo demás, los compuestos de fórmula I y/o sus sales se pueden emplear en forma correspondiente al conocido compuesto cefalotina. Se da preferencia a la aplicación parenteral (por ejemplo, intravenosa o intramuscular).

Los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos a continuación son especialmente adecuados para la obtención de preparados farmacéuticos.

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

Ejemplo 1

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

de sílice (eluyente: acetato de e 1 % de metanol). El disolvente se evapora y el éster terc.butílico del ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico obtenido se cristaliza en éter.

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

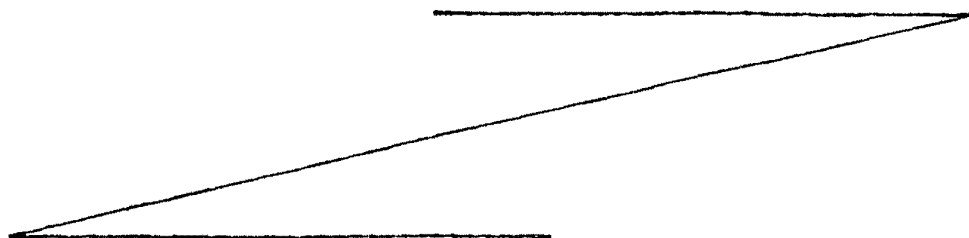
IR: 1780, 1680, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} .

10 c) 5,7 g del ácido 7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico obtenido se disuelven en 60 cc de solución acuosa 0,01-n de hidrógenocarbonato sódico a un pH inferior a 7 y se mezcla con 1,2 g de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol en 20 cc de acetona. La solución de reacción se agita durante 2 horas a 80° y un pH de 6,3 bajo nitrógeno. Después se retira la acetona, la solución se lava con éter, se acidifica a un pH de 2, el ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercapto-1,3,4-tiadiazol)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico obtenido se separa por filtración y se seca,

20 IR: 1765, 1680, 1615, 1365, 1230 cm^{-1} .

Análogo al ejemplo 1 c se obtienen de los correspondientes ácidos cefaloesporánicos los compuestos de fórmula I indicados en los ejemplos 2 a 34 a continuación mediante reacción con 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol:

25



| Ejemplo | Número de fórmula I |
|---------|--|
| 2 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 5 | 3 ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(2,6-dimetil-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 10 | 4 ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 5 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-n-butoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 15 | 6 ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-hidroxil-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 7 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-flúor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 20 | 8 ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 25 | 9 ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 10 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-iodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 30 | 11 ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3,5-diflúor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 12 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 13 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 14 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(2,6-dimetil-3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |

| Ejemplo | Com _p | de fórmula I |
|---------|------------------|--|
| 15 | ácido | 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(2,6-dimetil-3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 5 | 16 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 17 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3,5-dinitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 10 | 18 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 19 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 20 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 15 | 21 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1770, 1680, 1660, 1600, 1550, 1365, 1270, 1240, 1190, 1065 cm ⁻¹ |
| | 22 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 20 | 23 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 24 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 25 | 25 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-metil-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 26 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-metil-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |

| Ejemplo | Compu | de fórmula I |
|---------|-------|---|
| 27 | ácido | 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 5 | 28 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 10 | 29 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 15 | 30 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1780, 1690, 1630, 1550, 1480, 1370, 1255, 1190, 1065 cm ⁻¹ |
| | 31 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 20 | 32 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 33 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 25 | 34 | ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |

