



20 JUN 1976

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

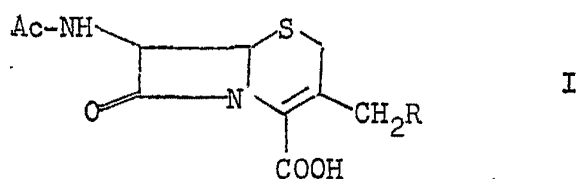
PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	459655	12 A I
21	22 FECHA DE PRESENTACION		

459655

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 26 026.4	10.6.76	República Federal Alemana.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS CEFEM.		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

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



5 donde Ac significa un grupo acilo, R significa $-\text{OCOCH}_3$ o $-\text{SHet}$ y Het representa un resto heteroaromático, así como de sus ésteres fácilmente dissociables y de las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

10 Ya es conocido que se pueden obtener los compuestos de este tipo haciendo reaccionar derivados de la cefalosporina C, que están acilados en el grupo amino primario de la cadena lateral en la posición 7, consecutivamente con un agente de sili-
lización, un agente de iminohalogenización, un agente de imino-
15 eterización y un agente de acilación (derivado de un ácido de fórmula general AcOH), así como hidrolizando a continuación (véase, por ejemplo, la publicación alemana DOS 2 262 262).

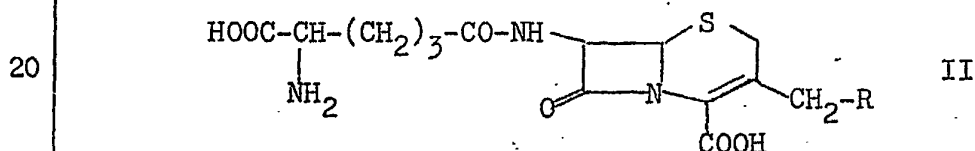
20 Los procedimientos de obtención conocidos para estos compuestos no satisfacen totalmente. Han de pasar a través de un mayor número de etapas intermedias y frecuentemente es difícil obtener los productos deseados en la pureza necesaria y/o en buenos rendimientos.

25 La invención tenía por cometido hallar un nuevo procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I, que no presentase las desventajas de los procedimientos conocidos o sólo en escala reducida. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición del nuevo procedimiento descrito a conti-

nuación con más detalle.

Sorprendentemente se ha descubierto que en la secuencia de reacción descrita los grupos amino primarios de la cefaloesporina C no se han de acilar o proteger en cualquier otra forma, sino que la reacción se puede desarrollar también con la misma cefaloesporina C, un derivado 3-HetSCH₂ correspondiente, un éster fácilmente dissociable o una sal de uno de estos compuestos. Es, por lo tanto, posible ahorrarse la etapa de la acilación del grupo amino primario.

El objeto de la invención es, por lo tanto, un nuevo procedimiento para la obtención de derivados de cefem de la fórmula I arriba indicada, así como de sus ésteres fácilmente dissociables y de las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos, mediante reacción consecutiva de un derivado de la cefaloesporina C con un agente de sililización, con un agente de iminohalogenación, un agente de iminoeterización y un agente de acilación, así como hidrólisis a continuación, caracterizado porque como derivado de la cefaloesporina C se emplea un compuesto de fórmula general II



donde R tiene el significado arriba indicado, o un éster fácilmente dissociable o una sal de uno de estos compuestos.

Los productos finales de fórmula I deseados se pueden obtener según el nuevo procedimiento en altos rendimientos y buena pureza. Estos tienen eficacia antibacteriana y, por lo tanto,

to, se pueden emplear en forma correspondiente como medicamentos, especialmente para combatir las infecciones bacteriales.

5 El nuevo procedimiento abarca especialmente la posibilidad de obtener los compuestos de fórmula I partiendo de un producto de partida económico, la cefaloesporina C, y no aislan-
do los productos intermedios, que se obtienen en buenos rendi-
mientos ni en parte, ni en absoluto, esto es, trabajando según
el procedimiento de un solo recipiente. Por lo demás, las dis-
tintas etapas del nuevo procedimiento se realizan en forma en
10 sí conocida.

En los productos finales significa el resto Ac un grupo
15 po acilo arbitrario, especialmente un grupo acetilo sustituido
y, preferentemente, uno de aquellos grupos, que es componente
de los derivados de cefaloesporina conocidamente de buena efi-
cacia.