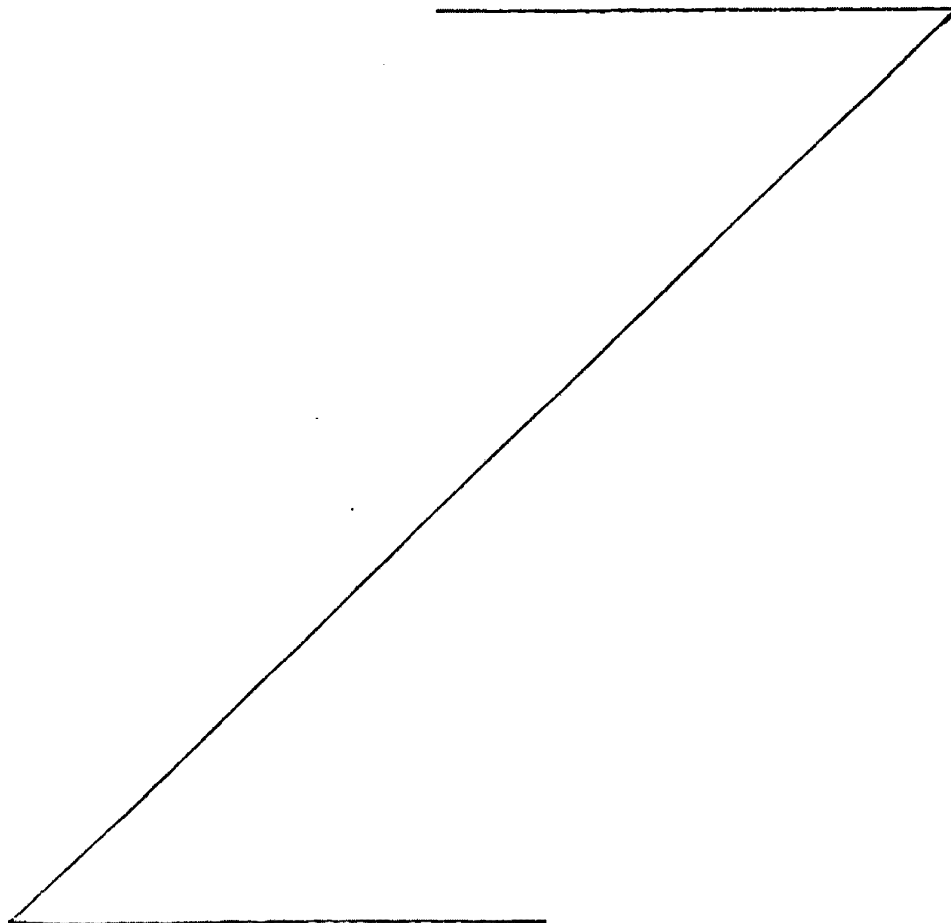
Análogo al ejemplo 1 c se obtienen los compuestos de fórmula I indicados en los siguientes ejemplos 35 a 44 por reacción de ácido 7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóranico con

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

- 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol,
 4-hidroximetil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol,
 tetrazol-5-tiol,
 1,2,3-triazol-4-tiol,
 5 4-metil-oxazol-2-tiol,
 2-mercaptopiridin-N-oxid y
 1-metil-tetrazol-5-tiol:

| Ejemplo | Compuesto de fórmula I |
|---------|--|
| 10 | 35 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 36 ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 15 | 37 ácido 3-(5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazol-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 20 | 38 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 39 ácido 3-(5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazol-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 25 | 40 ácido 3-(tetrazolil-5-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 41 ácido 3-(1,2,3-triazolil-4-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 30 | 42 ácido 3-(4-metil-oxazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 43 ácido 3-(1-oxido-piridinio-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 44 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |

Análogo al ejemplo 1 c a . . . tienen los compuestos de fórmula I, indicados en los siguientes ejemplos 45 a 59, por reacción de ácido 7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, ácido 7-(3-cloro-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, ácido 7-(3-bromo-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, ácido 7-(3-cloro-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico y ácido 7-(3-bromo-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico con 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tiol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol y 1-metil-tetrazolil-5-tiol:



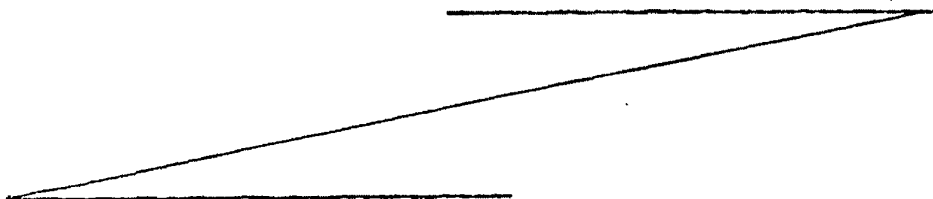
| Ejemplo | Compu e fórmula I |
|---------|---|
| 5 | 45 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-tiometil)-7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1790, 1690, 1640, 1555, 1485, 1375, 1260, 1200 cm^{-1} |
| 10 | 46 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-tiometil)-7-(3-cloro-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 15 | 47 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-tiometil)-7-(3-bromo-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 20 | 48 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-tiometil)-7-(3-cloro-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 25 | 49 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-tiometil)-7-(3-bromo-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 30 | 50 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1780, 1695, 1640, 1550, 1480, 1380, 1275, 1200 cm^{-1} |
| | 51 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 52 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 53 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-cloro-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 54 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| | 55 ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-tiometil)-7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1785, 1695, 1640, 1550, 1480, 1380, 1260, 1190 cm^{-1} |

| Ejemplo | Com. o de fórmula I |
|---------|--|
| 56 | ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-tiometil)-7-(3-cloro-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 57 | ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-tiometil)-7-(3-bromo-5-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 58 | ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-tiometil)-7-(3-cloro-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |
| 59 | ácido 3-(1-metil-tetrazolil-5-tiometil)-7-(3-bromo-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico |

Ejemplo 60

15 Análogo al ejemplo 1 b se obtiene por saponificación
 20 ácida del éster terc.butílico del ácido 7-(3-bromo-5-formil-
 amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico
 (obtenible análogo al ejemplo 1a de éster terc.butílico de
 7-ACS y ácido 3-bromo-5-formilamino-4-piridon-1-acético en
 presencia de DCC) el ácido 7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, IR: 1780, 1680, 1635, 1550, 1480, 1380, 1240, 1200, 1080, 1045 cm^{-1} .

25 Análogo al ejemplo 60 se obtienen de los correspon-
 dientes ésteres de terc.butilo (obtenibles de éster terc.buti-
 lico de 7-ACS y los correspondientes ácidos 4-piridon-1-acéti-
 cos de fórmula III) por saponificación ácida los ácidos cefa-
 loesporánicos de fórmula I, indicados en los siguientes ejem-
 plos 61 a 68:



| Ejemplo | Compuesto de fórmula I |
|---------|---|
| 61 | ácido 7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico |
| 5 62 | ácido 7-(3-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico |
| 63 | ácido 7-(3-acetilamino-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico |
| 64 | ácido 7-(3-acetilamino-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico |
| 10 65 | ácido 7-(3-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico |
| 66 | ácido 7-(3-bromo-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico |
| 15 67 | ácido 7-(3-cloro-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico |
| 68 | ácido 7-(3-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico |

Ejemplo 69

20 a) 28 mg de éster terc.butílico de ácido 7-aminodesacetoxi-
 cefaloesporánico (obtenible del ácido e isobutileno en dioxano/ H_2SO_4 a 25°), 34 mg de ácido 3-bromo-5-formilamino-4-piridon-1-acético y 38 mg de DCC se disuelven bajo enfriamiento con hielo en 2 cc de cloruro metilénico absoluto y se agita aún durante 2 horas a 25° . La mezcla de reacción se purifica
 25 sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol, el eluado se evapora y se cristaliza con éter. Se obtiene el éster terc.butílico del ácido 7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico.

b) Análogo al ejemplo 1b se saponifica el éster de terc.butilo obtenido según el ejemplo 69a. Se obtiene el ácido 7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico,
 5 IR: 1780, 1680, 1640, 1560, 1480, 1380, 1200 cm^{-1} .