En general, se puede derivar el grupo Ac de un ácido
20 carboxílico orgánico. Ácidos carboxílicos orgánicos son los
ácidos carboxílicos de cadena recta, ramificados o cíclicos,
saturados o insaturados, alifáticos, cuya cadena principal de
hidrocarburo no está interrumpida o está interrumpida por un
átomo de oxígeno o de azufre, los ácidos carboxílicos, en los
cuales el grupo ácido carboxílico alifático anterior está enla-
zado a través de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o nin-
25 guno de estos átomos con un grupo hidrocarburo aromático o un
grupo heterocíclico, por ejemplo, un ácido carboxílico arilalifa-
tico, ácido carboxílico ariloxialifático, ácido carboxílico aril-
ticoalifático, ácido carboxílico heterocicloalifático, ácido car-
boxílico heterociclooxialifático o ácido carboxílico heterociclo-
ticoalifático, un ácido carboxílico aromático o un ácido carboxí-
30 lico heterocíclico, su sal de ácido o un derivado reactivo del

grupo carboxilo de este ácido o su sal de ácido.

Ejemplos adecuados de ácidos carboxílicos alifáticos son el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pentánico, ácido isopentánico, ácido pivalínico, ácido hexánico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido acrílico, ácido crotónico, ácido ciclopentanacético, ácido ciclohexanacético, ácido cicloheptanacético, ácido ciclohexanpropiónico, ácido ciclohexenacético, ácido ciclohexadienacético, ácido metoxiacético, ácido ciclohexiloxiacético, ácido metiltioacético o similares. Los grupos aromáticos presentes en los ácidos carboxílicos orgánicos anteriormente mencionados pueden ser grupos fenilo, naftilo, toliilo, xililo, mesitilo, cumilo o similares. Los grupos heterocíclicos presentes en los ácidos carboxílicos orgánicos anteriores pueden ser restos de un hetero-compuesto saturado o insaturado, monocíclico o policíclico, que contiene uno o varios heteroátomos, por ejemplo, de furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, tiadiazol, oxadiazol, tiazotriazol, oxatriazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzotiofeno, fenzofurano, indol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzooxazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalacina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, piperidina, imidazolidina, piperidina o piperazina. Estos grupos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos pueden estar sustituidos en cualquier posición arbitraria por uno o varios sustituyentes, tales como átomos de halógeno, grupos hidroxilo, sulfo, mercapto, carboxi, oxo, alquilo, alcoxi, alquiltio, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, alcancóilo, aralcanóilo, arilcarbonilo, alcancóilo, aralcanóilo o arilcarbonilo. Entre estos sustituyentes pueden los grupos hidroxilo, sulfo, mercapto, carboxi y amino estar protegidos por un grupo protector convencional.

5 Las sales de ácido de estos ácidos carboxílicos pueden ser el hidrocioruro, sulfato, fosfato o similar. Los restos alquilo y alcoxi anteriormente mencionados tienen preferentemente 1 - 4, los restos arilo 6 - 10 y los restos alcanóilo 1 - 10 átomos de carbono.

10 Con especial preferencia significa el resto Ac el grupo $Z-CH_2-CO-$, donde Z significa un resto 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo insustituído o una, dos, tres ó cuatro veces sustituido. Los sustituyentes en el resto Z están 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 la sustitución triple en la posición 2, 3 y 5. Sustituyentes preferentes son Cl y Br, además, OH, F, I, NO_2 y NH_2 . En detalle, sean mencionados como restos Z preferentes, además del 1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo insustituído:

15 3,5-dicloro-, 3,5-dibromo-, además 3,5-difluor-, 3,5-diiodo-, 3,5-dinitro-, 3,5-dihidroxi-, 3,5-dimetoxi-, 3,5-diamino-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-nitro-, 3-amino-, 3-hidroxi-, 3-metoxi-, 3-cloro-5-nitro-, 3-bromo-5-nitro-, 3-cloro-5-amino-, 3-bromo-5-amino-, 3-cloro-5-hidroxi-, 3-bromo-5-hidroxi- y 3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilo.

Otros restos Ac preferentes son, por ejemplo, los siguientes:

25 Cianacetilo, D-, L- y DL-mandelilo (α -hidroxifenilacetilo), D-, L- y DL- α -formiloxifenilacetilo, 2- y 3-tienil-acetilo, α -aminofenilacetilo, α -amino-(1,4-ciclohexadienil)-acetilo, α -amino-p-hidroxifenilacetilo, α -metoxiimino-2-furilacetilo, 1-tetrazolilacetilo, 4-piridilmercaptoacetilo, 2,6-dicloro-4-piridilmercaptoacetilo, fenilacetamidino-acetilo, trifluórmecaptoacetilo, α -amino-m-metilsulfamidofenilacetilo, así como los

restos derivados de ellos, donde los grupos NH_2 y/o OH se encuentran en forma protegida. El resto R significa preferentemente un grupo acetoxi. En caso de que signifique -SHet, entonces Het está por un resto heteroaromático, especialmente por un resto de 5 ó 6 miembros monocíclico o policíclico heteroaromático, que presenta uno o varios de los heteroátomos N, O y/o S. Ejemplos adecuados de este grupo son tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoazolilo. El resto heteroaromático puede llevar uno o varios sustituyentes, por ejemplo, uno o varios átomos de halógeno (F, Cl, Br, I), uno o varios grupos nitro, amino, alquilo, cicloalquilo, alquilamino, dialquilamino, oxo, hidroxilo, mercapto, alcoxi, alquiltio, alcanoiloxi, arilo, halógenoarilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonil-alquilo, carboxialquilo, N-alcoxialquilcarbamoilalquilo, alcoxialquilo o alcanoiloxi. Los restos alquilo y alcoxi anteriormente mencionados tienen preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y significan especialmente metilo, etilo, metoxi o etoxi. Los grupos cicloalquilo tienen preferentemente 3 a 6 átomos de carbono, los grupos arilo 6 a 10 átomos de carbono y los grupos alcanoiloxi 1 a 10 átomos de carbono.

Restos Het especialmente preferentes son aquéllos que están conocidos en los derivados de cefalosporina de fórmula I conocidamente eficaces, por ejemplo, 1-metil-tetrazolilo-5, 1,2,3-triazolilo-4 y especialmente 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo-2, además, por ejemplo, 3-metil-1,2,4-tiadiazolilo-5, 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazolilo-2, 5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazolilo-2, tetrazolilo-5, 4-metiloxazolilo-2, 1,3,4-tiadiazolilo-2 ó 1-óxido-piridinio-2.

Como ésteres fácilmente dissociables de los compuestos

de fórmulas I y II sean mencionados, en primer lugar, los ésteres de sililo, especialmente los ésteres de trialquilsililo (donde los grupo alquilo tienen preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, el éster trimetilsililo), además, por ejemplo, los ésteres de terc.butilo, bencilo, benzhidrilo, tricloro-
5 etilo, benzoilmetilo, p-metoxibencilo, metoximetilo o pivaloiloximetilo.

De los productos de partida de fórmula II tienen especialmente preferencia la cefaloesporina C (II, $R = -OCOCH_3$)
10 y sus sales, especialmente sus sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo y de metal pesado, de estas últimas especialmente aquéllas con metales del primero y segundo grupo secundario del sistema periódico, ante todo, el complejo de zinc de la cefaloesporina C.

15 Ejemplos adecuados de los agentes de sililización empleados en la etapa de sililización pueden ser un trialquilhalógenosilano (por ejemplo, clorotrimetilsilano), dialquildihalógenosilano, alquiltrihalógenosilano, hexaalquilciclotrisilazano, octaalquilciclotetrasilazano, trialquilsililacetamida, bis-tri-
20 alquilsililacetamida, dialquilarilhalógenosilano, triarilhalógenosilano, dialquilaralquilhalógenosilano, tridialquilaminoarilhalógenosilano, dialcoxidihalógenosilano, trialcoxihalógenosilano y similares.

Cuando la reacción de sililización se efectúa en presencia de una base, entonces pertenecen a los ejemplos adecuados
25 para estas bases los alcóxidos de metal alcalino (tal como alcóxido sódico o alcóxido potásico) y las bases orgánicas terciarias, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, N-metilpiperazina, dimetilanilina o piridina.

30 La reacción de sililización se puede efectuar general-

mente en un disolvente, por ejemplo, en un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo o diclorometano, o en un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano. La temperatura de reacción se encuentra preferentemente entre -10 y 40° , especialmente entre 15 y 30° . El agente de sililización se emplea preferentemente en una cantidad de 2 ó más moles por 1 mol del compuesto (II). Se da preferencia a emplear el compuesto (II) en forma anhídrido; en otro caso es preferente emplear el agente de sililización en una cantidad tan alta, que se retire el agua que está contenida en el compuesto (II).

Como agente de iminohalogenación son adecuados, preferentemente, los haluros inorgánicos, tales como tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, cloruro tionílico o fosgeno. La iminohalogenación se efectúa generalmente bajo enfriamiento, preferentemente a temperaturas entre -70 y 0° .

El agente de iminoeteración empleado en la etapa de la iminoeteración puede ser un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol bencílico o metoximetanol, o un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico, propóxido sódico, propóxido potásico, butóxido sódico o butóxido potásico. La iminoeteración se logra convenientemente a temperaturas entre -100° y $+100^{\circ}$, especialmente entre -60 y 20° .

En el procedimiento de la presente invención es conveniente conectar a continuación a la etapa de iminoeteración una segunda etapa de sililización bajo las condiciones arriba indicadas. De esta manera se evita la magnitud de las reacciones secundarias indeseadas.

Como agente de acilación en la etapa de acilación a

continuación son adecuados, según la presente invención, los ácidos de fórmula general AcOH, especialmente los ácidos carboxílicos, en los cuales el resto Ac tiene el significado arriba indicado, o sus derivados reactivos.