Análogo al ejemplo 69b se obtienen de los correspondientes ésteres de terc.butilo (obtenibles de éster terc. butílico de desacetoxi-7-ACS y los correspondientes ácidos 4-piridon-1-acéticos de fórmula III) por saponificación ácida los ácidos desacetoxicefaloesporánicos de fórmula I, indicados en los siguientes ejemplos 70 a 77:

| Ejemplo | Compuesto de fórmula I |
|---------|---|
| 70 | ácido 7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxicefaloesporánico |
| 15 | 71 ácido 7-(3-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico |
| 72 | ácido 7-(3-acetilamino-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico |
| 20 | 73 ácido 7-(3-acetilamino-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico |
| 74 | ácido 7-(3-acetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico |
| 25 | 75 ácido 7-(3-bromo-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico |
| 76 | ácido 7-(3-cloro-5-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico |
| 30 | 77 ácido 7-(3-metilsulfonilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-desacetoxi-cefaloesporánico |

Ejemplo 78

200 mg del éster terc.butílico del ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico se recogen en 60 cc de metanol y bajo adición de 200 mg de Pd-carbón al 5 % se hidrogena durante 15 minutos a 25° y presión normal. El catalizador se separa por filtración, la solución se evapora y el residuo se cristaliza con éter. Se obtiene el éster terc.butílico del ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-amino-1,4-diniaro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

Ejemplo 79

A 451 mg de ácido 3-cloro-5-formilamino-4-piridon-1-acético en 10 cc de DMF absoluto se agregan bajo enfriamiento con hielo 0,224 cc de cloruro tricloroacético. 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. Se agita aún durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, después 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-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 80

A 451 mg de ácido 3-cloro-5-formilamino-4-piridon-1-acético en 5 cc de DMF absoluto se agregan 0,224 cc de cloruro tricloroacético. 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 sigue agitando aún durante 30 minutos, después se vierte en agua y se ajusta a

un pH de 6. Se lava con cloruro ácido, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 7-(3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 81

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

Ejemplo 82

15 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 aún durante 45 minutos a -30°. A continuación, se gotea a una temperatura inferior a -20° una solución recién preparada de cloruro 3-cloro-5-formilamino-4-piridon-1-acético (obtenido por goteado de 2,68 cc de cloruro tionílico a una solución de 8,12 g de ácido 3-cloro-5-formilamino-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 extraen con tetrahidrofurano/acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico, se evapora y se obtiene el ácido 7 (3-cloro-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 83

- 5 a) Una solución de 684 mg de éster terc.butílico del ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bencilamino-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico (obtenible de ácido 3-bencilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acético y éster terc.butílico de ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico) en 100 cc de metanol se hidrogena en 300 mg de Pd-carbón al 5 % a 25° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se
10 filtra, se evapora y se obtiene el éster terc.butílico del ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-amino-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.
- b) El éster terc.butílico, obtenido según el ejemplo 83a, se saponifica, análogo al ejemplo 1b, al ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-amino-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.
15
- c) A una mezcla de 185 cc de ácido fórmico y 52 cc de anhídrido acético se agregan bajo enfriamiento con hielo 50 g de ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-amino-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
20 se agita durante una hora a 0°, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)-7-(3-bromo-5-formilamino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.
- 25 d) 150 mg del ácido obtenido según el ejemplo 83c se disuelven en poco metanol, se mezcla con solución metanólica de ácido dietilacético-sal sódica y se precipita con dietiléter. Se obtiene la correspondiente sal sódica. En forma análoga se pueden transformar también todos los demás ácidos libres de fórmula 1, mencionados en los ejemplos anteriores, en sus sales só
30

dicas.