5 Como derivado reactivo de estos ácidos carboxílicos orgánicos o de sus sales de ácido, se puede presentar un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado o similares. Ejemplos adecuados de éstos son el cloruro de ácido, azida de ácido, un anhídrido de ácido mixto con un
10 ácido, tal como ácido dialquilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, ácido dialquilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, un ácido alquilcarboxílico, los ácidos carboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácido pivalínico,
15 ácido pentánico, ácido isopentánico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacético), un ácido carboxílico aromático (por ejemplo, ácido benzóico), o anhídridos de ácidos simétricos, amidas de ácido con imidazol, imidazol 4-sustituído, dimetilpirazol, triazol o tetrazol, un éster, por ejemplo, éster de
20 cianometilo, éster de metoximetilo, éster de vinilo, éster de propargilo, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de tricloro fenilo, éster de pentaclorofenilo, éster de metansulfonilfenilo, éster de fenilazofenilo, tioéster de fenilo, éster de p-nitrofenilo, tioéster de p-cresilo, tioéster de
25 carboximetilo, éster de piranilo, éster de piridilo, éster de piperidilo, tioéster de 8-quinolilo o ésteres con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida o N-hidroxiftalimida. El derivado adecuado se puede seleccionar arbitrariamente de entre estos compuestos en dependencia del
30 ácido carboxílico orgánico y, en caso dado, ser preparado también

in situ.

Para la obtención de los derivados cefem de fórmula I, que en el resto Ac contienen un grupo amino libre (primario o secundario) o un grupo hidroxilo libre, se emplean convenientemente derivados activados de los correspondientes aminoácidos o hidroxiaácidos, en los cuales los grupos amino o hidroxilo están presentes en forma funcionalmente modificada (protegida o bloqueada).

Grupos protectores adecuados para los derivados de aminoácido activados son los conocidos en la química de los péptidos y las cefalosporinas, por ejemplo, los presentes en forma de enamina de los grupos derivados de los ácidos 1,3-dicarbonílicos (por ejemplo, 1-metil-2-carboetoxi-vinilo) o alcóxicarbonilo (por ejemplo, terc.butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo). Los ácidos α -hidroxilo se pueden presentar en forma de los correspondientes anhídridos internos con CO_2 (1,3-dioxa-ciclopentano-2,4-dionas), los α -aminoácidos en forma de sus anhídridos según Leuch (1,3-oxazolidin-2,5-dionas). Los aminoácidos se pueden emplear también como agentes de acilación en forma de sus hidrocloruros del cloruro de ácido.

En la reacción de acilación se puede agregar un agente de condensación, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonildi-(2-metilimidazol), pentametilencreten-N-ciclohexilimina, difenilceten-N-ciclohexilimina, alcóxiacetileno, 1-alcóxi-1-cloroetileno, trialquilfosfito, etilpolifosfato, isopropilpolifosfato, oxiclóruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro tionílico, cloruro oxalílico,

trifenilfosfina, sal de 2-etil-7-hidroxi-benzisoxazolium, sales intermoleculares de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)-isoxazolium, cloruro de (clorometil)-dimetilamonium y similares.

5 Para la realización de la reacción de acilación se puede agregar una base orgánica, tal como una trialquilamina, N,N-dialquilbencilamina o piridina. La temperatura de reacción en la etapa de acilación no está sometida a ninguna limitación especial; la acilación se efectúa, sin embargo, generalmente a temperaturas entre unos -50 y 30°. En la reacción se puede emplear la mezcla de reacción obtenida en la etapa previa como tal, pero también se puede emplear después de haber sido evaporada bajo presión reducida para retirar el agente de iminohalogenación y el agente de iminoeteración no reaccionados.

10

15 La hidrólisis del compuesto obtenido por la etapa de acilación anteriormente descrita se puede efectuar en forma sencilla vertiendo en agua la mezcla de reacción, que contiene el producto de acilación. Pero también se le puede agregar al agua empleada anteriormente una base (por ejemplo, un hidrógenocarbonato de metal alcalino o trialquilamina) o un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido o ácido acético). El derivado de ácido 7-acilamino-3-cefam-4-carboxílico sustituido en la posición 3 (I) así obtenido se puede aislar según métodos convencionales.

20

25 También se puede transformar un ácido carboxílico I libre 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.

30 Al revés, de una sal o éster obtenido se puede liberar el ácido I, por ejemplo, por solvólisis, especialmente por hidrólisis ácida. Los ésteres de terc.butilo obtenidos con espe-

cial ventaja en la síntesis se disocian, por ejemplo, con ácido trifluoroacético a temperaturas entre 0 y 40°.

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

De las sales de metal alcalino son de especial importancia las sales sódicas y potásicas. Estas se pueden obtener mezclando una solución de un ácido I en un disolvente orgánico con una solución de la sal sódica o 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 así se precipitan o después de agregar éter, se pueden separar por filtración.

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

Los compuestos de fórmula I son, por regla general, conocidos. Siempre que no sean conocidos se pueden emplear en analogía a los derivados de cefem como medicamentos o como productos intermedios.

Como los compuestos I no tienen puntos de fusión exactos se caracterizan convenientemente por otras características

físicas, con especial ventaja por sus espectros infrarrojo. Estos muestran en el espectro infrarrojo la banda de absorción del anillo β -lactama, que se encuentra en $1760 - 1800 \text{ cm}^{-1}$. Se pueden caracterizar, además, por sus espectros de resonancia nuclear y por el cromatograma de capa delgada. Para éste se pueden emplear convenientemente placas terminadas DC de Merck gel de sílice F₂₅₄ (eluyente, por ejemplo, dioxano/agua 85 :15).

Los espectros infrarrojo (IR) indicados en los ejemplos a continuación están registrados en KBr.

10 Ejemplo 1

2,4 g del complejo de zinc de la cefaloesporina C se suspenden en 60 cc de diclorometano absoluto, se mezcla con 7 cc de dimetilánilina y 5,1 cc de clorotrimetilsilano y se agita durante 15 minutos a 20° . De esta manera se disuelve la cefaloesporina. Se enfría a -50° , se mezcla con 3,1 g de PCl_5 y se agita durante una hora a -50° . A continuación se gotean a la misma temperatura 12,7 cc de metanol, se sigue agitando aún durante una hora a -50° y se evapora bajo presión reducida. El residuo se suspende en 60 cc de diclorometano absoluto, se enfría a -30° y se mezcla con 4 cc de trietilamina así como 5 cc de clorotrimetilsilano. Se agita durante 15 minutos a -30° y, a la misma temperatura, se gotea una solución recién preparada de cloruro 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético (obtenido por agitación durante 20 minutos de 1,6 g de ácido 3,5-dicloro-4-piridon-1-acético y 0,55 cc de SOCl_2 en 10 cc de DMF a -20°). Después de agitar durante 1 hora a -30° se vierte bajo agitación en agua, se ajusta con solución de NaHCO_3 a un pH de 6 y las capas se separan. La fase acuosa se fracciona con acetato de etilo, se extrae, reduciéndose el pH mediante adición de ácido clorhídrico lentamente a 1,5. De las fracciones, que se obtienen

a aproximadamente un pH de 3,5, se obtiene por evaporación y recristalización en acetonitrilo el ácido 7-(3,5-dicloro-4-oxo-1,4-dihidro-1-piridilacetamido)-cefaloesporánico; IR: 1760, 1730, 1700, 1670, 1600, 1390, 1220 cm^{-1} .

5 En forma análoga se obtienen con los correspondientes cloruros de 4-piridon-1-acetilo:

ácido 7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, IR: 3430, 1765, 1690, 1645, 1610, 1550, 1405, 1240, 1200 cm^{-1} ;

10 ácido 7-(3-metil-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico

ácido 7-(2,6-dimetil-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico

15 ácido 7-(3-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico

ácido 7-(3-n-butoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico

ácido 7-(3-hidroxí-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico

20 ácido 7-(3-flúor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico

ácido 7-(3-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, IR: 1780, 1735, 1680, 1640, 1550, 1390, 1240 cm^{-1}

25 ácido 7-(3-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, IR: 1780, 1740, 1680, 1635, 1550, 1235 cm^{-1} ;

ácido 7-(3-iodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico

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

30 ácido 7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloesporánico, IR: 1780, 1680, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;

- ácido 7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico,
Sal potásica, IR: 1770, 1620, 1580, 1290, 1240 cm^{-1} ;
- 5 ácido 7-(2,6-dimetil-3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-
acetamido)-cefaloesporánico
- ácido 7-(2,6-dimetil-3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-
acetamido)-cefaloesporánico
- ácido 7-(2,6-dimetil-3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-
acetamido)-cefaloesporánico
- 10 ácido 7-(3-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloes-
poránico, IR: 3300, 1770, 1710, 1680, 1660, 1590, 1560,
1330, 1250, 1230 cm^{-1} ;
- ácido 7-(3,5-dinitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico,
15 Sal potásica, IR: 1780, 1730, 1680, 1620, 1520, 1330, 1230
 cm^{-1} ;
- ácido 7-(3-cloro-5-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetami-
do)-cefaloesporánico
- ácido 7-(3-bromo-5-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetami-
do)-cefaloesporánico
- 20 ácido 7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico, sal sódica, IR: 1770, 1660, 1610, 1380,
1335, 1240 cm^{-1}
- ácido 7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico, IR: 1780, 1730, 1650, 1610, 1530, 1380,
1330, 1230, 1070, 1040 cm^{-1} ;
- 25 ácido 7-(3-cloro-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico, IR: 3410, 1770, 1630, 1560, 1370,
1250 cm^{-1} ;
- 30 ácido 7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-
cefaloesporánico, sal sódica, IR: 3420, 1765, 1625, 1560,
1375, 1260 cm^{-1} ;