Las sustancias activas de fórmula I se pueden elaborar a preparados farmacéuticos según los métodos conocidos por la literatura como se indica en el ejemplo siguiente:

5 Ejemplo A: Ampollas

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

15 Ampollas de solución se obtienen disolviendo 50 g de hidrocloreto de lidocaína en 3 litros de agua dos veces destilada y llenando en ampollas después de filtrar en forma estéril, que se esterilizan durante 20 minutos a 120°. Cada ampolla de solución contiene 50 mg de hidrocloreto de lidocaína en 3 cc de agua.

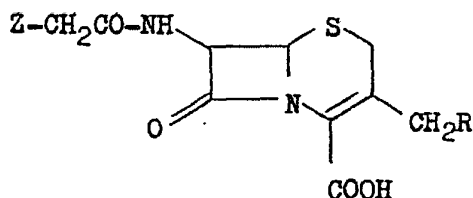
20 Análogo al ejemplo A se obtienen ampollas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o de sus sales fisiológicamente compatibles o de sus ésteres fácilmente dissociables.

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

REIVINDICACIONES

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

5



I

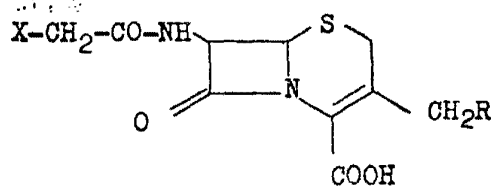
10

donde Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo insustituido o sustituido una o varias veces por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂ y/o acilamino con 1 a 4 átomos de carbono, R significa 1,3,4-tiadiazolil-2-tio y, cuando Z es un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo sustituido por acilamino con 1 a 4 átomos de carbono, también H, -OCOCH₃ o -S-Het y Het significa 3-metil-1,2,4-tiadiazolilo-5, 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolilo-2, tetrazolilo-5, 1-metil-tetrazolilo-5, 1,2,3-triazolilo-4, 4-metil-oxazolilo-2 ó 1-oxidopiridinio-2, así como sus ésteres fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general IV

15

20

25



IV

30

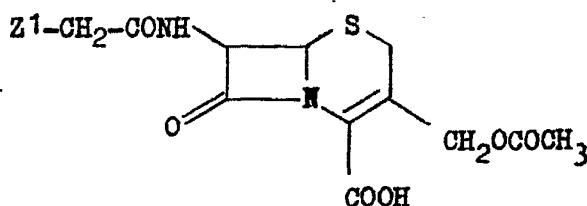
donde X significa Cl, Br o un grupo OH esterificado reactivo, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con

una piridona de fórmula genera

Z - H

V

o uno de sus derivados funcionales, o porque un compuesto de
fórmula general VI



donde Z¹ significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo in-
sustituido o sustituido una o varias veces por alquilo con
1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,
OH, F, Cl, Br, I, NO₂ y/o NH₂, se hace reaccionar con 2-mer-
capto-1,3,4-tiadiazol o una de sus sales de metal alcalino,
o porque en un compuesto correspondiente, por lo demás, a la
fórmula I, los grupos OH, NH₂ u oxo funcionalmente modifica-
dos contenidos se liberan mediante tratamiento con medios
solvolizantes o hidrogenolizantes y porque, en caso dado, en
el producto obtenido uno o ambos sustituyentes R y/o Z se
intercambian por otros sustituyentes R y/o Z y/o porque un
grupo carboxilo se transforma por tratamiento con un medio
de esterificación en un grupo éster de ácido carboxílico fa-
cilmente dissociable y/o de una sal o éster obtenido se libe-
ra el ácido y/o un compuesto ácido o básico obtenido de la
fórmula I se transforma mediante tratamiento con una base o
ácido en una de sus sales fisiológicamente compatibles.

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

presente Memoria.

Esta Memoria consta de 35 Hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 27 ENE. 1977

5

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

L. GOMEZ ACEBO Y GOMEZ
p. p. Firmador: L. Góico Fernández