- ácido 7-(3-metil-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóránico
- 5 ácido 7-(3-metil-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóránico, IR: 1770, 1740, 1695, 1650, 1610, 1560, 1390, 1270, 1245 cm^{-1} ;
- ácido 7-(3-cloro-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóránico
- ácido 7-(3-bromo-5-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóránico
- 10 ácido 7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridilacetamido)-cefaloespóránico, IR: 1760, 1685, 1630, 1595, 1375, 1220 cm^{-1} ;
- ácido 7-(2,3,5-tricloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóránico, IR: 1785, 1740, 1680, 1625, 1560, 1465, 1440, 1395, 1240, 1170 cm^{-1} ;
- 15 ácido 7-(2,3,5,6-tetraflúor-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóránico, sal sódica, IR: 1770, 1700, 1650, 1615, 1520, 1485, 1400, 1245, 1125 cm^{-1} ;
- ácido 7-(2,3,5,6-tetracloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóránico, IR: 1790, 1730, 1700, 1530, 1400, 1340, 1235, 1040 cm^{-1} ;
- 20 ácido 7-(2,3,5-triflúor-6-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-cefaloespóránico, sal sódica, IR: 3450, 1770, 1685, 1615, 1490, 1405, 1245, 1115, 1035, 970 cm^{-1} .

25 Ejemplo 2

Análogo al ejemplo 1 se obtiene del ácido 7-(5-amino-adipinamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico (obtenible de sal sódica de la cefaloespórina C y sal sódica del 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol en agua a 70°) y un anhídrido de ácido mixto, que se ha obtenido en forma convencional de 6,7 g de ácido 3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-

30

1-piridilacético y 6 g de cloruro tricloroacetílico, el ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico. IR: 1770, 1690, 1640, 1590, 1380 y 1220 cm^{-1} .

5 En forma análoga se obtiene con los correspondientes anhídridos de ácido mixtos o hidroccloruros de cloruro de ácido, que se obtienen de ácido 4-piridon-1-acético, 3-cloro-, 3,5-dibromo-, 3-bromo-5-nitro-, 3-cloro-5-nitro-, 3-bromo-5-amino-, 3-cloro-5-amino-, 6 3-bromo-5-cloro-4-piridon-1-acético:

10 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1760, 1685, 1640, 1605, 1545, 1395, 1380, 1365, 1200 cm^{-1} ;

15 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1780, 1700, 1640, 1550, 1380, 1220 cm^{-1} ;

20 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1690, 1620, 1590, 1390, 1360, 1220 cm^{-1} ;

ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1770, 1695, 1650, 1620, 1375, 1330, 1230 cm^{-1} ;

25 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1765, 1660, 1620, 1385, 1330, 1235 cm^{-1} ;

- ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1780, 1680, 1600, 1560, 1470, 1370, 1280, 1250, 1200 cm^{-1} ;
- 5 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1780, 1670, 1590, 1555, 1460, 1365, 1270, 1245, 1190 cm^{-1} ;
- 10 ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1770, 1690, 1620, 1390, 1235 cm^{-1} .

Análogo se obtiene de los correspondientes ácidos 7-(5-amino-adipinamido)-3-HetSCH₂-3-cefem-4-carboxílicos:

- 15 Acido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1755, 1680, 1640, 1610, 1405, 1370, 1205 cm^{-1} ;
- ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1770, 1690, 1630, 1530, 1360, 1200 cm^{-1} ;
- 20 ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1770, 1690, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;
- 25 ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1765, 1630, 1600, 1390, 1360, 1220 cm^{-1} ;
- ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1660, 1610, 1570, 1390, 1360, 1210 cm^{-1} ;

- ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1755, 1680, 1620, 1595, 1385, 1355, 1220 cm^{-1} ;
- 5 ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1770, 1660, 1620, 1335, 1240, 1180 cm^{-1} ;
- 10 ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1765, 1650, 1610, 1365, 1330, 1230 cm^{-1} ;
- 15 ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 3415, 1780, 1670, 1590, 1560, 1470, 1405, 1365, 1270, 1240, 1180 cm^{-1} ;
- 20 ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1780, 1680, 1600, 1560, 1475, 1400, 1370, 1280, 1250, 1190 cm^{-1} ;
- 25 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1780, 1695, 1640, 1550, 1365, 1295, 1220 cm^{-1} ;
- 30 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1765, 1685, 1590, 1485, 1362, 1295, 1225 cm^{-1} ;
- ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1675, 1625, 1595, 1475, 1360, 1290, 1220 cm^{-1} ;

- ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1770, 1680, 1630, 1610, 1400, 1365, 1300, 1230 cm^{-1} ;
- 5 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-cloro-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1765, 1655, 1615, 1365, 1330, 1290, 1230 cm^{-1} ;
- 10 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, IR: 1770, 1700, 1650, 1620, 1530, 1370, 1335, 1300, 1235 cm^{-1} ;
- 15 ácido 3-(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1780, 1680, 1605, 1560, 1365, 1280, 1245, 1200 cm^{-1} ;
- 20 ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1755, 1675, 1580, 1470, 1380, 1345, 1210 cm^{-1} ;
- ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1680, 1620, 1590, 1380, 1350, 1210 cm^{-1} ;
- 25 ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-diodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1675, 1605, 1345, 1200 cm^{-1} ;
- 30 ácido 3-(tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;

- ácido 3-(tetrazolil-5-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;
- 5 ácido 3-(1,2,3-triazolil-4-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1680, 1630, 1590, 1360, 1220 cm^{-1} ;
- ácido 3-(1,2,3-triazolil-4-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1620, 1590, 1390, 1360, 1220 cm^{-1} ;
- 10 ácido 3-(1,2,3-triazolil-4-mercaptometil)-7-(3,5-diiodo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1670, 1620, 1360, 1220 cm^{-1} ;
- ácido 3-(1,2,3-triazolil-4-mercaptometil)-7-(3-bromo-5-amino-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, IR: 1770, 1685, 1655, 1600, 1550, 1270, 1240, 1190 cm^{-1} ;
- 15 ácido 3-(4-metiloxazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica
- 20 ácido 3-(4-metiloxazolil-2-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica,
- ácido 3-(1-oxidopiridinio-2-mercaptometil)-7-(3,5-dibromo-1,4-dihidro-4-oxo-1-piridil-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal potásica, IR: 1760, 1680, 1620, 1580, 1470, 1350, 1220 cm^{-1} .
- 25

Ejemplo 3

Análogo al ejemplo 1 se obtiene del complejo de zinc de la cefaloesporina C:

30 con cloruro cianacético: el ácido 7-(cianacetamido)-cefaloes-

poránico;

con cloruro 2-tienilacetílico: el ácido 7-(2-tienilacetamido)-cefaloesporánico; sal sódica, espectro ultravioleta (en metanol/isopropanol): λ_{\max} 236 nm (ϵ 12 950), escalón en 260 nm

5 (ϵ 9 350);

con cloruro 4-piridilmercapto-acetílico: el ácido 7-(4-piridilmercaptoacetamido)-cefaloesporánico;

con cloruro trifluórmetilmercapto-acetílico: el ácido 7-trifluórmetilmercapto-acetamido-cefaloesporánico, p.f. 139° (descomposición);

10

con cloruro N-terc.butoxicarbonil-2-(3-metansulfonilamidofenil)-D-glicílico: el ácido 7- \overline{D} -N-terc.butoxicarbonil-2-(3-metansulfonilamidofenil)-glicinamido-cefaloesporánico, p.f. 83 - 84° (descomposición);

15

con cloruro 3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-on-4-acetílico: el ácido 7-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-on-4-acetamido)-cefaloesporánico, sal sódica, descomposición a 215 - 220° (oscurece por encima de unos 160°).

Ejemplo 4

20

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de los correspondientes ácidos 3-HetCH₂S-7-(5-aminoadipinamido)-3-cefem-4-carboxílicos:

con ácido anhídrido-0-carboximandélico: el ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-D-mandelamido-3-cefem-4-carboxílico,

25

sal sódica, pKa 5,2;

con cloruro D-0-formil-mandelílico: el ácido 3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-7-(D-0-formilmandelamido)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica, p.f. 182 - 184°;

con hidrocioruro de cloruro D-(-)-p-hidroxifenilglicílico:

30

el ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(D- α -

amino- α -p-hidroxifenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico;
ácido 3-(1,2,3,-triazolil-5-mercaptometil)-7-(D- α -amino- α -p-
hidroxifenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. $> 200^{\circ}$
(descomposición);

- 5 con cloruro 1-tetrazolil-acetílico: ácido 3-(5-metil-1,3,4-tia-
diazolil-2-mercaptometil)-7-(1-tetrazolilacetamido)-3-cefem-4-
carboxílico, p.f. 198 - 200 $^{\circ}$ (descomposición);
ácido 3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-7-(1-tetrazolil-
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

10 Ejemplo 5

2,4 g del complejo de zinc de la cefaloesporina C
se suspenden en 60 cc de diclorometano absoluto, se mezcla con
5,3 g de trimetilsililacetamida y se agita durante 15 minutos
a 20 $^{\circ}$. Se enfría a -50 $^{\circ}$, durante 30 minutos se introduce fosge-
15 no, después durante 30 minutos nitrógeno y se agita aún durante
una hora a -50 $^{\circ}$. A continuación se gotean a la misma temperatura
12,7 cc de etanol, se agita aún durante una hora a -50 $^{\circ}$ y se
evapora bajo presión reducida. El residuo se suspende en 60 cc
de diclorometano absoluto, se enfría a -30 $^{\circ}$ y se mezcla con 4 cc
20 de trietilamina, así como 5 cc de clorotrimetilsilano. Se agita
durante 15 minutos a -30 $^{\circ}$ y, a la misma temperatura, se gotea
una solución recién preparada de anhídrido de ácido fórmico-áci-
do acético (preparada por goteo de 2 cc de anhídrido acético
a 10 cc de ácido fórmico al 98 % a -10 $^{\circ}$). Se elabora análogo
25 al ejemplo 1 y se obtiene el ácido 7-formamido-cefaloesporánico,
p.f. 135 - 137 $^{\circ}$.

Ejemplo 6

Se trabaja análogo al ejemplo 1, en la etapa de imino-
halogenación se emplean, sin embargo, sólo 1,04 g de PCl₅ y se

obtiene el ácido 7-(3,5-dicloro-4-oxo-1,4-dihidro-1-piridilacetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 7

5 2,4 g del complejo de zinc de la cefaloesporina C se suspenden en 60 cc de cloroformo absoluto, se mezcla con trietilamina y 5,1 cc de cloro-trimetilsilano y se agita durante 15 minutos a 20°. Se enfría a -50°, se mezcla con 3,1 g de PCl₅ y se agita durante 1 hora a -50°. A continuación se gotean a la misma temperatura 2,0 cc de metanol, se agita aún durante 10 una hora a -40° y a -30° se agrega una solución recién preparada de cloruro 4-piridon-1-acetílico (obtenida por agitación durante 20 minutos de 1,1 g de ácido 4-piridon-1-acético y 0,55 cc de SOCl₂ en 10 cc de DMF a -20°). Se elabora análogo al ejemplo 1 y se obtiene el ácido 7-(4-oxo-1,4-dihidro-1-piridilacetamido)-15 cefaloesporánico.

Ejemplo 8

20 Se elabora análogo al ejemplo 1, pero en lugar del complejo de zinc se emplea una cantidad equivalente de la sal sódica de la cefaloesporina C y se obtiene el mismo producto, el ácido 7-(3,5-dicloro-4-oxo-1,4-dihidro-1-piridilacetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 9

Se trabaja análogo al ejemplo 1, pero la elaboración se realiza como sigue:

25 La solución de diclorometano obtenida después de la acilación se introduce y agita en 2 litros de éter. El material precipitado se disuelve en poco agua y se cromatografía sobre

5 Fractogel [®] PGM 2000 (dimetacrilatos polimerizados de alquilen-
glicoles). Las fracciones puras obtenidas según control cromato-
gráfico de capa delgada se recogen y se secan por congelación.
Se obtiene el ácido 7-(3,5-dicloro-4-oxo-1,4-dihidro-1-piridil-
acetamido)-cefaloesporánico.

Ejemplo 10

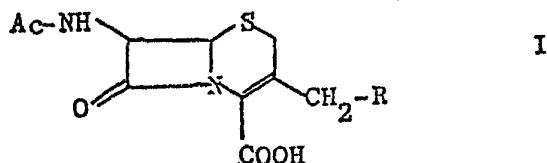
Se trabaja análogo al ejemplo 1, pero la elaboración
se efectúa como sigue:

10 La solución de diclorometano obtenida después de la
acilación se introduce y agita en 2 litros de éter. El material
precipitado se disuelve en acetona, se filtra claro y hasta la
precipitación total se agrega hexanoato sódico sólido. El sólido
precipitado se separa por centrifugación. La sal sódica del
15 ácido 7-(3,5-dicloro-4-oxo-1,4-dihidro-1-piridilacetamido)-
cefaloesporánico en bruto así obtenida se recristaliza en meta-
nol.

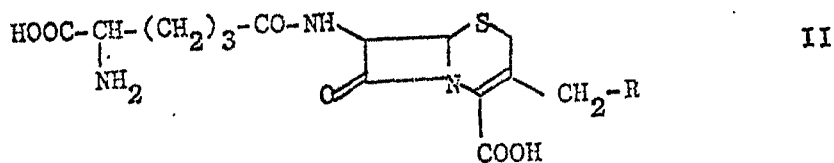
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
principio fundamental.

REIVINDICACIONES

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



5 donde Ac significa un grupo acilo, R significa $-\text{OCOCH}_3$ ó $-\text{SHet}$
y Het significa un resto heteroaromático, así como de sus ésteres fácilmente dissociables y de las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos por reacción consecutiva de un derivado de la cefaloesporina C con un agente de sililización,
10 un agente de iminohalogenación, un agente de iminoeteración y un agente de acilación, así como hidrólisis a continuación, caracterizado porque como derivado de la cefaloesporina C se emplea un compuesto de fórmula general II



15 donde R tiene el significado arriba indicado, o un éster fácilmente dissociable, o una sal de uno de estos compuestos.

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

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

12 JUN. 1978

Madrid,

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

L. M. GÓMEZ ACEROS Y POMBO
p. p. Firmador L. Suarez Diaz

